

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΜΙΜΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΤΙΤΑΝΙΟΥ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Ο. Τσαβέ^{1,*}, Μ. Γιαβροπούλου², Ι. Γιώβος³, Α. Σαλίφογλου¹

¹ Τμήμα Χημικών Μηχανικών, ΑΠΘ, Τ.Θ.462, Θεσσαλονίκη 54124, Ελλάδα

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

³ Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη 54124, Ελλάδα
(*tsaveolga@gmail.com)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η ανακάλυψη νέων σύμπλοκων μεταλλικών μορφών με οργανικά υποστρώματα τα οποία θα μπορούσαν να παρέχουν εναλλακτική επιλογή στην αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αντικαρκινική δράση της πλατίνας (cisplatin, oxliplatin)^[1,2]. Το τιτάνιο αποτελεί μέταλλο γνωστό για τα μοναδικά του χαρακτηριστικά. Στη φύση δεν απαντάται σε ελεύθερη μορφή αλλά ως συστατικό διαφόρων ορυκτών. Ορισμένες από τις εφαρμογές του σχετίζονται με την κατασκευή εμφυτευμάτων για την αντικατάσταση σκληρών και μαλακών ιστών. Η εξαιρετική βιοσυμβατότητα του τιτανίου σε συνδυασμό με την ανθεκτικότητα και το χαμηλό αλλεργικό προφίλ που παρουσιάζει συνιστούν παράγοντες που το καθιστούν μεταλλοϊόν με σημαντική βιολογική και ιατρική χρήση. Το τιτάνιο έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς έρευνας με έμφαση στην αντικαρκινική του δράση μεταξύ άλλων. Η επιλογή ενός μεταλλοσυμπλόκου ως πιθανός θεραπευτικός παράγοντας βασίζεται μεταξύ άλλων α) στη χαμηλή τοξικότητα, β) τη διαλυτότητα και γ) την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα. Στη παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σχεδιασμός, σύνθεση και φυσικοχημικός χαρακτηρισμός νέων σύμπλοκων μορφών Ti(IV) με χαμηλού μοριακού βάρους οργανικά υποστρώματα (α-hydroxycarboxylic acids). Τα α-υδροξυκαρβοξυλικά οξέα αποτελούν ομάδα μορίων με δύο ομάδες συναρμογής διευκολύνοντας έτσι τον σχηματισμό σταθερών συμπλόκων με (βιο)τεχνολογικές εφαρμογές^[3,4]. Τα σύμπλοκα που προέκυψαν μελετήθηκαν περαιτέρω σε *in vitro* αντιπροσωπευτικά μοντέλα του μεταβολισμού με έμφαση στην ινσουλινομίμηση και την οστεογένεση. Τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν είναι: α) 3T3-L1 (mouse pre-adipocytes), β) C2C12 (mouse myoblasts), γ) Saos-2 (human osteoblast) και δ) MC3T3 (mouse osteoblast). Στόχος της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η αξιολόγηση των νεοσυντιθέμενων συμπλόκων στην α) κυτταρική επιβίωση, β) την ενδογενή μεταναστευτικότητα, γ) την ενίσχυση της δράσης της ινσουλίνης με έμφαση στην λιπογένεση και την ενδοκυττάρια πρόσληψη της γλυκόζης καθώς και δ) την οστεογένεση με δόσο-, χρόνο-, και δόμο-εξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των μορφών αυτών με στενά συνδεδεμένους μοριακούς στόχους. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τη α) ινσουλινομιμητική δράση (λιπογένεση, πρόσληψη γλυκόζης) και β) την οστεογενετική βιολογική δράση η οποία μορφοποιείται από τη δομική ειδοκατανομή σε βιολογικά υγρά και την προοπτική ανάπτυξης βιομιμητικής τεχνολογίας σκευασμάτων Ti(IV) με ενισχυμένη δράση σε απαιτητικές παθολογίες του μεταβολισμού (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II, οστικός μεταβολισμός)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τιτάνιο (Ti) αποτελεί μεταβατικό μέταλλο το οποίο είναι γνωστό για τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του που το καθιστούν βασική πρώτη ύλη σε πληθώρα σημαντικών εφαρμογών [προϊόντα καθημερινής χρήσης, βιομηχανία, ιατρική, οδοντιατρική, (εμφυτεύματα, μοσχεύματα) και φαρμακευτική]. Επιπλέον, το τιτάνιο εκτός των ιδιαίτερων ιδιοτήτων, που το χαρακτηρίζουν, εμφανίζει και ορισμένες ιδιότητες που το καθιστούν πολυτιμότερη πρώτη ύλη για την κατασκευή προηγμένων βιοϋλικών στον τομέα της προσθετικής και θεραπευτικής. Τα χαρακτηριστικά αυτά

