

**Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkole  
Doktorskiej w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

1	Nazwisko i imię promotora, tytuł/stopień naukowy, jednostka, adres e-mail	Dr hab. Rafał Kurczab, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, kurczab@if-pan.krakow.pl
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	–
3	Temat pracy badawczej + krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	<p><b>Polifarmakologia <i>in silico</i> w chorobach neurodegeneracyjnych – poszukiwanie nowych targetów i antytargetów molekularnych</b></p> <p>Zaproponowany temat będzie kontynuacją badań jakie rozpoczęto w Zakładzie Chemii Leków w ramach projektu LIDER9 (pt. Polifarmakologiczna platforma skринingowa <i>in silico</i>, okres realizacji 2018-2021), którego wynikiem ma być prototyp algorytmu działającego w systemie SaaS (System-as-a-Service). W trakcie realizacji projektu rozpoznano szereg nowych wyzwań badawczych, które stanowią główne cele zaproponowanego tematu doktoratu, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stworzenie mapy celów (targetów) i antycelów (antytargetów) biologicznych dla wybranych chorób neurodegeneracyjnych (szczególnie tych, w kierunku których realizowane są badania w IF PAN, Wydziale Farmaceutycznym CMUJ, oraz innych jednostkach współpracujących). Działanie to będzie głównie związane z wielkoskalową analizą baz biologicznych, chemicznych (np. ChEMBL, BioBank, PubChem/Med) i farmakologicznych (np. DrugBank) z użyciem metod chemoinformatycznych (Similarity Search, analiza wiązkowa, metody uczenia maszynowego) oraz modelowania molekularnego (dokowanie molekularne, analiza 3D struktur białkowych receptorów/enzymów, analiza sekwencji). Utworzenie mapy, będzie się również wiązało z opracowaniem bazy chemogenomicznej (macierzy związków chemicznych z przypisanymi aktywnościami do targetów i antytargetów).</li> <li>• Dla otrzymanych profili polifarmakologicznych wykonane zostaną szczegółowe badania dostępnymi metodami obliczeniowymi (głównie symulacje metodami dynamiki molekularnej) mechanizmu odpowiedzialnego za wiązanie referencyjnych ligandów z wyznaczonymi w profilu celami molekularnymi.</li> <li>• Opracowanie reprezentacji (wektorowej/binarnej) opisującej wymagany profil działania potencjalnego leku o kierunkowym, wieloprofilowym działaniu, jednoznacznie pozbawionego (minimalizacja efektu) działania niepożądanego. Utworzona reprezentacja będzie użyta kolejno do tworzenia modeli predykcyjnych (użyte zostaną metody uczenia maszynowego: SVM, NN, RF, deep learning).</li> <li>• Zastosowanie otrzymanych modeli predykcyjnych w praktyce – udział w poszukiwaniu nowych leków w różnych projektach naukowo-badawczych realizowanych we współpracy.</li> </ul>
4	Wymagania w stosunku do kandydata	Dyplom ukończenia studiów wyższych w dziedzinie chemii, bioinformatyki. Znajomość języka angielskiego na poziomie umożliwiającym swobodną komunikację tak w mowie jak i w piśmie, znajomość metod modelowania molekularnego, chemoinformatycznych. Dodatkowym atutem będzie –podstawowa wiedza w zakresie uczenia maszynowego oraz podstaw programowania w języku R i/lub python.
5	Wskazanie źródeł finansowania	Działalność Statutowa Zakładu Chemii Leków IF PAN, planowany grant OPUS NCN (zespołowy) oraz PRELUDIUM NCN (własny dla doktoranta).

1	Supervisor: name/surname, degree, affiliation, e-mail address	Dr hab. Rafał Kurczab, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, kurczab@if-pan.krakow.pl
2	Auxiliary supervisor (optional) affiliation, e-mail address	–
3	Research subject Title Short description, up to 250 words	<p><b>In silico polypharmacology in neurodegenerative diseases - searching for new molecular targets and antitargets</b></p> <p>The proposed topic will be a continuation of the research that was initiated in the Department of Medicine Chemistry as part of the LIDER9 project (Polypharmacological Screening Platform in silico, realization period 2018-2021), which will result in a prototype algorithm operating in the SaaS (System-as-a-Service). In the course of the project, a number of new research challenges were identified, which are the main objectives of the proposed PhD subject, i.e:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Developing a map of biological targets and antitargets for selected neurodegenerative diseases (especially under research in IF PAS, CMUJ, and other collaborating units). This activity will be mainly related to large-scale analysis of biological, chemical (e.g. ChEMBL, BioBank, PubChem/Med) and pharmacological (e.g. DrugBank) databases using chemoinformatic methods (Similarity Search, cluster analysis, machine learning methods) and molecular modelling (molecular docking, 3D analysis of receptor/enzyme protein structures, sequence analysis). Creation of the map will also involve development of the chemogenomic database (matrix of chemical compounds with assigned activities to targets and antitargets).</li> <li>• For the obtained polypharmacological profiles, detailed analyses of the available computational methods (mainly molecular dynamics simulations) of the mechanism responsible for binding the reference ligands to the molecular targets determined in the profile.</li> <li>• Development of a representation (vector/binary) describing the required profile of action of a potential drug with targeted, multi-profile action, explicitly eliminating (minimizing the effect) of side effects. The created representation will be used successively to create predictive models (machine learning methods will be used: SVM, NN, RF, deep learning).</li> <li>• Application of the obtained predictive models in practice - the search for new drugs in various scientific and research projects carried out in cooperation.</li> </ul>
4	Additional requirements to the candidate	MSc in chemistry, bioinformatics. English language at a level enabling free communication both in speech and writing, knowledge of molecular modeling methods, cheminformatics. An additional advantage will be basic knowledge of machine learning and programming in R and/or Python.
5	Sources of financing	Statutory funds of the Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences