



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Modelling the interactions of advanced micro- and nanoparticles with novel entities

Zhang, F.

### Citation

Zhang, F. (2023, November 7). *Modelling the interactions of advanced micro- and nanoparticles with novel entities*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3656647>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3656647>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Samenvatting

Met de snelle ontwikkeling en intensivering van de samenleving en economie ontstaan er nieuwe entiteiten zoals gemanipuleerde nanodeeltjes (ENP's), microplastics (MP's), nanoplastics (NP's) en virale deeltjes. Deze nieuwe entiteiten kunnen risico's opleveren voor de mens en voor het milieu. Micro- en nanodeeltjes (MNP's) kunnen andere nieuwe entiteiten adsorberen om geaggregeerde verontreiniging te vormen, vanwege hun kleine deeltjesgrootte en relatief grote oppervlak. In dit proefschrift hebben we een verscheidenheid aan geavanceerde computationele methoden gebruikt, waaronder moleculaire simulatie, datamining, machinaal leren (ML) en kwantitatieve structuur-activiteitsrelatie (QSAR) modellering. Deze methoden zijn ingezet om de interactiemechanismen tussen MNP's en andere nieuwe entiteiten (**hoofdstuk 2 en 3**), de gezamenlijke toxische werking van MNP's en andere nieuwe entiteiten, de factoren die hun gezamenlijke toxiciteit voor ecologische soorten beïnvloeden (**hoofdstuk 4**), en ook om de interactiekrachten tussen MNP's en andere nieuwe entiteiten (**hoofdstuk 2 en 3**) en de toxiciteit van hun mengsels (**hoofdstuk 5 en 6**) kwantitatief te voorspellen.

In **hoofdstuk 2** hebben we de moleculaire interacties tussen koolstofnanodeeltjes (CNP's) en het SARS-CoV-2 RNA-fragment onderzocht met behulp van moleculaire mechanica simulaties om enkele mechanistische kwesties met betrekking tot de invloed van ENP's op SARS-CoV-2 aan te pakken. De interactieaffiniteit tussen de CNP's en het SARS-CoV-2 RNA-fragment nam toe in de volgorde fullerenen < grafeen < koolstofnanobuisjes. Verder ontwikkelden we

QSAR-modellen om de interacties van 17 verschillende typen CNP's uit drie dimensies met het SARS-CoV-2 RNA-fragment te bepalen. De QSAR-modellen voor de interactie-energieën van CNP's met het SARS-CoV-2 RNA-fragment vertonen een hoge 'goodness-of-fit' en robuustheid. Molecuulgewicht, oppervlakte en de som van de graden van elk koolstofatoom bleken de primaire structurele descriptoren van CNP's te zijn die de interacties bepalen. In dit hoofdstuk werd een theoretisch inzicht gegeven in de adsorptie/separatie en inactivatie van SARS-CoV-2. De resultaten laten toe om nieuwe ENP's te ontwerpen die efficiënt interageren met het genetisch materiaal van SARS-CoV-2. Dit draagt bij aan het minimaliseren van de uitdaging van tijdrovende en arbeidsintensieve experimenten met virussen met een hoog infectierisico (o.a. SARS-CoV-2), terwijl we tegelijkertijd voldoen aan onze voorzorgsprincipe naar opties om te gaan met eventuele nieuwe versies van het coronavirus die in de toekomst zouden kunnen opduiken.

In **hoofdstuk 3** hebben we moleculair dynamische simulaties gebruikt om de moleculaire interacties tussen 5 MPs en het SARS-CoV-2 RNA fragment te onderzoeken bij temperaturen variërend van 223 tot 310 K in vacuüm en in water om de mechanismen te bepalen die ten grondslag liggen aan de invloed van MPs op SARS-CoV-2. Verder hebben we de interacties van het SARS-CoV-2 RNA-fragment met de MP's vergeleken met de prestaties van de RNA-fragmenten van SARS-CoV-1 en Hepatitis B-virus die interacteren met de MP's. De interactieaffiniteit tussen de MP's en het SARS-CoV-2 RNA-fragment bleek groter te zijn dan de affiniteit tussen de MP's en de RNA-fragmenten van SARS-CoV-1 of Hepatitis B-virus, onafhankelijk van de omgevingsmedia, de

temperatuur en het type MP's. De mechanismen van de interactie tussen de MP's en het SARS-CoV-2 RNA-fragment omvatten elektrostatische en hydrofobe processen, en de interactieaffiniteit werd in verband gebracht met de inherente structurele parameters van de MP's-monomeren. De resultaten gepresenteerd in dit hoofdstuk geven aan dat mensen worden blootgesteld aan MPs via hun longen, en de sterke interactie met het genmateriaal van SARS-CoV-2 beïnvloedt waarschijnlijk de blootstelling van mensen aan SARS-CoV-2.

