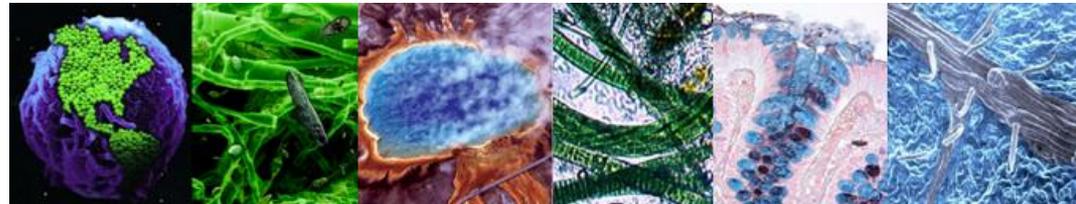




# Modélisation des procédés biologiques

Jérôme Harmand



# La Modélisation : pour quoi faire?



- Formalisation de la connaissance
- Simulation : formation...
- Gain de temps et d'argent
- Test d'hypothèses
- Aide à la décision
- ...

# Une large gamme de modèles

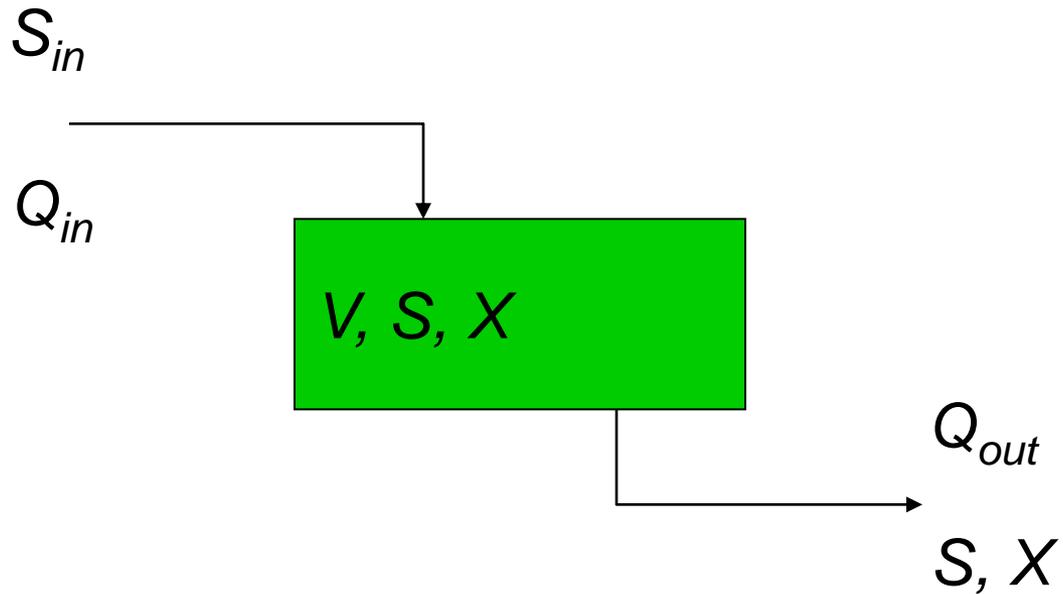


- Discrets-Continus
- Linéaires-Non linéaires
- Statiques-Dynamiques
- Probabilistes-Déterministes
- ...

