

Die Gifte der Kegelschnecken

Leitsubstanzen für neue Medikamente

Die Ozeane – so scheint es – bergen eine schier unerschöpfliche Quelle an pharmakologisch aktiven Wirkstoffen. Der Grund: Unter dem Meeresspiegel spielt sich ein erbarmungsloser Überlebenskampf ab. Doch ist es nicht die schnelle Flucht, der dicke Panzer oder die perfekte Tarnung, mit der sich Pflanzen und Tiere schützen, sondern es sind die unterschiedlichsten bioaktiven Substanzen, die sie zur Verteidigung, zum Schutz vor dem Überwachsen durch andere Organismen und gegen Infektionen einsetzen. Für die neuropharmakologische Forschung und für die Entwicklung neuartiger therapeutischer Wirkstoffe sind diese spezialisierten Moleküle von großem Interesse. So sind Toxine aus dem Gift der Kegelschnecke zum Vorbild für eine neue Generation von Medikamenten geworden, auf die vor allem in der Schmerztherapie große Hoffnungen gesetzt werden. Sie sollen effektiver und mit einer deutlich verringerten Gefahr der körperlichen Abhängigkeit wirken, so die hoch gesteckten Erwartungen der Wissenschaftler, die weltweit an ihrer Erforschung arbeiten; ein Wirkstoff dieser Substanzklasse steht in den USA kurz vor der Markteinführung.

Langsam, aber tödlich

Conus magus, *Conus geographus*, *Conus textile* **1** – dies sind nur einige der mehr als 500 verschiedenen Kegelschnecken, die in den Korallenriffen tropischer Meere zu Hause sind. Sie sind zwar langsam, können aber trotzdem schnelle und wendige Fische erbeuten. Zum Beutefang setzen alle Kegelschnecken einen prinzipiell gleich aufgebauten Giftapparat ein **2**. Dieser besteht im Wesentlichen aus drei Teilen: der Giftblase, der Giftdrüse und dem Radulasack. Die Giftblase, das größte Organ des Giftapparats, dient nicht der Giftspeicherung, sondern scheint eher als Pumpe zu funktionieren, die das Gift aus der Drüse herauspresst. Die Giftdrüse stellt sich als Schlauch unterschiedlicher Länge (wenige Zentimeter bis zu einem halben Meter) dar, der



sich zum Pharynx (Schlund) hin öffnet. Dort mündet auch der Radulasack (Zahnbildungstasche), eine sackförmige Ausstülpung, in der sich die umgewandelten Radulazähne **3** befinden. Letzteres sind eingerollte Chitinblättchen, die zu einem hohlen, mit Widerhaken versehenen Pfeil ausgebildet sind, dessen Länge von einigen Millimetern bis zu einem Zentimeter reicht. Wenn benötigt, wird ein Pfeil aus dem Radulasack in den Pharynx befördert und dort mit Gift gefüllt. Schwimmt ein Fisch vorbei, wird durch Kontraktion der Schlundmuskulatur ein solcher mit Gift gefüllter Pfeil abgeschossen, der den Fisch binnen Sekunden lähmt. Nun hat die Schnecke Zeit, ihr Opfer langsam in den großen Schlund zu ziehen und im Inneren zu verdauen. Die Überwältigung des im Vergleich zur Schnecke großen und

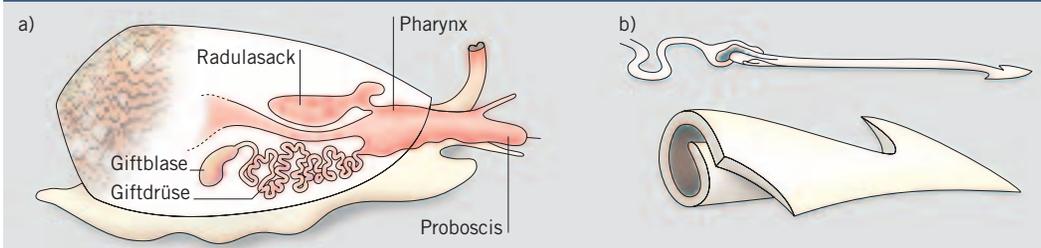
sehr agilen Fisches setzt ein äußerst aktives Gift voraus, das in Sekunden wirkt und durch eine rasche Lähmung die Flucht des Fisches verhindert.

