

Conotoxine

Das Gift der Kegelschnecken



Fredrik Holz & Gabriele Al-Hassan
Universität zu Köln

Biochemische Ursachen Neuraler Krankheiten

Gliederung

- ▶ Allgemeines
- ▶ Eigenschaften von Conopeptiden
- ▶ Verschiedene Conotoxine und ihre Wirkmechanismen
- ▶ Therapeutischer Nutzen und pharmakologische Bedeutung
- ▶ Forschung und Einsatzgebiete
- ▶ Take Home Message

Allgemeines

- ▶ Gattung Conus zum Stamm der Weichtiere (Molluscae) gehörend
- ▶ Über 600 anerkannte marine Arten (1364 verschiedene Exemplare gelistet)
- ▶ Artenreichste Gattung der Familie der Kegelschnecken
- ▶ Bekannt durch ihr schönes Gehäuse
- ▶ Tropischen und subtropischen Meeren
- ▶ Verschiedene Lebensräume
- ▶ → Sand, Korallen etc.
- ▶ getrennt geschlechtlich (Begattungsakt)
- ▶ Sind räuberisch
- ▶ → Jagen mit ihrem Gift

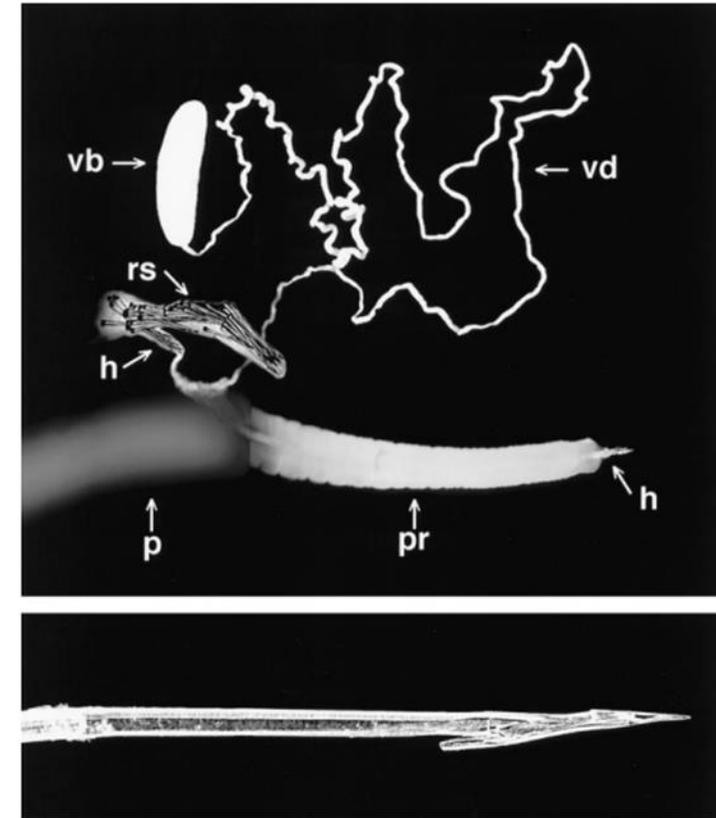
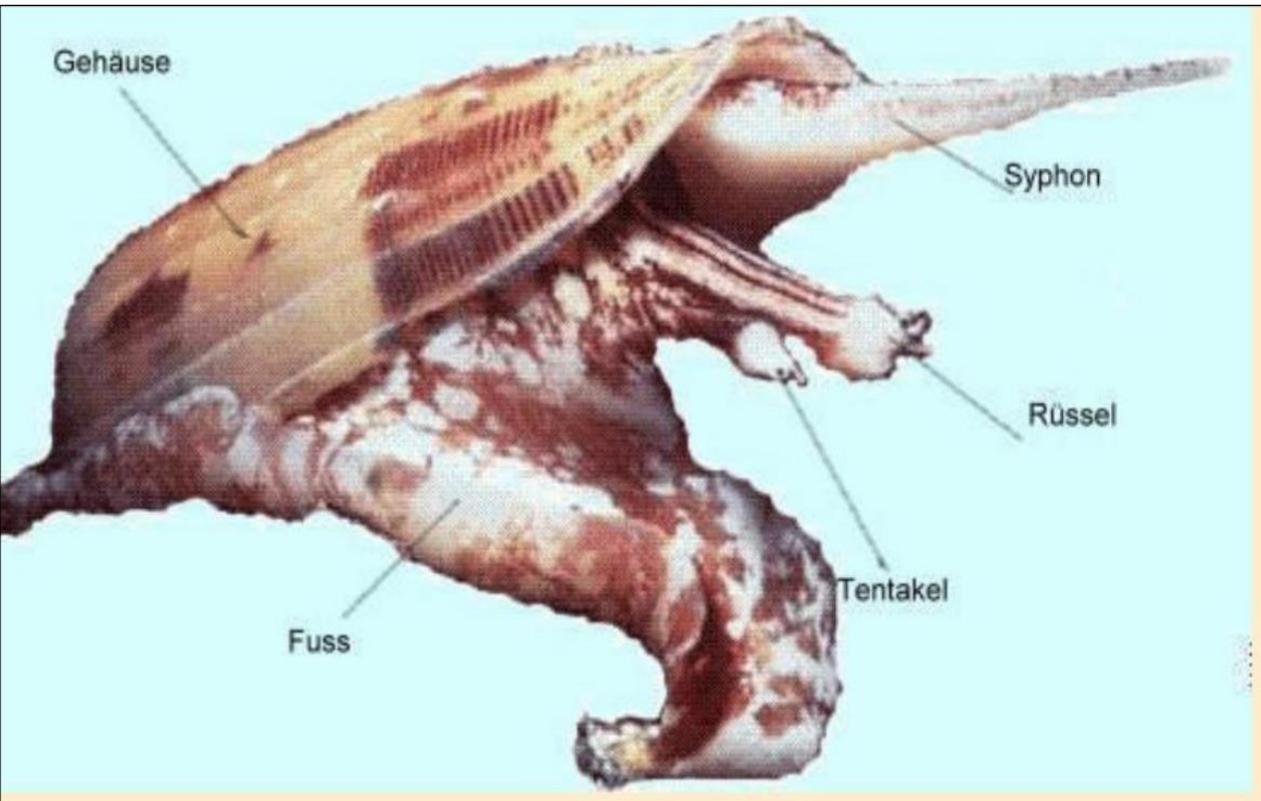
Verschiedene Gehäuse/Ernährungsformen



