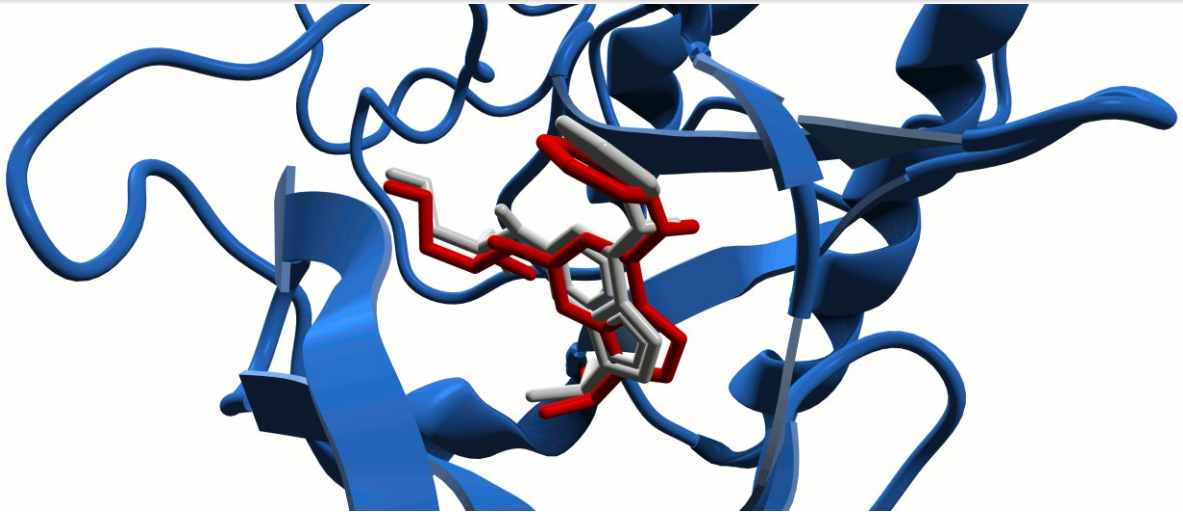
Aprendizado de Máquina Supervisionado IV

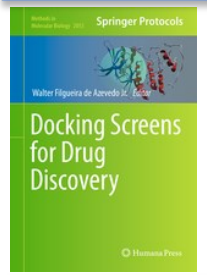
Prof. Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.

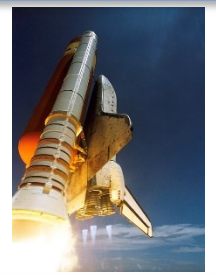
walter@azevedolab.net

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

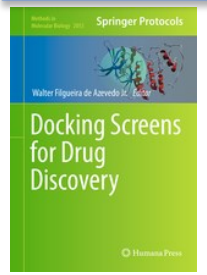


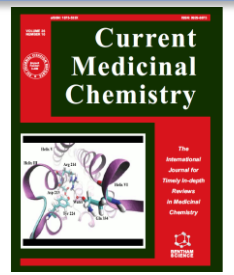
Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) for the Current Drug Targets ISSN: 1873-5592
Section Editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the Current Medicinal Chemistry ISSN: 1875-533X

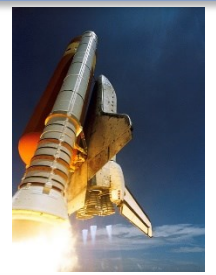




Conteúdo

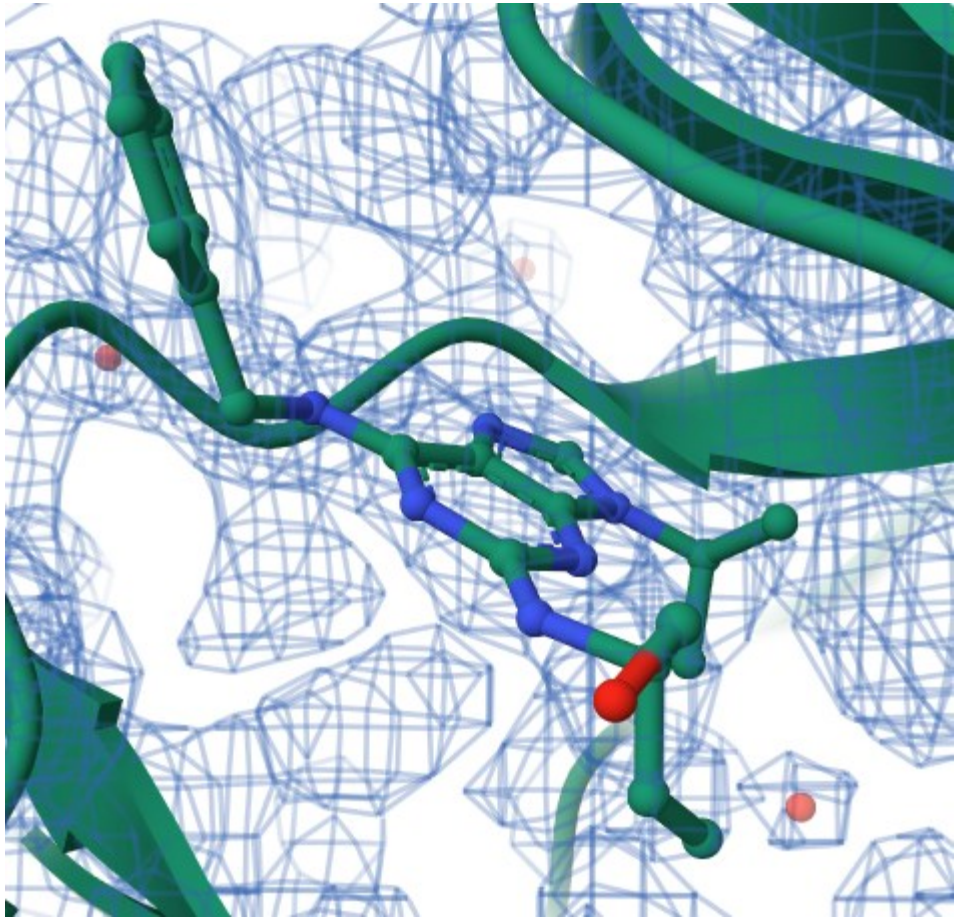






Resumo

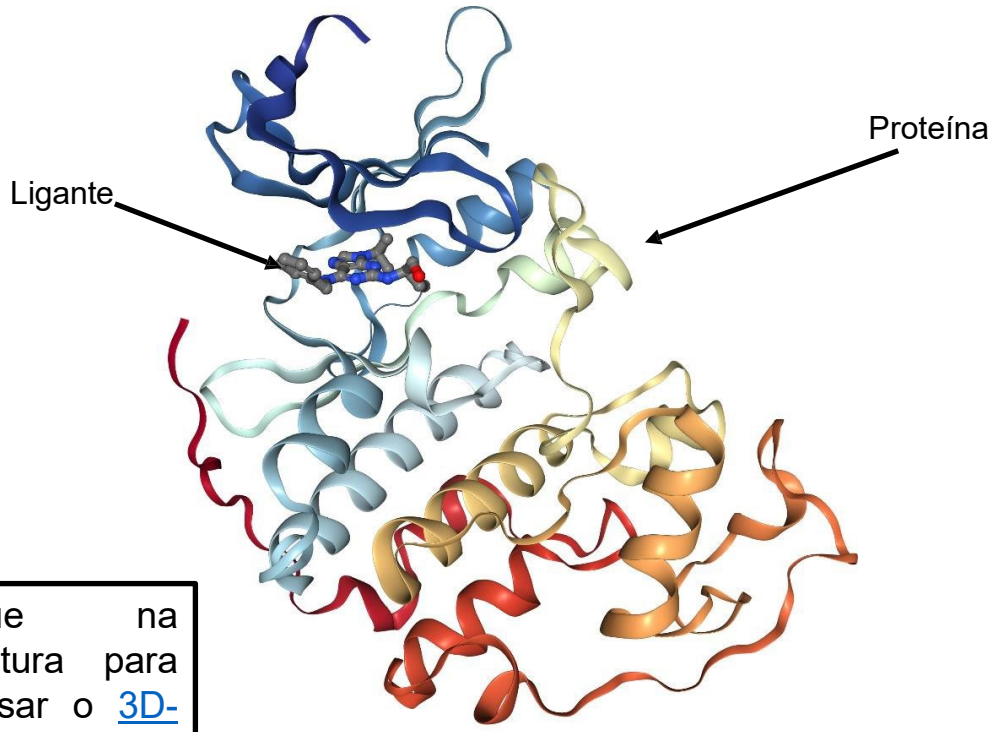
Nesta aula mostraremos como métodos de aprendizado de máquina supervisionados podem contribuir para o desenvolvimento de pesquisas com foco na descoberta de fármacos. A partir das informações sobre a estrutura tridimensional de proteínas relacionadas a alguma patologia, podemos usar as informações experimentais para treinarmos modelos de aprendizado de máquinas. Uma vez treinados e validados, esses modelos são usados para busca por moléculas que podem apresentar ação farmacológica. A partir da analogia chave-fechadura, podemos pensar que os métodos de aprendizado de máquina nos auxiliam na busca de novas chaves (fármacos em potencial) que se encaixam numa dada fechadura (parte da proteína que interage com o fármaco). Iremos apresentar o conceito de espaço de funções escores e como usá-lo para construir modelos de aprendizado de máquina direcionados para proteínas de interesse.



Mapa de densidade eletrônica da estrutura da CDK2 em complexo com Roscovitina. A região mostrada é do sítio de ligação (fechadura).

Sistema Proteína-Ligante

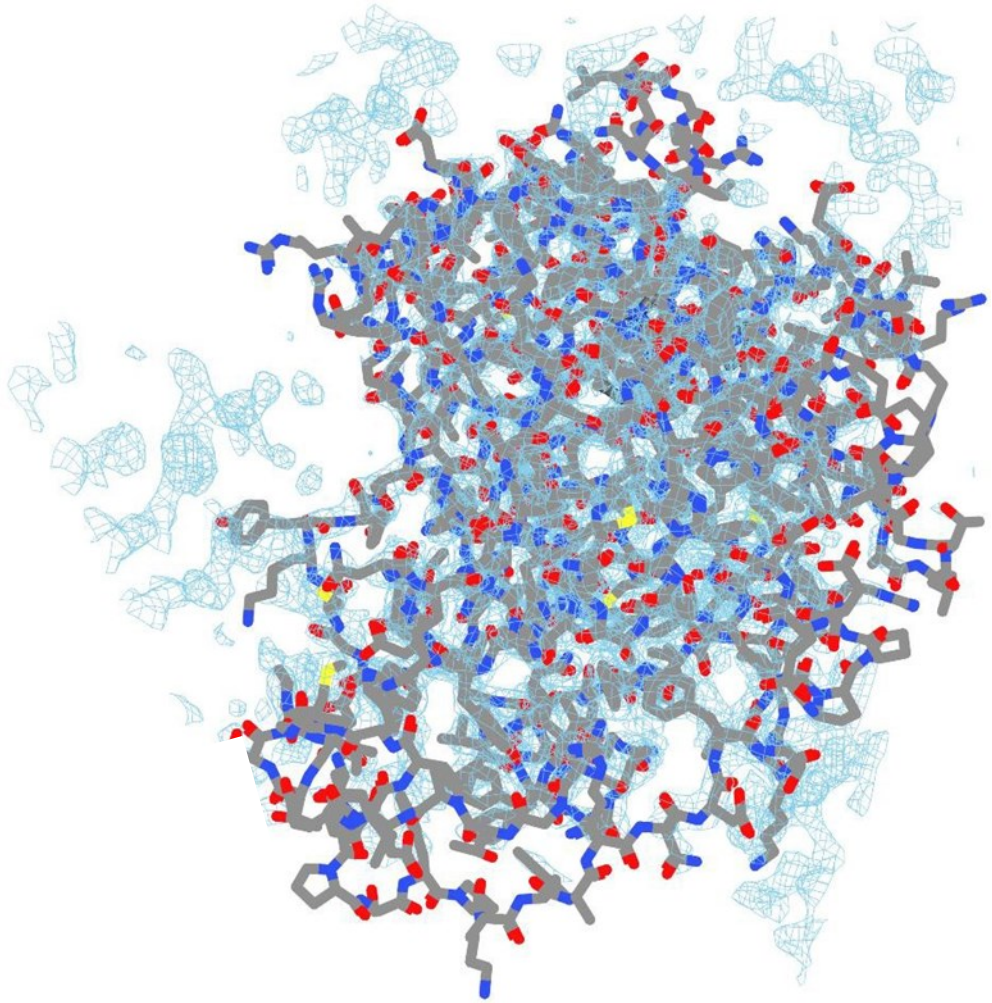
Abaixo temos a estrutura do complexo da CDK2 com o fármaco Roscovitina. A molécula de Roscovitina é um inibidor competitivo, que impede que a molécula de ATP se ligue à proteína CDK2. A estrutura abaixo foi obtida a partir da técnica chamada cristalografia por difração de raios X. A principal informação obtida a partir da difração de raios X é a estrutura da molécula. Quando dizemos estrutura, nos referimos às coordenadas atômicas de todos os átomos da proteína e do ligante.



Clique na estrutura para acessar o 3D-View

Sistema Proteína-Ligante

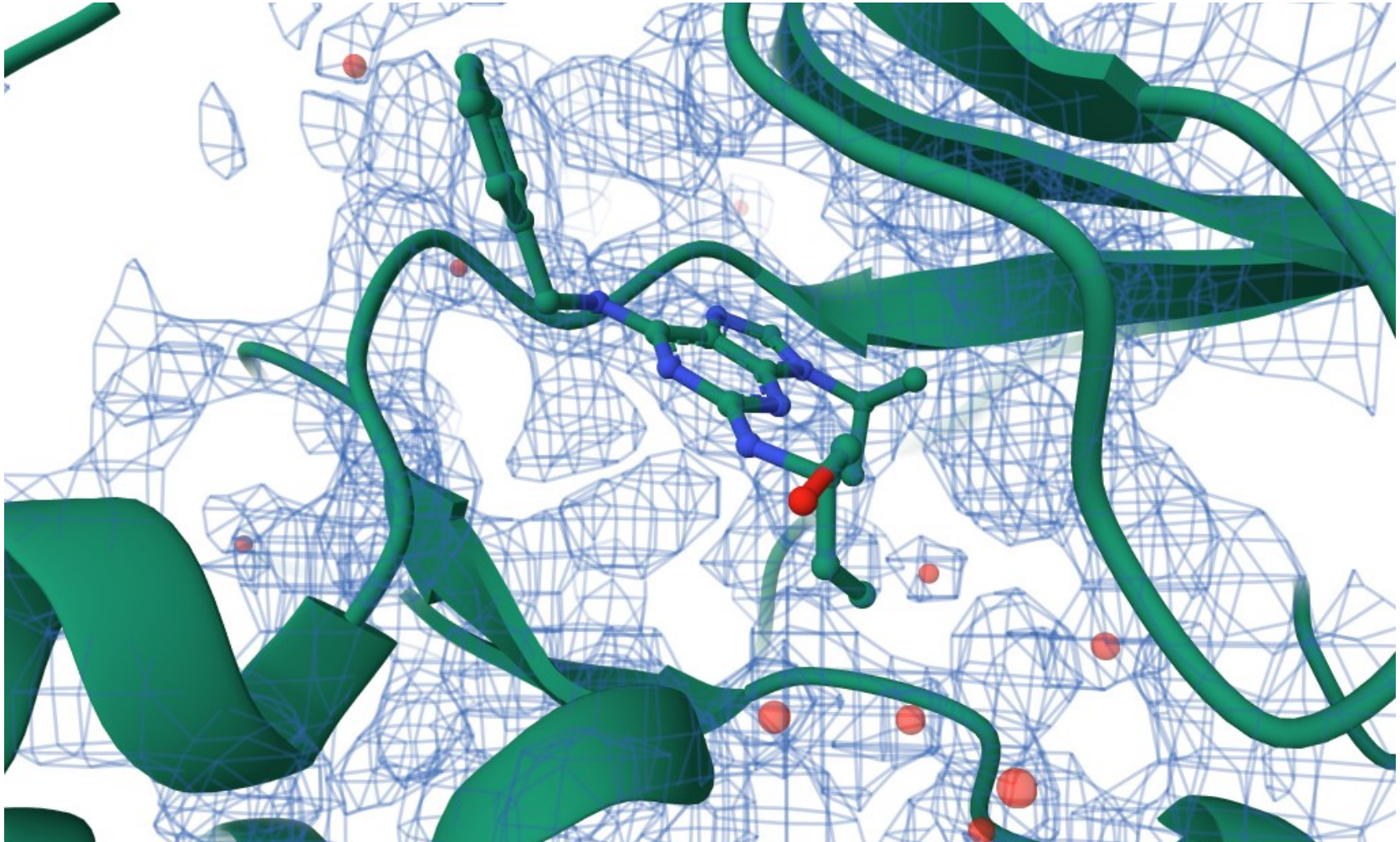
As coordenadas atômicas são obtidas a partir do mapa de densidade eletrônica, indicado com gradeado azul abaixo. Esse gradeado é uma informação experimental derivada dos dados de cristalografia por difração de raios X.