Toxine der Kegelschnecken: Kleine, hoch wirksame Peptide

Die Gifte der Kegelschnecken enthalten relativ kleine basische Peptide, die auch als Conotoxine bezeichnet werden. Sie stellen in der Regel eine Kette aus 13 bis 30 Aminosäuren dar **4**, die durch Disulfidbrücken intramolekular stabilisiert sind. Ein charakteristisches strukturelles Merkmal dieser Toxine ist ihr konserviertes Cystein-Muster. Basierend auf diesem Cystein-Muster und der Signalsequenz lassen sich Conotoxine in verschiedene Superfamilien einteilen. Mitglieder einer Toxin-Familie besitzen zwar ein charakteristi-

1 Die Kegelschnecke (*Conus textile*) auf der Lauer. Kegelschnecken leben in subtropischen und tropischen Gewässern. Dort findet man sie im seichten wie im tiefen Wasser auf sandigem Untergrund, meist in der Nähe von Korallenriffen. Ihre hochaktiven Gifte bilden die Grundlage zur Entwicklung neuer Arzneimittel.

Schematische Darstellung des Giftapparats einer Kegelschnecke

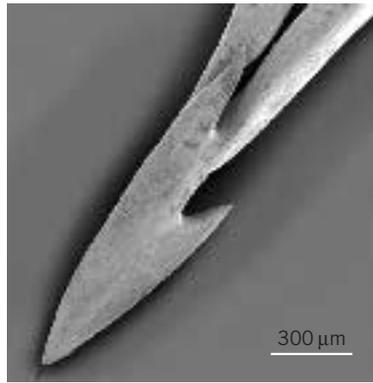


2 Das Gift wird im schlauchförmigen Giftkanal gebildet (a). Die im Radulasack befindlichen, pfeilförmigen Radulazähnen werden in den Pharynx (Schlund) transportiert, hier mit Gift gefüllt und mit hohem Druck aus dem Proboscis (Schlundrohr) in das Beutetier geschossen (b). Jeder Zahn ist ein eingerolltes Chitinblättchen und stellt einen mit Widerhaken versehenen hohlen Pfeil dar.

3 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines pfeilartigen Radulazahns der Kegelschnecke *Conus textile*.

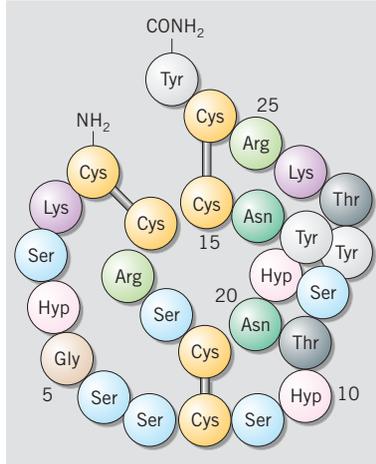
ches Cystein-Muster sowie eine hoch konservierte Signalsequenz, unterscheiden sich aber oftmals in ihrer biologischen Aktivität beziehungsweise Spezifität. Dank ihrer geringen Molekülgröße werden die Toxine im Körper des Beutetiers rasch an ihre Zielorte transportiert: Rezeptoren und Ionenkanäle.

Im Nervensystem lösen so genannte δ -Conotoxine und κ -Conotoxine durch eine Aktivierung von Natriumkanälen und die Blockie-



4 Eine Kette von 27 Aminosäuren ist intramolekular durch drei Disulfidbrücken verknüpft und bildet ein sehr stabiles ω -Conotoxin.

