

de *Conus textile*, un cône qui se nourrit essentiellement de strombes, des mollusques sauteurs. Après avoir injecté une première dent radulaire dans le pied de la proie, le cône la libère de l'extrémité de son proboscis et en injecte une autre, quelques secondes après. Ce procédé est répété plusieurs fois jusqu'à ce que le strombe soit paralysé. Les cônes vermivores utilisent également plusieurs dents radulaires pour lacérer les vers et les couper en morceaux, ce qui en facilite l'ingestion.

Ces différentes stratégies d'envenimation nous ont conduits à étudier la morphologie des dents radulaires et leurs fonctions. Quel que soit le régime alimentaire, elles transpercent la proie et injectent le venin dans la plaie. Toutefois, la morphologie des dents radulaires est liée au régime alimentaire et à la stratégie d'envenimation adoptée. Les dents des cônes qui pêchent au harpon sont caractérisées par la présence d'un long harpon dont l'extrémité est incurvée ; après s'être ancrées dans les tissus de la proie, elles permettent aux cônes d'injecter le venin et de rapporter la proie vers la bouche.

Contrairement aux serpents, les cônes se déplacent lentement sur leur terrain de chasse. Malgré ce handicap, certains d'entre eux se nourrissent exclusivement de petits poissons qu'ils chassent à l'affût. La principale fonction du venin des cônes piscivores est donc d'immobiliser la proie. De même, le venin des cônes malacophages paralyse le pied des mollusques avant qu'ils ne se rétractent dans leur coquille. Cette nécessité d'immobiliser une proie a favorisé, au cours de l'évolution, la sélection de petites protéines (des peptides de 10 à 40 acides aminés), les conotoxines, qui agissent sur le système nerveux central et/ou périphérique. Le succès de la prédation est assuré, comme nous allons l'expliquer, par la combinaison de plusieurs conotoxines.

Les jonctions neuromusculaires, les zones de contact entre les ramifications des nerfs et les fibres musculaires sont les cibles les plus vulnérables et les plus exposées aux venins de cônes. Elles forment des synapses dont

la terminaison nerveuse est l'élément présynaptique et la fibre musculaire l'élément postsynaptique (voir la figure 4). La plupart des conotoxines perturbent la transmission neuromusculaire en agissant sur la terminaison nerveuse ou sur la fibre musculaire.

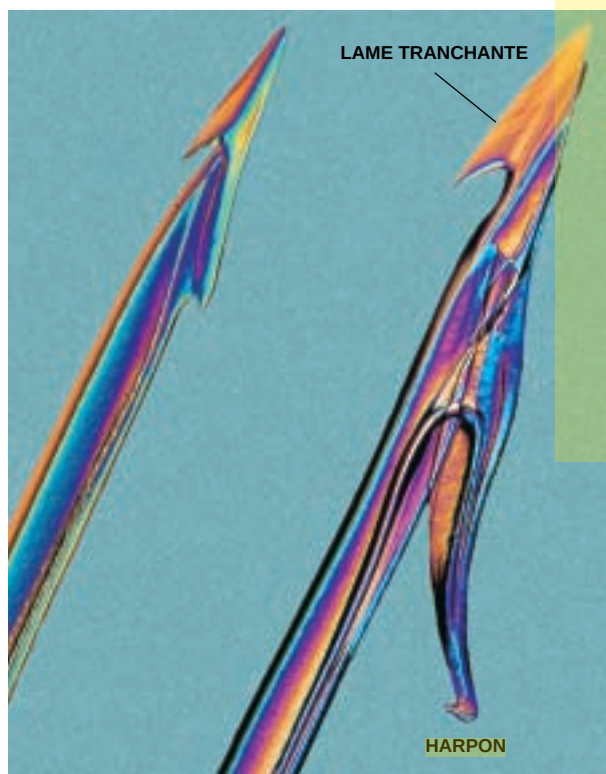
Pêche au harpon et paralysie rigide

Lorsqu'un influx nerveux (potentiel d'action) propagé par un axone arrive à la terminaison nerveuse, celle-ci se dépolarise (une dépolarisation est une perturbation de la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane cellulaire). Cette dépolarisation entraîne l'ouverture transitoire des canaux calcium présynaptiques. L'entrée d'ions calcium dans la terminaison déclenche l'arrimage, puis la fusion, des vésicules contenant de l'acétylcholine (un neuromédiateur) avec la membrane présynaptique. De l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique, et certaines molécules se fixent

sur leurs récepteurs localisés sur la fibre musculaire. Ces récepteurs-canaux sont aussi nommés récepteurs nicotiniques, car la nicotine s'y fixe également. Cette interaction entraîne un changement de conformation de ces récepteurs, qui s'ouvrent, laissant passer simultanément des ions sodium et potassium et, dans une moindre mesure, des ions calcium. Le changement de conductance électrique qui en résulte provoque une dépolarisation locale ; lorsque le seuil d'excitabilité électrique de la fibre musculaire est atteint, des canaux ioniques, localisés sur le muscle squelettique, s'ouvrent. Cette ouverture engendre un potentiel d'action qui se propage le long de la fibre musculaire et active la machinerie de la contraction (voir la figure 4). L'ouverture des canaux qui participent à la transmission neuromusculaire est transitoire ; ainsi, un potentiel d'action qui se propage le long d'un axone donne une seule contraction musculaire.

