

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΣΧΕΣΗΣ ΔΟΜΗΣ - ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (QSAR) ΝΑΝΟΣΩΛΗΝΩΝ ΑΝΘΡΑΚΑ (CARBON NANOTUBES)

Α. Κατσαβριάς, Ι. Ξιάρχος, Α. Μοροζίνης, Δ. Δραγατογιάννης, Κ. Χαριτίδης*

Εργαστήριο Προηγμένων και Συνθέτων Υλικών, Νανοϋλικών, Νανοδιεργασιών και Νανοτεχνολογία, Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Αθήνα, Ελλάδα

(*charitidis@chemeng.ntua.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νανοτεχνολογία θεωρείται ως μια από τις βασικές τεχνολογίες (Key – enabling technologies) από την Ευρωπαϊκή Ένωση, που παρέχουν τη βάση για καινοτομία σε ένα ευρύ φάσμα βιομηχανικών εφαρμογών και έχουν υψηλό δυναμικό τροφοδότησης της οικονομικής ανάπτυξης και δημιουργίας νέων θέσεων εργασίας. Τα νανοϋλικά, που είναι ο φορέας των νανοτεχνολογικών εφαρμογών, έχουν ήδη διεισδύσει στη καθημερινή ζωή των ανθρώπων με μια πληθώρα προϊόντων όπως τα καλλυντικά, αντιδιαβρωτικά προϊόντα, τα ηλεκτρονικά και την ιατρική, ενώ νέας γενιάς νανοϋλικά παράγονται συνεχώς. Οι νανοσωλήνες άνθρακα (carbon nanotubes) αποτελούν ένα από τα πιο υποσχόμενα νανοϋλικά λόγω του πλήθους των καινοτόμων τεχνολογικών εφαρμογών: στην ιατρική και φαρμακευτική, στην ενέργεια και τα σύνθετα υλικά. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθητοποίηση της κοινής γνώμης σε θέματα ασφάλειας και τοξικότητας για τον άνθρωπο και τα περιβαλλοντικά οικοσυστήματα. Οι εργαστηριακές τοξικολογικές μελέτες αξιολόγησης των νανοϋλικών είναι χρονοβόρες και αρκετά δαπανηρές, για αυτό το λόγο η εφαρμογή υπολογιστικών μοντέλων πρόβλεψης με χρήση Ποσοτικών Σχέσεων Δομής – Δραστηριότητας (QSAR) προκρίνεται ως μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση, μοντέλα που βασίζονται στην γενική υπόθεση πως παρόμοιες χημικές δομές αναμένεται να εμφανίσουν παρόμοιες χημικές συμπεριφορές, άρα και δραστηριότητες. Επιπρόσθετα, η χρήση τέτοιων μοντέλων μπορεί να συμβάλλει στην πρόβλεψη ιδιοτήτων (μηχανικών, φυσικοχημικών) ή στη δημιουργία νέων υλικών και εφαρμογών. Στην εργασία αυτή συνοψίζονται οι πρόσφατες μελέτες μοντέλων QSAR για τους νανοσωλήνες άνθρακα όσον αφορά την τοξικότητα και τις ιδιότητες αυτών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νανοϋλικά κατέχουν θεμελιώδη ρόλο στην τεχνολογική πρόοδο σε τομείς μηχανικών και ιατρικών εφαρμογών λόγω των ιδιαίτερων φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων.^[1] Ως αποτέλεσμα της ολοένα αυξανόμενης παραγωγής τους και των βιομηχανικών τους εφαρμογών, ανακύπτουν ζητήματα ασφάλειας των νανοϋλικών, διαχείρισης κινδύνου σχετιζόμενου με την επίδραση τους στο περιβάλλον και στην ανθρώπινη υγεία.^[2]