# Le chemostat (1)



# Le chemostat (2)



$$\frac{d \text{ SV}}{dt} = \text{"masse de S entrante"} - \text{"masse de S soutirée"} \dots$$

$\dots + \text{"production"} - \text{"consommation"}$

# Equations de bilan (1)



## Le cas général

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = S_{in}Q_{in} - SQ_{out} - \frac{\mu S}{Y} VX \\ \frac{dX}{dt} = \mu S VX - Q_{out}X \\ \frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out} \end{cases}$$

# Equations de bilan (2)



Or :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} SV = S \frac{dV}{dt} + V \frac{dS}{dt} = S_{in} Q_{in} - S Q_{out} - \frac{\mu S}{Y} VX \\ \frac{d}{dt} XV = X \frac{dV}{dt} + V \frac{dX}{dt} = \mu S VX - Q_{in} X \\ \frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out} \end{array} \right.$$

# Equations de bilan (3)



D'où :

$$\left\{ \begin{array}{l} V \frac{dS}{dt} = -S (Q_{in} - Q_{out}) + S_{in} Q_{in} - S Q_{out} - \frac{\mu S}{Y} VX \\ V \frac{dX}{dt} = -X (Q_{in} - Q_{out}) + \mu S VX - Q_{in} X \\ \frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out} \end{array} \right.$$

# Equations de bilan (4)



Et finalement :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -S \frac{Q_{in}}{V} + \frac{Q_{in}}{V} S_{in} - \frac{\mu S}{Y} X \\ \frac{dX}{dt} = -X \frac{Q_{in}}{V} + \mu S X \\ \frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out} \end{cases}$$

# Equations de bilan (5)



*En mode de fonctionnement continu*

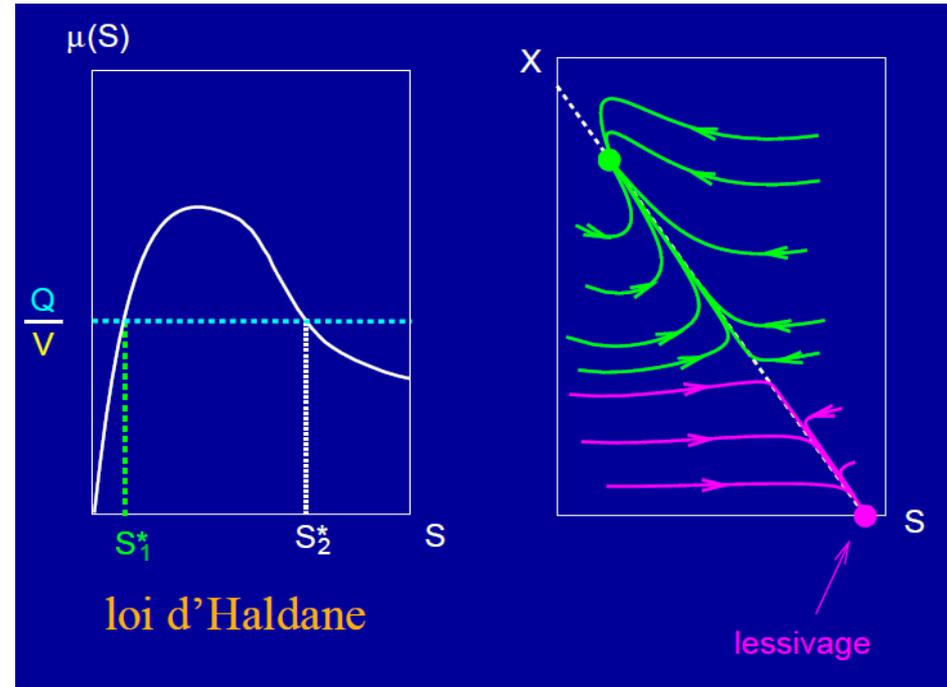
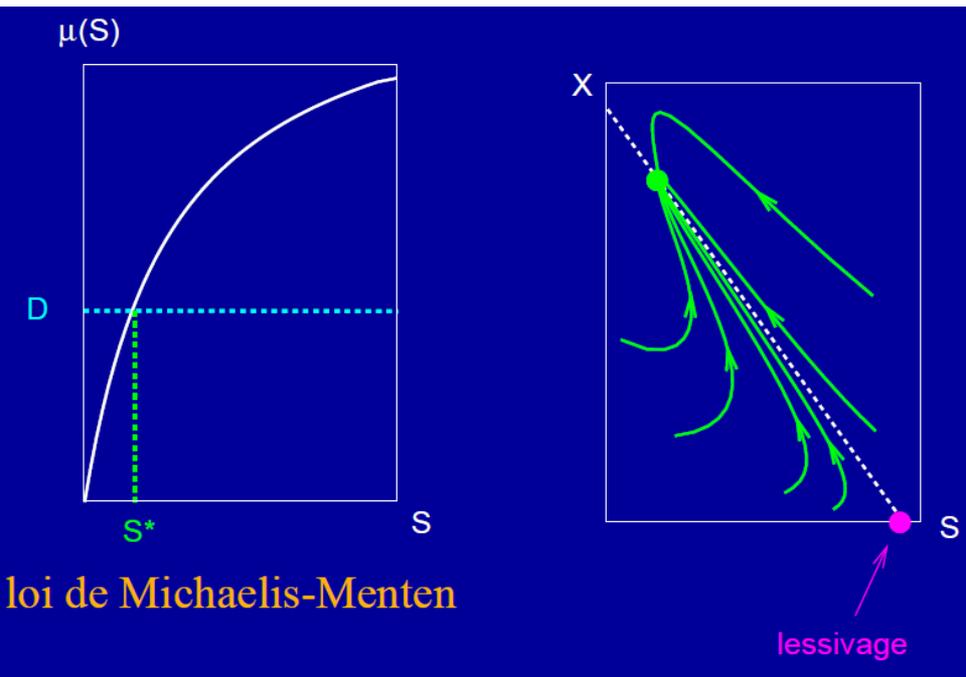
$$Q_{in} = Q_{out} = Q$$