Baldomero Olivera, de l'Université de l'Utah, a montré que le venin du cône *Conus purpurascens*, un cône qui pêche au harpon, déclenche deux symptômes lorsqu'il est injecté à un poisson : une paralysie rigide et une paralysie flasque. Le premier effet physiologique, la paralysie rigide, encore nommée choc excitotoxique, se caractérise par une tétanie et est assuré par la combinaison d'au moins deux conotoxines, la δ -P₆A et la κ -P₇A. La première (δ -P₆A) agit sur les canaux sodium et la seconde (κ -P₇A) sur les canaux potassium.

La conotoxine δ -P₆A se fixe sur les canaux sodium présynaptiques et en empêche la fermeture. À la jonction neuromusculaire, cette action se manifeste par une forte entrée d'ions sodium dans la terminaison et, par conséquent, par une dépolarisation prolongée de la membrane présynaptique, c'est-à-dire par une augmentation de l'excitabilité membranaire. Or, c'est une dépolarisation de la terminaison nerveuse qui aboutit à l'ouverture des canaux calcium déclenchant la cascade des événements qui aboutissent à la contraction musculaire. La dépolarisation maintenue, sous



3. LES DENTS RADULAIRES sont creuses et ouvertes à leurs deux extrémités, ce qui permet au venin de s'y accumuler et de s'écouler dans la plaie. Longues de quelques dixièmes de millimètre à plus de 20 millimètres, ces dents lacèrent les proies avec la lame tranchante de leur sommet. Elles sont maintenues à l'extrémité du proboscis pendant que la proie est transpercée et ingérée. Les dents radulaires des espèces vermivores et malacophages (par exemple, celles de *Conus textile*, à gauche) sont moins élaborées que celles des espèces piscivores qui « pêchent au harpon », tel *Conus striatus* : leurs dents (à droite) sont pourvues d'un long harpon dont l'extrémité peut être incurvée.

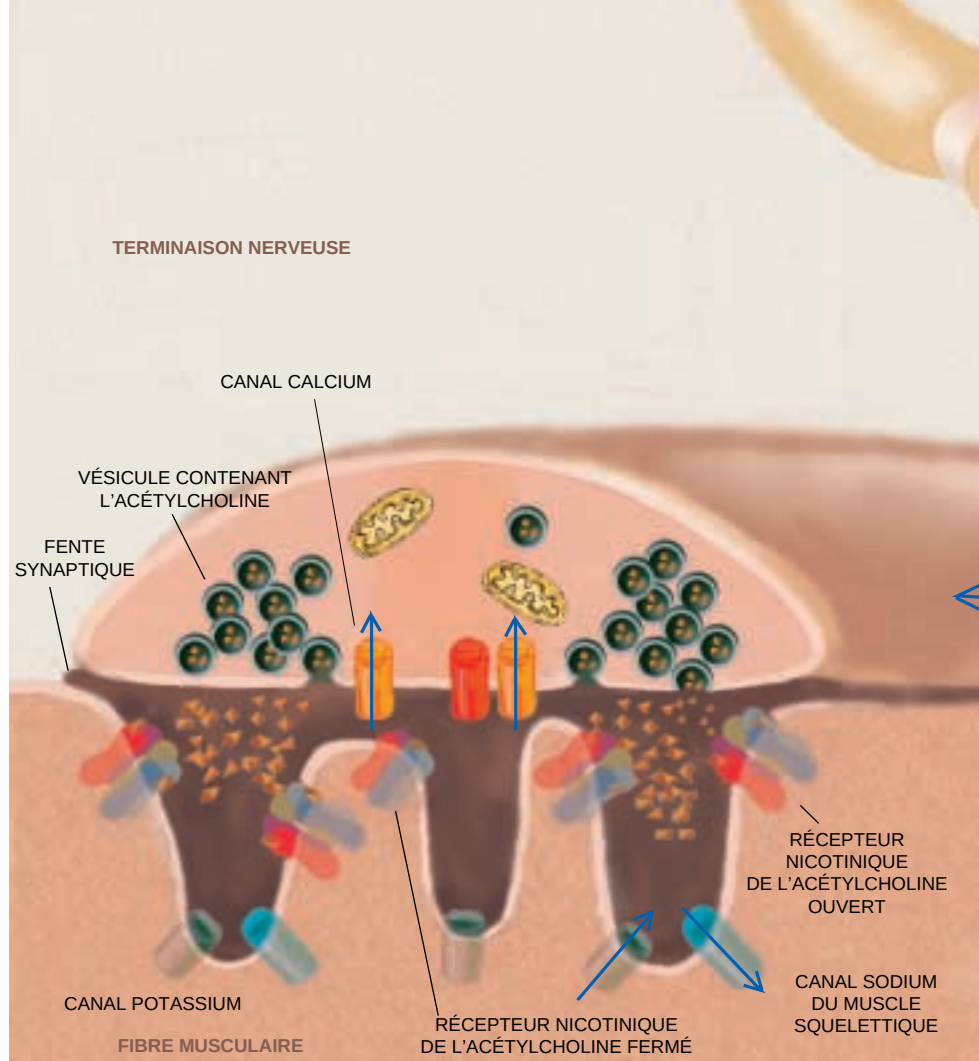
l'action de la δ -P₆A, se traduit par des contractions répétées du muscle. Selon B. Olivera, la κ -P₇A agit en synergie avec la δ -P₆A : la combinaison d'une entrée prolongée d'ions sodium et d'un blocage de la sortie des ions potassium se manifeste par une forte dépolarisation de la membrane des cellules excitables. Cela aboutit à des contractions musculaires répétées qui provoquent une tétanie (paralysie rigide) de la proie.

