

Modélisation de l'opéron lactose

L'opéron lactose est un système nécessaire au transport et au métabolisme du lactose chez *Escherichia coli*, ainsi que chez d'autres bactéries de la flore intestinale. L'opéron lactose est composé de trois gènes structuraux : *lacZ*, *lacY* et *lacA*. Il est régulé par plusieurs facteurs, notamment la disponibilité en glucose et en lactose. La régulation des gènes de l'opéron lactose est le premier mécanisme de régulation génétique complexe à avoir été élucidé et est l'un des exemples les plus connus de la régulation des gènes procaryotes.



Dans son environnement naturel, l'opéron lactose permet la digestion efficace du lactose. La cellule peut utiliser le lactose comme source d'énergie en produisant l'enzyme β -galactosidase (*lacZ*) et ainsi transformer le lactose en glucose et en galactose. Toutefois, la production de l'enzyme est inutile quand le lactose n'est pas disponible, ou s'il y a une source d'énergie plus facilement exploitable de disponible comme le glucose. L'opéron lactose utilise un mécanisme de contrôle permettant à la cellule de produire la β -galactosidase lorsque nécessaire. L'opéron lactose est dit « inductible », car son expression est réprimée en temps normal mais activée sous l'action d'un inducteur, ici le lactose.

L'opéron est constitué de trois gènes de structure :

- *lacZ* codant la β -galactosidase qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose ;
- *lacY* codant la β -galactoside perméase, protéine membranaire qui permet la pénétration des β -galactosides contre un gradient de concentration ;
- *lacA* codant la β -thiogalactoside acétyltransférase permettant à la cellule d'utiliser les thiogalactosides. Mais seuls *lacZ* et *lacY* semblent nécessaires au catabolisme du lactose.

Le promoteur de l'opéron lactose permet la fixation de l'ARN polymérase mais aussi la fixation d'un répresseur empêchant la transcription de l'opéron par l'ARN polymérase. En effet, en amont de cet opéron l'on trouve aussi un gène régulateur, *lacI*, transcrit de façon constitutive et qui code pour un répresseur qui peut lier le promoteur, et plus particulièrement l'opérateur, de façon réversible. Ce répresseur peut aussi former un complexe réversible avec l'allolactose (produit secondaire de dégradation du lactose par la β -galactosidase) changeant sa conformation et empêchant sa fixation sur le promoteur. Pour simplifier, nous considérerons que le lactose peut s'associer à l'inhibiteur *LacI* et capturer ce dernier et qu'en présence de *LacZ* (la β -galactosidase) il sera transformé en glucose.

Dans le modèle, nous représenterons la synthèse de l'inhibiteur *lacI* (transcription et traduction), la synthèse (transcription et traduction) de la β -galactosidase (*lacZ*) pouvant dégrader le lactose. Les ARN messagers et les protéines sont soumis à la dégradation excepté l'ARN polymérase dont le nombre de molécules est constant supposé constant dans le modèle et fixé à 100. L'ARN polymérase se lie à l'opérateur pour permettre la transcription du gène *lacZ*. Dans les conditions initiales, 20 molécules de lactose et 50 molécules de *LacI* sont présentes dans le système.

Nous allons développer un réseau de Petri stochastique.

1. Donner la liste des composés moléculaires du processus qui seront pris en compte dans la modélisation et qui constitueront les places du réseau
2. Donner la liste des réactions qui constitueront les transitions
3. Définir les conditions initiales du système qui constitueront le marquage initial du réseau
4. Construire le réseau de Petri stochastique en utilisant Snoopy. On considérera que le lactose est fourni au système sous forme de pulse de 10000 molécules, le premier après un temps de simulation de 5000 et avec une répétition tous les 30000, jusqu'à la fin de la simulation (scheduled transition)

Configuration du simulateur :

Interval end 60000

Interval Splitting 60000

100 simulations seront réalisées.

5. Analyser et commenter la cinétique des composés au cours du temps