

Structures des protéines de l'opéron *lac*

Structures of the *lac* operon proteins

Avant propos

L'opéron *lac* s'est forgé une place d'honneur en termes de paradigme fondateur de la biologie moléculaire. Il regroupe un gène régulateur qui produit un répresseur capable de bloquer la transcription des gènes structuraux avoisinants (en l'occurrence la β -galactosidase, la lactose perméase et la galactose transacétylase) en se liant à l'opérateur et en empêchant la liaison de l'ARN polymérase. En présence d'inducteur (allo-lactose), le répresseur est stabilisé dans une conformation qui laisse l'opérateur libre, la répression étant ainsi relâchée. Les quatre protéines directement impliquées dans le système *lac* ont été étudiées intensivement, mais l'élucidation de leurs structures tridimensionnelles a nécessité beaucoup de temps, et la dernière de la série (*lac* operon) n'a été déterminée que récemment. Toutes les quatre étant à présent établies, nous souhaitons marquer cette avancée par la présentation d'une revue sur chacune de ces structures. De surcroît, bien que la structure de l'ARN polymérase de *E. coli* ne soit pas résolue, nombre de ses propriétés peuvent être déduites à partir d'autres polymérases bactériennes dont les structures ont été déterminées, comme le présente la revue qui suit celles concernant les quatre protéines de l'opéron *lac*.

Quoique l'impact international du concept opéron date de la publication d'un article majeur dans la *Journal of Molecular Biology* [1], l'essentiel de l'approche combinée génétique-biochimie fut publié par Jacob et al. en 1960 dans une note aux *Comptes ren-*

Foreword

The *lac* operon of *E. coli* forged a place of honor as a founding paradigm of molecular biology. It encompasses a regulatory gene that produces a repressor capable of blocking the transcription of neighboring structural genes (in this case, β -galactosidase, lactose permease, and galactose transacetylase) by binding to the operator and hindering the attachment of the RNA polymerase. In the presence of inducer (allo-lactose), the repressor is stabilized in a conformation that leaves the operator free and the repression is therefore relaxed. The four proteins that directly comprise the *lac* system have been studied intensively, but elucidating their three-dimensional structures required considerable time, and the last of the series (*lac* permease) was determined only recently. Now that all four are established, we wish to mark this advance by presenting a review on each of these structures. In addition, although the structure of the *E. coli* RNA polymerase that participates in induction has not been solved, many of its features can be deduced from other bacterial polymerases whose structures have been determined, as presented in the review that follows those of the four operon proteins.

Although the international impact of the operon concept dates primarily from the publication of a major article in the *Journal of Molecular Biology* [1], the essentials of the combined genetic-biochemical approach were published by Jacob et al. in a 1960 note in the *Comptes rendus de l'Académie des sciences*. For

de l'Académie des sciences. Pour cette raison, il est particulièrement approprié que ces revues structurales apparaissent dans les *Comptes rendus Biologies* et nous profitons de cette occasion pour reproduire la note classique de 1960, accompagnée d'une traduction, avec une courte préface de François Jacob.

Le revue sur le répresseur, en tête du présent dossier, est d'un double intérêt, parce qu'elle souligne aussi une autre ligne de recherche du groupe de l'Institut Pasteur, initiée par les recherches de Jean-Pierre Changeux sur l'enzyme rétroinhibé, la thréonine déaminase [2]. La caractérisation de cette classe d'enzymes, aussi bien que celle du répresseur *lac* (et d'autres répresseurs), s'est coalisée dans le concept de protéines allostériques avec interactions fonctionnelles à distance entre sites de liaison stéréochimiquement distincts, par l'intermédiaire des changements conformationnels de la protéine [3]. Ce cadre général a été suivi de près par un modèle mathématique de ces interactions allostériques, basé sur l'équilibre entre états quaternaires symétriques, T et R [4]. L'occasion de décrire ici les propriétés du *lac* répresseur (avec les domaines de liaison de l'inducteur et de l'opérateur à distance considérable), dans le contexte des états T et R, referme maintenant un cercle intellectuel d'une manière très satisfaisante. Une évaluation globale de l'impact du modèle allostérique dans divers domaines de recherche a été récemment achevée [5].

La deuxième revue, en suivant la logique $5' \rightarrow 3'$, traite de la structure de l'ARN polymérase. L'élucidation de cette structure complexe, composée de multiples sous-unités distinctes, est un des accomplissements récents impressionnants du versant structural de la biologie moléculaire. Cette revue se focalise aussi sur les interactions spécifiques qui concernent l'opérateur *lac* et décrit les interactions avec un autre participant important du système *lac*, la *catabolite activator protein* (CAP).

