



Modelagem Molecular Aplicada à Descoberta de Fármacos

MSc. Ana Luiza Martins Karl

@: almkarl@lncc.br

PETRÓPOLIS, 2025



Conteúdo programado

01

Introdução

02

Identificação de alvos

03

Obtenção de modelos

04

Preparação das estruturas

05

Docking e
Triagem Virtual

—

Prática



Conteúdo programado

01

Introdução

02

Identificação de alvos

03

Obtenção de modelos

04

Preparação das estruturas

05

Docking e Triagem Virtual

—

Prática





01

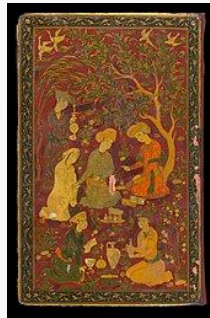
Introdução

Como a modelagem molecular auxilia no desenvolvimento de fármacos?

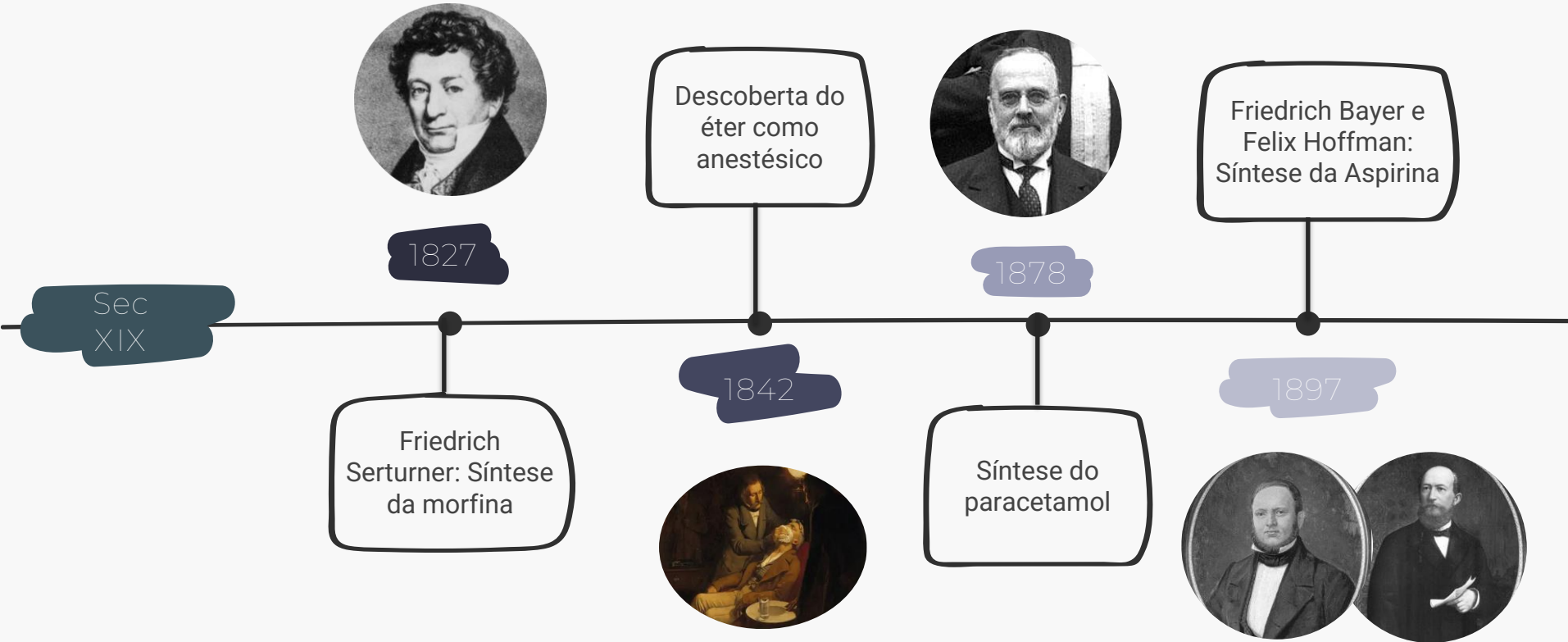
