

---

# Mélanine et granules chromaffines

## Rôle de la mélanine dans la production des peptides antimicrobiens par la médullo-surrénale

DIRECTEUR DE THESE : VINCENT BALL

CO-DIRECTION : MARIE-HELENE METZ-BOUTIGUE

UMR INSERM 1121, 11 RUE HUMANN, 67085 STRASBOURG CEDEX.

TEL : 03 68 85 33 84 ; E-MAIL : VBALL@UNISTRA.FR

Les granules de sécrétion des cellules chromaffines qui sont les organelles de stockage des catécholamines sont riches en peptides antimicrobiens dérivés des chromogranines<sup>1</sup>. Il a été constaté chez les patients infectés par *Aspergillus fumigatus*, que la survie était corrélée avec la concentration plasmatique de peptides actifs disponibles. D'autre part, en présence d'*A. fumigatus* les vésicules chromaffines présentent un changement de coloration, suggérant la production de mélanine. La mélanine est le composé brun-noir de la peau, responsable de la pigmentation des cheveux et est présent dans le système nerveux sous forme de neuromélanine.... Ces observations ont conduit l'équipe de direction de ce travail de thèse à proposer une hypothèse de travail: lors de l'infection fongique par *A. fumigatus*, un pathogène responsable d'infections sévères en milieu hospitalier, la mélanine est produite en quantité importante dans les granules chromaffines par oxydation. Les groupements quinone de ce pigment, qui se présente sous forme de particules, sont très réactifs vis-à-vis de molécules présentant des groupements nucléophiles comme les amines ou les thiols. Nous pensons donc que les chromogranines se lient à la surface des grains de mélanine, par les groupements SH lors de l'ouverture des ponts disulfures, pour former des agrégats (déjà identifiés par Western blot) et devenant ainsi incapables de produire par protéolyse les peptides antimicrobiens. Le but de ce travail de thèse est de valider cette hypothèse d'une part et d'autre part d'étudier les interactions entre les chromagranines ou des polypeptides dérivés et des films minces de mélanine, produits par oxygénéation d'une solution de dopamine ou par électropolymérisation<sup>2</sup>. L'étude quantitative des interactions se fera par spectroscopie de force grâce à la microscopie à force atomique, disponible au laboratoire. Ce travail se situe à l'interface entre la biochimie, la microbiologie et la physique et sera codirigé par le professeur V. Ball, un spécialiste de la physicochimie de surface et par le Dr. Marie-Hélène Metz-Boutigue un des experts reconnus dans le domaine des peptides antimicrobiens. Ce sujet s'intègre également dans une recherche translationnelle avec le service de réanimation médicale (Hôpital de hautepierre) dirigé par le Pr Francis Schneider.

1 : Aslam R. ; Atindehou M. ; Lavaux T. ; Haïkel Y. ; Schneider F. ; Metz-Boutigue MH.

*Curr. Med. Chem.* 2012;19(24):4115-23.

2 : Bersnmann, F. ; Voegel, J.C. ; Ball, V., *Electrochim. Acta*, **2011**, 56, 3914-3919.