

Renata Torres Mattos Paschoalino de Souza
Daniel Matheus da Silva
Ana Cláudia Kasseboehmer
(Orgs.)

O que fazem OS CIENTISTAS

textos de divulgação
científica para o ensino
e a aprendizagem
de Ciências





A divulgação científica tem como objetivo popularizar e democratizar o acesso ao conhecimento científico para quem não está ou ainda não está envolvido ou envolvida com Ciência. Por isso, a divulgação científica e seus recursos podem ser aproveitados para inovar as aulas de Ciências e tornar os processos de ensino e de aprendizagem mais significativos. Nesta obra, o objetivo é destacar os textos de divulgação científica como recurso de ensino e de aprendizagem. O livro inicia com uma discussão sobre as possibilidades e benefícios do uso e da produção de textos de divulgação científica por estudantes da educação básica. Também são apresentados alguns textos que explicam o que diferentes grupos de pesquisa de universidades e institutos de pesquisa públicos do Estado de São Paulo fazem. Esses textos foram produzidos para orientar algumas das atividades de extensão de uma universidade pública. Espera-se que o uso e a produção de textos de divulgação científica contribuam para melhorar a aprendizagem de conceitos científicos e para desenvolver a destreza em pesquisa, leitura e escrita dos estudantes.



O que fazem os cientistas

textos de divulgação científica para o ensino e
a aprendizagem de Ciências

Organizadores

Renata Torres Mattos Paschoalino de Souza

Daniel Matheus da Silva

Ana Cláudia Kasseboehmer



Diagramação: Marcelo A. S. Alves

Capa: Carole Kümmecke - <https://www.conceptualeditora.com/>

O padrão ortográfico e o sistema de citações e referências bibliográficas são prerrogativas de cada autor. Da mesma forma, o conteúdo de cada capítulo é de inteira e exclusiva responsabilidade de seu respectivo autor.



Todos os livros publicados pela Editora Fi
estão sob os direitos da Creative Commons 4.0
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

SOUZA, Renata Torres Mattos Paschoalino de; SILVA, Daniel Matheus da; KASSEBOEHMER, Ana Cláudia (Orgs.)

O que fazem os cientistas: textos de divulgação científica para o ensino e a aprendizagem de Ciências [recurso eletrônico]
/ Renata Torres Mattos Paschoalino de Souza; Daniel Matheus da Silva; Ana Cláudia Kasseboehmer (Orgs.) -- Porto Alegre,
RS: Editora Fi, 2022.

145 p.

ISBN - 978-65-5917-405-8

DOI - 10.22350/9786559174058

Disponível em: <http://www.editorafi.org>

1. Ciência; 2. Ensino; 3. Divulgação científica; 4. Estado; 5. Brasil; I. Título.

CDD: 370

Índices para catálogo sistemático:

1. Educação 370

Modelagem Molecular e Interferentes Endócrinos: Pesquisas que Podem Auxiliar à Redução de Impactos no Meio Ambiente e na Saúde

*Michell Oliveira Almeida
Rafaela Molina de Angelo
Lanna Emilli Barbosa Lucchetti
Mauro Coelho dos Santos
Marcos Roberto de Vasconcelos Lanza
Kathia Maria Honorio*

Para que os grandes avanços na tecnologia, agricultura, pecuária e indústria fossem alcançados, o homem acabou deixando de lado um fator extremamente importante: o meio ambiente (Figura 1). Sabe-se que a partir desses avanços, existem consequências que podem afetar o meio ambiente como um todo e até mesmo a saúde dos seres humanos, pois substâncias como os pesticidas são tóxicas e prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana. Essas consequências podem ser ainda maiores, pois doenças como o câncer podem ser desenvolvidas devido ao contato com esses poluentes.^{1, 2}



Figura 1: Lixos descartados e devolvidos pela maré.

Fonte: <<https://pixabay.com/pt/photos/polui%C3%A7%C3%A3o-lixo-oceano-pl%C3%A1stico-4855507/>>.

Acesso em: 29 out. 2020.