Clique na estrutura para acessar o 3D-View

Sistema Proteína-Ligante

Abaixo temos o zoom para a região da proteína onde encaixam os inibidores. Especificamente, a figura mostra a região de encaixe da molécula Roscovitina. Estamos vendo um zoom da fechadura (parte da proteína) com a chave ligada (molécula de Roscovitina). O gradeado azul indica a densidade eletrônica.



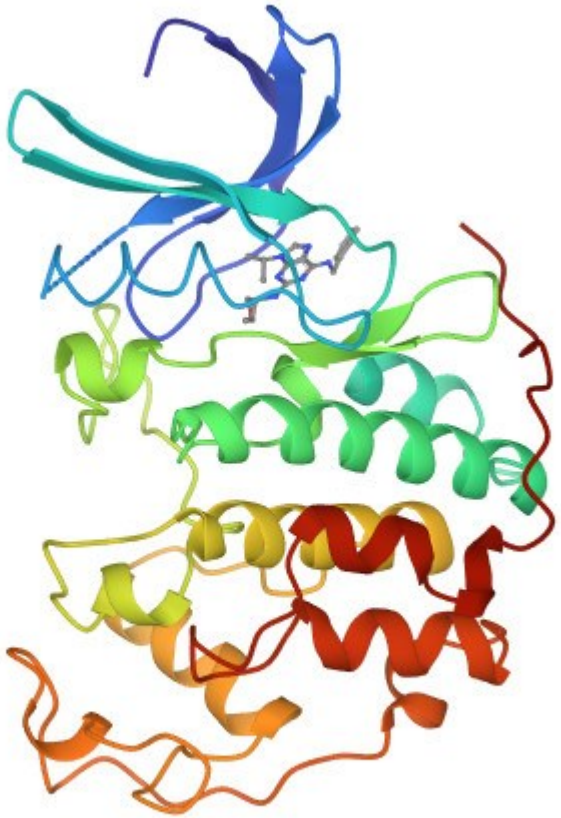
Estruturas no PDB

A base de dados Protein Data Bank (PDB) (https://www.rcsb.org/) é o maior repositório de informações sobre a estrutura tridimensional de macromoléculas biológicas. Essa informação está armazenada na forma de arquivos de texto, onde cada linha tem a informação sobre as coordenadas x, y e z de cada átomo da proteína. Ao lado temos a página de entrada do Protein Data Bank (imagem capturada em Abril de 2024). Nesta aula iremos olhar como é o formato de um arquivo PDB.

Página de entrada do Protein Data Bank (https://www.rcsb.org/) como vista em Abril de 2024. Todo mês o PDB muda a molécula do mês. Essa parte do PDB visa fornecer para comunidade interessada uma fonte de informação sobre o papel biológico das moléculas que foram depositadas no PDB.

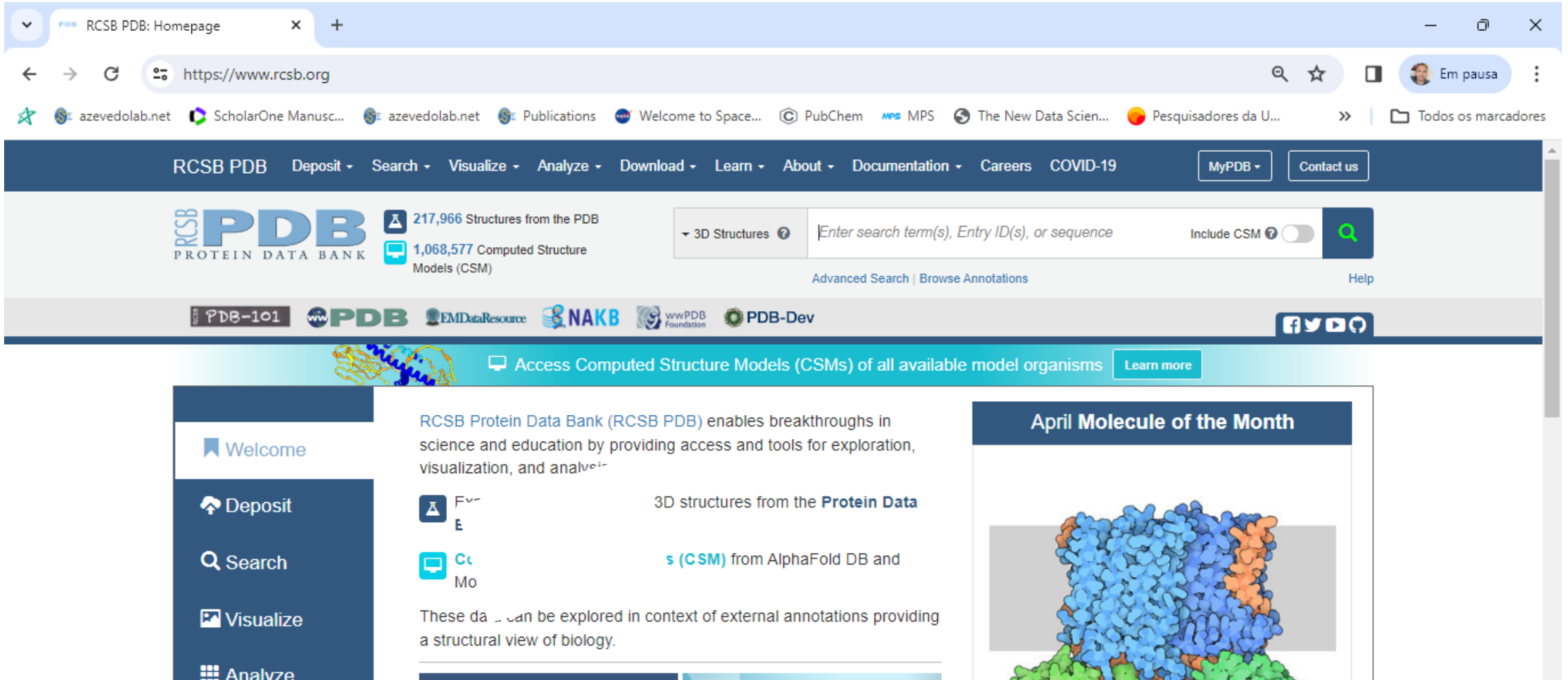
Estruturas no PDB

Na maioria dos artigos científicos que descrevem as estruturas tridimensionais de proteínas, os autores indicam que as coordenadas atômicas da moléculas estão disponíveis no site do PDB (https://www.rcsb.org/). Além disso, os autores indicam um código alfanumérico de quatro dígitos que traz a identificação da proteína depositada. Destacamos a CDK2, veremos como fazer download da CDK2 em complexo com o inibidor Roscovitina.



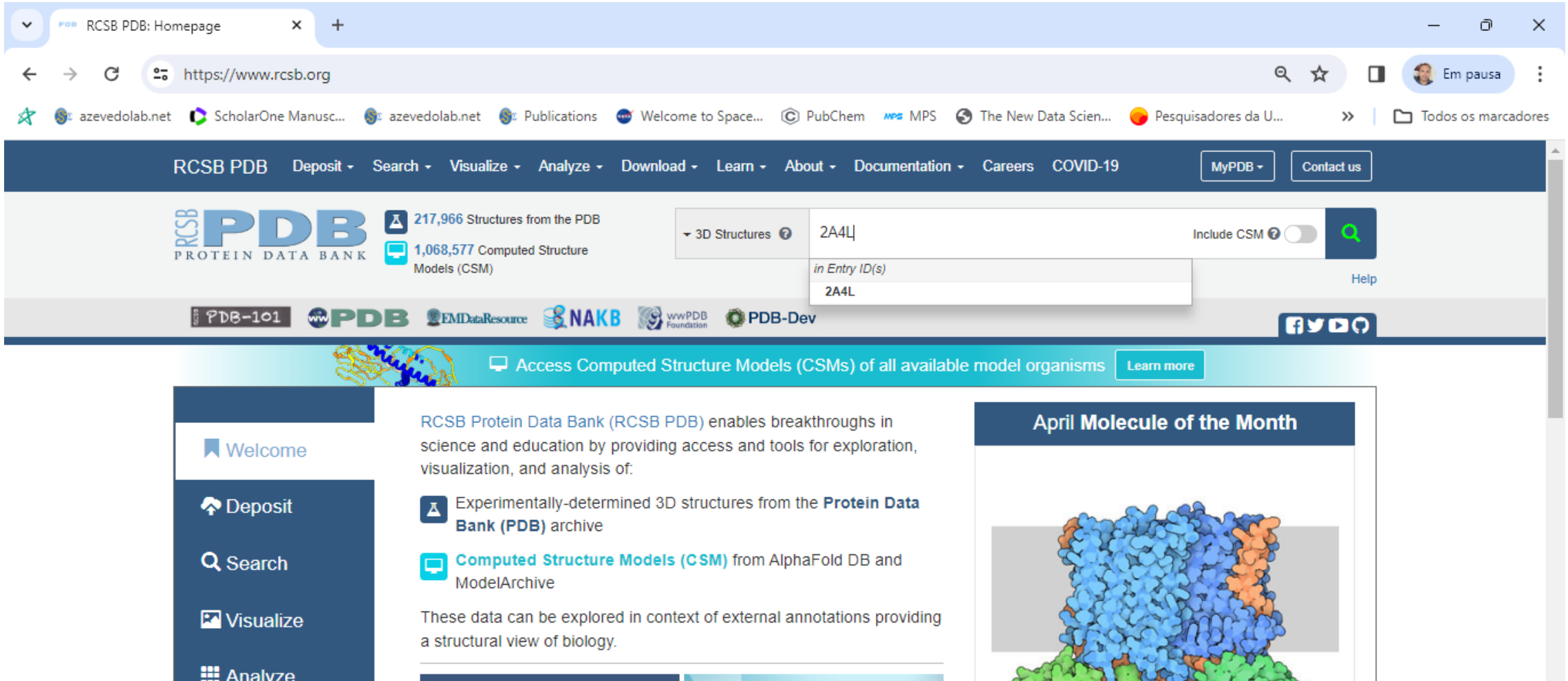
Estruturas no PDB

Acesse o site do PDB (https://www.rcsb.org/). Você terá a página abaixo.



Estruturas no PDB

Digite 2A4L no campo indicado e pressione *Enter*.

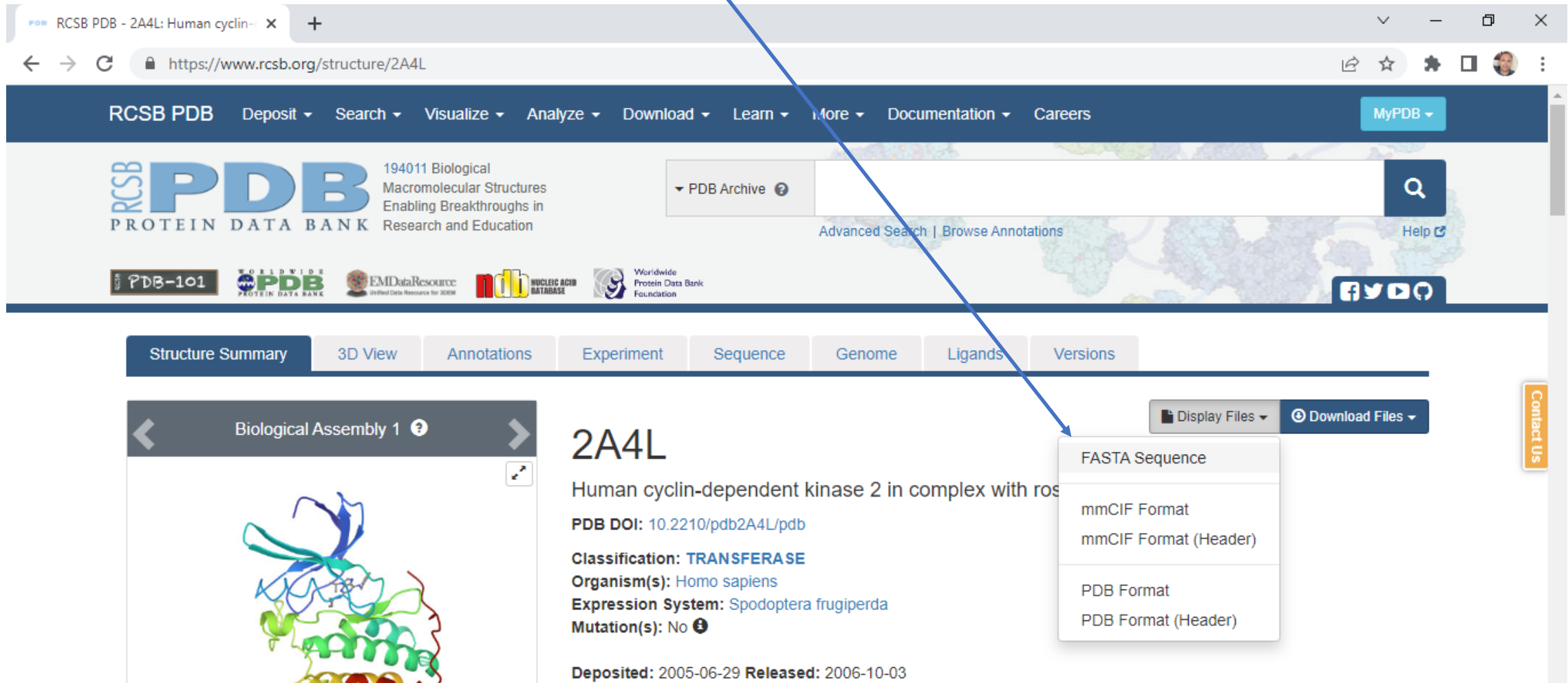


Estruturas no PDB

Veremos a estrutura da CDK2 em complexo com Roscovitina. A partir da página abaixo, temos acesso a diversos dados sobre a estrutura da proteína. Veremos alguns deles, por exemplo a estrutura primária da proteína.

Estruturas no PDB

Clicamos em *Display Files->FASTA Sequence*.

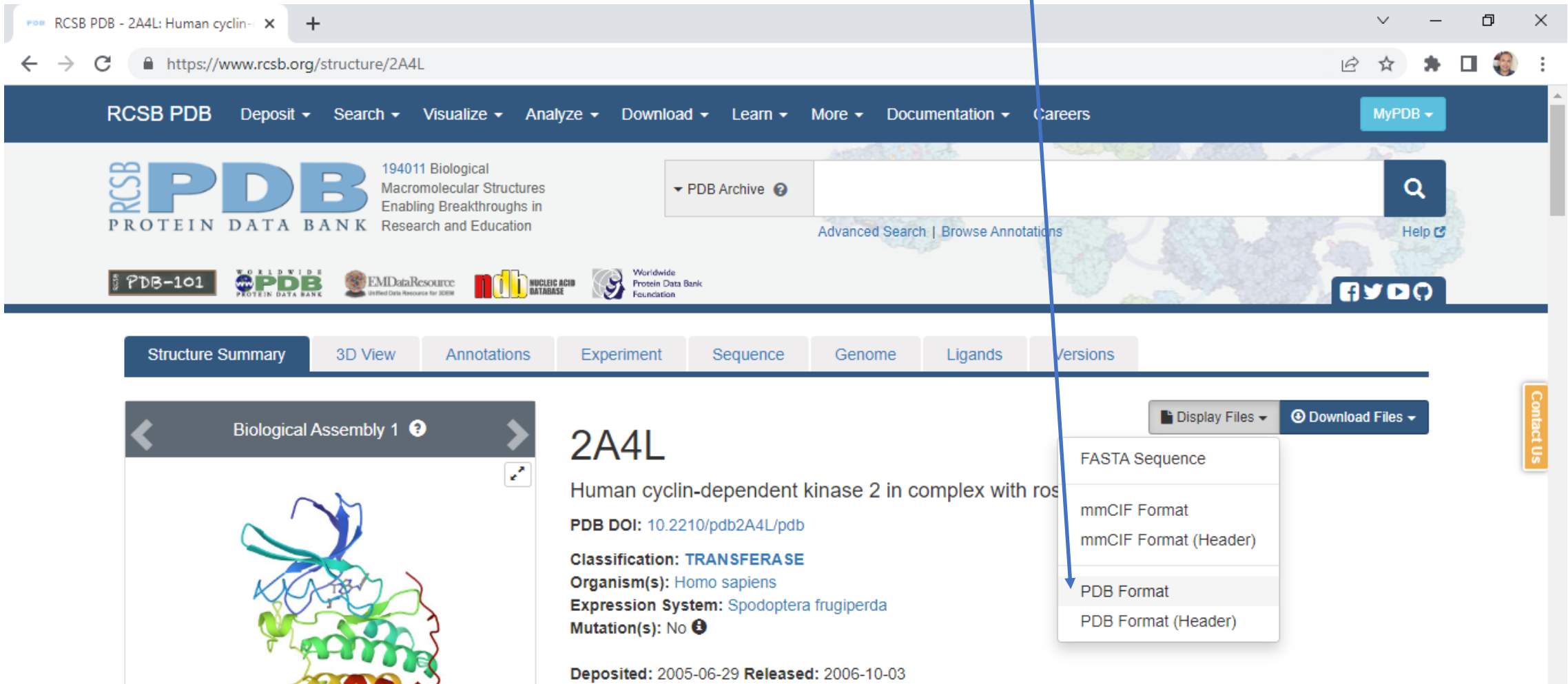


Estruturas no PDB

Abaixo temos o arquivo no formato FASTA para a CDK2. Os arquivos no formato FASTA trazem a estrutura primária da proteína. A primeira linha do arquivo FASTA mostra a identificação da proteína. Da segunda linha em diante, temos a sequencia de aminoácidos com o código de uma letra.

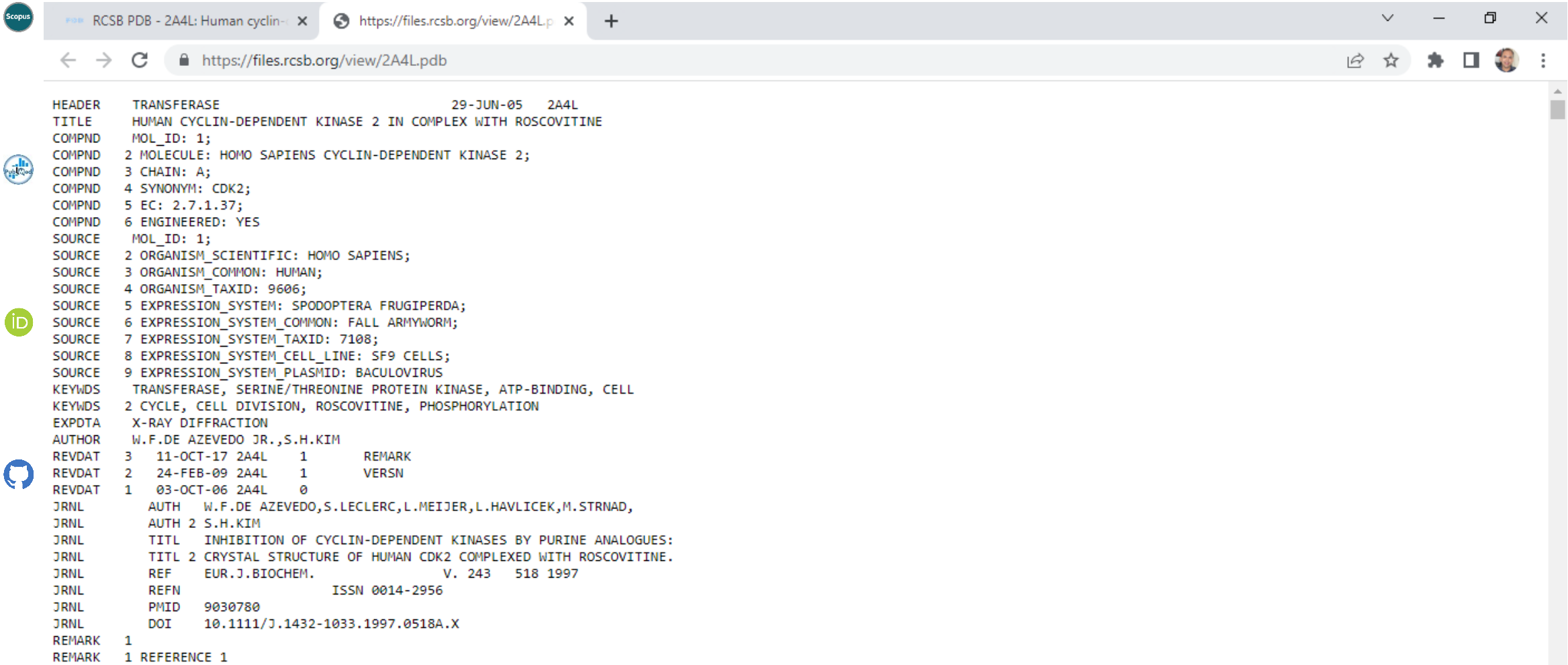
Estruturas no PDB

Para termos acesso às coordenadas atômicas, clicamos *Display Files->PDB Format.*



Estruturas no PDB

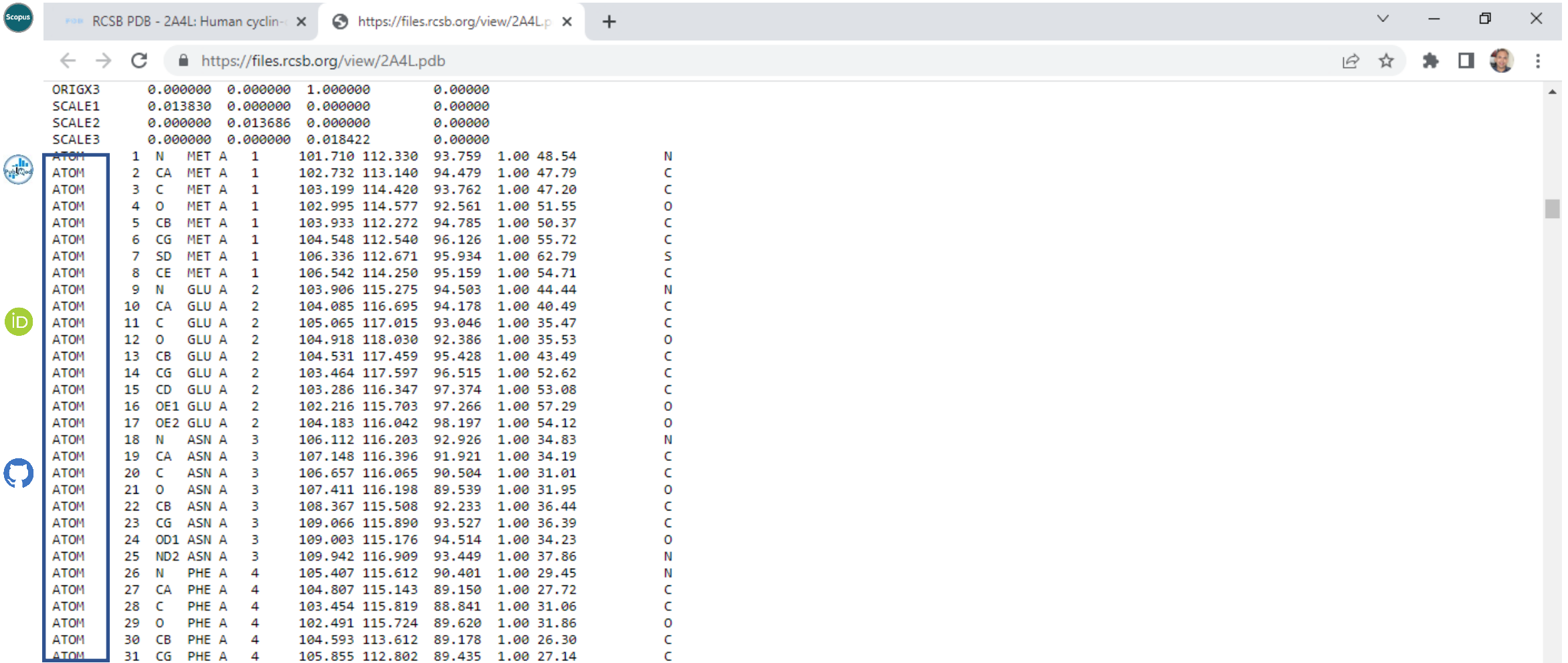
Abaixo temos as primeiras linhas do arquivo no PDB para a CDK2 com Roscovitina. Essas linhas trazem informações sobre a identificação da proteínas, os autores seguidas de detalhes sobre a técnica experimental usada para a resolução da estrutura da proteína. As coordenadas atômicas estão mais abaixo no arquivo.




```
HEADER    TRANSFERASE                             29-JUN-05   2A4L
TITLE     HUMAN CYCLIN-DEPENDENT KINASE 2 IN COMPLEX WITH ROSCOVITINE
COMPND    MOL_ID: 1;
COMPND   2 MOLECULE: HOMO SAPIENS CYCLIN-DEPENDENT KINASE 2;
COMPND   3 CHAIN: A;
COMPND   4 SYNONYM: CDK2;
COMPND   5 EC: 2.7.1.37;
COMPND   6 ENGINEERED: YES
SOURCE    MOL_ID: 1;
SOURCE   2 ORGANISM_SCIENTIFIC: HOMO SAPIENS;
SOURCE   3 ORGANISM_COMMON: HUMAN;
SOURCE   4 ORGANISM_TAXID: 9606;
SOURCE   5 EXPRESSION_SYSTEM: SPODOPTERA FRUGIPERDA;
SOURCE   6 EXPRESSION_SYSTEM_COMMON: FALL ARMYWORM;
SOURCE   7 EXPRESSION_SYSTEM_TAXID: 7108;
SOURCE   8 EXPRESSION_SYSTEM_CELL_LINE: SF9 CELLS;
SOURCE   9 EXPRESSION_SYSTEM_PLASMID: BACULOVIRUS
KEYWDS    TRANSFERASE, SERINE/THREONINE PROTEIN KINASE, ATP-BINDING, CELL
KEYWDS   2 CYCLE, CELL DIVISION, ROSCOVITINE, PHOSPHORYLATION
EXPDTA    X-RAY DIFFRACTION
AUTHOR    W.F.DE AZEVEDO JR.,S.H.KIM
REVDAT   3   11-OCT-17 2A4L    1       REMARK
REVDAT   2   24-FEB-09 2A4L    1       VERSN
REVDAT   1   03-OCT-06 2A4L    0
JRNL        AUTH   W.F.DE AZEVEDO,S.LECLERC,L.MEIJER,L.HAVLICEK,M.STRNAD,
JRNL        AUTH 2 S.H.KIM
JRNL        TITL   INHIBITION OF CYCLIN-DEPENDENT KINASES BY PURINE ANALOGUES:
JRNL        TITL 2 CRYSTAL STRUCTURE OF HUMAN CDK2 COMPLEXED WITH ROSCOVITINE.
JRNL        REF    EUR.J.BIOCHEM.                V. 243   518 1997
JRNL        REFN                   ISSN 0014-2956
JRNL        PMID   9030780
JRNL        DOI    10.1111/J.1432-1033.1997.0518A.X
REMARK   1
REMARK   1 REFERENCE 1
```

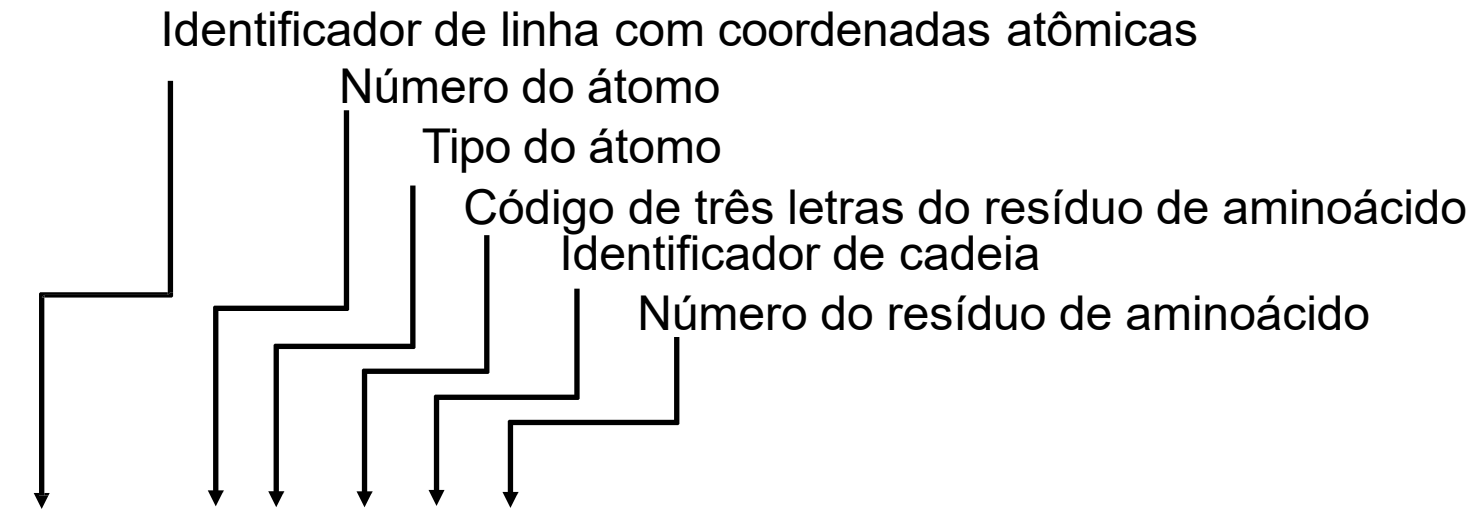
Estruturas no PDB

No PDB as coordenadas atômicas são identificadas com a palavra-chave ATOM, como destacado abaixo.



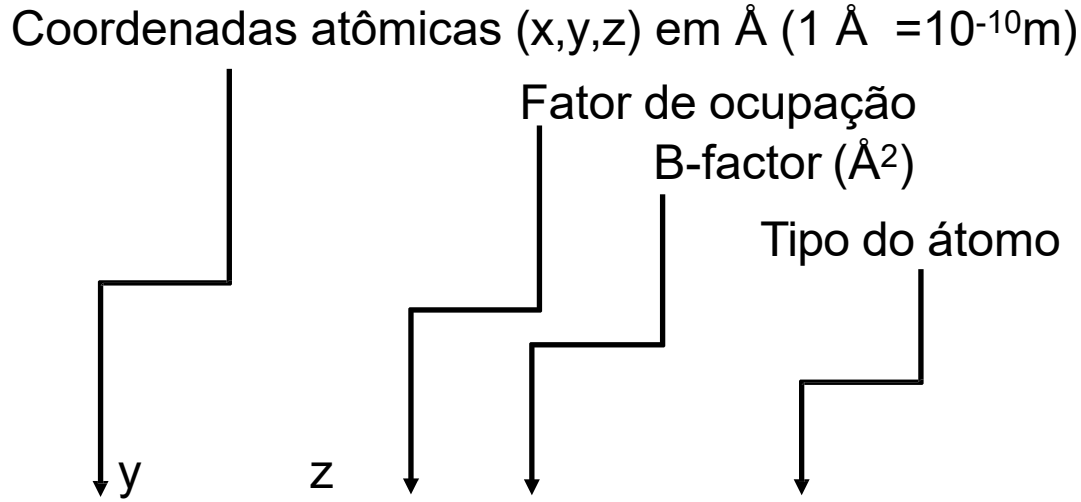
Estruturas no PDB

A seguir temos a descrição de cada campo de uma linha de coordenadas atômicas de um arquivo PDB.




```
ATOM      1  N   MET A   1      101.710 112.330  93.759  1.00 48.54           N
ATOM      2  CA  MET A   1      102.732 113.140  94.479  1.00 47.79           C
ATOM      3  C   MET A   1      103.199 114.420  93.762  1.00 47.20           C
ATOM      4  O   MET A   1      102.995 114.577  92.561  1.00 51.55           O
ATOM      5  CB  MET A   1      103.933 112.272  94.785  1.00 50.37           C
ATOM      6  CG  MET A   1      104.548 112.540  96.126  1.00 55.72           C
ATOM      7  SD  MET A   1      106.336 112.671  95.934  1.00 62.79           S
ATOM      8  CE  MET A   1      106.542 114.250  95.159  1.00 54.71           C
ATOM      9  N   GLU A   2      103.906 115.275  94.503  1.00 44.44           N
ATOM     10  CA  GLU A   2      104.085 116.695  94.178  1.00 40.49           C
............
```