περιλαμβάνουν την χαμηλή τοξικότητα, την αντοχή στη διάβρωση, το ήπιο-χαμηλό αλλεργικό προφίλ καθώς και την υψηλή βιοσυμβατότητα. Οι σύμπλοκες ενώσεις του τιτανίου προσφέρουν, επιπλέον, μια ακόμη εναλλακτική επιλογή στη θεραπεία νεοπλασιών ως χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, με σαφώς μειωμένες και λιγότερο επίπονες παράπλευρες παρενέργειες και εναλλακτικό μηχανισμό δράσης, συγκριτικά με τις σύγχρονες αντικαρκινικές φαρμακευτικές ενώσεις της πλατίνας (cisplatin). Η ανακάλυψη των αντικαρκινικών ιδιοτήτων του cisplatin και η εισαγωγή του σε κλινικό επίπεδο τη δεκαετία του 1970 αποτέλεσε το βασικό θεμέλιο για την ανάπτυξη αντικαρκινικών ουσιών, ικανών να αναστείλουν ή/και να καταπολεμήσουν καρκίνους διαφόρων τύπων. Στο πλαίσιο λοιπόν αυτό και δεδομένου ότι το Ti(IV) παρουσιάζει όμοια ηλεκτρονιακή δομή με το V(V) του οποίου η βιομιμητική δράση έχει αποδειχθεί, η παρούσα μελέτη στοχεύει στην αξιολόγηση της ενδεχόμενης βιοτεχνολογικής αξίας σύμπλοκων μορφών τιτανίου με έμφαση σε σύγχρονες παθήσεις του μεταβολισμού (Σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές του οστικού ιστού).

ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στόχος της παρούσας μελέτης αποτέλεσε ο σχεδιασμός, σύνθεση και φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των σύμπλοκων μορφών του τιτανίου Ti(IV) με χαμηλού μοριακού βάρους οργανικά υποστρώματα (*α*-hydroxycarboxylic acids). Η βιομιμητική δράση των συμπλόκων που προέκυψαν μελετήθηκαν περεταίρω σε *in vitro* αντιπροσωπευτικά μοντέλα του μεταβολισμού με έμφαση στην ινσουλινομίμηση και την οστεογένεση.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σχεδιασμός, σύνθεση και φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των ενώσεων Ti(IV)-HIBA, Ti(IV)-quininate και Ti(IV)-citrate.

Οι ενώσεις συντέθηκαν και απομονώθηκαν σε μονοκρυσταλλική μορφή. Χαρακτηρίστηκαν φυσικοχημικά με πληθώρα μεθόδων και τεχνικών (στοιχειακή ανάλυση, FT-IR, κρυσταλλογραφία ακτίνων X, NMR (solid, solution), TGA-DTG) σύμφωνα με την βιβλιογραφία.

Οι ενώσεις που προέκυψαν δίνονται παρακάτω:

- $(\text{NH}_4)_2[\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3)_3] \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (1)
- $(\text{CH}_6\text{N}_3)_2[\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3)_3] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (2)
- $(\text{NH}_4)_2[\text{Ti}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_6)_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3)
- $\text{Ti}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3)_2(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3) \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ (4)
- $\text{Na}_3[\text{Ti}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2] \cdot 8.5\text{H}_2\text{O}$ (5)

Ανάπτυξη κυτταρικών καλλιιεργειών.

Τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν είναι: α) 3T3-L1 (mouse pre-adipocytes), β) C2C12 (mouse myoblasts), γ) SaOS-2 (human osteoblast) και δ) MC3T3 (mouse osteoblast). Η επίστρωση και η ανάπτυξη της κάθε κυτταρικής καλλιέργειας έγινε σε ειδικές φλάσκες καλλιέργειας 75 cm². Η διατήρηση των καλλιιεργειών πραγματοποιείται κάτω από ειδικές συνθήκες σταθερής υγρασίας, θερμοκρασίας 37°C και 5% CO₂. Το θρεπτικό υλικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) το οποίο εμπλουτίζεται με 10% FBS (Fetal Bovine Serum) και 1% μείγματος αντιβιοτικών πενικιλίνης-στρεπτομυκίνης (penicillin-streptomycin).

Επαγωγή της διαφοροποίησης των πρώιμων ινοβλαστών 3T3-L1 σε ώριμα λιποκύτταρα.

Η διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα που παράγουν και περιέχουν λιπίδια πραγματοποιήθηκε με κύριο διαφοροποιητικό παράγοντα την ινσουλίνη και την επικουρική δράση της δεξαμεθαζόνης (dexamethasone) και της ισοβουτυλ-μεθυλ-ξανθίνης (isobutyl-methyl-xanthine). Η διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων έγινε ακολουθώντας

συγκεκριμένο, γνωστό πρωτόκολλο διαφοροποίησης. Συνοπτικά, δύο μέρες αφού η καλλιέργεια των πρώιμων ινοβλαστών φτάσει σε πυκνότητα 70% (ημέρα 0), τα κύτταρα διεγείρονται με 10 ng/ml ινσουλίνης, 1 μ M δεξαμεθαζόνης και 0.5 mM ισοβουτυλ-μεθυλ-ξανθίνης τα οποία διαλύονται στο θρεπτικό υλικό των κυττάρων. Δύο μέρες μετά (ημέρα 2), το θρεπτικό υλικό της διαφοροποίησης αντικαθίσταται με διάλυμα διατήρησης το οποίο αποτελείται από DMEM και 10ng/ml ινσουλίνης. Το διάλυμα της καλλιέργειας αντικαθίσταται με απλό θρεπτικό υλικό κάθε δύο μέρες. Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν την 8^η μέρα της διαφοροποίησης.

Έλεγχος της (α)τοξικής δράσης των Ti(IV)-HIBA, Ti(IV)-quininate και Ti(IV)-citrate.

Μέτρηση των επιπέδων κυτταρικής επιβίωσης πρώιμων και ώριμων λιποκυττάρων με χρήση της φωταύγειας.

Για την αξιολόγηση των επιπέδων κυτταρικής επιβίωσης του κάθε κυτταρικού τύπου μετά από διέγερση με τις υπό μελέτη ενώσεις, χρησιμοποιήθηκε το kit της εταιρείας Promega, Cell Titer Glo το οποίο κάνει χρήση του φαινομένου της φωταύγειας. Για τον σκοπό αυτό κύτταρα επιστρώνονται σε ειδική λευκή πλάκα 96-οπών (2500 κύτταρα/οπή). Τα κύτταρα επωάζονται σε θρεπτικό υλικό παρουσία των ενώσεων στις επιθυμητές τελικές συγκεντρώσεις της κάθε ένωσης και για κατάλληλο χρονικό διάστημα (σύντομη και μακρά διέγερση 24 και 48 ωρών αντίστοιχα). Η δοκιμασία βασίζεται στην ποσοτικοποίηση του ATP το οποίο σχετίζεται γραμμικά με τα μεταβολικώς ενεργά (ζωντανά) κύτταρα. Το αντιδραστήριο προστίθεται σε αναλογία 1:1 σε σχέση με το υπερκείμενο των κυττάρων χωρίς την απομάκρυνσή του. Ως αρνητικός μάρτυρα της δοκιμασίας χρησιμοποιήθηκε ο γνωστός κυτταροτοξικός παράγοντας δεοξυχολικό νάτριο (sodium deoxycholate) σε αναλογία 1 mg/ml. Κύτταρα τα οποία επώαστηκαν παρουσία μόνο θρεπτικού υλικού αποτέλεσαν τον φυσιολογικό μάρτυρα των κυττάρων.

