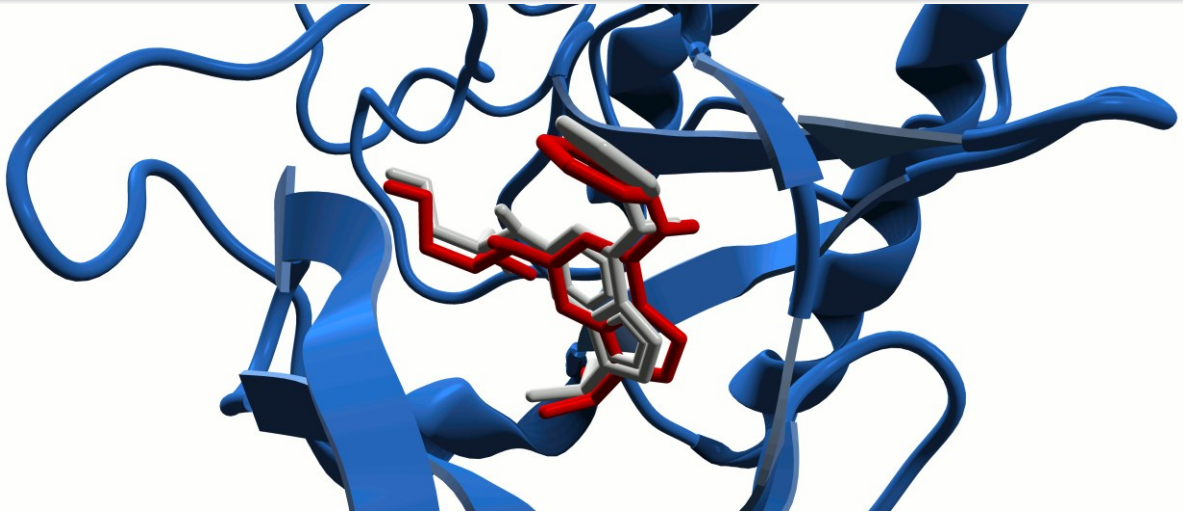
Aprendizado de Máquina Supervisionado II

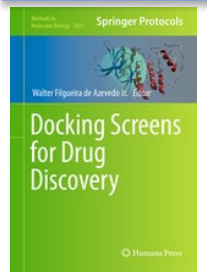
Prof. Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.

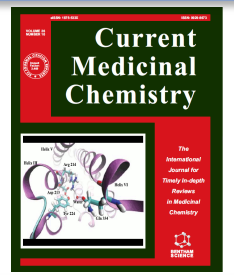
walter@azevedolab.net

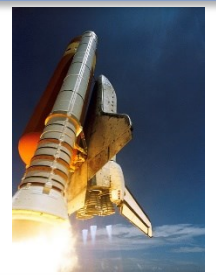
Biography 01♥
Biography 02♥
Biography 03♥
Biography 04♥



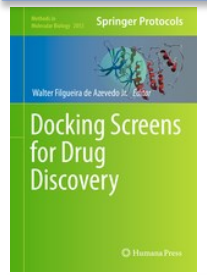
Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) for the Current Drug Targets ISSN: 1873-5592
Section Editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the Current Medicinal Chemistry ISSN: 1875-533X

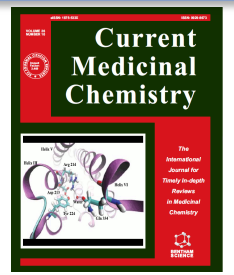


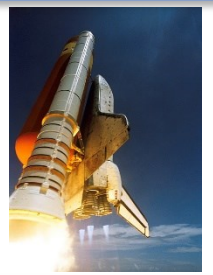




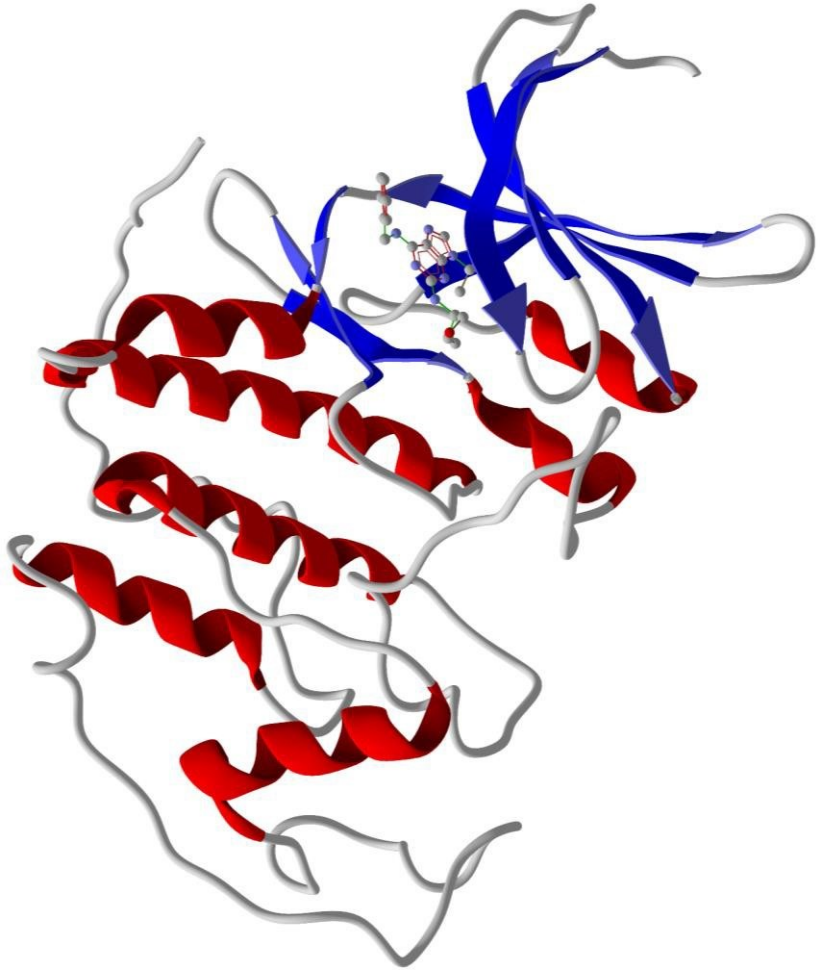
Conteúdo







Resumo



A quinase dependente de ciclina 2 (*cyclin-dependent kinase 2*, CDK2) está envolvida no ciclo celular. Foi identificada em aproximadamente 50 % dos tumores cancerígenos uma mutação no gene que codifica a proteína p53. Esta proteína é um fator de transcrição da proteína p21, uma proteína inibidora de CDK2. A inibição da CDK2 suspende a progressão do ciclo celular e pode levar à apoptose. No caso de células cancerígenas, a inibição da CDK2 evita a propagação do tumor. A partir desse conhecimento, começou-se a investigar a interação da CDK2 com inibidores não proteicos, como a molécula de roscovitina mostrada em complexo com a CDK2 na figura ao lado. Na aula de hoje, veremos simulações de docagem molecular contra essa proteína.

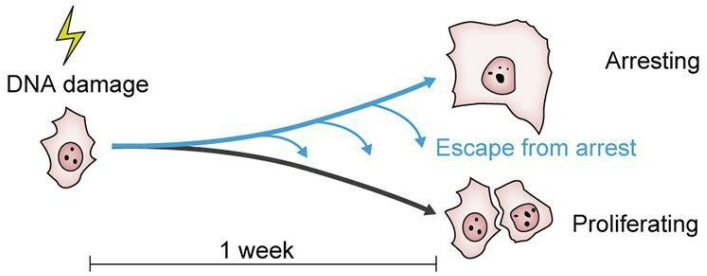
Palavras-chave: *Docking*, *molecular Docking*, docagem, docagem molecular, p53, p21, *cyclin-dependent kinase 2*, CDK2, roscovitina, câncer, fármacos, inibidores, bolsão de ligação de ATP, Molegro Virtual Docker.

Estrutura da CDK2 em complexo com Roscovitina. **Referência:** De Azevedo WF, Leclerc S, Meijer L, Havlicek L, Strnad M, Kim SH. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. Eur J Biochem. 1997;243(1-2):518-26. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.0518a.x..

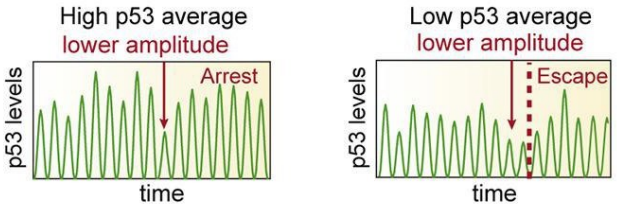
CDK2

Dano ao DNA (como aquele devido à exposição à radiação ultravioleta) leva à expressão da proteína p53 que ativa a produção da proteína p21. A CDK2 é inibida pela p21.

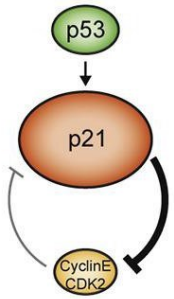
Single cell division profiling

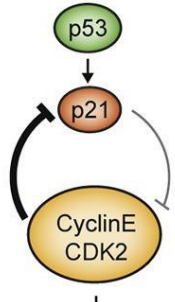


Fluctuating p53 signaling

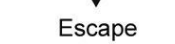


Bistable switch





Outcome



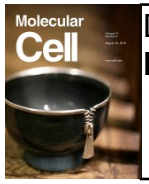


Diagrama esquemático mostrando a reação ao dano ao DNA (Reyes et al., 2018).
Fonte: https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1097276518305069-fx1_lrg.jpg

CDK2

A partir da identificação da importância da inibição da CDK2 para a indução da apoptose, houve um grande interesse no estudo de inibidores químicos desta enzima, com o objetivo de identificar um novo fármaco contra câncer.

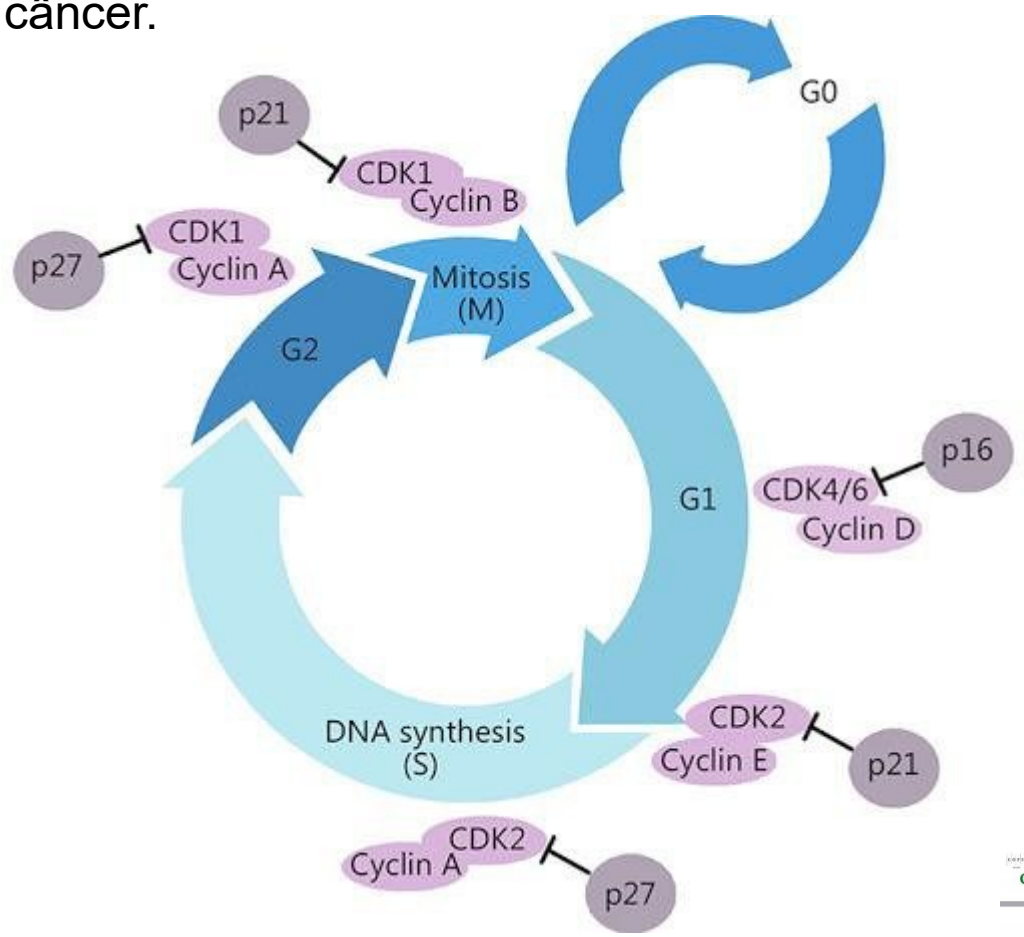
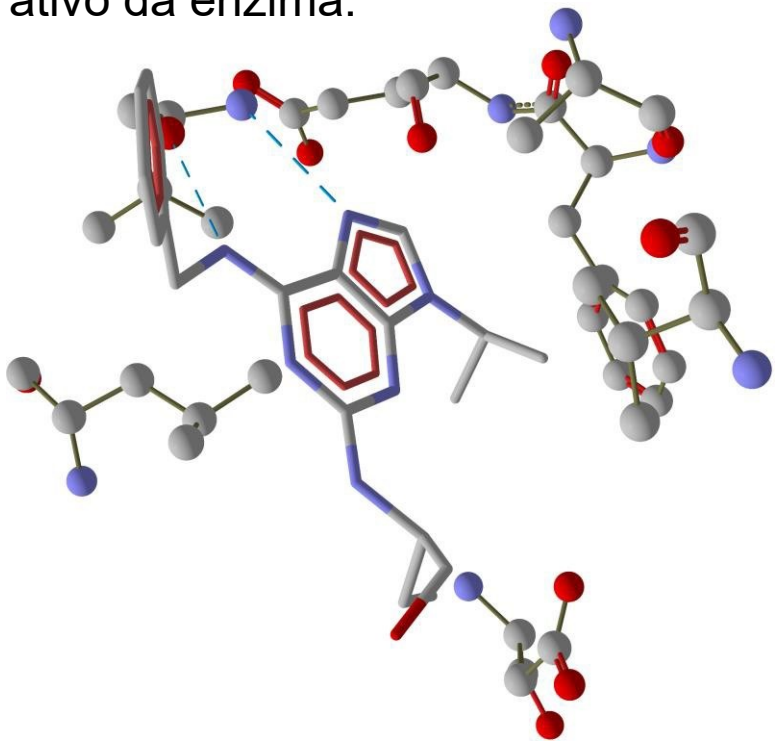


Diagrama esquemático mostrando a participação da CDK2 no ciclo celular (Bai *et al.*, 2017).
Fonte: http://www.cancerbiomed.org/index.php/cocr/article/viewFile/1070/1194/3235

CDK2

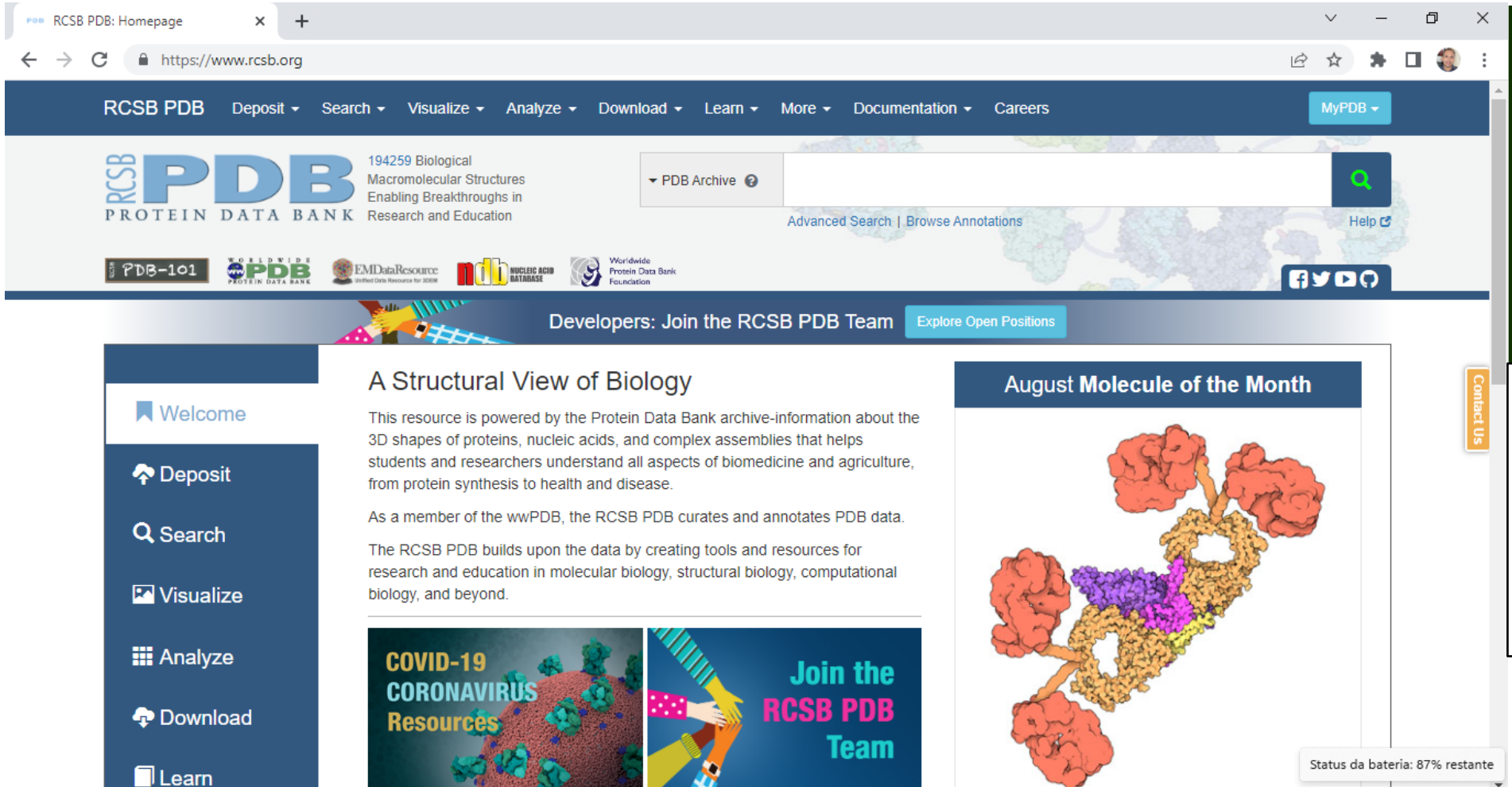
- Inibidores competitivos com ATP impendem a ligação desta ao sítio ativo da CDK2, levando à sua inibição química. A molécula de roscovitine é um inibidor de CDK2, abaixo vemos sua interação intermolecular com o sítio ativo da enzima.

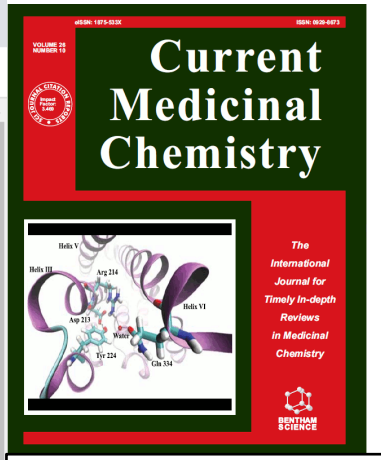


Zoom do sítio ativo da CDK2 em complexo com Roscovitina. **Referência:** De Azevedo WF, Leclerc S, Meijer L, Havlicek L, Strnad M, Kim SH. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. Eur J Biochem. 1997;243(1-2):518-26. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.0518a.x..

Download da Estrutura do Protein Data Bank

Abaixo temos a página de entrada do site do Protein Data Bank (PDB). Esta base de dados disponibiliza a informação estrutural sobre todas biomoléculas que tiveram sua estrutura tridimensional resolvida, o que permite seu uso para busca de fármacos.

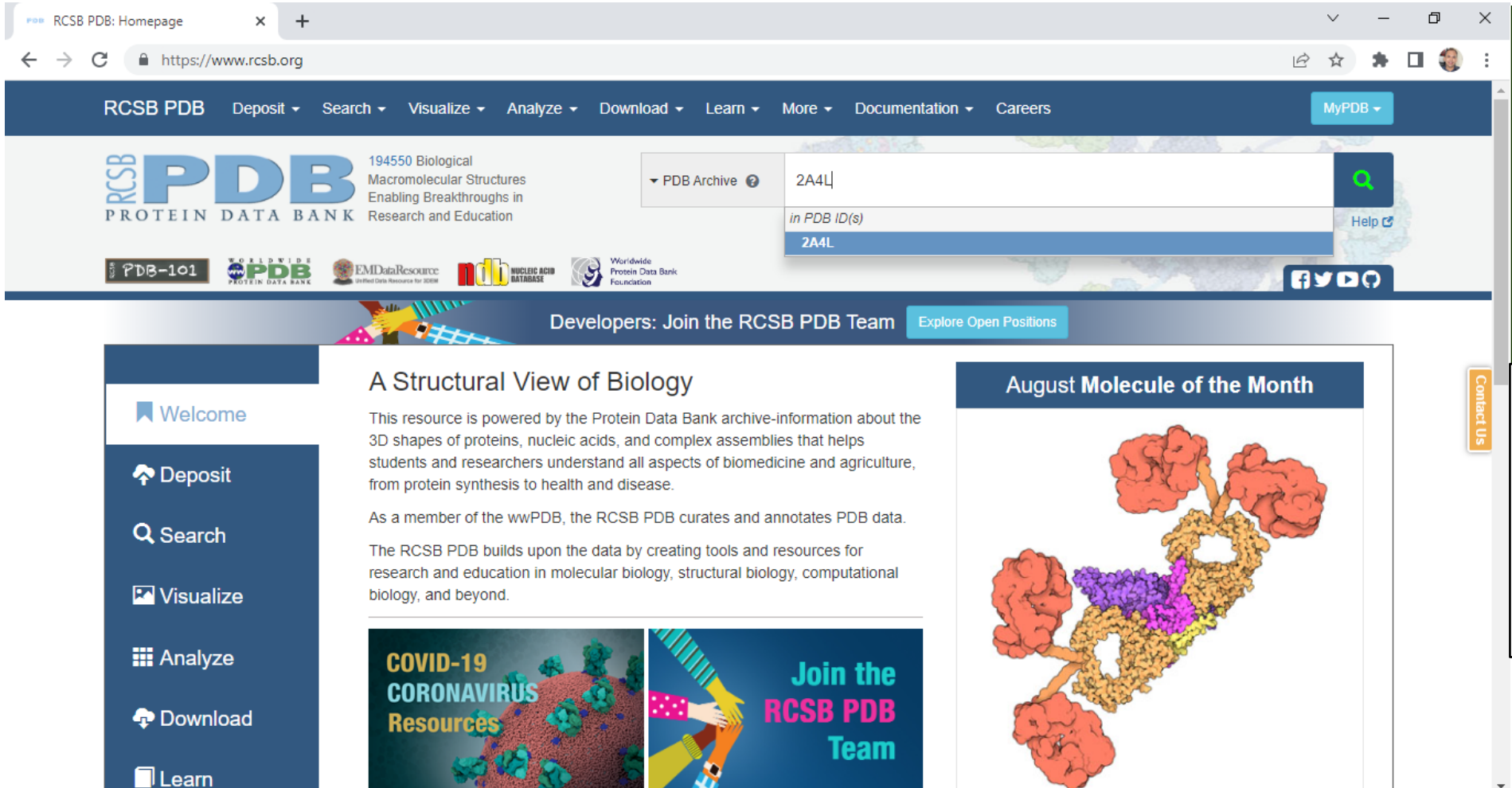




Referência: Veit-Acosta M, de Azevedo Junior WF. The Impact of Crystallographic Data for the Development of Machine Learning Models to Predict Protein-Ligand Binding Affinity. Curr Med Chem. 2021; 28(34):7006-7022. doi: 10.2174/0929867328666210210121320

Download da Estrutura do Protein Data Bank

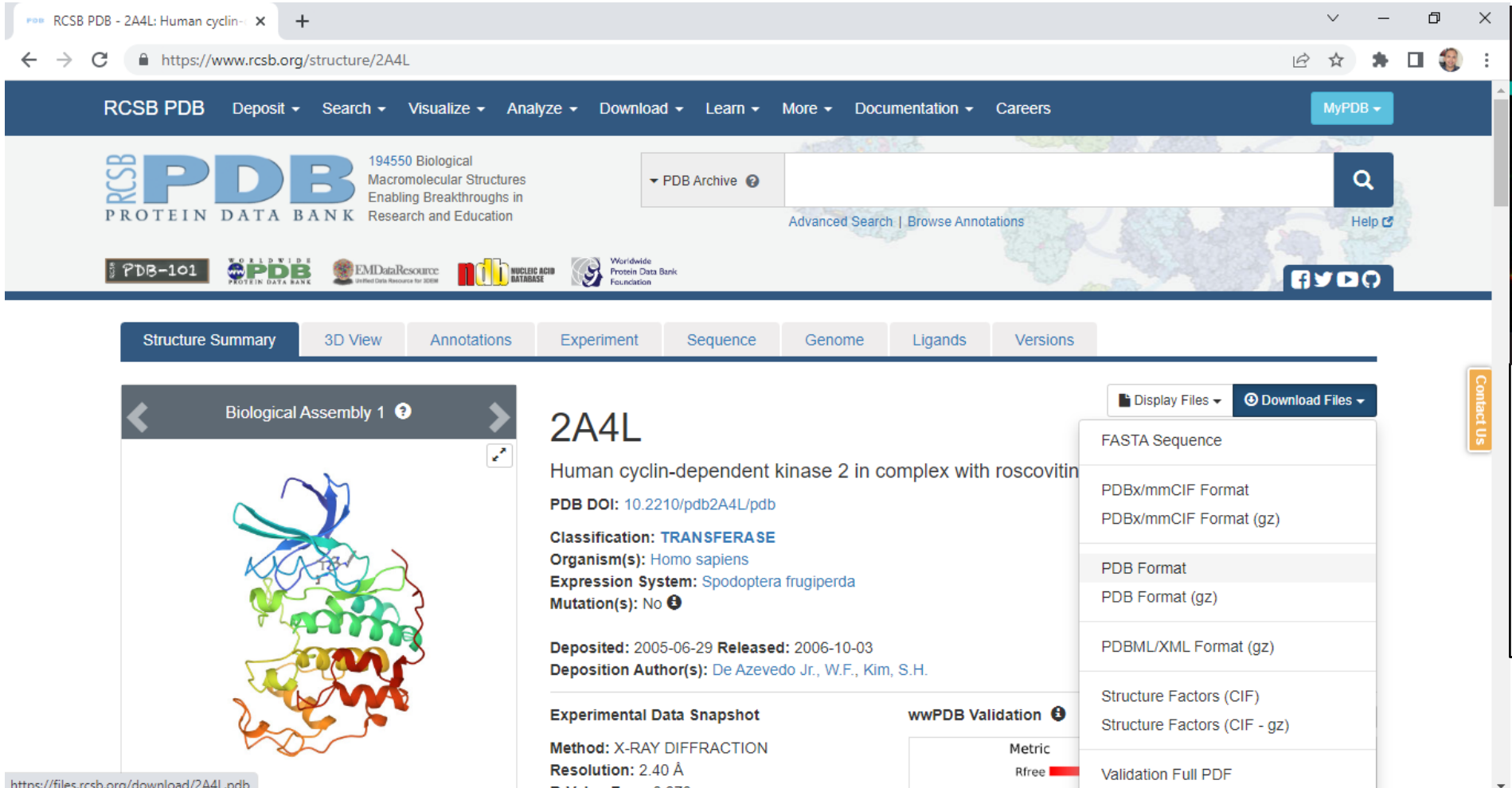
- Podemos baixar as coordenadas atômicas (código de acesso PDB 2A4L).

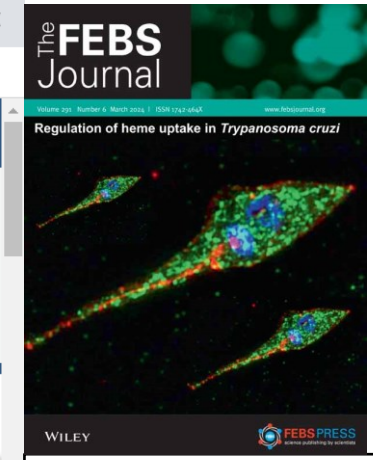


Referência: Veit-Acosta M, de Azevedo Junior WF. The Impact of Crystallographic Data for the Development of Machine Learning Models to Predict Protein-Ligand Binding Affinity. Curr Med Chem. 2021; 28(34):7006-7022. doi: 10.2174/0929867328666210210121320

Download da Estrutura do Protein Data Bank

Na página da estrutura 2A4L clicamos em *Download Files->PDB Format*, como mostrado abaixo. Depois escolhemos a pasta onde será salvo o arquivo PDB.

