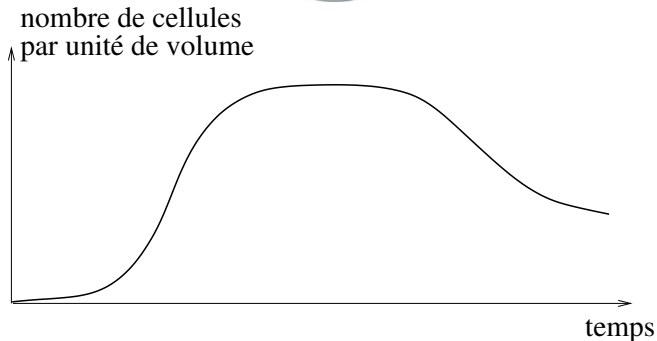
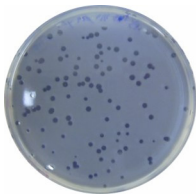


Plan du cours

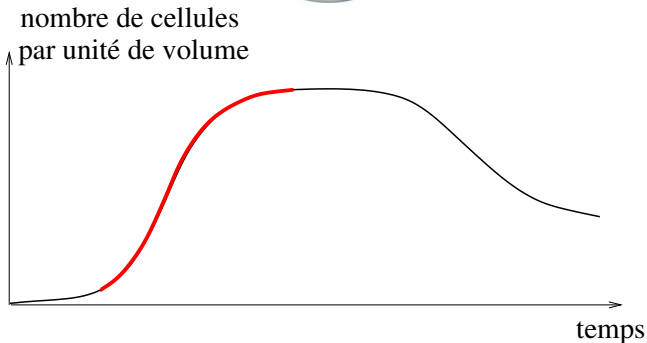
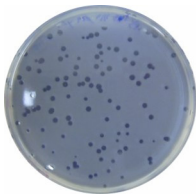
- ▶ La croissance bactérienne en batch
- ▶ Le dispositif du **chémostat**
- ▶ Le modèle classique du chémostat
- ▶ **Inhibition** dans la croissance bactérienne
- ▶ A propos d'**identification expérimentale**
- ▶ **Compétition** entre souches
- ▶ Une application possible : la **bio-augmentation**

La croissance bactérienne en batch



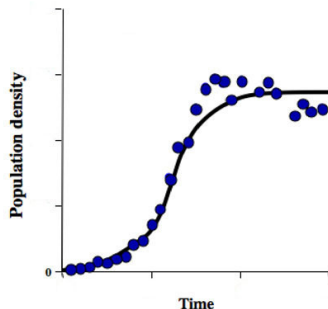
cf J. Pirt. *Principles of microbe and cell cultivation*, Wiley 1975

La croissance bactérienne en batch



cf *J. Pirt. Principles of microbe and cell cultivation*, Wiley 1975

La croissance logistique (Verhulst, 1838)

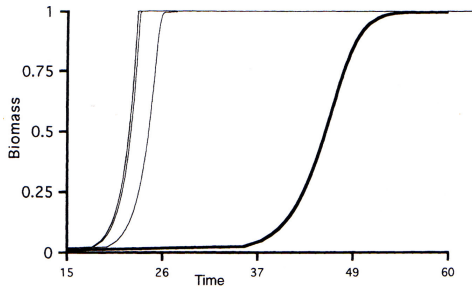


$$x(t) = \frac{x_{\max}}{1 + e^{-rt} \left(\frac{x_{\max}}{x_0} - 1 \right)}$$

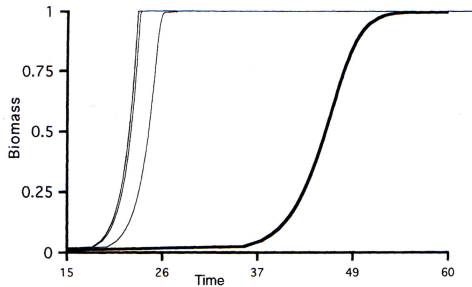
Autre formulation : $x(\cdot)$ est solution de l'équation différentielle

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{x_{\max}} \right)$$

Les expériences des Jacques Monod (1930)



Les expériences des Jacques Monod (1930)



ne s'ajuste pas bien à la croissance logistique...

Modélisation mathématique

Hypothèse H0. Il existe y tel que $x + ys = m = \textit{Constante}$

Modélisation mathématique

Hypothèse H0. Il existe y tel que $x + ys = m = \text{Constante}$

Hypothèse H1a. $\frac{dx}{dt} = \mu s x \Rightarrow \frac{dx}{dt} = \underbrace{\mu \frac{m}{y}}_r x \left(1 - \frac{x}{m}\right)$

Modélisation mathématique

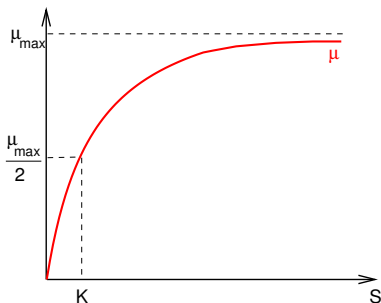
Hypothèse H0. Il existe y tel que $x + ys = m = \text{Constante}$

Hypothèse H1a. $\frac{dx}{dt} = \mu s x \Rightarrow \frac{dx}{dt} = \underbrace{\mu \frac{m}{y}}_r x \left(1 - \frac{x}{m}\right)$

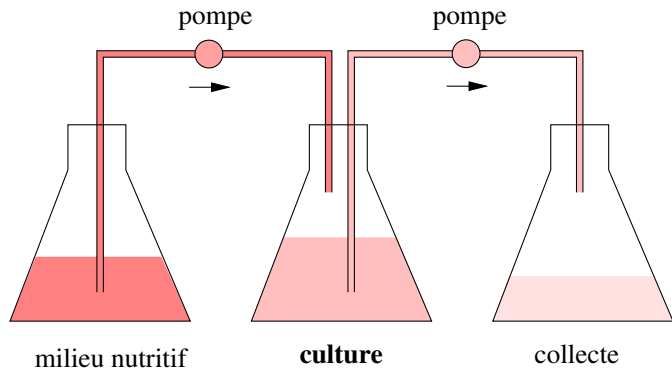
Hypothèse H1b. $\frac{dx}{dt} = \mu(s)x$ avec

$$\mu(s) = \frac{\mu_{\max} s}{K + s} :$$

("loi" de Monod)



Le dispositif du chémostat



Monod 1950 – Novick & Szilard 1950

Le modèle mathématique (en concentrations)

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{ds}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu(s)x \\ -\frac{\mu(s)}{y}x \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\frac{Q}{V}x \\ \frac{Q}{V}(s_{in} - s) \end{bmatrix}$$

croissance dilution

Le modèle mathématique (en concentrations)

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{ds}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu(s)x \\ -\frac{\mu(s)}{y}x \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\frac{Q}{V}x \\ \frac{Q}{V}(s_{in} - s) \end{bmatrix}$$

croissance dilution

Remarque : $Q = 0 \Rightarrow x + ys = \text{constant}$

Le modèle mathématique (en concentrations)

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{ds}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu(s)x \\ -\frac{\mu(s)}{y}x \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\frac{Q}{V}x \\ \frac{Q}{V}(s_{in} - s) \end{bmatrix}$$

croissance dilution

Remarque : $Q = 0 \Rightarrow x + ys = \text{constant}$

Simplification et notations : $y = 1 \quad \frac{d}{dt} = \cdot \quad \frac{Q}{V} = D$



$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s) \\ \dot{x} = \mu(s)x - Dx \end{cases}$$

