

Offre de thèse

Etude par Cryo-EM du rôle de la méthyltransférase Mtq2 dans la biogénèse du ribosome

Projet

Les ribosomes sont des nanomachines essentielles pour la production d'une protéine à partir de l'ARN messager (ARNm), avec la participation des ARN de transfert et des facteurs de traduction. Leur biogénèse est un processus très efficace et contrôlé, impliquant un grand nombre de facteurs trans qui n'interagissent que de manière transitoire avec les pré-ribosomes.

Les modifications chimiques sont extrêmement présentes dans cette voie, la méthylation étant l'une des plus courantes. Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, les deux tiers des méthyltransférases (MTases) connues ciblent des substrats impliqués dans la traduction (ARN ribosomique, protéines ribosomiques, ARN de transfert, facteurs d'assemblage, facteurs de traduction) et bon nombre de ces enzymes sont conservées chez l'humain et associées à des maladies. Cependant, dans la plupart des cas, le rôle des enzymes de modification et l'importance fonctionnelle du groupe méthyle ajouté restent inconnus.

L'objectif de ce projet est d'utiliser des techniques de cryo-microscopie électronique de pointe pour améliorer notre compréhension de l'importance fonctionnelle d'une méthyltransférase (MTase) impliquée dans la production de la sous-unité ribosomique 60S. Il s'agit de la protéine Mtq2 caractérisée comme la MTase du facteur de terminaison de la traduction eRF1, et récemment identifiée comme un nouveau facteur d'assemblage ribosomique chez la levure.

Des approches méthodologiques complémentaires (biologie moléculaire, biochimie des protéines, cryo-microscopie électronique, profilage des ribosomes, etc.) nous permettront de caractériser les populations de ribosomes et d'obtenir un aperçu sans précédent des conséquences de l'absence de cette modification. Les méthodes développées pourraient ensuite être utilisées pour étudier d'autres enzymes de modification des ribosomes et pour évaluer l'effet des xénobiotiques au niveau de la traduction.

On ne dispose d'aucune information structurelle ou fonctionnelle pour plus de la moitié des facteurs d'assemblage connus dans la biogénèse du ribosome 60S. Grâce à notre expérience combinée et à nos résultats préliminaires, ce projet permettra d'approfondir nos connaissances sur le rôle des enzymes de modification.

Mots clé : ribosome, méthyltransférase, cryo-EM, Ribo-Seq

Le projet réunit deux équipes de recherche complémentaires à Paris:

- L'équipe Machinerie moléculaires à ARN et pathologies humaines dirigée par N. Leulliot, Unité CITCom (Cibles thérapeutiques et Conception de médicaments), CNRS UMR8038, Faculté de pharmacie, Université Paris Cité – le laboratoire d'accueil principal

- L'équipe RNA MAD (Maturation et Dégradation de l'ARN) dirigée par C. Condon, Unité EGM (Expression Génétique Microbienne), CNRS UMR8261, Université Paris Cité

Date limite de candidature : 10/06/2026

Début de thèse: 01/10/2026

Contacts

nicolas.leulliot@u-paris.fr, magali.blaud@u-paris.fr

valerie.heurgue@ibpc.fr

Ph D research project

CryoEM investigation of Mtq2 methyltransferase functions in ribosome biogenesis

Project summary

Ribosomes are essential nanomachines responsible for protein production from messenger RNA (mRNA), acting together with the help of transfer RNAs (tRNA) and translation factors. Ribosome biogenesis is a very efficient and controlled process, involving a large number of *trans*-acting factors that interact only transiently with preribosomes.

Chemical modifications are extremely present in this pathway, methylation being one of the most common. In the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, two-thirds of the known methyltransferases (MTases) are targeting substrates involved in translation (rRNA, r-proteins, tRNA, assembly factors, translation factors) and many of these enzymes are conserved in human and linked to diseases. However, in most cases, the role of the modification enzymes, and the functional importance of the added methyl group, are not known.

The aim of this project is to use state of the art cryo-EM techniques to improve our understanding of the functional importance a protein methyltransferase involved 60S ribosomal subunit production. Our model of choice will be Mtq2, a factor previously characterized as eRF1 translation termination factor MTase, and recently identified as a new ribosome assembly factor in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Complementary methodological approaches (molecular biology, protein biochemistry, Cryo-EM, ribosome profiling, etc.) will allow us to characterize ribosome populations and get unprecedented insight into the consequences of the absence of this modification.

The methods developed could after be used to study other ribosome modification enzymes and to test the effect of xenobiotics at the translational level.

No structural or functional information are known for over half of the known assembly factors in 60S biogenesis. Because of our combined experience and preliminary results, we are confident that this project will enhance our knowledge on of the role of modification enzymes.

Keywords : ribosome, methyltransferase, cryo-EM, Ribo-Seq

The project brings together two complementary research teams in Paris

- Team Molecular RNA machineries and human pathologies, The CiTCom Unit (Cibles thérapeutiques et Conception de médicaments, CNRS UMR8038, Faculté de pharmacie, Université Paris Cité - the principal host lab

- Team RNA Maturation and Decay (RNA MAD), the EGM Unit (Microbial Genetic Expression), CNRS UMR8261, Université Paris Cité

Application deadline : 10/06/2026

Thesis Start Date : 01/10/2026

Contact

nicolas.leulliot@u-paris.fr

valerie.heurgue@ibpc.fr