→Piscivor: ernähren sich von Fischen

→molluskivor: ernähren sich von Würmern und Schnecken (auch der eigenen Art)

Aufbau und Giftapparat (Conus purpurascens)



- Vb: Giftkolben
- Vd: Giftkanal
- Rs: Radulasack
- H : Harpunenartige Zähne
- P : Rachen
- Pr: Rüssel

Figure 2. The venom apparatus and harpoon-like tooth of *Conus purpurascens*. Upper panel, a representation of the venom apparatus of *C. purpurascens*. The venom apparatus in all cone snails comprises: vb, a venom bulb which pushes the venom out; vd, the venom duct where the venom is actually made and stored; rs, a radula sac where the harpoon-like teeth are stored; h, harpoon-like teeth; p, pharynx; pr, proboscis, which is used to deliver the harpoon and venom to the prey. The radula sac has been shown in cross-section, to make the harpoons visible. Each harpoon is used only once; in the radula sac they are found in various stages of assembly. Lower panel, a close-up electron micrograph of a single harpoon-like tooth. Venom is ejected through the tooth.

Schaubild der Nahrungsaufnahme

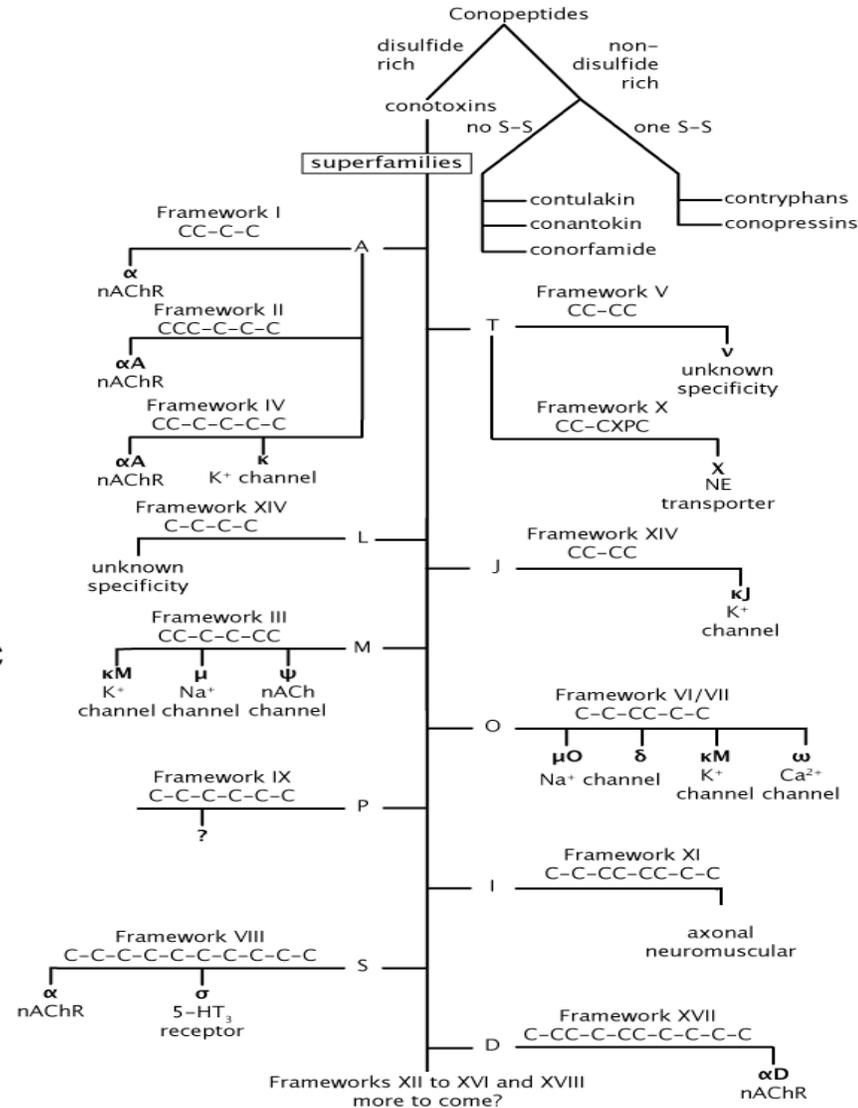
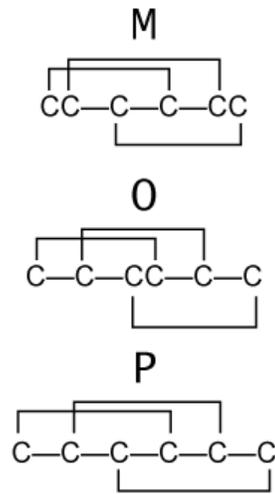
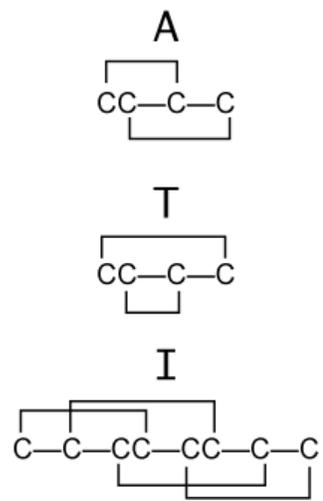
Fig. 1 *Conus purpurascens* hunting a clown fish. The snail stings the fish with a harpoon like tooth, which is hollow and barbed and held at the tip of the proboscis. Upon venom injection (*upper right*) the fish is immobilized within less than a few seconds (*lower left*) and engulfed by the snail (*lower right*; originally from Terlau et al. 1996)