Charakteristische Struktur eines Conotoxins

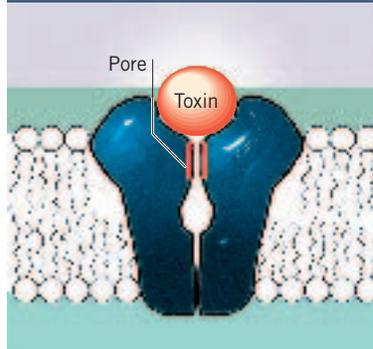


5 Der Kaliumkanal besteht aus insgesamt vier Untereinheiten, von denen nur zwei schematisch dargestellt sind.

zung von Kaliumkanälen 5 verstärkt Aktionspotenziale (siehe Reizweiterleitung im Nervensystem »Jederzeit leicht erregbar«, Seite 53) in den Motoneuronen (Nervenzellen zur Kontrolle der Muskulatur) aus. Die Wirkung gleicht einem elektrischen Schock: Das Beutetier erstarrt in einem Muskelkrampf, es wird bewegungsunfähig. Eine weitere Wirkung dieser Toxine ist die Unterbrechung der Signalübertragung an der Synapse: ω -Conotoxine, Antagonisten von Kalziumkanälen, verhindern die Ausschüttung des Nervenzellbotenstoffs Acetylcholin; α -Conotoxine besetzen, ähnlich dem Pfeilgift Curare, die Acetylcholinrezeptoren auf der postsynaptischen Membran und verhindern die Fortleitung der Erregung auf den Muskel. μ -Conotoxine blockieren die Natriumkanäle der Muskelmembran, wodurch die Entstehung eines Aktionspotenzials verhindert, also keine »Aktion« ausgelöst wird. Darüber hinaus wird die Wirkung dieser Peptid-Hauptgruppen durch ein Vasopressin-Homolog, das Conopressin-G, unterstützt. Durch seine gefäßverengende Wirkung gelangen die Toxine schneller an ihren Wirkungsort.

Darüber hinaus findet sich noch eine Vielzahl weiterer hoch spezifischer Peptide in den Giften der Kegelschnecken. So hat jede Kegelschneckenart im Verlauf der Evolution ihren eigenen Giftcocktail aus bis zu 200 Substanzen entwickelt, was zu einer enormen Vielfalt von mehreren zehntausend spezifischen Peptiden führt. Man kann somit davon ausgehen, dass für jede Art von »Topf« (Ionenkanal) ein passender »Giftdeckel« (Conotoxin) existiert. Dies ist für Wissenschaftler ein faszinierendes Phänomen und eine große Herausforderung, zumal bisher weniger als 10 Prozent dieser

Kaliumkanal in Zellmembran



Peptide charakterisiert sind. So stellen die Gifte der Kegelschnecken eine außerordentlich interessante Quelle für die Isolierung pharmakologisch aktiver Peptide dar.

Toxine als Werkzeuge für die Forschung

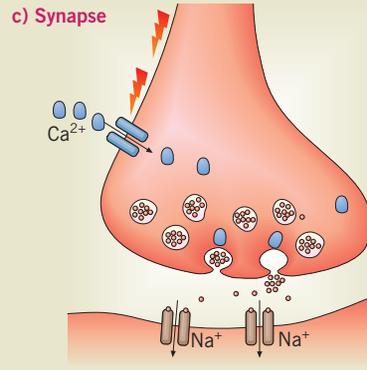
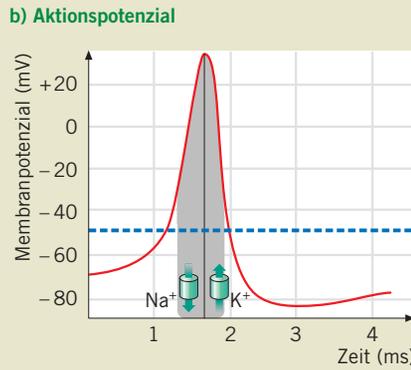
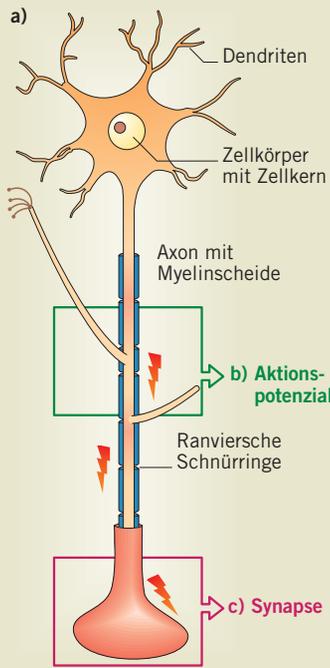
Ein wesentliches Merkmal der Conotoxine ist ihre hohe Affinität und außergewöhnliche Spezifität für bestimmte Rezeptoren und Ionenkanäle. So blockieren ω -Conotoxine jeweils nur einen Typ von präsynaptischen Kalziumkanälen, beispielsweise solche, die im Herz oder an der Muskulatur zu finden sind. Diese Kombination von hoher Wirksamkeit und Spezifität, ihre

