

LES AUTEURS



César MATTEI
est maître de conférences
au sein du Laboratoire
Récepteurs et canaux ioniques
membranaires, à l'Université
d'Angers.

Frédéric A. MEUNIER
est directeur de recherche
à l'Institut du cerveau
du Queensland, à l'Université
du Queensland en Australie.

✓ À ÉCOUTER

Jeudi 8 mars 2012, César Mattei
reviendra sur le double visage
de la toxine botulique
dans la partie « Actualités »
de l'émission **La marche
des sciences**, sur *France Culture*
de 14h à 15h.
www.franceculture.com

✓ BIBLIOGRAPHIE

K. A. Foster, **Engineered toxins :
new therapeutics**, *Toxicon*, vol. 54,
pp. 587-592, 2009.

B. Poulain *et al.*, **How do
the botulinum neurotoxins block
neurotransmitter release :**
from botulism to the molecular
mechanism of action,
The Botulinum J., vol. 1,
pp. 14-87, 2008.

R. Jahn, **A neuronal receptor
for botulinum toxin**, *Science*,
vol. 312, pp. 540-541, 2006.

P. G. Foran *et al.*, **Getting muscles
moving again after botulinum
toxin : novel therapeutic
challenges**, *Trends Mol. Med.*,
vol. 9, pp. 291-299, 2003.

S. S. Aron *et al.*, **Botulinum toxin
as a biological weapon. Medical
and public health management**,
JAMA, vol. 285, pp. 1059-1070,
2001.

E. J. Schantz et E. A. Johnson,
**Properties and use of botulinum
toxin and other microbial
neurotoxins in medicine**, *Microbiol.
Rev.*, vol. 56, pp. 80-99, 1992.

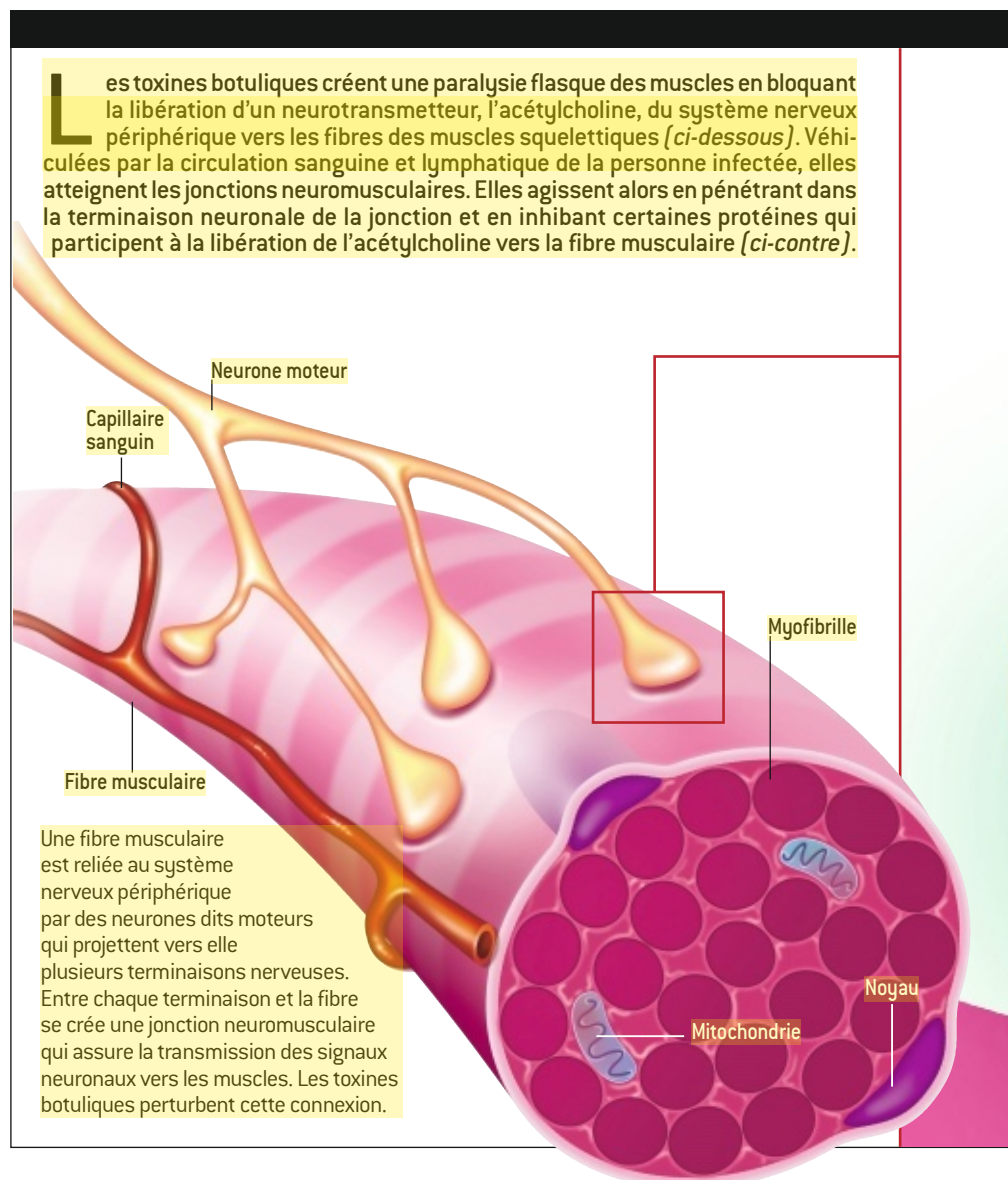
de la toxine tétanique, responsable du téta-
nos, à une exception notable près : la toxine
tétanique n'agit pas directement sur le
motoneurone, mais en amont de celui-ci,
en bloquant la sécrétion d'un neurotrans-
metteur au niveau de la moelle épinière.

L'identification des différentes cibles
des toxines n'a commencé qu'au début des
années 1990. Les récepteurs des toxines
botuliques, en particulier, ont été identi-
fiés récemment, notamment par l'équipe
d'Edwin Chapman, de l'Université du Wis-
consin, aux États-Unis. Les toxines se
lient en réalité à deux types de récep-
teurs. Les premiers, de faible affinité,
sont des glycolipides membranaires nom-
més gangliosides, spécifiques des termi-
naisons nerveuses. Le second, de moyenne
affinité, est une protéine membranaire : la
protéine SV2 (*Synaptic Vesicle Protein*) pour

les toxines botuliques A et E, et la synap-
totagmine pour la toxine botulique B (en
temps normal, la synaptotagmine est impli-
quée dans la libération de l'acétylcho-
line ; le rôle de la protéine SV2 est à préciser).
Fixées à leurs récepteurs par leur chaîne
lourde, les toxines sont internalisées dans
une vésicule synaptique.

Signaux interrompus vers les muscles

La chaîne légère toxique sort alors de la
vésicule synaptique grâce à un change-
ment de conformation de la chaîne lourde
qui intervient lors de la maturation de
la vésicule synaptique. La vésicule subit
une acidification de son contenu (par
influx de protons dans la vésicule à tra-
vers une pompe à protons, une protéine



membranaire qui laisse entrer les protons). Cette acidification change la conformation de la chaîne lourde, qui forme alors un pore dans la membrane de la vésicule, à travers lequel la chaîne légère transite pour gagner le milieu intracellulaire, le cytoplasme.

Les conditions réductrices qui règnent dans le cytoplasme (peu d'oxygène) permettent à la chaîne légère de se détacher de la chaîne lourde. Au début des années 1990, l'équipe de Cesare Montecucco, de l'Université de Padoue, en Italie, puis d'autres, ont montré que la chaîne légère clive alors des protéines dites SNARE, qui assurent l'exocytose des vésicules synaptiques, c'est-à-dire la libération, hors du neurone, de leur contenu – l'acétylcholine – par fusion des vésicules avec la membrane neuronale.

En temps normal, ancrées soit dans les vésicules synaptiques, soit dans la membrane neuronale, les protéines SNARE s'assemblent en un complexe qui rapproche les membranes vésiculaire et neuronale, ce qui déclenche leur fusion. C'est cette étape que les toxines bloquent. Chaque sérotype de toxine botulique clive une (parfois deux) de ces protéines SNARE. Les toxines botuliques A, C et E clivent SNAP-25, une protéine de la membrane neuronale, alors que les toxines botuliques B, D, F et G coupent la synaptobrevine, une protéine de la vésicule synaptique. Enfin, la toxine botulique C coupe aussi la syntaxine, une protéine de la membrane neuronale. Dans ces trois cas, le résultat est identique : les vésicules synaptiques ne peuvent fusionner avec la membrane neuronale. L'acétylcholine

