

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ *Diabetes mellitus*.**

Όλγα Τσαβέ,¹ Μαρία Γιαβροπούλου,² Μελανθία Καφαντάρη,¹ Αθανάσιος Σαλίφογλου¹

¹ Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124. E-mail: salif@auth.gr

² Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη 54124. E-mail: margia@med.auth.gr

Ο σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται ως ένα σύνολο μεταβολικών ασθενειών με βασικό χαρακτηριστικό τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, τα οποία οφείλονται συνήθως είτε σε ελαττωματική έκκριση της ινσουλίνης είτε σε ελαττωματική δράση της, ενώ μπορεί να παρατηρηθούν μαζί και τα δυο αυτά χαρακτηριστικά. Για πολλά χρόνια θεωρήθηκε ως μια ασθένεια χαμηλής σημαντικότητας, ωστόσο τις τελευταίες δυο δεκαετίες κερδίζει συνεχώς έδαφος στη λίστα με τις κυριότερες απειλές για την ανθρώπινη υγεία καθώς ο αριθμός των ανθρώπων που διαγιγνώσκονται με τη συγκεκριμένη ασθένεια αυξάνεται θεαματικά. Ο σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε διαβήτη τύπου 1 και 2. Ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν εξωγενή ινσουλίνη. Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από έλλειψη ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς και διαταραχή στην έκκρισή της.

Ο ψευδάργυρος είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ιχνοστοιχείο με πολλαπλές λειτουργίες στον οργανισμό καθώς είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση τουλάχιστον τριακοσίων ενζύμων, ενώ συμμετέχει σε βασικές κυτταρικές διαδικασίες όπως είναι η κυτταρική διαίρεση και η απόπτωση. Το 1934 δείχθηκε ότι ο ψευδάργυρος αποτελεί μέρος των κρυστάλλων της ινσουλίνης, υποδεικνύοντας έτσι μια σημαντική σχέση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και ψευδαργύρου.

Στο πλαίσιο στοχευμένης μελέτης της ινσουλινο-μιμητικής δράσης του ψευδαργύρου και στοχεύοντας στην ανάπτυξη νέων (βιο)τεχνολογικά προηγμένων αντιδιαβητικών, σαφώς καθορισμένων, μεταλλοφαρμάκων, α) σχεδιάστηκαν, συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν φυσικοχημικά ειδικά δομημένες βάσεις του Schiff ως οργανικοί υποκαταστάτες (ligands-L), με μεταβλητό αριθμό αλκοολών στα άκρα τους, β) συντέθηκε και χαρακτηρίστηκε φυσικοχημικά (κρυσταλλογραφία ακτίνων X, αναλυτικές τεχνικές, φασματοσκοπίες NMR, TGA-DTG, ESI-MS, κ.ά.) μια οικογένεια από καλώς καθορισμένες δυαδικές Zn(II)-L σύμπλοκες ενώσεις, γ) μελετήθηκε η κυτταροτοξικότητα, η ικανότητα της επαγωγής της διαφοροποίησης και η ικανότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης σε 3T3-L1 προ-λιπο και ώριμα λιποκύτταρα, και δ) εξετάστηκε η επίδραση των υλικών αυτών σε μοριακούς στόχους στενά συνδεδεμένους με την επίδραση του Zn(II) στην αδιπογενετικότητα (από πρώιμα λιποκύτταρα σε ώριμα). Οι συνθετικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν, αναπτύχθηκαν σε υδατικά διαλύματα με γνώμονα α) τη δομική ειδοκατανομή των αναδυόμενων διαλυτών και δυνητικά βιοδιαθέσιμων μορφών ψευδαργύρου Zn(II), και β) την απομόνωση ομοιογενών, καθαρών, ατοξικών κατά το δυνατόν και βιολογικά δραστικών μορφών ψευδαργύρου με συγκεκριμένους μοριακούς στόχους σε μοριακούς μηχανισμούς που στοχεύουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας περιλαμβάνουν την: α) ανάδειξη της

σημασίας των δομικών χαρακτηριστικών των Schiff υποκαταστατών συναρμοσμένων με Zn(II), με έμφαση στην (α)τοξικότητα και την ινσουλινο-μιμητική δραστηριότητα, β) αποσαφήνιση των μοριακών στόχων που επηρεάζονται από τις ειδικές μορφές Zn(II) επάγοντας κυτταρική διαφοροποίηση και πρόσληψη της γλυκόζης, και γ) ανάδειξη του αλληλοσυσχετισμού της δομικής ειδοκατανομής του Zn(II) και της ινσουλινο-μιμητικής βιολογικής δραστηριότητάς του, προτείνοντας έτσι τρόπους για το σχεδιασμό βέλτιστων δομών Zn(II) ως εξειδικευμένων μεταλλο-φαρμάκων για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Οι στοχευμένες αυτές μελέτες αναδεικνύουν εξειδικευμένα βιοτεχνολογικά προϊόντα-βιοδείκτες α) ινσουλινο-εμπλεκόμενων κυτταροπλασματικών διεργασιών, και β) παρακολούθησης της πορείας μετάδοσης σημάτων ενεργοποίησης βιοχημικών διεργασιών καταπολέμησης της υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη.