

Celem Projektu jest rozwój grupy niezasadowych ligandów receptora serotoninowego 5-HT₇, pochodnych 2-(6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropirydazyn-1-yl)-N-fenylacetamidu, o zwiększonej stabilności metabolicznej. Obie z wymienionych własności są niezwykle istotne z punktu widzenia projektowania nowych związków o aktywności biologicznej. Niska zasadowość związków ma potencjał uwolnienia ich od efektów ubocznych, podczas gdy stabilność metaboliczna jest istotna dla wywołania przez związek odpowiedzi biologicznej zanim ulegnie on rozkładowi.

Projekt wykorzystuje najnowsze osiągnięcia w dziedzinie metod obliczeniowych, stanowiących obecnie nieodłączny element procesu projektowania leków. Ich wykorzystanie ma na celu redukcję kosztów i poprawę skuteczności procesu poszukiwania nowych substancji bioaktywnych. Różnorodne metody są stosowane zarówno do identyfikacji aktywnych związków, jak i do optymalizacji profilu ich własności fizykochemicznych i farmakokinetycznych, nie można jednak zapominać o istotnej kwestii zarządzania danymi, do czego również tego rodzaju podejścia są wykorzystywane. Szerokie zastosowanie metod obliczeniowych w procesie odkrywania nowych leków dało początek dziedzinie komputerowo wspomaganego projektowania leków (ang. *computer-aided drug design, CADD*).

Dwie najbardziej popularne ścieżki poszukiwania nowych ligandów są związane z ich poszukiwaniem w różnorodnych bazach związków lub ich generowaniem *de novo* przy wykorzystaniu różnorodnych podejść kombinatorycznych. W przedstawionym Projekcie, będą wykorzystywane obie z tych strategii. Podejście kombinatoryczne będzie obejmować zarówno prostą wymianę podstawników, jak i zastosowanie metod uczenia maszynowego do optymalizacji składu chemicznego związków. Aktywność związków wobec receptora 5-HT₇ zostanie oceniona zarówno w podejściu *ligand-based*, jak i *structure-based*. Dodatkowo, zostaną opracowane metody do oceny stabilności metabolicznej *in silico*, które nie tylko będą dokonywać ewaluacji związków pod kątem tego parametru, lecz również będą dostarczać propozycji zmian strukturalnych pozwalających na optymalizację struktury chemicznej związku tak, aby jego stabilność metaboliczna była możliwie największa. Związki o największym potencjalnie posiadania pożądanej aktywności wobec receptora 5-HT₇ i stabilności metabolicznej będą poddane eksperymentalnej weryfikacji tych własności w badaniach *in vitro*. Badania stabilności metabolicznej zostaną przeprowadzone w laboratoriach Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu w Bari, który jest Partnerem w Projekcie.

Rdzeniem metodologii obliczeniowych wykorzystywanych w Projekcie będzie uczenie maszynowe, pełniące niezwykle istotną rolę w obliczu wykładniczego wzrostu ilości informacji. Z uwagi na fakt, że metody uczenia maszynowego mają zdolność do analizy dużej ilości wielowymiarowych danych, ich wykorzystanie w wielu dziedzinach jest coraz szersze. Dzięki temu, że przewidywania prowadzone przy zastosowaniu metod uczenia maszynowego mogą przyczynić się do zmniejszenia liczby doświadczeń laboratoryjnych, ich wykorzystanie w projektach związanych z poszukiwaniem nowych leków pomaga w obniżeniu kosztów tego rodzaju przedsięwzięć. Ich zastosowanie nie jest ograniczone do poszukiwania nowych aktywnych związków, lecz również stosuje się je do optymalizacji własności fizykochemicznych i farmakokinetycznych związków i taką też rolę będą różnorodne algorytmy uczące pełniły w przedstawionym Projekcie.