Inicialmente, a população humana começou a sofrer efeitos danosos devido ao uso dessas substâncias nas décadas de 50 e 60 e, recentemente, estudos mostram que substâncias que agem como poluentes podem ser encontradas em pesticidas, herbicidas, inseticidas, medicamentos, em materiais como o plástico e outros tipos. Além disso, cada vez mais o sistema endócrino humano é afetado por essas substâncias. Por isso, foi definido o termo “interferente endócrino” (IE) para essas substâncias.

Como já conhecido de outros trabalhos científicos, essas substâncias podem afetar o funcionamento endócrino de animais e também dos seres humanos.¹ Também sabemos que diversos métodos de estudo podem ser utilizados com o objetivo de degradar essas substâncias de forma que sua ação como interferente endócrino seja anulada ou diminuída.

Dentre uma vasta gama de métodos, técnicas e estudos, será que é possível utilizar na **Área de Química** um aparelho eletrônico bastante usado pelas pessoas no seu dia a dia para diversas finalidades, tais como trabalhos, estudos, lazer (assistir séries e filmes famosos, por exemplo) e jogos, que é conhecido como computador?

A resposta é SIM!

Porém, antes de entendermos como funcionam esses estudos, vamos entender um pouco mais sobre a química...

A **química** é a área da Ciência que estuda a matéria e suas transformações, sendo assim de suma importância para a humanidade. As **reações químicas** (ou seja, as transformações da matéria) possibilitam a fabricação de roupas, materiais para os mais diversos fins - desde um utensílio de cozinha a uma turbina de avião - remédios, equipamentos eletrônicos, e assim por diante. Basicamente, tudo que utilizamos no decorrer da nossa vida envolve química de alguma forma

As reações químicas acontecem à nossa volta o tempo todo e algumas delas geram produtos inofensivos para humanos e meio

ambiente (Figura 2). A fotossíntese realizada pelas plantas, por exemplo, é uma reação química que produz energia para as próprias plantas e também o gás oxigênio, que nós respiramos. Mas nem sempre é isso que acontece - algumas reações podem gerar poluentes, produtos extremamente perigosos para seres humanos e para o planeta.

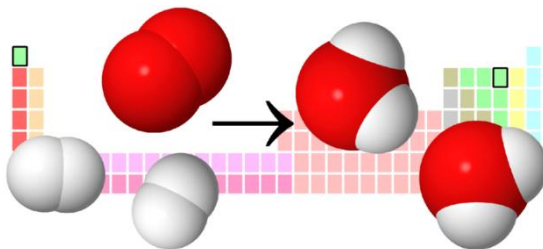


Figura 2: Exemplo de uma reação química (processo de formação de 2 mols de água).

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hydrogen_and_oxygen_react_to_form_water.png>. Acesso em: 29 out. 2020.

Não são só os poluentes gerados em algumas reações que preocupam os cientistas: frequentemente, para um processo acontecer, é preciso o fornecimento de **energia**. E energia, como você sabe se já teve que pagar uma conta de luz, não é barata - e não apenas para quem paga a conta, a energia custa, a longo prazo, um elevado preço para o planeta também. Todos os métodos para geração de energia que empregamos atualmente possuem sua própria lista de impactos no meio ambiente - mas esse é um assunto para outra conversa! Aqui vamos apenas ter em mente essa informação: **a utilização de energia tem seu próprio alto custo.**

Como podemos então estudar esses mesmos processos sem o “lado negativo”?

É aí que utilizamos a química computacional!

Essa é a área da química que utiliza computadores para fazer simulações de reações ou processos e obter informações sobre esses com

uma utilização reduzida de energia e reagentes. Dessa forma, pode-se estudar um sistema químico primeiramente a partir das simulações computacionais e, com as informações obtidas, pode-se realizar o experimento, reação ou processo já com as melhores condições possíveis para obter o resultado ideal, sem a necessidade de realizar vários testes que consumiriam muito reagente e energia.

O **computador** pode ser utilizado em diversas áreas de pesquisa científica como, por exemplo, na **química, física, biologia, matemática, farmácia**, entre outras. Para estudar os interferentes endócrinos, é possível utilizar técnicas computacionais de forma a simular suas propriedades e mecanismos de degradação, por exemplo (Figura 3). A área que utiliza tais técnicas computacionais para entender problemas químicos é chamada de modelagem molecular.



Figura 3: Computador com modelo um de molécula para realizar simulações.