Au delà du dispositif expérimental



Ecologie des lacs de montagne

Au delà du dispositif expérimental



Bioréacteurs industriels

Détermination des équilibres

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$

\Rightarrow

$$x^* = 0$$

$$s^* = s_{in}$$

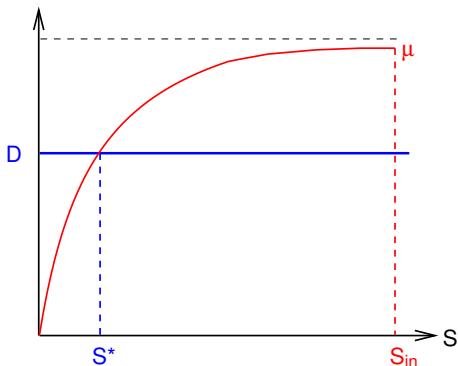
lessivage

or

$$\mu(s^*) = D$$

$$x^* = s_{in} - s^*$$

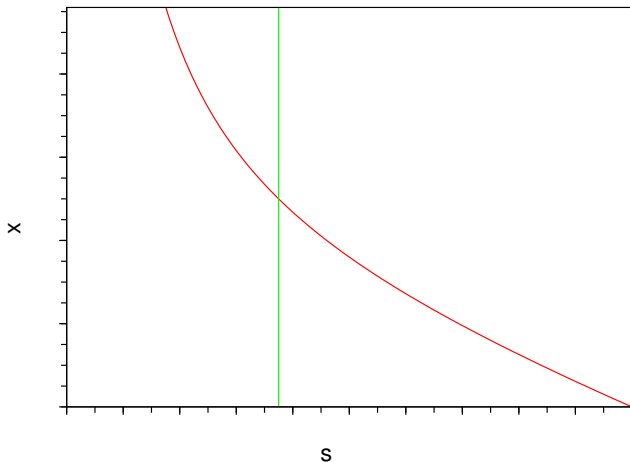
équilibre positif



Isoclines

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$



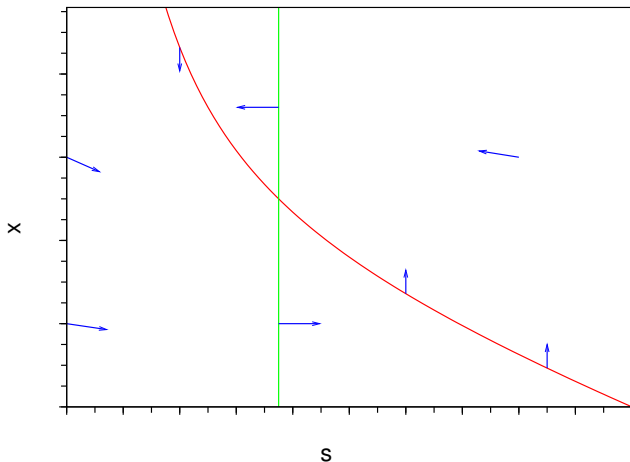
$$\dot{x} = 0$$

$$\dot{s} = 0$$

Champ de vecteurs

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$



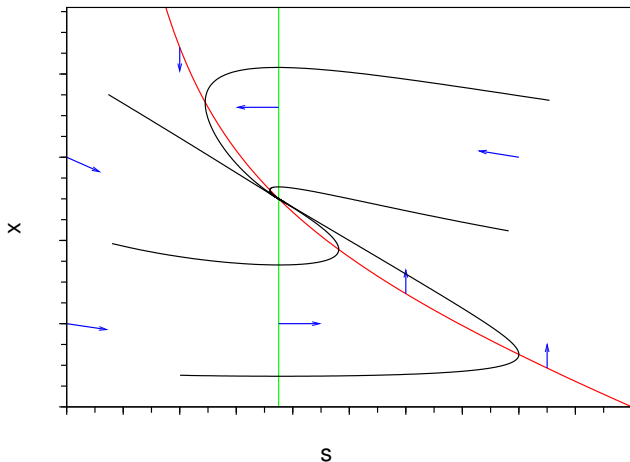
$$\dot{x} = 0$$

$$\dot{s} = 0$$

Portrait de phase

