

Les porphyrines : les couleurs de la vie

Franck Dayan et Emilie Dayan



Des pigments biologiques, les porphyrines, sont des molécules essentielles du vivant. Leur étude nourrit des domaines aussi variés que la médecine, l'agronomie ou le photovoltaïque.

Dans l'Antiquité, les Grecs récoltaient des coquillages de la famille des murex, dont ils extrayaient un pigment de couleur pourpre qu'ils utilisaient pour teindre les tissus. Aujourd'hui, le terme grec *porphureos*, qui signifie pourpre, a donné son nom à la classe de pigments la plus abondante dans la nature, les porphyrines. Produites tant chez les animaux que chez les végétaux, et même chez certaines bactéries, ces molécules en forme d'anneau entrent dans la composition d'éléments essentiels à la vie.

Liées à un ion magnésium, les porphyrines végétales forment la chlorophylle, indispensable à la photosynthèse. Combinées à un ion fer, les porphyrines animales forment l'hème, un motif nécessaire à la fonction de nombreuses métalloprotéines : l'hème de l'hémoglobine des globules rouges assure le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone dans le sang, et c'est encore l'hème d'autres protéines qui soutient les chaînes de transport d'électrons dans la respiration cellulaire (la production d'énergie dans les cellules) ou qui contribue aux activités catalytiques de nom-

L'ESSENTIEL

- Les porphyrines sont une famille de molécules présentes chez la plupart des organismes vivants et essentielles à la vie.
- Leur voie de synthèse est très semblable d'un règne du vivant à un autre.
- Chez l'homme, des anomalies au cours de leur synthèse, dues à des mutations génétiques, entraînent des maladies rares, les porphyrries.
- Chez les végétaux, les porphyrines sont des précurseurs de la chlorophylle. Certains herbicides agissent en perturbant leur synthèse.

© Shutterstock/martian, ben bryant

breuses enzymes. Associées au nickel, les porphyrines forment la coenzyme F_{430} qui joue un rôle majeur chez les bactéries métabolisant le méthane. Enfin, la vitamine B_{12} , produite par des micro-organismes (bactéries, champignons, algues), résulte de la combinaison du cobalt avec un dérivé des porphyrines.

Toutes ces molécules issues des porphyrines, nommées métalloporphyrines, sont construites sur le même schéma : un anneau – la porphyrine – au sein duquel est niché un ion métallique. Chacune est un pigment : elle absorbe la lumière visible, ce qui donne une couleur aux cellules qui en contiennent (vert pour la chlorophylle, rouge pour l'hémoglobine, jaune pour la coenzyme F_{430} , rouge pourpre pour la vitamine B_{12}). De par leur rôle clé chez presque tous les organismes vivants, on les surnomme parfois les couleurs de la vie.

Leur universalité en fait l'objet de nombreuses recherches dans des domaines aussi variés que la médecine, l'agriculture ou les énergies renouvelables. Chez l'homme, des anomalies dans la synthèse des porphyrines entraînent de graves pathologies, les porphyrries. Leur étude vise à mieux diagnostiquer



et traiter ces maladies génétiques. Chez les végétaux, les agronomes ont développé des herbicides qui tuent les plantes nuisibles en perturbant la synthèse des porphyrines. D'autres travaux utilisant les propriétés photoniques des porphyrines ont pour objectif la mise au point de photothérapies ou de cellules photovoltaïques.

Les porphyries, maladies génétiques

Les porphyries et les herbicides mettent en jeu un même principe : la perturbation de la voie de synthèse des porphyrines. Celle-ci est très semblable d'un règne du vivant à un autre, ce qui montre qu'elle s'est établie tôt dans l'évolution. Les porphyrines forment un anneau dit tétrapyrrolique (de formule brute $C_{20}H_{14}N_4$), assemblé à partir de précurseurs au cours d'une voie de biosynthèse qui comprend plusieurs étapes. Les premiers précurseurs des porphyrines diffèrent entre les végétaux et les animaux, mais ils convergent vers la formation d'un composé commun à tous les règnes du vivant, l'acide δ -aminolévulinique ou ALA. Les étapes ultérieures sont universelles (voir la figure 2). La dernière étape commune est catalysée par l'enzyme protoporphyrinogène oxydase, aussi nommée PROTOgène oxydase. Elle aboutit à la formation de la protoporphyrine.

C'est au cœur de cette porphyrine qu'est ensuite inséré un ion métallique, qui lui confère sa fonction biologique (voir l'encadré page 69). Cette ultime étape est propre à chaque fonction : une enzyme spécifique catalyse la liaison des ions métalliques

(fer, magnésium, cobalt ou nickel) à la protoporphyrine et conduit à la formation de l'hème, de la chlorophylle, de la vitamine B_{12} ou du cofacteur F_{430} .

Chez l'homme, ce sont les anomalies de production de l'hème qui conduisent aux porphyries. L'hème est synthétisé dans le foie et la moelle osseuse – au sein des mitochondries, organites des cellules où a lieu la respiration cellulaire. La majeure partie de ces molécules forme l'hémoglobine des globules rouges. Lorsqu'une des enzymes de la voie de biosynthèse n'est pas fonctionnelle, des précurseurs – de couleur rouge-pourpre – des porphyrines s'accumulent dans les cellules, en général en amont de l'étape bloquée. C'est cette accumulation qui entraîne une porphyrie.