Fonte: Computational Chemistry by H Alberto Gongora from the Noun Project <

<https://thenounproject.com/term/computational-chemistry/1119962/>>. Acesso em 29 out. 2020.

O que é modelagem molecular?

Modelagem molecular nada mais é do que um conjunto de diversas técnicas que podem ser empregadas para construir (programas de computador podem ser empregados para desenhar todos os tipos de moléculas, como as estruturas moleculares dos interferentes endócrinos),

editar (programas de computador podem realizar modificações em determinadas regiões das moléculas, assim como prever possíveis reações químicas envolvendo interferentes endócrinos, por exemplo) e visualizar (programas de computador podem ser usados para verificar resultados de reações químicas, entre outros tipos de análise).³ Como dito anteriormente, a modelagem molecular envolve várias técnicas que podem auxiliar a pesquisa experimental no entendimento de diversos processos químicos e/ou biológicos, assim como no planejamento de novos materiais.

No caso de **interferentes endócrinos**, a modelagem molecular pode ser muito útil, pois a partir de cálculos e simulações computacionais é possível obter propriedades moleculares que não são observáveis experimentalmente, como energia de orbitais de fronteira HOMO e LUMO e propriedades derivadas do potencial eletrostático como cargas (Figura 4).

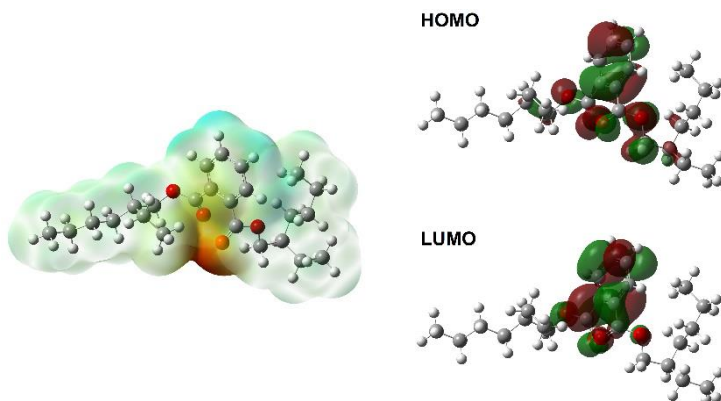


Figura 4: Alguns resultados obtidos a partir de simulações computacionais (orbitais moleculares e potenciais eletrostáticos da molécula DEHP).

Fonte: Figura Autoral

Mas, quais tipos de cálculos e simulações o computador pode realizar para auxiliar no estudo de interferentes endócrinos?

Diversos tipos de cálculos e simulações podem ser realizados no computador, pois para cada problema é possível empregar diferentes metodologias de modelagem molecular. Por exemplo, para avaliar possíveis mecanismos de degradação de um interferente endócrino na presença de uma espécie química, por exemplo, o radical hidroxila (espécie muito importante em estudos de degradação de interferentes endócrinos)⁴, programas de computador que utilizam métodos de mecânica quântica podem ser utilizados no estudo da reação entre interferentes endócrinos e o radical hidroxila.

Como o computador pode utilizar a **mecânica quântica** nesse tipo de estudo?

A **mecânica quântica** é uma das grandes teorias do século XX e basicamente estuda átomos (Figura 5), moléculas, elétrons e outras espécies.⁵ A partir do computador, é possível utilizar a química quântica (mecânica quântica aplicada no estudo de moléculas e problemas químicos) para prever a estrutura eletrônica de moléculas isoladas, de interações intermoleculares (entre moléculas diferentes) e o comportamento de reações químicas.

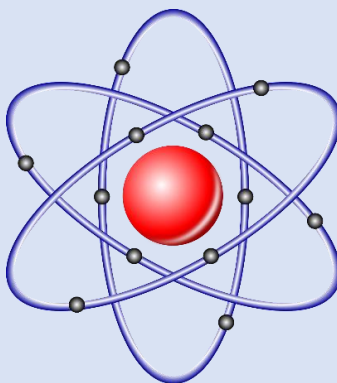


Figura 5: Modelo atômico, com prótons, nêutrons e elétrons contidos em sua eletrosfera.

Fonte: <<https://pixabay.com/pt/vectors/n%C3%B3cleo-do-%C3%A1tomo-nuclear-%C3%A1tomo-153152/>>. Acesso em 29 out. 2020.