Estruturas no PDB



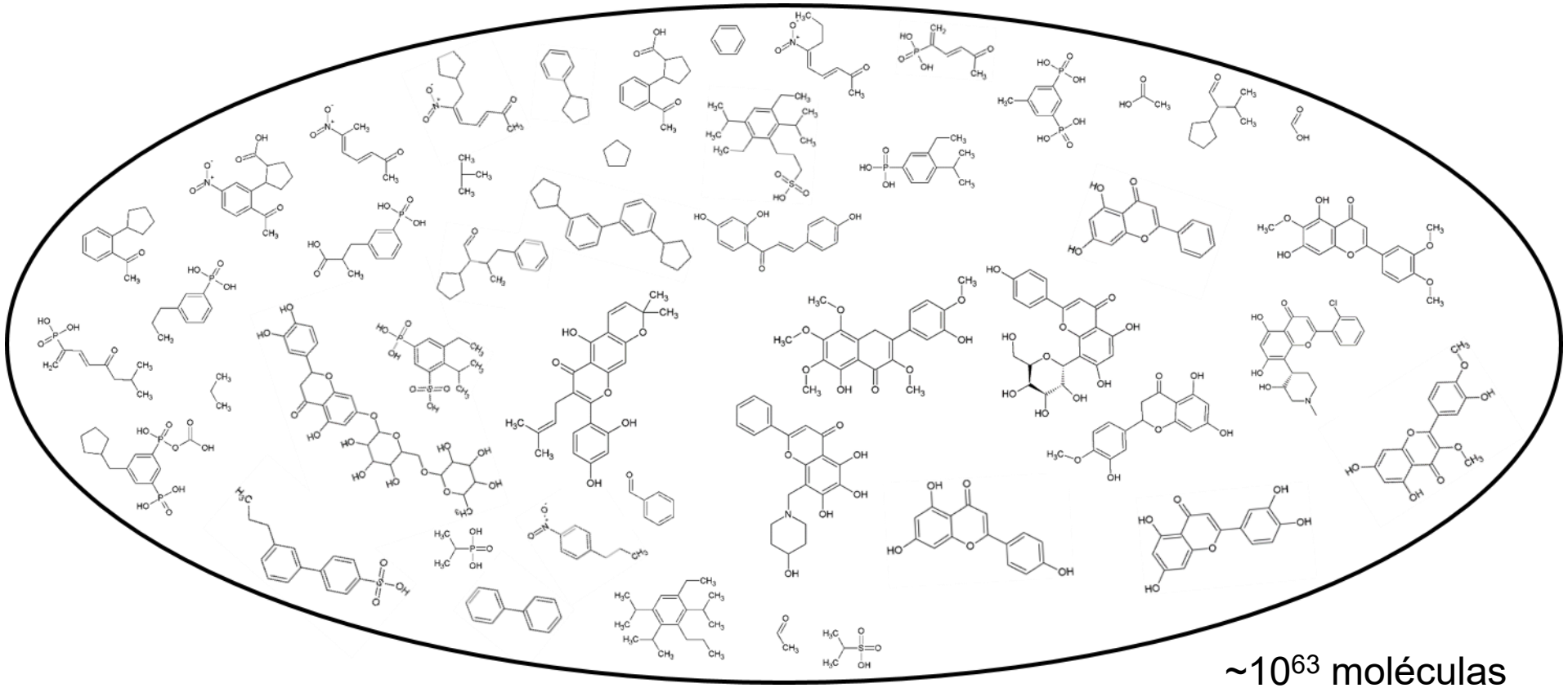

```
ATOM      1  N   MET A   1     101.710 112.330  93.759  1.00 48.54           N
ATOM      2  CA  MET A   1     102.732 113.140  94.479  1.00 47.79           C
ATOM      3  C   MET A   1     103.199 114.420  93.762  1.00 47.20           C
ATOM      4  O   MET A   1     102.995 114.577  92.561  1.00 51.55           O
ATOM      5  CB  MET A   1     103.933 112.272  94.785  1.00 50.37           C
ATOM      6  CG  MET A   1     104.548 112.540  96.126  1.00 55.72           C
ATOM      7  SD  MET A   1     106.336 112.671  95.934  1.00 62.79           S
ATOM      8  CE  MET A   1     106.542 114.250  95.159  1.00 54.71           C
ATOM      9  N   GLU A   2     103.906 115.275  94.503  1.00 44.44           N
ATOM     10  CA  GLU A   2     104.085 116.695  94.178  1.00 40.49           C
.............
```

Estruturas no PDB

Os programas de docagem como o Molegro Virtual Docker usam estas coordenadas atômicas para calcular a distância geométrica entre átomos. Os programas de docagem consideram os átomos como esferas centradas nestas coordenadas. Todos os cálculos realizados para o cálculo dos termos energéticos da interação entre um ligante e a proteína começam com as coordenadas atômicas.

```
ATOM      1  N   MET A   1      101.710 112.330  93.759  1.00 48.54           N
ATOM      2  CA  MET A   1      102.732 113.140  94.479  1.00 47.79           C
ATOM      3  C   MET A   1      103.199 114.420  93.762  1.00 47.20           C
ATOM      4  O   MET A   1      102.995 114.577  92.561  1.00 51.55           O
ATOM      5  CB  MET A   1      103.933 112.272  94.785  1.00 50.37           C
ATOM      6  CG  MET A   1      104.548 112.540  96.126  1.00 55.72           C
ATOM      7  SD  MET A   1      106.336 112.671  95.934  1.00 62.79           S
ATOM      8  CE  MET A   1      106.542 114.250  95.159  1.00 54.71           C
ATOM      9  N   GLU A   2      103.906 115.275  94.503  1.00 44.44           N
ATOM     10  CA  GLU A   2      104.085 116.695  94.178  1.00 40.49           C
.............
```

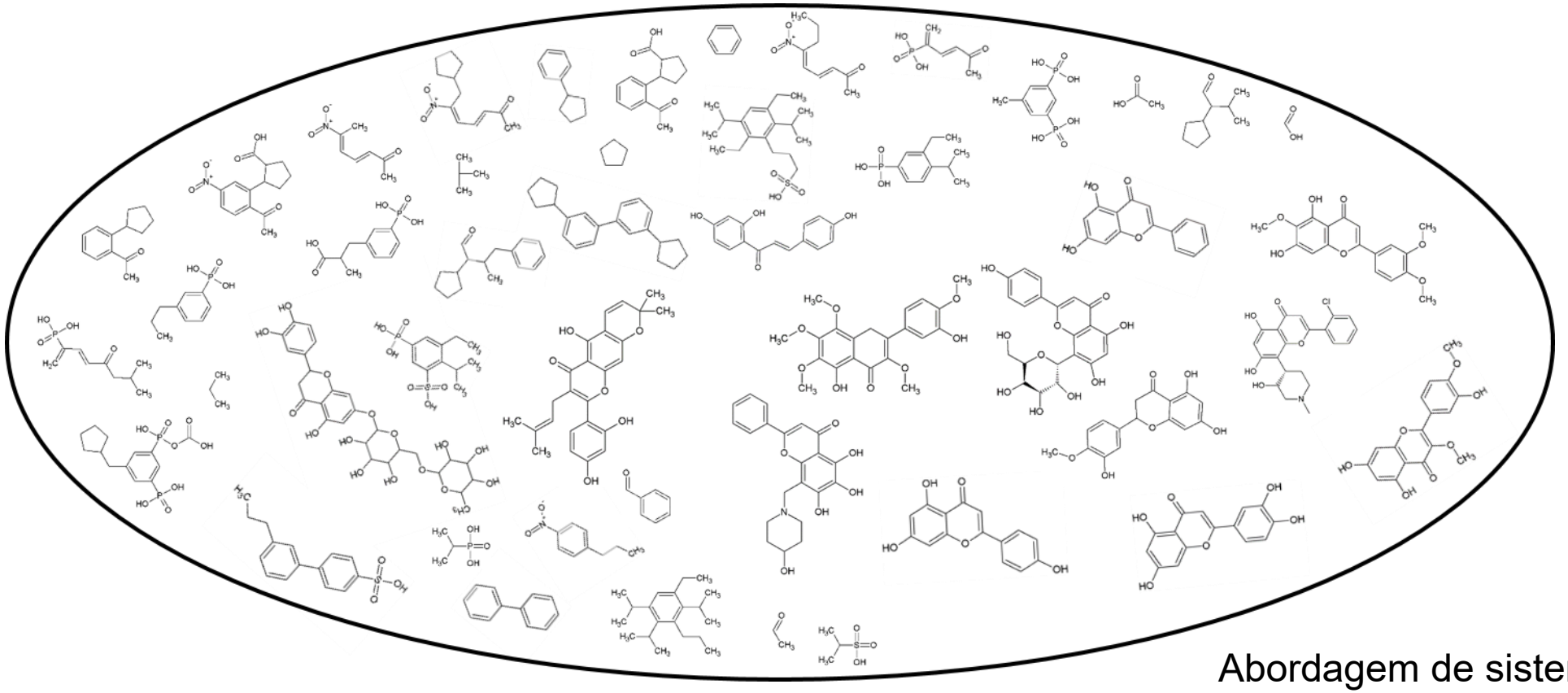
Espaço Químico



~10^{63} moléculas

Fonte: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med Res Rev. 1996; 16(1):3–50.

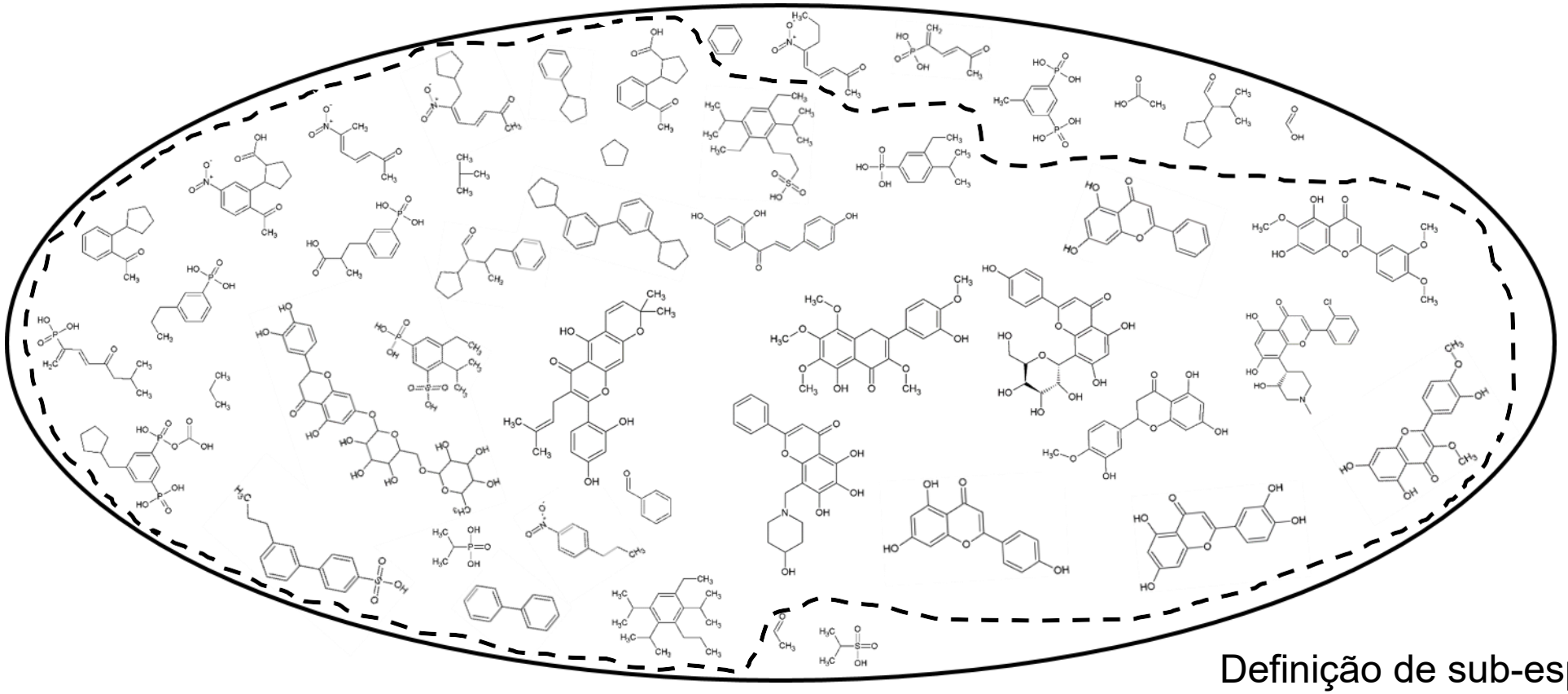
Espaço Químico - Vantagens



Abordagem de sistemas

Fonte: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med Res Rev. 1996; 16(1):3–50.

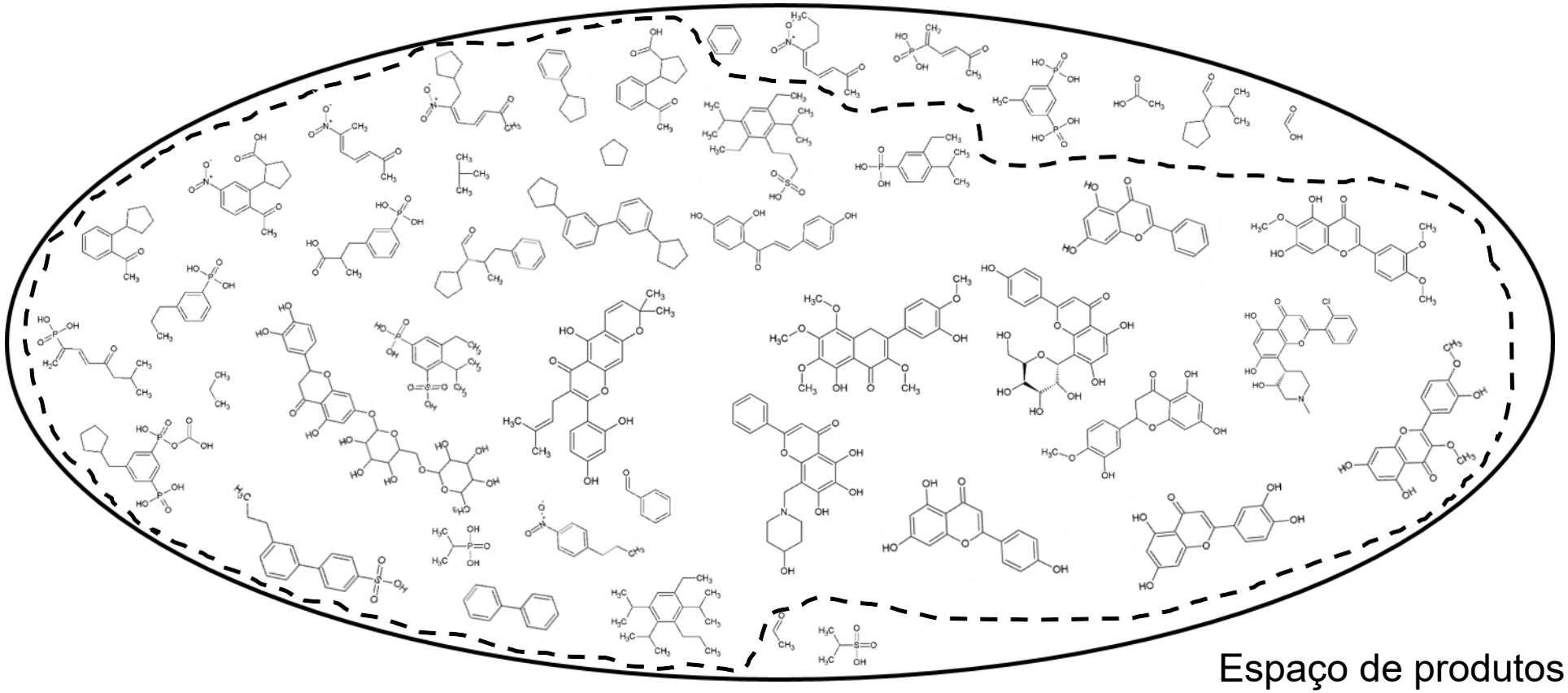
Espaço Químico - Vantagens



Definição de sub-espaços

Fonte: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med Res Rev. 1996; 16(1):3–50.

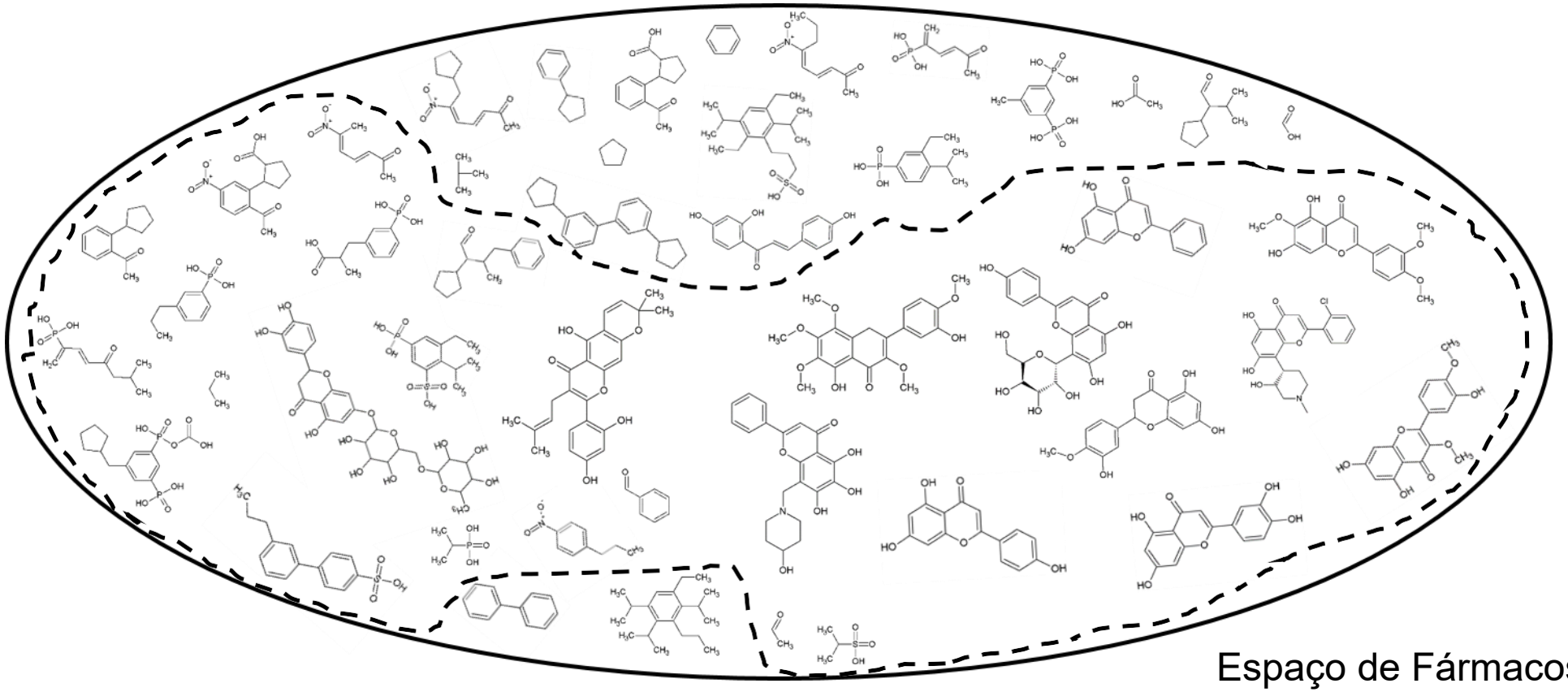
Espaço Químico - Vantagens



Espaço de produtos naturais

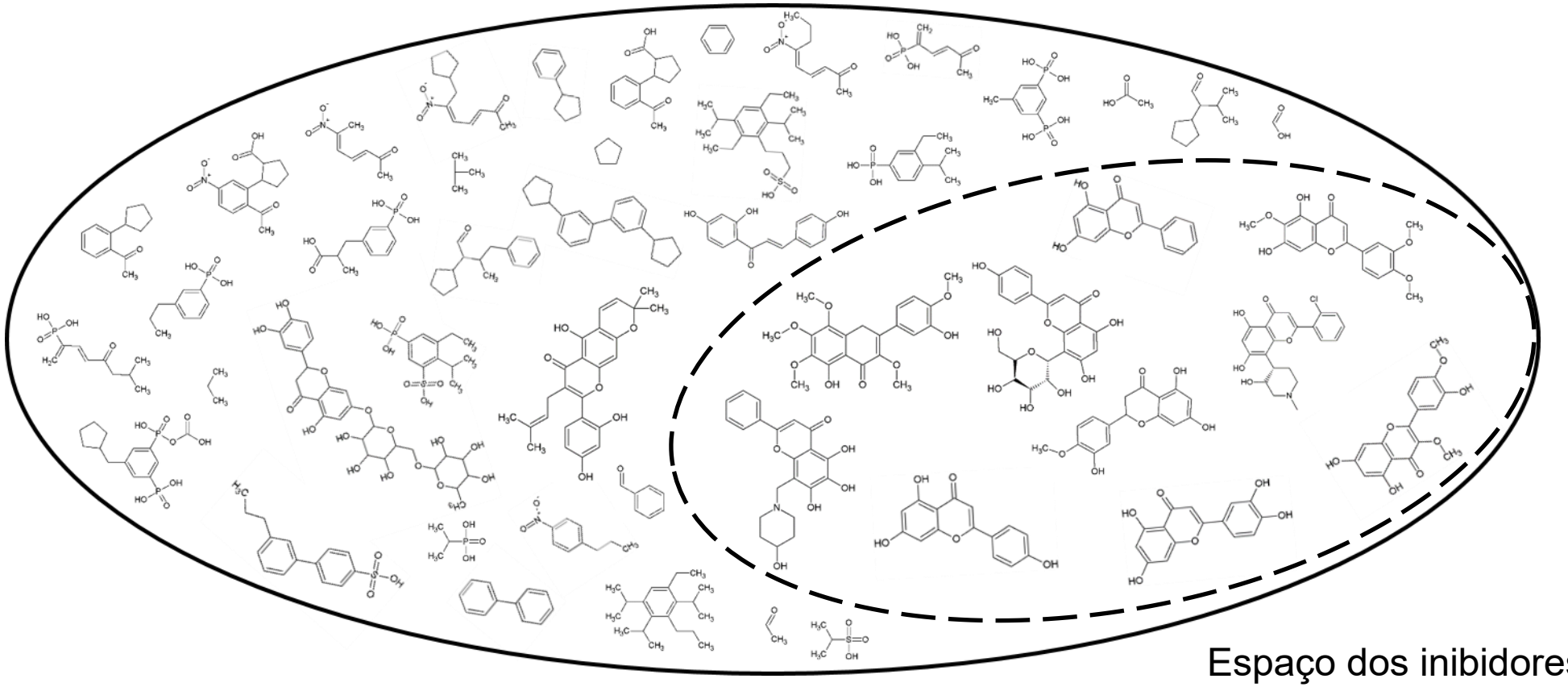
Fonte: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med Res Rev. 1996; 16(1):3–50.

Espaço Químico - Vantagens



Fonte: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med Res Rev. 1996; 16(1):3–50.

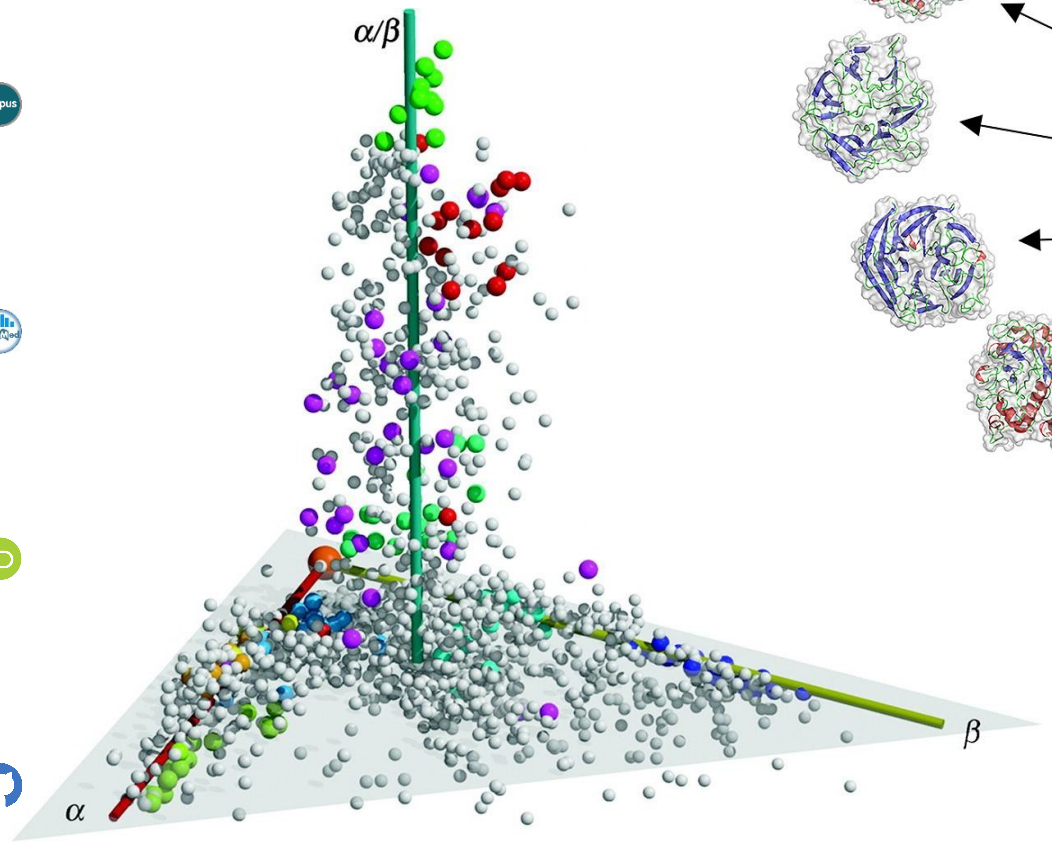
Espaço Químico - Vantagens

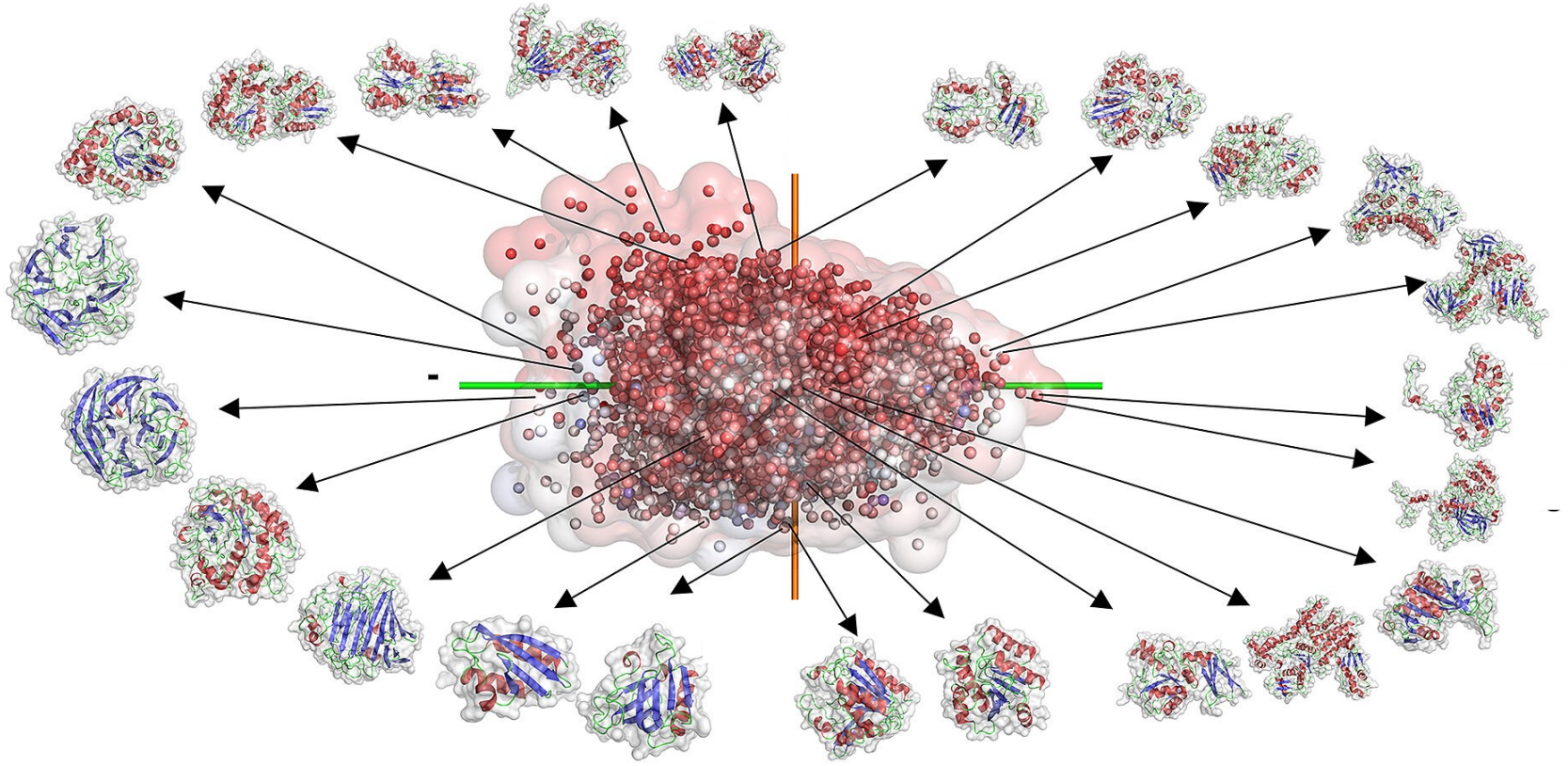


Espaço dos inibidores de CDK2

Fonte: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med Res Rev. 1996; 16(1):3–50.

Espaço de Proteínas

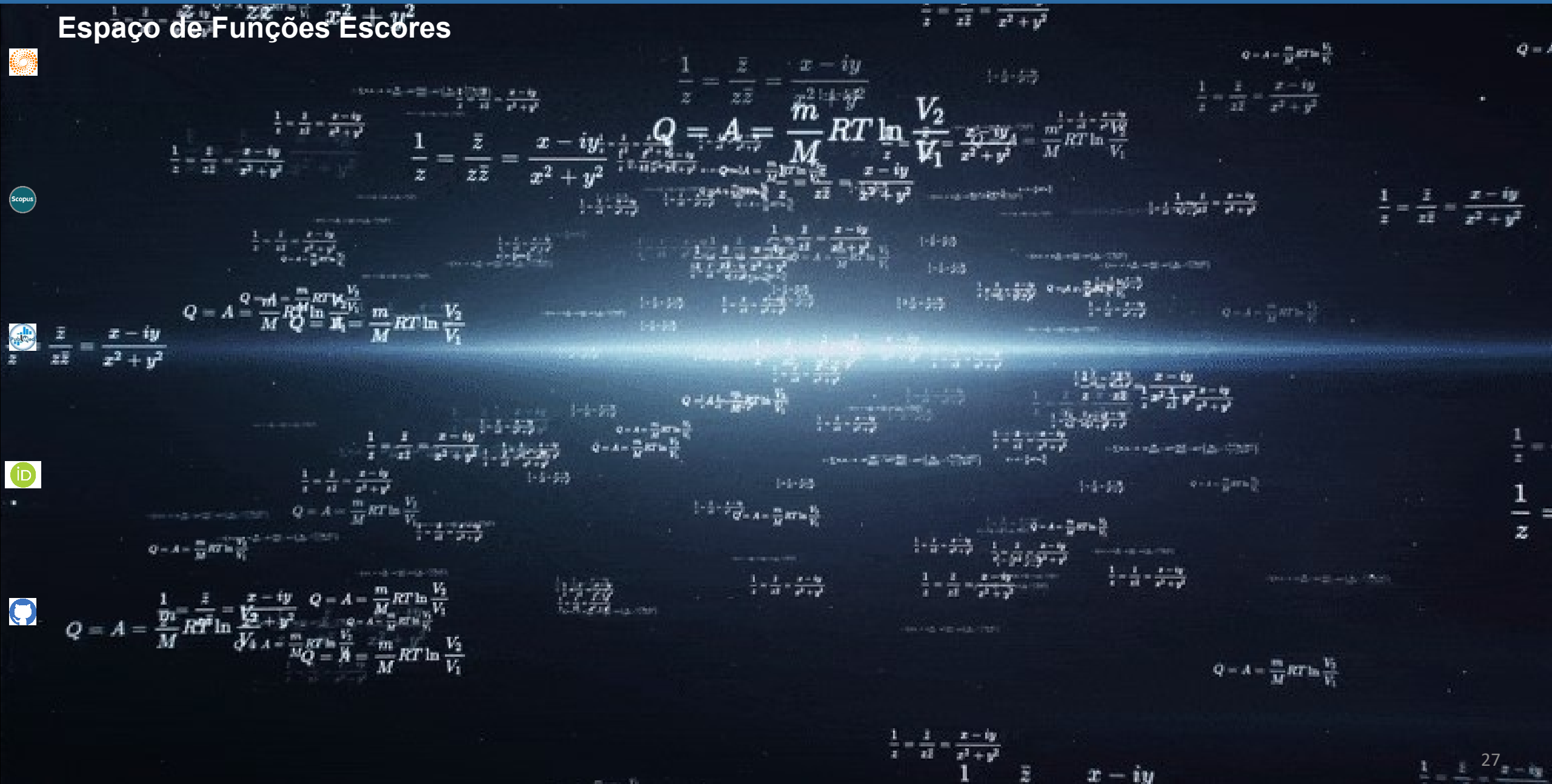




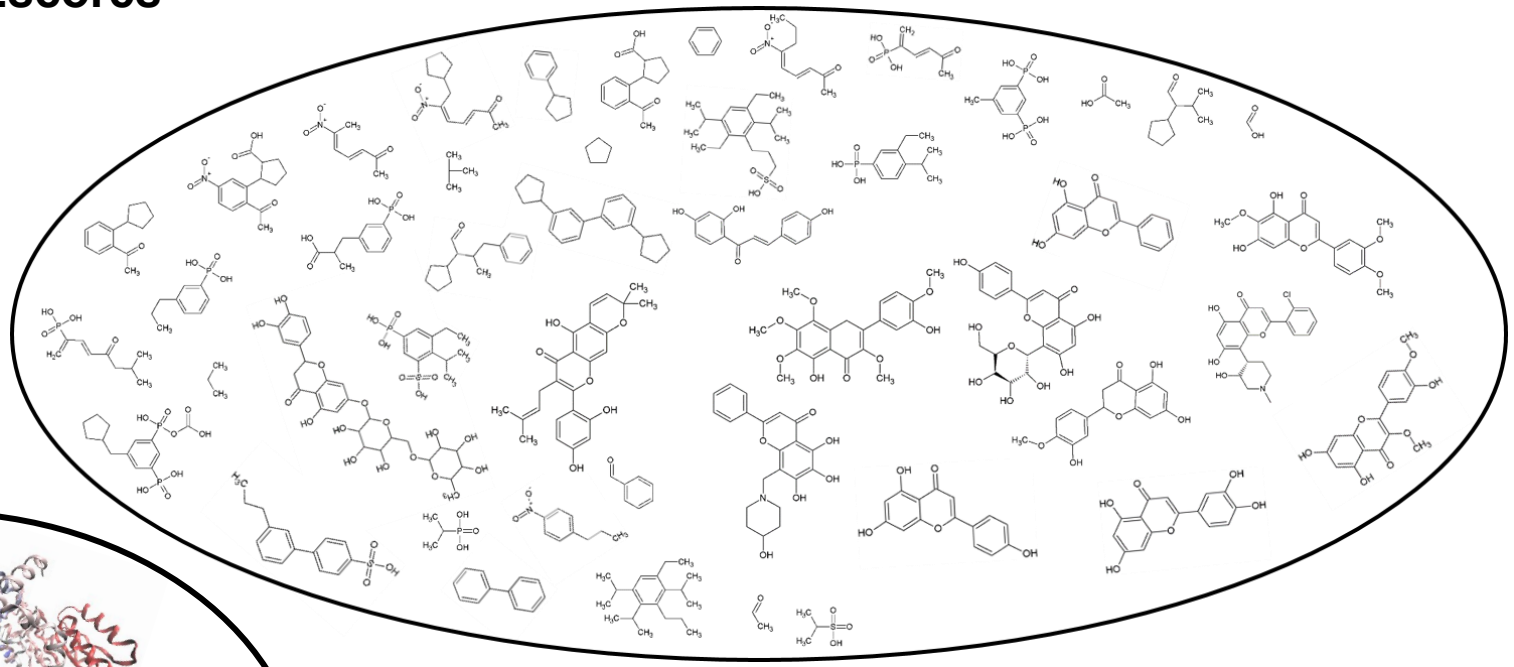
Fonte: Han X, Sit A, Christoffer C, Chen S, Kihara D. A global map of the protein shape universe. PLoS Comput Biol. 2019; 15(4):e1006969.