*V est constant*

*(c'est précisément le cas du chemostat)*

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = S_{in} \frac{Q}{V} - S \frac{Q}{V} - \frac{\mu S}{Y} X = S_{in} - S D - \frac{\mu S}{Y} X \\ \frac{dX}{dt} = \mu S X - \frac{Q}{V} X = \mu S - D X \end{cases}$$

# Bilan : théorie du chemostat...



# Les taux de croissance (1)



La dynamique de la densité de microorganismes est donnée par :

$$\frac{dX}{dt} = \mu S - D X$$

- Elle est linéaire en  $X$
- Elle est une fonction non linéaire de  $S$

Comment trouver la forme de  $\mu(S)$ ?

# Les taux de croissance (2)



*A partir de données d'expériences!*

*Comment les générer?*

***Première approche : expériences en continu...***

*Si  $D$  ( $Q/V$ ), est choisi tel que  $D < \mu_{max}$ , alors à l'équilibre, pour une valeur  $\bar{D}$  fixée on a :*

$$\mu \bar{S} = \bar{D}$$

- En choisissant plusieurs valeurs de  $D$  et en attendant l'équilibre, on peut donc « dessiner »  $\mu(S)$*
- Rque : pour des petits  $D$ , cela peut être long et fastidieux. En pratique, on préfère souvent des expérimentations en « batchs » que l'on inocule avec des concentrations connues  $X_0=X(0)$  et  $S_0=S(0)$  et on calcule  $\mu(S_0)$ .*