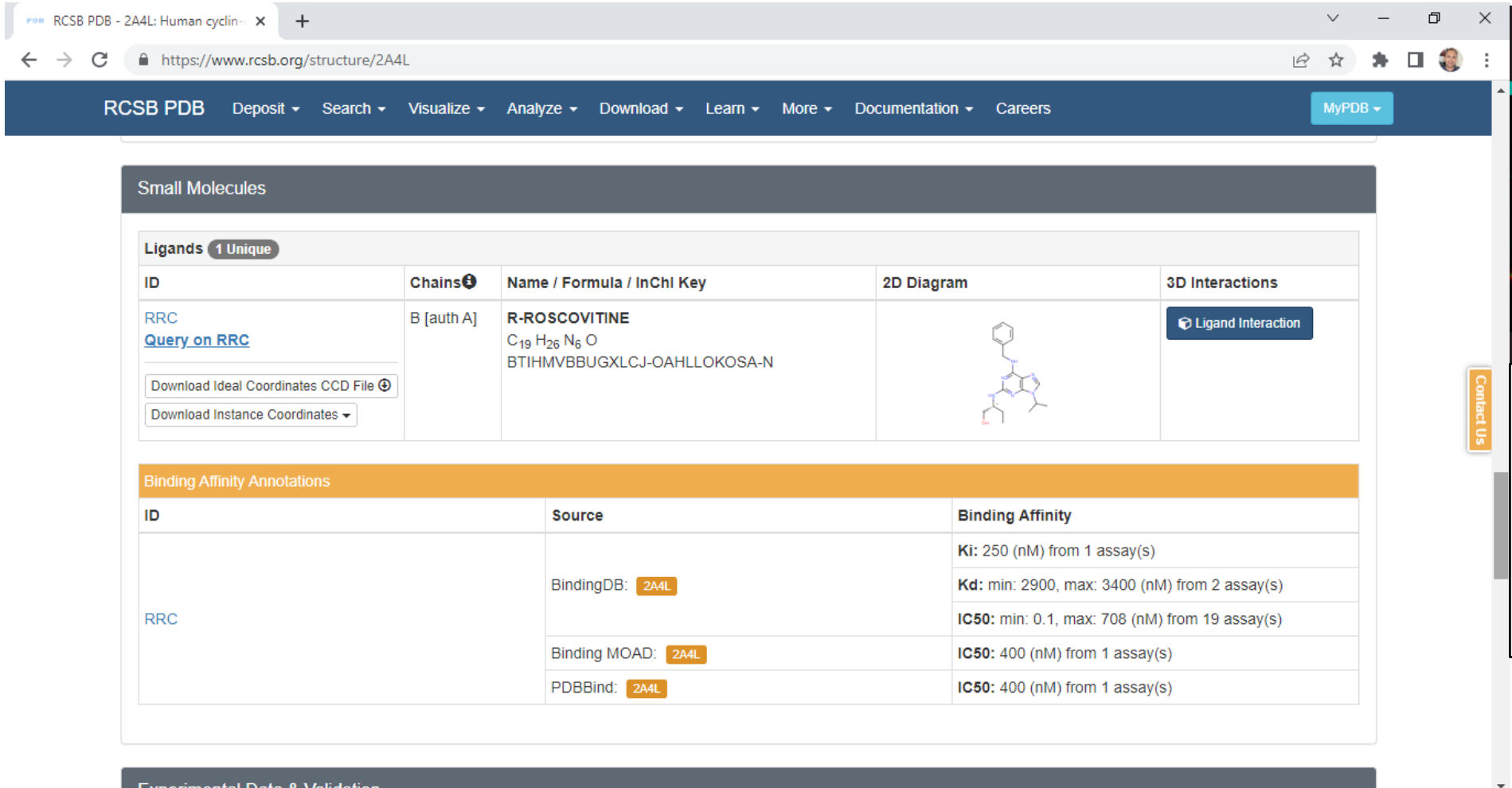


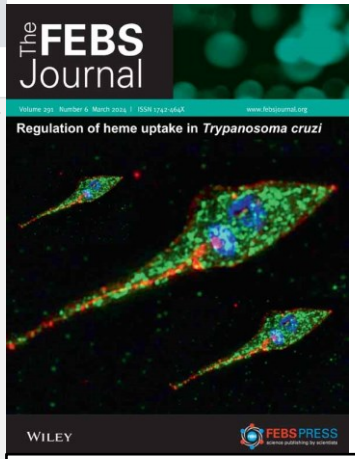


Referência: De Azevedo WF, Leclerc S, Meijer L, Havlicek L, Strnad M, Kim SH. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. Eur J Biochem. 1997;243(1-2):518-26. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.0518a.x.

Download da Estrutura do Protein Data Bank

Antes de proceder com a simulação de docagem molecular, podemos verificar na página do PDB as informações do ligante, basta rolarmos a página. O ligante que usaremos na simulação é o RRC, mostrado abaixo.

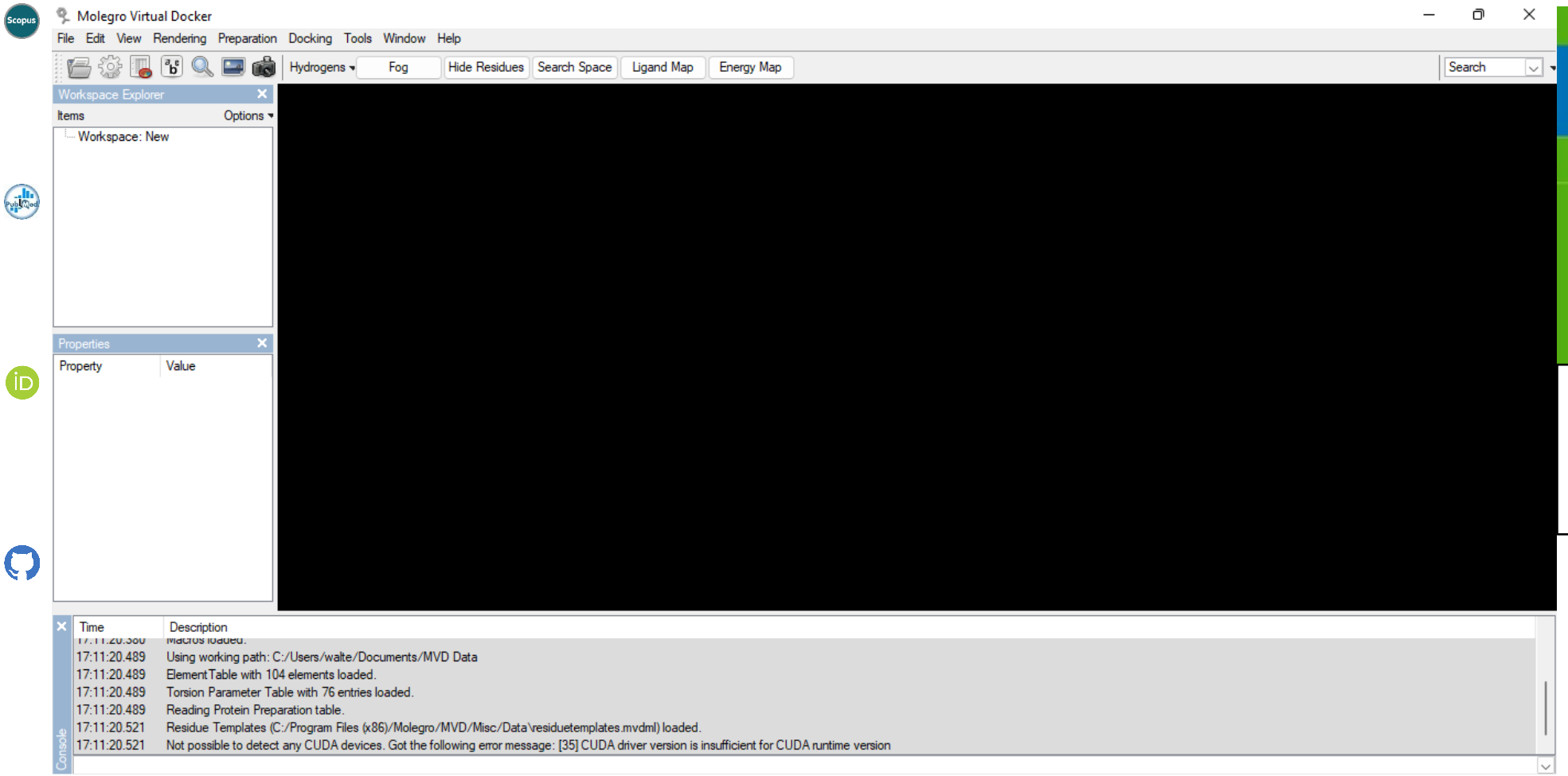


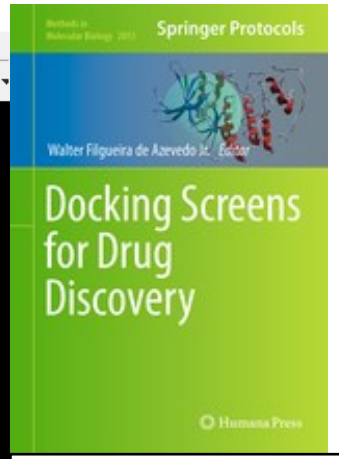


Referência: De Azevedo WF, Leclerc S, Meijer L, Havlicek L, Strnad M, Kim SH. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. Eur J Biochem. 1997;243(1-2):518-26. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.0518a.x.

Docagem Molecular com o MVD

Supondo que você tem o programa MVD (*Molegro Virtual Docker*) instalado e rodando no seu computador. Depois de clicar no ícone do MVD, você terá a janela aberta abaixo.

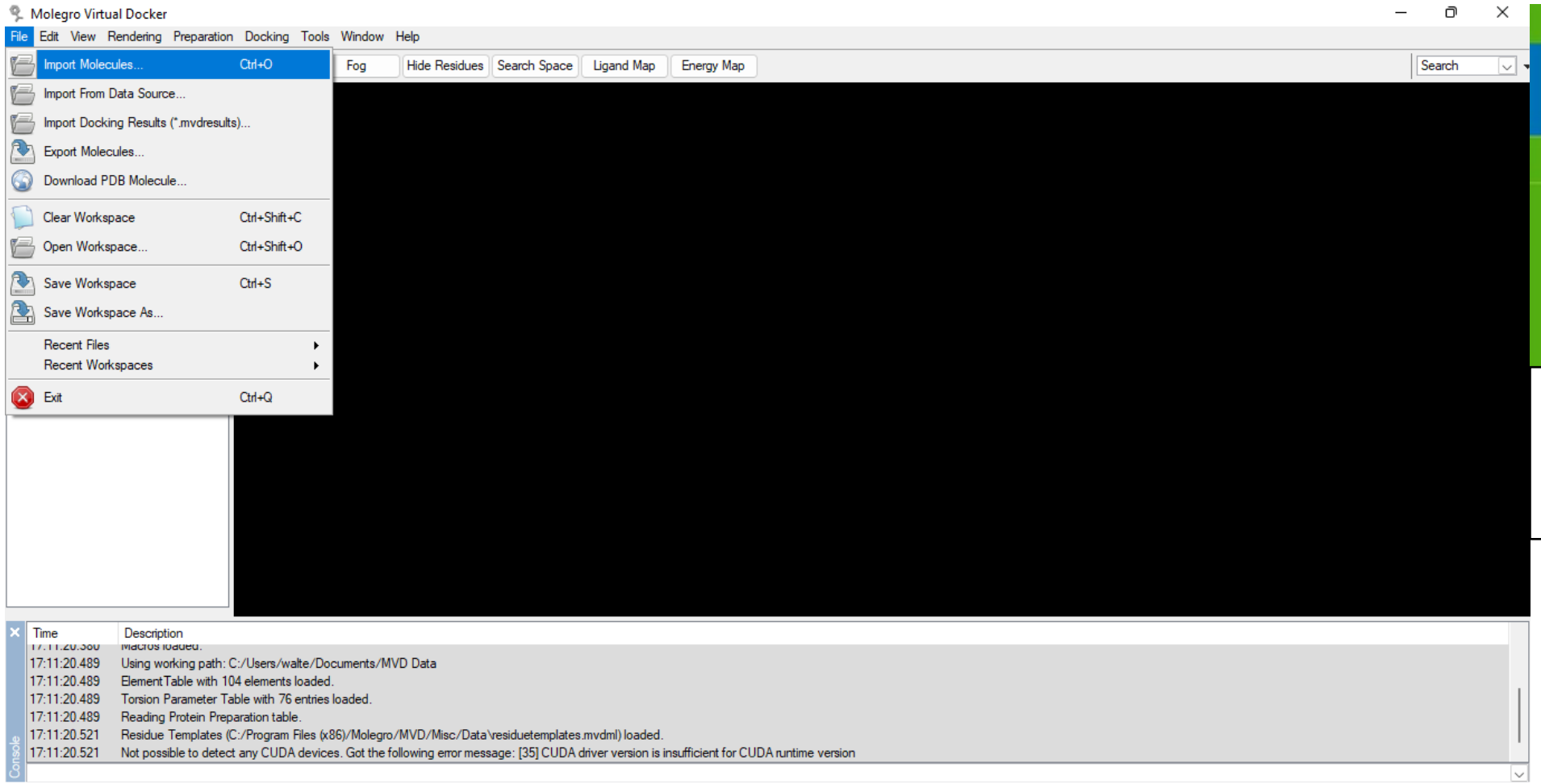


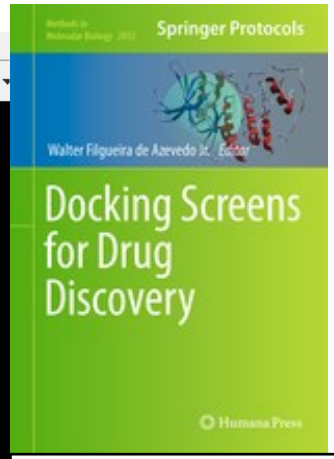


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Procederemos com a verificação do protocolo de docagem, ou seja, veremos se o programa MVD é capaz de recuperar a posição do ligante. Para carregar o PDB, clicamos em *File->Import Molecules*...

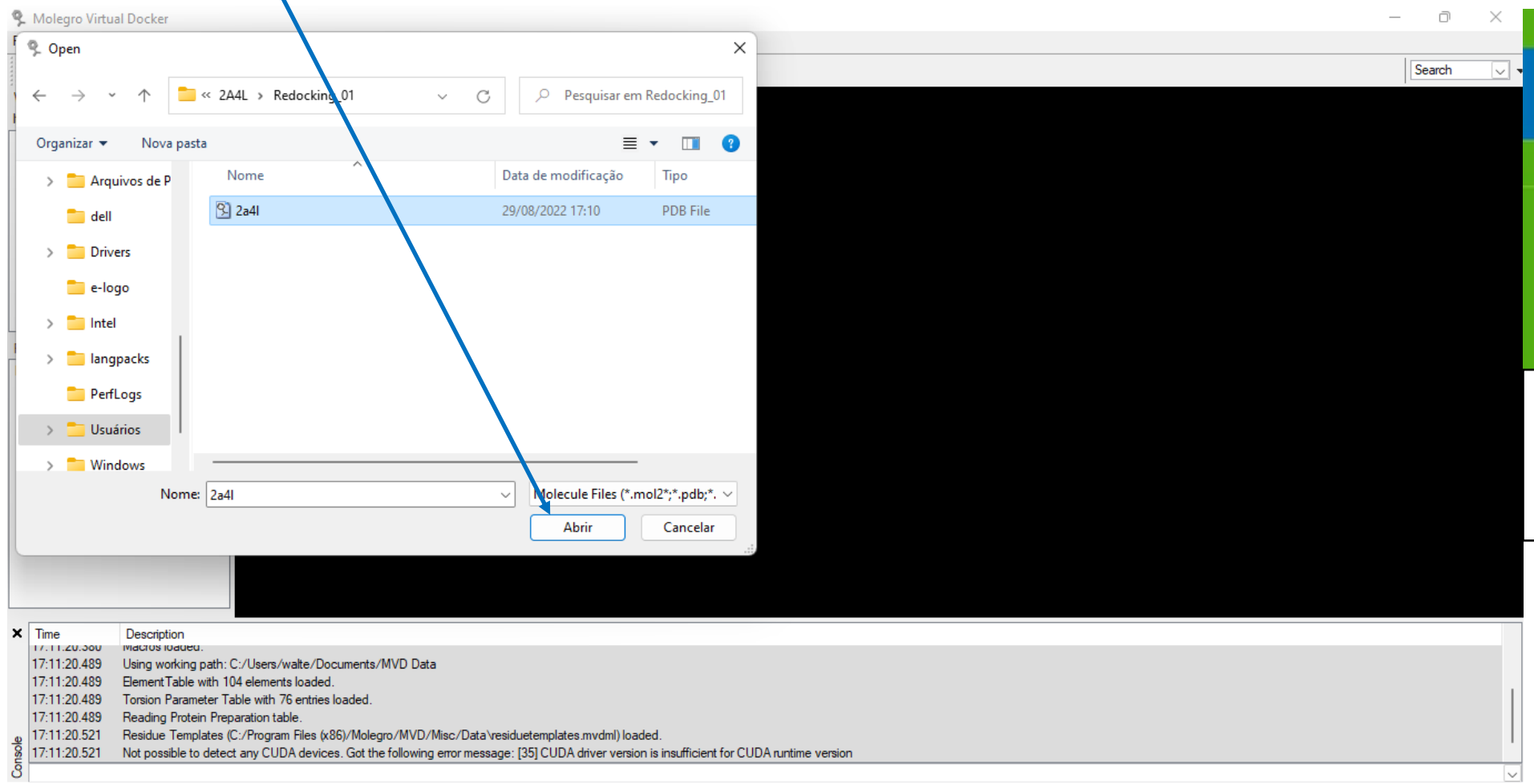


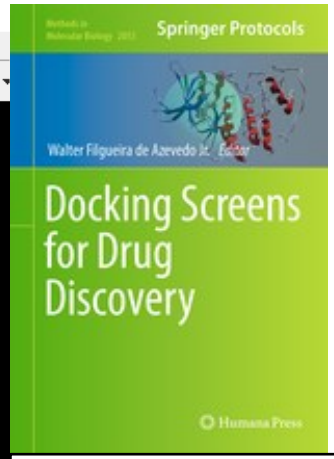


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Em seguida procuramos a pasta onde temos o arquivo PDB da estrutura (2A4L) e clicamos no arquivo PDB e no botão Abrir.

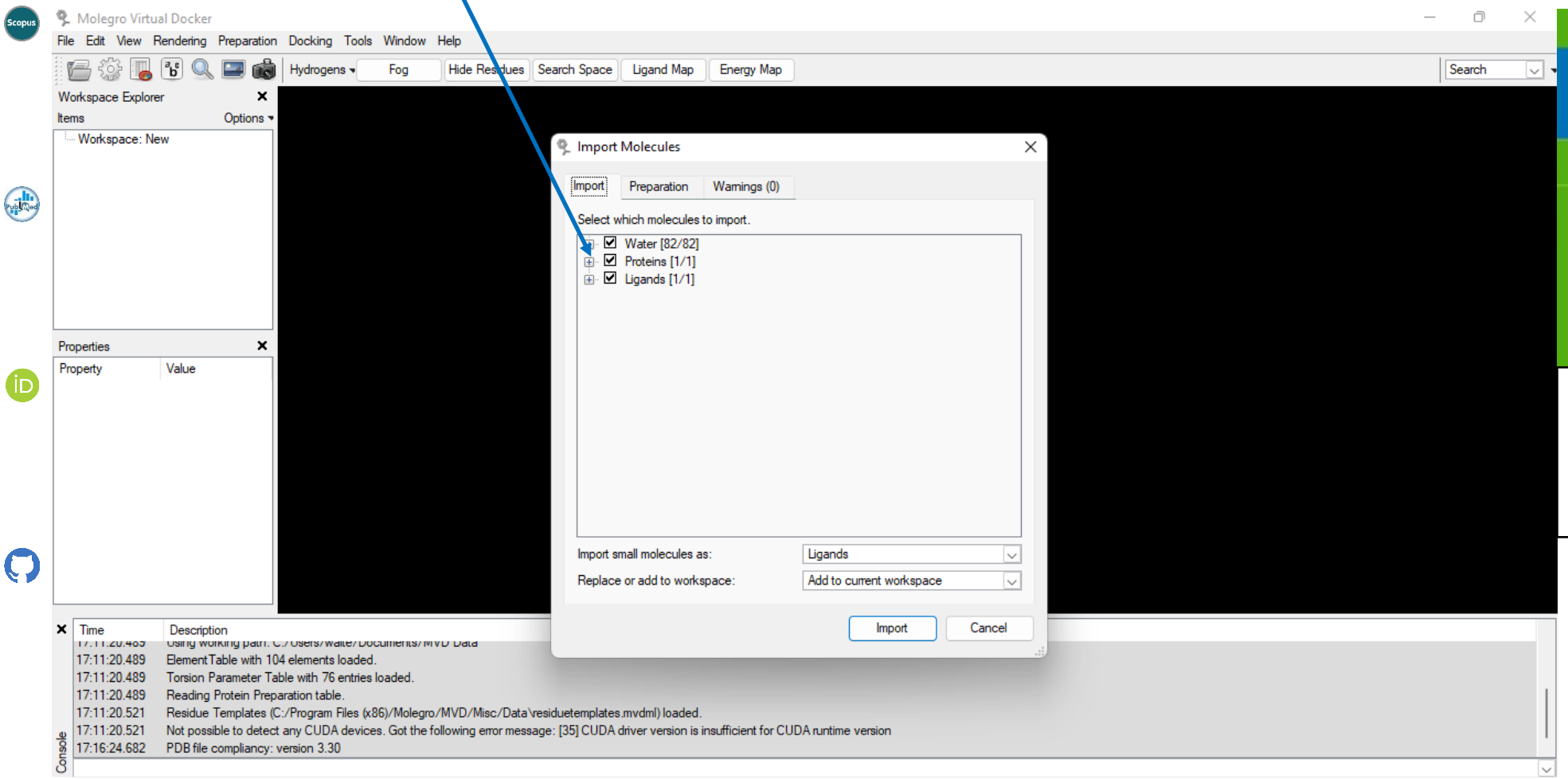


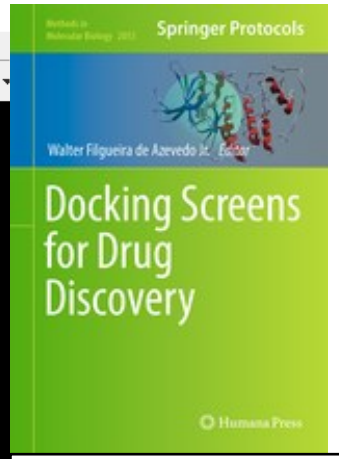


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Na nova janela, temos o conteúdo do arquivo PDB, neste caso 82 moléculas de água, uma proteína (cadeia polipeptídica ou trecho) e um ligante (RRC).

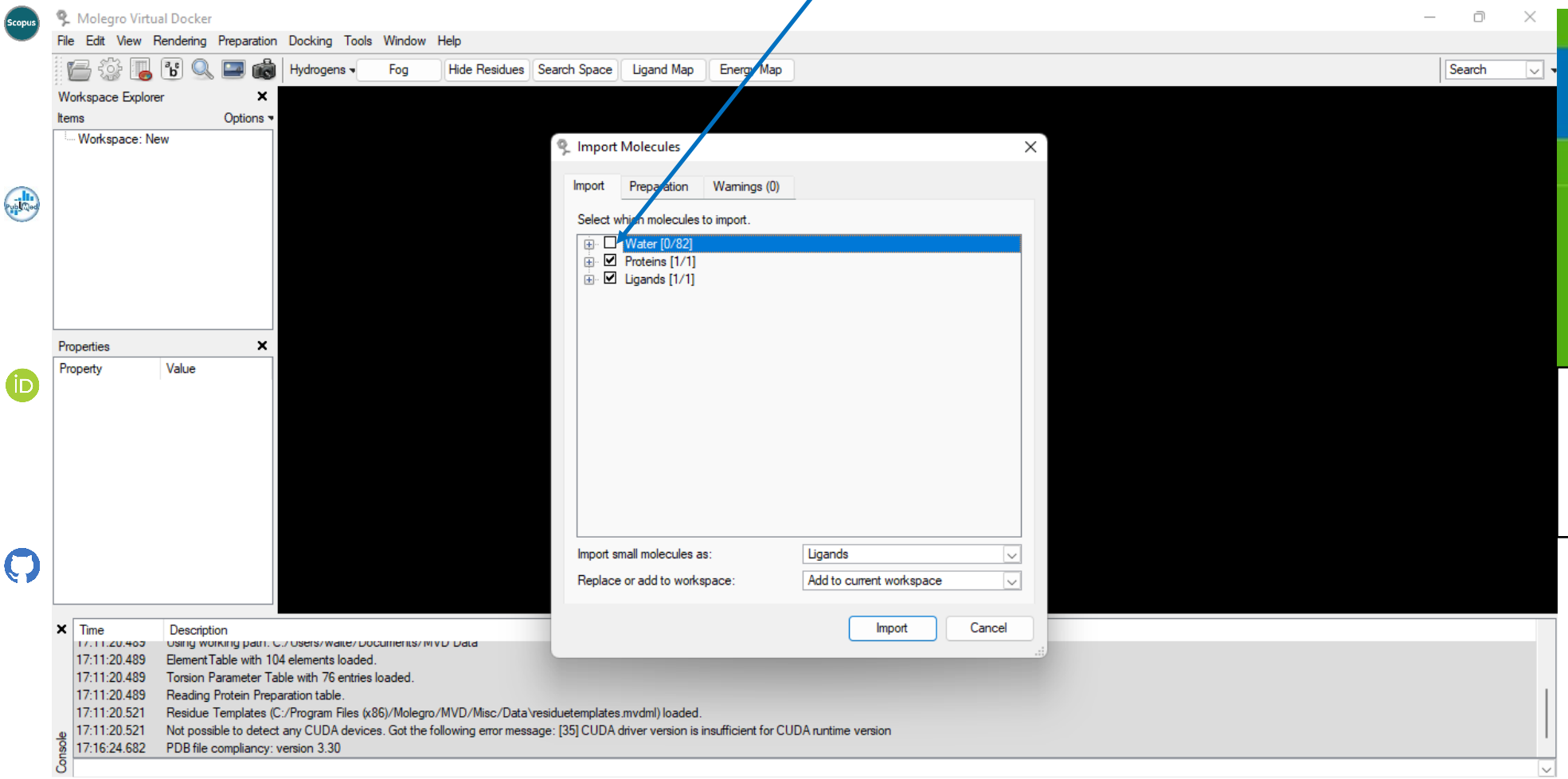


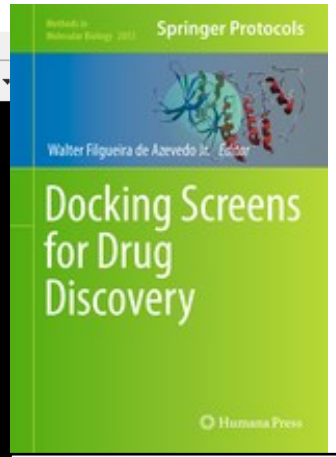


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Desabilitamos a caixa relacionada às moléculas de água.