Το παράδειγμα της εκτίμησης κινδύνου των χημικών ουσιών και προϊόντων θεωρείται εφαρμόσιμο στη περίπτωση των νανοϋλικών με την προϋπόθεση της προσαρμογής του για την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας αυτών των υλικών που πηγάζει από τη φύση τους και τις περιβαλλοντικές και βιολογικές αλληλεπιδράσεις τους.^[3-5] Βασικός πυλώνας για το εν λόγω πλαίσιο εκτίμησης και διαχείρισης κινδύνου είναι τα τοξικολογικά δεδομένα που απαιτούν πληθώρα τοξικολογικών μελετών (συχνά σε ζώα), οι οποίες καθίστανται χρονοβόρες και οικονομικά ασύμφωρες,^[6] λαμβάνοντας υπόψιν την πληθώρα των νανοϋλικών και των χαρακτηριστικών τους περιλαμβανομένων μεγέθους και επιφανειακής και χημικής επικάλυψης. Επιπλέον, σημαντική κρίνεται και η μείωση στη χρήση πειραματόζωων, την οποία μάλιστα και η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει θέσει σαν στόχο.^[7] Η δημιουργία υπολογιστικών μοντέλων συσχέτισης μεταξύ των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των νανοϋλικών και της τοξικότητάς τους προκρίνεται ως μια αξιόπιστη εναλλακτική, η οποία προϋποθέτει, ωστόσο, την ύπαρξη κάποιων πειραματικών δεδομένων για να λειτουργήσει. Τα υπολογιστικά μοντέλα έχουν την δυνατότητα να βελτιώσουν και σε μερικές περιπτώσεις ακόμη να αντικαταστήσουν τα τοξικολογικά τεστ. Τα υπολογιστικά εργαλεία είναι ουσιαστικής σημασίας

για την μείωση των τοξικολογικών μελετών σε ζώα, την παροχή λεπτομερειών για τους μηχανισμούς τοξικότητας και την δημιουργία νέων υποθέσεων εκτίμησης κινδύνου.^[8-10] Επίσης, παρέχουν την δυνατότητα πρόβλεψης φυσικοχημικών ιδιοτήτων όπως το μέτρο ελαστικότητας κατά Young, τη διαλυτότητα (παράμετροι διαλυτότητας κατά Hansen), σταθερές προσρόφησης (ki)^[11] και με αυτό τον τρόπο μπορούν να ανατροφοδοτήσουν τον σχεδιασμό νέων ναουλικών και των εφαρμογών τους.

ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΧΕΣΗΣ ΔΟΜΗΣ - ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (QSAR models)

Τα ποσοτικά μοντέλα σχέσης δομής - δραστηριότητας (Quantitative structure - activity relationship: QSAR) παρέχουν τη δυνατότητα δημιουργίας της προαναφερθείσας συσχέτισης. Το μοντέλο QSAR είναι ένα στατιστικό μοντέλο που συσχετίζει ένα σύνολο περιγραφικών δεικτών δομής ή ιδιοτήτων (structural or property descriptors) ενός χημικού συστατικού με την βιολογική του δραστηριότητα. Αυτοί οι περιγραφικοί δείκτες, οι οποίοι περιλαμβάνουν παραμέτρους υδροφοβικότητας, τοπολογίας, ηλεκτρονιακής δομής και στερικών αλληλεπιδράσεων, καθορίζονται από εμπειρικά μοντέλα, ενώ οι περιγραφικοί δείκτες δραστηριότητας μπορεί να είναι χημικές μετρήσεις ή αποτελέσματα βιολογικών/τοξικολογικών δοκιμών (biological/toxicological assays). Η βασική αρχή χρήσης του QSAR έγκειται στο γεγονός ότι η μοριακή δομή μιας χημικής ένωσης επηρεάζει τις φυσικοχημικές της ιδιότητες και τη βιολογική της δραστηριότητα. Αν η βιολογική δραστηριότητα και κάποια στοιχεία της δομής μπορούν να εκφραστούν αριθμητικά, αυτά μπορούν να συνδεθούν μεταξύ τους με τη χρήση κατάλληλων μαθηματικών τεχνικών και μοντέλων. Η μεθοδολογία QSAR είναι ευρέως διαδεδομένη, εφαρμόσιμη στον τομέα της ανακάλυψης νέων φαρμάκων και στη μοντελοποίηση της χημικής τοξικότητας για την τροφοδότηση του σχεδιασμού πειραμάτων σύνθεσης χημικών συστατικών και η ολοένα αυξανόμενη σημασία της για την παροχή καίριων πληροφοριών αντανάκλαται σε ένα εύρος κανονιστικών – νομοθετικών πλαισίων (π.χ. κοινοτική οδηγία REACH),^[12-13] όπου οι προσεγγίσεις QSAR θεωρούνται αποδεκτές μέθοδοι υπό συγκεκριμένες συνθήκες για την συμπλήρωση γνωστικών κενών για μη τοξικολογικά χαρακτηρισθέντα χημικά. Ωστόσο, η δημιουργία μοντέλων QSAR αναφορικά με τα ναουλικά (νανο-QSAR) δεν είναι πάντα εύκολη. Υπάρχουν τρία εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν, ώστε τα μοντέλα νανο-QSAR να είναι πιο αποτελεσματικά. Το πρώτο είναι η ανάγκη για βελτίωση των πειραματικών δεδομένων στα οποία βασίζεται η κατασκευή των μοντέλων, η απουσία κατευθυντήριων γραμμών για το σχεδιασμό των μοντέλων και, τέλος, η απουσία τυποποίησης και εναρμόνισης των δραστηριοτήτων, με στόχο τη δημιουργία κανονισμών.^[14]