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

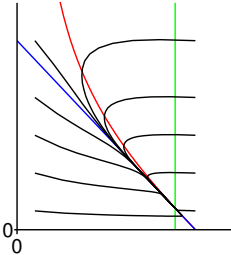
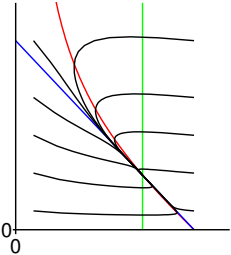
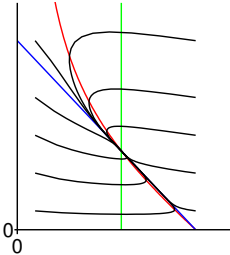
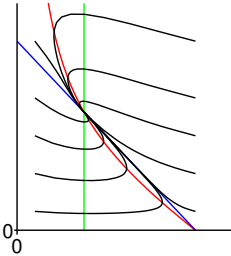
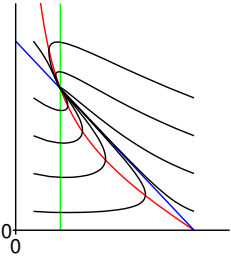
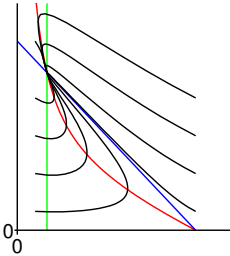
$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$



$$\dot{x} = 0$$

$$\dot{s} = 0$$

En augmentant le taux de dilution



En augmentant la concentration en entrée

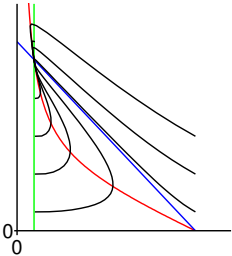
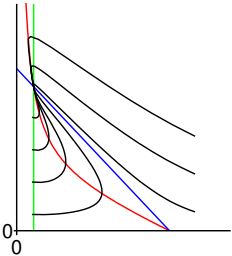
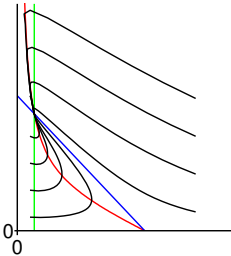
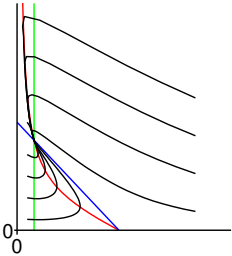
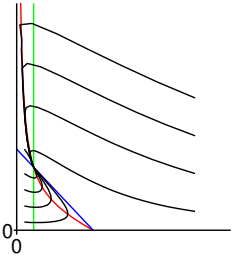
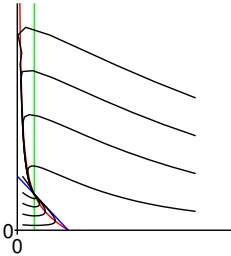
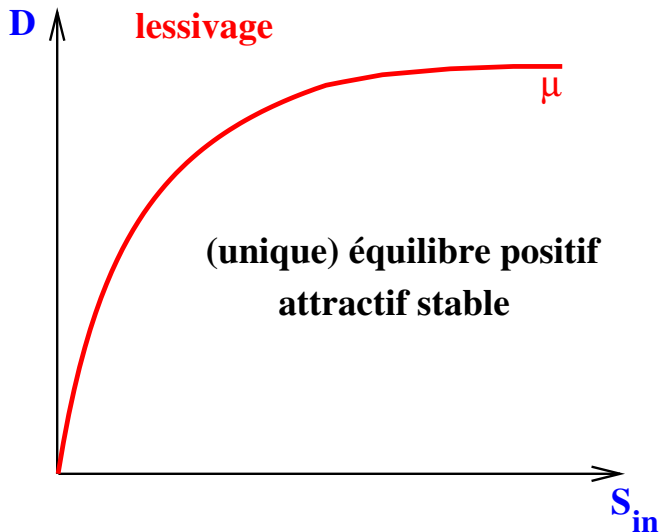