La revue sur la β -galactosidase occupe à juste titre une place centrale au sein de la série, puisque Jacques Monod a commencé ses études du système *lac* avec cette protéine, au début de ses recherches. De plus, en se profilant comme agent de visualisation pratique de l'expression génique, cette enzyme a eu un impact sur la recherche bien au-delà de l'opéron *lac*. Les propriétés de la complémentation alpha sont d'autres aspects fascinants, qui sont maintenant compris à la lumière de la structure.

this reason it is particularly appropriate for the structural reviews to appear in the *Comptes rendus Biologies* and we also profit from this occasion to reproduce the classical 1960 note, accompanied by an English translation, with a brief preface by François Jacob.

The lead review on the repressor is of double interest, because it also highlights another pivotal avenue of research of the Pasteur group, initiated by Jean-Pierre Changeux's investigations on the feed-back inhibited enzyme threonine deaminase [2]. The characterization of this class of enzymes, as well as the *lac* repressor (and other repressors) coalesced in the concept of allosteric proteins with functional interactions at a distance between stereochemically distinct binding sites mediated by conformational changes in the protein [3]. This general framework was shortly followed by a mathematic model for these allosteric interactions based on equilibria between symmetric quaternary states, T and R [4]. The opportunity to delineate here the properties of the *lac* repressor – with inducer and operator binding domains at considerable distance – in the context of the T and R states now closes an intellectual loop in a particularly satisfying way. An overall evaluation of the impact of the allosteric model in various research domains has been recently completed [5].

The second review, following a $5' \rightarrow 3'$ logic, deals with the RNA polymerase structure. The elucidation of this complex structure, composed of multiple distinct subunits, has been one of the impressive recent achievements of structural molecular biology. The review also focuses on the specific interactions involving the *lac* operator and describes the interactions with another important participant in the *lac* system, the catabolite activator protein (CAP).

The review on β -galactosidase justly occupies the centerpiece position of the series, since it is with this protein that studies on the *lac* system were initiated in the early work of Jacques Monod. Moreover, as a convenient visualization agent for gene expression, this enzyme has had an impact in research far beyond the *lac* operon. The alpha complementation properties are other fascinating features that can now be understood in the light of the structure.

The review on lactose permease describes the structure determined recently, the culmination of a long and arduous period of work that set the stage for obtaining suitable crystals. As attested to by the low number of

La revue consacrée à la lactose perméase décrit sa structure récemment déterminée, point culminant d'une période de travail longue et ardue, qui a permis d'obtenir des cristaux appropriés. Comme en témoigne le nombre réduit de protéines membranaires cristallisées, chaque addition constitue un accomplissement majeur. La structure obtenue pour la perméase ouvre la voie aux expériences futures visant à mieux comprendre le mécanisme de transport du lactose par cette protéine.

La dernière revue décrit la galactoside acétyltransférase, une protéine trimère, avec un alignement frappant de feuillettes β . La série se termine alors sur une note de beauté, tandis que la fonction biologique exacte de cette protéine reste quelque peu incertaine.

Stuart J. Edelstein

rédacteur en chef (Genève)

Adresse e-mail : stuart.edelstein@biochem.unige.ch

Disponible sur Internet le 26 mai 2005

membrane proteins that have been successfully crystallized, each addition to the list is a major achievement. The structure obtained for the permease points the way to future experimental approaches that will permit a fuller understanding of the mechanism of lactose transport by this protein.

The final review describes the galactoside acetyltransferase, a trimeric protein with strikingly aligned β -sheets. Hence, the series closes on a note of beauty, although what exactly is the complete biological function of this protein remains somewhat uncertain.

Stuart J. Edelstein

Editor-in-Chief (Geneva)

E-mail address: stuart.edelstein@biochem.unige.ch

Références / References

- [1] F. Jacob, J. Monod, Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins, *J. Mol. Biol.* 3 (1961) 318–356.
- [2] J.-P. Changeux, The feedback control mechanism of biosynthetic L-threonine deaminase by L-isoleucine, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 26 (1961) 313–318.
- [3] J. Monod, J.-P. Changeux, F. Jacob, Allosteric proteins and cellular control systems, *J. Mol. Biol.* 6 (1963) 306–329.
- [4] J. Monod, J. Wyman, J.-P. Changeux, On the nature of allosteric transitions: A plausible model, *J. Mol. Biol.* 12 (1965) 88–118.
- [5] J.-P. Changeux, S.J. Edelstein, Allosteric mechanisms of signal transduction, *Science*, in press.