Descoberta de Medicamentos



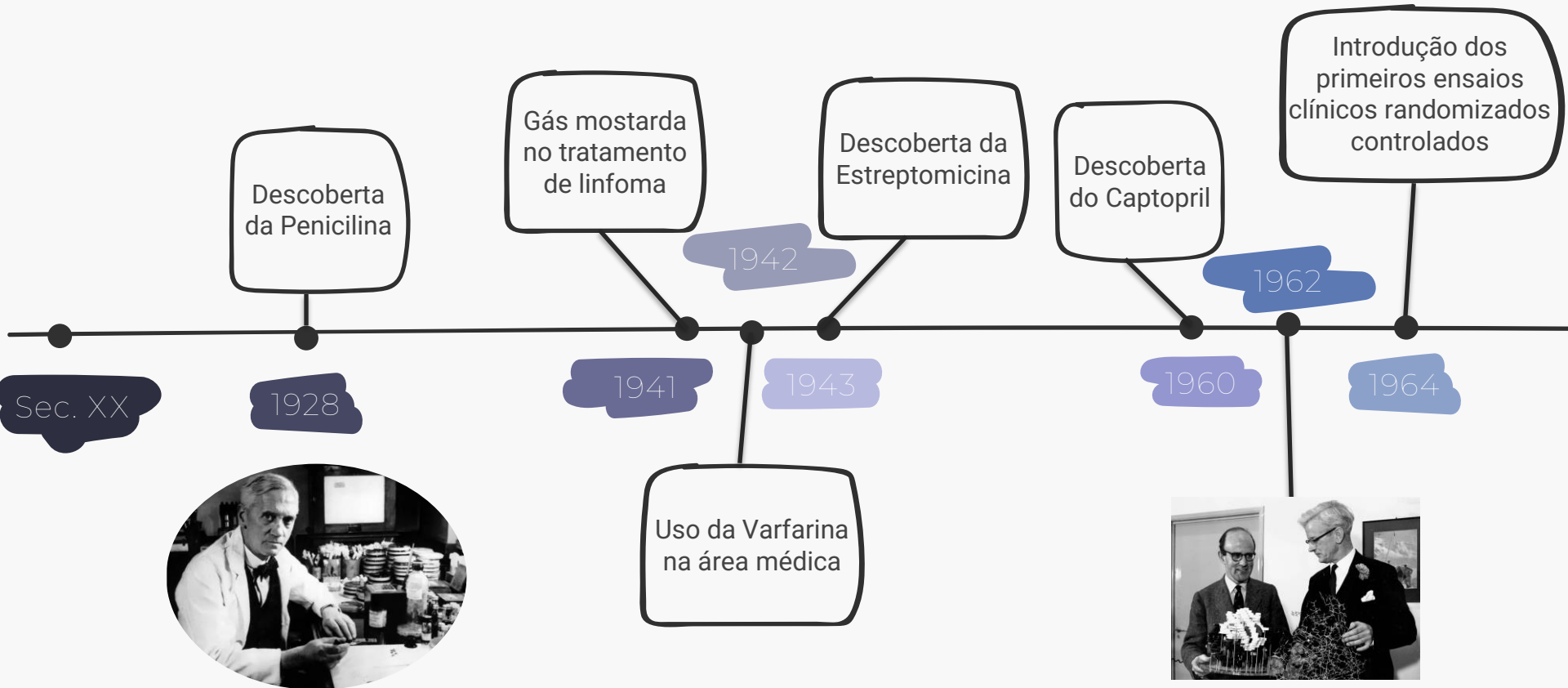
Sec XIX



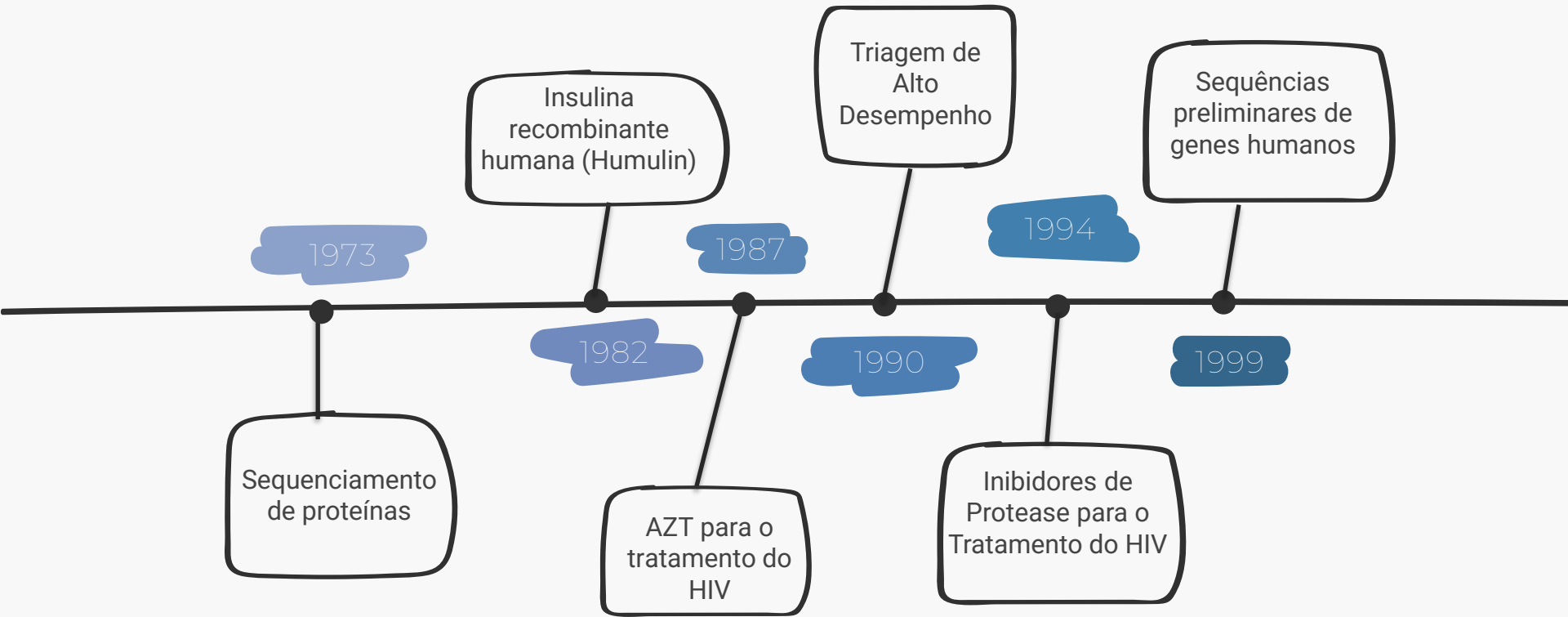
Descoberta de Medicamentos



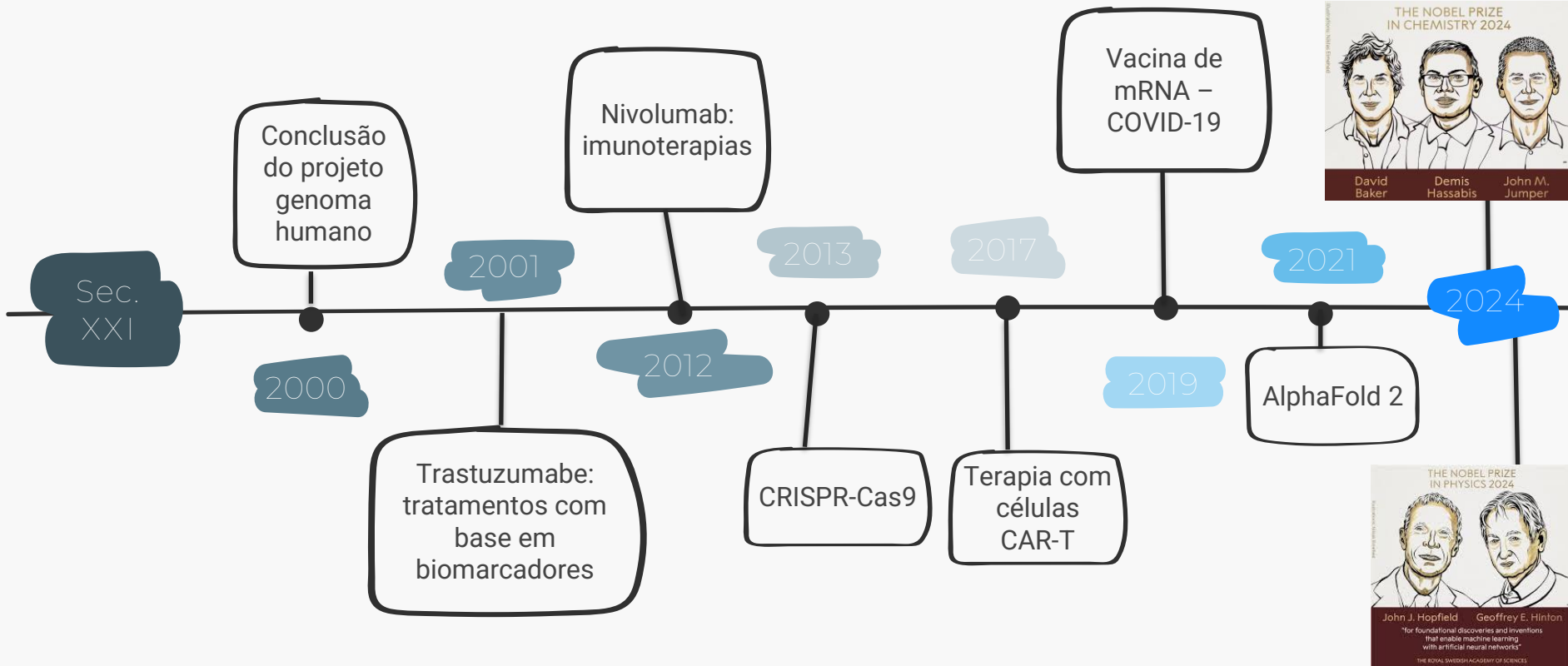
Descoberta de Medicamentos



Descoberta de Medicamentos



Descoberta de Medicamentos





O que mudou?

Avanços
tecnológicos

Integração com
a computação

Quantidade de
dados

Capacidade de
processamento

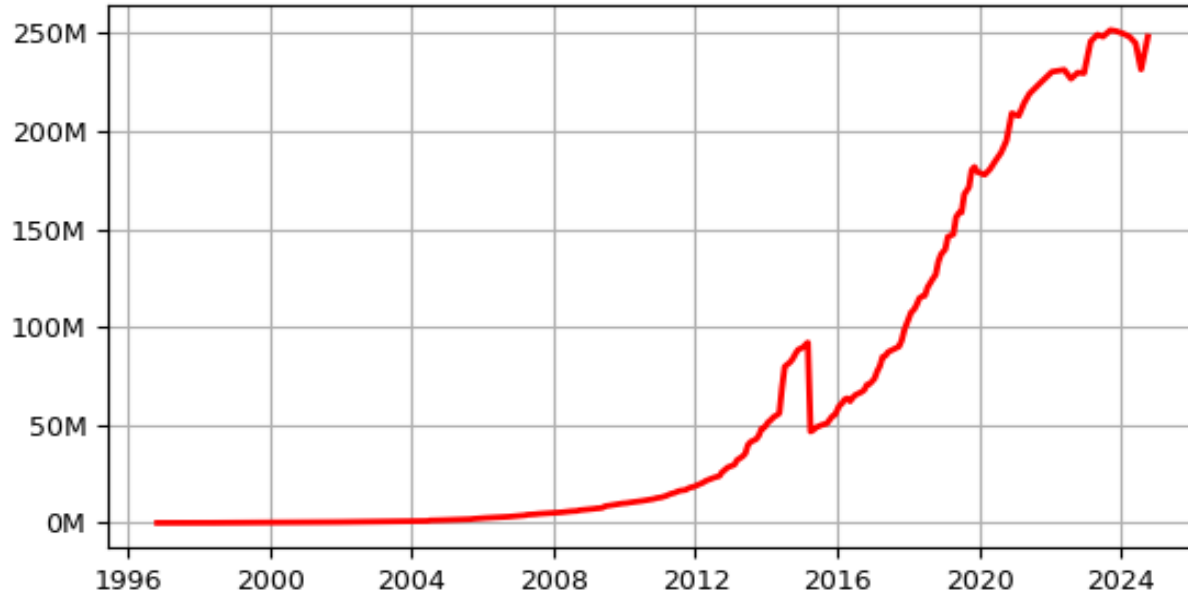
Diminuição dos
custos

Decisões
baseadas em
conhecimento

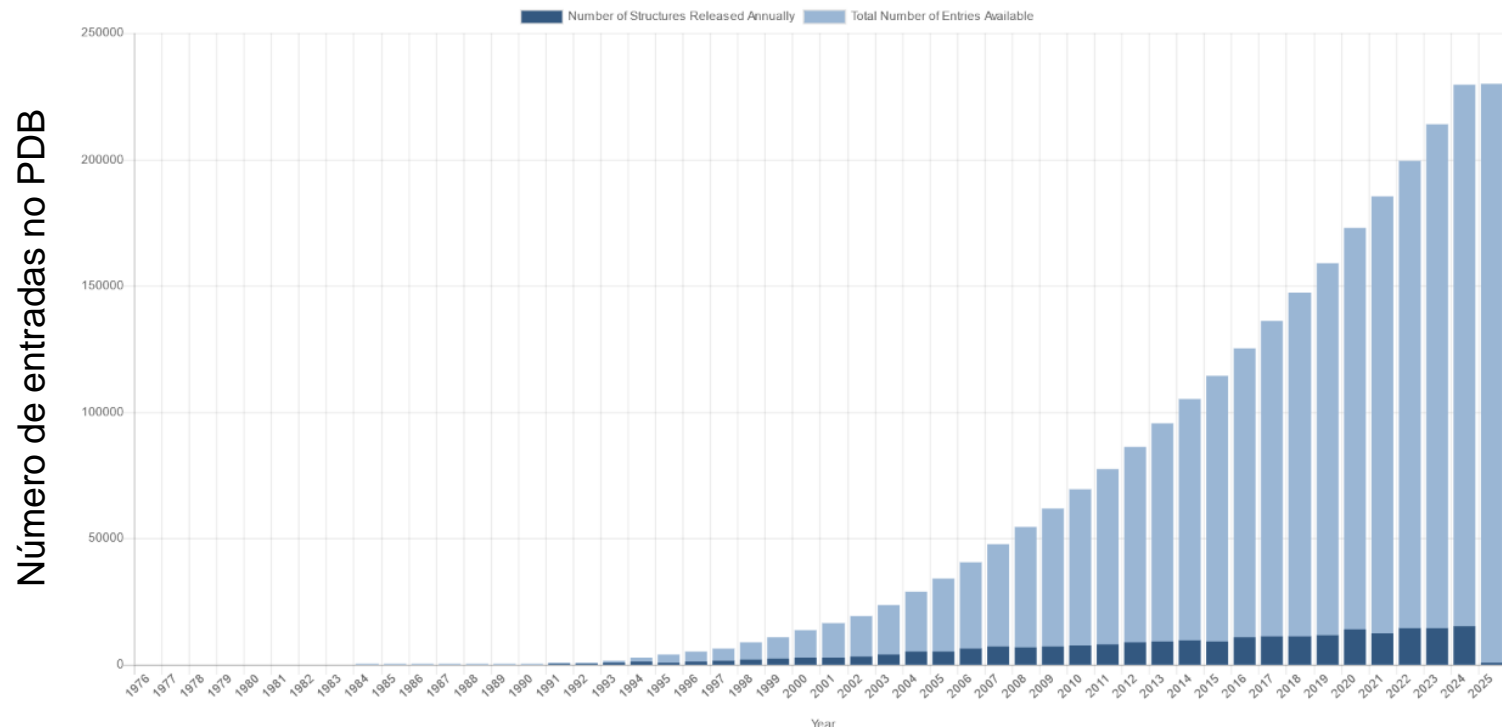


O que mudou?

Número de entradas no UniProtKB/TrEMBL



O que mudou?