Um dos métodos mais utilizados que envolvem a mecânica quântica é conhecido como **teoria do funcional de densidade** (DFT, do inglês *Density Functional Theory*). Esse método é utilizado no estudo de sistemas moleculares com muitos elétrons^{6,7}, ou seja, pode ser implementado no estudo da degradação de interferentes endócrinos. Desta forma, a partir da implementação da DFT, programas como o Gaussian09 conseguem modelar possíveis mecanismos de degradação envolvendo interferentes endócrinos.

A partir da mecânica quântica também é possível calcular os orbitais moleculares, o valor do **pico máximo de absorção do espectro de UV/Vis (espectroscopia na região do Ultravioleta e Visível)**⁸, os números de **onda do espectro de infravermelho**, assim como os valores de ângulos e distâncias de ligação a partir da **otimização de geometria** (Figura 6), possíveis **etapas de reações químicas**, entre outras aplicações.

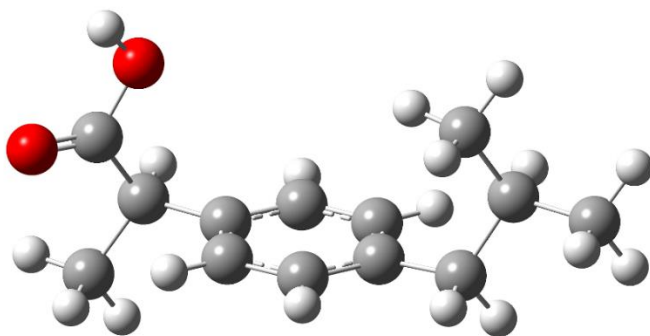


Figura 6: Molécula do fármaco Ibuprofeno com sua geometria otimizada.

Fonte: Figura Autoral

Além disso, empregando métodos de química computacional é possível ainda prever processos relacionados à **transferência de elétrons em interações químicas** a partir de métodos como a **análise dos orbitais naturais de ligação** (NBO, do inglês *Natural Bond Orbitals*)⁹,

a qual permite verificar os níveis de transferência de elétrons entre moléculas. Outro método que pode auxiliar no entendimento da química dos interferentes endócrinos é a **teoria quântica de átomos em moléculas** (QTAIM, do inglês *Quantum Theory of Atoms in Molecules*)¹⁰, que permite visualizar e analisar interações intermoleculares, ligações covalentes e possíveis **regiões de reatividade química** (Figura 7).

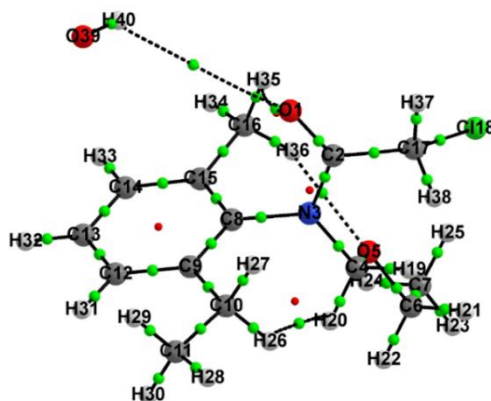


Figura 7: Transição de elétrons e interações intermoleculares da molécula Acetocloro com o radical hidroxila calculados por QTAIM.

Fonte: Figura Autoral

Desta forma, é possível notar que a modelagem molecular e a química quântica computacional podem auxiliar as pesquisas realizadas em laboratórios tradicionais de química!!!

Além dos estudos de degradação de interferentes endócrinos, ainda é possível estudar a ação dessas moléculas em **receptores de hormônios**.

Receptores hormonais são proteínas necessárias para a ação dos hormônios, pois estas substâncias precisam se ligar ao seu receptor biológico para desempenhar a ação desejada e esse complexo (receptor + hormônio) se liga ao DNA (ácido desoxirribonucleico), determinando a ação dos genes.

E onde os interferentes endócrinos entram nesta história?