On a détecté de tels dysfonctionnements associés à chacune des étapes de la synthèse de l'hème (voir l'encadré page 71). Hérititaires, ils sont dus à la mutation du gène codant l'enzyme correspondante. Huit types de porphyrie ont ainsi été décrits selon l'enzyme mutée. On les classe en deux groupes en fonction de leurs symptômes : les porphyries cutanées et les porphyries aiguës.

Les porphyries cutanées provoquent des tuméfactions et des démangeaisons en présence de lumière, qui peuvent évoluer vers des éruptions cutanées et des ampoules. Les porphyries aiguës touchent le système nerveux, avec des troubles mentaux allant de troubles de l'humeur à de graves perturbations ainsi que des douleurs, un engourdissement des muscles et des vomissements. Les porphyries aiguës rassemblent

1. LES GLOBULES ROUGES

et les cellules végétales des feuilles comportent des pigments – l'hème de l'hémoglobine et la chlorophylle – qui leur donnent leurs couleurs. L'hème et la chlorophylle sont deux molécules dérivées des porphyrines, des molécules omniprésentes dans le monde vivant.



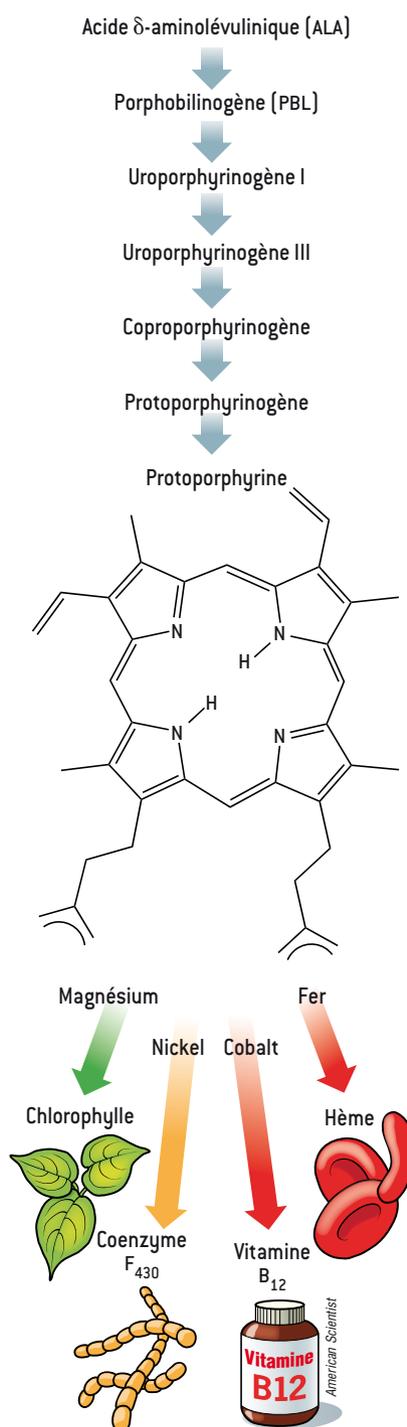
trois maladies génétiques rares assez voisines : la porphyrie aiguë intermittente, la coproporphyrine héréditaire et la porphyrie variegata (ou porphyrie mixte). Des symptômes aigus chez ces patients porphyriques peuvent apparaître sous l'effet de facteurs déclenchants (médicaments, stress). Une porphyrie aiguë non liée à des facteurs génétiques peut également apparaître à la suite d'une exposition à des métaux lourds (le saturnisme causé par le plomb en est une), à des hydrocarbures aromatiques polyhalogénés (un type de polluant environnemental) et à d'autres composés, qui interfèrent avec la voie de la porphyrine.

La porphyrie variegata est liée à un déficit en PROTOgène oxydase. Les personnes atteintes portent un allèle déficient du gène de cette enzyme, ce qui réduit son activité de moitié par rapport à la normale. Elles présentent à la fois des symptômes neuropsychiatriques et des lésions cutanées, associés à une photodermatite chronique (sensibilité de la peau à la lumière), ainsi qu'une concentration de porphyrines supérieure dans les selles.

Les trois quarts environ des individus porteurs de cet allèle déficient restent asymptomatiques et mènent une vie normale, mais doivent éviter de s'exposer à une lumière intense, à certains médicaments ou à un stress, au risque de déclencher des crises. Les rares personnes chez qui la maladie se manifeste se rétablissent en général complètement et ont moins de crises quand elles avancent en âge. Néanmoins, les crises aiguës sont parfois très graves. Les recherches actuelles visent à les prévenir et à mettre au point des thérapies géniques ciblées.