verblüffende Zielgenauigkeit macht diese Peptide zu wichtigen Werkzeugen für die neuropharmakologische Forschung. Von besonderem Interesse ist hierbei die Rolle von Ionenkanälen bei der Zell-Zell-Kommunikation. Fortschritte auf diesem Gebiet konnten vor allem durch die Entwicklung von hochaffinen Inhibitoren aus dem Gift von Skorpionen, Schlangen und Kegelschnecken erzielt werden. Mit Hilfe dieser Peptid-Toxine gelang es, Ionenkanäle aus nativem Gewebe zu isolieren, um ihre Struktur und Funktion analysieren zu können. So gelang es zum Beispiel, die Struktur der Porenregion von Kaliumkanälen mit Hilfe von Toxinen aus dem Gift von Skorpionen aufzuklären. Mit Hilfe geeigneter biochemischer Methoden lassen sich die Kegelschnecken-Gifte in ihre Bestandteile auftrennen, einzelne Peptide gezielt isolieren. Am Zentrum der Rechtsmedizin des Universitätsklinikums untersucht unsere Arbeitsgruppe, welche Peptide mit welchem Zielmolekül interagieren. Obwohl Kaliumkanäle eine sehr heterogene Gruppe von Ionenkanälen darstellen, gibt es in den Giften von Kegelschnecken nur wenige bisher charakterisierte Toxine, die mit diesen Ionenkanälen interagieren. So gelang unserer Arbeitsgruppe die Isolierung und Charakterisierung einer neuen Familie an Conotoxinen, die an spannungsabhängige Kaliumkanäle von Wirbeltieren bindet. Bei der elektrischen Erregbarkeit von Zellen spielen diese Kanäle eine sehr wichtige Rolle, da sie für die Länge und Frequenz von Aktionspotenzialen mit verantwortlich sind. Ebenso konnten wir ein Peptid isolieren, das in ersten Versuchen eine vielversprechende Wirkung am Acetylcholinrezeptor zeigt. Die Charakterisierung dieser neuen Peptide schafft somit Werkzeuge zur physiologischen Untersuchung der jeweiligen Ionenkanäle und damit Grundlagen für den möglichen klinischen Einsatz von Conotoxinen.

Conotoxine als Vorbilder für Medikamente

Ein Arzneimittel ist durch seinen hohen therapeutischen Effekt bei möglichst geringen Nebenwirkungen charakterisiert. Einige Conotoxine erfüllen diese Anforderungen – vor allem im Bereich der

Reizweiterleitung im Nervensystem: »Jederzeit leicht erregbar«



Die Erregungsweiterleitung im Nervensystem erfolgt in Form von so genannten Aktionspotenzialen, die an den Ranvierschen Schnürringen – den nicht-isolierten Abschnitten der Axone

(Nervenzellfortsätze) – durch die Aktivierung von bestimmten Ionenkanälen entstehen. Beim Eintreffen eines elektrischen Signals vom vorhergehenden Schnürring findet eine kurzfristige Spannungsumpolung (Depolarisierung) durch eine Veränderung der Ionenkonzentration an der Innen- und Außenseite der Axonmembran statt. Die Auslösung eines solchen Aktionspotenzials (rote Linie) erfolgt nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip, das heißt, durch eine Depolarisierung wird das Membranpotenzial vom Ruhewert (–70 mV) auf –50 mV (Schwellenspannung, blaue Linie) angehoben. Beim Überschreiten der Schwellenspannung öffnen sich für kurze Zeit Natriumkanäle, wodurch Natriumionen in die Zelle einströmen, die zu ihrer Depolarisation führen. Zum Ausgleich öffnen sich daraufhin Kaliumkanäle; die ausströmenden Ka-

lium-Ionen bringen das Membranpotenzial schnell wieder auf den Ruhewert zurück. Erreicht das Aktionspotenzial die präsynaptische Membran der Nervenendigung, öffnen sich dort Kalziumkanäle. Der Einstrom von Kalzium führt zur Freisetzung von Acetylcholin, einem so genannten Neurotransmitter, der die bisher elektrische Erregung nun chemisch von der Nervenendigung (Präsynapse) auf den Muskel oder eine andere Nervenzelle (Postsynapse) überträgt, indem die Bindung von Acetylcholin an der postsynaptischen Membran der Zielzelle zur Öffnung weiterer Ionenkanäle führt. Dadurch wird die Erregungsweiterleitung in die nachfolgenden Zellen gewährleistet.