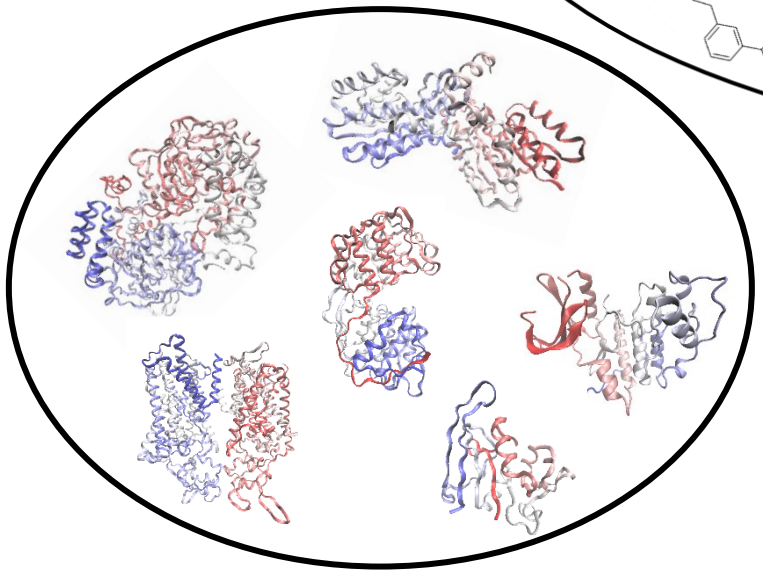
Scopus Web of Science Group PubMed GitHub RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

Espaço de Funções Escores



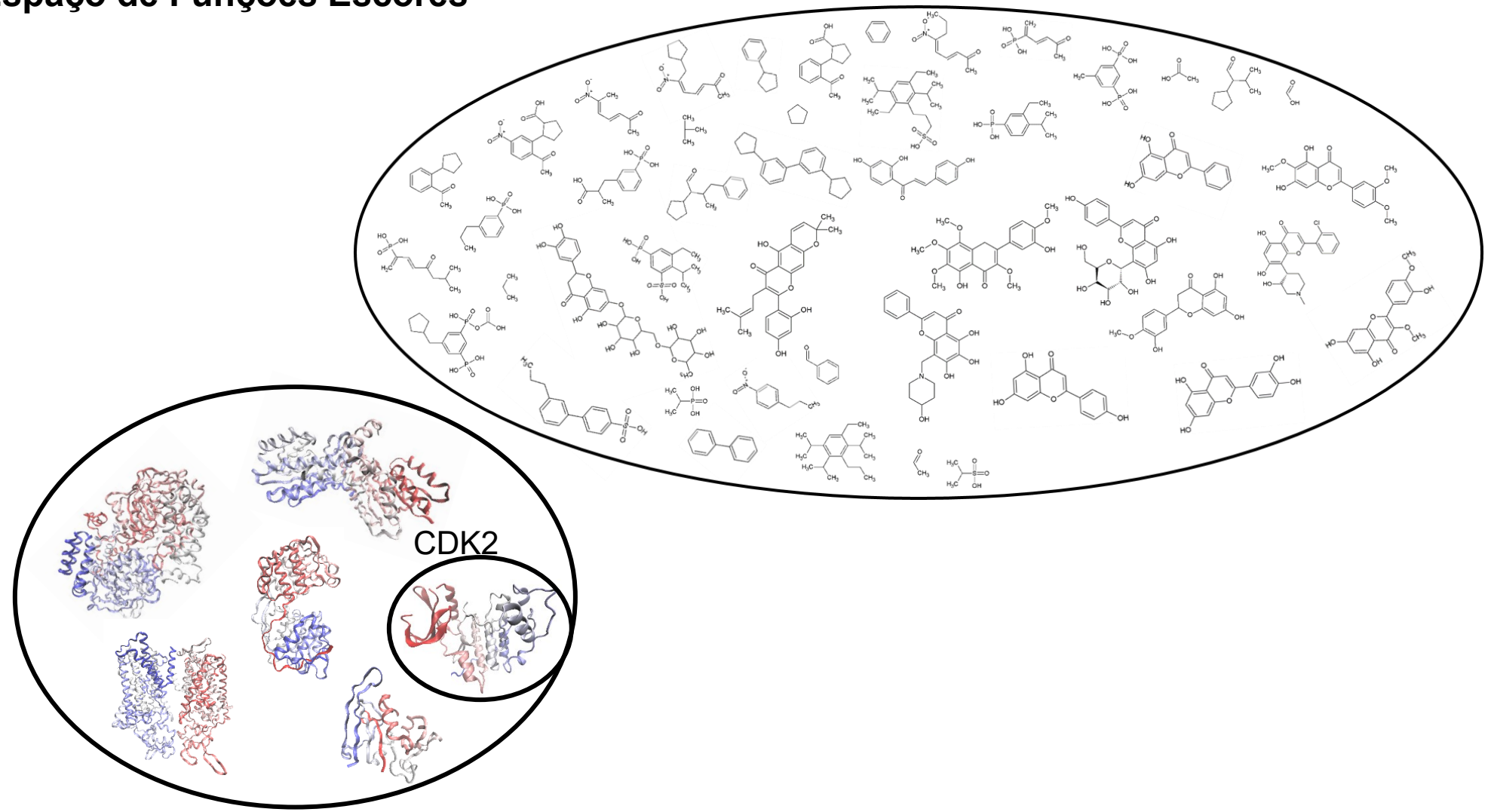
Espaço de Funções Escores





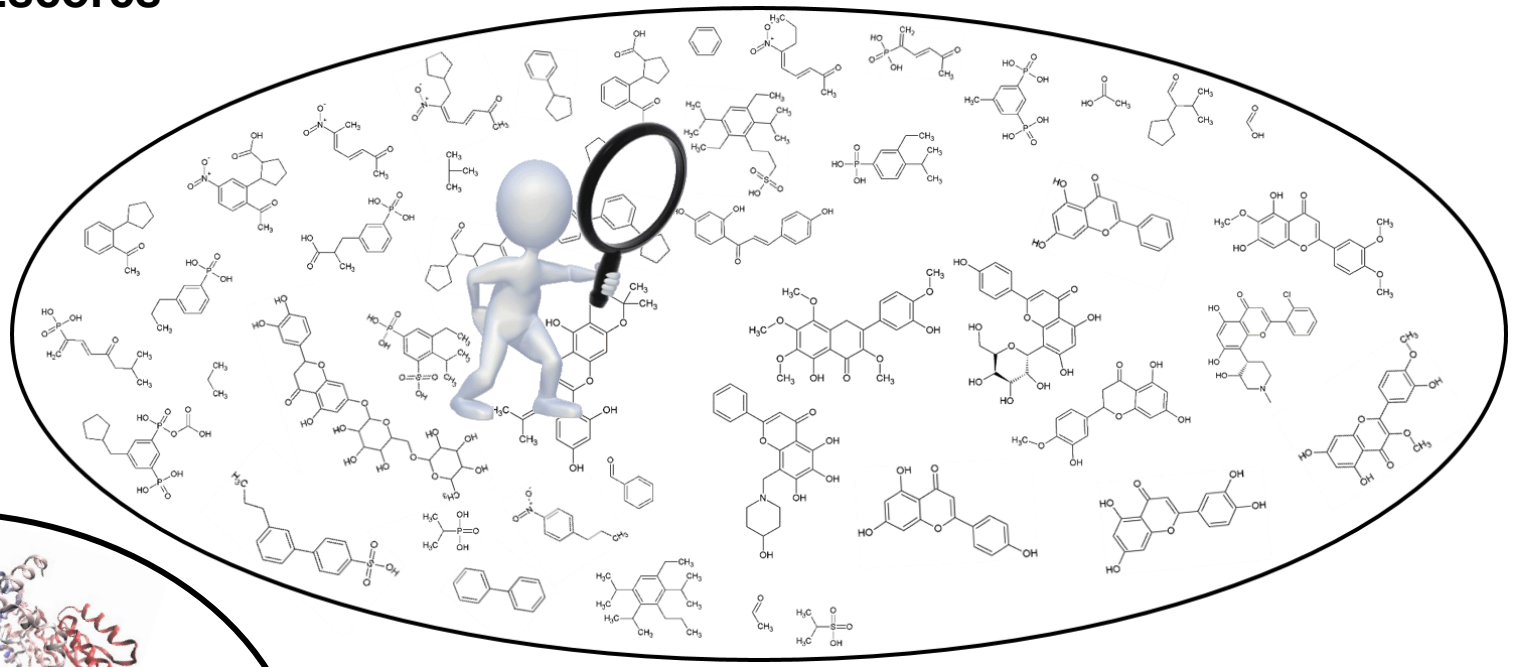
Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