La plante vampire

Chez les végétaux, la plupart des porphyries passent inaperçues, car les plantes atteintes ne survivent vraisemblablement pas. Cependant, Gongshe Hu et ses collègues de l'Université du Missouri, aux États-Unis, ont récemment caractérisé une lignée de maïs nommée Les22 qui présente des lésions sur son feuillage après exposition à la lumière. Ils ont cloné Les22, puis séquencé son génome et identifié le gène muté. Celui-ci code l'uroporphyrinogène décarboxylase, une enzyme de la voie de synthèse des porphyrines animales et végétales. Chez l'homme, les mutations de l'uroporphyrinogène décarboxylase sont associées à la porphyrie cutanée tardive, qui se manifeste par des lésions dermatolo-



2. LA PARTIE DE LA VOIE DE SYNTHÈSE des porphyrines commune à tous les organismes est une chaîne de réactions enzymatiques dont le premier substrat est l'acide δ-aminolévulinique. Une enzyme différente catalyse chaque étape. Lors de la dernière étape est produite la protoporphyrine. Cette molécule en forme d'anneau est une porphyrine. Selon l'ion métallique qui se fixera en son centre, elle deviendra l'un des pigments essentiels pour le métabolisme des organismes vivants : l'hème chez l'animal, la chlorophylle chez les végétaux, la coenzyme F₄₃₀ et la vitamine B₁₂ (vitale pour l'homme) chez certaines bactéries.

giques dues à une accumulation excessive d'uroporphyrinogène. Les feuilles du maïs Les22, dont le gène est muté, sont quant à elles photosensibles – une caractéristique de certaines porphyries humaines. Pour cette raison, certains biologistes ont surnommé ce maïs la plante vampire.

Si de telles anomalies constituent une plaie pour l'homme, elles se sont révélées fort utiles en agronomie, où de nombreuses recherches visent à mettre au point des herbicides efficaces pour tuer les plantes nuisibles aux cultures. Un herbicide est un composé chimique de petite taille qui inhibe la fonction d'une molécule cible. Pour trouver de tels composés, les industriels ont synthétisé des centaines de milliers de molécules candidates, testé leur effet sur des plantes et sélectionné celles qui entraînent la mort des plantes. Parmi elles, ils ont identifié des herbicides actifs à de faibles concentrations qui provoquent une décoloration et un dessèchement rapides du feuillage à la lumière : les feuilles se creusent en coupe, se froissent, prennent une couleur bronze et se nécrosent.

Des herbicides inspirés des porphyrines

Le premier herbicide fondé sur ce principe, le nitrofène, a été mis sur le marché en 1964. Au début, les herbicides de ce type ont été utilisés dans les cultures du soja et de la canne à sucre au Brésil. On avait établi dès 1969 que ces herbicides sont actifs à la lumière. Mais leur mécanisme d'action n'a été compris qu'à la fin des années 1980, lorsque Michel Matringe, de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), à Dijon, et ses collègues ont découvert que les membranes cellulaires perdent leur intégrité à la suite de l'accumulation d'un pigment photodynamique (activé par la lumière), identifié comme étant la protoporphyrine.

Ce résultat indiquait qu'une étape biochimique en aval de la synthèse de la protoporphyrine est inhibée. Pourtant, aucune des enzymes testées ne se révéla être la cible de ces herbicides. Toutefois, avec l'aide de biochimistes spécialistes des porphyrines, M. Matringe et ses collègues ont fait le lien avec l'accumulation de protoporphyrine causée par le déficit de l'activité de la PROTOgène oxydase chez l'homme (dans la porphyrie variegata). Ils ont ainsi prouvé que les herbicides de la classe des diphényléthers, tel le nitrofène, inhibent la fonction-

nement d'une des deux formes de l'enzyme végétale. Les végétaux produisent en effet la PROTOgène oxydase sous deux formes, l'une située dans la membrane externe des chloroplastes (les organites des cellules végétales où s'effectue la photosynthèse), l'autre localisée dans les mitochondries. Les herbicides inhibent la forme chloroplastique de l'enzyme, ce qui entraîne une accumulation de la protoporphyrine dans les cellules.

Il s'agit d'un cas particulier où l'inhibition d'une enzyme conduit à l'accumulation du produit de la réaction qu'elle catalyse, et non de ses précurseurs. Ce paradoxe apparent est lié au fait que la localisation, au sein de la cellule, des précurseurs de la

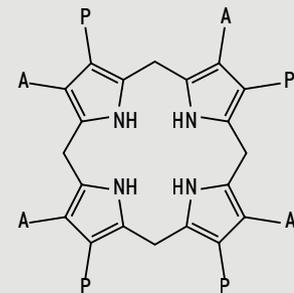
**Les trois quarts
des individus atteints
de la porphyrie variegata
restent asymptomatiques,
mais doivent éviter
de s'exposer à une lumière
intense, à certains
médicaments ou
à un stress.**

porphyrine est altérée. Chez les humains atteints de porphyrie variegata, lorsque la PROTOgène oxydase est inhibée, le protoporphyrinogène, le précurseur de la protoporphyrine, s'accumule. Chez les plantes, le protoporphyrinogène en excès diffuse à travers la membrane externe des chloroplastes vers le cytoplasme, où il s'accumule et se transforme spontanément, sans enzyme, en protoporphyrine sous l'effet de l'oxygène et de la lumière (voir la figure 3).

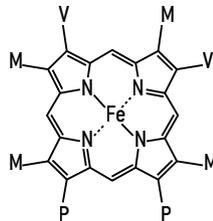
La protoporphyrine produite est fortement photodynamique: en présence de lumière, elle produit des espèces réactives de l'oxygène (par exemple, l'oxygène singulet, une forme excitée de la molécule d'oxygène) qui réagissent avec les lipides de la membrane

LES MÉTALLOPORPHYRINES : LES MOLÉCULES DE LA VIE

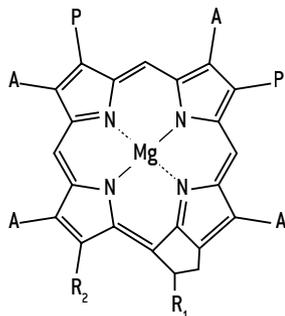
Les quatre principales métalloporphyrines – l'hème, la chlorophylle, la vitamine B₁₂ et le cofacteur F₄₃₀ – sont toutes synthétisées à partir d'une même molécule, l'uroporphyrinogène III (*ci-contre*), formée de quatre noyaux pyrroles (cycles aromatiques de quatre atomes de carbone et un d'azote, N) reliés en anneau par des ponts carbonés. Au centre de l'anneau, ces noyaux fixent un cation métallique par liaisons électrostatiques (on dit qu'ils chélatent des métaux). Les métalloporphyrines diffèrent selon l'ion métallique présent en leur centre. Elles constituent une classe de pigments : en fonction de la nature de l'ion métallique et de son état d'oxydation, chaque molécule absorbe la lumière visible à une longueur d'onde qui lui est propre, ce qui donne leur couleur aux cellules qui en produisent.



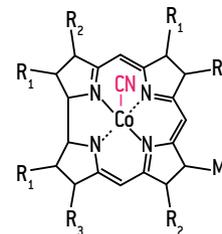
1 Chez l'animal, l'hème, qui porte un ion fer (Fe^{2+}), est associé à des protéines essentielles et participe à leur fonction. Dans l'hémoglobine, il transporte l'oxygène et donne au sang oxygéné sa couleur rouge (le sang à faible teneur en oxygène est plus sombre). Dans les cytochromes, des coenzymes de la chaîne respiratoire dans les cellules, l'hème assure le transport des électrons. Dans certaines enzymes telles les peroxydases, l'hème participe à la catalyse des réactions associées.



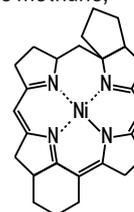
2 Les chlorophylles, qui portent un ion magnésium (Mg^{2+}), assurent la photosynthèse (c'est-à-dire la transformation de la lumière en énergie) des plantes, algues et cyanobactéries, et leur confère leur couleur verte. Le radical R₂ est un groupe-ment alcool à longue chaîne (20 atomes de carbone), le phytol, qui forme une sorte de queue. Les chlorophylles se lient à des protéines de membranes internes des chloroplastes (cellules végétales) ou des cyanobactéries, les tylakoïdes. Elles absorbent la lumière visible à certaines longueurs d'onde, ce qui active la photosynthèse.



3 La vitamine B₁₂ ou cobalamine porte un ion cobalt (Co^{2+}) qui lui confère une couleur rouge pourpre. Elle est essentielle au fonctionnement du système nerveux (elle participe à la synthèse de neuromédiateurs et intervient dans le maintien de l'intégrité de la gaine de myéline – qui protège les nerfs et optimise leur fonctionnement) et à l'hématopoïèse (la formation du sang). Elle agit comme cofacteur de plusieurs enzymes, dont celles impliquées dans la synthèse de la thymidine, une des briques de base (nucléotides) de l'ADN. Elle intervient également dans le métabolisme des acides aminés et des acides gras. Elle existe sous plusieurs formes de diverses stabilités, qui constituent la famille des cobalamines. Les animaux et les végétaux ne synthétisent pas la vitamine B₁₂, qui est produite par des micro-organismes (bactéries, champignons, algues). Ils doivent donc l'assimiler par l'alimentation.



4 Produit par les bactéries qui métabolisent le méthane, le cofacteur F₄₃₀, porteur d'un ion nickel (Ni^{2+}), est indispensable à l'étape finale de la méthanogenèse (c'est un cofacteur de l'enzyme qui catalyse cette étape, la méthyl réductase) et de la réaction inverse. Il absorbe la lumière à une longueur d'onde de 430 nanomètres (d'où son nom) et renvoie une lumière de couleur jaune.



LES AUTEURS



Franck E. DAYAN est physiologiste des plantes au Département d'agriculture des États-Unis et professeur adjoint au Département de chimie médicale à l'Université de Mississippi-Oxford.