La paralysie flasque

Le deuxième symptôme provoqué par l'injection du venin de *Conus purpurascens* se caractérise par une paralysie flasque du poisson. Au moins trois toxines agissent en synergie pour bloquer la transmission neuromusculaire : l' α A-P₄A et la ψ -P₃E, qui bloquent toutes les deux des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, et la μ -P₃A, qui bloque les canaux sodium du muscle squelettique. Dans ce cas, les toxines n'agissent plus sur les terminaisons nerveuses (présynaptiques), mais sur les fibres musculaires (postsynaptiques). En empêchant l'acétylcholine de se fixer sur ses récepteurs, les toxines α A-P₄A et ψ -P₃E bloquent la transmission neuromusculaire. Quant à la μ -P₃A, elle inhibe les canaux sodium, bloquant ainsi directement l'émission des potentiels d'action musculaire. Ainsi, l'action simultanée de ces toxines se traduit par un blocage de la contraction musculaire, qui se caractérise par une paralysie flasque.

Comme *Conus purpurascens*, *Conus consors* utilise la technique de la pêche au harpon. Avec l'équipe de Jordi Molgo, au laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, nous avons montré que, dans le venin de *Conus consors*, il existe deux familles de conotoxines : l'une agit au niveau présynaptique en augmentant l'excitabilité des terminaisons nerveuses (l'action se traduit par un choc excitotoxique), et l'autre inhibe la transmission neuromusculaire (il en résulte une paralysie flasque).

À La Rochelle, dans le Laboratoire de synthèses et études des substances naturelles à activités biologiques, le SESNAB, dirigé par Yves Letourneux, nous avons alors isolé, à partir du venin brut de *Conus consors*, trois nouvelles conotoxines : la CcTx, la α -Cn₁A et la α -Cn₁B. La CcTx semble activer sélectivement les canaux sodium de la ter-



minaison, ce qui, par une entrée massive d'ions sodium, augmente l'excitabilité nerveuse. Cette toxine est responsable, du moins en partie, du choc excitotoxique provoqué par le venin brut de *Conus consors* (qui se manifeste par la tétanie des nageoires). Les deux conotoxines α -Cn₁A et α -Cn₁B bloquent les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et participent ainsi à l'inhibition de la transmission neuromusculaire. Ainsi, *Conus consors* et *Conus purpurascens* utilisent deux groupes de toxines. Le premier agit rapidement et tétanise la proie : le poisson est immobilisé jusqu'à l'entrée en action de l'autre groupe de conotoxines qui bloque la transmission neuromusculaire. Par cette « stratégie pharmacologique » et la morphologie élaborée de leurs dents, ces cônes optimisent leurs chances d'immobiliser leurs proies.

La pêche au filet

Le cône le plus étudié, et aussi le plus dangereux, est *Conus geographus* qui a adopté la stratégie de la pêche au filet et non pas celle du harpon. Les premières études de toxicité de son venin

ont été entreprises dès 1962 par R. Endean, de l'Université de Queensland, en Australie, mais ce n'est qu'en 1978 que l'équipe de B. Olivera a isolé la première conotoxine de type α , l' α -G₁. En plus de cette toxine, *Conus geographus* en utilise deux autres (α -G₁A, α -G₂), trois conotoxines de type μ (μ -G₃A, μ -G₃B et μ -G₃C), qui bloquent sélectivement les canaux sodium du muscle squelettique, et une conotoxine de type ω (ω -G₆A) qui inhibe les canaux calcium présynaptiques. Cette dernière conotoxine empêche donc la libération d'acétylcholine qui se produit, normalement, après l'entrée d'ions calcium. Ces conotoxines agissent en synergie afin de bloquer la transmission neuromusculaire.

La stratégie de *Conus geographus*, qui ne paralyse ses proies qu'après les avoir piégées par la bouche, ne nécessite pas de toxines telles que δ -P₆A, κ -P₇A ou CcTx. En revanche, l'équipe de B. Olivera a récemment identifié dans le venin de *Conus geographus* trois autres toxines qui agissent spécifiquement sur le système nerveux central, et non pas sur la jonction neuromusculaire : la σ -G₈A, la conantokine-G et la contulakine-G.