# Les taux de croissance (3)

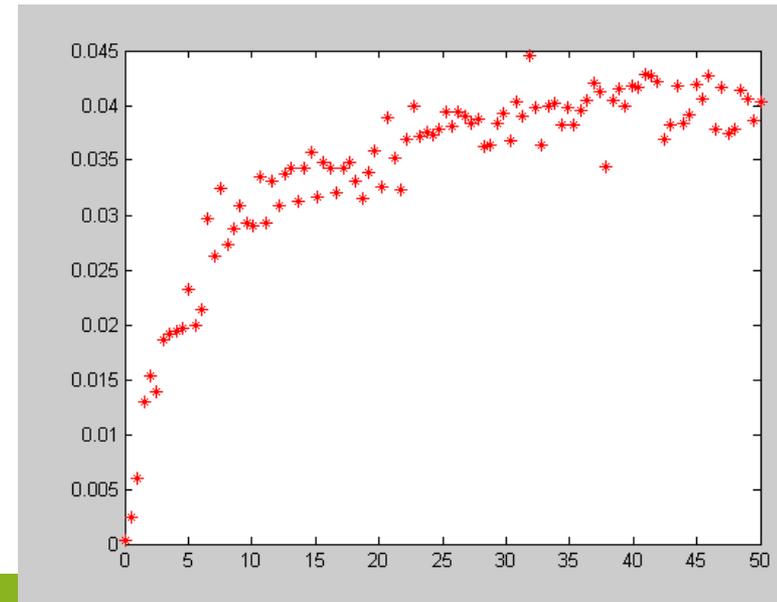


## Seconde approche : expériences en batch...

Pour différentes valeurs initiales  $S_0$ , je peux estimer  $\mu(S_0)$ . En changeant ces valeurs initiales, « on balaye » une plage donnée de  $S$  et, en supposant que l'on mesure – avec précision –  $X(t)$  dans les premiers instants de l'expérience, on peut donc « observer »  $\mu(S)$ .

En effet, on a :

$$\frac{dX(0)}{dt} = \frac{X(t_0 + dt) - X(t_0)}{dt} = \frac{X(dt) - X(0)}{dt} = \mu S_0 X_0$$
$$\Leftrightarrow \mu S_0 = \frac{1}{X_0} \frac{X(dt) - X(0)}{dt}$$

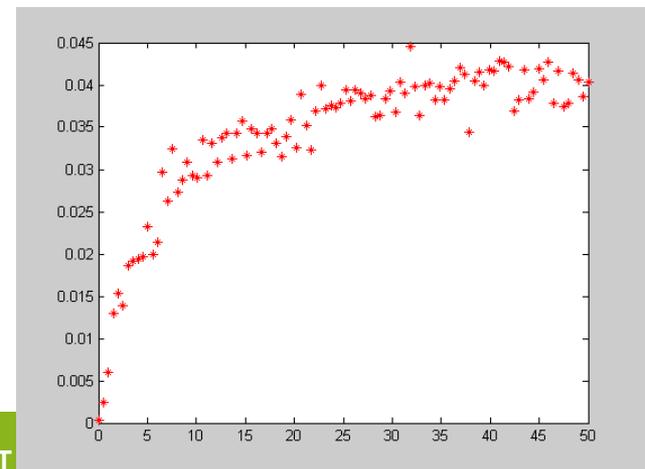


# Les taux de croissance (4)

## Caractérisation de $\mu$ :

*Pour trouver « la forme de  $\mu$  », on analyse les données générées. Si on dispose de données d'expériences continues, on peut « lire » directement  $\mu$  lorsque l'on dispose d'expériences avec des équilibres en  $S$  pour différentes valeurs de  $D$  (cf. transparent No. 9). Sinon, si l'on dispose plutôt de données obtenues en batch on peut « observer » directement  $\mu$  (cf. transparent No. 10). Enfin, si on a des données de  $X$  dans le temps en continu, on peut tracer le  $\ln((x(t_i + \Delta t) - x(t_i)) / \Delta t)$  où l'on observe  $\mu - D$  (première séance de TP).*

*En l'absence d'inhibition, on observe souvent une courbe croissante qui sature pour de fortes valeurs de  $S$  ( $S$  en abscisse,  $\mu(S)$  en ordonnées) :*