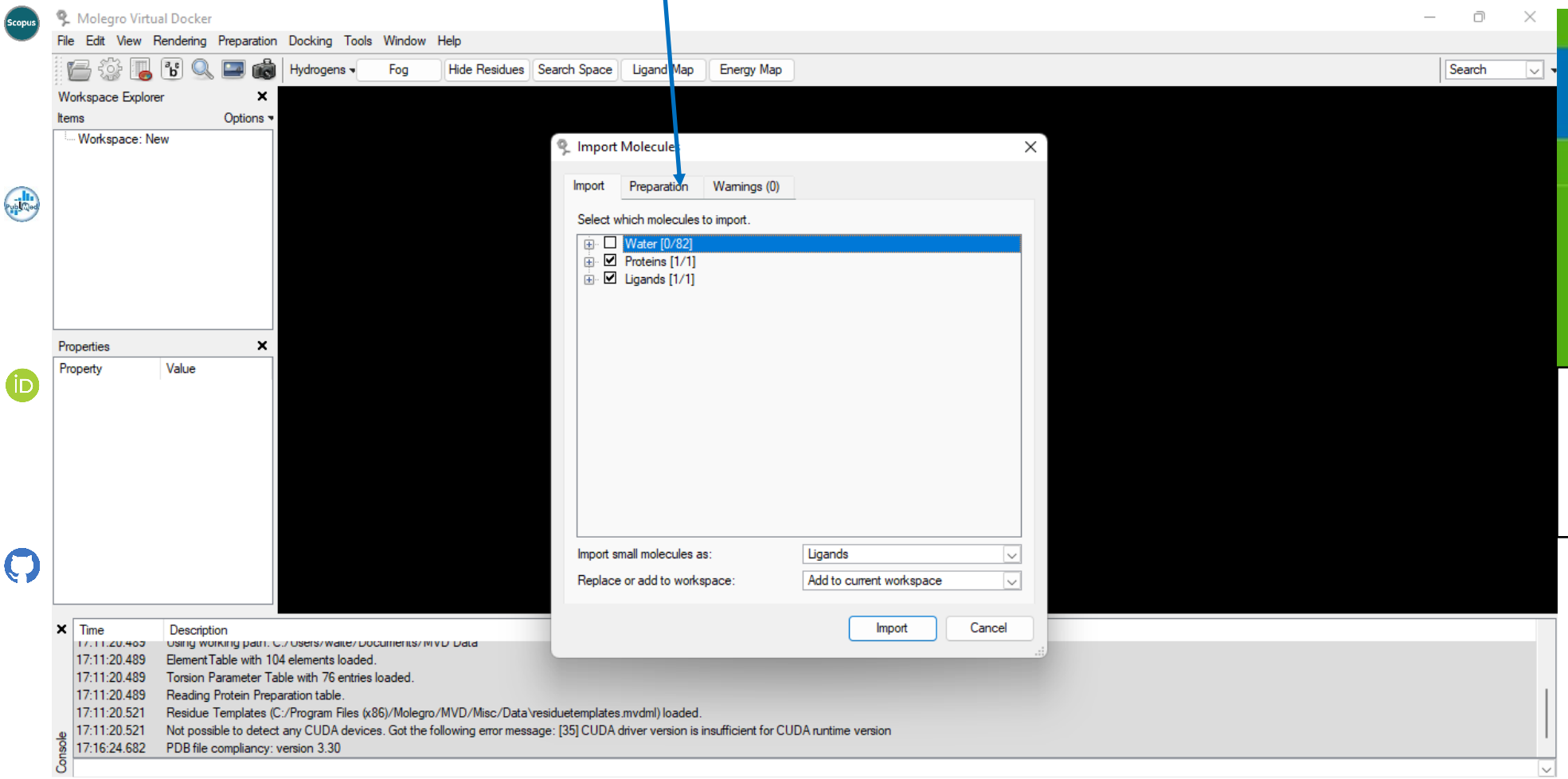


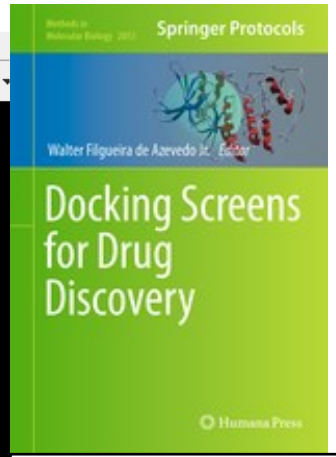


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Em seguida clicamos na opção *Preparation*.

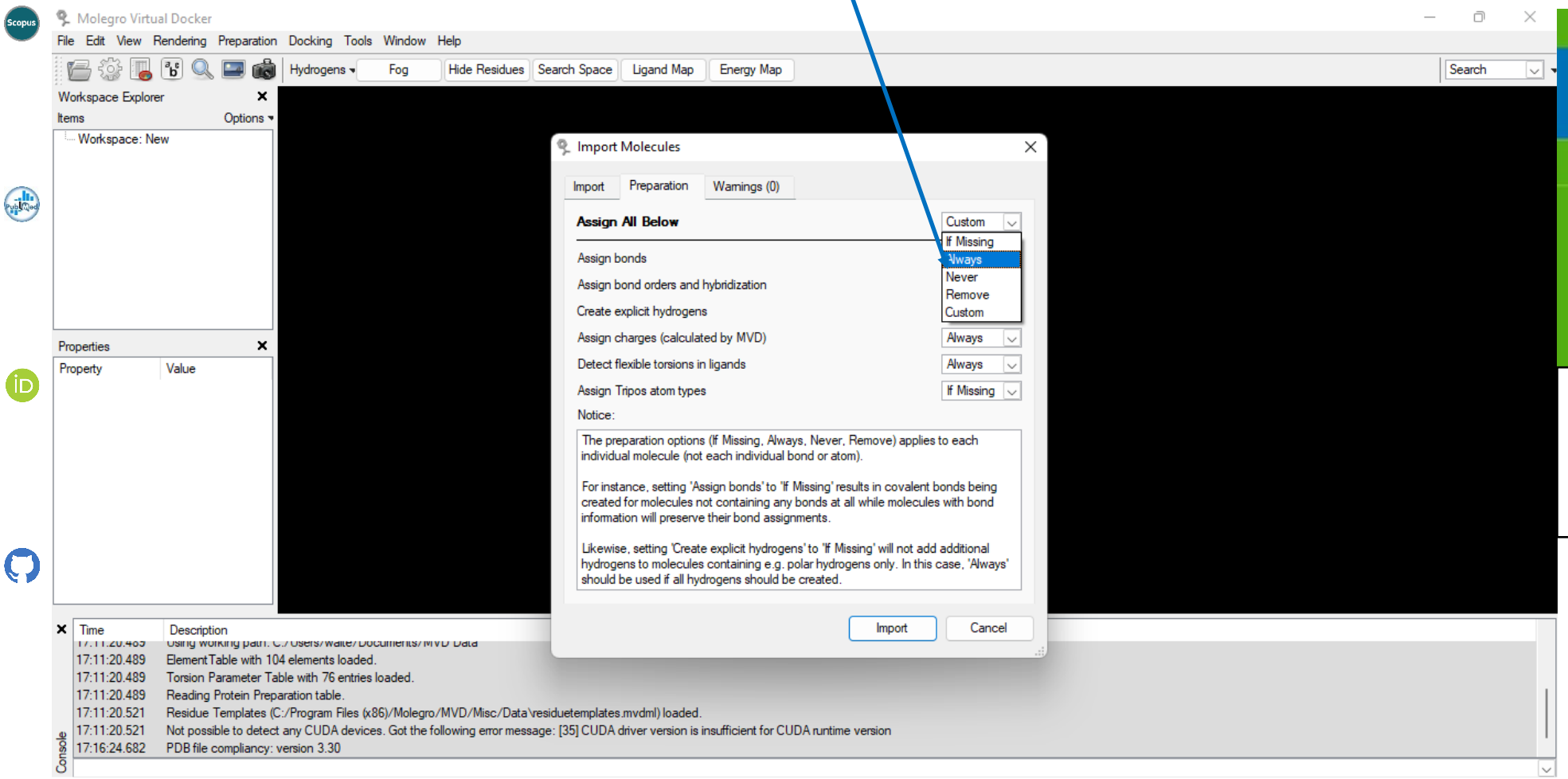


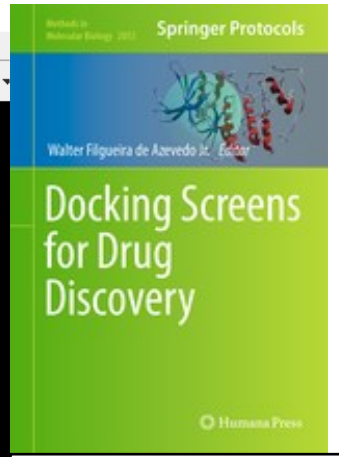


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

No campo *Assign All Below*, escolhemos *Always*.

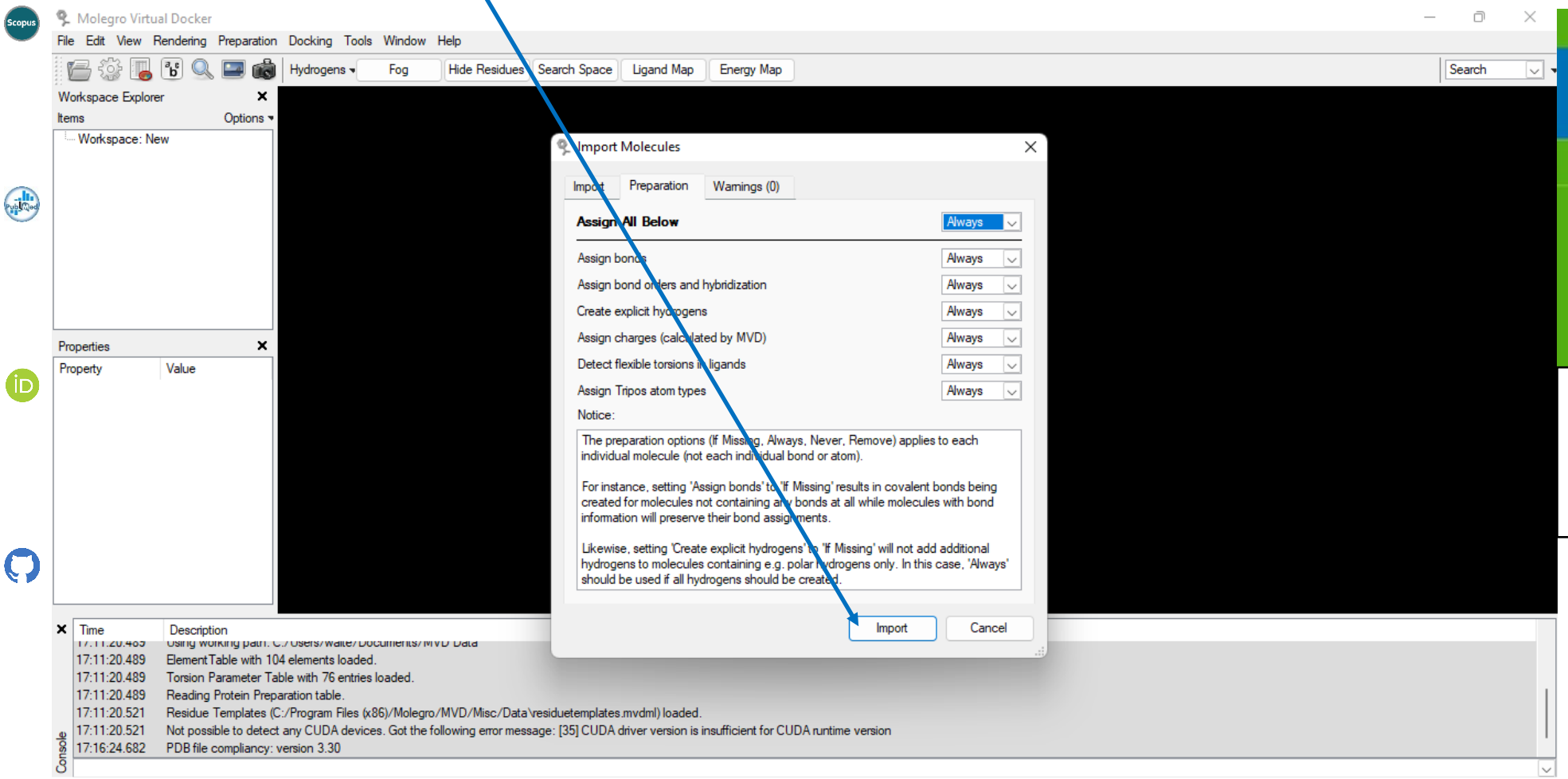


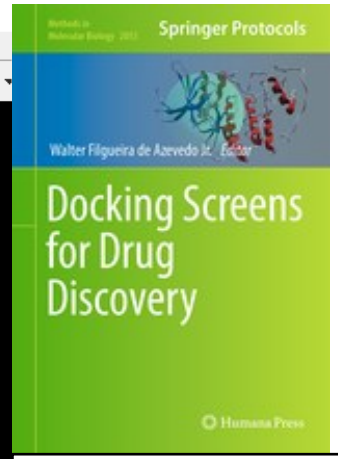


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Clique no botão *Import*.

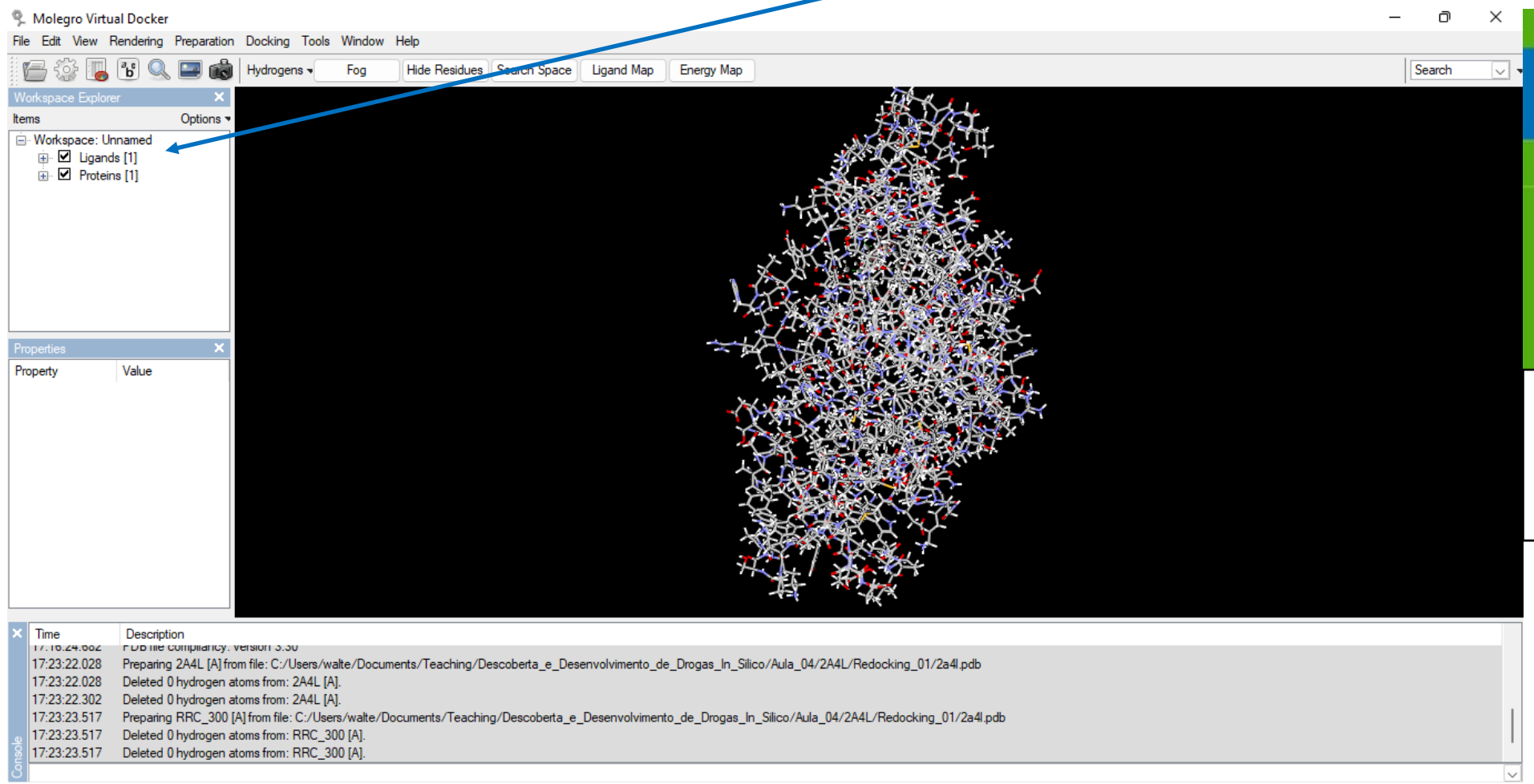


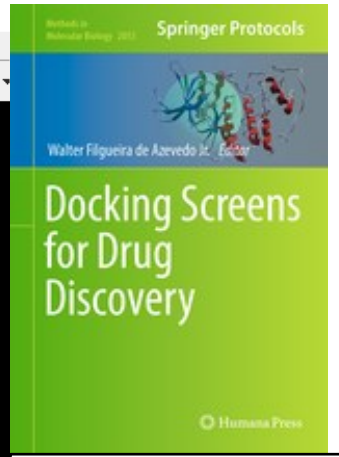


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- O programa carrega a estrutura da CDK2 em complexo com o inibidor. No *Workspace* está listado o conteúdo do arquivo PDB.

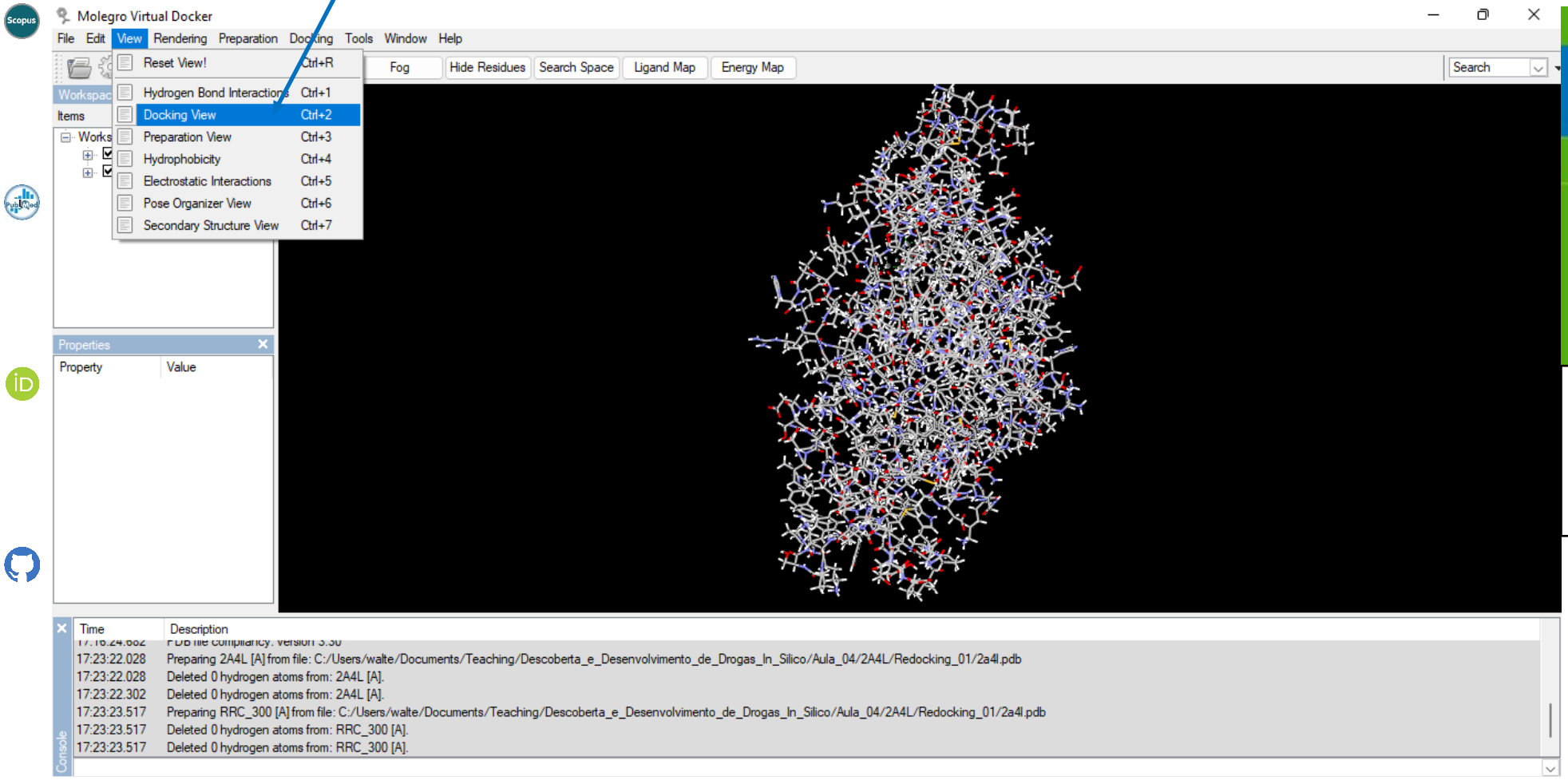


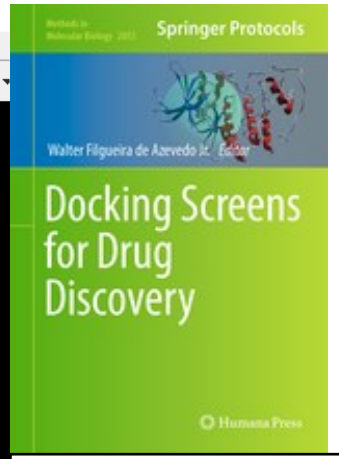


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Agora clicamos em *View->Docking View*.

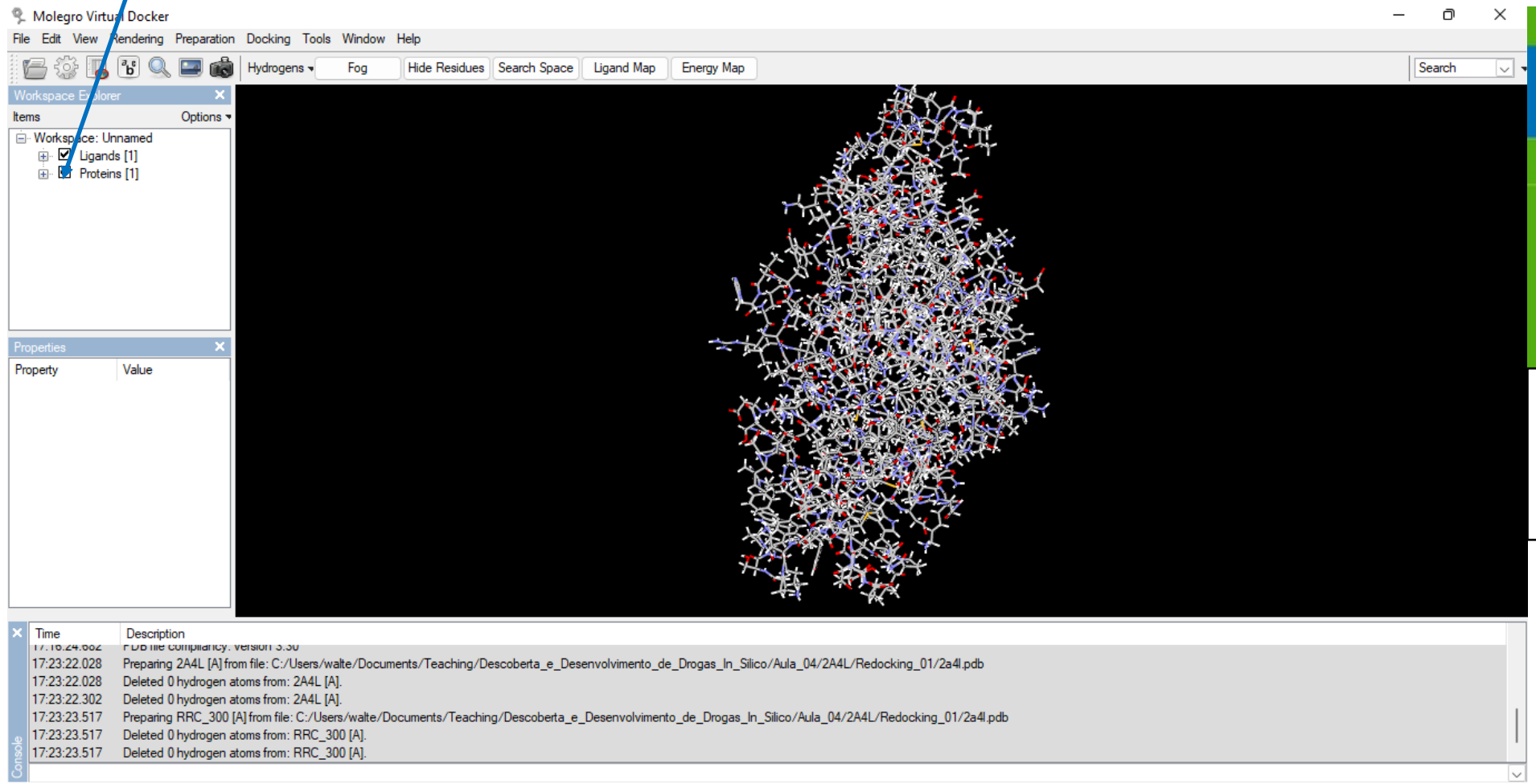


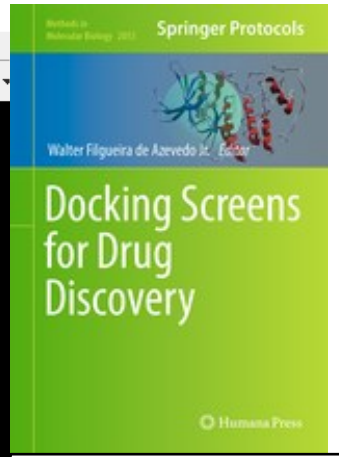


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

No *Workspace*, podemos selecionar o que mostrar na tela gráfica, desmarcamos a proteína.

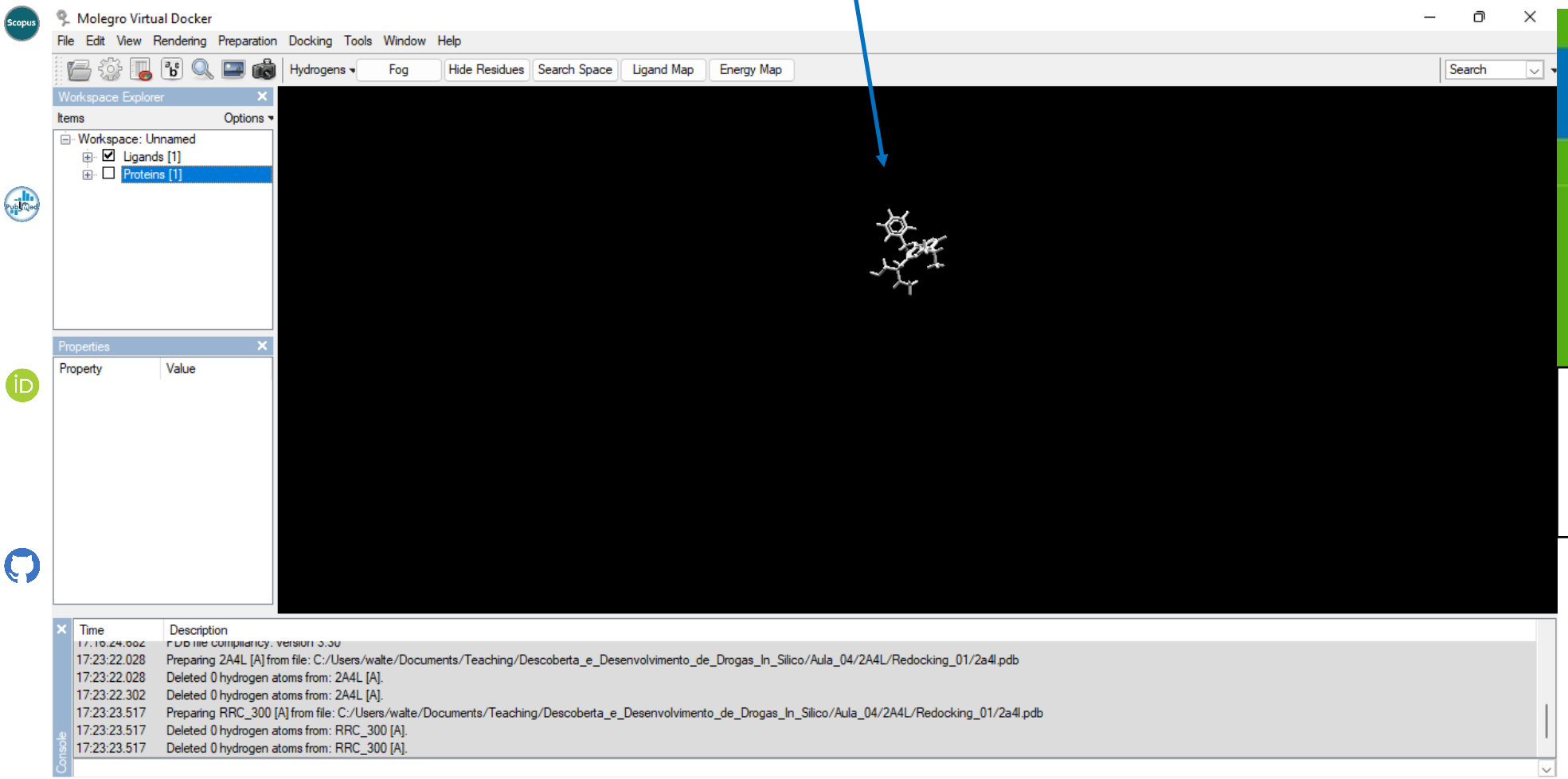


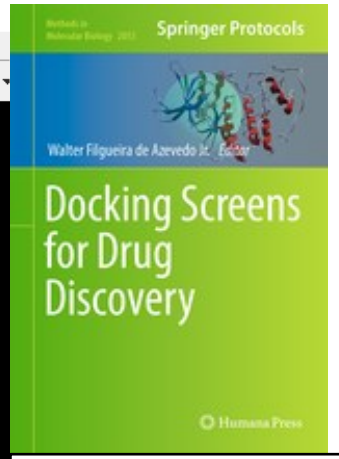


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Na tela gráfica temos a posição do ligante RRC.

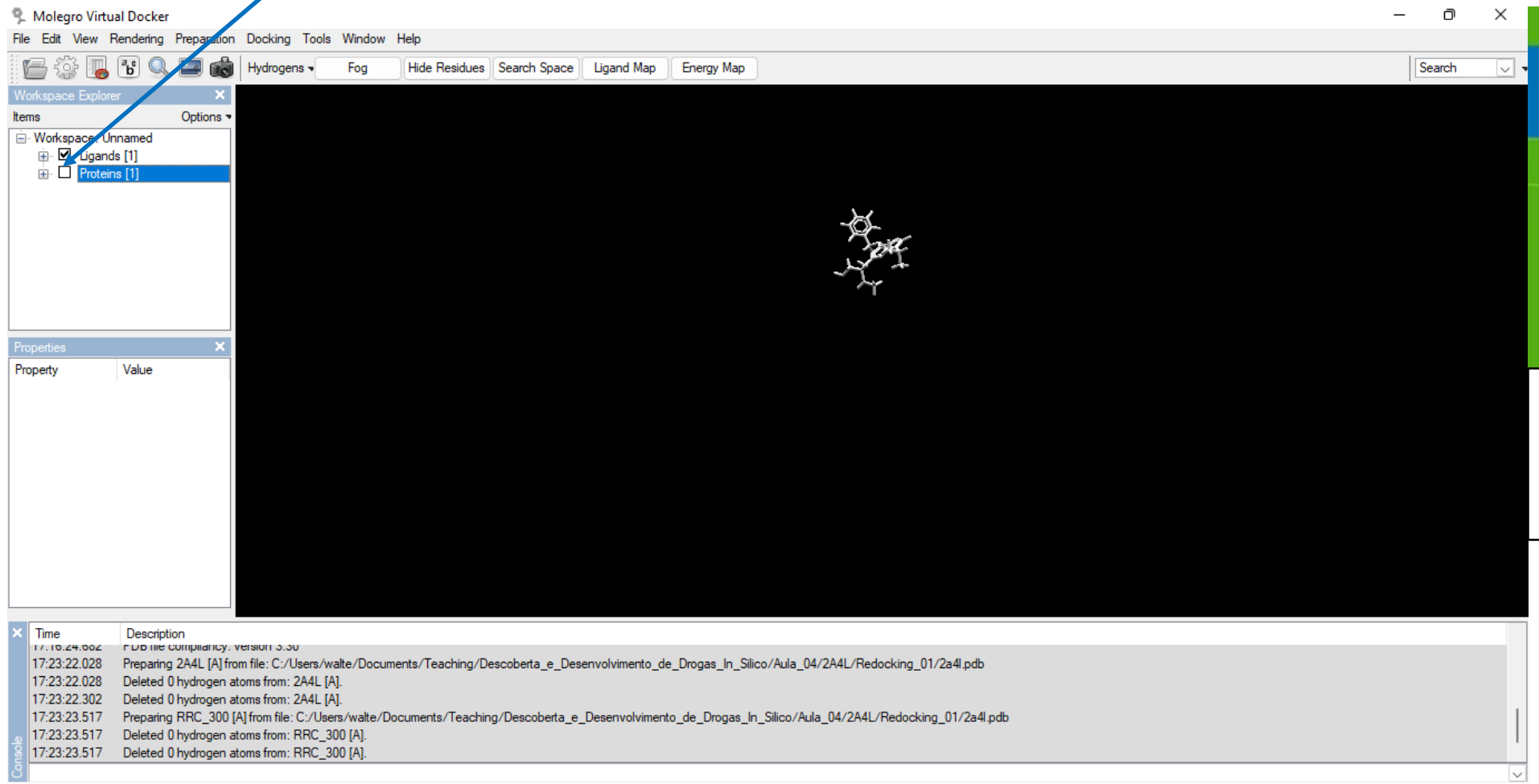


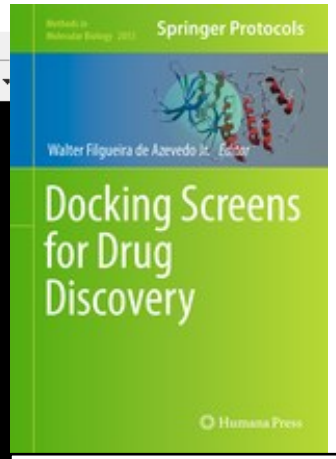


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Clicamos na opção *Protein* do *Workspace* para retornar a visualização da proteína.

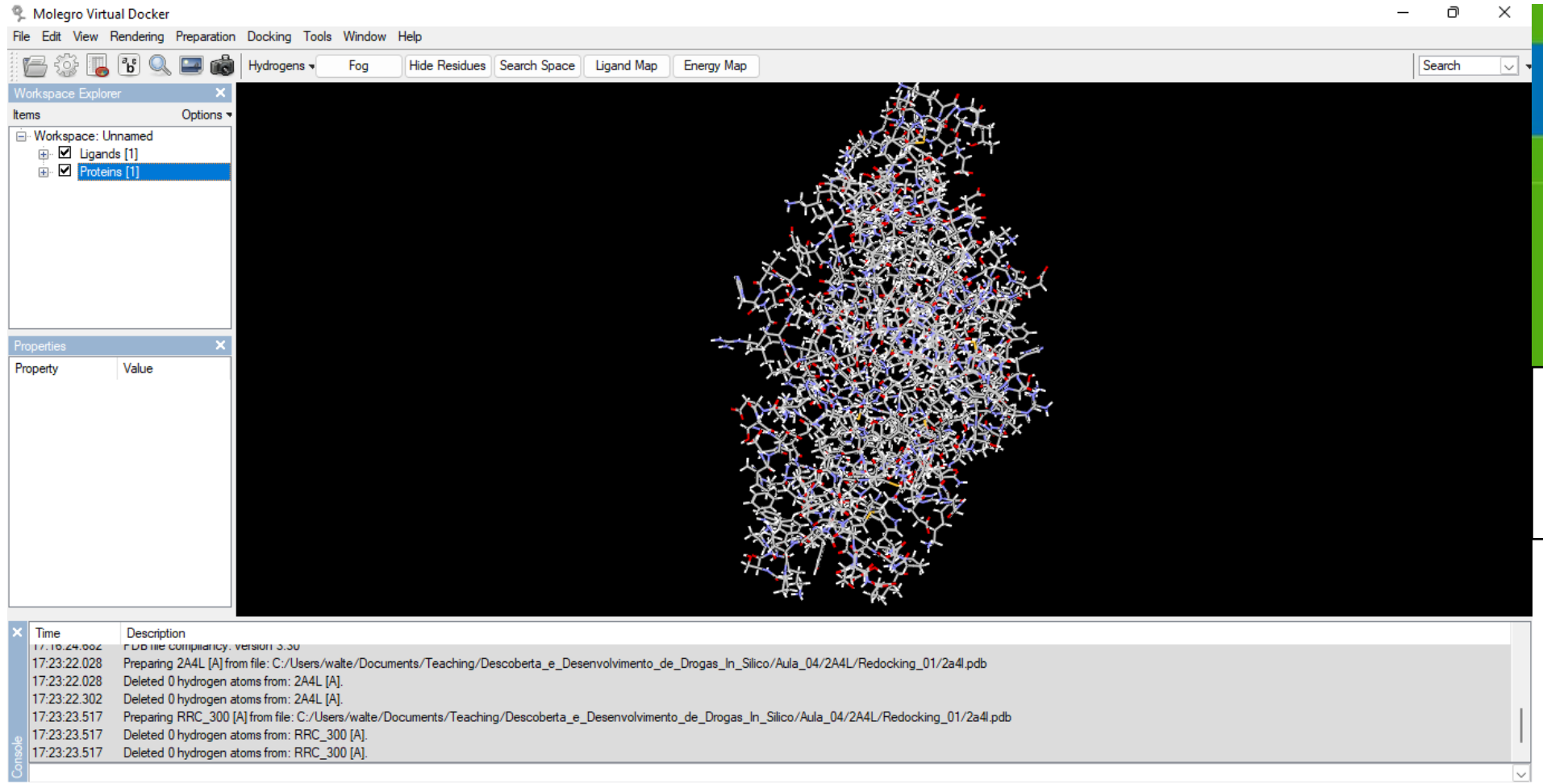


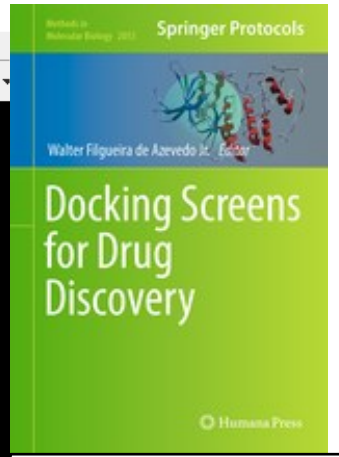


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Agora temos a proteína de volta à tela gráfica.

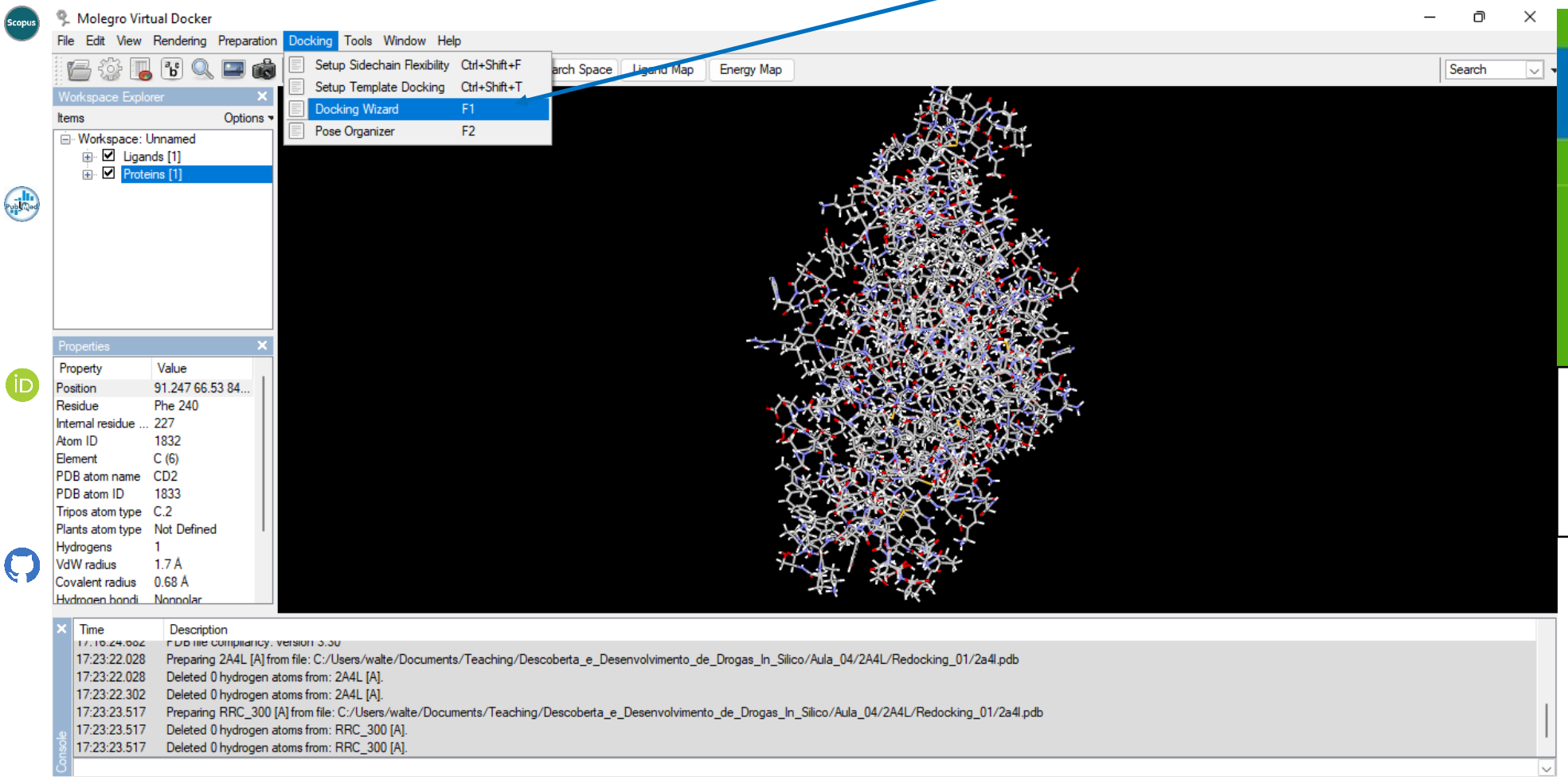


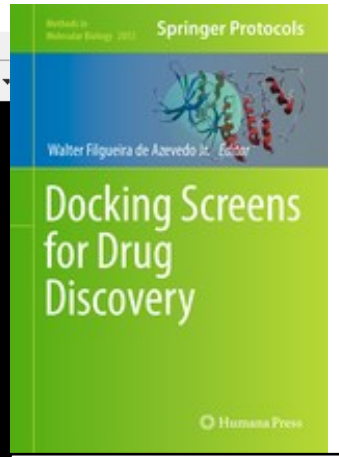


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Em seguida, procedemos a simulação de docagem molecular. Clicamos em *Docking->Docking Wizard*, como mostrado abaixo.

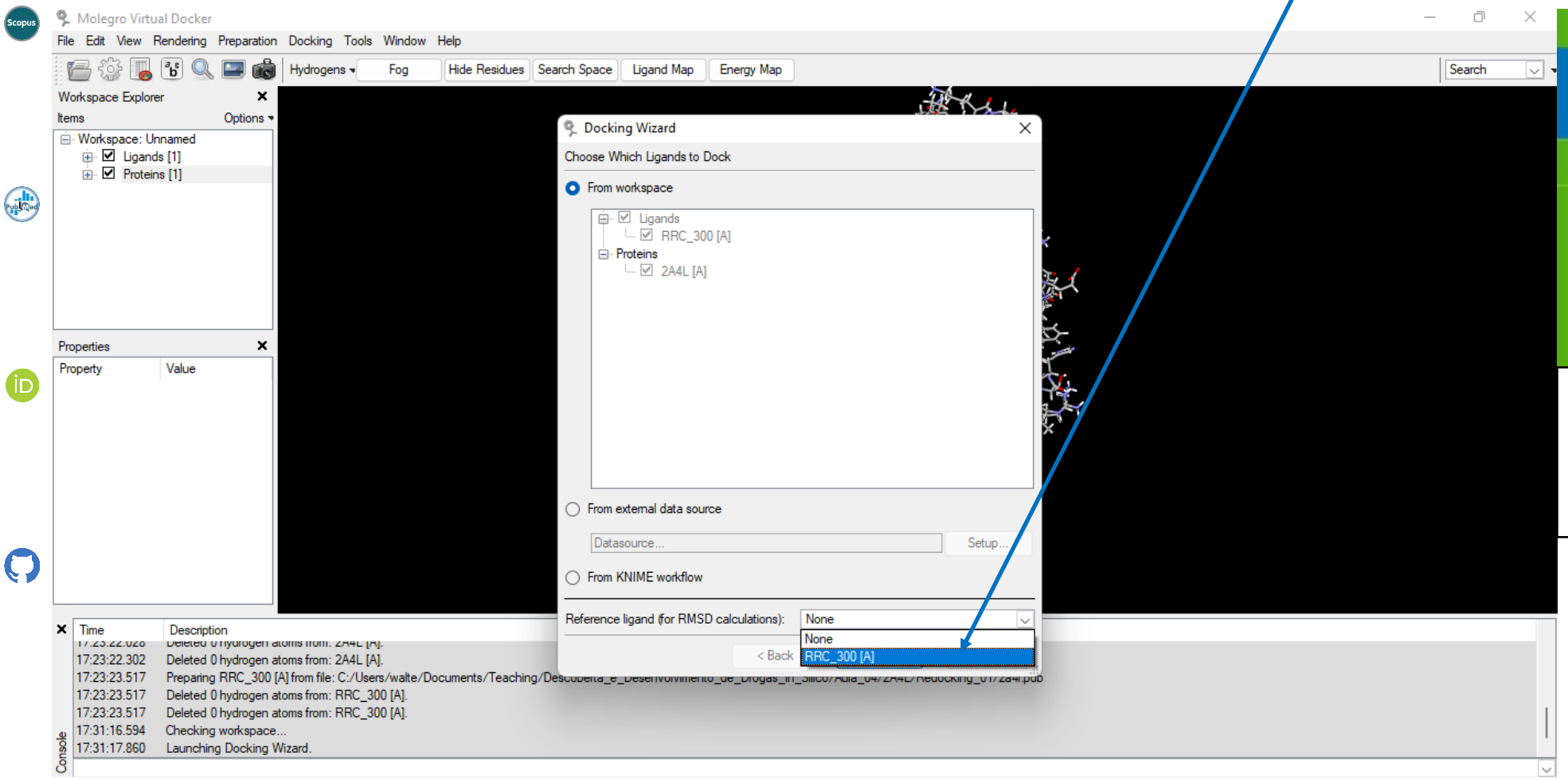


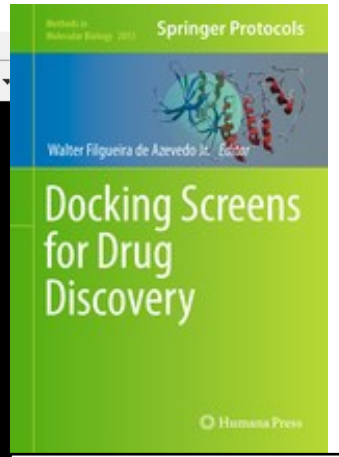


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Na nova janela, na opção *Reference ligand*, escolhemos o ligante, o RRC, como indicado abaixo.

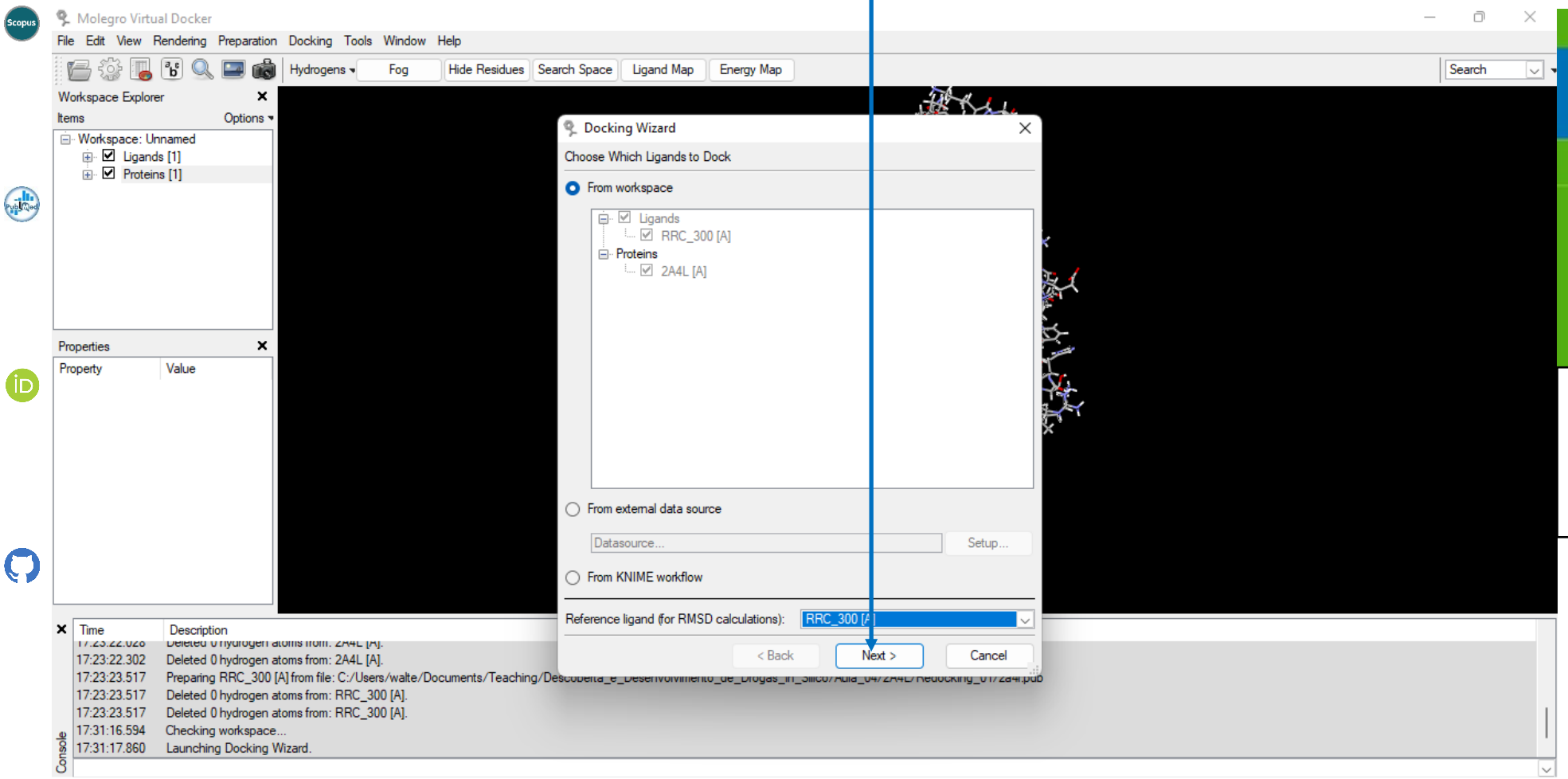


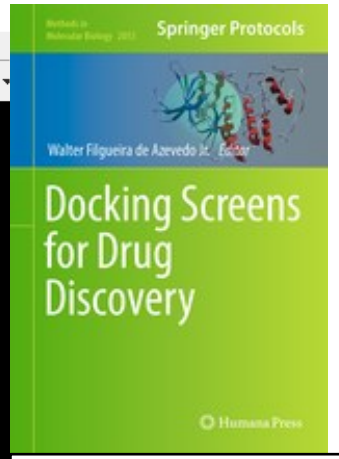


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Com o ligante selecionado, clicamos no botão *Next*.

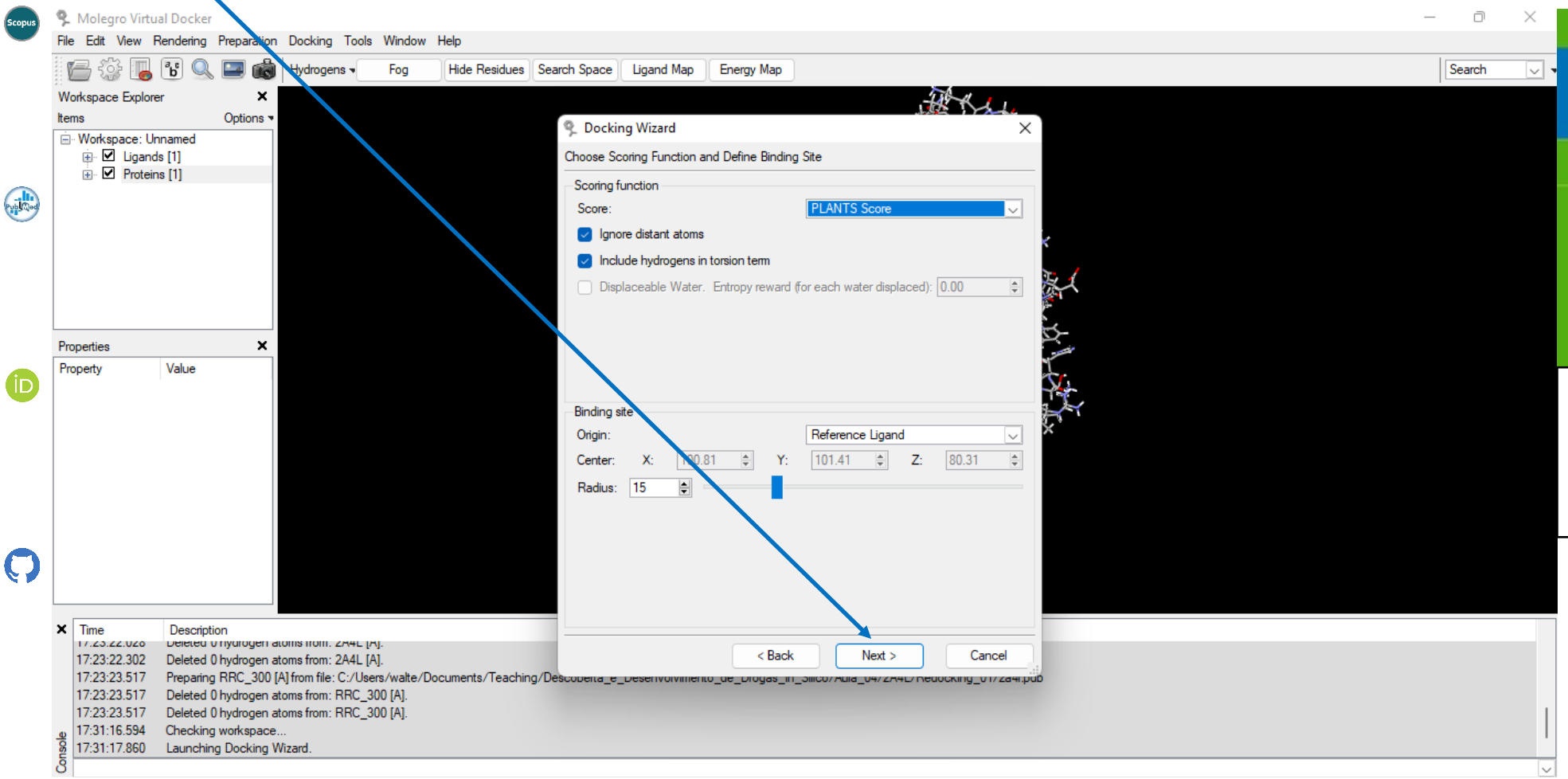


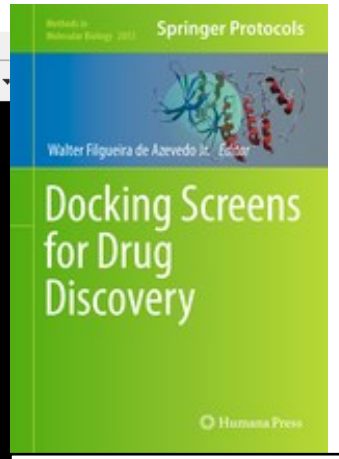


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Na nova janela, escolhemos a função escore (*Score*) *PLANTS Score* e definimos o raio (*Radius*) como 15 Å. O raio define a região da proteína onde procuraremos posicionar o ligante na proteína. Em seguida clicamos no botão *Next*.

