



FACT SHEET

Tétradotoxine (TTX)

1. Généralités

La tétradotoxine et ses analogues (TTX) sont des neurotoxines largement répandues aussi bien dans les organismes vivant en milieu marin que terrestre. Les poissons-globes (Tetraodontidae), qui provoquent des intoxications à la TTX, en sont les représentants les plus connus.

La TTX figure sur la liste de l'OTAN répertoriant les toxines dangereuses. Elle fait également partie des 19 toxines de la liste du Groupe d'Australie inventoriant les toxines contrôlées. La TTX résiste à la cuisson et n'est pas non plus éliminée par les protéases dans le tractus intestinal.

Les empoisonnements à la TTX sont potentiellement mortels. La tétradotoxine bloque les canaux à sodium tensiodépendants. Elle est fréquemment utilisée dans la recherche neurologique comme inhibiteur pour bloquer les canaux à sodium de manière sélective.

2. Structure chimique et propriétés

La structure de la TTX a été décrite en 1964 et le racémate synthétisé pour la première fois en 1972. La TTX et ses dérivés sont des dérivés de l'aminoperhydro-quinazolone, qui existent sous forme de amphions et dont la polarité est comparable à celle de la saxitoxine. La TTX ne contient cependant qu'un groupe guanidine chargé positivement, le cation étant stabilisé par résonance.

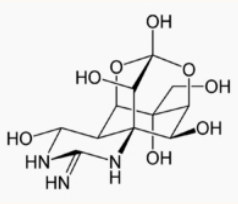
La TTX possède une structure hétérocyclique unique. Selon SIMS et al. (1986), la structure de la molécule est en partie semblable à celle de la morphine. La toxine est peu soluble dans l'eau, mais facilement soluble dans des acides dilués, par exemple l'acide acétique 0,03 M.

3. Toxicologie

La tétradotoxine bloque les canaux sodiques tensiodépendants des neurones myélinisés. Des concentrations de 10^{-9} à 10^{-8} mol/l suffisent déjà pour exercer cette action. La fixation sur les récepteurs à canaux sodiques est réversible, la TTX et son groupe guanidine imitant l'ion sodium entouré de son enveloppe d'hydrate. En l'absence de potentiels d'action, les impulsions nerveuses et musculaires sont stoppées. Il en résulte des paralysies motrices et sensitives.

Son mode d'action est comparable à celui de la saxitoxine. La toxicité des divers analogues TTX est très variable: 5-déoxyTTX, tridéoxyTTX et anhydroTTX par exemple ne sont pas toxiques alors que la TTX et ses épiformes avec l'administration d'une DL50 de 8 à 20 µg/kg par voie orale et de 8 µg/kg par voie intraveineuse s'avèrent très toxiques. La toxine peut être absorbée par voie orale, respiratoire ou cutanée (dermale). La tétradotoxine compte parmi les toxiques non protéiques les plus puissants et n'est surpassée au regard de sa toxicité que par quelques substances comme la maïtotoxine.

La dose orale létale de TTX pour un adulte est estimée à entre 0,5 et 1,5 mg par différentes sources.

Tétradotoxine	
	
Identification	
Nom UICPA	Octahydro-12-(hydroxyméthyl)-2-imino-5,9:7,10a-diméthano-10aH-[1,3]diox ocino[6,5-d]pyrimidine-4,7,10,11,12-pentol
N° CAS	4368-28-9
N° EINECS	224-458-8
N° RTECS	IO1450000
PubChem	11174599, 5460547
ChEBI	9506
SMILES	[Afficher]
InChI	[Afficher]
Apparence	poudre cristalline blanche ^{1,2}
Propriétés chimiques	
Formule brute	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₈ [isomères]
Masse molaire ³	319,268 ± 0,013 g/mol C 41,38 %, H 5,37 %, N 13,16 %, O 40,09 %
pKa	8,76 ²
Propriétés physiques	
T° fusion	225 °C décomp. ²
Solubilité	estimé: 1 000 g·l ⁻¹ à 25 °C dans l'eau ²

Illus. 1: Propriétés de la TTX (Source: Wikipédia)

5. Analyse

Du fait de sa toxicité élevée, la TTX exige des méthodes d'analyse basées sur des seuils de détection très bas. Une identification univoque et une quantification précise des TTX sont particulièrement importantes pour la surveillance des denrées alimentaires et dans les prélèvements cliniques suite à des intoxications. Des méthodes très sensibles et sélectives sont également nécessaires pour les études pharmacologiques portant sur ces substances.

L'essai biologique sur souris représente, comme pour de nombreuses autres toxines marines, le procédé standard d'évaluation de la toxicité. Ce test ne permet toutefois pas de faire la distinction entre les intoxications à toxines PSP et celles à TTX, car ces deux groupes de neurotoxines ont des effets similaires. La spécificité insuffisante du test et des considérations éthiques concernant les expérimentations animales ont conduit au développement de méthodes d'analyse chimiques.

C'est pourquoi on recourt aujourd'hui aux méthodes combinées CLHP/SM pour la détection de la TTX et de ses analogues, car outre une séparation performante et un seuil bas de détection, elles permettent également une quantification nette des TTX. La séparation des prélèvements s'effectue exclusivement sur colonnes CLHP ZIC-HILIC®. Au Laboratoire de Spiez, un tel procédé CL-SM est établi en tant que méthode non accréditée.

5. Bibliographie / Informations

- [1] Wikipedia; Freie Enzyklopädie (<http://de.wikipedia.org/wiki/Tetrodotoxin>)
- [2] M. Diener, Dissertation - Entwicklung von chromatographischen Analyseverfahren zur Bestimmung von Neurotoxinen aus Lebensmitteln mariner Herkunft; Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2008.
- [3] Dauderer - Klinische Toxikologie - 105. Ere.-Lfg. 4/96.
- [4] E. Teuscher, U. Lindequist: Biogene Gifte; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2010.
- [5] L. M. Botana: Seafood and freshwater toxins; CRC Press, Taylor & Francis Group, 2014.
- [6] Chung-Him Yu: Rapid screening of Tetrodotoxin in urine and plasma of patients with puffer fish poisoning by HPLC with creatinine correction; Food Additives and Contaminants; Vol. 27, NO. 1, January 2010, 89-96.
- [7] Universität Jena: LC-MS-Bestimmung von Tetrodotoxin (TTX) aus Fischen; Versuchsanleitung; Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC) sowie MS-Bestimmung von Tetrodotoxin und seiner Analoga. (https://www.uni-jena.de/unijenamedia/-p-36938.pdf?rewrite_engine=id).
- [8] Bonnie Mei-Wah Fonga et al.: Development and validation of a high-throughput double solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of tetrodotoxin in human urine and plasma; Talanta 83 (2011) 1030-1036.
- [9] Margaret A. O'Leary et al.: Use of high performance liquid chromatography to measure Tetrodotoxin in serum and urine of poisoned patients; Toxicon 44 (2004) 549-553.
- [10] M. Schär: Untersuchungen zur Trennung von polaren CWÜ-relevanten Verbindungen mit Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC) und dem LC/MS System Agilent 1200-AB/MDS Sciex 3200QTrap, LABOR SPIEZ, Laborbericht LS 2012-05.
- [11] I. Putzier, S. Frings: Tiergifte in der biomedizinischen Forschung; Vom Jagdgift zur neuen Schmerztherapie; Biologie in unserer Zeit, 32. Jahrgang 2002, Nr. 3.

LABOR SPIEZ 09.03.2016/AW