Εκτίμηση της ενδεχόμενη αναστολής του μεταναστευτικού δυναμικού των 3T3-L1 μετά από επίδραση με τα Ti(IV)-HIBA, Ti(IV)-quininate και Ti(IV)-citrate.

Ο έλεγχος της επίδρασης των υπό μελέτη ενώσεων στην ενδογενή μεταναστευτικότητα των πρώιμων λιποκυττάρων πραγματοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας *in vitro* scratch assay. Για τον σκοπό αυτό, κύτταρα επιστρώθηκαν σε ειδικά πιάτα καλλιέργειας 35 mm και επώαστηκαν σε παρουσία θρεπτικού υλικού. Όταν οι μικροκαλλιέργειες απέκτησαν πυκνότητα 70-80% δημιουργήθηκε μηχανική διακοπή της συνέχειας της καλλιέργειας με χρήση αποστειρωμένου ρύγχους μικροπιπέτας 100 μ l. Στη συνέχεια τα κύτταρα επώαστηκαν παρουσία των ενώσεων για 24 ώρες σε τελικές συγκεντρώσεις 10-20 μ M της κάθε ένωσης. Η παρατήρηση των μικροκαλλιεργειών έγινε με χρήση του οπτικού μικροσκοπίου σε μεγέθυνση 10x Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, GmbH Lena, Germany). Μικροφωτογραφίες των καλλιεργειών λήφθηκαν με την κάμερα AxioCam Hc camera 24 ώρες μετά την διακοπή της συνέχειας της καλλιέργειας. Κύτταρα τα οποία επώαστηκαν μόνο παρουσία θρεπτικού υλικού αποτέλεσαν τον φυσιολογικό μάρτυρα της δοκιμασίας.

Επαγωγή της κυτταρικής διαφοροποίησης των 3T3-L1 παρουσία των Ti(IV)-HIBA, Ti(IV)-quininate και Ti(IV)-citrate.

Τα πρώιμα λιποκύτταρα 3T3-L1 διαφοροποιήθηκαν σε ώριμα λιποκύτταρα ακολουθώντας το πρωτόκολλο διαφοροποίησης που περιγράφεται και παραπάνω. Τα κύτταρα διεγέρθηκαν με 10 ng/ml ινσουλίνης ή/και τις υπό μελέτη ενώσεις σε διάφορες συγκεντρώσεις (0,5-50 μ M). Τα σύμπλοκα διαλύθηκαν αρχικά σε DMEM (10% FBS, 1% penicillin/streptomycin) σε αρχική συγκέντρωση 500 μ M και ακολούθησε φιλτράρισμα όλων των διαλυμάτων. Σε όλα τα πειράματα η ινσουλίνη αποτέλεσε τον θετικό μάρτυρα της δοκιμασίας. Επιπλέον, κύτταρα τα οποία δεν διαφοροποιήθηκαν αποτέλεσαν τον αρνητικό μάρτυρα της δοκιμασίας. Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν κατά την 8^η μέρα της διαφοροποίησης.

Χρώση των παραγόμενων λιπιδίων (oil red O staining)

Κατά την 8^η μέρα της διαφοροποίησης πραγματοποιήθηκε χρώση των παραγόμενων λιπιδίων των ώριμων λιποκυτάρων. Η παρουσία έντονου λιπιδιακού φορτίου σε μορφή λιποσταγόνας αποτελεί μορφολογικό δείκτη της επιτυχούς ωρίμανσης των πρώιμων ινοβλαστών του λιπώδους ιστού σε ώριμα αδιποκύτταρα. Συνοπτικά, απομακρύνεται το υπερκείμενο των κυττάρων και ακολουθεί πλύση με dH₂O για την απομάκρυνση των λιπιδίων που βρίσκονται εκτός κυττάρων. Στη συνέχεια, τα κύτταρα μονιμοποιούνται με 4% PFA και ακολουθεί επώαση με την χρωστική oil red για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθούν δύο πλύσεις με PBS (1x) και στη συνέχεια γίνεται παρατήρηση και λήψη φωτογραφιών στο μικροσκόπιο.