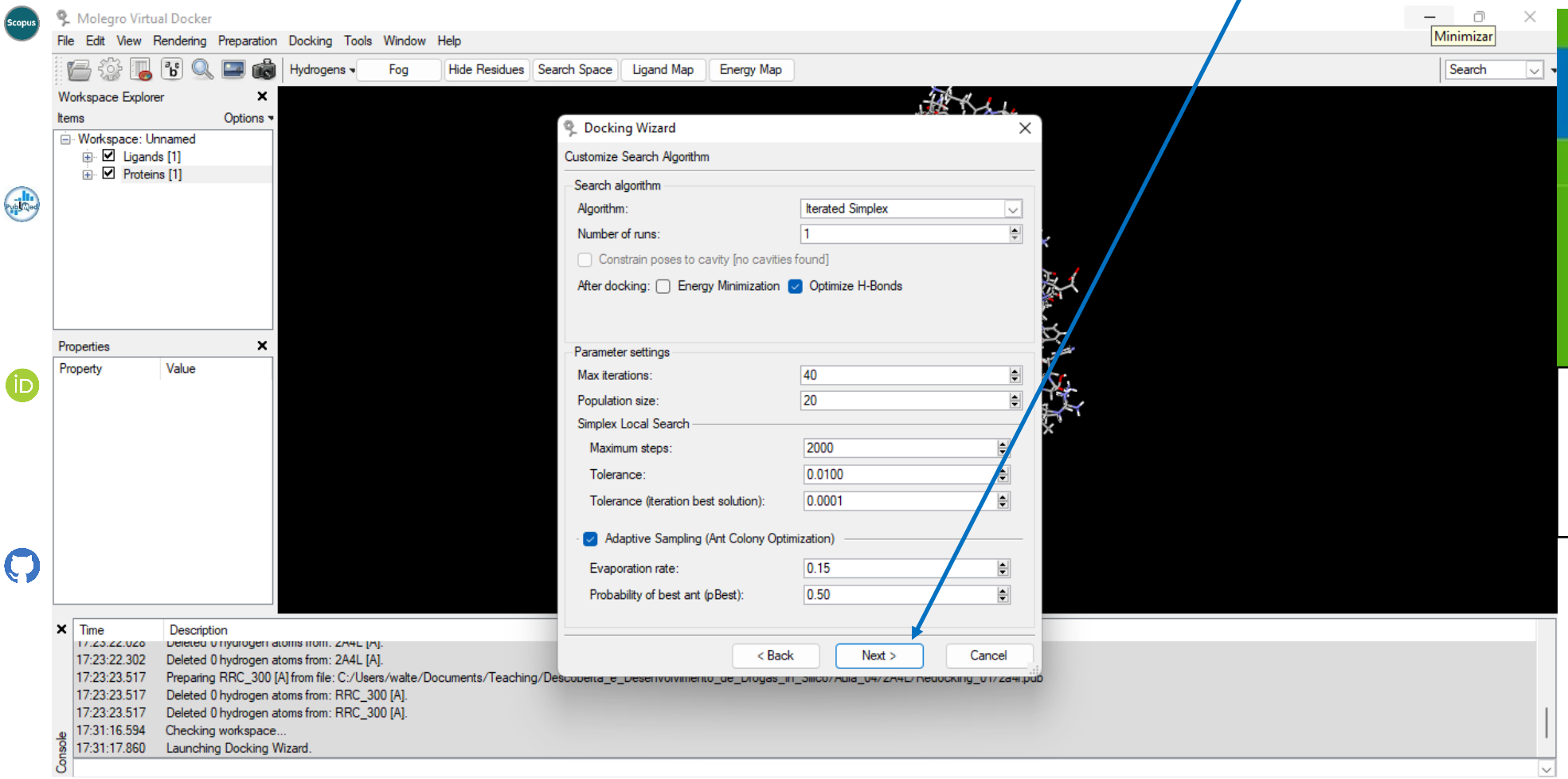


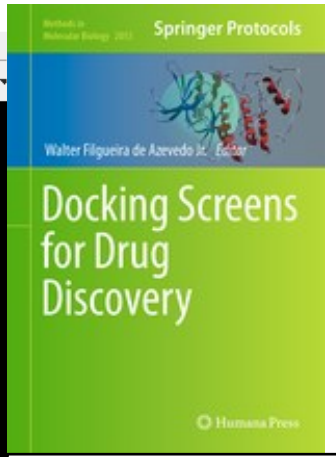


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Nesta etapa definimos o algoritmo de busca *(Search algorithm),* ou seja, como o programa irá procurar a posição do ligante no sítio ativo da enzima. Escolhemos o algoritmo de otimização das formigas (*Ant Colony Optmization)*. Definimos o número máximo de iterações em 40, depois clicamos no *Next*.

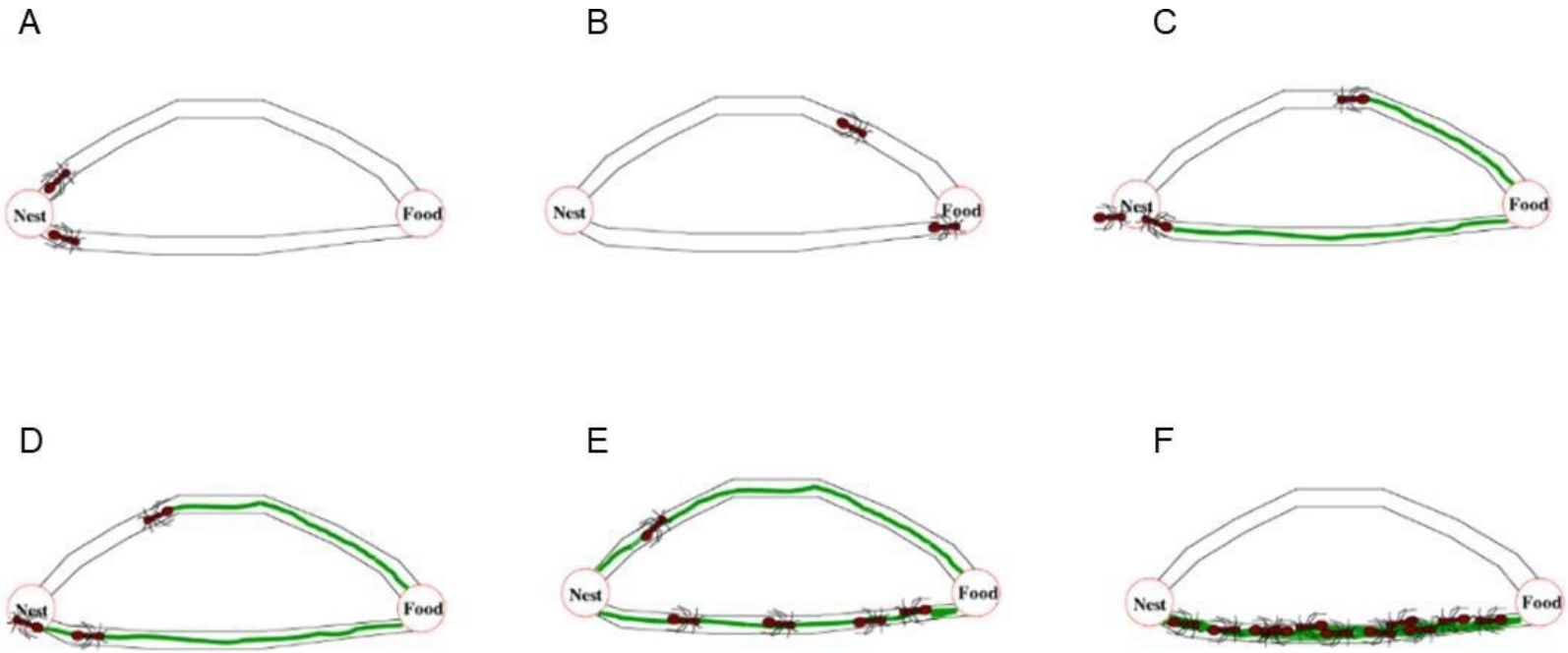


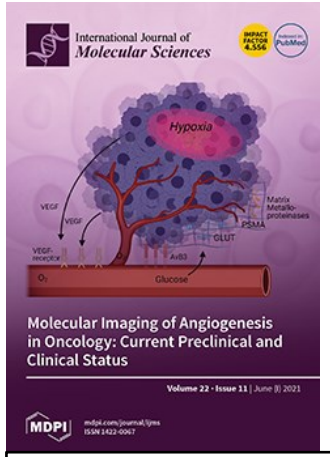


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Na figura abaixo temos dois caminhos possíveis para ligar o formigueiro à fonte de alimento, o caminho mais curto recebe um reforço por ter maior número de formigas passando por ele.

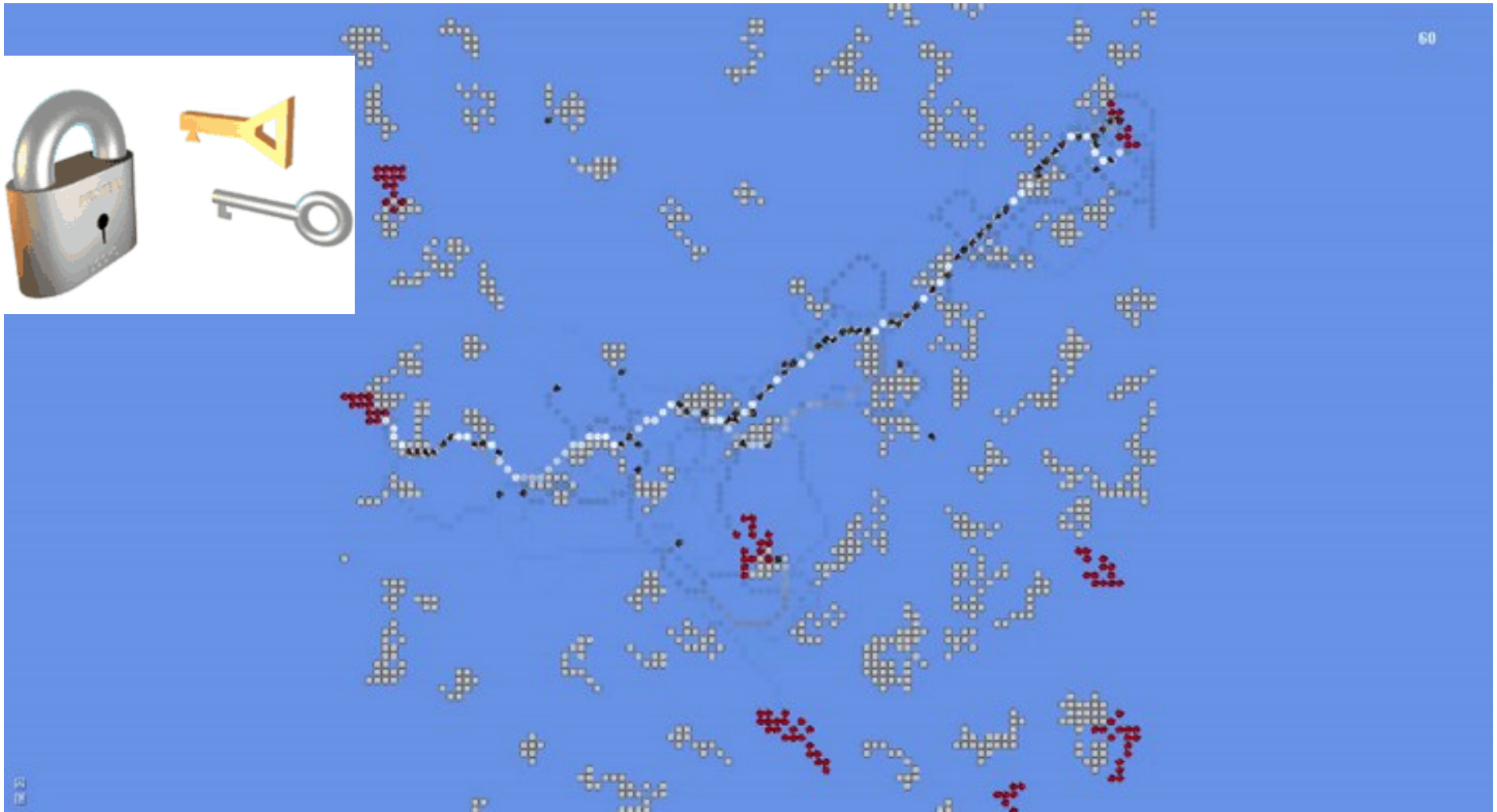


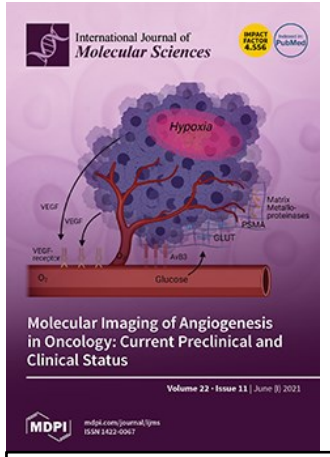


Gorgulla C, Çınaroğlu SS, Fischer PD, Fackeldey K, Wagner G, Arthanari H. VirtualFlow Ants-Ultra-Large Virtual Screenings with Artificial Intelligence Driven Docking Algorithm Based on Ant Colony Optimization. Int J Mol Sci. 2021; 22(11):5807.
DOI: 10.3390/ijms22115807

Docagem Molecular com o MVD

- O algoritmo da otimização da colônia de formigas acha posições possíveis para o encaixe do ligante na proteína.

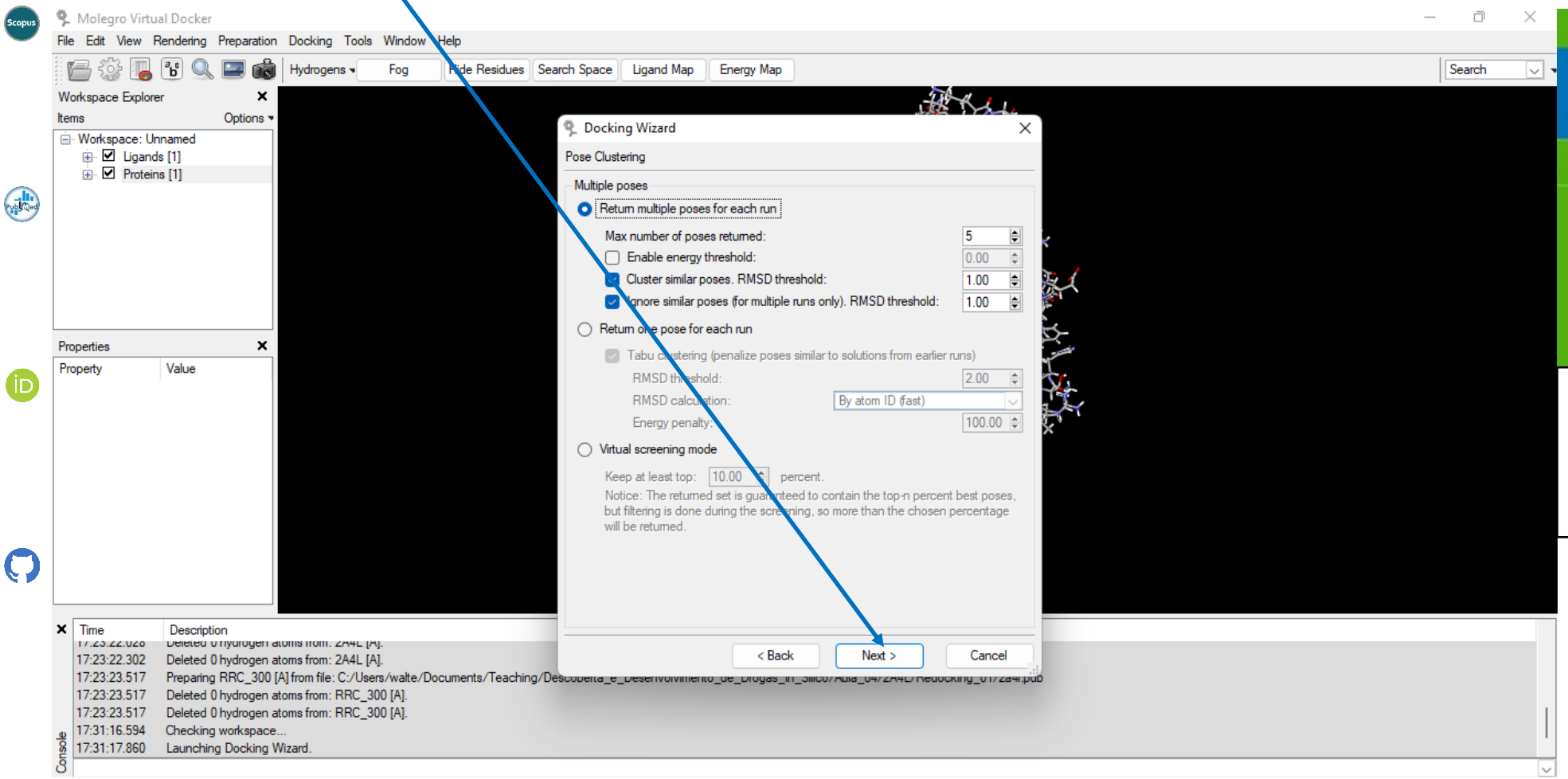


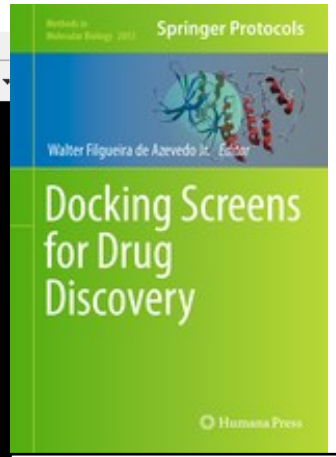


Gorgulla C, Çınaroğlu SS, Fischer PD, Fackeldey K, Wagner G, Arthanari H. VirtualFlow Ants-Ultra-Large Virtual Screenings with Artificial Intelligence Driven Docking Algorithm Based on Ant Colony Optimization. Int J Mol Sci. 2021; 22(11):5807.
DOI: 10.3390/ijms22115807

Docagem Molecular com o MVD

- Clicamos no *Next*.

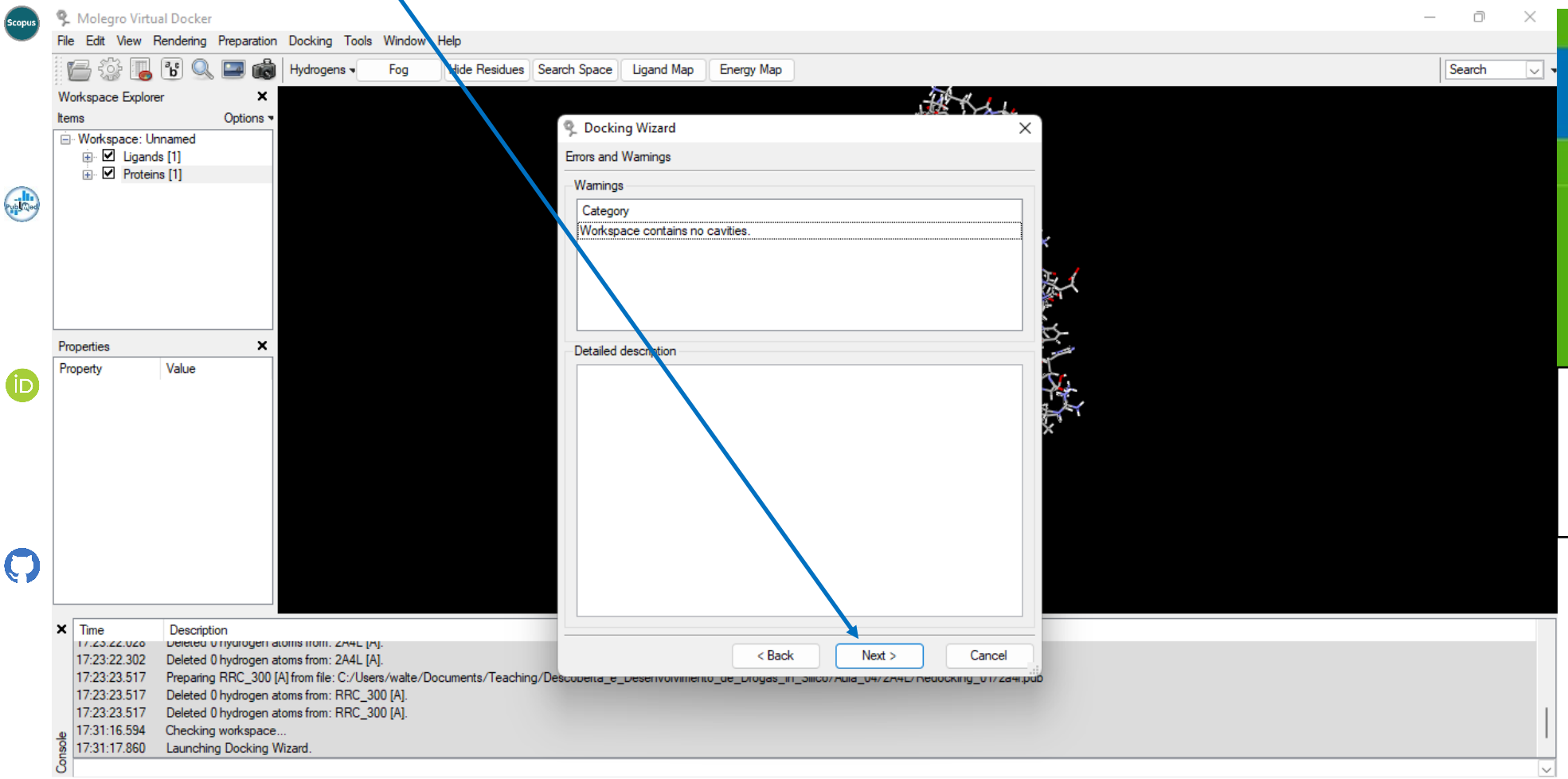


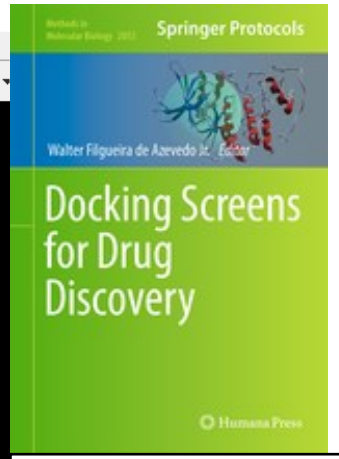


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Clicamos no *Next*.

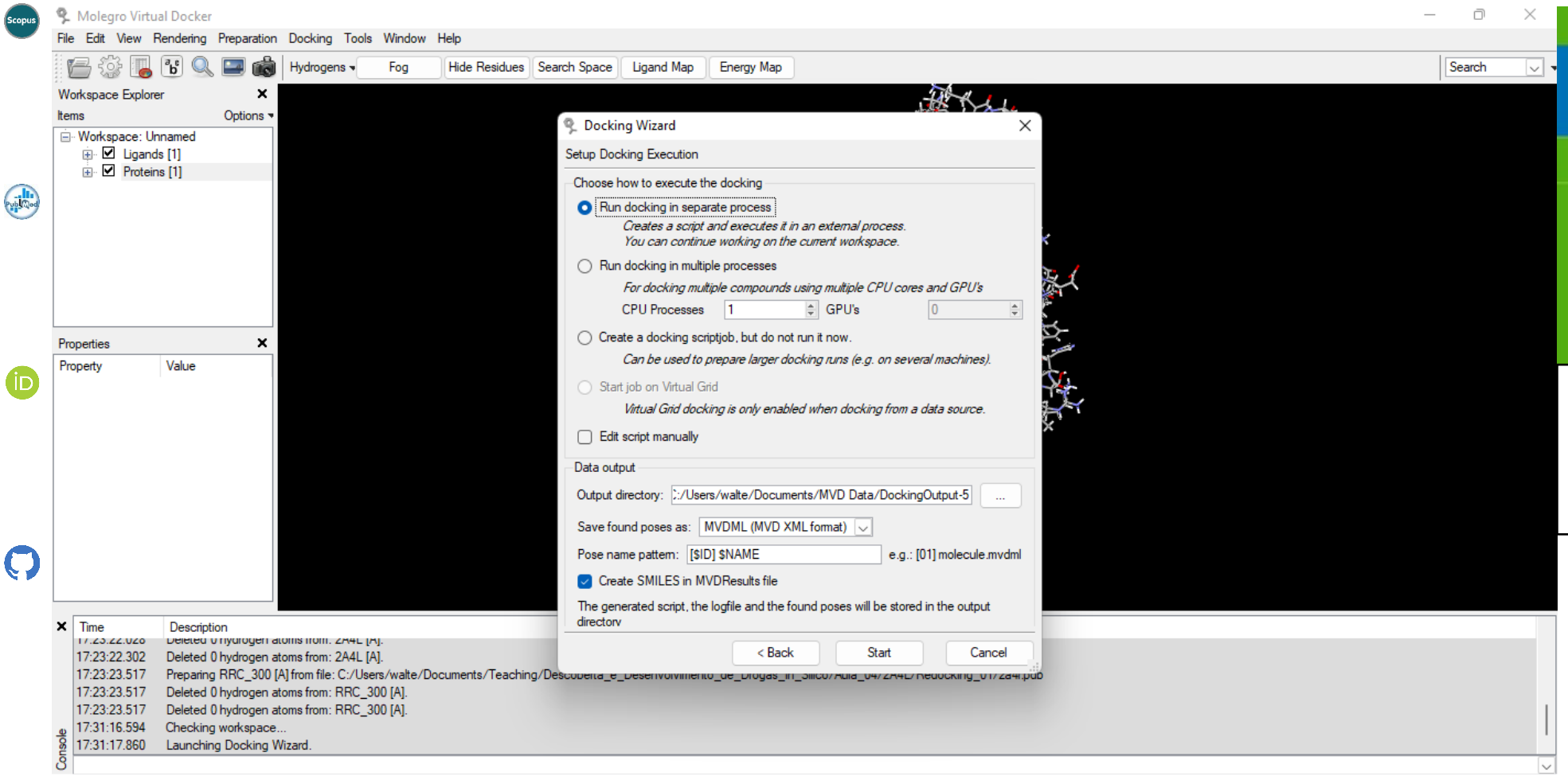


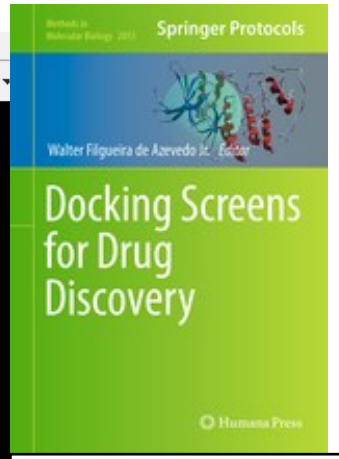


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Clicamos na opção *Edit script manually* e no campo *Output directory.* Depois escolhemos a pasta onde serão salvos os resultados *(Output directory).*

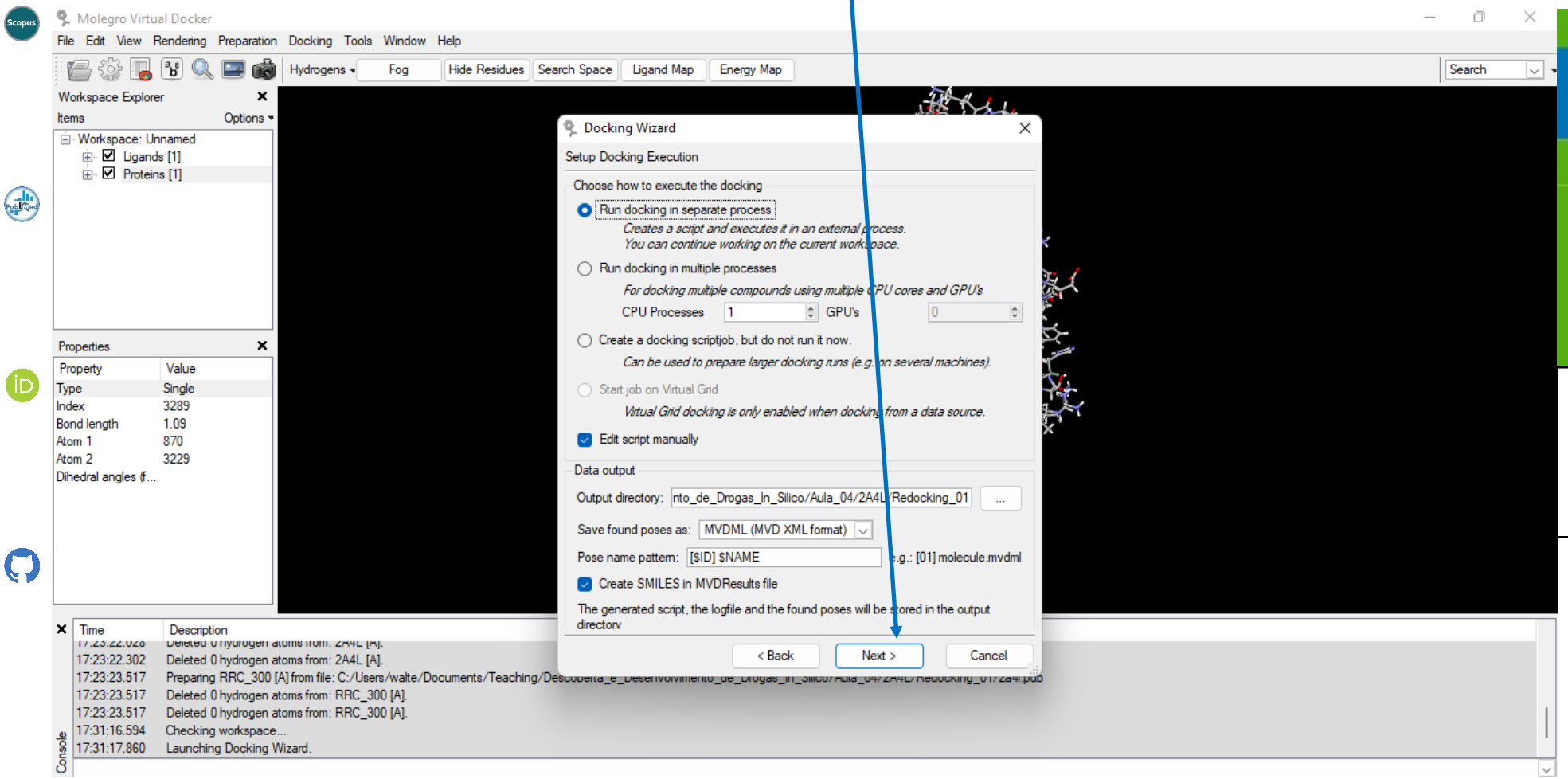


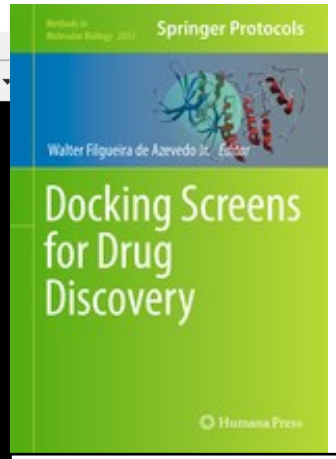


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Temos a situação mostrada abaixo. Clicamos *Next*.