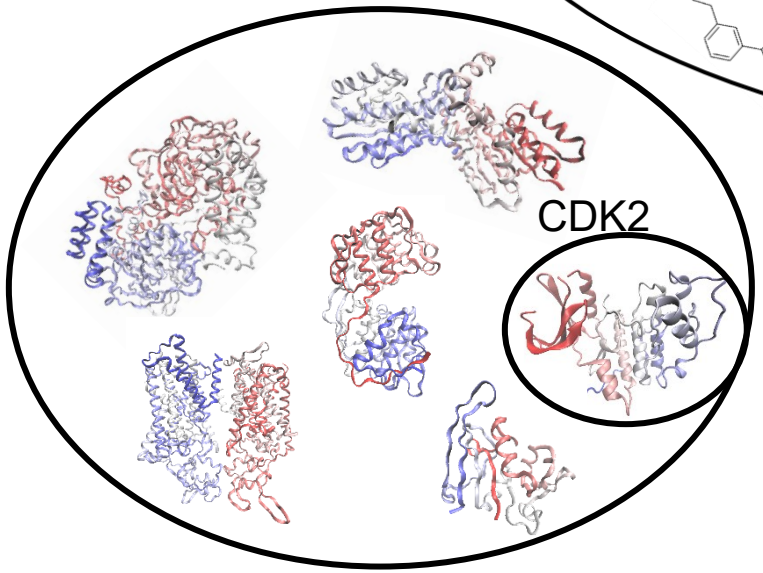
Espaço de Funções Escores



Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

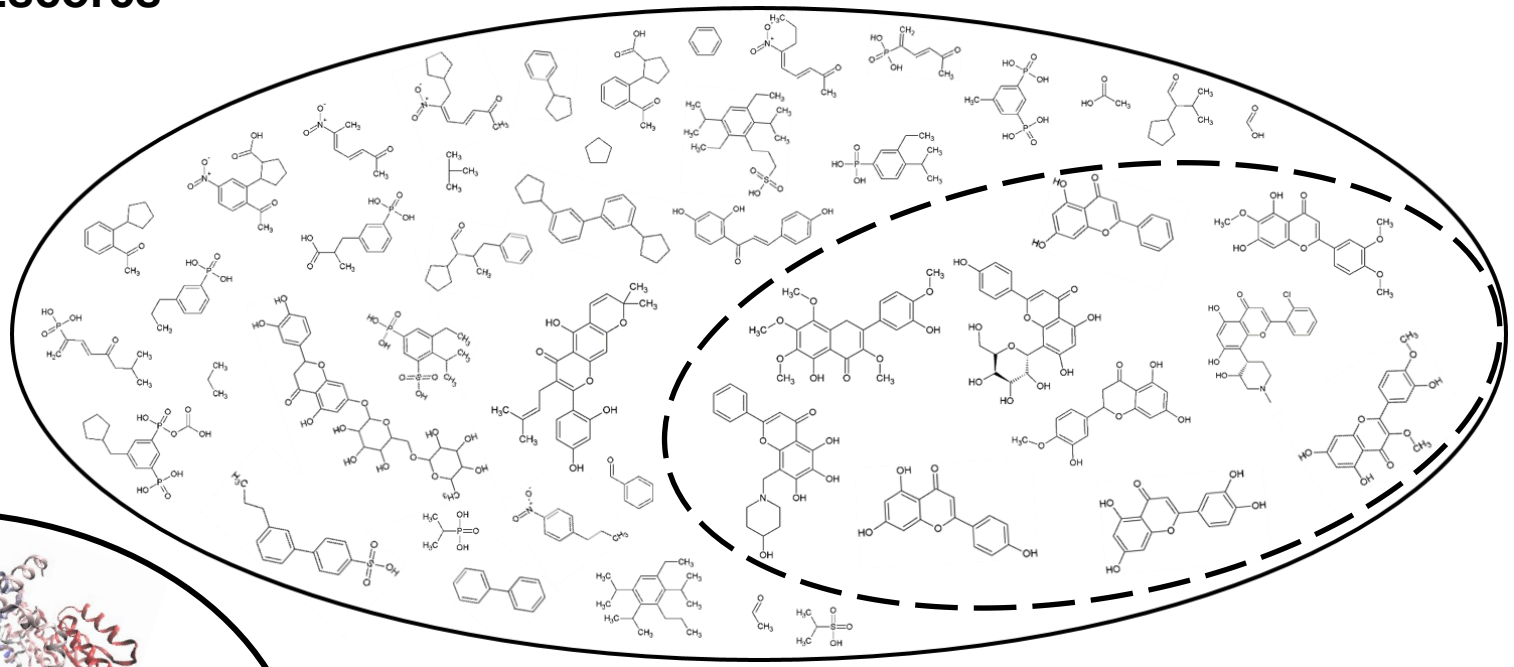
Espaço de Funções Escores

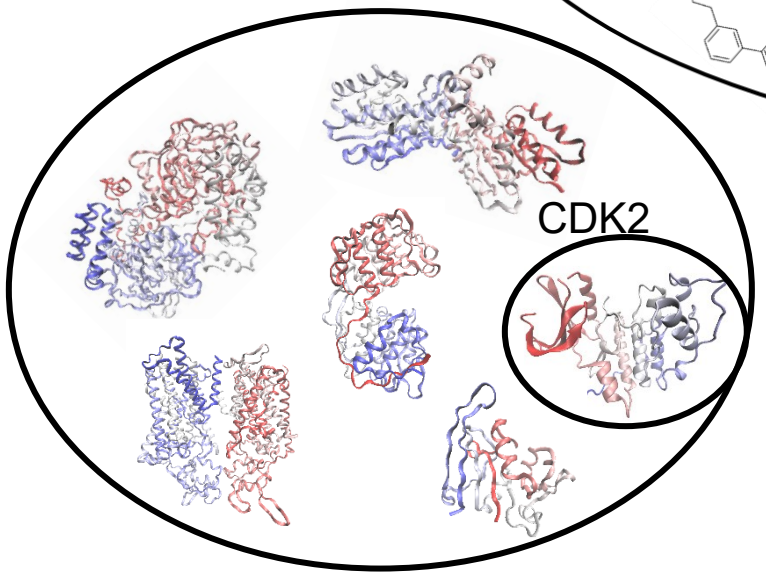




Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

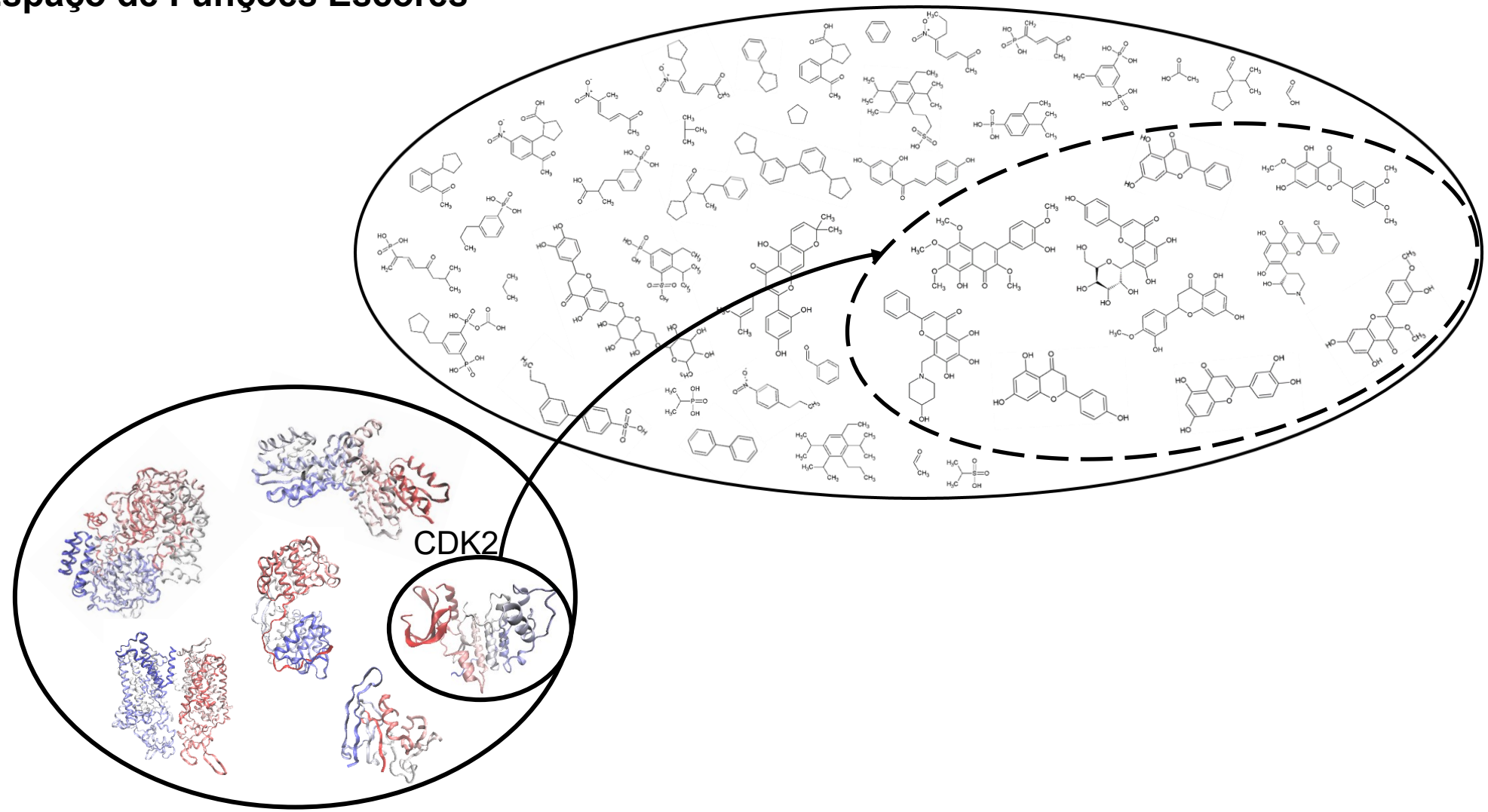
Espaço de Funções Escores





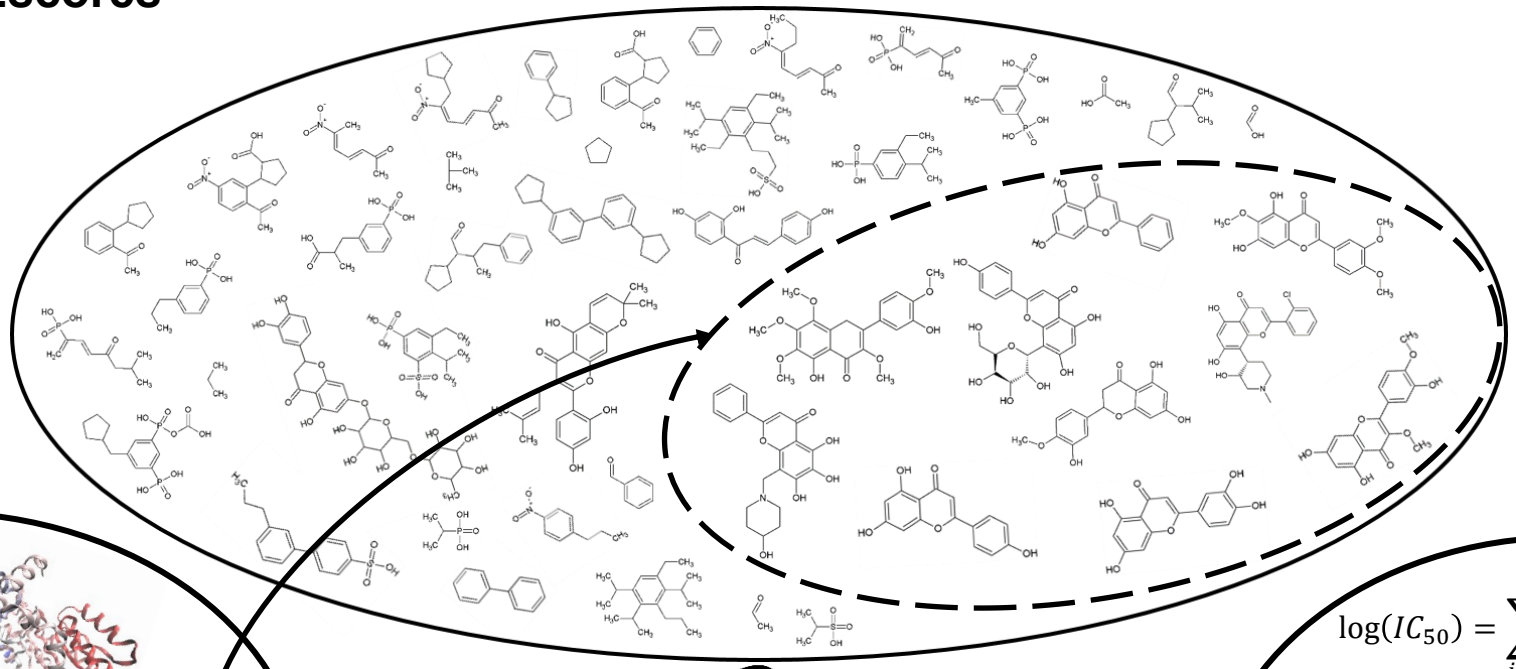
Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

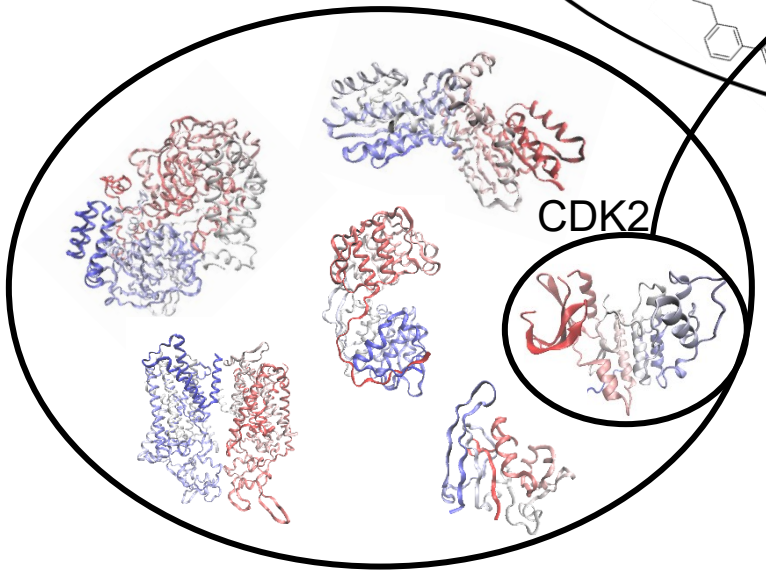
Espaço de Funções Escores



Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

Espaço de Funções Escores





TABA

$$\log(IC_{50}) = \sum_{i-0}^{N} \omega_i x_i + \sum_{j=0}^{N} \alpha_j x_j^i$$

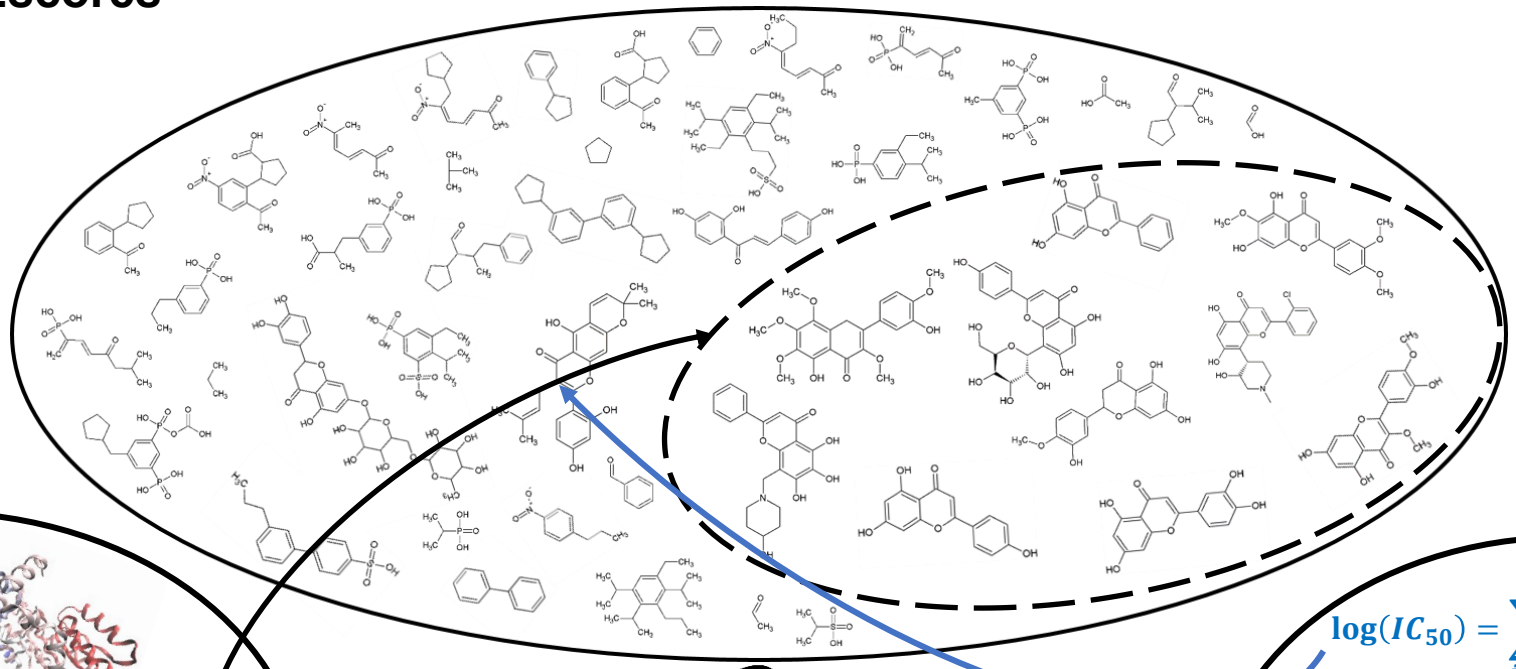
$$\Delta G = \sum_{i=0}^{N} \omega_i x_i \qquad f = \sum_{i=1}^{N} \propto_i x_i - x_j^{-3} + \sum_{j=1}^{M} x$$

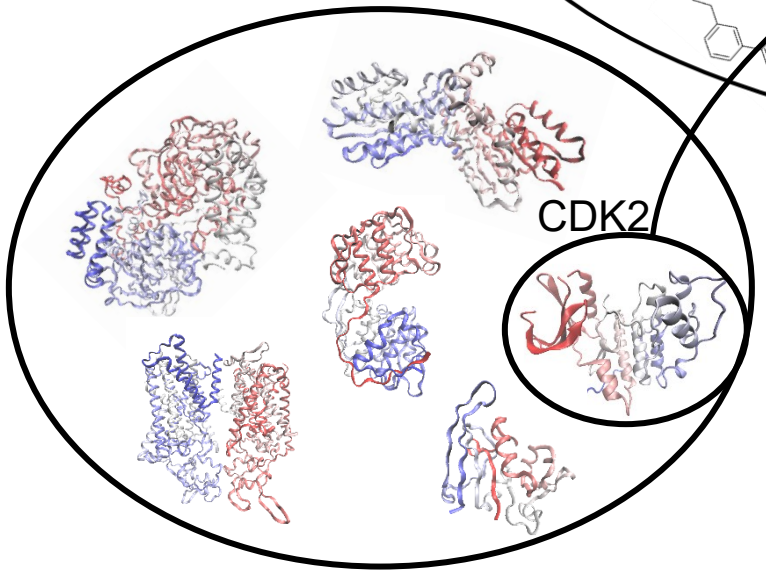
$$\Delta S = \propto_j - x_i \sum_{i=1}^{N} x_i y_j \qquad f = \propto_j \beta_i + x$$

$$\log(K_i) = \sum_{i-0}^{N} \omega_i x_i + \sum_{j=1}^{M} \sum_{i=1}^{N} \lambda$$

Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

Espaço de Funções Escores





TABA

$$\log(IC_{50}) = \sum_{i-0}^{N} \omega_i x_i + \sum_{j=0}^{N} \alpha_j x_j^i$$

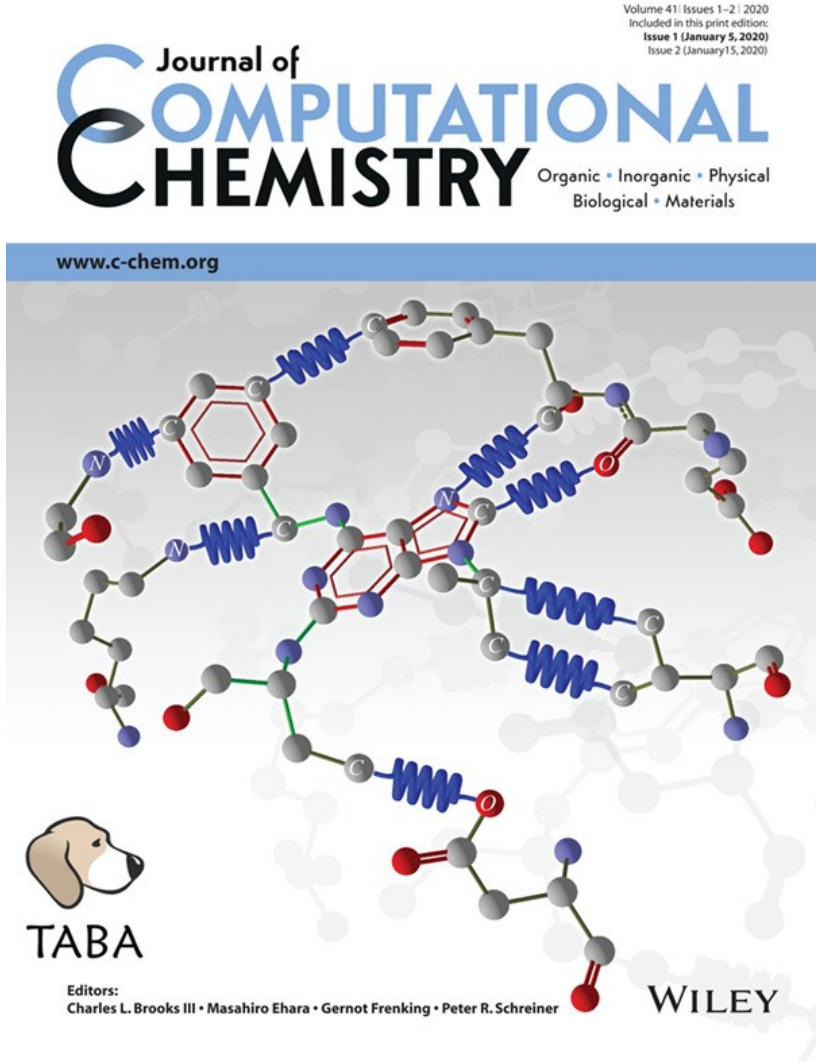
$$\Delta G = \sum_{i=0}^{N} \omega_i x_i \qquad f = \sum_{i=1}^{N} \propto_i x_i - x_j^{-3} + \sum_{j=1}^{M} x$$

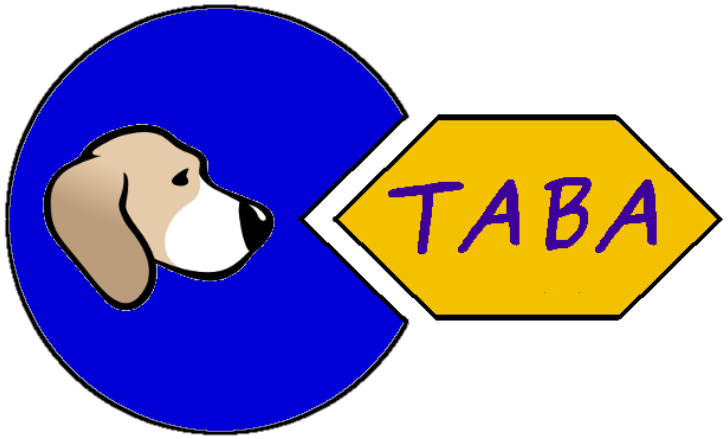
$$\Delta S = \propto_j - x_i \sum_{i=1}^{N} x_i y_j \qquad f = \propto_j \beta_i + x$$

$$\log(K_I) = \sum_{i-0}^{N} \omega_i x_i + \sum_{j=1}^{M} \sum_{i=1}^{N} \lambda$$

Fonte: Heck GS, Pintro VO, Pereira RR, de Ávila MB, Levin NMB, de Azevedo WF. Supervised Machine Learning Methods Applied to Predict Ligand- Binding Affinity. Curr Med Chem. 2017; 24(23):2459-2470.