Essas moléculas também podem se ligar em receptores de hormônios, ou seja, podem alterar a ação hormonal, o que pode ser prejudicial ao meio ambiente e ao ser humano.¹ A partir do uso da **modelagem molecular**, é possível estudar a ação de interferentes endócrinos em receptores hormonais. Esse tipo de estudo tem início com a busca por moléculas que agem como interferentes endócrinos e a busca por **alvos biológicos** nos quais essas substâncias podem atuar. Essa busca por estruturas tridimensionais (3D) de alvos biológicos é realizada no banco de dados de proteínas (PDB, do inglês *Protein Data Bank*)¹², que contém estruturas 3D de proteínas, enzimas e ácidos nucleicos, as quais geralmente são obtidas por difração de raios-X, ressonância magnética nuclear ou criomicroscopia.

Após as buscas por estruturas 3D de alvos e ligantes, é necessário inserir o interferente endócrino no receptor hormonal em uma região chamada de **sítio de ligação** (região onde as principais interações entre receptor biológico e moléculas, como interferentes endócrinos, podem ocorrer). É possível fazer isso no computador? A resposta é SIM! A partir da modelagem molecular e de métodos baseados na estrutura do receptor (**SBDD**, do inglês *Structure Based Drug Design*)¹³ é possível realizar o encaixe de micromoléculas em estruturas de receptores biológicos (macromoléculas).

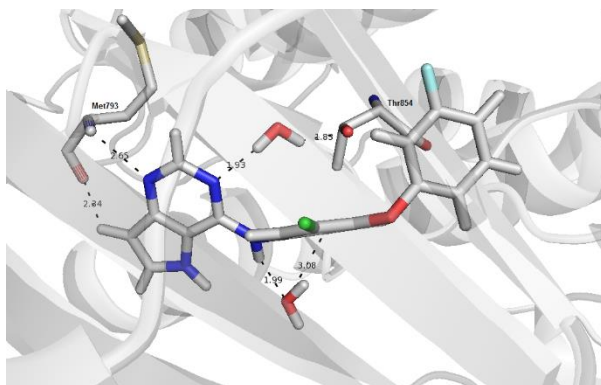


Figura 8: Exemplo de um complexo formado entre inibidor e alvo biológico por meio da técnica de *docking molecular*.

Fonte: Figura Autoral.

Um dos métodos de SBDD mais utilizados é o **acoplamento molecular (ou *molecular docking*)** e, a partir desta técnica, é possível analisar as conformações de micromoléculas (por exemplo, interferentes endócrinos) nos locais de ligação nos receptores macromoleculares¹³. Após a inserção do interferente endócrino no sítio de ligação do receptor hormonal (por exemplo, receptor de progesterona, receptor de estrógeno, entre outros) é possível analisar as interações intermoleculares no complexo formado (Figura 8).

Outro exemplo deste tipo de estudo está ilustrado na **Figura 9**, ilustrando o acoplamento de um interferente endócrino (bisfenol A) no sítio de ligação do receptor gama relacionado a estrógeno (código PDB = 2E2R).

Dinâmica Molecular

As simulações que utilizam o princípio da dinâmica molecular, diferente da mecânica quântica, não consideram os elétrons em seus cálculos, ou seja, átomos são modelados como esferas e ligações como bolas e molas e a dinâmica do processo é avaliada em função do tempo. Desta forma, a dinâmica molecular permite simular o

comportamento de moléculas, como os interferentes endócrinos, no sítio de ligação de receptores biológicos (por exemplo, receptores hormonais) em função do tempo, em condições fisiológicas. Essas simulações podem ser realizadas empregando algoritmos computacionais implementados em programas como AMBER, GROMACS, entre outros.

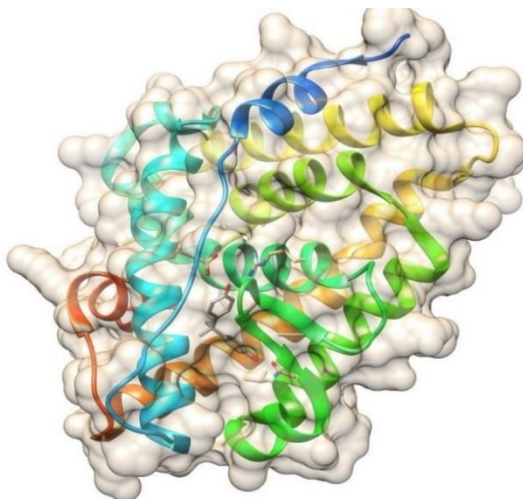


Figura 9. Estrutura 3D do receptor gama relacionado a estrógeno com bisfenol A em seu sítio de ligação.