# Les taux de croissance (5)

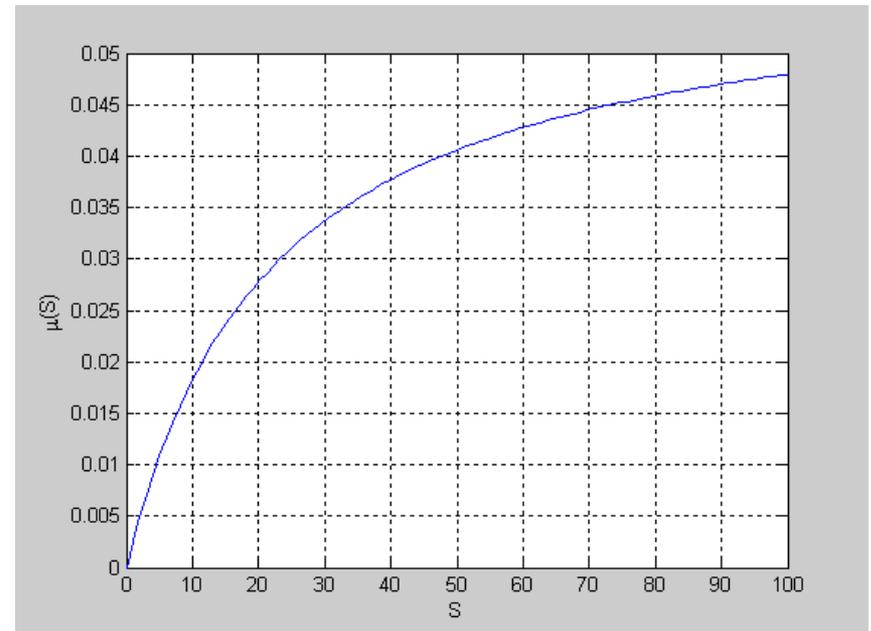


## Identification des paramètres de $\mu$ :

Une candidate pour approximer cette forme est la fonction dite « de Monod » :

$$\mu S = \mu_{\max} \frac{S}{S + K_s}$$

Exemple si  $\mu_{\max}=0.05 \text{ T}^{-1}$   
et  $K_s=16,5 \text{ M/V}$



# Les taux de croissance (6)

**Problème : identifier le couple ( $\mu_{\max}, K_S$ ) qui « explique » le mieux les données au sens d'un critère donné...**

