

Streszczenie pracy doktorskiej pt. „Wybór optymalnego zestawu deskryptorów nanocząstek w modelach struktura-aktywność metodami analizy przyczynowości”

Celem badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej pt. „Wybór optymalnego zestawu deskryptorów nanocząstek w modelach struktura-aktywność metodami analizy przyczynowości” było: (i) opracowanie nowych deskryptorów struktury dla nanocząstek oraz weryfikacja istniejących deskryptorów w opisie (charakterystyce) nanocząstek; (ii) ocena opracowanych modeli struktura-aktywność w kategoriach przyczynowości. Na podstawie założonych celów zaproponowałam trzy główne hipotezy badawcze.

Po pierwsze, stwierdzenie, że właściwości fizyczne materiałów makroskopowych wagowe są stałe niezależnie od ich wielkości, nie ma zastosowania w przypadku nanomateriałów. Nanomateriały wykazują właściwości zależne od rozmiaru i kształtu. Niemniej jednak większość klasycznych (konwencjonalnych) metod obliczania deskryptorów nie uwzględnia rozmiaru oraz kształtu nanomateriałów.

Istniejące deskryptory uzależnione od rozmiaru pochodzą z danych eksperymentalnych, przez co obarczone są dużą niepewnością pomiaru.. Pozostałe deskryptory oparte są na skomplikowanych i długotrwałych obliczeniach kwantowo-chemicznych. W tym kontekście niezbędne stało się opracowanie nowych, uproszczonych metod obliczania deskryptorów zależnych od wielkości nanocząstek.

W swoich badaniach opracowałam nowe deskryptory zależne od wielkości, które nie wymagają skomplikowanych obliczeń. Oparte są one o model geometrycznej "kropki cieczy". Proponowany model został zastosowany do opisu różnych właściwości nanocząstek, takich jak powierzchnia, stosunek powierzchni do objętości, itp. Nowe deskryptory łączą podstawowe założenia fizyczne z pojęciami geometrycznymi. Interpretacja fizykochemiczna nowo opracowanych deskryptorów teoretycznych jest zgodna z aktualnymi(najnowszymi?) teoriami przewodności cieplnej.

Po drugie, unikatowe właściwości nanomateriałów uzależnione są od różnych czynników, związanych z typem organizacji nanostruktury: zdolność do uwalniania jonów z powierzchni, duża powierzchnia styku, efekty(?) agregacji, itp. Na tej podstawie zaproponowałam i z powodzeniem zastosowałam opis właściwości i mechanizmów działania wybranej grupy nanocząstek w oparciu o hierarchiczną kombinację deskryptorów. Główną ideą hierarchicznego podejścia jest jednoczesne korzystanie z dużej liczby deskryptorów, które odzwierciedlają strukturę nanomateriałów na różnych poziomach organizacji: począwszy od jonów i pojedynczych cząsteczek do agregatów. W rozprawie doktorskiej zastosowałam kilka rodzajów deskryptorów molekularnych, m.in. opisujących uwalnianie frakcji jonów metali zgodnie z teorią ligandów. Następnie, przedstawiłam wzory nanometrycznych tlenków metali w postaci grafów i obliczyłam deskryptory fizykochemiczne. Zaproponowane podejście było

pierwszą próbą obliczenia deskryptorów fragmentarycznych do modelowania ilościowej zależności pomiędzy strukturą, a aktywnością nanocząstek (nano-QSAR).

W swojej pracy opracowałam cztery modele nano-(Q)SAR zawierające różne kombinacje descriptorów. Wyniki modelowania pośrednio potwierdziły, że różne komórki (zdrowe lub złośliwe) oraz organizmy (prokariotyczne lub eukariotyczne) mogą ulegać uszkodzeniu przez nanocząstki w różny sposób. Przeprowadzona analiza pozwoliła mi na stwierdzenie, że rozmiar i właściwości jonowe nanocząstek są dominującymi czynnikami indukującymi toksyczności względem wybranych organizmów i komórek. Wyniki te są zgodne ze znanymi mechanizmami toksyczności nanocząstek i odzwierciedlają uwalnianie jonów i cząsteczek z powierzchni. W związku z tym opracowane modele nano-QSAR umożliwiają mi potwierdzenie użyteczności proponowanego hierarchicznego podejścia.

Wyniki badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej pozwalają stwierdzić, że relacja między aktywnością a deskryptorami może być scharakteryzowana poprzez przypadkową korelację. Udowodniono, że statystyczna relacja nie musi oznaczać związku przyczynowego. W dziedzinie nano-QSAR, dokładna interpretacja opracowanych modeli jest możliwa tylko dla związków przyczynowo-skutkowych. Dlatego weryfikacja relacji między deskryptorami i aktywnością biologiczną nanocząstek odgrywa istotną rolę w modelowaniu nano-QSAR. Na podstawie uzyskanych wyników badań zakładam, że przyczynowe metody wnioskowania mogłyby wspierać modele nano-QSAR jako dodatkowe kryteria oceny jakości modelu, a także pomóc w dokładniejszej interpretacji mechanizmów toksyczności nanocząstek.