Taba-Tool to Analyze the Binding Affinity





python powered

NumPy

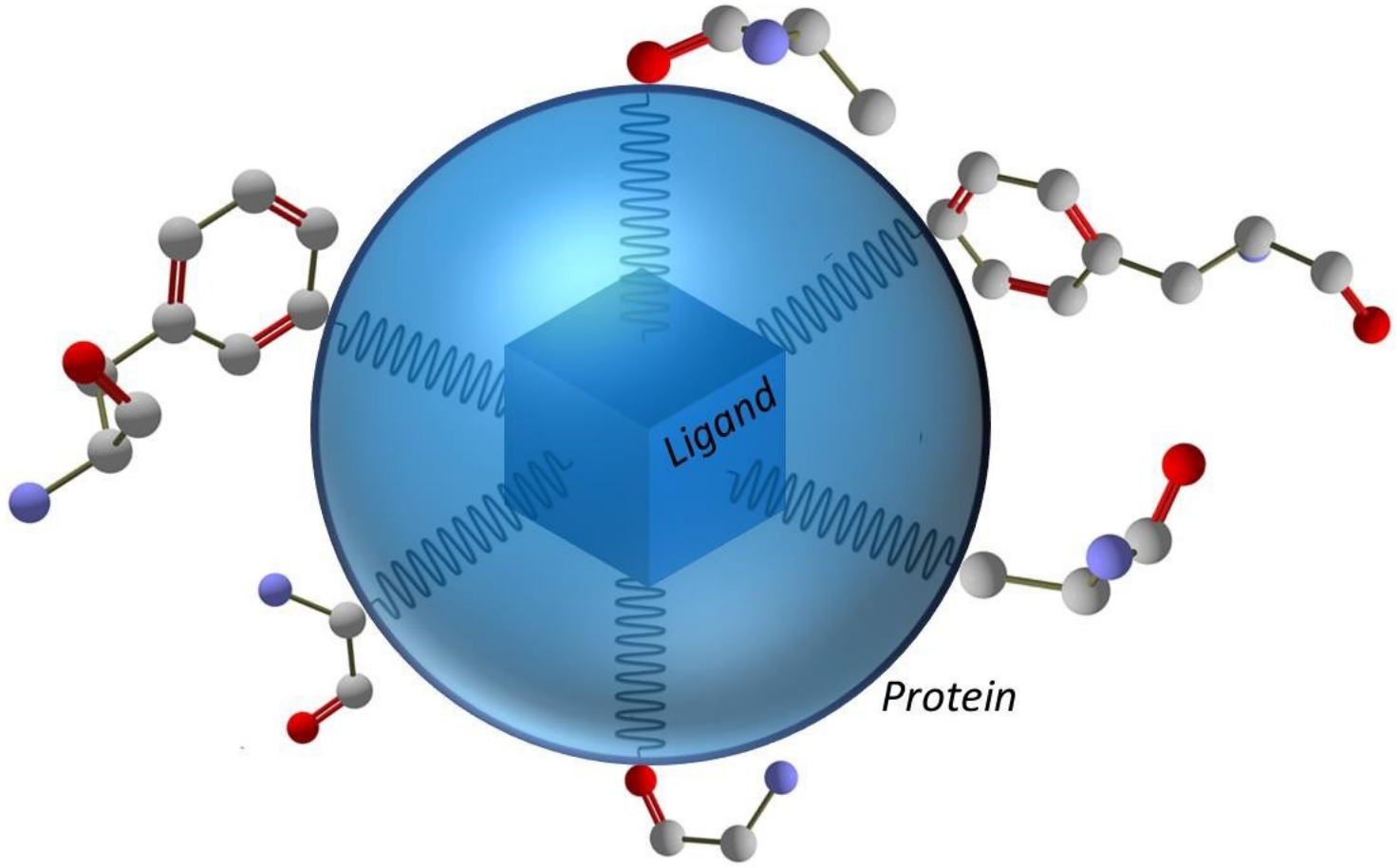
SciPy.org Sponsored By ENTHOUGHT

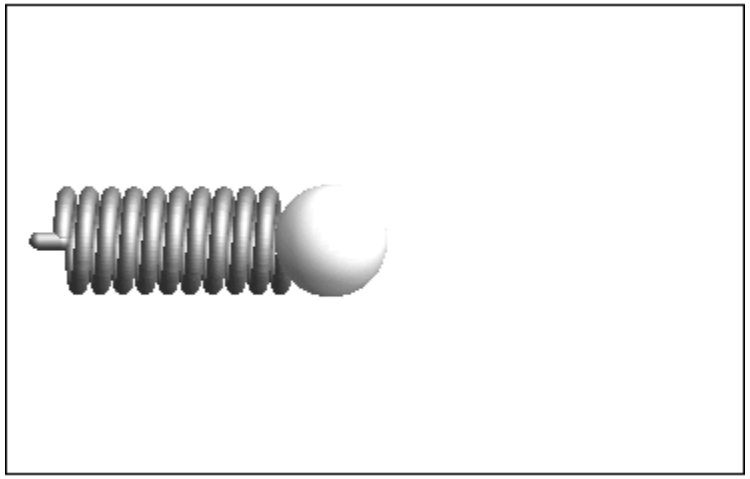
scikit learn

Available at: https://github.com/azevedolab

Fonte: da Silva AD, Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Taba: A Tool to Analyze the Binding Affinity. J Comput Chem. 2020; 41(1):69-73.

Taba-Tool to Analyze the Binding Affinity





Fonte: da Silva AD, Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Taba: A Tool to Analyze the Binding Affinity. J Comput Chem. 2020; 41(1):69-73.

Taba-Tool to Analyze the Binding Affinity

$$PBA = \alpha_0 + \sum_i \sum_j \alpha_{i,j} \left(d_{i,j} - d_{0,i,i}\right)^2$$

Pesos do modelo de regressão:

α_0 = -6,581356;

$\alpha_{C,N}$ = -0,111232;

$\alpha_{C,O}$ = -0,406456;

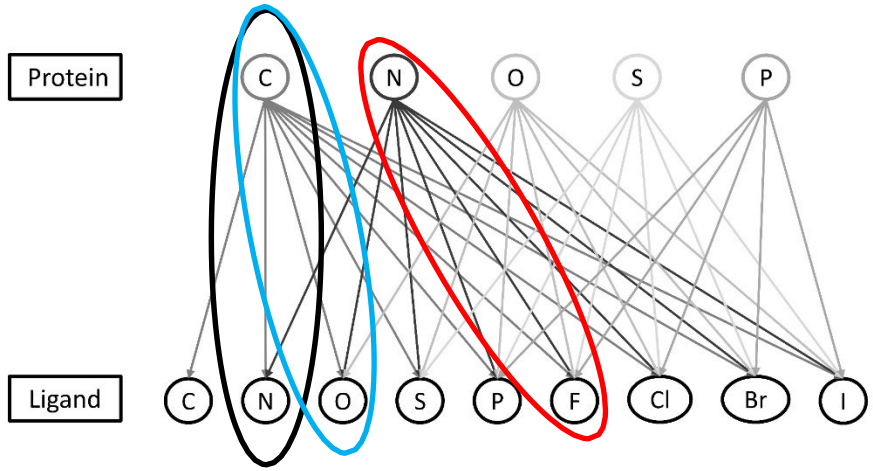
$\alpha_{N,F}$ = -0,353717.

Distâncias de equilíbrio:

$d_{0,C,N}$ =3,99463;

$d_{0,C,O}$ =3,88190;

$d_{0,N,F}$ = 4,21672 Å.



45 combinações

Fonte: da Silva AD, Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Taba: A Tool to Analyze the Binding Affinity. J Comput Chem. 2020; 41(1):69-73.

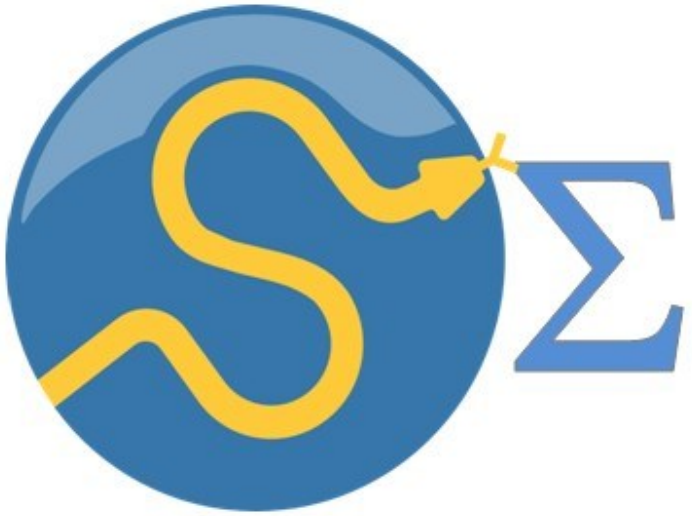
Taba-Tool to Analyze the Binding Affinity

Scoring Functions	ρ	p-value1	R^2	p-value2
Free Energy[a]	-0.133	0.7324	0.204	0.2227
Final Intermolecular Energy[a]	0.133	0.7324	0.204	0.2228
vdW+Hbond+desolv Energy[a]	0.133	0.7324	0.204	0.2228
Electrostatic Energy[a]	0.533	0.1392	0.376	0.0789
Final Total Internal Energy[a]	-0.133	0.7324	0.089	0.4365
Torsional Free Energy[a]	0.068	0.8630	0.000	0.9792
Plants Score[b]	0.183	0.6368	0.001	0.9348
MolDock Score[b]	0.217	0.5755	0.010	0.7950
Rerank Score[b]	0.333	0.3807	0.007	0.8336
Interaction Score[b]	0.367	0.3317	0.013	0.7698
Protein Score[b]	0.367	0.3317	0.025	0.6839
Water Score[b]	-0.569	0.1098	0.395	0.0699
Internal Score[b]	0.033	0.9322	0.001	0.9369
Electrostatic Score[b]	0.548	0.1269	0.204	0.2218
Electrostatic Long Score[b]	-0.548	0.1269	0.204	0.2218
H-Bond Score[b]	0.650	0.0581	0.512	0.0301
Ligand Efficiency 1 Score[b]	0.150	0.7001	0.024	0.6935
Ligand Efficiency 3 Score[b]	0.283	0.4600	0.023	0.6968
Affinity Score[c]	-0.067	0.8647	0.117	0.3669
Gauss1 Score[c]	-0.367	0.3317	0.120	0.3603
Gauss2 Score[c]	-0.283	0.4600	0.018	0.7297
Repulsion Score[c]	-0.700	0.0358	0.240	0.1804
Hydrophobic Score[c]	0.100	0.7980	0.002	0.9157
Hydrogen Score[c]	-0.583	0.0992	0.340	0.0993
Taba (3 variables, d≤ 4.5 Å)	0.783	0.01252	0.794	0.0107

Predictive performance of scoring functions (test set). [a]AutoDock 4, [b]Molegro Virtual Docker (MVD), [c]AutoDock Vina. p-value1 and p-value2 are related to ρ and R, respectively.

Fonte: da Silva AD, Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. Taba: A Tool to Analyze the Binding Affinity. J Comput Chem. 2020; 41(1):69-73.

SAnDReS-Statistical Analysis of Docking Results and Scoring functions



- 54 métodos de aprendizado de máquina
- AutoDock Vina 1.2.3
- Software livre

Disponível: https://github.com/azevedolab

Rede Internacional de Colaboradores

Dr. Olga Tarasova
Prof. Vladimir Poroikov
Institute of Biomedical Chemistry, Moscow
Russia

Prof. Rodrigo Quiroga
Prof. Marcos A. Villarreal
Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), CONICET-Departamento de Matemática y Física, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba,
Argentina

Prof. Fernanda Canduri
Instituto de Química de São Carlos
Universidade de São Paulo-São Carlos-SP.
Brazil

Dr. Stéphanie Baud
Dr. Angelo Steffenel
Prof. Manuel Dauchez
Université de Reims Champagne Ardenne, Reims.
France

Dr. José Henrique Pereira
Molecular Biophysics and Integrated Bioimaging Division,
Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA, 94720,
USA

Prof. Marco Tutone
Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies (STEBICEF)
University of Palermo
Palermo
Italy

Exemplos de Projetos Propostos (Center: X: -8.66 Å, Y: 9.96 Å, Z: 13.37 Å) (RANDOM 1123581321)

#	Title	Parameter Settings	Docking Results	ML Method
01	Differential Evolution and Gradient Boosting Regression to Predict Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase 2	Score: MolDock Score Radius: 10 Å Search algorithm: Differential Evolution Number of runs: 1 Population size: 40 Max iterations: 200 Scaling factor: 0.5 Crossover rate: 0.8 Offspring: Scheme 1 Termination: Variance-based	RMSD: 0.557591 Å MolDock Score: -164.555 au	Gradient Boosting Regression

Exemplos de Projetos Propostos (Center: X: -8.66 Å, Y: 9.96 Å, Z: 13.37 Å) (RANDOM 1123581321)

#	Title	Parameter Settings	Docking Results	ML Method
02	Combining Ant Colony Optimization and AdaBoost Regression to Address Protein-Ligand Interactions for Cyclin-Dependent Kinase 2	Score: Plants Score Radius: 15 Å Search algorithm: Ant Colony Optimization Number of runs: 1 Max iterations: 50 Population size: 20 **Simplex local search** Maximum steps: 2000 Tolerance: 0.01 Tolerance (iteration best solution): 0.0001 **Adaptative Sampling (ACO)** Evaporation rate: 0.15 Probability of best ant (pBest): 0.50	RMSD: 0.553042 Å Plants Score: -94.0287 au MolDock Score: -159.108 au	AdaBoost Regression

Exemplos de Projetos Propostos (Center: X: -8.66 Å, Y: 9.96 Å, Z: 13.37 Å) (RANDOM 1123581321)

#	Title	Parameter Settings	Docking Results	ML Method
03	Voting Regression Meets Differential Evolution: A Computational Model to Predict Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase 2	Score: MolDock Score Radius: 10 Å Search algorithm: Differential Evolution Number of runs: 1 Population size: 40 Max iterations: 200 Scaling factor: 0.5 Crossover rate: 0.8 Offspring: Scheme 1 Termination: Variance-based	RMSD: 0.557591 Å MolDock Score: -164.555 au	Voting Regression

Exemplos de Projetos Propostos (Center: X: -8.66 Å, Y: 9.96 Å, Z: 13.37 Å) (RANDOM 1123581321)

#	Title	Parameter Settings	Docking Results	ML Method
04	Shaking the Trees: A Machine-Learning Approach to Predict Binding Affinity for Cyclin-Dependent Kinase 2	Score: Plants Score Radius: 15 Å Search algorithm: Ant Colony Optimization Number of runs: 1 Max iterations: 50 Population size: 20 **Simplex local search** Maximum steps: 2000 Tolerance: 0.01 Tolerance (iteration best solution): 0.0001 **Adaptative Sampling (ACO)** Evaporation rate: 0.15 Probability of best ant (pBest): 0.50	RMSD: 0.553042 Å Plants Score: -94.0287 au MolDock Score: -159.108 au	Extra-Trees Regression

Exemplos de Projetos Propostos (Center: X: -8.66 Å, Y: 9.96 Å, Z: 13.37 Å) (RANDOM 1123581321)

#	Title	Parameter Settings	Docking Results	ML Method
05	Combining Bagging Regressor and Ant Colony Optimization to Predict Binding Affinity for the Cyclin-Dependent Kinase 2	Score: Plants Score Radius: 15 Å Search algorithm: Ant Colony Optimization Number of runs: 1 Max iterations: 50 Population size: 20 **Simplex local search** Maximum steps: 2000 Tolerance: 0.01 Tolerance (iteration best solution): 0.0001 **Adaptative Sampling (ACO)** Evaporation rate: 0.15 Probability of best ant (pBest): 0.50	RMSD: 0.553042 Å Plants Score: -94.0287 au MolDock Score: -159.108 au	Bagging Regression


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