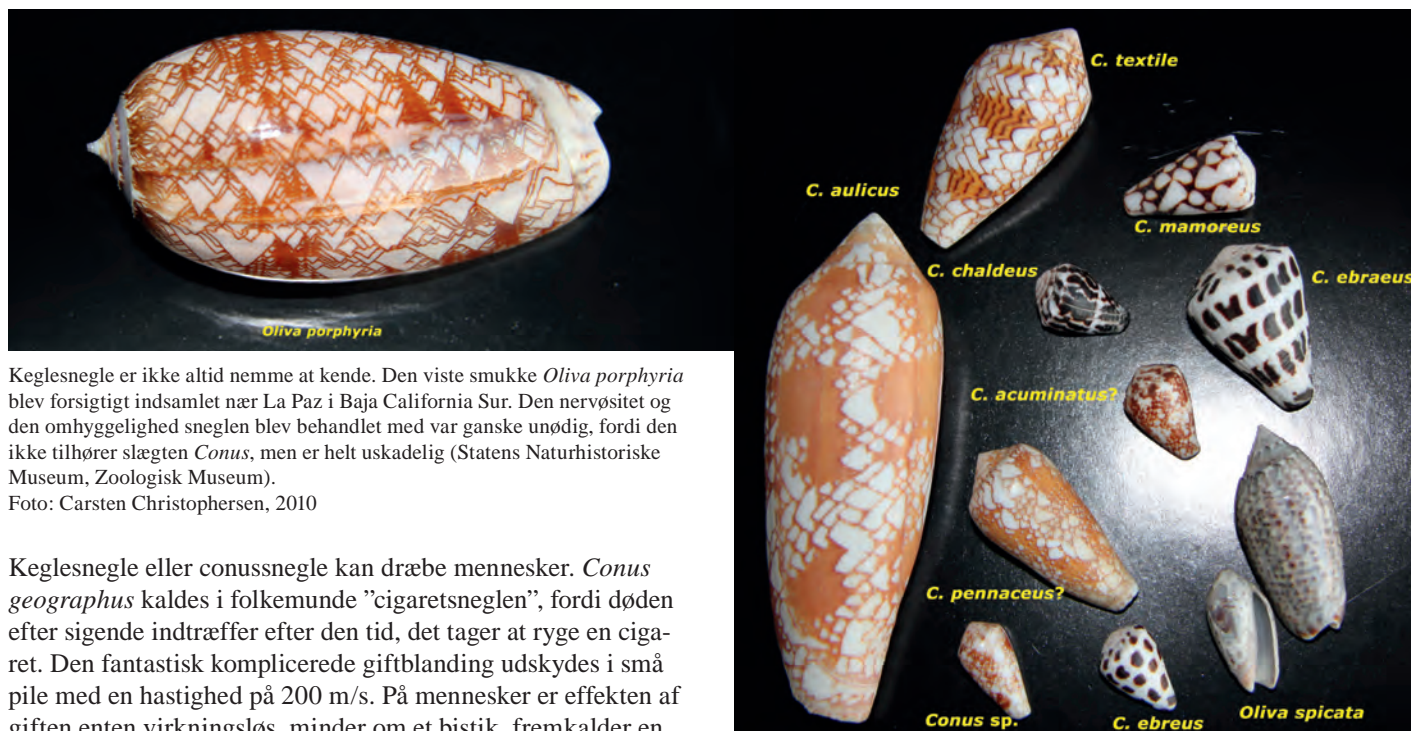


Keglesnegle – nok se, men ikke røre

Keglesnegle udfører kombinatorisk kemi for viderekomne, og et resultat er en enestående smertestillende medicin, som nu er på markedet. Også andre produkter er på vej

Af Carsten Christophersen, carsten@techmedia.dk



Keglesnegle er ikke altid nemme at kende. Den viste smukke *Oliva porphyria* blev forsigtigt indsamlet nær La Paz i Baja California Sur. Den nervøsitet og den omhyggelighed sneglen blev behandlet med var ganske unødigt, fordi den ikke tilhører slægten *Conus*, men er helt uskadelig (Statens Naturhistoriske Museum, Zoologisk Museum).

Foto: Carsten Christophersen, 2010

Keglesnegle eller conussnegle kan dræbe mennesker. *Conus geographus* kaldes i folkemunde "cigarettsneglen", fordi døden efter sigende indtræffer efter den tid, det tager at ryge en cigaret. Den fantastisk komplicerede giftblanding udskydes i små pile med en hastighed på 200 m/s. På mennesker er effekten af giften enten virkningsløs, minder om et bistik, fremkalder en ubærlig smerte eller er (i værste fald) dødelig.