Ποσοτική εκτίμηση της σχετικής έκφρασης του mRNA στενά συνδεδεμένων μοριακών στόχων.

Για την μέτρηση των σχετικών επιπέδων έκφρασης επιλεγμένων γονιδίων μετά από επίδραση των υπό μελέτη ενώσεων πραγματοποιήθηκε εκχύλιση του ολικού mRNA των κυττάρων κατά την 8^η μέρα της διαφοροποίησης χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Trizol. Ακολούθησε μετατροπή του σε cDNA με χρήση του the iScript cDNA synthesis kit (BioRad). Η RT-PCR έγινε με χρήση του Rotor Gene Q (Qiagen) χρησιμοποιώντας το kit QuantiTect SYBR Green PCR kit. Οι γονιδιακοί στόχοι που εξετάστηκαν ήταν οι: ο μεταγραφικός παράγοντας PPAR- γ , οι γλυκοζομεταφορείς GLUT 1 και GLUT 4, η γλυκοκινάση (GCK) και η κυτοκίνη αδιπονεκτίνη (adiponectin, ADIPOQ). Στη συνέχεια παρατίθενται οι ακολουθίες των εκκινητών του κάθε γονιδίου.

- **mPPAR- γ** forward 5'-GTCAGCGACTGGGACTTTTC-3' και reverse 5'-CGAGGACATCCAAGACAACC-3',
- **mGLUT 4** forward 5'-AACCAGCATCTTCGAGTCGG-3' και reverse 5'-TAAGAGCACCGAGACCAACG-3',
- **mGLUT 1** forward 5'-CTACCACGCTTTGGTCTCT-3' και reverse 5'-CGCCTGCCAAAGCGATTAAC-3'
- **mGCK** forward 5' –CACGTATGGAACAGGGTGCT-3' και reverse 5'-TAGCCACGGAACCTTCCAAC-3'
- **mADIPOQ** forward: 5'-AAGGAGATCCAGGTCTTATTGG-3', και reverse: 5'-ACCTTCAGCCCCGGGTAC-3'.

Μελέτη της οστεογενετικής ικανότητας των Ti(IV)-HIBA, Ti(IV)-quinatate και Ti(IV)-citrate.

Για την ποιοτική εκτίμηση της οστεογενετικής ικανότητας των υπό μελέτη ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν οι κυτταρικές σειρές SAOS-2 και MC3T3. Τα κύτταρα επώαστηκαν παρουσία των υπό μελέτη ενώσεων ακολουθώντας γνωστό πρωτόκολλο. Συνοπτικά, έγινε αρχική επώαση για τρεις ημέρες και στη συνέχεια για άλλες πέντε. Η εκτίμηση της οστεογένεσης χρησιμοποιήθηκε χρώση με Alizarin Red (10%) σε αντικειμενοφόρους πλάκες μετά από μονιμοποίηση των κυττάρων.

Η επιτυχής οστεογένεση ελέγχθηκε περαιτέρω μέσω της εκτίμηση της έκφρασης στενά συνδεδεμένων μοριακών στόχων [bone sialoprotein (BSP) and osteocalcin (OC), alkaline phosphatase (ALP), osteopontin (OPN)].

Μελέτη της ικανότητας επαγωγής της ενδοκυττάριας πρόσληψης της γλυκόζης.