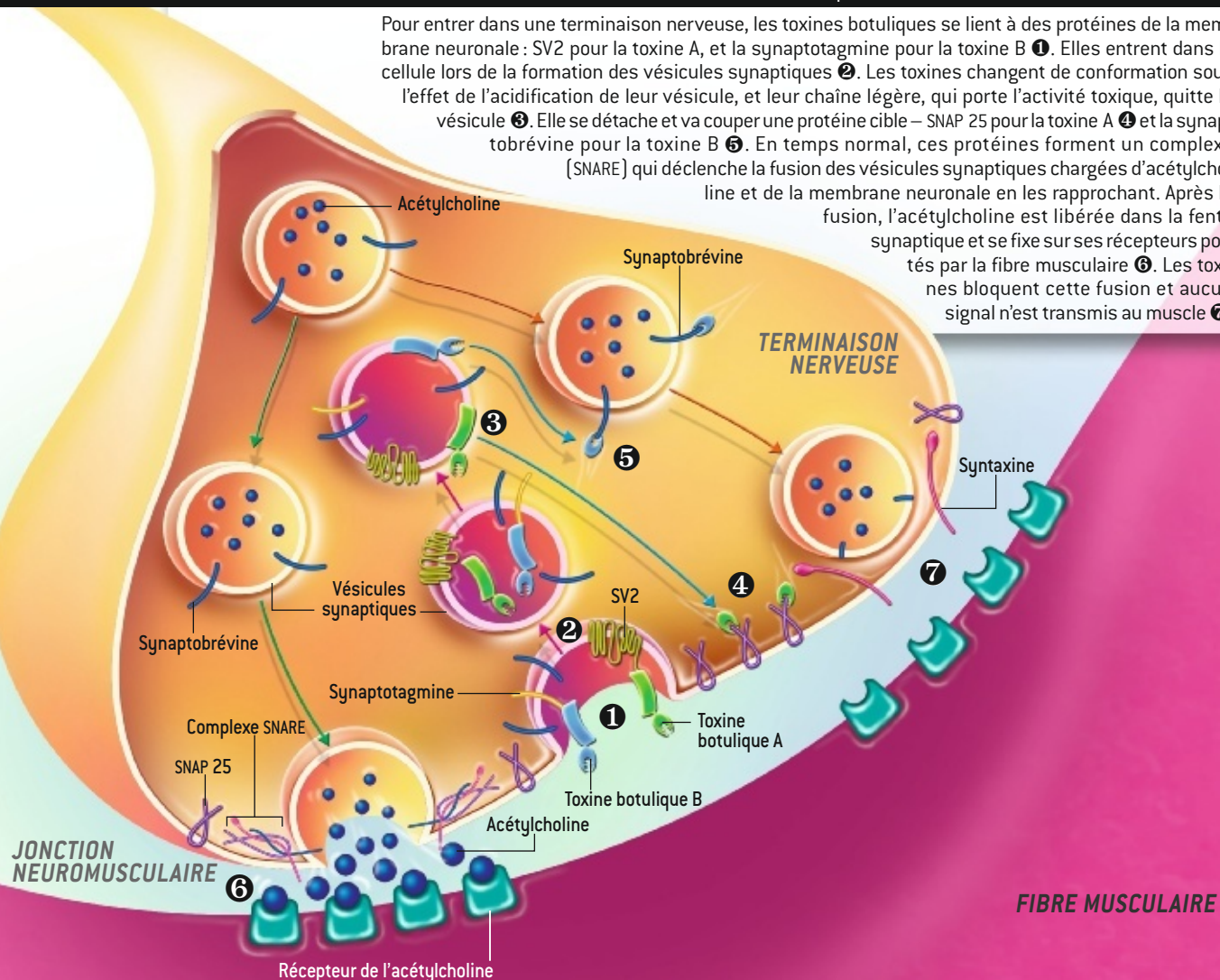
n'est donc pas libérée et le muscle ne peut se contracter.

Cet effet paralysant des toxines botuliques est responsable de leur toxicité dans les cas de botulisme. Mais ce qui est original avec ces molécules, c'est qu'elles sont aussi utilisées en médecine pour corriger des dysfonctionnements dans plusieurs maladies.

De façon générale, les toxines botuliques A et B – les deux seules utilisées en médecine sur les sept sérotypes – sont indiquées dans un nombre croissant de phénomènes physiopathologiques. La formulation médicale de ces toxines – dosage, sérotype utilisé – varie en fonction de la pathologie considérée. L'injection de toxine botulique est pratiquée localement pour relaxer un groupe musculaire trop stimulé par des neurones moteurs : la toxine

LE MÉCANISME D'ACTION DES TOXINES BOTULIQUES

Pour entrer dans une terminaison nerveuse, les toxines botuliques se lient à des protéines de la membrane neuronale : SV2 pour la toxine A, et la synaptotagmine pour la toxine B ①. Elles entrent dans la cellule lors de la formation des vésicules synaptiques ②. Les toxines changent de conformation sous l'effet de l'acidification de leur vésicule, et leur chaîne légère, qui porte l'activité toxique, quitte la vésicule ③. Elle se détache et va couper une protéine cible – SNAP 25 pour la toxine A ④ et la synaptobrevine pour la toxine B ⑤. En temps normal, ces protéines forment un complexe [SNARE] qui déclenche la fusion des vésicules synaptiques chargées d'acétylcholine et de la membrane neuronale en les rapprochant. Après la fusion, l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et se fixe sur ses récepteurs portés par la fibre musculaire ⑥. Les toxines bloquent cette fusion et aucun signal n'est transmis au muscle ⑦.



Christelle Forzale