Det er derfor opsigtsvækkende, at der fra sneglegiften er udviklet et lægemiddel, som er 100 gange mere virksomt end morfin mod stærke kroniske smerter. I det hele taget er conotoksinerne blandt naturens bedste bud på ny medicin til sygdomme som epilepsi, blodpropper og flere andre.

Keglesnegle

Der findes 5-700 arter af conussnegle hovedsageligt i tropiske- og subtropiske have. De udgør nok den største slægt af marine dyr. De er specialiserede jægere, der deles i tre grupper, som lever af orme, bløddyr (inkl. andre keglesnegle) eller små fisk. Sneglene er langsomme og behøver en gift, der øjeblikkeligt lammer byttet, der så sluges helt. Efter endt måltid spytter sneglen fiskeben og skæl ud. Nogle arter graver sig ned i sandbunden med den orme-lignende tunge (og harpun) stikkende op. Den fisk, der benytter denne lokkende opfordring til et hurtigt måltid ender selv som ét.....

Med undtagelse af *Oliva spicata* tilhører alle sneglene *Conus*-slægten. De er svære at bestemme, og det er derfor, der er spørgsmålstegn efter nogle navne. Især *C. pennaceus* og *C. marmoreus* er meget giftige. *C. textile* har slået flere mennesker ihjel. Identifikation fra Statens Naturhistoriske Museum, Zoologisk Museum.

Foto: Carsten Christophersen, 2010

Et heldigt valg

Som mange andre vigtige biologisk aktive forbindelser bliver conotoksinerne opdaget ved et tilfælde. En gang i 1970'erne lader biologiprofessor Baldomero M. Olivera fra University of Utah en ny specialestuderende vælge emne for specialeprojekt blandt flere marine præparater. Han vælger en keglesnegl, *Conus geographus*, og undersøger den for biologisk aktivitet. Dermed er kandidatprojektet hjemme. Et udtræk er dødeligt for mus, når det injiceres i bughulen ($LD_{50} \sim 12 \mu\text{g}/\text{kg}$). Aktiviteten er enestående, når det sprøjtes direkte ind i hjernen. Det viser sig hurtigt, at de forskellige bestanddele af blandingen har helt forskellige virkninger. Et oprenset toksin kaldes conotoksin GI. Undersøgelsen offentliggøres i 1978.