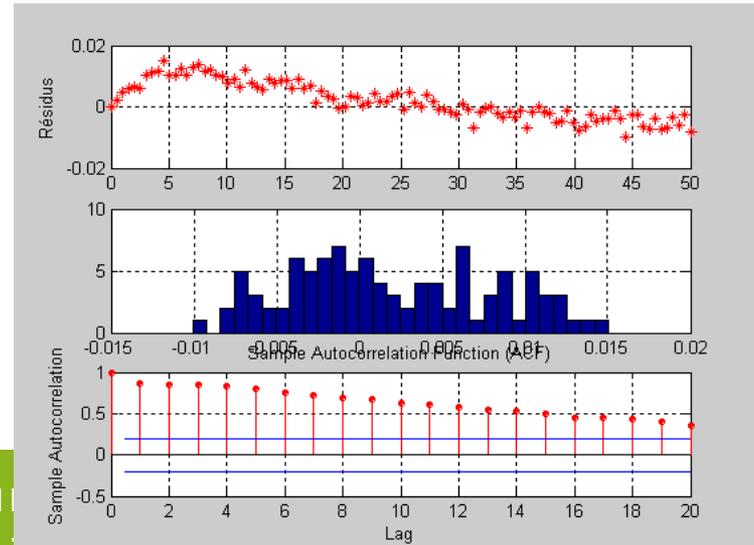
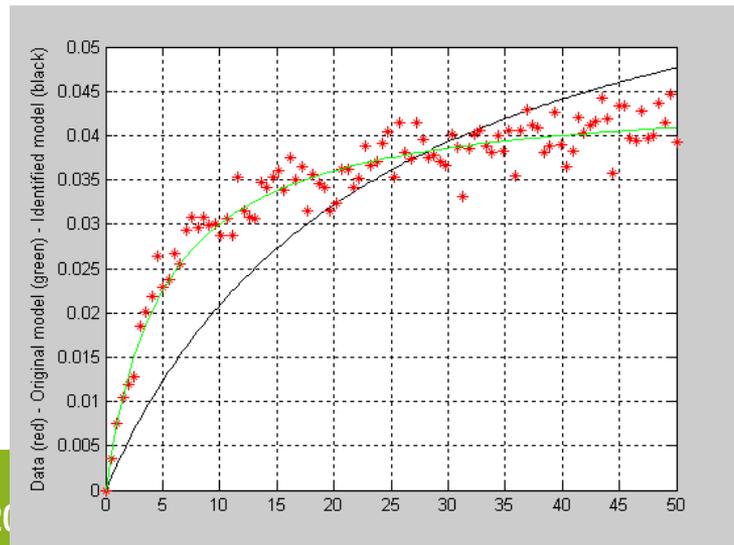
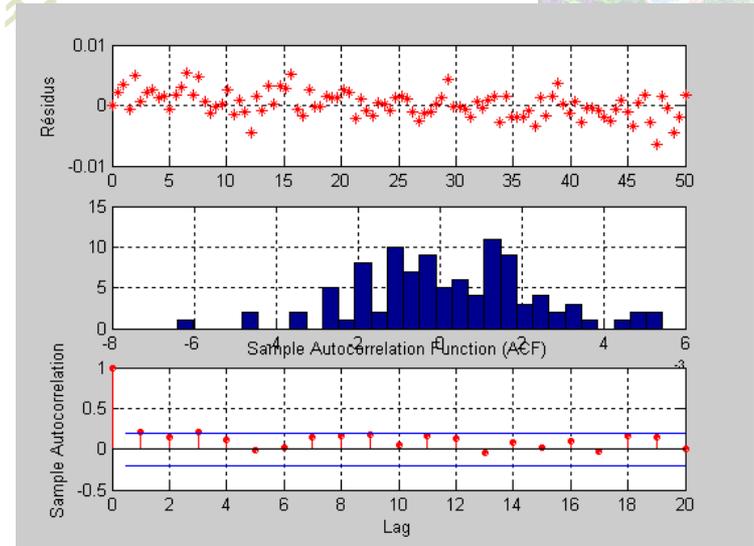
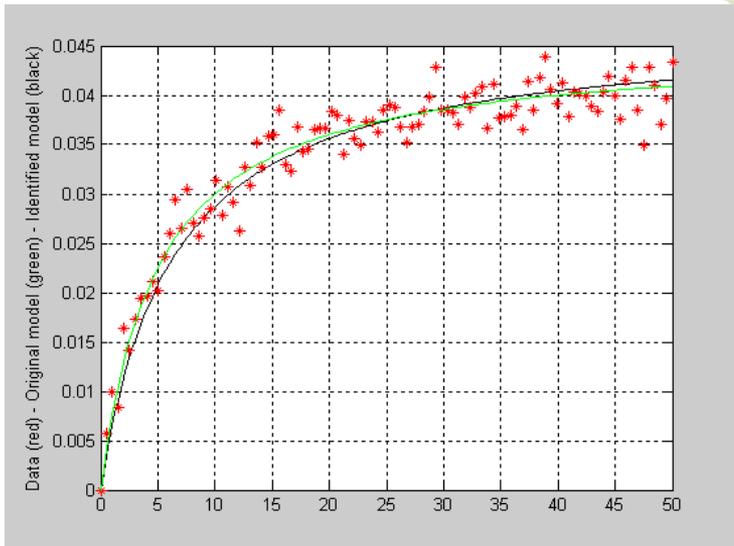
Résolution d'un problème des moindres carrés :

$$\min_{\hat{\mu}_{\max}, \hat{K}_S} \sum_{i=1}^{i=N} \left( \mu S_0^i - \hat{\mu}_{\max} \frac{S_0^i}{S_0^i + \hat{K}_S} \right)^2$$

Mise en œuvre :