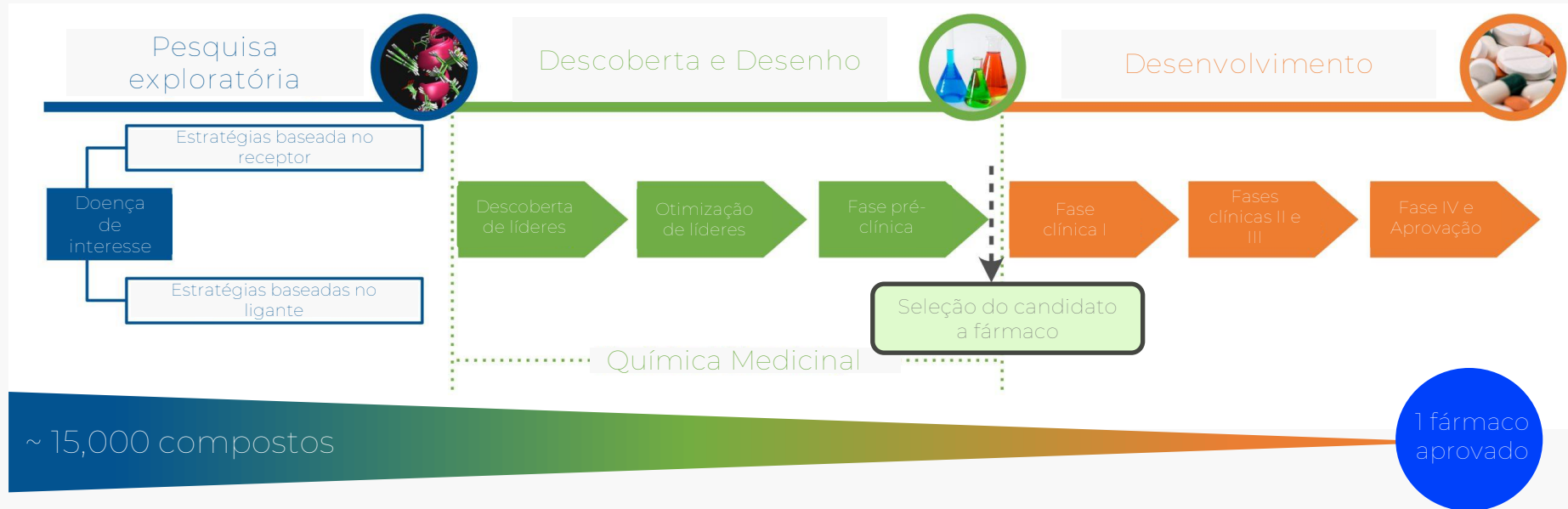


<https://www.rcsb.org/stats/growth/growth-released-structures>

Desenvolvimento de Fármacos

2-5 anos

5 - 10 anos



€ 1Bi euros

Desenvolvimento de Fármacos

2-5 anos

5 - 10 anos

Pesquisa
exploratória

Descoberta e Desenho

Desenvolvimento

Estratégias baseada no
receptor

Doença
de
interesse

Estratégias baseadas no
ligante

Descoberta
de líderes

Otimização
de líderes

Fase pré-
clínica

Fase
clínica I

Fases
clínicas II e
III

Fase IV e
Aprovação

Seleção do candidato
a fármaco

Química Medicinal



Doença de
interesse

Alvo
molecular

Modelagem
Molecular

Sintomas da covid-19*

Sintomas mais comuns



Tosse



Febre



Fadiga



Congestão
nasal



Coriza



Dor de
garganta



Dor de
cabeça



Diarreia



Cansaço



Dificuldade
de respirar**

*Pessoas infectadas não necessariamente apresentam todos os sintomas. Em alguns casos, podem não ter nenhum deles.

**Caso apresente este sintoma, procure um hospital ou serviço de saúde.

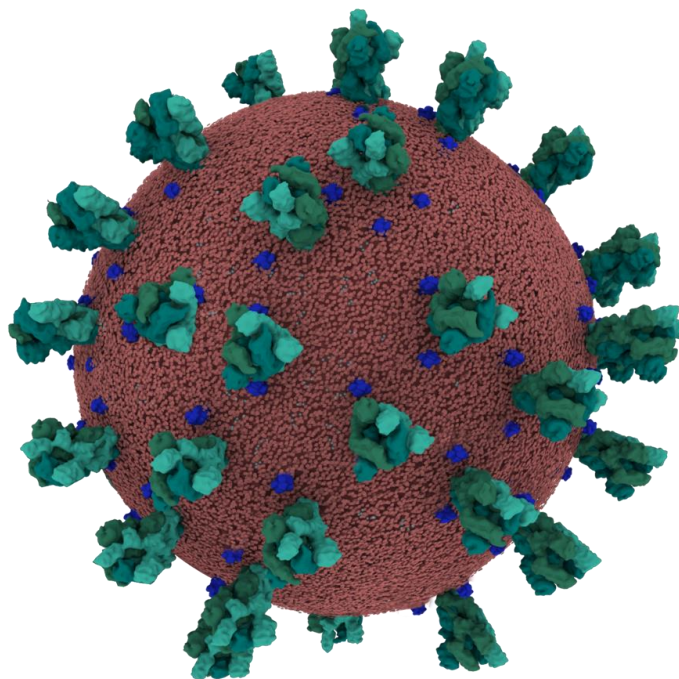
Fontes: Heloisa Ravagnani (SBI - DF), Paulo Sergio Ramos (Fiocruz Recife), OMS, NHS, CDC

BBC

Doença de
interesse

Alvo
molecular

Modelagem
Molecular

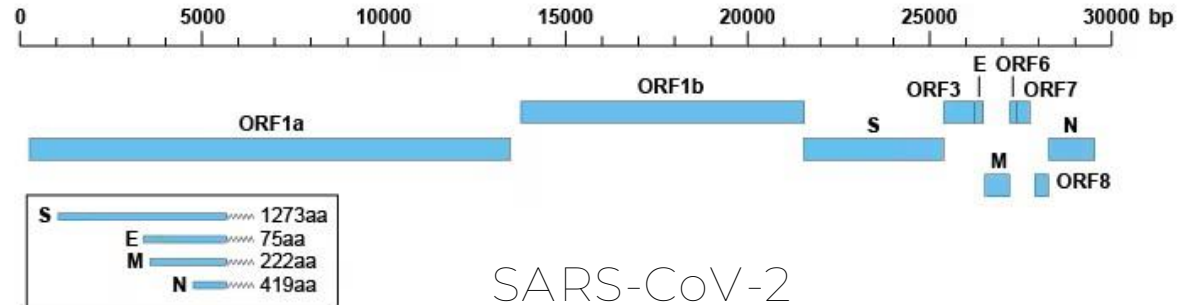
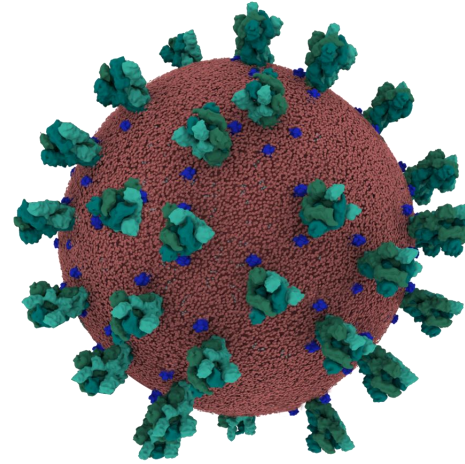


