
STRESZCZENIE

Metody komputerowe mogą stanowić istotne wsparcie w procesie projektowania funkcjonalnych oraz bezpiecznych nanomateriałów w myśl idei „safer-by-design” dzięki zastosowaniu podejścia modelowania ilościowej zależności pomiędzy strukturą chemiczną a właściwościami oraz aktywnością biologiczną (ang. *Quantitative Structure-Property/Activity Relationship*, QSPR/QSAR). Jednakże w przypadku nanopostaci substancji, wyzwaniem jest określenie rzeczywistej struktury determinującej obserwowaną właściwość fizykochemiczną bądź aktywność biologiczną. W przypadku nanocząstek tlenków metali, trudność ta wynika z labilnego charakteru struktury, która zmienia się w zależności od otoczenia nanocząstek i właściwości ośrodka dyspersyjnego. Zatem, pytanie badawcze brzmi: Czy idea modelowania QSPR/QSAR może znaleźć zastosowanie w wiarygodnym przewidywaniu właściwości fizykochemicznych/aktywności biologicznej nanocząstek tlenków metali w obliczu ich zmieniającej się struktury wskutek oddziaływań z ośrodkiem dyspersyjnym? Przyjęta przeze mnie hipoteza badawcza zakłada, że w przypadku nanocząstek tlenków metali, możliwym jest rozszerzenie paradygmatu modelowania QSPR/QSAR poprzez uwzględnienie w modelach czynników determinujących, bądź opisujących zmianę struktury nanocząstek w ośrodku dyspersyjnym względem ich wyjściowej nanopostaci (tzn. przed umieszczeniem w docelowym ośrodku dyspersyjnym). Celem niniejszej rozprawy była weryfikacja powyższej hipotezy poprzez: i) uwzględnienie wpływu ośrodka dyspersyjnego w modelu QSPR opisującym zmianę średnicy hydrodynamicznej nanocząstek wybranego tlenku metalu w uproszczonych układach dyspersyjnych; ii) uwzględnienie wpływu ośrodka dyspersyjnego w modelu QSPR opisującym zmianę średnicy hydrodynamicznej serii nanocząstek tlenków metali w złożonym medium biologicznym oraz identyfikacja czynników determinujących skład koron białkowych na powierzchni nanocząstek tlenków metali; oraz iii) uwzględnienie wpływu koron białkowych powstałych w wyniku oddziaływań powierzchni nanocząstek ze składnikami medium biologicznego w modelu QSAR przewidującym cytotoksyczność nanocząstek tlenków metali wobec wybranych linii komórkowych.

W toku przeprowadzonych przeze mnie badań, udowodniłam słuszność założonej hipotezy poprzez realizację postawionych celów badawczych. Opracowałam model

QSPR przedstawiający zależność pomiędzy średnicą hydrodynamiczną nanocząstek diotlenku tytanu w uproszczonych układach dyspersyjnych tj. wodnych roztworach kwasów, soli i zasad, a charakterystyką fizykochemiczną analizowanych ośrodków dyspersyjnych. W dalszej kolejności, opracowałam model QSPR przedstawiający czynniki wpływające na średnicę hydrodynamiczną nanocząstek 14 tlenków metali w złożonym układzie dyspersyjnym, jakim jest medium biologiczne, oraz zidentyfikowałam cechy nanopostaci wpływające na skład tworzonej na ich powierzchni koron białkowych. W ostatnim kroku, opracowałam model QSAR uwzględniający wpływ koron białkowych na cytotoksyczność nanocząstek 15 tlenków metali wobec linii komórkowej ludzkich keratynocytów (HaCaT) oraz adenokarcynomicznych ludzkich komórek nabłonka podstawnego pęcherzyków płucnych (A549). Uzyskane rezultaty tj. modele QSPR oraz QSAR o wysokiej wiarygodności potwierdzonej szeregiem parametrów statystycznych odnoszących się między innymi do ich zdolności predykcyjnych, stanowią odpowiedź na postawione pytanie badawcze, potwierdzając możliwość stosowania modelowania QSPR/QSAR w wiarygodnym przewidywaniu właściwości fizykochemicznych/aktywności biologicznej nanocząstek tlenków metali mimo ich labilnej struktury w układach dyspersyjnych. Uwzględnienie w modelach QSAR/QSPR czynników determinujących zmianę struktury nanocząstek (np. pH) bądź parametrów ją odzwierciedlających (np. zmianę stężenia jonów w danym ośrodku dyspersyjnym), stanowi szansę na opracowywanie bardziej wiarygodnych modeli predykcyjnych, które mogą znaleźć zastosowanie zarówno w przewidywaniu właściwości związanych z potencjałem aplikacyjnym nanocząstek, jak również ich zmiennego potencjału toksyczności w zależności charakteru medium biologicznego. Przedstawione wyniki stanowią pierwszy krok w kierunku rozszerzenia paradygmatu modelowania QSAR/QSPR dla nanomateriałów z uwagi na odejście od założenia niezmiennego struktury analizowanej nanopostaci substancji poprzez uwzględnienie jej labilności i oddanie jej rzeczywistej nanopostaci w analizowanym ośrodku dyspersyjnym.