Emilie A. DAYAN est diplômée de la même université en économie, études internationales et français.

des cellules (ils sont peroxydés). Ses lipides dégradés, la membrane perd son intégrité et des composés (éthane, éthylène et malondialdéhyde) sont libérés. Cette dégradation de la membrane des cellules est responsable des lésions sur le feuillage. Par ailleurs, la synthèse de chlorophylle étant bloquée, on observe une décoloration des chloroplastes et une inhibition de la photosynthèse.

Les herbicides de type diphényléther provoquent aussi des lésions sur le feuillage des cultures traitées qu'ils sont censés protéger, mais ces plantes se remettent vite, car soit elles dégradent rapidement l'herbicide ou la protoporphyrine libérée, soit, comme le riz, elles produisent des molécules anti-oxydantes en quantité.

Des résistances à ces herbicides commencent à apparaître. Des biotypes de chanvre

d'eau (*Amaranthus tuberculatus*) résistants ont été identifiés récemment. Ces biotypes résistent à plusieurs classes d'inhibiteurs de la PROTOgène oxydase. La protoporphyrine s'accumule moins dans la cellule, ce qui diminue les dommages causés à la membrane. Cette résistance est liée à une spécificité du gène *PPX2L*, qui code, chez ces biotypes de chanvre, la forme mitochondriale de la PROTOgène oxydase. Cette forme n'est pas la cible principale des herbicides. Toutefois, le gène porte une extension qui adresse l'enzyme à la fois vers les mitochondries et vers les chloroplastes.

Patrick Tranel, de l'Université de l'Illinois, aux États-Unis, et ses collègues ont découvert qu'il manque au gène *PPX2L* une séquence qui code un acide aminé essentiel pour l'activité de la PROTOgène oxydase,

La folie du roi George III et la phobie de Dracula : des porphyries ?

George III, roi d'Angleterre de 1760 jusqu'à sa mort en 1820, et Dracula étaient-ils atteints de porphyrie ? C'est en tout cas ce que l'on a longtemps cru pour le premier. Sous son règne, l'Empire britannique était bien parti pour exercer une domination économique sur le commerce international et une suprématie militaire sur tous les océans. Mais cette montée en puissance fut ternie par une étrange maladie du roi, dont les décisions parfois irrationnelles auraient conduit à la guerre d'Indépendance américaine et à la perte des colonies d'Amérique du Nord.

Les comptes rendus médicaux royaux indiquent que le roi George a traversé des épisodes d'une maladie invalidante. En particulier, cinq épisodes graves combinaient des troubles physiques – de fortes douleurs abdominales, des urines « couleur vin de Porto », une paralysie des bras et des jambes – et une profonde dégradation de ses facultés mentales. Le comportement du roi fut si irrationnel au cours d'un épisode qui a duré d'octobre 1788 à février 1789, qu'il fut à l'origine d'une révision constitutionnelle, la *Regency Crisis*. De 1811 jusqu'à sa mort en 1820, la santé du roi continua à décliner. La maladie détériora ses facultés à un point tel qu'à la fin de sa vie, il nécessitait des soins constants.

On a d'abord pensé que ces périodes d'incapacité mentale résultaient d'une maladie psychiatrique. Mais dans les années 1960, des historiens ont émis l'idée que le roi souffrait de porphyrie – plus précisément de porphyrie varie-



gata. Les crises de cette maladie pouvant être déclenchées par une exposition à des métaux toxiques et autres contaminants environnementaux, répandus en Angleterre à cette époque, on a recherché de telles traces dans les cheveux du roi : ceux-ci présentaient une concentration normale de mercure et de plomb, mais des concentrations toxiques d'arsenic. Un empoisonnement à l'arsenic pouvait donc avoir été le déclencheur des crises de porphyrie du roi George III.

En 1968, en étudiant les dossiers médicaux de 13 générations de membres de la famille du roi, le médecin britan-

nique Ida MacAlpine et ses collègues ont découvert que le roi et d'autres membres de la lignée royale présentaient des signes cliniques de porphyrie. Quant aux autres membres de la famille, peut-être étaient-ils des malades asymptomatiques, comme 75 pour cent des personnes atteintes de porphyrie ?

Certains historiens ont postulé que la porphyrie a paralysé l'énergie du roi George III, obscurcissant son jugement et le rendant « fantasque ». Des sautes d'humeur et une raison sérieusement détériorée l'ont conduit à prendre nombre de décisions imprudentes et irréfléchies, qui rompirent les liens avec les sujets britanniques vivant dans les colonies américaines, au détriment à la fois de la Grande-Bretagne et des loyalistes (les colons américains demeurés fidèles aux Britanniques durant la guerre de l'Indépendance). Selon ces historiens, si le roi n'avait pas été frappé d'incapacité par la maladie, il aurait pu éviter la guerre d'Indépendance américaine.

Aujourd'hui, ce diagnostic rétrospectif de porphyrie est controversé. Deux études, publiées en 2010 par Timothy Peters, de l'Université de Birmingham, et ses collègues, ont réexaminé les comptes rendus médicaux du roi d'un point de vue clinique et psychiatrique, et ont conclu qu'il aurait plutôt souffert de psychose maniaco-dépressive.