Για τον υπολογισμό των επιπέδων αλλά και την αξιολόγηση της ικανότητας των μυοβλαστών (C2C12) να προλαμβάνουν την γλυκόζη (glucose uptake), τα κύτταρα καλλιεργούνται σε ειδική πλάκα καλλιέργειας 96-οπών. Στη συνέχεια τα κύτταρα διεγείρονται με διάφορες συγκεντρώσεις των υπό μελέτη ενώσεων (1-25 μ M) ή της ινσουλίνης (100 nM) που αποτέλεσε τον θετικό μάρτυρα αφού προηγήθηκε 2ωρη επώαση απουσία ορού και γλυκόζης. Ως αρνητικός μάρτυρα χρησιμοποιήθηκε η κυτοχαλασίνη B (27,7 μ M) η οποία αποτελεί γνωστό αναστολέα της

ενδοκυττάριας πρόσληψης της γλυκόζης. Η μέτρηση των επιπέδων πρόσληψης γλυκόζης έγινε με ειδικό kit της εταιρείας Promega, Glucose uptake Glo, το οποίο κάνει χρήση του φαινομένου της φωταύγειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνολικά, στόχος της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η αξιολόγηση της βιομιμητικής δράσης των νεοσυντιθέμενων συμπλόκων σε in vitro αντιπροσωπευτικά μοντέλα του μεταβολισμού. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε έλεγχος της δράσης τους με έμφαση στην α) κυτταρική επιβίωση, β) την ενδογενή μεταναστευτικότητα, γ) την ενίσχυση της δράσης της ινσουλίνης με έμφαση στην λιπογένεση και την ενδοκυττάρια πρόσληψη της γλυκόζης καθώς και δ) την οστεογένεση με δόσο-, χρόνο-, και δόμο-εξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των μορφών αυτών με στενά συνδεδεμένους μοριακούς στόχους. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τη α) ινσουλινομιμητική δράση (λιπογένεση, πρόσληψη γλυκόζης) και β) την οστεογενετική βιολογική δράση η οποία μορφοποιείται από τη δομική ειδοκατανομή σε βιολογικά υγρά και την προοπτική ανάπτυξης βιομιμητικής τεχνολογίας σκευασμάτων Ti(IV) με ενισχυμένη δράση σε απαιτητικές παθολογίες του μεταβολισμού (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II, οστικός μεταβολισμός). Το προφίλ της βιολογικής συμπεριφοράς του Ti(IV) φαίνεται πως σχετίζεται άμεσα και εξαρτάται από το περιβάλλον συναρμογής του. Η παρατήρηση αυτή αναδύεται έπειτα από κατάλληλη επιλογή οργανικών υποστρωμάτων τα οποία συμπλοκοποιούν το συγκεκριμένο μεταλλοϊόν. Συνεπώς, η φύση των υποκαταστατών η οποία καθορίζεται με βάση χημικά και δομικά χαρακτηριστικά και επηρεάζει την χημική συγγένεια του μεταλλοϊόντος αυτού και πιθανόν την (βιο)χημική του δραστηριότητα. Στοχευμένη και προσεκτική επιλογή υδροφοβων/υδροφιλων χαρακτηριστικών ομάδων (O,N) προωθούν την χηλικόποίηση του Ti(IV) συμβάλλοντας στο τελικό περιβάλλον συντονισμού του τιτανίου. Τα καλώς καθορισμένα σύμπλοκα του τιτανίου καθορίζουν την αλληλεπίδραση του μεταλλοϊόντος (κινητικά ή/και θερμοδυναμικά) με συγκεκριμένους στόχους του κυτταρικού περιβάλλοντος. Κατά συνέπεια, το συλλογικό προφίλ των σύμπλοκων αυτών μορφών μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλο για την ανάδειξη αποτελεσματικών βιομιμητικών παραγόντων σε σύγχρονες παθήσεις του μεταβολισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. (1969) *Nature*, 222:385-386.
- [2] Siddik ZH, *Oncogene* (2003) 22 7265-79.
- [3] Iordanidou C, Tsave O, Gabriel C, Hatzidimitriou A, Yavropoulou MP, Mateescu C, Salifoglou A, J. *Inorg. Biochem.* (2017) 176:38-52.
- [4] Iordanidou C, Tsave O, Gabriel C, Hatzidimitriou A, Salifoglou A, *Inorganica Chimica Acta* (2018) 482:364-374.