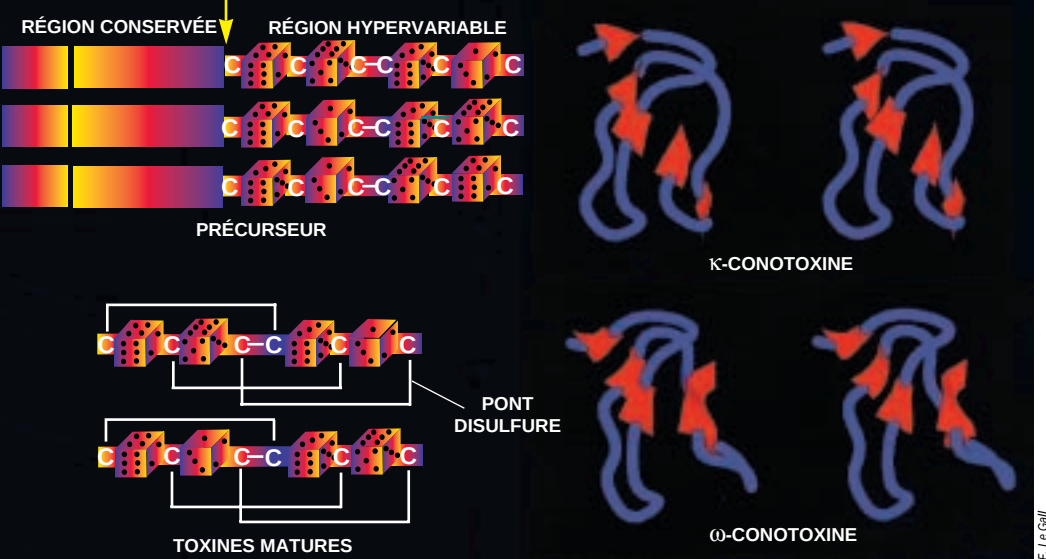




5. LE PRÉCURSEUR DES CONOTOXINES est constitué d'une région conservée et d'une autre qui correspond à la séquence des toxines. Ces dernières renferment un arrangement d'acides aminés cystéine conservé (C- C- CC- C- C) et des séquences d'acides aminés (symbolisées par les dés) «hypervariables» (en haut à gauche). Les conotoxines matures sont obtenues après coupure du précurseur (à l'endroit de la flèche). Elles se replient alors par formation de ponts disulfure, qui s'établissent entre atomes de soufre des résidus cystéine (traits blancs, en bas, à gauche). On observe la structure tridimensionnelle de deux familles de conotoxines sur les images stéréographiques (à droite) ; pour les visualiser, on doit approcher la revue des yeux sans essayer d'accommoder, puis la reculer lentement, sans jamais chercher à obtenir une image nette.

Les applications thérapeutiques

Beaucoup de substances naturelles sont potentiellement utilisables comme agents thérapeutiques, mais la plupart d'entre elles n'ont pas une spécificité suffisante pour leur récepteur cible ; ce manque de spécificité est responsable d'effets secondaires indésirables. Les pharmacologues recherchent de nouvelles substances plus spécifiques. Dans ce contexte, les peptides des venins de cônes, parce qu'ils ont cette propriété, permettent l'étude de récepteurs et de canaux ioniques, cibles potentielles dans le traitement de nombreuses pathologies.

La plupart des conotoxines agissant sur le récepteur nicotinique empêchent l'acétylcholine de se lier à l'un ou l'autre des deux sites récepteurs de l'acétylcholine. Ce récepteur est constitué de cinq sous-unités qui forment un canal ; les sites de liaison du neuro-médiateur sont localisés aux interfaces des sous-unités α/γ , et α/δ . Lorsque deux molécules de neuro-médiateur se fixent sur ces sites, la protéine-canal change de conformation et s'ouvre. La spécificité d'interaction des conotoxines avec le récepteur nicotinique est illustrée par la conotoxine α -G₁ qui se lie uniquement sur le site récepteur situé à l'interface des sous-unités α et γ du récepteur nicotinique du muscle squelettique.