Quant à Dracula, rien ne prouve que l'écrivain irlandais Bram Stoker connaissait les porphyries lorsqu'il a créé ce personnage, dont certains traits ressemblent aux symptômes associés à ces maladies. Stoker s'est inspiré de Vlad III, un prince de Valachie (une province de Roumanie) du XV^e siècle réputé pour sa cruauté envers ses ennemis. Surnommé *Țepeș* – qui signifie l'empaleur –, il aurait tué 20 000 à 40 000 civils européens (la plupart par empalement) et jusqu'à 100 000 musulmans turcs ! Fasciné, Stoker construisit son personnage de vampire à partir des récits historiques faisant état de la cruauté de Vlad et publia son roman *Dracula* en 1897 (du roumain *dracul*, qui signifie diable).

Toutefois, David Dolphin, chimiste canadien spécialiste des porphyrines, a relevé une similitude entre le personnage imaginaire de Dracula et certains symptômes de patients atteints de porphyrie. Par exemple, l'accumulation de pigments photodynamiques dans l'épiderme et la rétine rend ces personnes sensibles à la lumière. De tels effets conduisent aussi parfois à un dessèchement des doigts et des lèvres, et les gencives peuvent se resserrer pour faire apparaître des dents semblables à des crocs (les fameuses canines des vampires ?) avec des teintes rougeâtres dues à des concentrations élevées de porphyrines.

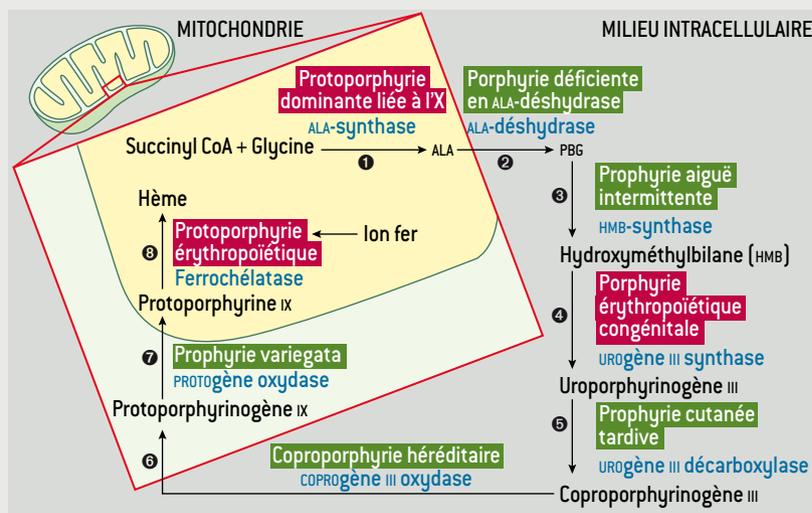
nommé GLY-210. Chez les plantes, la forme mitochondriale fonctionnelle de l'enzyme est constituée de deux sous-unités liées de façon assez lâche. Chaque sous-unité comporte trois domaines (voir la figure 4) : l'un se lie au substrat, le deuxième à la membrane mitochondriale et le troisième à un facteur d'oxydoréduction nommé flavine adénine dinucléotide (FAD). C'est ce troisième domaine de la PROTOgène oxydase qui contient le site actif de l'enzyme. Et c'est au cœur de ce site actif que l'acide aminé GLY-210 a disparu. Or cet acide aminé joue un double rôle : d'une part, il participe au positionnement, sur l'enzyme, du substrat de la réaction qu'elle catalyse, le protoporphyrinogène ; d'autre part, il contrôle l'efficacité de la catalyse en imposant la distance entre le substrat et le facteur FAD – lequel copilote la réaction enzymatique.

Une résistance due à un acide aminé

Avec mes collègues, nous avons montré que cette lacune ne diminue pas l'affinité pour le protoporphyrinogène ou le FAD, mais réduit l'efficacité catalytique de l'enzyme. Cependant, elle diminue aussi l'affinité des herbicides pour la PROTOgène oxydase, ce qui compense la baisse de l'efficacité catalytique. Ainsi, l'absence d'un seul acide aminé a suffi à modifier en profondeur la conformation de la PROTOgène oxydase, car cet acide aminé stabilise l'hélice de la sous-unité catalytique de l'enzyme. L'absence de l'acide aminé réduisant la taille de la poche où se lie le substrat et le facteur FAD, il devrait être possible de contrer cette résistance en produisant des herbicides plus larges qui occuperaient une plus grande partie de la poche. De telles molécules ont été développées par ailleurs, mais n'ont pas encore été testées sur le biotype résistant de chanvre d'eau.

Depuis les années 1980, l'utilisation du nitrofurane est interdite dans nombre de pays, dont l'Europe, car chez l'animal (souris et rats), plusieurs études ont montré que son ingestion augmente le risque de développer un cancer, et que l'exposition *in utero* risque d'entraîner des malformations du cœur et des poumons, ainsi qu'une détresse respiratoire. En revanche, les études de l'impact sur l'environnement et la santé des autres herbicides inhibant la PROTOgène oxydase suggèrent un faible risque de toxicité. Chez l'animal, seule une ingestion à haute dose a conduit à des symptômes de type porphyrie.

