

Venin thérapeutique?

Une toxine extraite d'un coquillage des mers chaudes semble améliorer la contraction des muscles.

Leurs coquilles charment les collectionneurs et leurs venins fascinent les biologistes : les cônes, coquillages des mers chaudes harponnent leurs proies – des poissons, des vers ou d'autres mollusques – en les paralysant grâce à un venin qu'ils décochent par une flèche. Cette dernière est une dent creuse, pleine de poison, qu'ils projettent vers l'animal convoité. Frédéric Le Gall et Philippe Favreau, dans l'équipe de Jordi Molgó, au Laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, ont isolé une toxine de venin de cône qui stimule la contraction des muscles. Aura-t-elle un jour une application thérapeutique chez les malades dont la contraction musculaire est insuffisante ?

Les venins des cônes contiennent plusieurs toxines, les conotoxines, qui agissent en se liant à leurs récepteurs spécifiques,

notamment ceux des jonctions neuromusculaires. Ces jonctions sont les zones de contact entre les fibres musculaires et les axones des neurones qui se ramifient en fins prolongements à leur voisinage. La terminaison du neurone présynaptique qui véhicule l'influx nerveux est séparée de la fibre musculaire, postsynaptique, par une fente synaptique. La communication est assurée par des messagers chimiques, les neuromédiateurs. Les récepteurs des toxines sont souvent des canaux ioniques, des « pores moléculaires » qui, en contrôlant le passage des ions (sodium, calcium et potassium), assurent la propagation de l'influx nerveux.

Normalement, lorsque le signal propagé par l'axone arrive à la terminaison présynaptique, des canaux sodium, localisés sur cette terminaison, s'ouvrent, et des ions sodium y entrent ; cela déclenche l'afflux d'ions calcium, puis la libération de molécules d'acétylcholine (un neuromédiateur excitateur) dans la fente synaptique. En se fixant sur leurs récepteurs (dits nicotiniques, car ils fixent aussi la nicotine) situés sur la membrane postsynaptique, les molécules d'acétylcholine déclenchent l'ouverture des canaux sodium de la fibre neuromusculaire postsynaptique. L'entrée d'ions sodium active

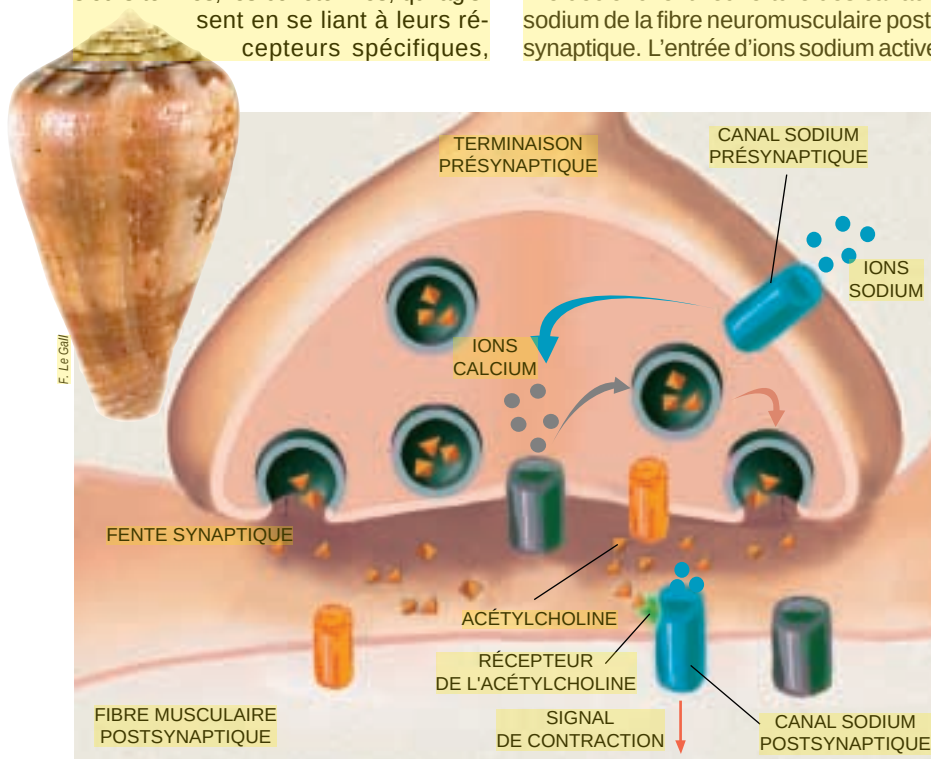
la propagation du signal, qui se manifeste par une contraction musculaire. L'acétylcholine agit de façon très transitoire et, quand elle se détache de son récepteur, le canal sodium postsynaptique se ferme et la contraction cesse.

En bloquant sélectivement certains canaux ioniques, la plupart des conotoxines inhibent la transmission de l'influx nerveux, provoquant une paralysie flasque. En revanche, dans le cas du *Conus ermineus* du Sénégal ou des Caraïbes, le venin provoque une paralysie rigide : l'influx nerveux ne cesse de se propager, et la paralysie a lieu par une contraction ininterrompue des muscles. F. Le Gall et P. Favreau ont extrait de ce venin une toxine, nommée E6A, qui se lie spécifiquement aux canaux sodium du neurone présynaptique et les maintient sans cesse ouverts. En inhibant leur fermeture, elle entraîne une libération prolongée de bouffées d'acétylcholine : l'influx nerveux est transmis de façon répétée et la fréquence des contractions musculaires s'accroît. Toutefois, à elle seule, E6A ne provoque pas de paralysie rigide ; d'autres toxines du venin de *Conus ermineus*, agissant en synergie avec elle, sont nécessaires.

Cette toxine devrait avoir des applications intéressantes pour lutter contre certaines maladies neurodégénératives, des myasthénies, caractérisées par une diminution de l'excitabilité des nerfs moteurs, c'est-à-dire par une baisse de la contractilité des muscles. Une molécule ayant les propriétés de E6A pourrait normaliser une conduction nerveuse insuffisante. Des molécules nommées aminopyridines, qui augmentent l'amplitude des contractions musculaires, restituent déjà partiellement la contractilité, mais elles ont des effets secondaires notables. Des expériences préliminaires faites chez l'animal avec E6A ont effectivement eu l'effet escompté. La molécule extraite de *Conus ermineus* améliorerait peut-être aussi la propagation de l'influx nerveux chez les personnes atteintes de sclérose en plaques.

Seule molécule spécifique des canaux sodium présynaptiques, E6A est aussi un outil précieux pour les neurobiologistes : Hung Lam Than, du Département d'ingénierie et d'étude des protéines du CEA, à Saclay, a synthétisé une molécule identique et l'a marquée par un dérivé fluorescent : on verra ainsi où elle se fixe, c'est-à-dire que l'on pourra localiser les canaux sodium présynaptiques.

Marie-Thérèse LANDOUSY



Quand un signal arrive à la terminaison synaptique, des canaux sodium présynaptiques s'ouvrent ; des ions sodium entrent ce qui entraîne l'ouverture de canaux calcium et l'entrée d'ions calcium. Il s'ensuit une libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Lorsque le neuromédiateur se fixe sur ses récepteurs, des canaux sodium postsynaptiques s'ouvrent et l'entrée d'ions sodium dans la fibre musculaire déclenche un signal de contraction.