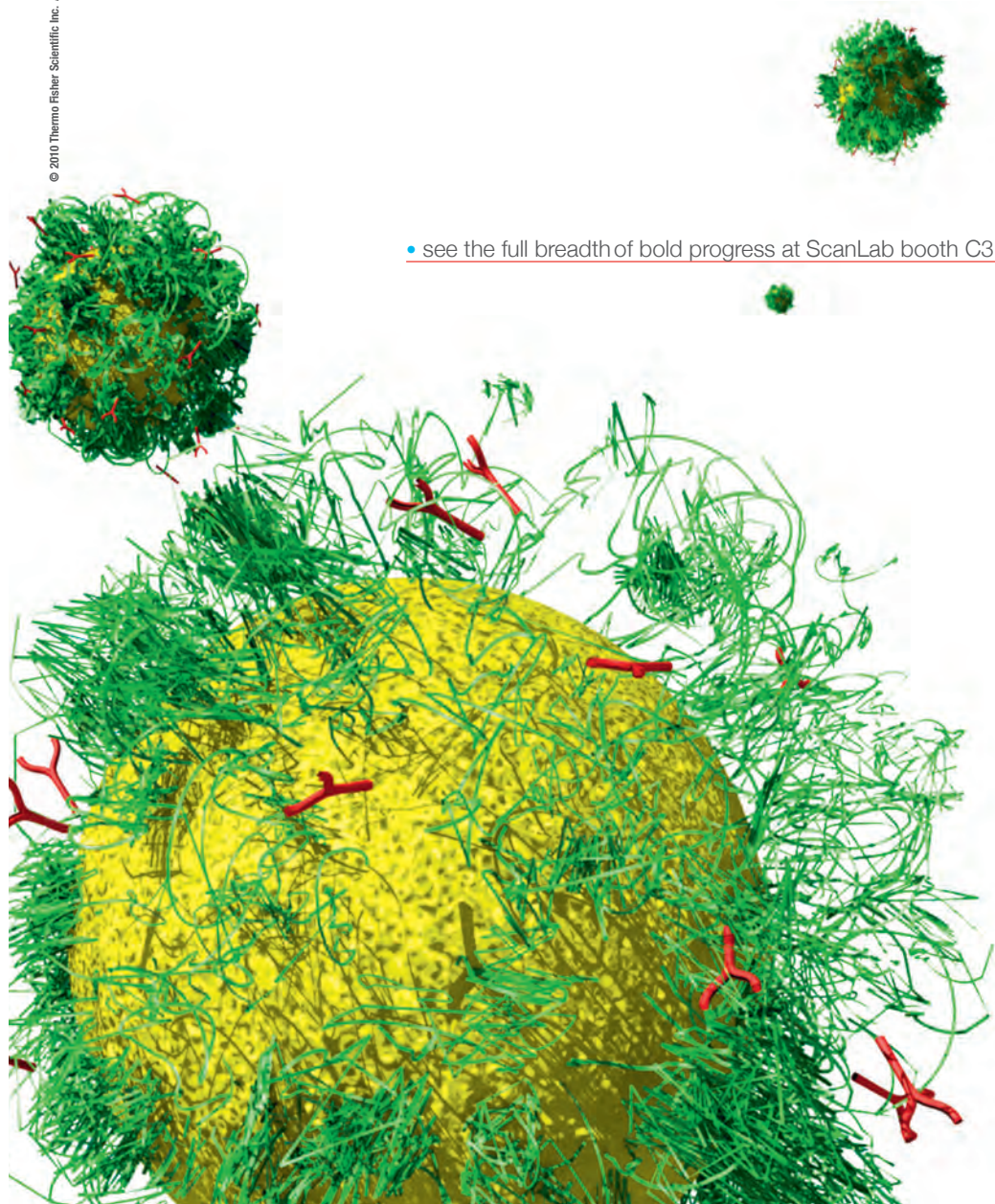
Conus-kemi

Det har taget over 30 år at strukturoplære og undersøge den

ask big questions

© 2010 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. Copyrights in and to the illustration are owned by Andrew White

Bold progress occurs when analytical technologies and lab products keep pace with the big questions that come up every day. In the lab, every new answer leads to another question. Questions we help scientists and engineers tackle. From mass specs to consumables to protein reagents, we deliver the innovative instruments and equipment to help optimize application and industry solutions. Driving bold progress through routine days and eureka discoveries. Question after question. Go ahead. Ask.



Thermo
SCIENTIFIC

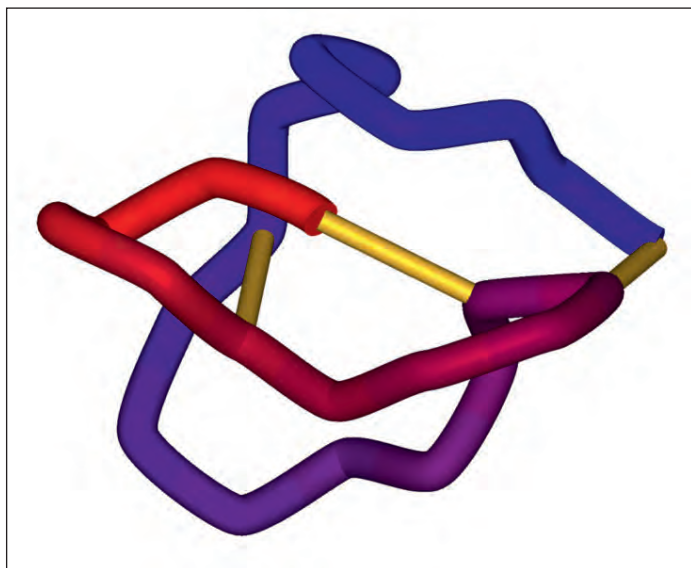
• [see the full breadth of bold progress at ScanLab booth C3-134](#)

• helping answer big questions in drug delivery

Dødelige kegler

Keglesnegle er meget smukke samlerobjekter, men nogle kan gennembore hud, hvorfor det er forbundet med livsfare at røre en levende snegl. Der er ikke rapporteret og beskrevet særligt mange tilfælde med dødelig udgang (15-30), men nogle samlere har oplevet meget ubehagelige øjeblikke under indsamling. Der er ingen sikker måde at holde en keglesnegl på. De kan endog skyde deres giftpile ”baglæns.” Dykkere har oplevet livstruende situationer, når snegle i et indsamlingsnet har harpuneret jægeren.

biologiske virkning af ca. 100 toksiner fra seks arter. Forbindelserne kan syntetiseres, hvilket redder sneglene fra udryddelse. Med moderne genteknologi er det overkommeligt at klonede forskellige gener og udtrykke de tilhørende peptider. På denne måde er over 1000 nye strukturer fastlagt. Ydermere afslører kendskab til generne aminosyresekvensen i peptidet. Men metoderne lider af en fundamental skavank, der skyldes, at der er mange ”unaturlige” aminosyrer i toksinerne. De nye aminosyrer dannes fra de almindelige ved enzymatiske modifikationer,



Strukturen af ziconotid $C_{102}H_{172}N_{36}O_{32}S_7$. Den N-terminale ende er farvet blå, og den C-terminale ende er farvet rød. Disulfidbroer er farvet gule.

når peptidet er biosyntetiseret. Det kan bioteknologien ikke hamle op med endnu, og derfor er naturen stadig en helt nødvendig forudsætning for undersøgelserne, og biodiversiteten er grundlaget.