Huit enzymes, huit porphyries chez l'homme



Les porphyries constituent un groupe de huit maladies métaboliques héréditaires rares (moins d'un cas sur 100 000 en Europe). Elles sont caractérisées par des crises neuro-viscérales aiguës (douleurs abdominales, nausées et vomissements, constipation, auxquels peuvent s'ajouter confusion, faiblesse musculaire, voire paralysies, troubles psychiatriques et coloration anormale des urines), des lésions cutanées ou la combinaison des deux. Ces symptômes apparaissent surtout à l'âge adulte, mais certaines porphyries se manifestent dès la naissance.

Chaque porphyrie est la conséquence d'une anomalie fonctionnelle d'une des huit enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème (voir la figure ci-dessus). Ces anomalies entraînent, dans le foie ou la moelle osseuse, une accumulation de porphyrines ou de leurs précurseurs (acide δ-aminolévulinique ou ALA et porphobilinogène ou PBG). L'accumulation de PBG et surtout de ALA est à l'origine des manifestations neurologiques.

Les anomalies enzymatiques résultent de mutations des gènes qui codent les huit enzymes. Sept de ces huit gènes sont situés sur des autosomes (paires de chromosomes non sexuels). Dans le cas des porphyries, la mutation d'une seule des deux copies d'un gène entraîne la maladie. Le huitième

gène impliqué est situé sur le chromosome X (étape 1 sur la figure).

Les porphyries sont classées en deux groupes, hépatique et érythropoïétique, selon que l'anomalie métabolique prédomine dans le foie ou la moelle. La porphyrie cutanée tardive et les porphyries érythropoïétiques se manifestent par des lésions cutanées. Les porphyries hépatiques aiguës se caractérisent surtout par des crises neuro-viscérales.

Le diagnostic repose sur les dosages des porphyrines et de leurs précurseurs ALA et PBG dans les milieux biologiques (urine, selles, sang). Il est complété par un dosage de l'activité de l'enzyme en cause et par le séquençage du gène correspondant. Lorsqu'une mutation est identifiée chez un individu, une enquête familiale peut être déclenchée dans le cadre du conseil génétique.

En France, le diagnostic, le traitement, le conseil génétique et la recherche sur les porphyries et l'animation du réseau européen EPNET sont assurés par notre centre. Le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques est d'abord symptomatique : administration de morphine contre la douleur, éviction des facteurs déclenchants (stress, alcool, jeûne, médicaments nocifs en cas de porphyrie...), etc.

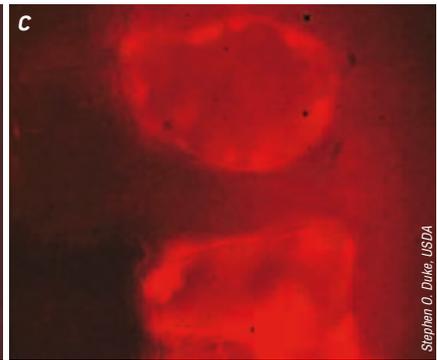
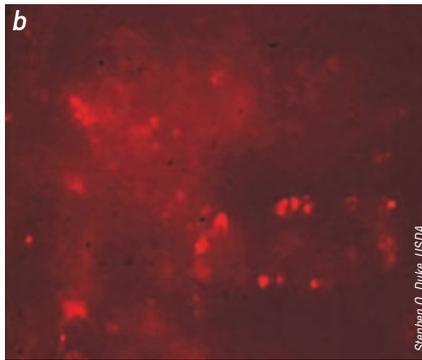
Puis un traitement plus spécifique est appliqué : une perfu-

sion d'hémine humaine (Normosang®, Orphan Europe), un dérivé de l'hème inhibant l'activité de l'enzyme qui catalyse la production d'ALA (ALA-synthase), ralentit la production excessive des précurseurs toxiques ALA et PBG. Cette action est aussi renforcée par un apport important de glucose.

Les signes cutanés de la porphyrie cutanée se traitent par des saignées associées au traitement des causes déclenchantes (hépatite C, alcool). La maladie de Günther, grave porphyrie érythropoïétique de l'enfant, bénéficie maintenant d'un traitement spectaculaire avec la greffe de moelle. Par ailleurs, les porphyries hépatiques ou érythropoïétiques font l'objet de recherches en vue d'une thérapie génique ciblée, déjà efficace sur plusieurs modèles de souris.

Quant au Roi George III (voir l'encadré page ci-contre), il est maintenant bien établi qu'il ne souffrait pas de porphyrie, tout comme ses descendants. De même, le lien entre vampires et porphyries ne résulte que d'une compilation abusive de tous les symptômes des porphyries réunis et qu'aucune porphyrie prise individuellement ne présente.