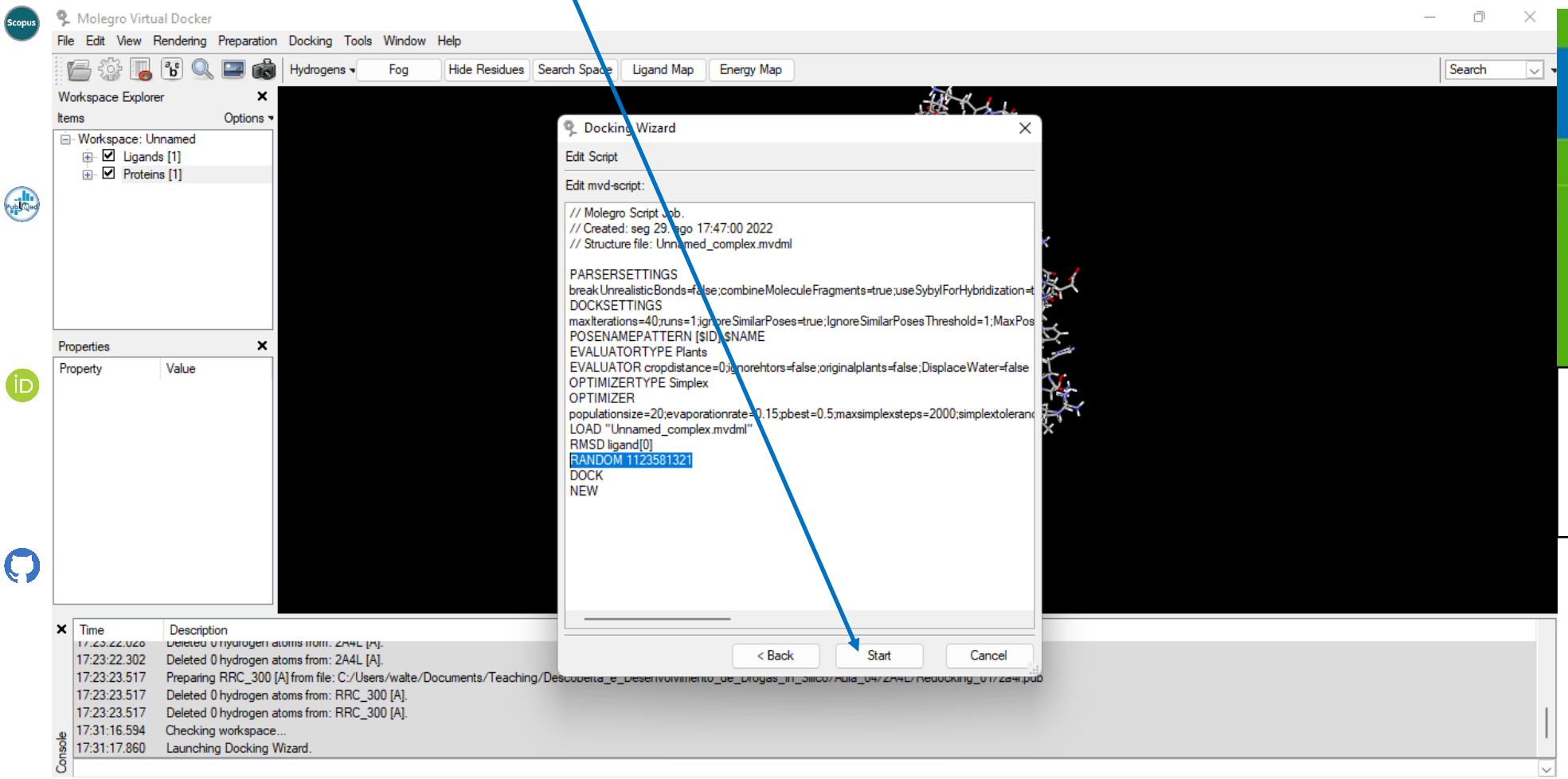


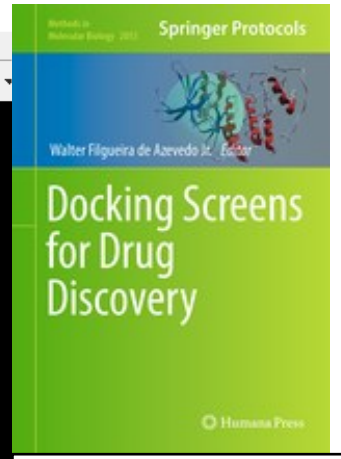


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

No editor de texto, adicionamos uma linha e digitamos *RANDOM 1123581321*, como em destaque abaixo. Depois clicamos no botão *Start* para começarmos a simulação de docagem molecular.

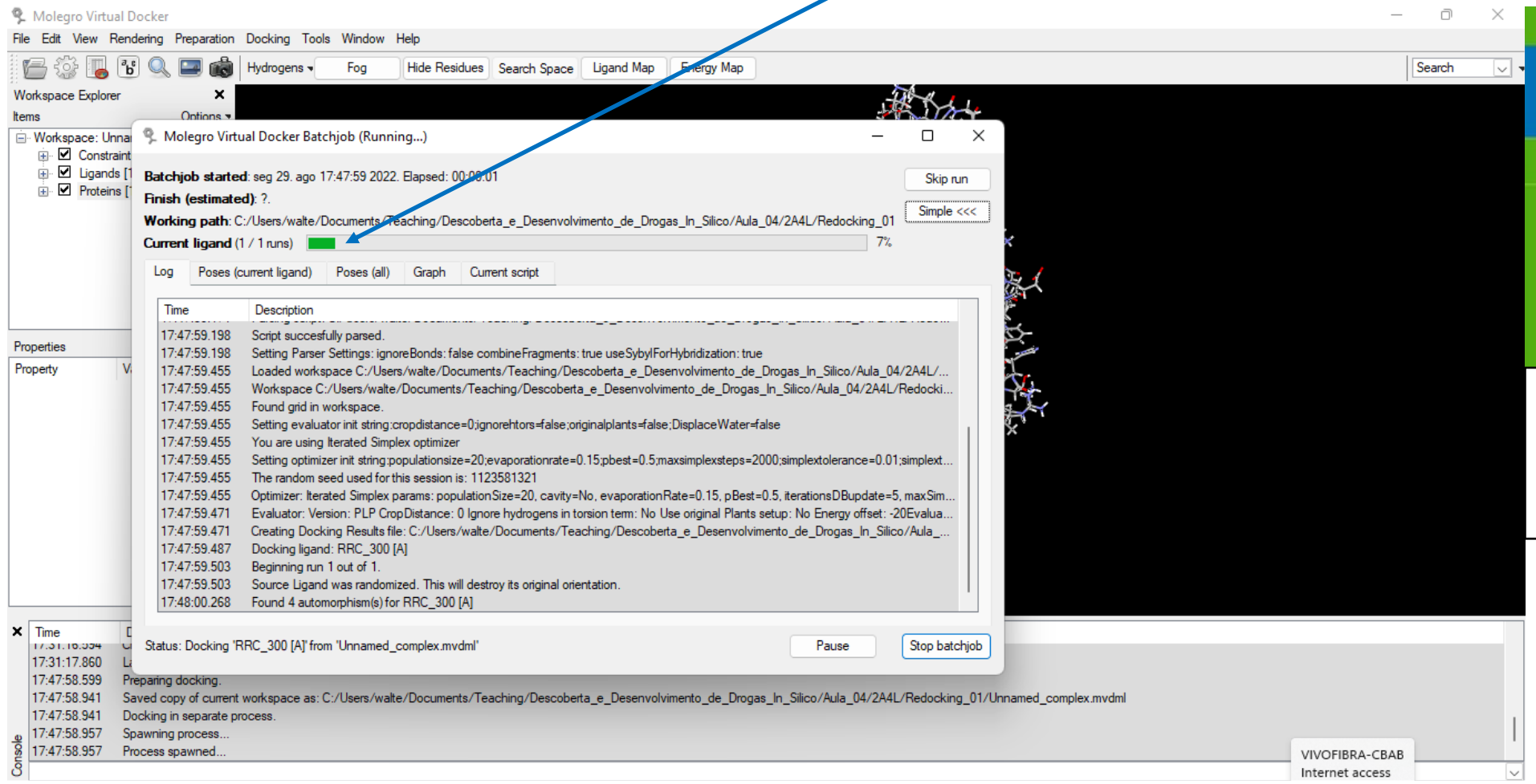


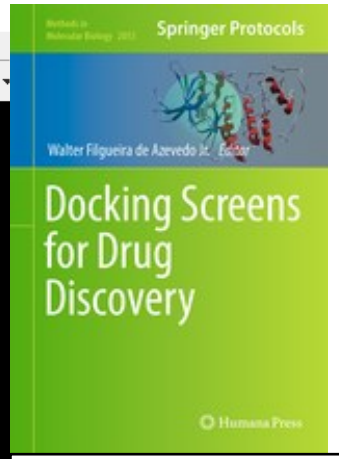


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Podemos acompanhar a evolução da simulação com a barra verde.

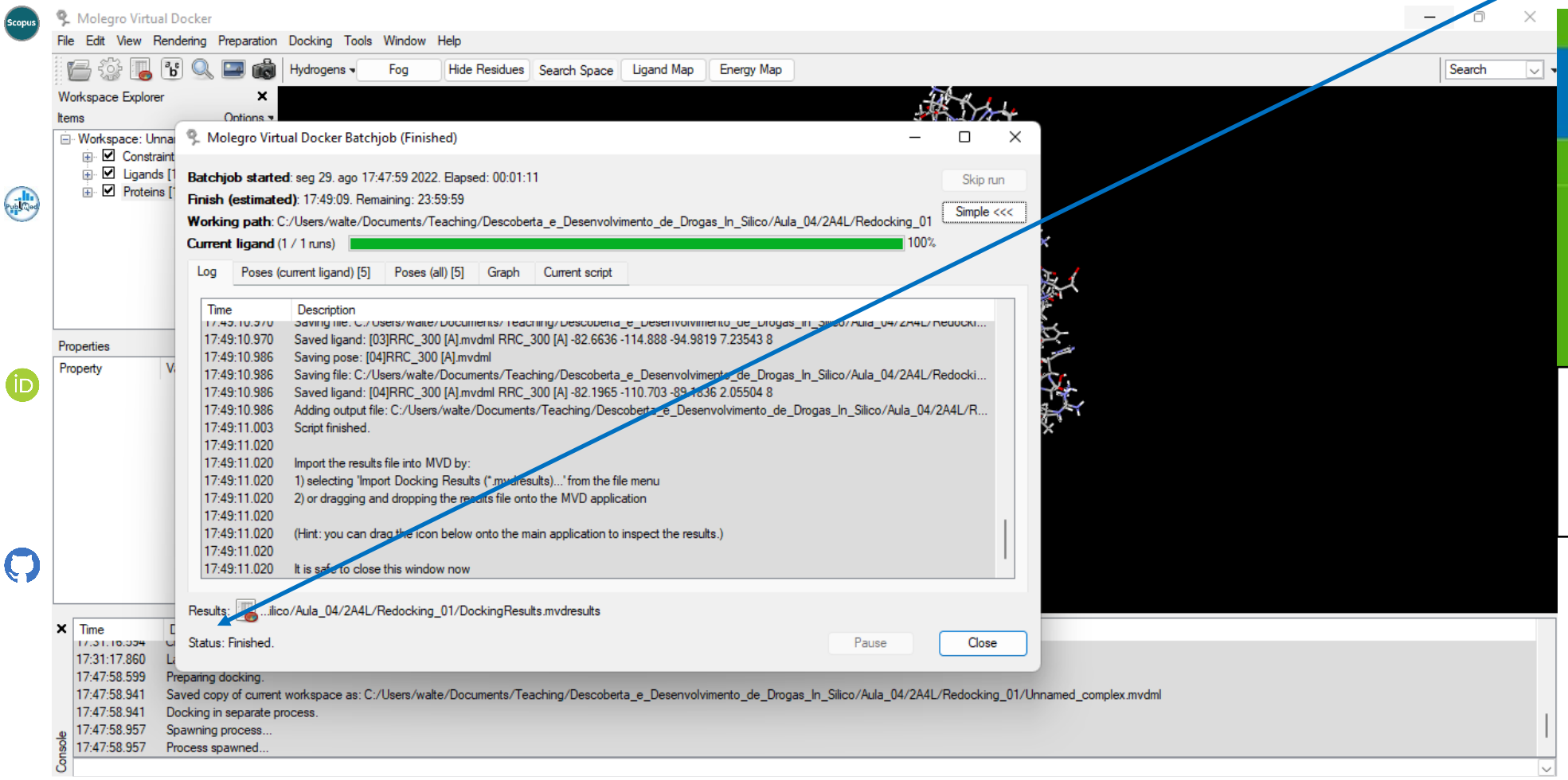


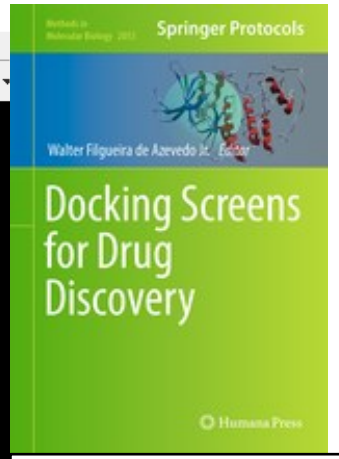


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Ao final da simulação computacional de docagem molecular, temos a mensagem “Status: Finished”.

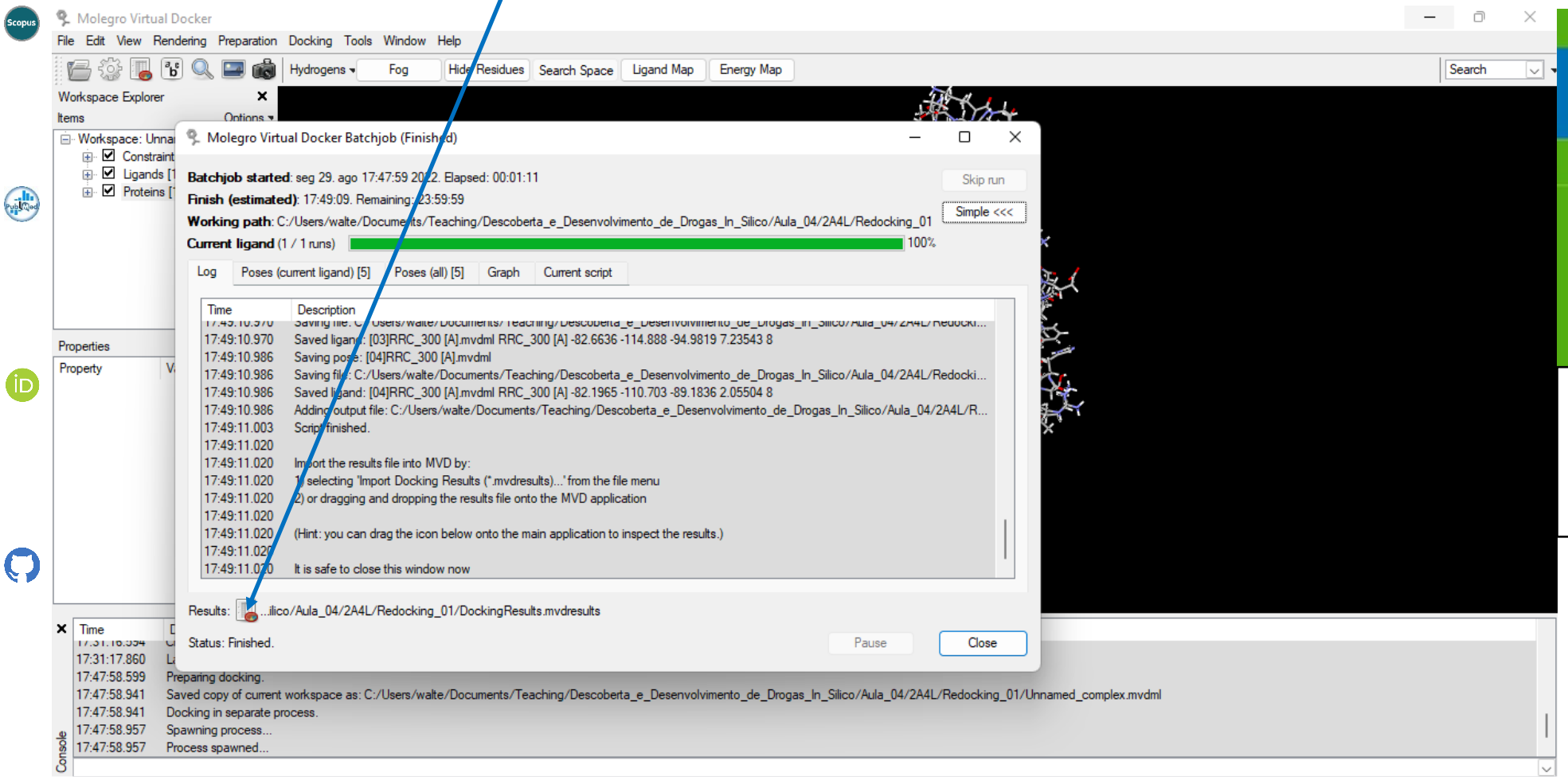


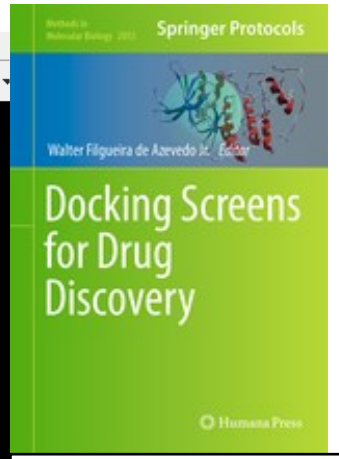


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Agora arrastamos o ícone *Results* para a tela gráfica (tela preta).

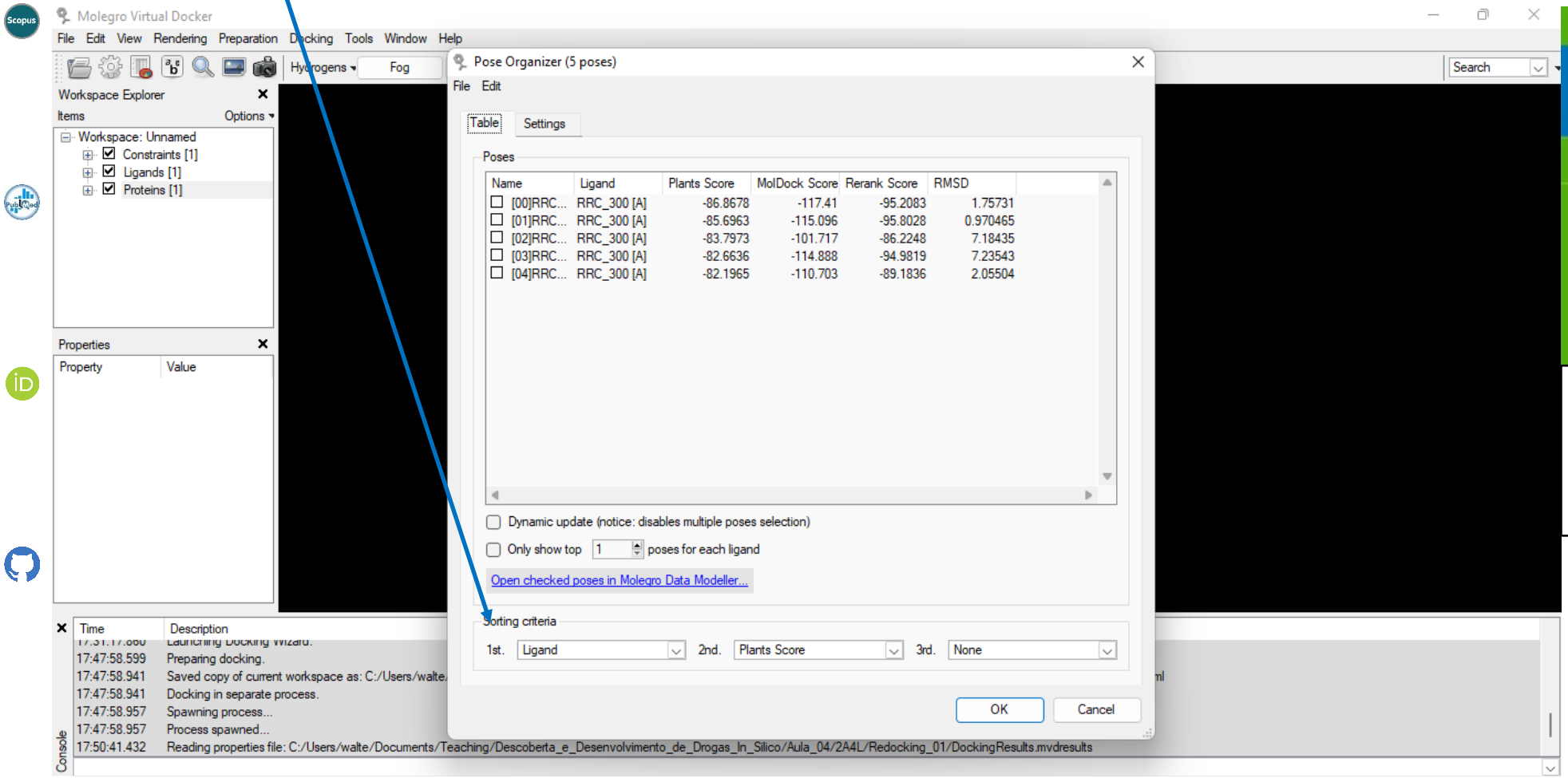


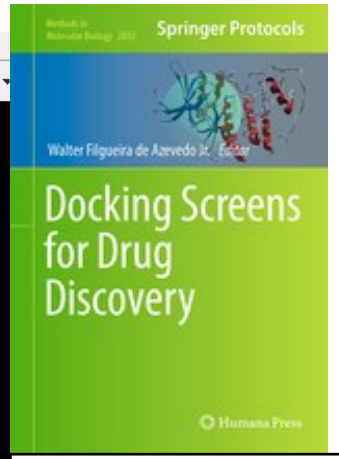


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

O MVD gera uma planilha com os melhores resultados. Ordenamos os resultados mudando o campo *Sorting criteria* para *PLANTS Score*.

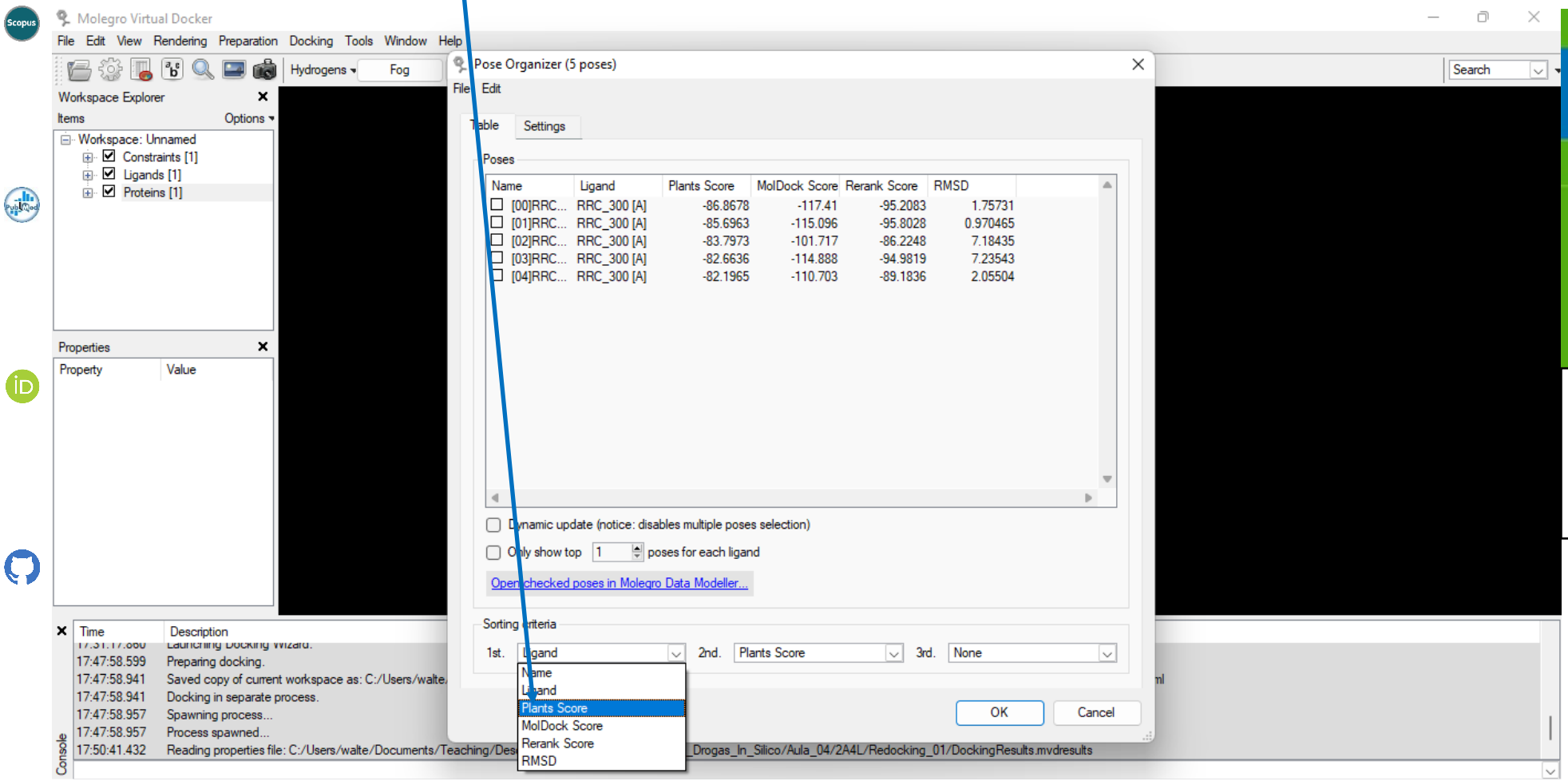


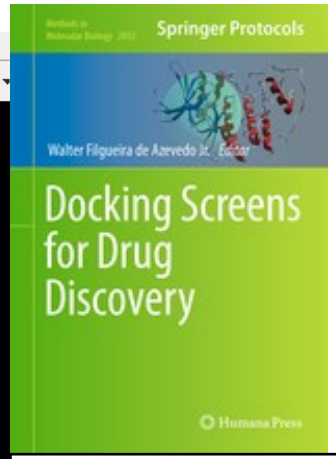


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Clicamos na opção *PLANTS Score*.