Eigenschaften von Conopeptiden

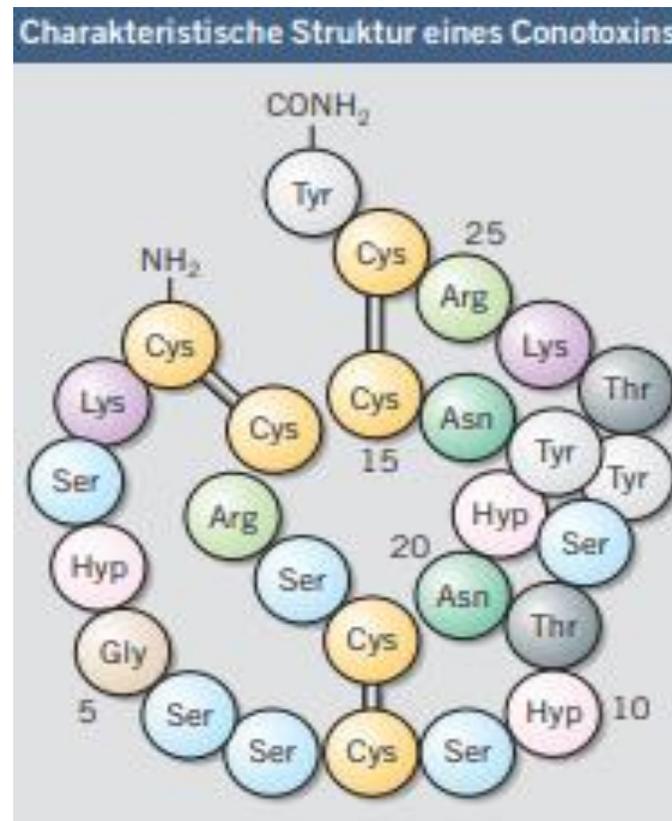
- ▶ Kleine Peptide die genetisch kodiert sind
- ▶ Meist zwischen 10-30 Aminosäuren (AS) lang, gab aber welche bis 60 AS
- ▶ Charakteristisch ist der Cysteingehalt
- ▶ Verschiedene Klassen von Conopeptiden
 - ▶ 1. Disulfidreiche & 2. nicht-disulfidreiche Peptide
 - ▶ Definiert im Unterschied ihrer Cystein-Konnektivität
- ▶ Disulfidbindungen maßgeblich an Struktur beteiligt
- ▶ Beispiele für Conotoxine:
 - ▶ ω -Conotoxine, μ O-Conotoxine, K-Conotoxine, δ -Conotoxine, etc.
 - ▶ Bis zu 200 verschiedene Einzelpeptide
- ▶ Blitzschlagkabale & Motorkabale
- ▶ Für Menschen ggf. tödlich, kein Antiserum

Cystein-Gerüste für charakterisierte Superfamilien



Verschiedene Conotoxine

- ▶ 27 Aminosäuren
Cystein über 3 Disulfidbrücken gekoppelt
- ▶ Nerven und Bewegungsapparat:
 - α: Inhibitoren von nAChRezeptoren;
 - ω: Inhibitoren von spannungsabhängigen Kalziumkanälen
 - K: Inhibitoren von spannungsabhängigen Kaliumkanälen
 - μ: Inhibitoren von spannungsgesteuerten Natriumkanälen
 - δ: Verzögerer der Aktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen



α -Conotoxin

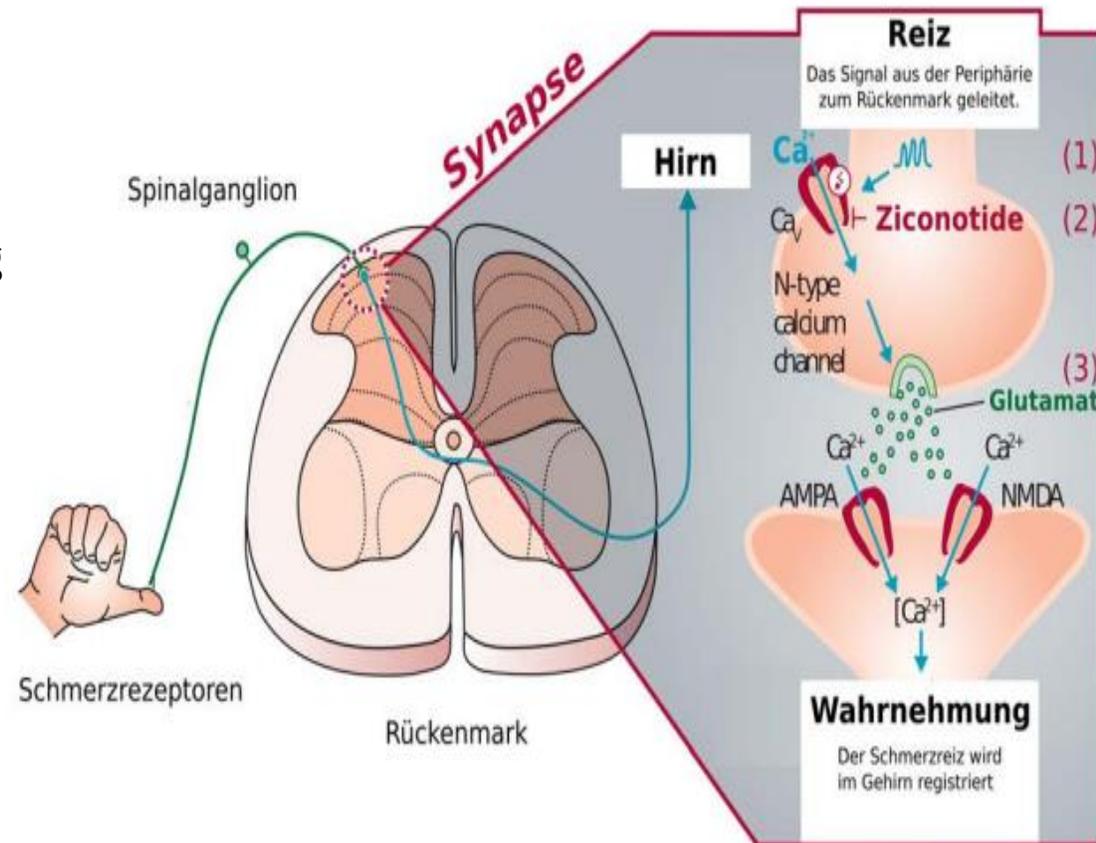
- ▶ Interagieren mit nikotinischen Acetylcholinrezeptoren
- ▶ Conotoxin bindet an Acetylcholinrezeptor
- ▶ Keine Bindung durch Acetylcholin möglich
- ▶ Signalweitergabe gestört

ω -Conotoxin

- ▶ Haben eine hohe Spezifität
- ▶ Interagieren mit spannungsgesteuerten N-Typ Calcium-Kanälen
- ▶ Inhibiert durch Bindung an diesen Kanal
- ▶ Kein Calcium-Einstrom in die Synapse, keine Ausschüttung von Glutamat
- ▶ Verhindert die Neurotransmitter-ausschüttung in den synaptischen Spalt
- ▶ →Somit keine Signalweiterleitung
- ▶ Z.B. Schmerzweiterleitung → Therapeutischen Nutzen

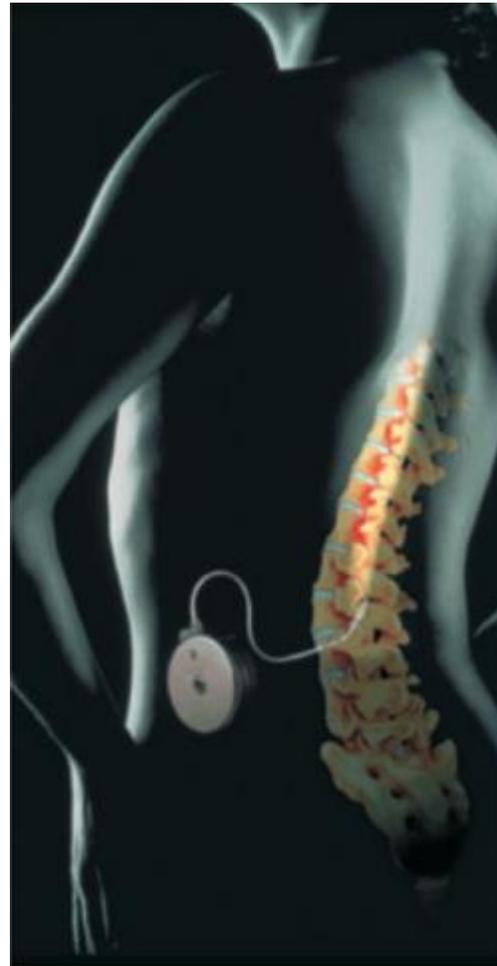
Schmerzleitung

Ziconotide hemmt den Calciumkanal
keine Ausschüttung von Glutamat
keine Schmerzweiterleitung zum Gehirn