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΡΧΕΣ

Ένα μοντέλο QSAR δημιουργείται χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων ως δεδομένα κατάρτισης, για παράδειγμα χημικές ουσίες με γνωστή δραστηριότητα. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το μοντέλο χρησιμοποιώντας κλασσικές χημειοπληροφορικές μεθόδους, όπως γραμμικές (π.χ. ελάχιστα τετράγωνα ή παλινδρόμηση) ή μη γραμμικές μεθόδους (π.χ. τεχνητά νευρωνικά δίκτυα).

Για την ανάπτυξη ενός μοντέλου QSAR πρέπει να πληρούνται οι εξής προϋποθέσεις:

- Να υπάρχει ένα σύνολο δεδομένων που να παρέχει πειραματικές τιμές σχετικά με τη βιολογική δραστηριότητα για ένα σύνολο χημικών ουσιών.
- Γνώση της μοριακής δομής ή/και δεδομένων ιδιοτήτων για τις ουσίες αυτές.
- Σχεδιασμός στατιστικών μεθόδων, για την εξεύρεση σχέσης μεταξύ των δύο παραπάνω.

Πλεονεκτήματα QSAR:

- Η ποσοτικοποίηση της σχέσης μεταξύ δομής και δραστικότητας που βοηθάει στην κατανόηση της επίδρασης της δομής στην δραστικότητα.
- Με την εφαρμογή του QSAR είναι δυνατό να γίνουν προβλέψεις που οδηγούν στη σύνθεση νέων ουσιών, με βελτιωμένη δραστικότητα.
- Τα αποτελέσματα μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ λειτουργικών μονάδων εντός των μορίων με τη μεγαλύτερη δραστικότητα με τους βιολογικούς τους στόχους.

Μειονεκτήματα QSAR:

- Εξαιτίας των πειραματικών σφαλμάτων που μπορεί να προκύψουν στα δεδομένα των βιολογικών ιδιοτήτων, υπάρχει η περίπτωση να οδηγηθούμε σε λανθασμένες συσχετίσεις
- Αν τα δεδομένα κατάρτισης δεν είναι αρκετά, τα αποτελέσματα που θα προκύψουν μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά όσον αφορά τις ιδιότητες. Έτσι, αρκετά αποτελέσματα από μοντέλα QSAR δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να προβλέψουν με ασφάλεια τις ουσίες εκείνες με την επιθυμητή δραστικότητα.
- Υπάρχει πιθανότητα τα υπολογιζόμενα δεδομένα να μην είναι αξιόπιστα. Μια συνήθης προσέγγιση για να αποφευχθεί αυτό είναι η χρήση ελαχιστοποιημένων δομών, αυτό όμως μπορεί να μην αντιπροσωπεύει σωστά την πραγματικότητα. ^[15]

ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΚΛΑΣΣΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ QSAR ΣΕ ΜΟΝΤΕΛΟ nano-QSAR