1. Initialisation, chargement des données expérimentales
2. Boucle d'optimisation faisant appel à une fonction de calcul de critère
3. Mise à jour du couple de paramètre ( $\mu_{\max}, K_S$ ) et nouveau calcul du critère
4. Fin de l'optimisation lorsqu'un minimum du critère est trouvé
5. Analyse des résultats

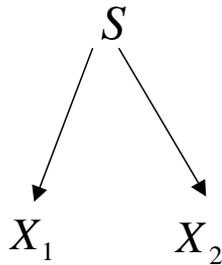
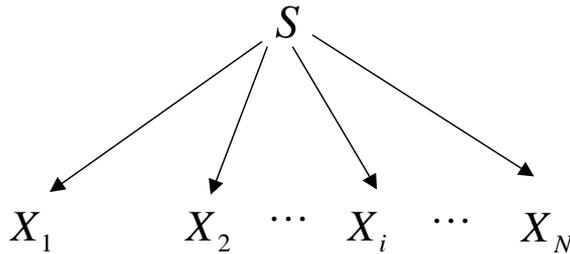
# Les taux de croissance (7)



# Compétition dans le chemostat (1)



*Cas de deux microorganismes en compétition sur un substrat essentiel*



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = S_{in} - S D - \frac{\mu_1 S}{Y_1} X_1 - \frac{\mu_2 S}{Y_2} X_2 \\ \frac{dX_1}{dt} = \mu_1 S - D X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} = \mu_2 S - D X_2 \end{cases}$$

*$X_1$  et  $X_2$  peuvent-ils coexister à l'équilibre?*

# Compétition dans le chemostat (2)



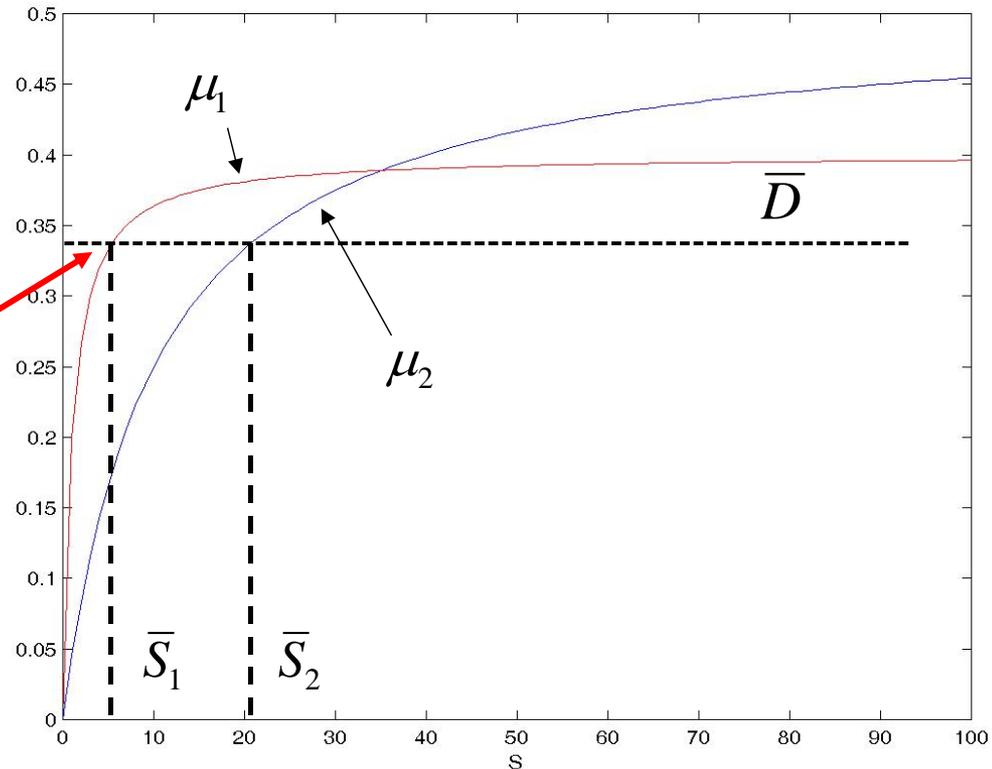
Cas de deux microorganismes en compétition sur un substrat essentiel

A l'équilibre, on doit avoir:

$$\mu_1(\bar{S}) = \mu_2(\bar{S}) = \bar{D}$$

En général, il n'y a pas de raison pour que les taux de croissance se croisent précisément en  $D$ ...