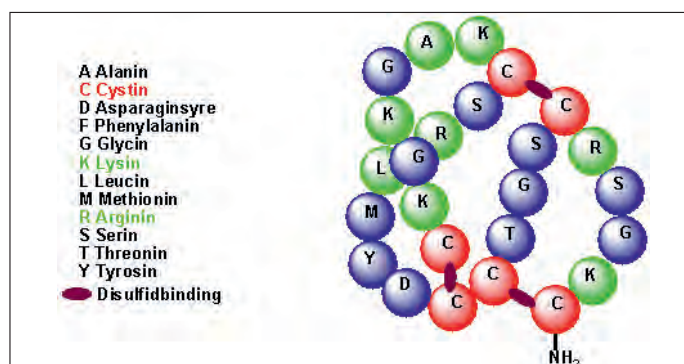
Kombinatorisk naturstoffkemi

Hver art har sin gift, som består af en kompleks blanding af over 100 hovedsageligt små peptider med under 30 aminosyre-rester. Giften er det bedst kendte eksempel på naturlig kombinatorisk kemi. De fleste peptider er stærkt basiske og har en eller flere disulfidbroer, hvilket medfører meget kompakte strukturer. Antallet af forskellige peptidstrukturer er anslået til mellem 50.000 og 100.000. Sandsynligvis er hver komponent biologisk aktiv over for cellemembranens ionkanaler og sensoriske proteiner. Men sneglen har også haft 50 mio. år til at finpudse konceptet.

Keglesnegle skyder med spredehagl

Blandt alle de ionkanaler (Ca^{2+} , K^+ , Na^+), der er involveret i nerveledning og aktivering af muskler, findes utallige undertyper. Conotoksinerne interagerer med kanalerne, men de er meget specifikke over for hvilken type og undertype, de inhiberer eller stimulerer. På denne måde fastfryser de informationsstrømmen mellem nerverne og musklerne og det medfører lammelse af hele muskulaturen. En fisk bliver helt lammet umiddelbart efter at være ramt og når end ikke at bevæge sig. Pga. det høje antal specifikke hæmmere påvirkes hele neurofysiologien næsten momentant.

Disse virkninger har gjort de enkelte conotoksiner til uvurderlige redskaber for fysiologer og biokemikeres undersøgelser, og mange kan da også købes.



Ziconotid er sammensat af 25 aminosyre-enheder og har otte basiske aminosyrer (grønne), tre disulfidbroer (mørkebrune) samt en amidgruppe i den C-terminale cystein. Strukturen er meget kompakt.

Conus-toksikologi

Når de forskellige peptider, der inddeles i en række familier, indsprøjtes i hjernen på mus ses karakteristiske reaktioner. En type ”shaker-toksiner” forårsager, at musen ryster, mens en anden type, ”sleeper-toksiner”, efterlader musen sovende i timevis. Nogle inducerer kløe, mens andre giver sig til kende ved krampertrækninger, men de fleste resulterer i lammelse og død.

Fremtidens smertehæmmere

Ziconotid eller Prialt[®], udviklet fra *Conus magus*-giften, bruges mod stærke smerter, hvor anden smertestillende behandling enten ikke virker eller har uacceptable bivirkninger. Medicinen har også selv alvorlige bivirkninger og må administreres direkte i rygmarvsvæsken. Produktet bliver godkendt af US Food and Drug Administration den 28. december 2004 og i EU den 22. februar 2005. Da conotoksinerne har mange attraktive medicinske virkninger, har medicinalgiganten AstraZeneca for nylig indgået samarbejde med det australske firma Xenome om afprøvning af deres over 2.000 conotoksiner. De har efterfølgende udvalgt fire peptider med det formål at udvikle ny smertestillende medicin.

Kilder

Drugs from slugs – Past, present and future perspectives of ω -conotoxin research J.-P. Bingham, E. Mitsunaga og Z. L. Bergeron. *Chemico-Biological Interactions* 2010, Bind 183, Side 1-18
Conus Venoms – A Rich Source of Peptide-Based Therapeutics T. S. Han, R. S. Teichert, B. M. Olivera og G. Bulaj. *Current Pharmaceutical Design* 2008, Bind 14, Side 2462-2479.
 Purification and Properties of a Myotoxin from *Conus geographus* Venom L. J. Cruz, W. R. Gray og B. M. Olivera. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1978, Bind 190, Side 539-548.