ω -Conotoxin als Therapeutikum Ziconotide (Prialt)

- ▶ Hochwirksam gegen Schmerzen
- ▶ 1000-fache Schmerzlinderung gegenüber Morphinen
- ▶ Keine Abhängigkeit
- ▶ Über Schmerzpumpe intrathekal
- ▶ Dosierung schmerzabhängig
- ▶ z.B. 6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$



Ziconotid (Prialt)

- ▶ Forschungskosten hoch
- ▶ Verabreichung über Schmerzpumpe ins Rückenmark
- ▶ Nebenwirkungen: Vergesslichkeit
 - ▶ Sensibilitätsstörungen
 - ▶ Atemlähmung
 - ▶ Suizidgefahr gesteigert
 - ▶ Kostenintensive Behandlung
 - ▶ → führt oft zu Therapieabbruch
- ▶ Patientenabhängige Dosierung
- ▶ Schmerzlinderung länger als der Verbleib im Körper
- ▶ keine Abhängigkeit

Neue Therapieansätze

- ▶ Andere Conotoxine in klinischer Prüfung
 - ▶ Neuropharmaka (Epilepsie, Parkinson, Alzheimer)
 - ▶ Insulintherapie Typ1 Diabetis
 - ▶ Cardioprotektion
 - ▶ Canciogene Schmerzen
 - ▶ Postoperative Schmerzen
 - ▶ ...

Biotechnologische Herstellung von Conopeptiden

- ▶ Über Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS, Festphasenpeptidsynthese) hergestellt
- ▶ Gut geeignet für die Synthese von bis zu 30 AS langen Peptiden
- ▶ Nur in geringen Mengen erhältlich (500 µg kosten ca. 600,- €)
- ▶ Längere Peptide mit prokaryotischer/eukaryotische Expressionssysteme gewonnen

Take Home Message

- ▶ Verschiedene Conotoxine
- ▶ Meist 10-30 AS lang
- ▶ Hohe Spezifität
- ▶ → Spannungsabhängige Calciumkanäle
- ▶ → Nikotinische Acetylcholinrezeptoren
- ▶ → Großes Interesse der Medizin in Forschung und Herstellung
- ▶ → Ein Conotoxin wird bereits verwendet gegen chronische Schmerzen (Analgetikum)
- ▶ Falls vergiftet unmittelbar behandeln lassen

Quellen

- ▶ Toxins from cone snails: properties, applications and biotechnological production, Stefan Becker & Heinrich Terlau
- ▶ Structural and Functional Analyses of Cone Snail Toxins, Harry Morales Duque & Simoni Campos Dias & Octavio Luiz Franco
- ▶ <https://de.wikipedia.org/wiki/Conotoxine>
- ▶ <https://www.mpg.de/853982/forschungsSchwerpunkt>
- ▶ https://de.wikipedia.org/wiki/K%C3%B6niglicher_Kegel
- ▶ [Killer Cone Snails – YouTube](#) (Hakai Magazine Alain Kohn) (Film)
- ▶ <http://conchology.be> von “Hardy’s Internet Guide to Marine Gastropods”- Conidae Coninae-
- ▶ Forschung Aktuell; Forschung Frankfurt 2/2005 Dr. Silke Käuferstein
- ▶ Conoserver.org
- ▶ biologie-seite.de-biologie-conotoxine mit Link zum Conoserver / Biologie in unserer Zeit Nr.3 32. Jg. 2002
- ▶ Uni Jena [“Der Schmerz“](#) | [Ausgabe 5/2021](#)

Anhang

- ▶ <https://www.youtube.com/watch?v=jYMjLgPFSso>

Genus conus (Conodae)

<https://www.youtube.com/watch?v=I2kbdI1P2PI>

<https://www.youtube.com/watch?v=jYMjLgPFSso>