SARS-CoV-2

Doença de
interesse

Alvo
molecular

Modelagem
Molecular

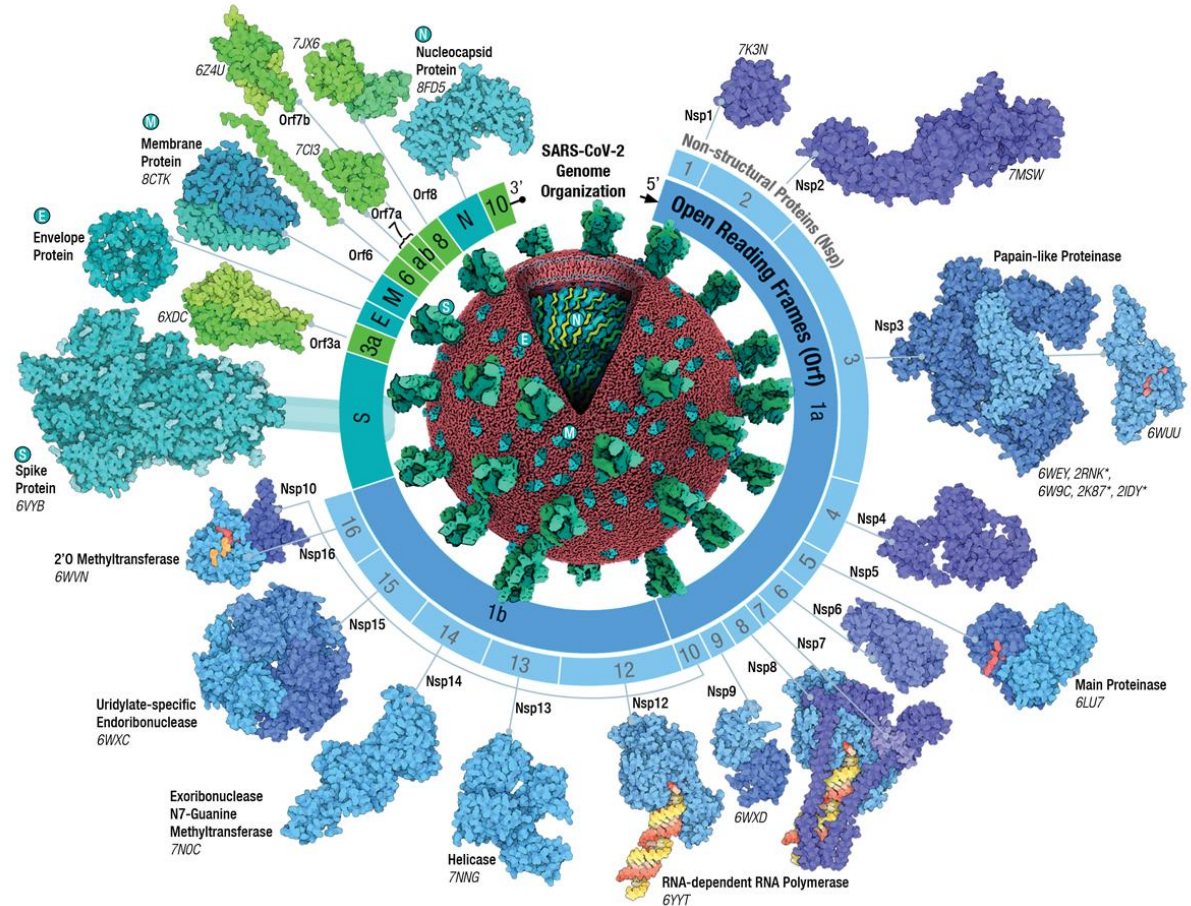


SARS-CoV-2

Doença de
interesse

Alvo
molecular

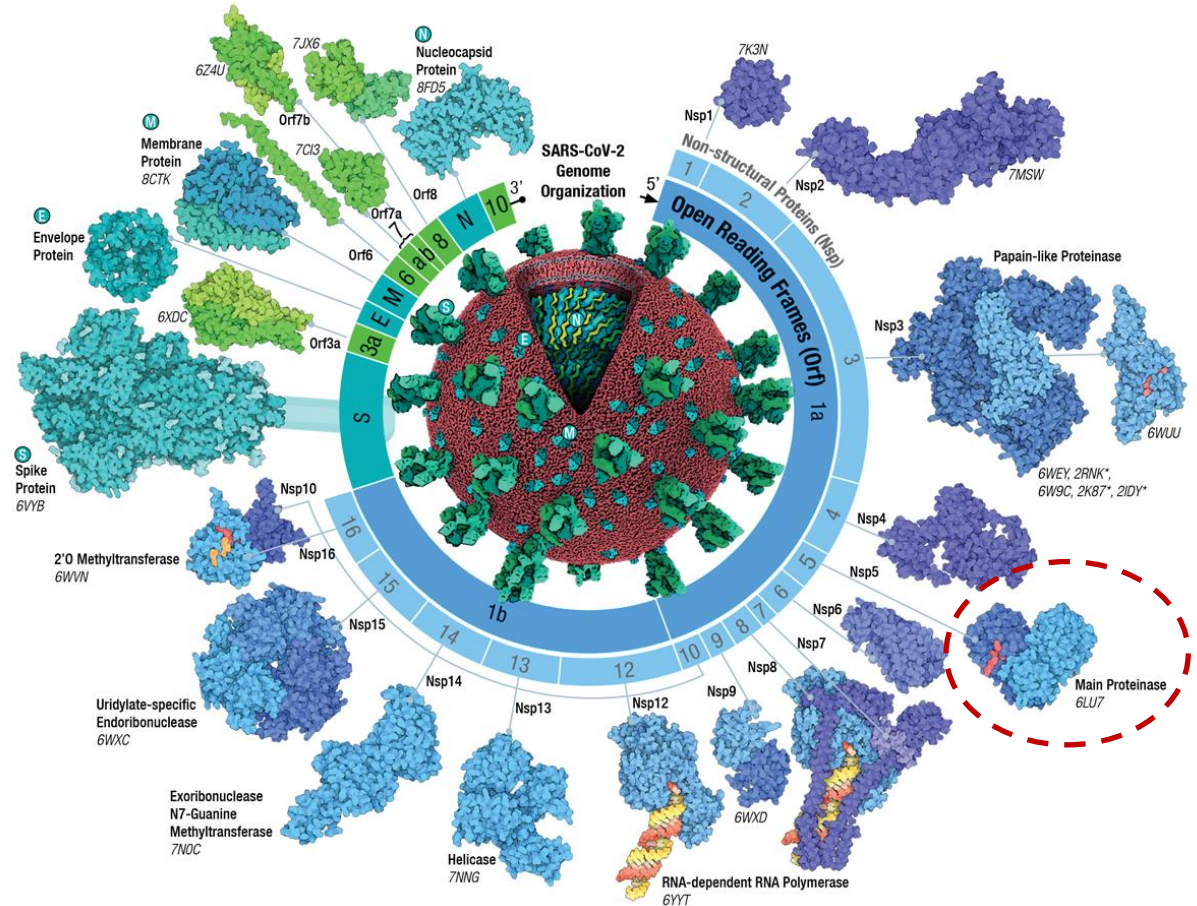
Modelagem
Molecular



Doença de
interesse

Alvo
molecular

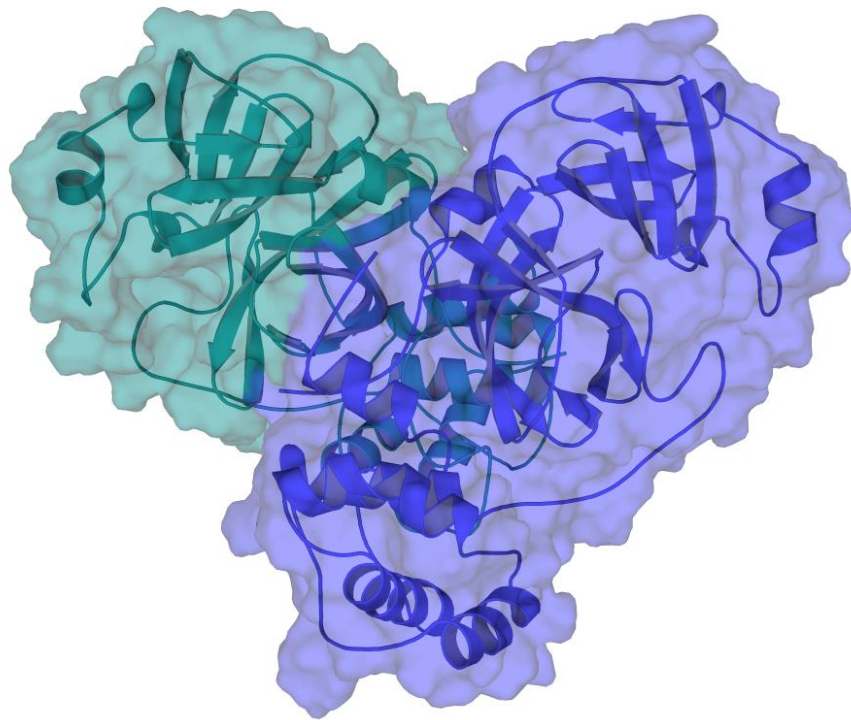
Modelagem
Molecular



Doença de
interesse

Alvo
molecular

Modelagem
Molecular

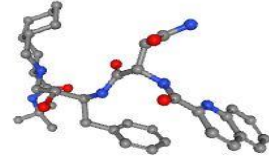
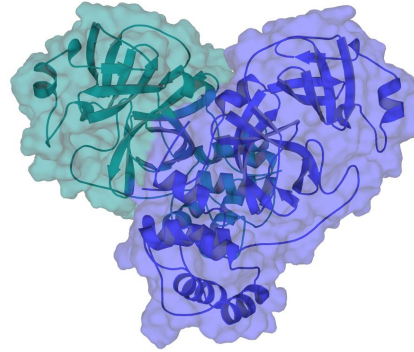


PROTEASE PRINCIPAL

Doença de
interesse

Alvo
molecular

Modelagem
Molecular



ALVO MOLECULAR
(RECEPTOR)

PEQUENAS MOLÉCULAS
QUÍMICAS (LIGANTES)

ATOM	1	N	MET	A	1	12.850	-7.068	39.523	1.00	69.41	N
ATOM	2	CA	MET	A	1	13.375	-6.064	40.442	1.00	70.57	C
ATOM	3	C	MET	A	1	12.434	-5.800	41.618	1.00	68.11	C
ATOM	4	O	MET	A	1	11.263	-6.193	41.598	1.00	61.92	O
ATOM	5	CB	MET	A	1	13.690	-4.761	39.697	1.00	61.10	C
ATOM	6	CG	MET	A	1	12.758	-4.456	38.532	1.00	55.09	C

Modelagem molecular

Conjunto de técnicas computacionais que utilizam representações matemáticas e algoritmos para simular/prever a estrutura, dinâmica e interações de moléculas, auxiliando na compreensão de processos químicos e biológicos.





02

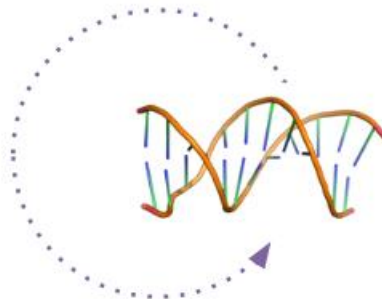
Identificação de alvos

Como selecionar um alvo molecular?

Relembrando...

Dogma Central da Biologia Molecular

DNA

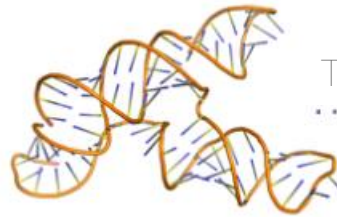


Replicação

Transcrição



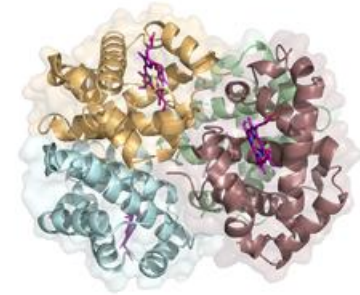
RNA



Tradução

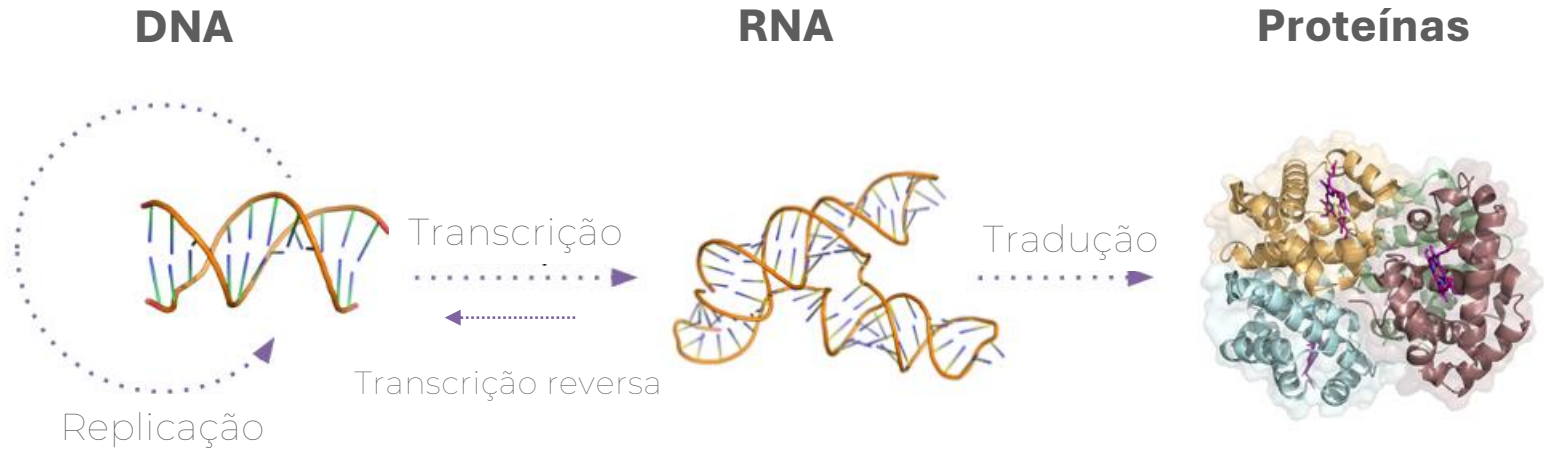


Proteínas



Relembrando...

Dogma Central da Biologia Molecular





Doença de Alzheimer



Cérebro saudável



Cérebro doente



Confusão de tempo e espaço



Problemas para acompanhar conversas



Perda de memória



Dificuldade com tarefas familiares

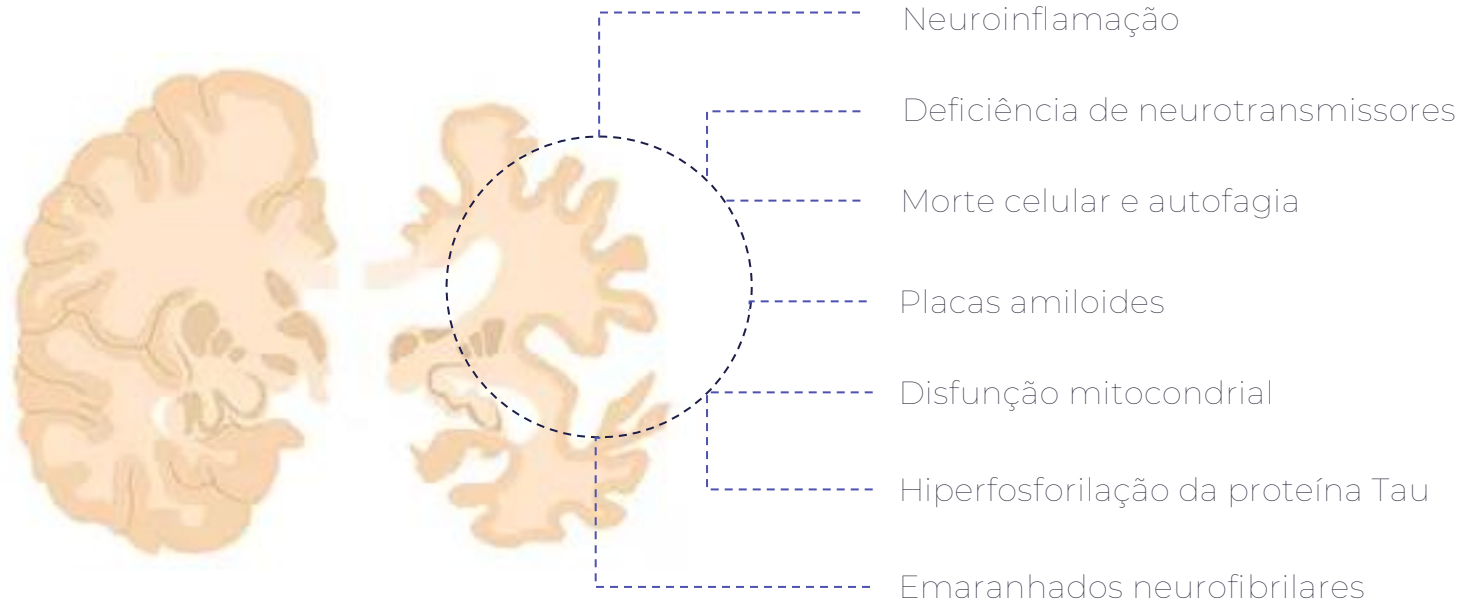


Perda de objetos



Mudanças de humor ou personalidade


Doença de Alzheimer





Identificação de alvos terapêuticos

- Identificação de genes associados a doenças
- Descoberta de biomarcadores
- Validação funcional de variantes genéticas
- Mapeamento de vias biológicas



Integração das
ciências ômicas:
genômica,
transcriptômica,
proteômica etc.