An dieser Stelle wirken Neurotoxine, zu denen auch die Conotoxine zählen. So lösen bestimmte Conotoxine verstärkt Aktionspotenziale aus, indem sie die Natriumkanäle offen halten und damit den depolarisierenden Strom in die Zelle erhöhen; eine Übererregung der Muskelfibrille ist die Folge, die sich in einer krampfartigen Kontraktion des Muskels äußert. Andere Toxine wiederum unterbrechen die Erregungsübertragung, indem sie zum Beispiel Kalziumkanäle blockieren. Dadurch ist die Freisetzung von Acetylcholin und damit die Signalweiterleitung auf den Muskel unterbrochen; Muskellähmungen sind die lebensbedrohliche Folge.

Eine Nervenzelle besteht aus dem Zellkörper und seinen Nervenzellfortsätzen, von denen einer verlängert ist und als Axon bezeichnet wird (a). Die Erregungsweiterleitung im Nervensystem erfolgt in Form von so genannten Aktionspotenzialen (b, rote Linie). Diese werden immer dann ausgelöst, wenn das Membranpotenzial vom Ruhewert (–70 mV) auf –50 mV (Schwellenspannung, blaue Linie) angehoben wird. Erreicht das Aktionspotenzial die präsynaptische Membran der Nervenendigung, öffnen sich dort Kalziumkanäle was zur Freisetzung von Botenstoffen (Neurotransmittern) führt (c). Dadurch wird die bisher elektrische Erregung nun chemisch von der Nervenendigung (Präsynapse) auf den Muskel oder eine andere Nervenzelle (Postsynapse) übertragen.

Schmerztherapie. Acht Substanzen aus der Klasse der Conotoxine befinden sich weltweit in unterschiedlichen Phasen der klinischen Erprobung. So hat das Medikament PRIALT™ der Firma Elan Pharmaceuticals, Inc. (USA), ein synthetisches Äquivalent zu dem ω -conotoxin MVIIA von *Conus magus*, bereits alle klinischen Testphasen erfolgreich durchlaufen. Die Markteinführung in den USA erfolgte Anfang 2005, für den europäischen Markt ist ebenfalls eine Zulassung beantragt. Ähnlich wie Morphin unterbricht PRIALT™ die Schmerzweiterleitung zum Gehirn. Bei dem »Target« (Zielmolekül) dieses Medikaments handelt es sich um präsynaptische Kalziumkanäle an sensorischen Nervenenden, den so

genannten Nozizeptoren (Schmerzrezeptoren). Die Öffnung dieser Kalziumkanäle löst die Freisetzung von Neurotransmittern aus. Durch die Blockade dieser Kanäle mit Hilfe von PRIALT™ erfolgt somit eine Unterbrechung der Signalweiterleitung, so dass das Schmerzsignal nicht mehr zum Gehirn gelangt. Völlig ohne Nebenwirkungen ist jedoch auch dieses neue Schmerzmittel nicht. Im Gegensatz zu Morphin ist das Ausmaß der Nebenwirkungen allerdings relativ gering. Ein weiterer Vorteil gegenüber Morphin liegt darin, dass der Wirkstoff, ersten Erkenntnissen zufolge, nicht süchtig macht. Medikamente mit der hohen Wirksamkeit und Spezifität der Conotoxine könnten somit die Therapie von Schmerz, aber

auch, wie neueste Studien zeigen, von Epilepsie oder Herzrhythmusstörungen erheblich verbessern.

Auch wenn Conotoxine selbst nicht als Arzneimittel dienen, so stellen sie wertvolle Leitsubstanzen dar, an denen sich die Entwicklung synthetischer Wirkstoffe orientieren kann. Die Gifte der Kegelschnecken sind somit auch zukünftig noch für manche Überraschung gut. ◆

Die Autorin:

Dr. Silke Kauferstein, 35, promovierte an der Technischen Universität Darmstadt im Fachbereich »Molekulare Zellbiologie«. Sie ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum der Rechtsmedizin der Universität Frankfurt, arbeitet an DNA-Analysen von forensischen Spuren und forscht an Ionenkanälen und Neurotoxinen.