

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Manon DEGABRIEL**

Titre de la thèse : Etude du rôle d'IglF dans le système de sécrétion de type VI de Francisella tularensis

Résumé



Francisella tularensis est une bactérie à Gram négatif responsable de la tularémie. Il s'agit d'un pathogène intracellulaire facultatif qui infecte notamment les macrophages. Sa virulence repose sur sa capacité à échapper au phagosome grâce à un système de sécrétion de type VI (T6SS), puis à se répliquer dans le cytosol de la cellule hôte. Le T6SS est un dispositif contractile agissant comme une arbalète, permettant l'injection d'effecteurs bactériens dans la cellule hôte, où ils modifient le métabolisme cellulaire et favorisent la virulence bactérienne. Des divergences évolutives ont conduit à classer le T6SS de Francisella comme le seul représentant d'une des trois familles de T6SS : le T6SSii. Comparé au T6SS canonique bien caractérisé (T6SSi), le T6SSii reste encore mal compris. Certaines protéines, uniques mais essentielles à ce système, telles qu'IglF, demeurent peu étudiées. Dans le T6SSi, le spike sert à transpercer les membranes et interagit avec les effecteurs, permettant leur injection dans la cellule cible. Chez Francisella, il est composé des protéines VgrG, PdpA et IglG. Au cours de ma thèse, je me suis intéressée à la protéine IglF, dont la fonction est encore inconnue mais qui interagit avec IglG. Grâce à la cristallographie aux rayons X, nous avons résolu la structure d'IglF en complexe avec IglG, ce qui nous a permis d'identifier les résidus clefs impliqués dans leur interaction. Nous avons également montré qu'IglF est composée de deux domaines presque indépendants (NTD et CTD), reliés par une région flexible que nous avons appelée domaine « latch ». Des mutations ciblant l'un des domaines d'IglF ou son interaction avec IglG conduisent à l'inactivation du T6SS in vitro et à la perte de virulence de Francisella in vivo. Enfin, des expériences de pull-down nous ont permis de montrer qu'IglF stabiliserait IglG sur le complexe VgrG-PdpA, permettant ainsi la formation du spike. Il s'agit d'un mécanisme inédit, propre à Francisella.

Mots-clés : Bactériologie, Infectiologie, Francisella tularensis, Système de sécrétion de type VI, Protéines IglF/IglG,