L'une des deux espèces prend donc le pas sur l'autre : c'est le principe d'exclusion

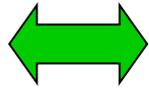


# Validation expérimentale



Compétition de deux microorganismes sur un substrat

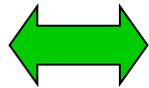
2 espèces



Exclusion

Par extension

N espèces



Exclusion

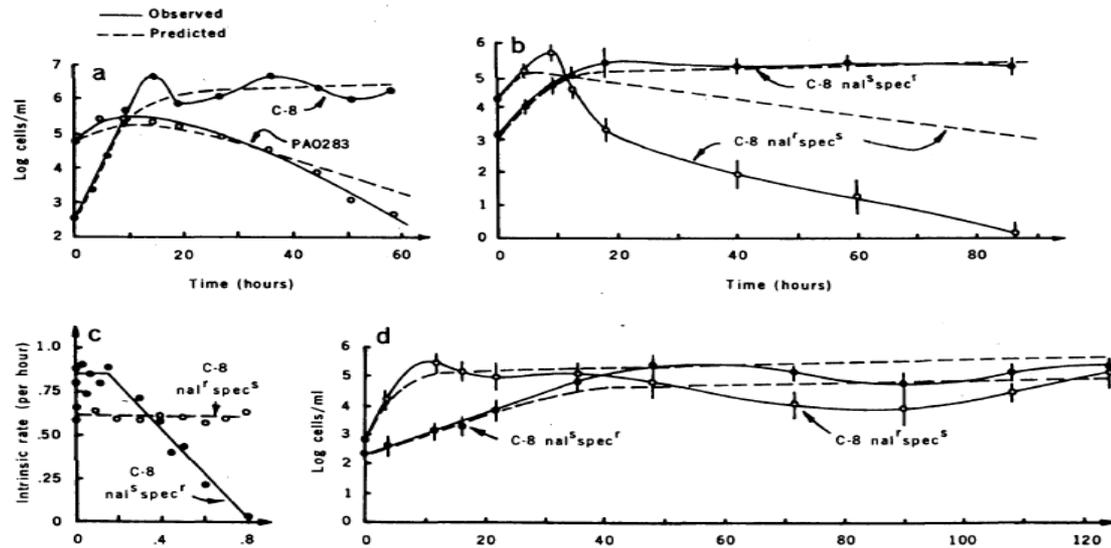


FIG. 5.2 – Validation qualitative expérimentale du comportement du modèle. Les prédictions qualitatives du modèle sont vérifiées pour : a) 2 espèces (*Escherichia coli*, souche C-8 et *Pseudomonas aeruginosa*, souche PA0283) qui diffèrent par leur constante de demi-saturation. b) 2 souches de *Escherichia coli* qui diffèrent par leur taux de croissance maximal. d) Coexistence obtenue avec 2 souches de *Escherichia coli* qui ont le même paramètre  $J_1$ . La figure c) représente l'effet de l'acide nalidixique sur le taux de croissance maximal pour les souches considérées C-8. D'après Hansen et Hubbell (1980).

S. R. Hansen S. P. Hubell, Single nutrient microbial competition, Science, 207(28), 1980, pp. 1491-1493

SSI 2011

Modélisation des écosystèmes microbiens

ALIMENTATION  
AGRICULTURE  
ENVIRONNEMENT