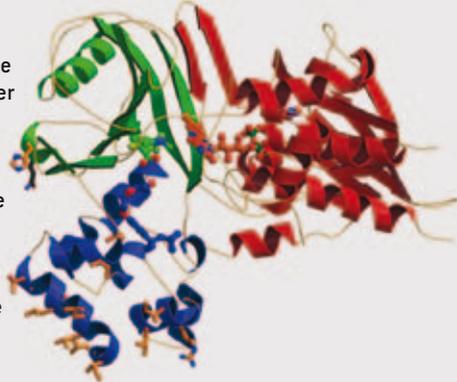
Jean-Charles Deybach
Centre français des porphyries
Hôpital Louis Mourier APHP
Université Paris-Diderot
INSERM U773



3. LES HERBICIDES qui inhibent l'enzyme PROTOgène oxydase provoquent une photodécoloration des plantes nuisibles (a). Cette décoloration est due à la perturbation de la production de protoporphyrine, le produit de la réaction catalysée par l'enzyme. Normalement, la protoporphyrine s'accumule dans les chloroplastes, des organites des cellules végétales (b, ici dans des cellules de feuilles embryon-

naires – cotylédons – de concombres). Mais trois heures après un traitement avec un tel herbicide, la protoporphyrine s'accumule dans tout le cytoplasme des cellules (c). Habituellement produite dans les chloroplastes à partir de la protoporphyrine, la chlorophylle n'est plus synthétisée, ce qui entraîne la décoloration des chloroplastes et, par conséquent, de la plante.

4. L'ENZYME PROTOgène oxydase est constituée de deux sous-unités (une seule est représentée ici), chacune composée de trois domaines. Un premier domaine (en vert) se lie au substrat de la réaction catalysée par l'enzyme, le protoporphyrinogène ; un deuxième (en bleu) ancre l'enzyme à la membrane de l'organite où a lieu la réaction et un troisième accueille le facteur d'oxydoréduction FAD. Le couple enzyme-FAD produit une protoporphyrine en ôtant des atomes d'hydrogène au protoporphyrinogène.



Michel Koch, 2004, EMBO Journal

phyrine des entités chimiques (groupement chimique, nanoparticule) qui cibleraient les cellules tumorales, faciliteraient l'élimination du composé par l'organisme après la thérapie, voire absorberaient mieux la lumière.

Des cellules photovoltaïques flexibles

Les propriétés photoniques des porphyrines sont aussi utilisées dans le développement de cellules photovoltaïques flexibles à base de colorant fonctionnant selon un principe proche de celui de la photosynthèse. Conçues il y a 20 ans par Michel Graetzel, de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, les premières cellules à colorant avaient un rendement trop faible pour être commercialisées. Mais récemment, M. Graetzel a remplacé le colorant utilisé (du ruthénium) par un colorant à base de métalloporphyrine au zinc, et a ainsi augmenté considérablement le rendement de ses cellules. Leur commercialisation a déjà commencé : semi-transparentes, elles sont notamment utilisées dans la fabrication de façades vitrées.

Chez tous les organismes vivants, des molécules (acides aminés, acides nucléiques, acides gras, glucides) servent d'unités de construction de structures plus importantes. L'anneau de porphyrine peut jouer un rôle similaire, par sa capacité à s'assembler en de multiples molécules. Il est probable que nous ne soyons qu'aux balbutiements de l'exploitation de leurs propriétés physiques. On envisage même de les utiliser comme transporteurs d'électrons dans la fabrication de puces électroniques pour les ordinateurs. ■

Article publié avec l'aimable autorisation de la revue *American Scientist*.

■ BIBLIOGRAPHIE

H. Puy *et al.*, *Porphyrias*, *Lancet*, vol. 375, pp. 924-937, 2010.

F. E. Dayan *et al.*, *Biochemical and structural consequences of a glycine deletion in the α -8 helix of protoporphyrinogen oxidase*, *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1804, pp. 1548-1556, 2010.

M. Koch *et al.*, *Crystal structure of protoporphyrinogen IX oxidase : a key enzyme in haem and chlorophyll biosynthesis*, *EMBO Journal*, vol. 23, pp. 1720-1728, 2004.

M. Matringe *et al.*, *Protoporphyrinogen oxidase as a molecular target for diphenyl éther herbicides*, *Biochemical Journal*, vol. 260, pp. 231-235, 1989.

Il a même été proposé d'utiliser ces molécules dans le traitement de tumeurs par photothérapie. En pratique, les biochimistes privilégient plutôt l'utilisation des porphyrines elles-mêmes. La photothérapie dynamique, qui tue les cellules cibles en activant, par illumination, un agent chimique photosensible, est une stratégie alternative émergente dans le traitement de certains cancers (œsophage, poumon, peau, vessie, prostate...) ou de pathologies non malignes accessibles à la lumière.

De par leurs propriétés photosensibles et leur production naturelle chez l'homme, les porphyrines sont des candidats séduisants. À l'Institut Curie (Paris), notamment, Philippe Maillard et ses collègues du groupe Chimie des porphyrines et photothérapie (UMR 176 CNRS) conçoivent et synthétisent de nouveaux dérivés de porphyrines en vue d'une utilisation en photothérapie. Les dérivés connus présentent en effet plusieurs inconvénients : faible sélectivité tumorale, absorption limitée de la lumière, effets secondaires. L'idée est de fixer à l'anneau de por-