

## RF-MTase (Programme JC-JC 2007)

S. Figaro, S. Kervestin, N. Scrima, L. Mora, D. Liger, N. Lazar, J. Henri, R.H. Buckingham, H. van Tilbeurgh, M. Graille et V. Heurgué-Hamard (Coordinateur)  
IBPC, CNRS UPR9073 - IBPMC, Université Paris-Sud, IFR115, CNRS UMR8619

### Contexte et objectifs

La traduction est un processus essentiel qui nécessite une large part de l'énergie produite par les cellules. Elle consiste à synthétiser une protéine à partir d'un ARN messager matrice, grâce aux ARN de transfert (ARNt) et aux ribosomes. Nous nous sommes intéressés en particulier à la protéine Trm112p de *S. cerevisiae*, qui active au moins trois méthyltransférases ayant des cibles différentes, mais toutes liées à la synthèse protéique: Mtq2p méthyle le facteur essentiel de terminaison de la traduction eRF1 sur un motif conservé et essentiel à son activité. Cette modification qui se fait sur une glutamine n'a été que très peu décrite jusqu'alors, bien que conservée jusqu'à l'homme. Enfin, Trm9p et Trm11p qui modifient différentes bases des ARNt. La délétion des gènes codant Mtq2p ou Trm112p affecte énormément la croissance de *S. cerevisiae*. Les objectifs de ce projet étaient (1) l'étude du rôle de la méthylation de eRF1 sur l'efficacité de terminaison de la traduction (2) l'étude structurale et fonctionnelle du complexe Mtq2p-Trm112p.

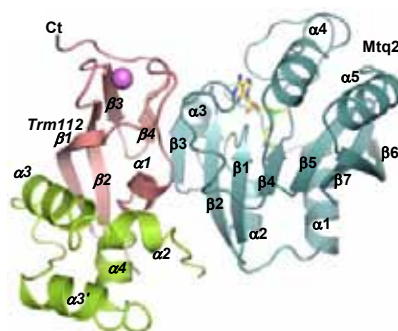
### Résultats majeurs

#### La méthylation de eRF1 est conservée

Dans un but initialement structural, nous avons caractérisé le complexe de méthylation du facteur de terminaison eRF1 humain, montrant pour la première fois que cette modification était conservée chez les métazoaires. Le système de méthylation de eRF1 humain a pu être reconstitué *in vitro* après purification des homologues humains de Mtq2p (HemK2) et de Trm112p (Q9UI30). Parallèlement, nous avons montré que HemK2 complétait le défaut de croissance de *S. cerevisiae* déléetée du gène *MTQ2*.

Figaro, S., Scrima, N., Buckingham, R.H & Heurgué-Hamard, V. (2008) HemK2 protein, encoded on human chromosome 21, methylates translation termination factor eRF1. *FEBS letters*, 582, 2352-2356

### La structure du complexe Mtq2p-Trm112p de *E. cuniculi*



### Conclusions et perspectives

- L'interaction entre Mtq2p et Trm112p permet l'assemblage d'un large feuillet  $\beta$  constitué de 11 brins
- **Trm112: une plateforme d'activation pour diverses méthyltransférases:** utilisation la même stratégie pour activer Mtq2p ou Trm9p et probablement Trm11p (solubilisation, stabilisation de la boucle de fixation de la SAM, stimulation de la fixation de la SAM)
- L'interaction entre Mtq2p et Trm112p est de type  $\beta$ -zipper et implique des liaisons Hydrogène entre atomes de la chaîne principale: interaction non séquence-spécifique
- Compréhension de la spécificité de Mtq2p-Trm112p pour **eRF1-eRF3 complexé au GTP**
- Étude du mode d'interaction de Mtq2p-Trm112p avec son substrat eRF1-eRF3-GTP en cours

### Publications

Liger, D., Mora, L., Lazar, N., Figaro, S., Henri, J., Scrima, N., Buckingham, R.H., van Tilbeurgh, H., Heurgué-Hamard, V & Graille, M (2011) Mechanism of activation of methyltransferases involved in translation by the Trm112 "hub" protein *Nucleic Acids Res.*, sous presse

CONTACT :

heurgue@ibpc.fr

