

Zatrzymać ukąszenia: śledzenie zmian allosterycznych w kanałach sodowych w odpowiedzi na wiązanie insektycydów oraz projektowanie selektywnych, aktywowanych światłem acylowych sulfonamidów. Analiza podstaw molekularnych procesu szybkiej inaktywacji.

Komary to najniebezpieczniejsze zwierzęta na świecie. Przenoszą one groźne choroby, takie jak malaria, denga, gorączka zika, żółta febra czy gorączka Zachodniego Nilu. Główną metodą ograniczenia ich rozprzestrzeniania jest stosowanie środków odstrasżających owady (repelentów) lub je zabijających - insektycydów. Niestety, komary i inne insekty wykształciły odporność na wiele klas używanych dotychczas środków chemicznych. Pierwszym krokiem do wynalezienia nowych związków z powodzeniem zwalczających insekty jest poznanie mechanizmów molekularnych działania substancji już istniejących oraz odporności na nie.

Wiele insektycydów działa poprzez blokowanie bramkowanego napięciem kanałów sodowych. Są to białka błonowe odpowiedzialne za transport jonów sodu i fazę depolaryzacji potencjałów czynnościowych w neuronach i komórkach mięśniowych. Wiążące się do kanału insektycydy zaburzają cykl jego pracy, co prowadzi do paraliżu i śmierci owada. Szczegółowy obraz tego mechanizmu, podobnie jak procesu szybkiej inaktywacji kanału, nie jest jednak dobrze znany.

W tym projekcie, znajdujemy miejsca wiązania insektycydów w kanałach sodowych komara, karaczana i człowieka (dokowanie molekularne). Przeprowadzając symulacje komputerowe dynamiki molekularnej ruchu kompleksów insektycyd-kanał, szukamy zmian konformacyjnych w kanałach prowadzących do ich przedłużonej aktywacji oraz inaktywacji. W kolejnym kroku chcemy zaprojektować specyficzne dla owadów, aktywowane światłem insektycydy sulfonamidowe z grupą funkcyjną światłoczułego azobenzenu. Związki, które będą dawały najlepsze rezultaty w badaniach komputerowych, zostaną przetestowane eksperymentalnie na neuronach karaczana. Pomiary przepływu prądów sodowych metodą patch-clamp umożliwią nam zbadanie, jak wywołana naświetleniem zmiana konformacji zaprojektowanych związków wpływa na owadzie kanały sodowe.

Projekt pozwoli lepiej zrozumieć proces szybkiej inaktywacji kanałów sodowych. Będzie stanowił też pierwszy krok do wytworzenia nowej klasy sterowanych światłem insektycydów, które będą działać selektywnie na owady, nie wywołując skutków ubocznych u ludzi.