Fonte: Fonte: Figura Autoral.

Uma das interações que ocorrem entre ligante-alvo biológico se refere às **ligações de hidrogênio**, as quais estão relacionadas à estabilidade de proteínas¹⁴, ou seja, são importantes para manter a estabilidade de receptores de hormônios. Após a análise do acoplamento entre substância e receptor biológico, é possível utilizar uma técnica que simula o comportamento dinâmico do complexo: **dinâmica molecular**.¹⁵ Após a obtenção dos resultados de dinâmica molecular, é possível utilizar métodos que calculam a energia livre de ligação, como o cálculo de energia de interação solvatada (SIE, do inglês *Solvated Interaction Energy*).^{18,19} Este método faz a estimativa da energia livre (ΔG) de ligação entre proteína e micromolécula (por exemplo, receptor de hormônio +

interferente endócrino), e esse valor pode ser relacionado com a estabilidade do sistema.

Mas como estas técnicas podem ser utilizadas no estudo de interferentes endócrinos?

Por exemplo, uma substância que tem ação endócrina e é utilizada em algum material (por exemplo, em plásticos, pesticidas ou medicamentos) pode ser altamente prejudicial ao meio ambiente. Desta forma, novas substâncias com a mesma função (mas que tenham ação como interferente endócrino reduzida ou nula) podem ser planejadas com o auxílio de métodos de modelagem molecular. A partir das técnicas de acoplamento molecular, cálculos de energia livre de ligação e dinâmica molecular é possível estimar se essas novas moléculas apresentam menor ação no sítio de ligação do receptor hormonal e estas informações podem auxiliar muito no desenvolvimento de novas substâncias que sejam menos prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana.

Além disso, em nossos grupos de química teórica/computacional da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do ABC (UFABC), utilizamos essas simulações computacionais para investigar materiais visando a eletrogeração de **peróxido de hidrogênio** e utilizá-lo na degradação de compostos poluentes, conhecidos como **interferentes endócrinos**, capazes de alterar o funcionamento do nosso organismo e até mesmo causar sérios problemas de saúde. Esses interferentes podem ser encontrados em diversos lugares incluindo a água - mesmo na água tratada que chega na torneira de nossas casas. O peróxido de hidrogênio, nesse caso, é capaz de quebrar esses compostos até formar somente **gás carbônico** - presente no ar que respiramos, água e sais inorgânicos. Dessa forma, quanto mais peróxido de hidrogênio um material é capaz de gerar em certas condições específicas, melhor será para essa aplicação - e quanto mais informações somos capazes de obter antecipadamente com as simulações computacionais, menos reagentes e energia serão consumidos nestas análises.

Portanto, este capítulo buscou ilustrar a importância do computador e de técnicas de modelagem molecular nos estudos de degradação de interferentes endócrinos e, também, no desenvolvimento de novas substâncias que possam ser menos prejudiciais ao meio ambiente e ao ser humano. A partir deste capítulo também foi possível verificar como um aparelho tão utilizado no dia a dia das pessoas (computador) pode ser importante no planejamento e desenvolvimento de pesquisas científicas de impacto e de importância para a sociedade, como ilustra a Figura 10.

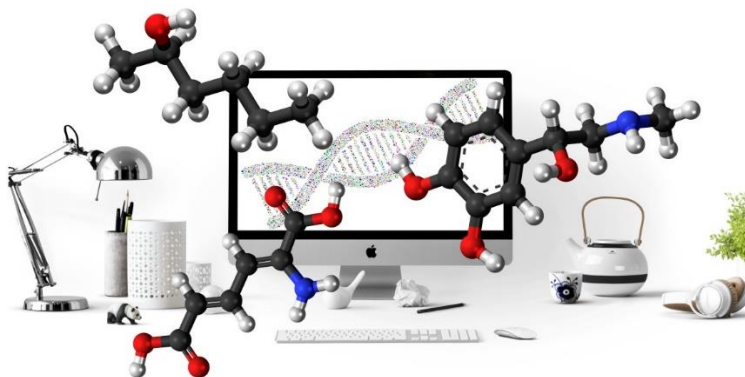


Figura 10. Uso de métodos computacionais em problemas de natureza química.