Identificação de alvos terapêuticos



Validação biológica

Estudos de perda ou ganho de função, Knockout ou knockdown do gene do alvo, uso de compostos químicos e peptídeos, cultura de células, etc.



Validação funcional

Avaliação de mudanças em vias metabólicas, verificação de mudanças em células ou organismos, como proliferação celular, apoptose, inflamação, etc.



Validação clínica

Identificação de biomarcadores associados ao alvo, ensaios clínicos em humanos





03

Obtenção de modelos

Representando o sistema molecular

As moléculas são descritas computacionalmente através de arquivos texto onde estão contidas as informações dos átomos que as compõem, assim como suas ligações.

No caso dos sistemas biológicos, os formatos mais comuns dessa representação são:

- PDB (*Protein Data Bank file format*);
- MOL/MOL2;
- XYZ;
- Topology files (PSF, PRMTOP)



As moléculas são descritas computacionalmente através de arquivos texto onde estão contidas as informações dos átomos que as compõem, assim como suas ligações.

ATOM	1	N	MET	A	1	12.850	-7.068	39.523	1.00	69.41	N
ATOM	2	CA	MET	A	1	13.375	-6.064	40.442	1.00	70.57	C
ATOM	3	C	MET	A	1	12.434	-5.800	41.618	1.00	68.11	C
ATOM	4	O	MET	A	1	11.263	-6.193	41.598	1.00	61.92	O
ATOM	5	CB	MET	A	1	13.690	-4.761	39.697	1.00	61.10	C
ATOM	6	CG	MET	A	1	12.758	-4.456	38.532	1.00	55.09	C



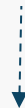
230.083

Estruturas tridimensionais
experimentalmente preditas no
*Protein Data Bank**



191.011

Difração de Raios-x em Cristais



24.154

Microscopia
eletrônica



14.338

Ressonância magnética nuclear

*Dados de 20 de janeiro de 2025



230.083

Estruturas tridimensionais
experimentalmente preditas no
*Protein Data Bank**



Alto custo

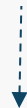


Condições experimentais
difíceis de serem alcançadas



191.011

Difração de Raios-x em Cristais



24.154

Microscopia
eletrônica



14.338

Ressonância magnética nuclear

Métodos computacionais para a predição de modelos tridimensionais

Postulado de Anfinsen (hipótese da termodinâmica): toda a informação necessária para o enovelamento de uma proteína está contida em sua sequência de aminoácidos.



Métodos computacionais para a predição de modelos tridimensionais

Template-based



Modelagem
comparativa

>40% identidade de sequência



Threading

<40% identidade de sequência

Template-free



Ab-initio

Baseados em forças físicas



De novo

Baseados em dados empíricos



CASP

Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP) é uma competição de métodos para a predição de estruturas de proteínas



Desde 1994 - 16 edições



Modeller - método template-based

Robetta - método ab initio

AlphaFold (2022) - 92,4% sucesso na predição



AlphaFold

*Google DeepMind

Article

Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>

Received: 11 May 2021

Accepted: 12 July 2021

Published online: 15 July 2021

Open access



Check for updates

John Jumper^{1,4}, Richard Evans^{1,4}, Alexander Pritzel^{1,4}, Tim Green^{1,4}, Michael Figurnov^{1,4}, Olaf Ronneberger^{1,4}, Kathryn Tunyasuvunakool^{1,4}, Russ Bates^{1,4}, Augustin Židek^{1,4}, Anna Potapenko^{1,4}, Alex Bridgland^{1,4}, Clemens Meyer^{1,4}, Simon A. A. Kohl^{1,4}, Andrew J. Ballard^{1,4}, Andrew Cowie^{1,4}, Bernardino Romera-Paredes^{1,4}, Stanislav Nikolov^{1,4}, Rishub Jain^{1,4}, Jonas Adler¹, Trevor Back¹, Stig Petersen¹, David Reiman¹, Ellen Clancy¹, Michal Zielinski¹, Martin Steinegger^{2,3}, Michalina Pacholska¹, Tamas Berghammer¹, Sebastian Bodenstein¹, David Silver¹, Oriol Vinyals¹, Andrew W. Senior¹, Koray Kavukcuoglu¹, Pushmeet Kohli¹ & Demis Hassabis^{1,4}



Article

Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w>

Received: 19 December 2023

Accepted: 29 April 2024

Published online: 8 May 2024

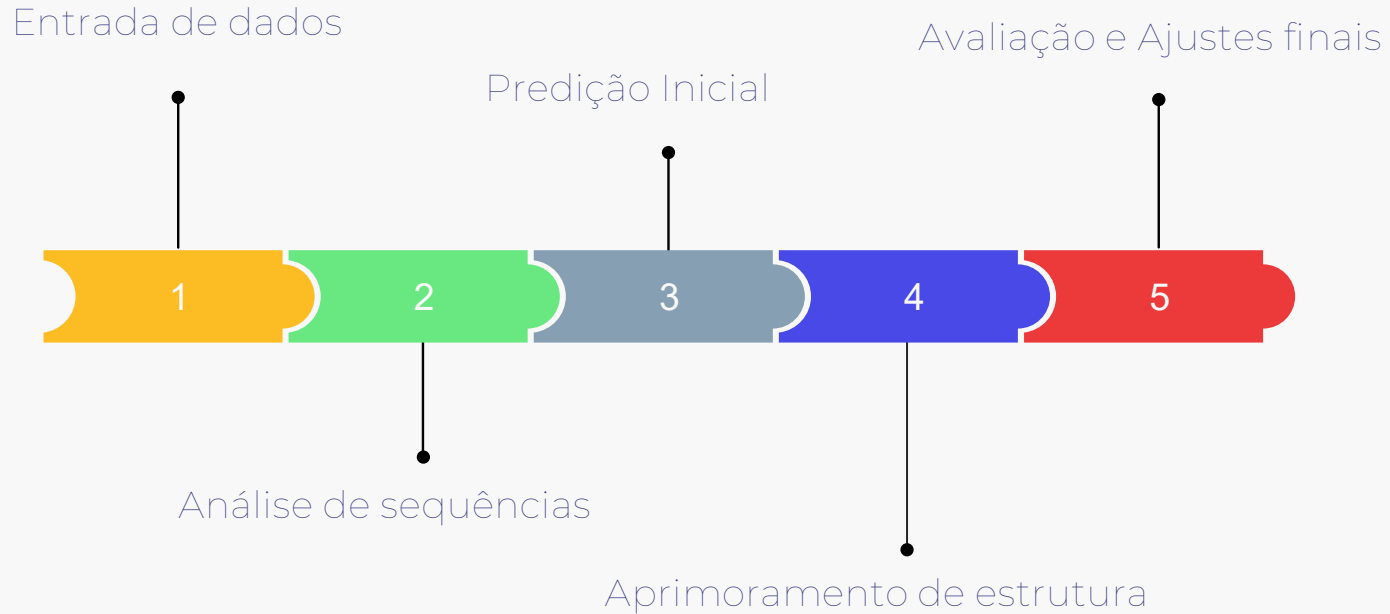
Open access



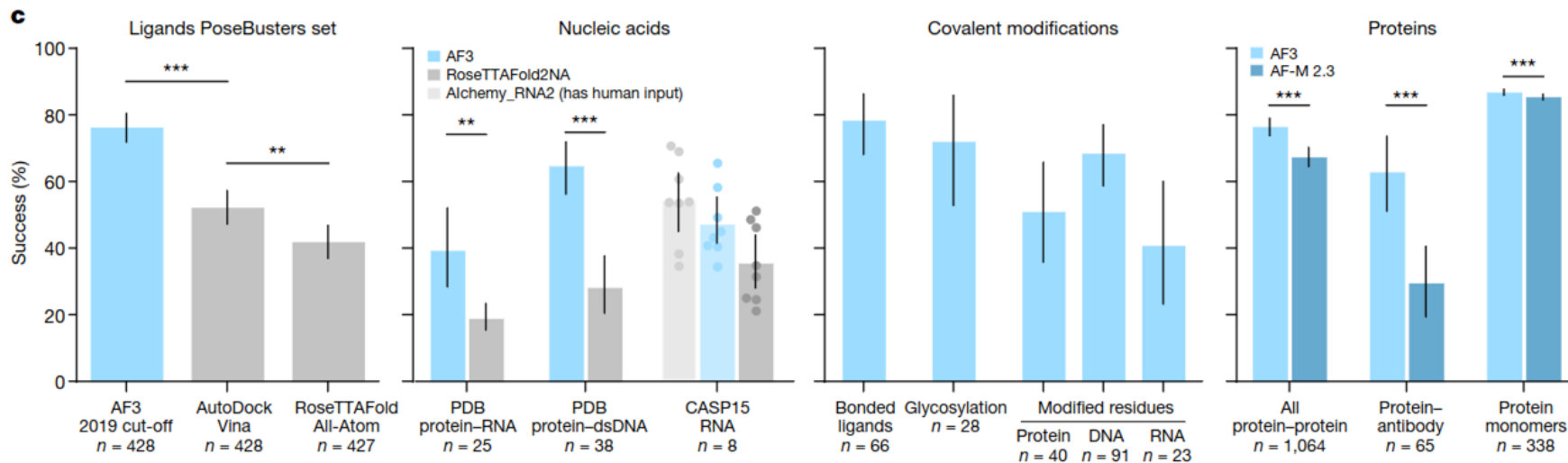
Check for updates

Josh Abramson^{1,7}, Jonas Adler^{1,7}, Jack Dunger^{1,7}, Richard Evans^{1,7}, Tim Green^{1,7}, Alexander Pritzel^{1,7}, Olaf Ronneberger^{1,7}, Lindsay Willmore^{1,7}, Andrew J. Ballard¹, Joshua Bambrick², Sebastian W. Bodenstein¹, David A. Evans¹, Chia-Chun Hung², Michael O'Neill¹, David Reiman¹, Kathryn Tunyasuvunakool¹, Zachary Wu¹, Akvilė Žemgulytė¹, Eirini Arvaniti³, Charles Beattie³, Ottavia Bertolli³, Alex Bridgland³, Alexey Cherepanov⁴, Miles Congreve⁴, Alexander I. Cowen-Rivers³, Andrew Cowie³, Michael Figurnov³, Fabian B. Fuchs³, Hannah Gladman³, Rishub Jain³, Yousuf A. Khan^{3,5}, Caroline M. R. Low⁴, Kuba Perlin³, Anna Potapenko³, Pascal Savy⁴, Sukhdeep Singh³, Adrian Stecula⁴, Ashok Thillaisundaram³, Catherine Tong⁴, Sergei Yakneen⁴, Ellen D. Zhong^{3,6}, Michal Zielinski³, Augustin Židek³, Victor Bapst^{1,8}, Pushmeet Kohli^{1,8}, Max Jaderberg^{2,8}✉, Demis Hassabis^{1,2,8}✉ & John M. Jumper^{1,8}✉

Alpha Fold: metodologia

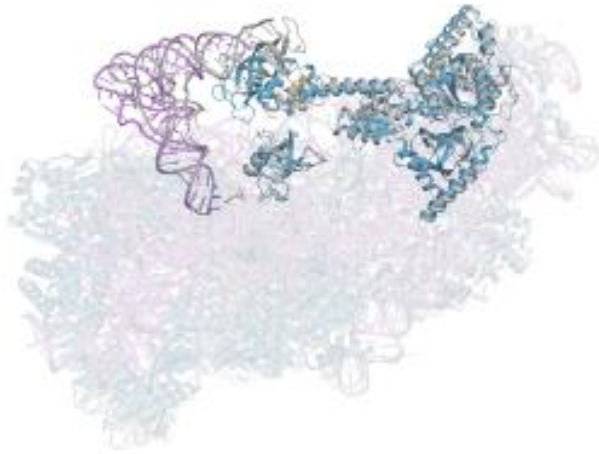


Alpha Fold 3

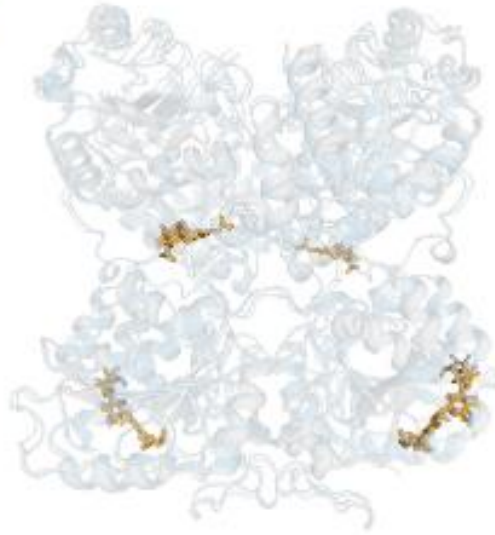


Alpha Fold 3

a



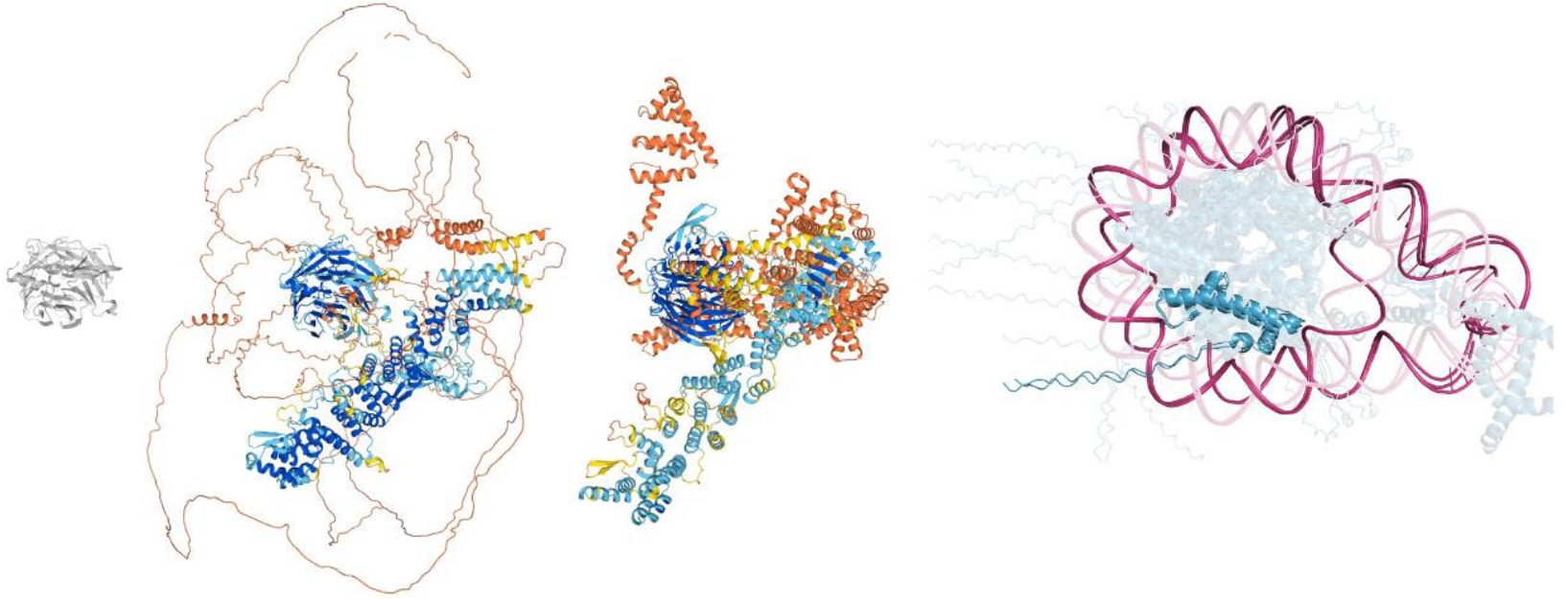
b



c



Alpha Fold 3



Alpha Fold Server

AlphaFold Server

BETA

Server

About

FAQs



AlphaFold Server allows you to model a structure consisting of many biological molecules

[Learn more](#)

Upload JSON

Clear



Molecule type

Protein



Copies

1



>Paste sequence or fasta

Input



+ Add entity

Save job

Continue and preview job

History

Completed

Saved draft

In progress

Examples

Failed

Name

Modified



ptp_lar

2024-05-20 19:38



insulin_receptor

2024-05-20 18:52



Obtenção de modelos tridimensionais

230.083

Estruturas experimentalmente
preditas no *PDB**

1.068.577

Estruturas preditas
computacionalmente no *PDB**

*Dados de 20 de janeiro de 2025



mãos na massa



Acesse: <https://www.rcsb.org/>



04

Preparação das estruturas

Modelando as condições experimentais

Preparação das estruturas

Ao simular computacionalmente a interação entre átomos, é fundamental definir as condições experimentais que reproduzam o ambiente onde essa interação naturalmente ocorreria.



Preparação das estruturas

As estruturas obtidas experimental ou computacionalmente podem conter erros como:

- Átomos ausentes
- Resíduos de aminoácidos incompletos ou faltantes
- Erros na coordenação de cofatores e íons
- Erros de coordenadas ou com ligações incorretas



Preparação das estruturas

Além disso, é preciso considerar:

- Adição de hidrogênios
- Protonação e carga dos resíduos
- Remoção de águas não estruturais e outros solventes
- Verificar posição e carga de cofatores
- Correção de tautômeros e estados de ionização de ligantes



Preparação das estruturas

A correta parametrização do sistema é essencial para garantir bons resultados

“Todos os modelos estão errados, alguns são úteis”
George Box

Lembre-se: os experimentos de modelagem molecular são baseados nas leis da física, especialmente nas da mecânica clássica. Por isso, é fundamental que os tipos de átomos e suas cargas estejam devidamente definidos.





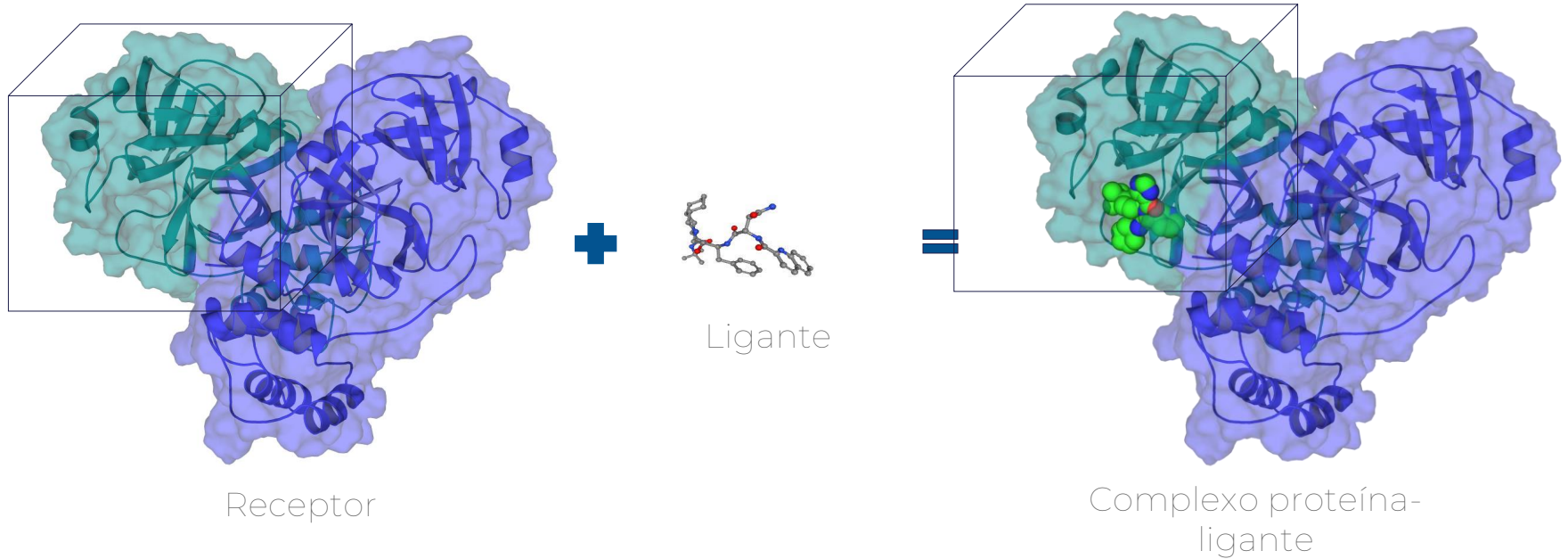
05

Docking molecular e Triagem Virtual

Realizando experimentos de docking

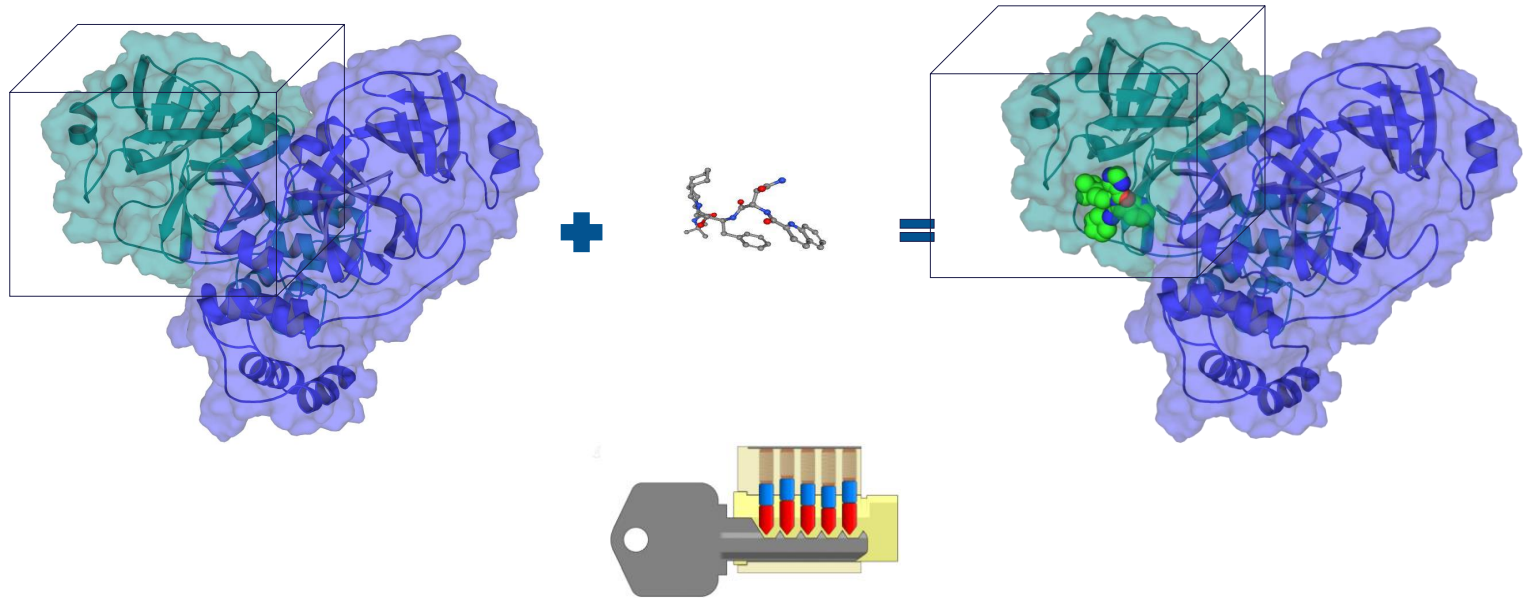
Docking molecular

Previsão dos detalhes do reconhecimento molecular receptor-ligante



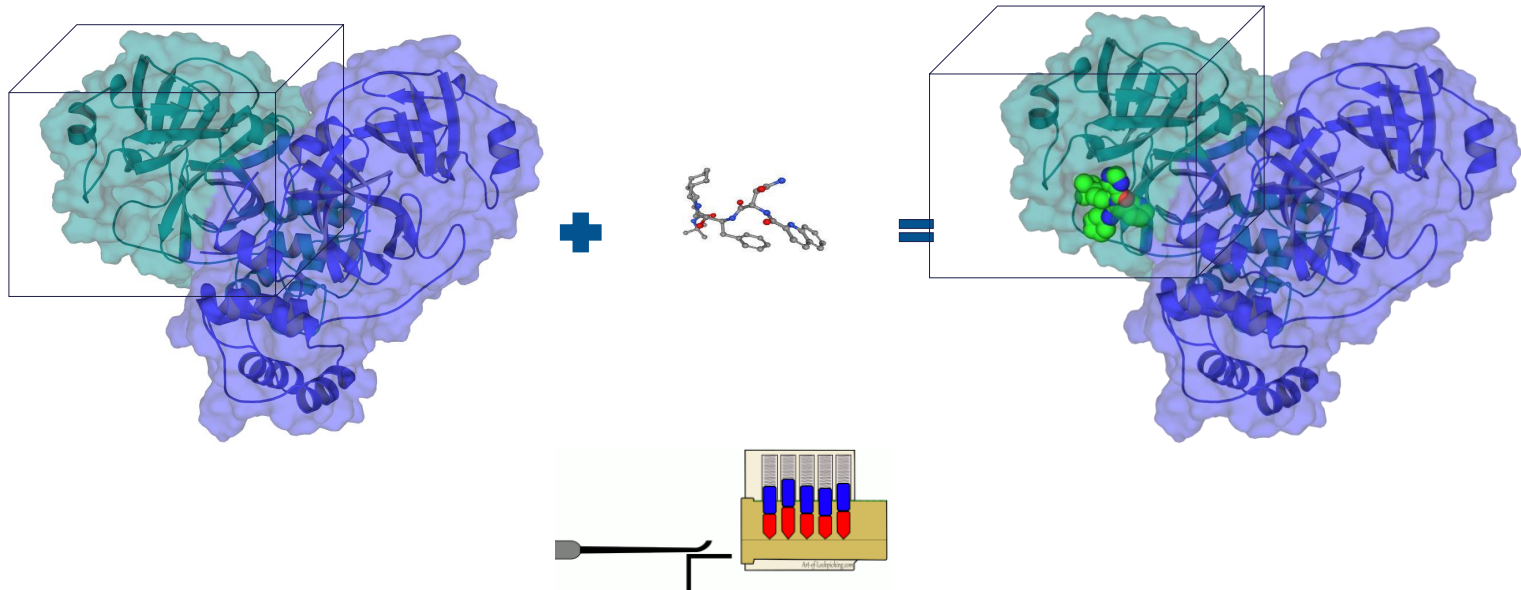
Docking molecular

Baseado no modelo chave-fechadura, proposto por Emil Fischer (1894)



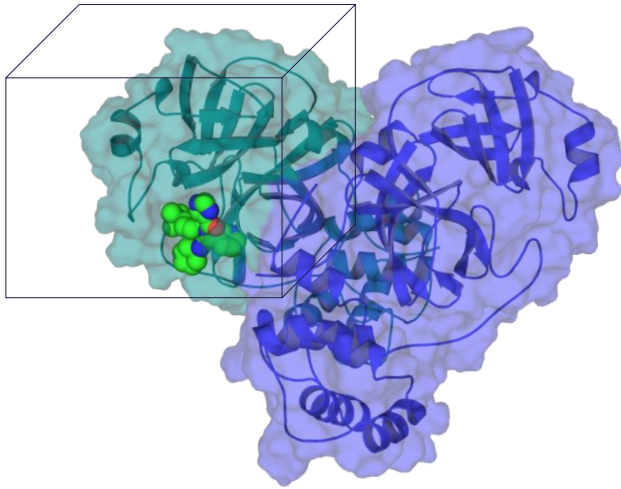
Docking molecular

Baseado no modelo chave-fechadura, proposto por Emil Fischer (1894)



Docking molecular

Previsão dos detalhes do reconhecimento molecular receptor-ligante

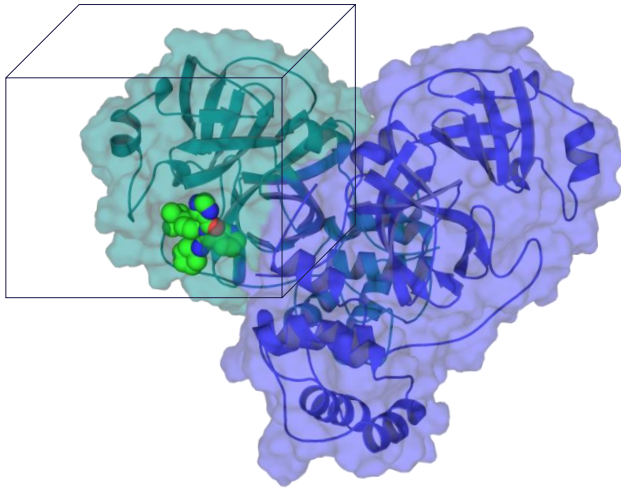


Dois principais componentes:

- Método de busca;
- Função de Avaliação;

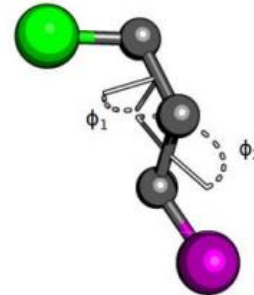
Docking molecular

Previsão dos detalhes do reconhecimento molecular receptor-ligante



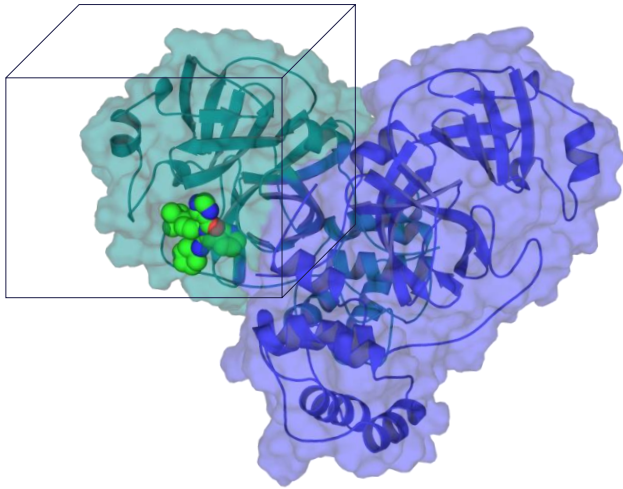
Dois principais componentes:

- Método de busca;



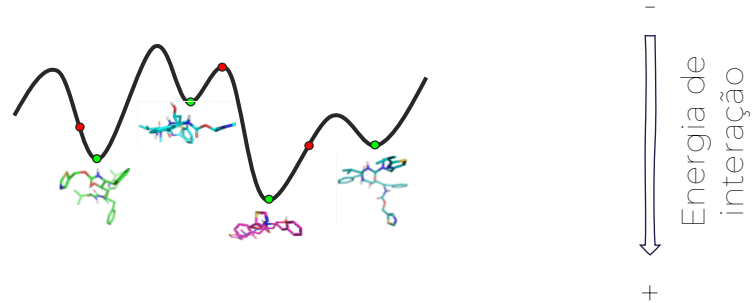
Docking molecular

Previsão dos detalhes do reconhecimento molecular receptor-ligante



Dois principais componentes:

- Função de Avaliação;



