

PhD Position

Structural and Functional Characterization of PCIF1 to Enable Specific RNA Methyltransferase Inhibition

Project overview

PCIF1 (Phosphorylated CTD-interacting factor 1), also known as CAPAM, has initially been discovered for its ability to bind specifically to the phosphorylated C-terminal domain (CTD) of RNA polymerase II. However, PCIF1 act also as a methyltransferase, responsible for catalyzing the formation of N6 2'-O-dimethyladenosine (m⁶Am) at the first transcribed position of capped mRNAs. The importance of PCIF1 in human health and disease has become increasingly apparent, with studies linking its activity to cancer progression, viral infections, and endocrine disorders. The thesis project will be composed of two parts: the understanding of the still unknown mechanism of methylation by PCIF1 on the one hand and the search of inhibitors against PCIF1 on the other hand. We relied on a structure/activity approach to determine the mechanisms regulating the specific methylation of PCIF1.

Proteins will be purified by affinity and size exclusion chromatography using standard protocols. The different proteins in complex with bisubstrates will be studied by crystallography. The work will be led on one hand by the CITCOM team for the macromolecule modeling and macromolecules expression, the synthesis and optimization of the inhibitors will be done by the LCBPT team. Activity and inhibition will be studied by EMSA, bioluminescence assay and mass spectrometry.

Scientific fields

- Biology / chemistry

Keywords

biochemistry, structural biology, molecular interactions, inhibitors

Candidate's profile

The candidate should be motivated, organized and like teamwork. The candidate should have experience in biochemistry, molecular biology or biophysics. Knowledge in chemistry would be an advantage.

Practical information

Location : Paris, France

Host institution : Université Paris Cité, Laboratoire CITCOM- Faculté de Pharmacie 4, avenue de l'observatoire 75006 PARIS

Duration : 3 years

Start date : 01/10/2026

Doctoral School : MTCI ED 563

Contacts

Luc Ponchon (CITCoM) ; 01 53 73 15 71 ; luc.ponchon@parisdescartes.fr

Mélanie Etheve-Quelquejeu, (LCBPT) ; 01 76 53 42 22 ; melanie.etheve-quelquejeu@u-paris.fr

Offre de thèse

Caractérisation structurelle et fonctionnelle de PCIF1 afin de permettre une inhibition spécifique des méthyltransférases de l'ARN

Description du sujet

PCIF1 (Phosphorylated CTD-interacting factor 1), également connu sous le nom de CAPAM, a été initialement découvert pour sa capacité à se lier spécifiquement au domaine C-terminal phosphorylé (CTD) de l'ARN polymérase II. Cependant, PCIF1 agit également comme une méthyltransférase, responsable de la formation de la N6 2'-O-diméthyladénosine (m6Am) à la première position transcrite des ARNm coiffés. L'importance de PCIF1 pour la santé et les maladies humaines est devenue de plus en plus évidente grâce à des études établissant un lien entre son activité et la progression de cancers, d'infections virales et de troubles endocriniens. Le projet de thèse s'articulera en deux parties : d'une part, la compréhension du mécanisme encore inconnu de la méthylation par PCIF1 et, d'autre part, la recherche d'inhibiteurs contre PCIF1. Nous nous appuierons sur une approche structure/activité pour déterminer les mécanismes régulant la méthylation spécifique de PCIF1.

Les protéines seront purifiées par chromatographie d'affinité et par chromatographie d'exclusion stérique selon des protocoles standard. Les différentes protéines en complexe avec des bisubstrats seront étudiées par cristallographie. Les travaux seront menés d'une part par l'équipe CITCOM pour la modélisation, l'expression des macromolécules et les études structurales, tandis que la synthèse et l'optimisation des inhibiteurs seront réalisées par l'équipe LCBPT. L'activité et l'inhibition seront étudiées par EMSA, par bioluminescence et par spectrométrie de masse.

Champs scientifiques

- Biologie/chimie

Mots clés

biochimie, biologie structurale, interactions moléculaires, inhibiteurs

Profil du candidat

La personne doit être motivée, avoir un bon sens de l'organisation et savoir travailler en équipe. Le candidat doit avoir une expérience en biochimie, biologie moléculaire ou en biophysique. Des connaissances en chimie seraient un atout.

Informations pratiques

Localisation : Paris, France

Etablissement d'accueil : Université Paris Cité, Laboratoire CITCOM- Faculté de Pharmacie 4, avenue de l'observatoire 75006 PARIS

Durée : 3 years

Date de début : 01/10/2026

Ecole doctorale : MTCI ED 563

Contacts

Luc Ponchon (CITCoM) ; 01 53 73 15 71 ; luc.ponchon@parisdescartes.fr

Mélanie Etheve-Quelquejeu, (LCBPT) ; 01 76 53 42 22 ; melanie.etheve-quelquejeu@u-paris.fr