In **hoofdstuk 4** hebben we dataminingmethoden toegepast om de gezamenlijke effecten van meerdere ENP's te begrijpen en de toxiciteit van mengsels van ENP's te voorspellen. Hiervoor hebben we de toxiciteit van mengsels van ENP's voor verschillende soorten algen, bacteriën, daphnia, vissen, schimmels, insecten en planten verzameld en gecategoriseerd. Met behulp van co-occurentienetwerken werd onthuld dat 53 % van de gevallen met specifieke gezamenlijke reactie antagonistische, 25 % synergetische en 22 % additieve effecten vertoonden. De combinatie van nCuO en nZnO vertoonde de sterkste interacties in elk type van gezamenlijke interactie. Vergeleken met andere soorten hadden planten blootgesteld aan meerdere ENP's meer kans op antagonistische effecten. De belangrijkste factoren die van invloed waren op het type gezamenlijke reactie van de mengsels waren 1) de chemische samenstelling van individuele componenten in mengsels, 2) de stabiliteit van suspensies van gemengde ENP's, 3) het type en trofisch niveau van de individuele geteste organismen, 4) het biologische organisatieniveau (populatie, gemeenschappen, ecosystemen), 5) de blootstellingsconcentraties en -tijd, 6) het eindpunt van toxiciteit, en 7) de abiotische veldomstandigheden (bijv.

pH, ionensterkte, natuurlijk organisch materiaal). Uiteindelijk vormt deze kennis de eerste bouwstenen voor een computationele aanpak waarmee de experimentele kosten van ecotoxiciteitstesten van mengsels van ENP's van verschillende samenstelling, waaronder zowel nanohybriden als mengsels van verschillende ENP's, kunnen worden verlaagd.

In **hoofdstuk 5** hebben we computationele toxiciteitsbenaderingen met klassieke mengselvergelijkingen voorgesteld om de gezamenlijke toxiciteit van opkomende of ongeteste/onbekende mengsels van meerdere ENP's kwantitatief te voorspellen. Onderzoeksprioriteiten voor de voorspelling van de toxiciteit van mengsels van ENP's worden geïdentificeerd en we stellen voor om de informatie over toxiciteit en ecotoxiciteit van ENP's die in "databases" is verzameld, systematisch te sorteren. Bovendien moeten verwachte en/of actuele milieuconcentraties van ENP's worden verkregen om te kunnen worden gebruikt voor de feitelijke risicoprofilering van verschillende combinaties van ENP's in het milieu. Deze milieuconcentraties kunnen verder worden gebruikt voor de schatting van verhoudingen van de individuele deeltjes die aanwezig zijn in mengsels van ENP's, waarna de gewogen descriptors van ENP-mengsels kunnen worden geëvalueerd aan de hand van de mengverhouding. Het is essentieel dat informatie over de toxische werking van afzonderlijke ENP's op soorten systematisch wordt gedocumenteerd. Deze kwestie verdient prioriteit bij de selectie van methoden om de toxiciteit van mengsels te beoordelen en de selectie van mechanisme-gebaseerde nano-descriptors.

In **hoofdstuk 6** hebben we toxiciteitsgegevens uit ons laboratorium gecombineerd met experimentele gegevens uit de literatuur om de

gecombineerde toxiciteit van 7 metallische ENP's voor *Escherichia coli* bij verschillende mengverhoudingen (22 binaire combinaties) te voorspellen. Daarna pasten we twee ML-technieken toe, support vector machine (SVM) en neuraal netwerk (NN), en vergeleken we de verschillen in het vermogen om de gecombineerde toxiciteit te voorspellen door middel van ML-gebaseerde methoden en twee componentgebaseerde mengmodellen: IA en CA. Van de 72 ontwikkelde QSAR-modellen door middel van ML-methoden vertoonden twee SVM-QSAR-modellen en twee NN-QSAR-modellen goede prestaties. Bovendien vertoonde een NN-gebaseerd QSAR-model gecombineerd met twee moleculaire descriptor, namelijk enthalpie van vorming van een gasvormig kation en standaard molaire enthalpie van vorming van metaaloxide, de beste voorspellende kracht voor de interne dataset ( $R^2_{\text{test}} = 0,911$ , aangepaste  $R^2_{\text{test}} = 0,733$ ,  $RMSE_{\text{test}} = 0,091$  en  $MAE_{\text{test}} = 0,067$ ) en voor de combinatie van interne en externe datasets ( $R^2_{\text{test}} = 0,908$ , aangepaste  $R^2_{\text{test}} = 0,871$ ,  $RMSE_{\text{test}} = 0,255$  en  $MAE_{\text{test}} = 0,181$ ). Bovendien presteerden de ontwikkelde QSAR-modellen beter dan de IA- en CA-modellen. De schatting van het toepassingsdomein van de geselecteerde QSAR modellen toonde aan dat alle binaire mengsels in de trainings- en testsets binnen het toepassingsdomein vielen. Dit werk bevestigt dus dat de ontwikkelde modellen een methodologische en theoretische basis kunnen bieden voor de ecologische risicobeoordeling van mengsels van ENP's.

De resultaten van dit proefschrift geven inzicht in de mechanismen van interacties tussen nieuwe entiteiten in het milieu en hun gezamenlijke toxische werkingsmechanismen een belangrijke theoretische basis kan vormen voor het vaststellen van effectieve

risicobeoordelingsprocedures om de effecten van nieuwe entiteiten op ecosystemen en de menselijke gezondheid te beperken. Verder biedt dit proefschrift een belangrijke technische ondersteuning en praktische basis voor de kwantitatieve voorspelling van het gedrag in het milieu en toxicologische effecten van nieuwe entiteiten en mensels daarvan door verschillende geavanceerde *in silico* methoden afzonderlijk of in combinatie toe te passen.