Fonte: Fonte: Figura Autoral.

Ficou surpreso(a) ou curioso(a) com tudo isso? Então, tenho uma boa notícia para você: os cientistas são, basicamente, pessoas curiosas que começam suas pesquisas porque querem saber mais sobre os mínimos detalhes de um determinado assunto ou explicar em profundidade como algo funciona!!!

Quem sabe você também não pode ser um cientista?

O texto contém:

Conceitos Químicos: Ligação química; Orbitais moleculares; Química quântica.

Competências e Habilidades BNCC

Competência Específica 1; 2; 3 - (EM13CNT101); (EM13CNT203); (EM13CNT206); (EM13CNT303).

Competências e Habilidades ENEM

Competência de área 5; 7 – H17; H19; H24; H25; H27.

Referências

- Ghiselli, G.; Jardim, W. F., Interferentes endócrinos no ambiente. *Química Nova* **2007**, 30, 695-706.
- Bila, D. M.; Dezotti, M., Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova* **2007**, 30, 651-666.
- Barreiro, E. J.; Rodrigues, C. R.; Albuquerque, M. G.; Sant'Anna, C. M. R. d.; Alencastro, R. B. d., Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. *Química Nova* **1997**, 20, 300-310.
- Araújo, K. S. d.; Antonelli, R.; Gaydeczka, B.; Granato, A. C.; Malpass, G. R. P., Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais. *Revista Ambiente & Água* **2016**, 11, 387-401.
- Arroio, A.; Honório, K. M.; Weber, K. C.; Homem-de-Mello, P.; Silva, A. B. F. d., O ensino de química quântica e o computador na perspectiva de projetos. *Química Nova* **2005**, 28, 360-363.
- Hohenberg, P.; Kohn, W., Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **1964**, 136 (3B), B864-B871.
- Kohn, W.; Sham, L., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **1965**, 140, A1133-A1138.

Casida, M. E.; Huix-Rotllant, M., Progress in Time-Dependent Density-Functional Theory. *Annual Review of Physical Chemistry* **2012**, 63 (1), 287-323.

Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F., Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews* **1988**, 88, 899-926.

Bader, R. F. W., Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research* **1985**, 18, 9-15.

Keith, T. A. *AIMAll (Version 17.11.14)*, TK Gristmill Software: 2017.

Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E., The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* **2000**, 28 (1), 235-242.

Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G., Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avançados* **2010**, 24, 81-98.

Pimentel, G. C.; McClellan, A. L., Hydrogen Bonding. *Annual Review of Physical Chemistry* **1971**, 22 (1), 347-385.

Namba, A. M.; Silva, V. B. d.; Silva, C. H. T. P. d., Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. *Eclética Química* **2008**, 33, 13-24.

D.A. Case, I. Y. B.-S., S.R. Brozell, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, V.W.D. Cruzeiro, T.A. Darden, R.E. Duke, D. Ghoreishi, M.K. Gilson, H. Gohlke, A.W. Goetz, D. Greene, R. Harris, N. Homeyer, S. Izadi, A. Kovalenko, T. Kurtzman, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, D.J. Mermelstein, K.M. Merz, Y. Miao, G. Monard, C. Nguyen, H. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, F. Pan, R. Qi, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, S. Schott-Verdugo, J. Shen, C.L. Simmerling, J. Smith, R. Salomon-Ferrer, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, H. Wei, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao, D.M. York and P.A. Kollman *AMBER 2018*, 2018.

Hess, B.; Kutzner, C.; van der Spoel, D.; Lindahl, E., GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, 4, 435-447.

Naïm, M.; Bhat, S.; Rankin, K. N.; Dennis, S.; Chowdhury, S. F.; Siddiqi, I.; Drabik, P.; Sulea, T.; Bayly, C. I.; Jakalian, A.; Purisima, E. O., Solvated Interaction Energy (SIE) for Scoring Protein–Ligand Binding Affinities. 1. Exploring the Parameter Space. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2007**, 47 (1), 122-133.

Sulea, T.; Cui, Q.; Purisima, E. O., Solvated Interaction Energy (SIE) for Scoring Protein–Ligand Binding Affinities. 2. Benchmark in the CSAR-2010 Scoring Exercise. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2011**, 51 (9), 2066-2081.