De surcroît, certaines conotoxines agissent sélectivement et avec une forte

affinité sur les récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine, récepteurs constitués de sous-unités différentes de celles des récepteurs du muscle squelettique. Un autre exemple est celui des conotoxines de type μ . Ainsi, la μ -G₃A bloque spécifiquement les canaux sodium du muscle squelettique sans aucune affinité pour ceux du système nerveux central. Au contraire, la μ -P₃A, qui a le même motif cystéine, inhibe aussi les canaux sodium de neurones de rat. Ainsi, ces deux conotoxines de type μ sont des outils de choix pour les biologistes qui étudient la pharmacologie des différents types de canaux sodium. De la même façon, les ω -conotoxines qui sont spécifiques de certains types de canaux calcium ont été largement utilisées pour la caractérisation des fonctions physiologiques de ces canaux.

Parce qu'elles sont très spécifiques, ces ω -conotoxines ont des applications thérapeutiques. Ainsi, l'accumulation excessive de calcium intracellulaire est en partie responsable de la dégénérescence neuronale après une ischémie cérébrale (une insuffisance d'oxygénation après un accident vasculaire cérébral notamment). Certaines conotoxines de type ω , en inhibant des canaux calcium, sont efficaces sur des modèles expérimentaux d'ischémie chez l'animal : la conotoxine ω -M₇A prévient la destruction des neurones, même quand elle est injectée plusieurs heures après un choc ischémique provoqué.

Par ailleurs, ces canaux calcium sont abondants dans la moelle épinière, là où arrivent les terminaisons des fibres nociceptives (les fibres nerveuses associées à la douleur). L'administration, dans la moelle épinière de rat, de la conotoxine ω -M₇A supprime la douleur (l'effet observé est proportionnel à la dose administrée). Son efficacité est notablement supérieure à celle des opioïdes et la tolérance vis-à-vis de la conotoxine ω -M₇A n'augmente pas. Des tests cliniques sur l'homme ont été entrepris aux États-Unis : l'activité analgésique de cette conotoxine ne s'accompagne pas d'effets secondaires indésirables. La conotoxine ω -M₇A est la première molécule issue des venins de cônes à entrer dans la dernière phase d'essais cliniques. D'autres peptides de venins de cônes, également à l'étude, inhibent les convulsions qui accompagnent les crises d'épilepsie : c'est le cas des conantokines spécifiques des récepteurs NMDA du glutamate.

Six cents espèces de Conidae, une centaine de peptides par espèce : une multitude de substances thérapeutiques potentielles !

Frédéric LE GALL, docteur en neurobiologie, travaille au Laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette. Philippe FAVREAU travaille au Laboratoire de synthèses et études des substances naturelles à activités biologiques de l'Université de La Rochelle, où Georges RICHARD est professeur au Laboratoire de biologie et environnement marins.

B.M. OLIVERA, *Conus Venom Peptides, Receptors and Ion Channel Targets and Drug Design : 50 Millions Years of Neuropharmacology*, in *Molecular Biology of the Cell*, vol. 8, pp. 2101-2109, 1997.

F. LE GALL et al., *The Strategy Used by some Piscivorous Cone Snails to Capture their Prey : the Effects of their Venoms on Vertebrates and on Isolated Neuromuscular Preparations*, in *Toxicon*, n° 37, vol. 7, pp. 985-998, 1999.

P. FAVREAU et al., *Biochemical Characterization and NMR Structure of Novel Conotoxins Isolated from the Venom of Conus Consors*, in *Biochemistry*, n° 38, vol. 19, pp. 6317-6326, 1999.

F. LE GALL et al., *A new Conotoxin Isolated from Conus Consors Venom that Discriminates between Nerve and Muscle Voltage-Gated Sodium Channels*, in *European Journal of Neuroscience*, 1999 (à paraître).