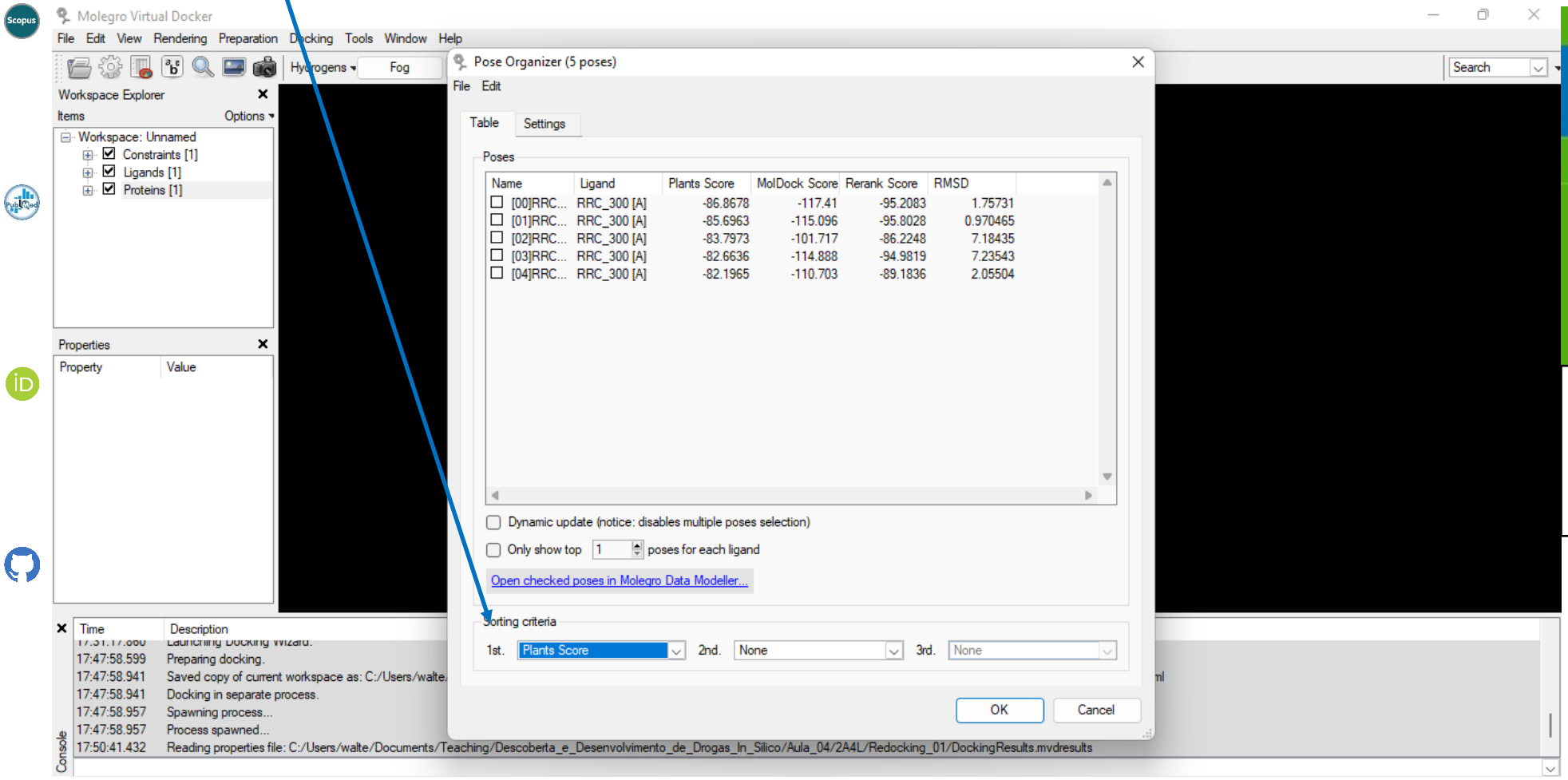


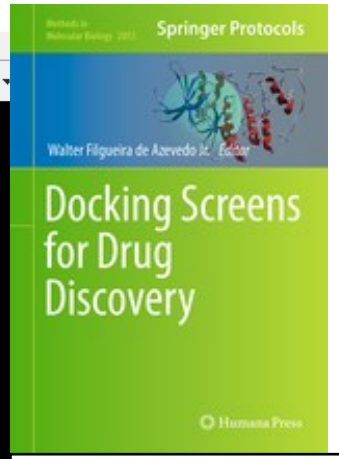


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

O MVD gera uma planilha com os melhores resultados. Ordenamos os resultados mudando o campo *Sorting criteria* para *PLANTS Score*.

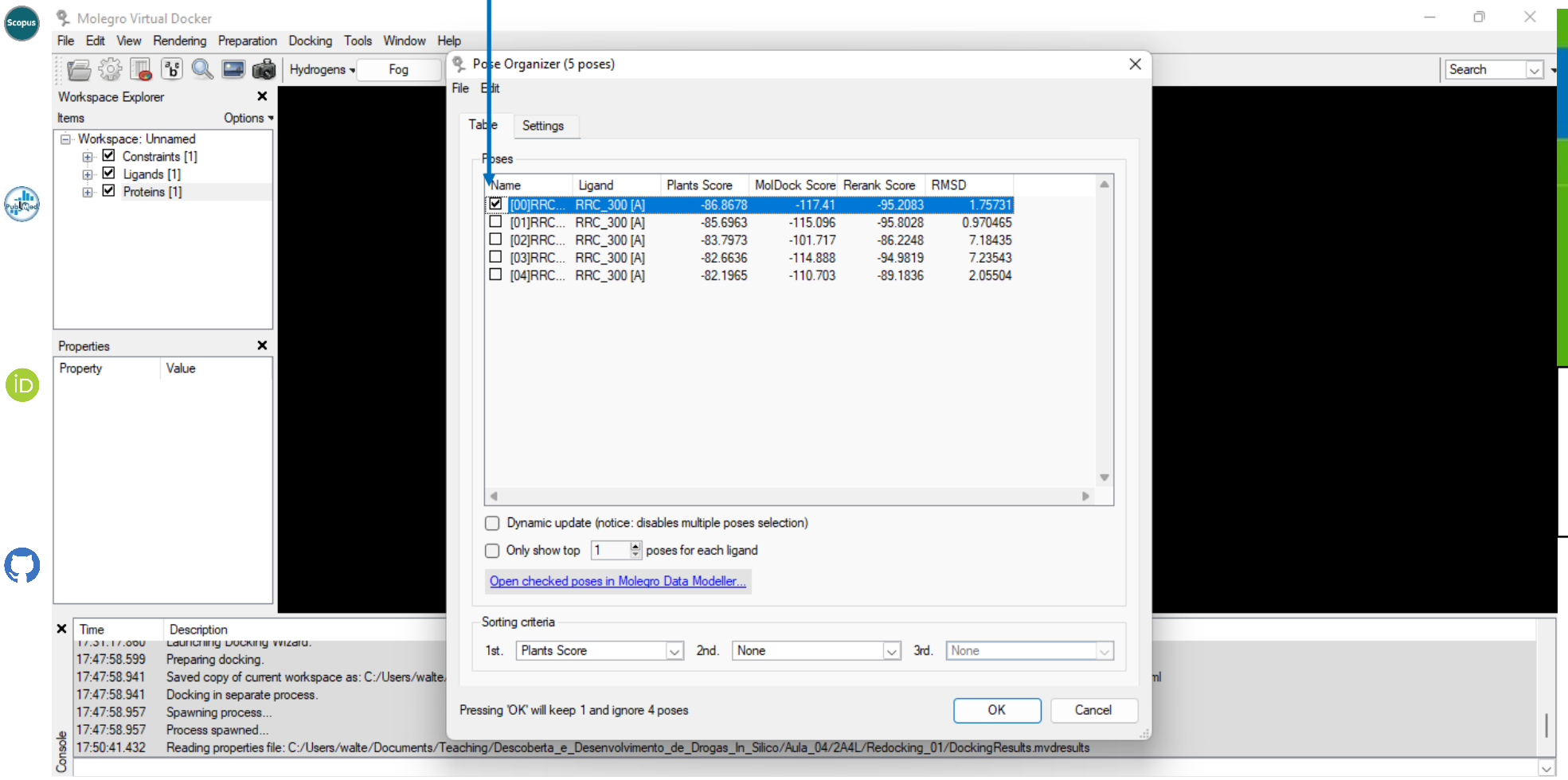


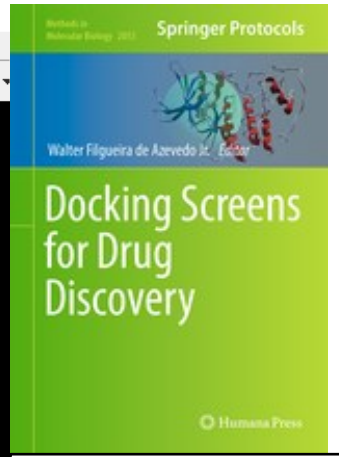


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Selecionamos o primeiro resultado.

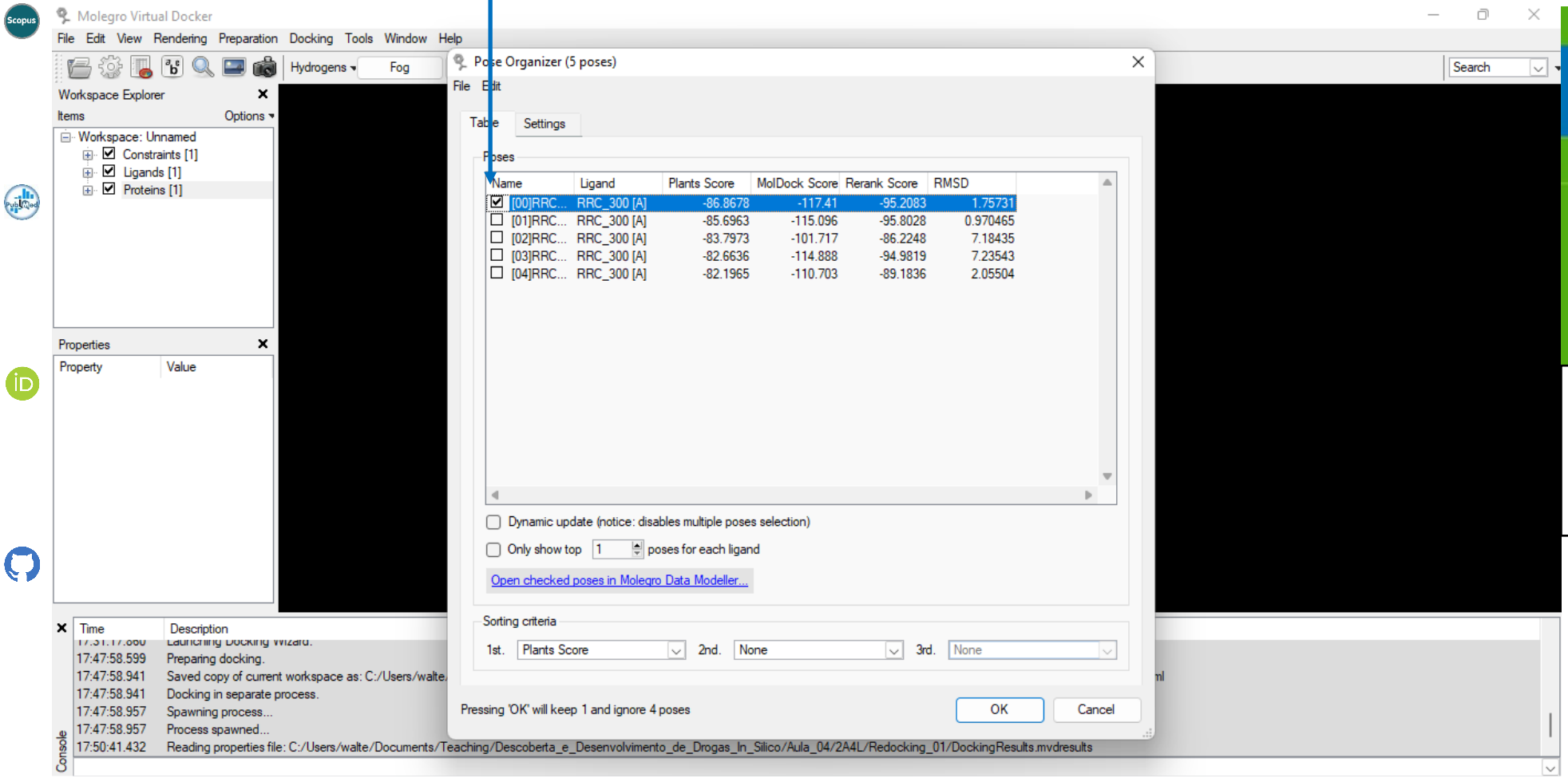


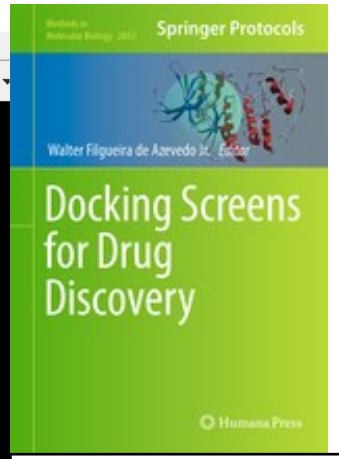


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

O melhor resultado apresenta um RMSD de 1,75731 Å. O RMSD é o *root mean square deviation* (desvio médio quadrático) que indica a distância da posição gerada pelo programa (chamada pose) e a posição experimental. Aceitamos RMSD < 2Å.

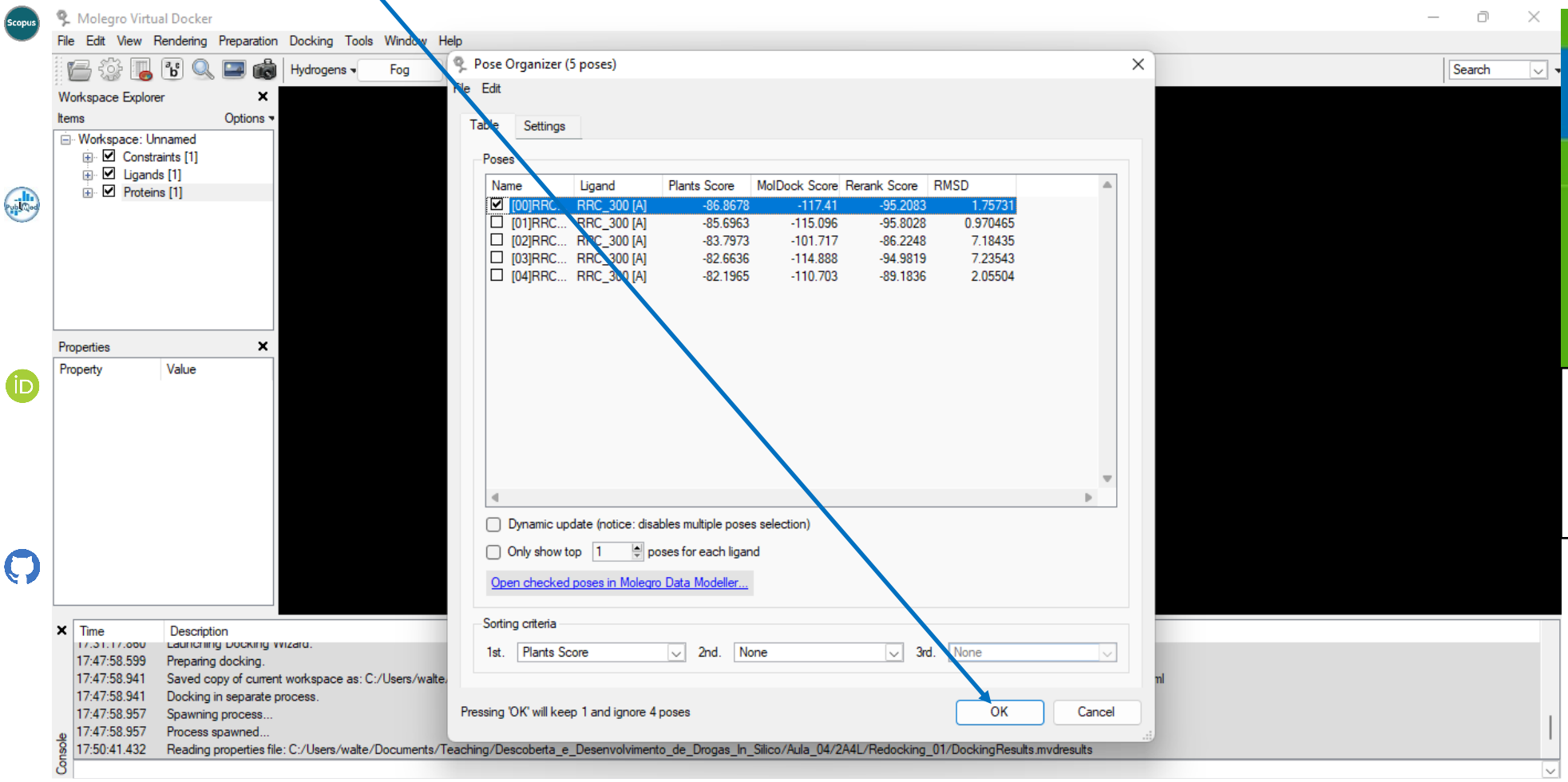


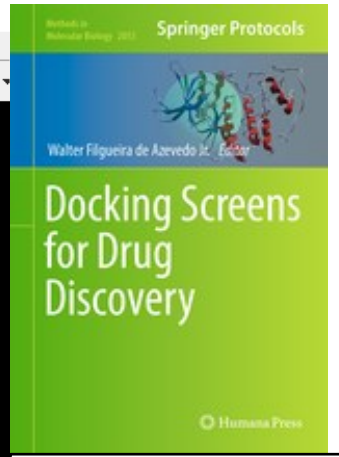


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- Clicamos OK para visualizar o resultado.

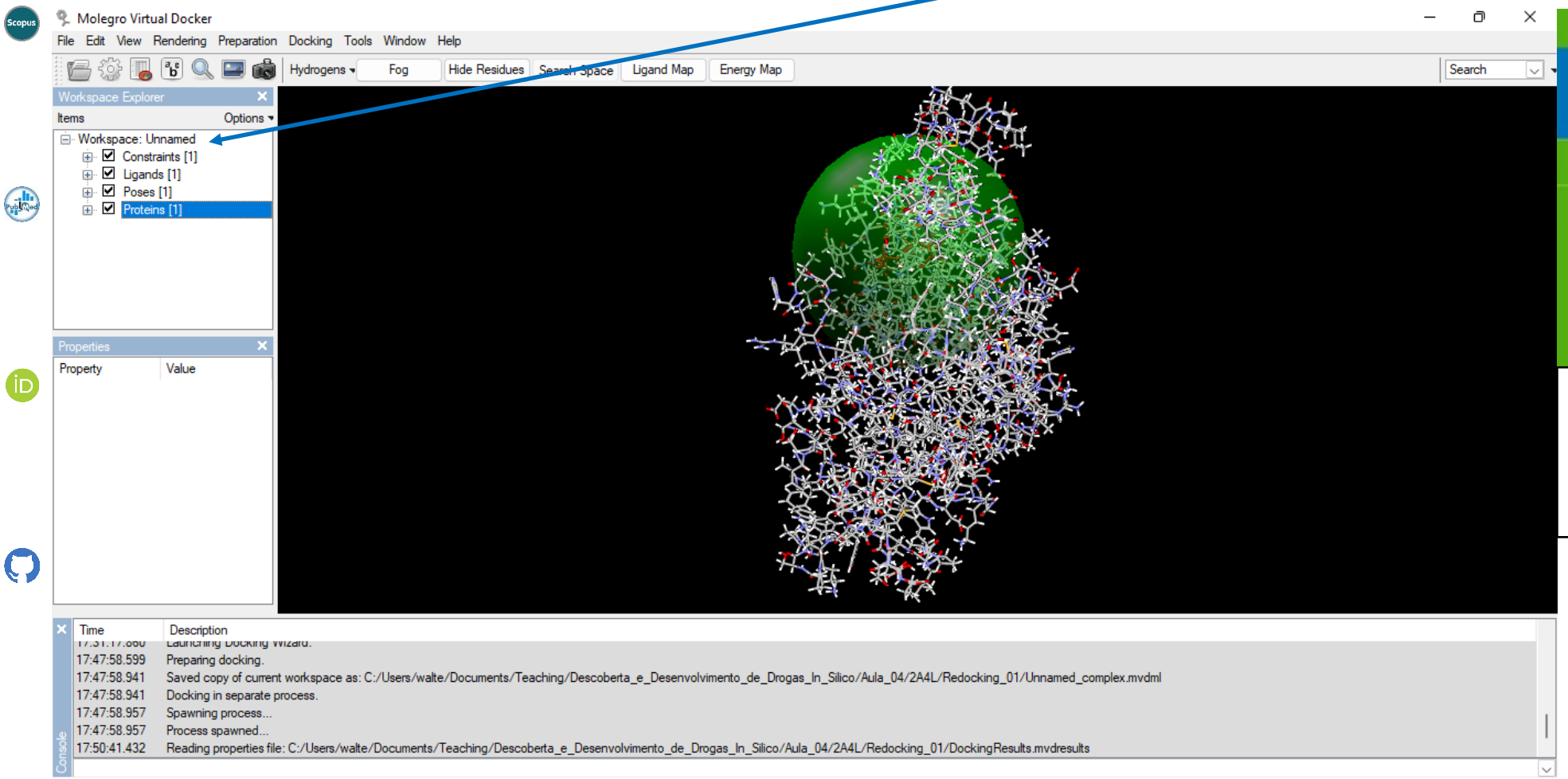


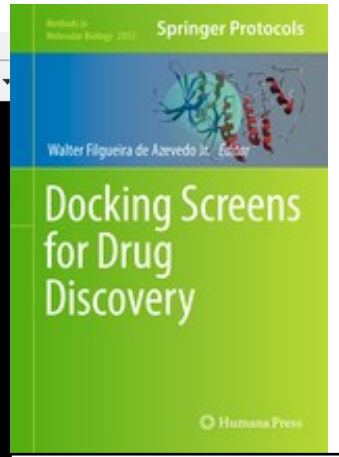


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Temos o resultado da simulação de docagem molecular na tela gráfica. Para facilitar a visualização dos resultados de docagem molecular, deixamos só selecionados o ligante e a pose no *Workspace*.

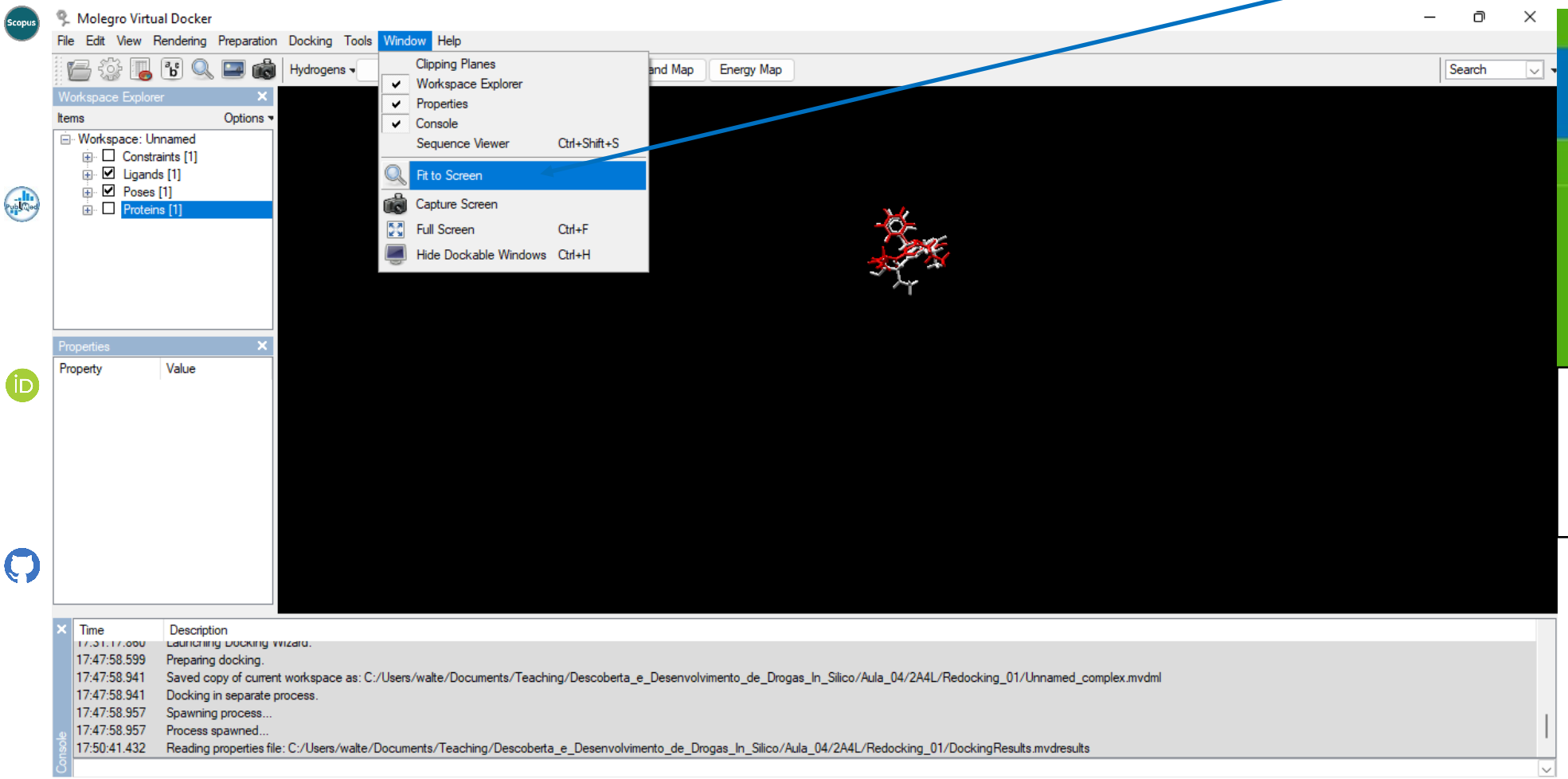


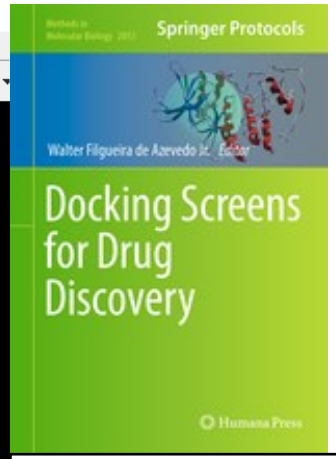


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

- O resultado da docagem está na tela gráfica. Para centralizar a visualização, clicamos em *Window->Fit to Screen*, como indicado abaixo.

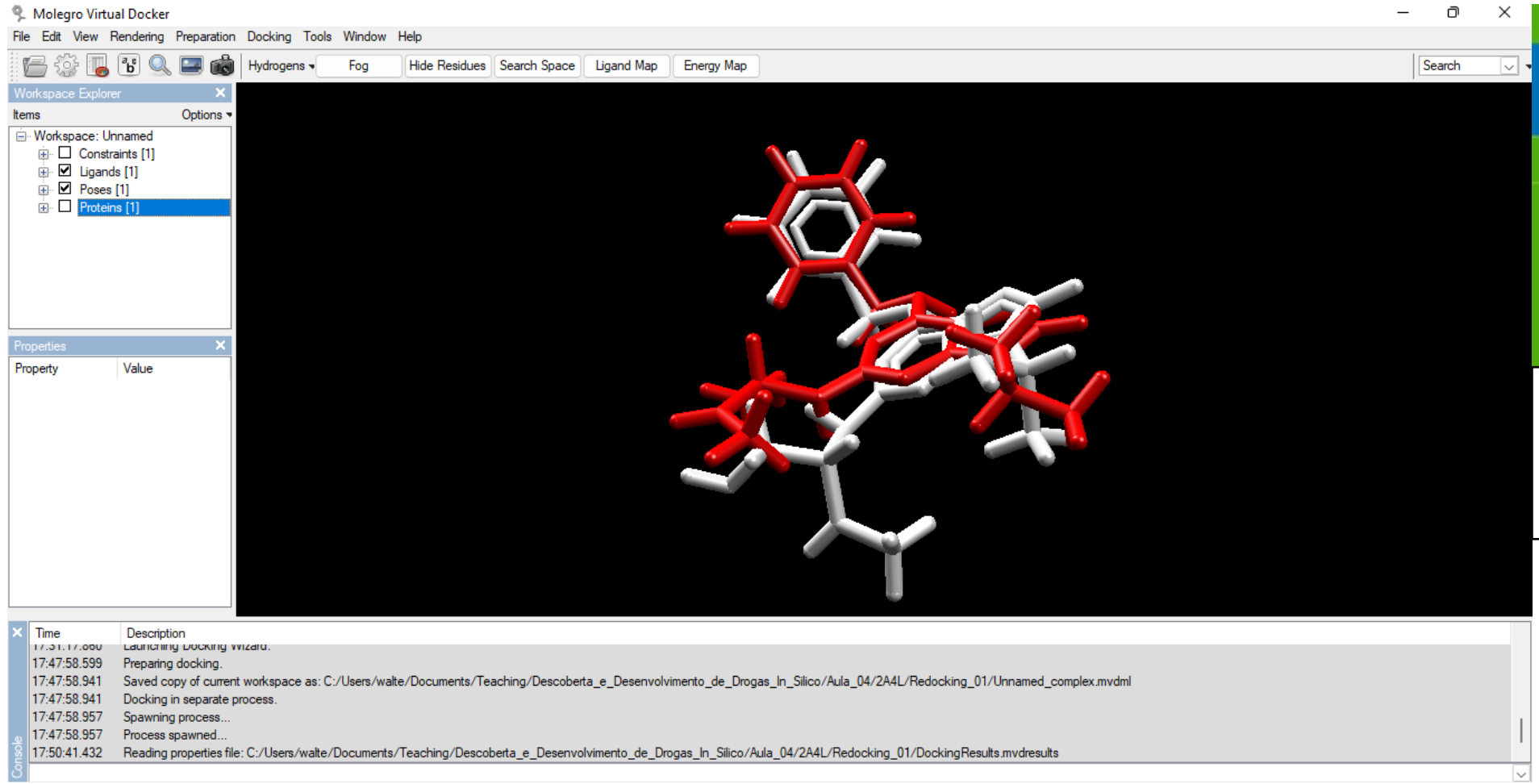


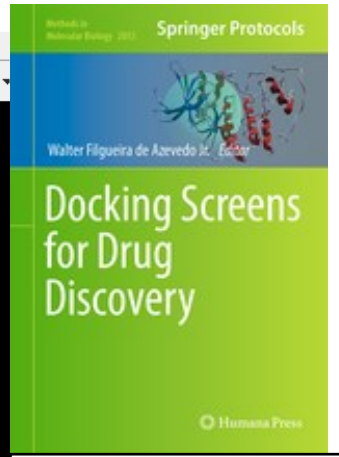


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

Em branco temos a posição experimental do ligante e em vermelho a pose (gerado pelo programa). Vemos a concordância entre as duas posições. Assim, podemos usar este protocolo de docagem molecular para buscar um novo ligante.