Στην προσπάθεια για μετάβαση της χρήσης των μοντέλων QSAR στη νανοκλίμακα (νανο-QSAR), συναντάει κανείς τις εξής δυσκολίες:

- Το QSAR σχεδιάστηκε κυρίως για μικρές οργανικές ενώσεις με διαφορετικούς τύπους δομών, ενώ τα νανοσωματίδια είναι μεγάλα, με περιορισμένη, δομικά, ποικιλία.
- Δεν υπάρχει επαρκής αριθμός πειραματικών δεδομένων σχετικά με τα νανοϋλικά. Υπάρχουν μεν εμπειρικά δεδομένα, όμως είναι λίγα και αναξιόπιστα, ενώ συστηματικά δεδομένα δεν έχουν ακόμα εξαχθεί.
- Οι συνήθεις περιγραφικοί συντελεστές για το QSAR που χρησιμοποιούνται στις οργανικές ενώσεις δεν μπορούν να εφαρμοστούν εύκολα, στα νανοσωματίδια. ^[16]

Προκειμένου το μοντέλο νανο-QSAR που θα δημιουργηθεί να είναι ακριβές στις προβλέψεις του, πρέπει να πληρούνται ορισμένες προδιαγραφές. Αρχικά, τα πειραματικά δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν θα πρέπει να είναι κατάλληλα και να αφορούν νανοσωματίδια παρόμοια με αυτά για τα οποία πρόκειται να γίνει η πρόβλεψη, ενώ παράλληλα θα πρέπει να υπάρχουν αρκετές τιμές για διάφορα μεγέθη νανοσωματιδίων. Πολύ λίγα νανοσωματίδια έχουν μελετηθεί αναφορικά με την τοξικότητα, για παράδειγμα. Έτσι, κρίνεται αναγκαίο τα τοξικολογικά δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν για το σχεδιασμό ενός μοντέλου QSAR που θα προβλέπει την τοξικότητα ουσιών, να είναι πολύ ακριβή. Στη συνέχεια, πρέπει να επιλεγούν οι κατάλληλοι δομικοί περιγραφικοί δείκτες. Η επιλογή αυτή μπορεί να γίνει είτε από βάσεις δεικτών που υπάρχουν και έχουν σχεδιαστεί για συμβατικές ουσίες είτε έχουν υπολογιστεί με εφαρμογή κβαντομηχανικών μεθόδων είτε, τέλος, από γνωστές φυσικές ιδιότητες που έχουν προκύψει πειραματικά. Για την πλήρη κατανόηση της τοξικότητας των νανοϋλικών απαιτείται συνδυασμός και αλληλεπίδραση μεταξύ πειραματικής τοξικολογίας και φυσικοχημικού χαρακτηρισμού των νανοσωματιδίων και των μεθόδων νανο-QSAR. ^[15]

ΝΑΝΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Μεγάλη δυσκολία για την περαιτέρω μελέτη των επιπτώσεων των νανοσωματιδίων αποτελεί η έλλειψη δεδομένων για τη διαδρομή ενός νανοϋλικού, μετά την είσοδό του στο ανθρώπινο σώμα καθώς και πως ακριβώς επηρεάζει το οικοσύστημα, πως κινείται μέσα σε αυτό ^[17].

Οι βιολογικές δραστηριότητες, όπως η φαρμακολογικές δραστηριότητες και η τοξικότητα, είναι βασικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με τις ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητες των νανοϋλικών. Το μέγεθος, το σχήμα, το πορώδες, η χημική σύνθεση και η κρυσταλλική δομή είναι κάποιες μόνο από τις ιδιότητες οι οποίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για την τοξικότητα των νανοσωματιδίων. Η τοξικότητα αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των νανοσωματιδίων.^[18] Δυστυχώς, όμως, είναι πολύ μικρός ο αριθμός πειραματικών δεδομένων για την τοξικότητα. Επιπλέον, τα στοιχεία αυτά δεν μπορούν πάντα να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια. Επίσης, πολλές είναι οι έρευνες που δείχνουν πολύ υψηλότερη τοξικότητα ενός νανοϋλικού συγκριτικά με τη χύδην ουσία (bulk substance) της εν λόγω ουσίας.^[19-23] Είναι λοιπόν προφανές, πως, λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων, η δημιουργία μοντέλων QSAR για την τοξικότητα των νανοσωματιδίων καθίσταται δύσκολη.

ΝΑΝΟΣΩΛΗΝΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ

Οι νανοσωλήνες άνθρακα είναι ένα νανοϋλικό με συνεχώς αυξανόμενη παραγωγή και χρησιμοποιείται σε πολλές βιομηχανικές εφαρμογές. Βασικό ρόλο σε αυτό έχουν παίζει οι εξαιρετικές χημικές και μηχανικές του ιδιότητες. Οι νανοσωλήνες άνθρακα είναι μία ινώδεις μορφή του άνθρακα, που αποτελείται από μία ή πολλές ομόκεντρες σωληνοειδείς διατάξεις φύλλων γραφενίου (νανοσωλήνες μονού τοιχώματος και πολλαπλού τοιχώματος, αντίστοιχα) με υψηλή αναλογία διαστάσεων (high aspect ratio).^[24] Επιπλέον ένας λόγος που οι νανοσωλήνες έχουν τραβήξει την προσοχή αποτελεί η ευκολία δημιουργίας λειτουργικότητας, με την προσθήκη χημικών ομάδων στην επιφάνειά τους, που έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αποτελεσματικών φορέων για χημικά και φάρμακα.^[25-28] Ωστόσο, κάποιες από τις πιο σημαντικές τους ιδιότητες, όπως το μήκος και η αντοχής τους, είναι πιθανό να αποτελούν παράγοντες τοξικότητας. Για παράδειγμα, μπορεί άλλοτε να συμπεριφέρονται ως σωματίδια και άλλοτε ως ίνες, ανάλογα με την κατάσταση συσσωμάτωσής τους.^[26]

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ QSAR ΣΤΟΥΣ ΝΑΝΟΣΩΛΗΝΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ

Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα μοντέλα QSAR δημιουργούνται αναφορικά με την τοξικότητα των νανοσωλήνων άνθρακα αλλά και τις ιδιότητές τους, γενικότερα. Μία από τις πρώτες σχετικές δημοσιεύσεις έδειξε ότι η κυτταροτοξικότητα των νανοσωλήνων πολλαπλού τοιχώματος σε βακτήρια ενισχύεται από χημικές επεξεργασίες που αυξάνουν τις δυνατότητες επαφής μεταξύ νανοσωλήνων και κυττάρων (αποκόλληση, αποκοπή, μείωση του μήκους και διασπορά).^[29] Σε άλλη μελέτη, σχεδιάστηκε μοντέλο QSAR για την πρόβλεψη της γονιδοτοξικότητας νανοσωλήνων άνθρακα, βασισμένο σε πειραματικά δεδομένα βακτηριακής δοκιμασίας αναστροφής μετάλλαξης. Τα παραγόμενα μοντέλα παρείχαν καλή προβλεψιμότητα. Το ενδιαφέρον της συγκεκριμένης μελέτης έγκειται στο γεγονός πως παρότι κάποιες από τις τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των μοντέλων ήταν πολύ υψηλές, εάν δεν συμπεριλαμβάνονταν στο τελικό μοντέλο, τότε αυτό δεν εμφάνιζε τόσο καλές προβλέψεις.^[30] Πάνω σε πειραματικές μετρήσεις τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε σύνολο 80 νανοσωλήνων άνθρακα^[31] βασίστηκε η κατασκευή ενός άλλου μοντέλου QSAR, το οποίο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα σύνθετο νανοσωματίδιο μπορεί να ερευνηθεί υπολογιστικά, χρησιμοποιώντας κάποιο οργανικό μόριο της επιφάνειάς του, αρκεί όλα τα νανοσωματίδια να έχουν μία κοινή αρχιτεκτονική. Επίσης, το μοντέλο παρείχε πολύ καλή δυνατότητα πρόβλεψης της τοξικότητας.^[32] Ένα άλλο μοντέλο σχεδιάστηκε για την πρόβλεψη της διασποράς νανοσωλήνων μονού τοιχώματος σε οργανικούς διαλύτες.^[33] Παρότι τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν πολλά, η τελική απόδοση του μοντέλου στην πρόβλεψη της διασποράς ήταν πολύ ικανοποιητική. Επιπλέον, οι περιγραφικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν έδωσαν πολύ καλή περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δομικών χαρακτηριστικών ενός μορίου και μιας ιδιότητας του, κάτι το οποίο μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ οργανικού μορίου και νανοσωλήνα άνθρακα. Τέλος, φάνηκε πως η παρουσία και ο προσανατολισμός υδροφοβικών και πολικών ομάδων, καθώς και το σχήμα και μέγεθος των μορίων