Triagem Virtual: docking em larga escala

Identifica compostos promissores para interagir
com um alvo biológico

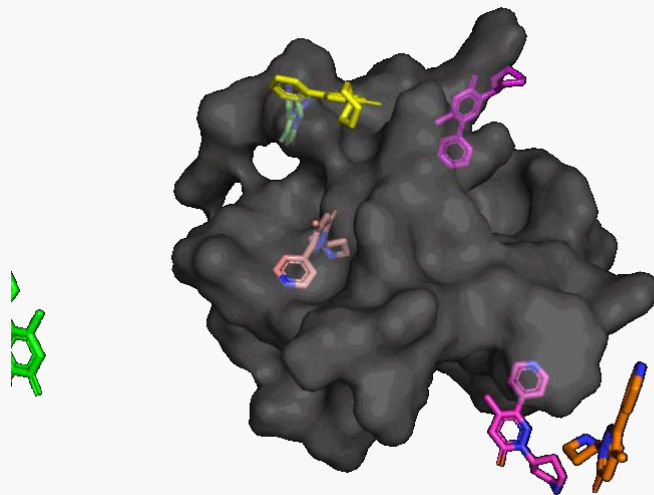
- Docking de milhares de moléculas químicas;
- Alto custo computacional – milhares de simulações;
- Filtragem e seleção de compostos químicos para as etapas posteriores;



Triagem Virtual: docking em larga escala

Identifica compostos promissores para interagir com um alvo biológico

- Docking de milhares de moléculas químicas;
- Alto custo computacional – milhares de simulações;
- Filtragem e seleção de compostos químicos para as etapas posteriores;



Reposicionamento de fármacos



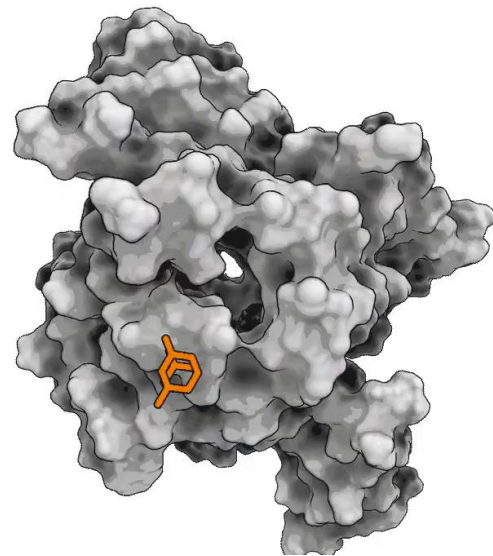
Identificação de novos alvos para medicamentos conhecidos



Dinâmica molecular

Simula o comportamento de átomos e moléculas ao longo do tempo com base em leis da física clássica

- Alto custo computacional;
- Grande capacidade de previsão da dinâmica do sistema ao longo do tempo;
- Estimação da estabilidade e energia de ligação do complexo;
- Grande quantidade de dados;



IA na descoberta de fármacos


New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery

[Isabella A. Guedes](#), [André M. S. Barreto](#), [Diogo Marinho](#), [Eduardo Krempser](#), [Mélaine A. Kuenemann](#), [Olivier Sperandio](#), [Laurent E. Dardenne](#) ✉ & [Maria A. Miteva](#) ✉

[Scientific Reports](#) **11**, Article number: 3198 (2021) | [Cite this article](#)

IA na descoberta de fármacos

New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery

[Isabella A. Guedes](#), [André M. S. Barreto](#), [Diogo Marinho](#), [Eduardo Krempser](#), [Mélaine A. Kuenemann](#), [Olivier Sperandio](#), [Laurent E. Dardenne](#)  & [Maria A. I.](#)


Scientific Reports **11**, Article number: 3198 (2021)

SOFTWARE

Open Access

GNINA 1.0: molecular docking with deep learning



Andrew T. McNutt¹, Paul Francoeur¹, Rishal Aggarwal², Tomohide Masuda¹, Rocco Meli³, Matthew Ragoza¹, Jocelyn Sunseri¹ and David Ryan Koes^{1*} 

IA na descoberta de fármacos

New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery

[Isabella A. Guedes](#), [André M. S. Barreto](#), [Diogo Marinho](#), [Eduardo Krempser](#), [Mélaine A. Kuenemann](#), [Olivier Sperandio](#), [Laurent E. Dardenne](#) ✉ & [Maria A. Miteva](#) ✉

Scientific Reports **11**, Article number: 3198 (2021)

SOFTWARE

[Cite this article](#)

Open Access

GNINA 1.0: molecular docking with deep learning



MACHINE LEARNING AND DEEP LEARNING | January 25, 2021

Accelerating *De Novo* Drug Design against Novel Proteins Using Deep Learning

Sowmya Ramaswamy Krishnan, Navneet Bung, Gopalakrishnan Bulusu*, and Arijit Roy*

ew Ragoza¹,

IA na descoberta de fármacos

New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery

Isabella A. Guedes, André M. S. Barreto, Diogo Marinho, Eduardo Krempser, Méline A. Kuenemann, Olivier Sperandio, Laurent E. Dardenne ✉ & Maria A. Miteva ✉

Scientific Reports **11**, Article number: 3198 (2021)

SOFTWARE

Open Access

MACHINE LEARNING AND DEEP LEARNING | January 25, 2021

Accelerating *De Novo* Drug Design

Sowmya Ramaswamy Krishnan, Navneet Bung, Gopalakrishnan Bulusu*, and

Andrew J. M. ...
Jocelyn Sun

nature
protocols

PROTOCOL

<https://doi.org/10.1038/s41596-021-00659-2>

Check for updates

Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking

Francesco Gentile¹, Jean Charle Yaacoub^{1,3}, James Gleave^{1,3}, Michael Fernandez¹, Anh-Tien Ton¹, Fuqiang Ban¹, Abraham Stern² and Artem Cherkasov^{1✉}

IA na descoberta de fármacos

New machine learning and physics-based scoring

nature biotechnology

Review article

<https://doi.org/10.1038/s41587-024-02127-0>

Machine learning for functional protein design

Received: 1 July 2023

Accepted: 5 January 2024

Published online: 15 February 2024

Pascal Notin^{1,2,5}✉, Nathan Rollins^{3,5}✉, Yarin Gal², Chris Sander^{1,4} & Debora Marks^{1,4}✉

Sowmya Ramaswamy Krishnan, Navneet Bung, Gopalakrishnan Bulusu*, and Arijit Roy*

of ultra-large chemical libraries with deep docking

Francesco Gentile¹✉, Jean Charle Yaacoub^{1,3}, James Gleave^{1,3}, Michael Fernandez¹, Anh-Tien Ton¹✉, Fuqiang Ban¹, Abraham Stern² and Artem Cherkasov^{1,3}✉

Open Access



ng with deep

PROTOCOL

<https://doi.org/10.1038/s41596-021-00659-2>

de Masuda¹, Rocco Meli³, Matthew Ragoza¹,

Check for updates

enabled virtual screening

IA na descoberta de fármacos

New machine learning and physics-based functions for drug discovery

Isabella A. Guedes, André M. S. Barreto, Diogo Marinho, Eduardo Krempser, Mé

Review article
Scientific Reports 14, Article number: 3145 (2024) | <https://doi.org/10.1038/s41598-024-00655-2>

Machine learning for functional protein design

GNINA 1.0: machine learning protocols

Received: 1 July 2023

Accepted: 5 January 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Published online: 23 February 2024

Structural bioinformatics

ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries

Kyle Swanson^{1,2,*}, Parker Walther³, Jeremy Leitz², Souhrid Mukherjee², Joseph C. Wu⁴,
Rabindra V. Shrivastava^{2,*}, James Zou^{1,5,*}

¹Department of Computer Science, Stanford University, 353 Jane Stanford Way, Stanford, CA 94305, USA

²Greenstone Biosciences, 3160 Porter Drive, Suite 140, Palo Alto, CA 94304, USA

³Carleton College, One North College Street, Northfield, MN 55057, USA

⁴Stanford Cardiovascular Institute, Stanford University, 265 Campus Drive, Stanford, CA 94305, USA

⁵Department of Biomedical Data Science, Stanford University, 1265 Welch Road, Stanford, CA 94305, USA

*Corresponding author. Department of Computer Science, Stanford University, 353 Jane Stanford Way, Stanford, CA 94305, USA.
E-mail: swansonk@stanford.edu (K.S.); Greenstone Biosciences, 3160 Porter Drive, Suite 140, Palo Alto, CA 94304, USA. E-mail: robinshiv@greenstonebio.com (R.V.S.); Department of Computer Science, Stanford University, 353 Jane Stanford Way, Stanford, CA 94305, USA. E-mail: jamesz@stanford.edu (J.Z.)

Associate Editor: Alfonso Valencia

PROTOCOL
<https://doi.org/10.1038/s41596-021-00655-2>

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Check for updates

Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking

Francesco Gentile¹, Jean-Charles Yaacoub^{1,3}, James Gleave^{1,3}, Michael Fernandez¹,
Anh-Tien Ton¹, Fuqiang Ban¹, Abraham Stern² and Artem Cherkasov^{1,2,3}

IA na descoberta de fármacos

Structural bioinformatics

New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery

Isabella A. Guedes, André M. S. Barreto, Diogo Marinho, Eduardo Krempser, Méline A. Kuennenmann, Olivier

Spencer E. Dardenne & Maria A. Miteva

Machine learning for functional

Scientific Reports 11, Article number: 31235 (2021) | Cite this article

JCTC
Journal of Chemical Theory and Computation

pubs.acs.org/JCTC

TorchMD: A Deep Learning Framework for Molecular Simulations

Stefan Doerr, Maciej Majewski, Adrià Pérez, Andreas Krämer, Cecilia Clementi, Frank Noe, Toni Giorgino, and Gianni De Fabritiis*



Cite This: *J. Chem. Theory Comput.* 2021, 17, 2355–2363



Read Online



Article

ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries

Kyle Swanson^{1,2,*}, Parker Walther³, Jeremy Leitz², Souhrid Mukherjee², Joseph C. Wu⁴, Rabindra V. Shivnaraine^{2,*}, James Zou^{1,5,*}

¹Department of Computer Science, Stanford University, 353 Jane Stanford Way, Stanford, CA 94305, USA

²Greenstone Biosciences, 3160 Porter Drive, Suite 140, Palo Alto, CA 94304, USA

³Carleton College, One North College Street, Northfield, MN 55057, USA

⁴Stanford Cardiovascular Institute, Stanford University, 265 Campus Drive, Stanford, CA 94305, USA

⁵Department of Biomedical Data Science, Stanford University, 1265 Welch Road, Stanford, CA 94305, USA

*Corresponding author. Department of Computer Science, Stanford University, 353 Jane Stanford Way, Stanford, CA 94305, USA

E-mail: swansonk@stanford.edu (K.S.); Greenstone Biosciences, 3160 Porter Drive, Suite 140, Palo Alto, CA 94304, USA. E-mail: robinshiv@greenstonebio.com (R.V.S.); Department of Computer Science, Stanford University, 353 Jane Stanford Way, Stanford, CA 94305, USA. E-mail: jamesz@stanford.edu (J.Z.)



mãos na massa



Acesse: github.com/aluizakarl/mcEA02_eamc2025

Obrigada!

@: almkarl@lncc.br; almk.karl@gmail.com

 <https://www.linkedin.com/in/aluizakarl/>

 <https://github.com/aluizakarl>