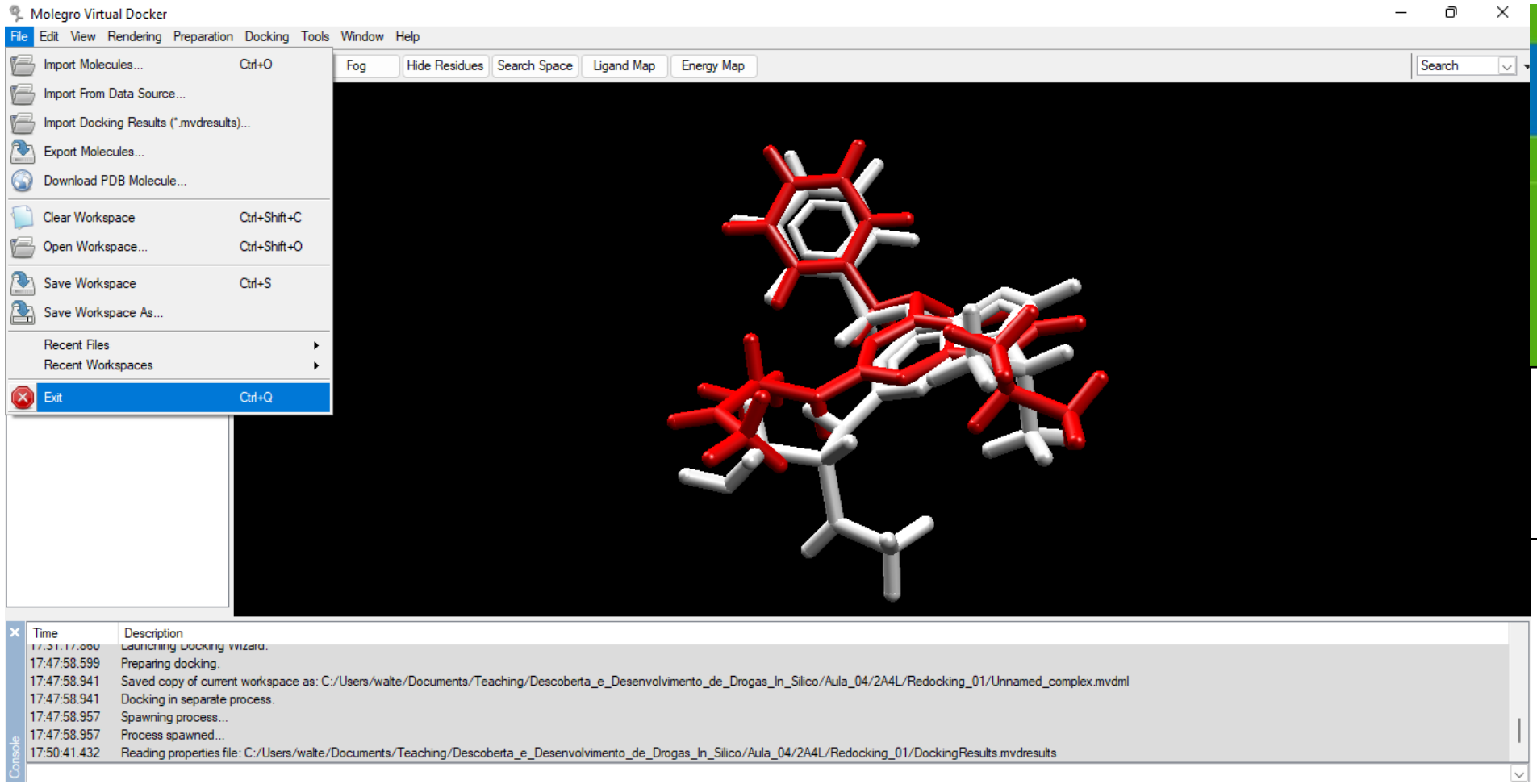


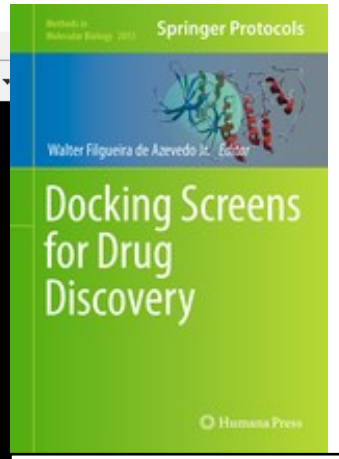


Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD

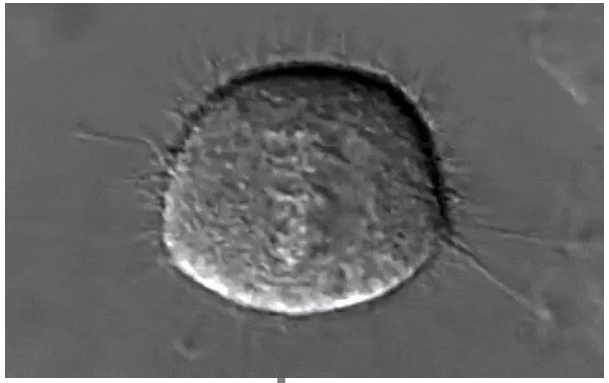
Para encerrar a sessão, clicamos em *File->Exit*, como indicado abaixo. Depois clicamos na opção *Yes*.

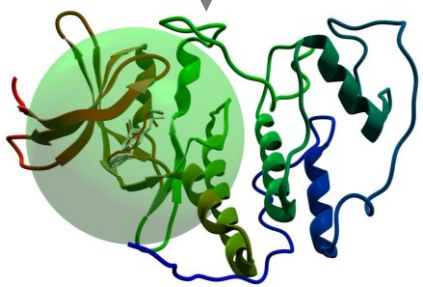




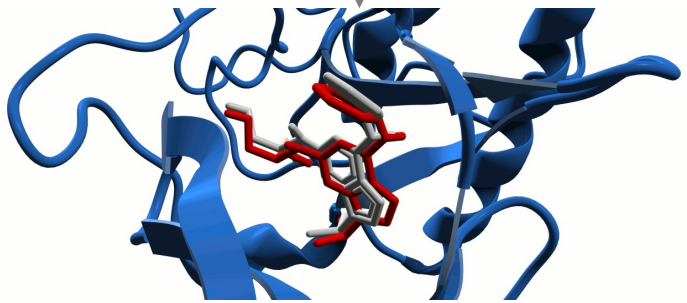
Referência: Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.

Docagem Molecular com o MVD





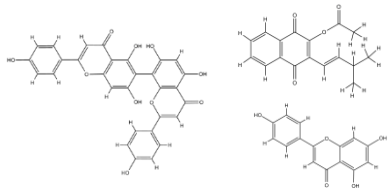
Seleção do Alvo Molecular



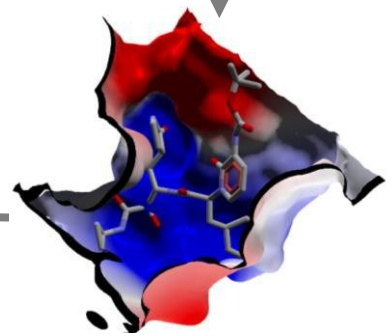
Docagem Molecular com o MVD

ZINC DATABASE

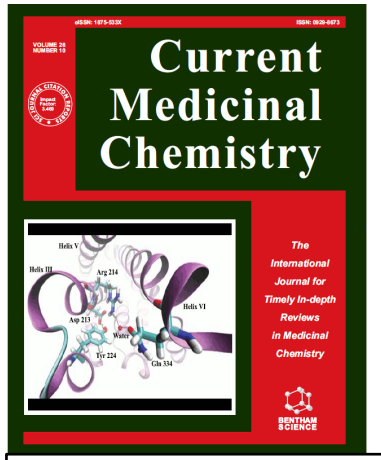
Seleção da Base de Dados



Seleção dos Melhores Ligantes

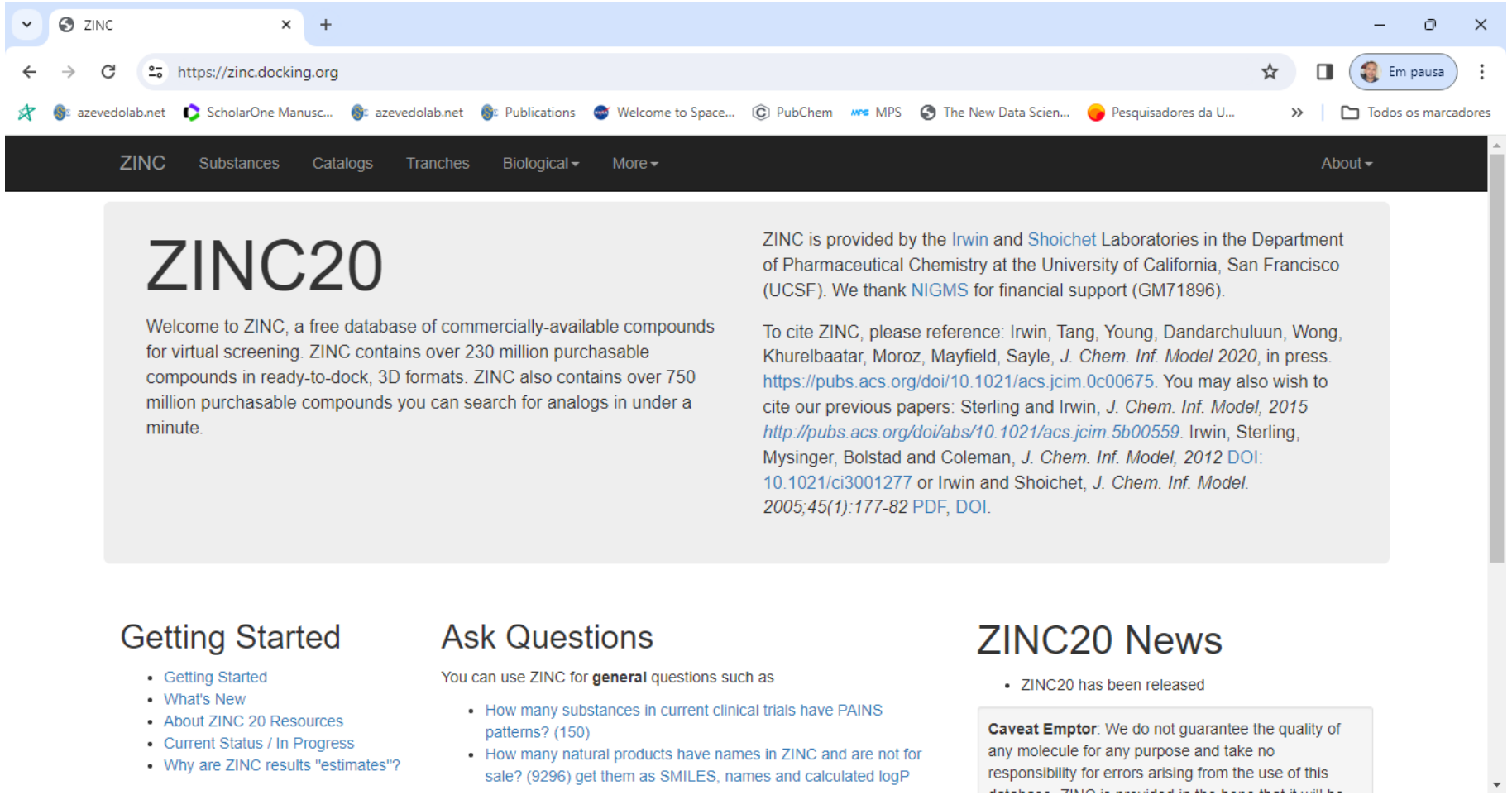


Busca Virtual



Referência: Veit-Acosta M, de Azevedo Junior WF. The Impact of Crystallographic Data for the Development of Machine Learning Models to Predict Protein-Ligand Binding Affinity. Curr Med Chem. 2021; 28(34):7006-7022. doi: 10.2174/0929867328666210210121320

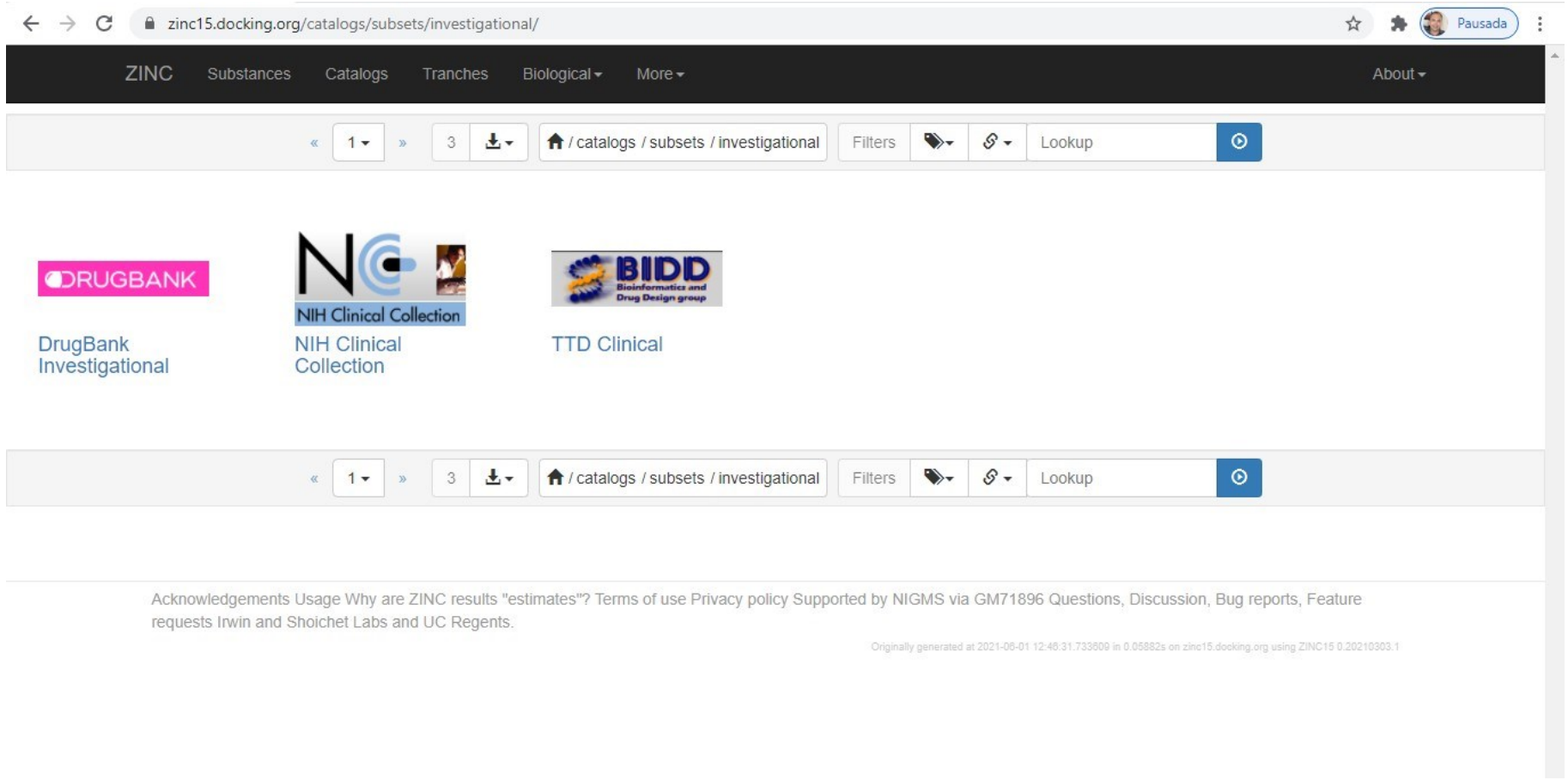
Docagem Molecular com o MVD



Referência: Irwin JJ, Shoichet BK. ZINC--a free database of commercially available compounds for virtual screening. J Chem Inf Model. 2005; 45(1):177-82. doi: 10.1021/ci049714+.

Fonte: https://zinc.docking.org/

Docagem Molecular com o MVD



Referência: Irwin JJ, Shoichet BK. ZINC--a free database of commercially available compounds for virtual screening. J Chem Inf Model. 2005; 45(1):177-82. doi: 10.1021/ci049714+.

Espaço Luz da Ciência

~~Fake News~~

~~Negacionismo~~

Espaço Luz da Ciência

Como destacamos, a web é um mar rico de informação científica relevante. Vamos destacar hoje a entrevista do brilhante pesquisador Prof. Miguel Nicolelis. Segue link para um entrevista do Prof. Nicolelis sobre um projeto educacional focado numa escola sem provas e com visão para formação de cidadãos.

Fonte: https://youtu.be/fhgMGrZK0SU (Pode assistir toda a entrevista, mas destaco o trecho a partir de 1h28min.

Espaço Luz da Ciência

Os cientistas são considerados influentes se apresentam índice h igual ou maior a 45 (https://www.sciencenews.org/article/rating-researchers). Nos EUA e em países que valorizam a educação e a pesquisa, cientistas que atingem índice h de 45 ou acima são convidados para fazer parte da Academia de Ciências do país, este é o caso dos Estados Unidos.

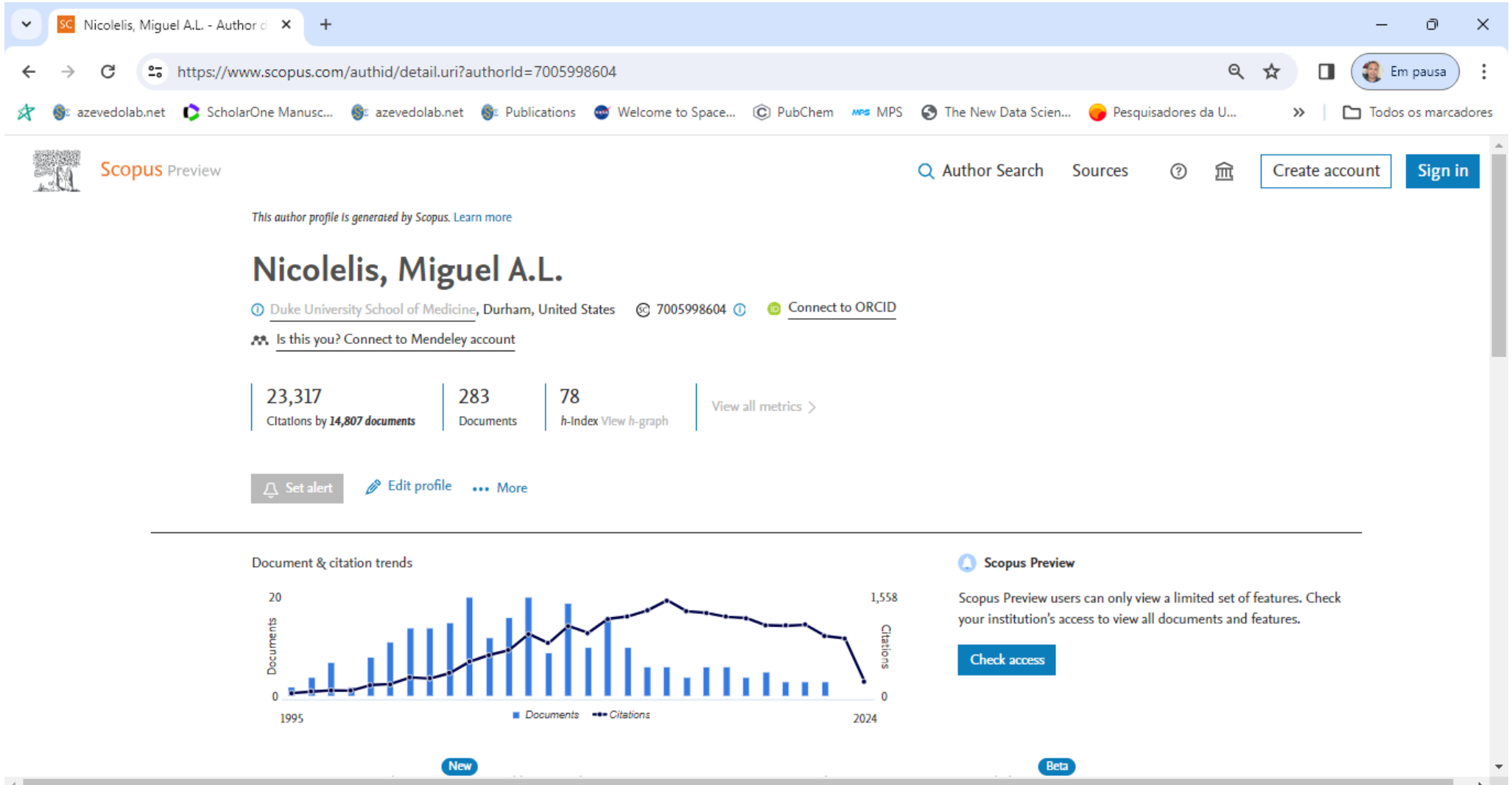
Espaço Luz da Ciência

Um índice também usado para avaliar a influência científica dos pesquisadores é o quociente m. O quociente m é a divisão do índice h pelo número de anos que o pesquisador publica. O cientista é considerado relevante com quociente m acima de 1,7.

$$quociente\ m = \frac{Índice\ h}{número\ de\ anos\ que\ publica}$$

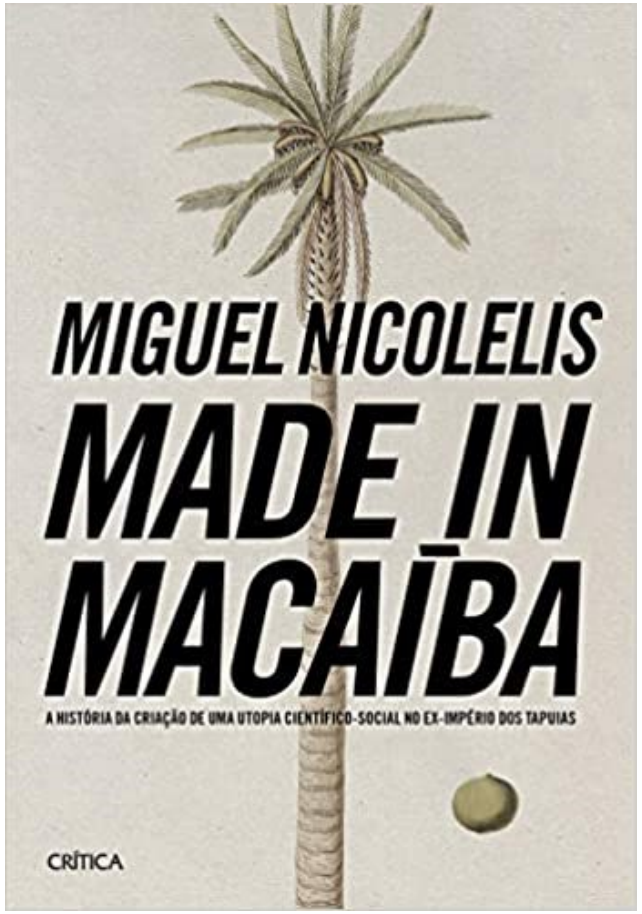
Espaço Luz da Ciência

O Prof. Nicolelis é um neurocientista que vem revolucionando a ciência com suas descobertas. Eles tem centenas de artigos científicos e um índice h de 7.



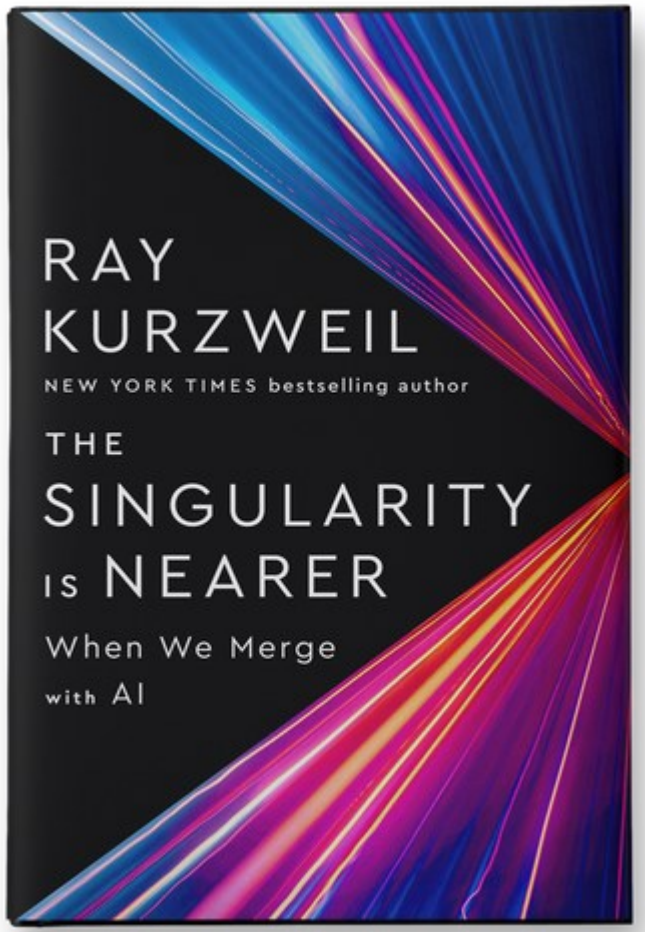
Espaço Luz da Ciência

O Prof. Nicolelis tem diversos livros de divulgação científica, entre eles o indicado abaixo.



Espaço Luz da Ciência

Visitem o site do futurista Ray Kurzweil sobre o livro *The Singularity is Nearer*.



Referências

Bai J, Li Y, Zhang G. Cell cycle regulation and anticancer drug discovery. Cancer Biol Med. 2017 Nov;14(4):348-362. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0033.

Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Molegro Virtual Docker for Docking. Methods Mol Biol. 2019;2053:149-167.

De Azevedo WF, Leclerc S, Meijer L, Havlicek L, Strnad M, Kim SH. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. Eur J Biochem. 1997; 243(1-2):518-526.

Gorgulla C, Çınaroğlu SS, Fischer PD, Fackeldey K, Wagner G, Arthanari H. VirtualFlow Ants-Ultra-Large Virtual Screenings with Artificial Intelligence Driven Docking Algorithm Based on Ant Colony Optimization. Int J Mol Sci. 2021; 22(11):5807.

Irwin JJ, Shoichet BK. ZINC--a free database of commercially available compounds for virtual screening. J Chem Inf Model. 2005; 45(1):177-82.

Reyes J, Chen JY, Stewart-Ornstein J, Karhohs KW, Mock CS, Lahav G. Fluctuations in p53 Signaling Allow Escape from Cell-Cycle Arrest. Mol Cell. 2018; 71(4):581-591.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2018.06.031.

Veit-Acosta M, de Azevedo Junior WF. The Impact of Crystallographic Data for the Development of Machine Learning Models to Predict Protein-Ligand Binding Affinity. Curr Med Chem. 2021; 28(34):7006-7022.


Que a luz da ciência acabe com
as trevas do negacionismo.