του διαλύτη επηρεάζουν την διασπορά των συγκεκριμένων νανοσωλήνων. Ακόμα, άλλο μοντέλο QSAR σχετικά με τη διαλυτότητα νανοσωλήνων άνθρακα σε νερό καθώς και του συντελεστή κατανομής νερού οκτανόλης έδειξε πως τα συστατικά των χειρόμορφων φορέων των νανοσωλήνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δομικοί περιγραφικοί δείκτες με τη χρήση ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης.^[34]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Περισσότερες προσπάθειες θα πρέπει να καταβληθούν για την επιμέλεια των διαθέσιμων δεδομένων (data curation) στον τομέα της νανοτεχνολογίας που αφορούν την περιβαλλοντική, ανθρώπινη, υγεία και ασφάλεια, ώστε να διασφαλιστεί η ποιότητα και πληρότητα των δεδομένων, περιλαμβάνοντας όσο το δυνατόν περισσότερες διαθέσιμες βάσεις δεδομένων και παρέχοντας μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων στους δημιουργούς υπολογιστικών μοντέλων. Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης (π.χ. Transfer Learning, Deep Learning) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη βελτίωση και την άρση των περιορισμών των υπολογιστικών μοντέλων QSARs, δηλαδή να προβλέπουν πιο αξιόπιστα εκτός πεδίου εφαρμοσιμότητάς τους (reliable extrapolation outside the applicability domain of the models). Περιγραφικοί δείκτες (descriptors) βασισμένοι σε φυσικοχημικό χαρακτηρισμό ιδιοτήτων (π.χ. Φασματοσκοπία Raman) θα μπορούσαν να μελετηθούν για τη χρησιμότητά τους στις περιπτώσεις που οι κλασικοί μοριακοί περιγραφικοί δείκτες αποδεικνύονται ανεπαρκείς για τα υπολογιστικά μοντέλα νανο - QSAR.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Z.S. Demirdjian, *J. Am. Acad. Bus.*, 8(I-II) (2006)
- [2] V. Stones et al., *Risk Analysis* 38(7) (2018) 1321-1331
- [3] OECD and European Commission Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 33: Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials. Paris 2012
- [4] EFSA, Opinion on the Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety, European Food Safety Authority, Brussels 2010
- [5] T. Stern, E.S. McNeil, *Toxicol. Sci.*, 101(1) (2008) 4-21
- [6] K. Savolainen, H. Alenius, H. Norppa, L. Pylkanen, T. Tuoni, G. Kasper, *Toxicol.* 269(2-3), (2010) 92-104
- [7] 3Rs: Replacement, Refinement and Reduction of animals in research – DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes
- [8] M.N. Moore, *Environ. Int.*, 32(8) (2006) 967-976
- [9] J.S. Tsuji, A.D. Maynard, P.C. Howard, J.T. James, C-W. Lam, D.B. Warheit, A.B. Santamaria, *Toxicol. Sci.*, 89(1) (2006) 42-50
- [10] Bonnefoi et al, *Crit. Rev. Toxicol.*, 40, (2010) 838-911
- [11] E. Burello, A.P. Worth, *WIREs Nanomed. Nanobio.* 3 (2011) 298-306
- [12] <https://osha.europa.eu/el/themes/dangerous-substances/reach>
- [13] https://echa.europa.eu/el/view-article/-/journal_content/title/further-advice-on-how-to-use-qsars-for-reach-registration
- [14] R. Tantra, C. Oksel, T. Puzyn, J. Wang, K.N. Robinson, X.Z. Wang, C.Y. Ma, T. Wilkins, *Nanotoxicol.* (2014) 1-7
- [15] B. Rasulev, A. Gajewicz, T. Puzyn, D. Leszczynska, J. Leszczynski, *RSC Naosci. Nanotechcnol.*, 224-225
- [16] A. Gajewicz, B. Rasulev, T. C. Dinadayalane, P. Urbaszek, T. Puzyn, D. Leszczynska, J. Leszczynski, *Adv. Drug Deliver Rev.*, 64 (2012)
- [17] T. Cedervall, I. Lynch, S. Lindman, T. Berggard, E. Thulin, H. Nilsson, K. A. Dawson and S. Linse, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104 (2007) 2050–2055
- [18] G. Oberdorster, A. Maynard, K. Donaldson, V. Castranova, J. Fitzpatrick, K. Ausman, J. Carter, B. Karn, W. Kreyling, D. Lai, S. Olin, N. Monteiro-Riviere, D. Warheit, H. Yang, *Part. Fibre Toxicol.*, 2 (2005)
- [19] V. Aruoja, H. C. Dubourguier, K. Kasemets, A. Kahru, *Sci. Total Environ.*, 407, (2009) 1461–1468
- [20] K. Kasemets, A. Ivask, H.C. Dubourguier, A. Kahru, *Toxicol. In Vitro*, 23 (2009) 1116–1122
- [21] M. Heinlaan, A. Ivask, I. Blinova, H.C. Dubourguier, A. Kahru, *Chemosphere*, 71 (2008) 1308–1316

- [22] H. Wang, R.L. Wick, B. Xing, *Environ. Pollut.*, 157 (2009) 1171–1177
- [23] T. Xia, M. Kovochich, J. Brant, M. Hotze, J. Sempf, T. Oberley, C. Sioutas, J.I. Yeh, M.R. Wiesner, A.E. Nel, *Nano Lett.*, 6 (2006) 1794–1807
- [24] J.H. Han, E.J. Lee, J.H. Lee, K.P. So, Y.H. Lee, G.N. Bae, S.B. Lee, J.H. Ji, M.H. Cho, I.J. Yu, *Inhal. Toxic.*, 20(8) (2008) 741-749
- [25] M. Bottini, F. Cerignoli, L. Tautz, N. Rosato, A. Bergamaschi, T. Mustelin, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 6(12) (2006) 3693-3698
- [26] M. Bottini, A. Magrini, A. Di Venere, S. Bellucci, M.I. Dawson, N. Rosato, A. Bergamaschi, T. Mustelin, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 6(5) (2006) 1381-1386
- [27] K. Donaldson, R. Aitken, L. Tran, V. Stone, R. Duffin, G. Forrest, A. Alexander, *Toxicol. Sci.*, 92 (2006) 5-22
- [28] C.W. Lam, J.T. James, R. McCluskey, S. Arepalli, R.L. Hunter, *Crit. Rev. On Toxicol.*, 36 (2006) 189-217
- [29] S. Kang, M.S. Mauter, *Environ. Sci. Technol.*, 42(19) (2008) 7528-7534
- [30] A.P. Toropova, A.A. Toropov, R. Rallo, D. Leszczynska, J. Leszczynski, *Int. J. Environ. Res.*, 10(1) (2016) 59-64
- [31] H. Zhou, Q. Mu, N. Gao, A. Liu, Y. Xing, S. Gao, Q. Zhang, G. Qu, Y. Chen, G. Liu, B. Zhang, B. Yan, *Nano. Lett.*, 8 (2008) 859-865
- [32] D. Fourches, D. Pu, A. Tropsha, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 14 (2011) 217-225
- [33] M.K. Rofouei, M. Salahinejad, J.B. Ghasemi, *Fuller. Nanotub. Car. N.* 22(7) (2014) 605-617
- [34] A.A. Toropov, D. Leszczynska, J. Leszczynski, *Comput. Biol. Chem.*, 31 (2007) 127-128