Diagramme opératoire



Critiques du modèle de Monod

1. La croissance spécifique $\mu(\cdot)$ est impactée par des concentrations en biomasse élevées.

▶ Modèle de Contois (1959) :

$$\mu(S, X) = \frac{\mu_{max} S}{KX + S}$$

2. De fortes concentrations en substrat peuvent inhiber la croissance.

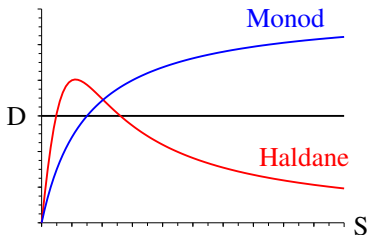
▶ Equation d'Haldane (1930) :

$$\mu(S) = \frac{\bar{\mu} S}{K + S + S^2/K_i}$$

Le modèle d'Andrews (1968)

À la place de la loi de Monod : $\mu(s) = \frac{\mu_{\max} s}{K + s}$,
on considère l'équation d'Haldane :

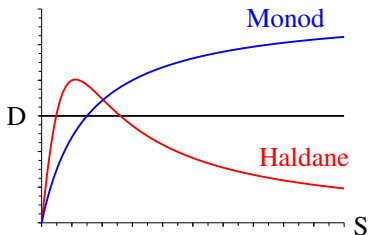
$$\mu(s) = \frac{\bar{\mu} s}{K + s + s^2/K_i}$$



Le modèle d'Andrews (1968)

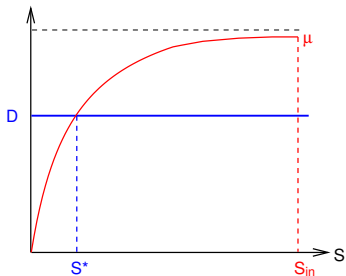
À la place de la loi de Monod : $\mu(s) = \frac{\mu_{\max} S}{K + s}$,
on considère l'équation d'Haldane :

$$\mu(s) = \frac{\bar{\mu} s}{K + s + s^2/K_i}$$

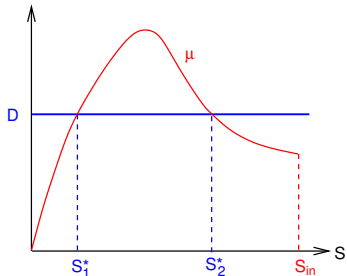


Remarque : $K_i = +\infty$ correspond à la loi de Monod.

Détermination des équilibres



croissance monotone

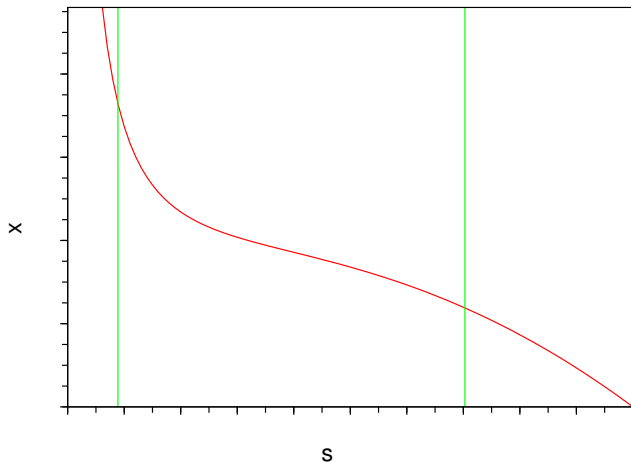


croissance non monotone

Isoclines

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$



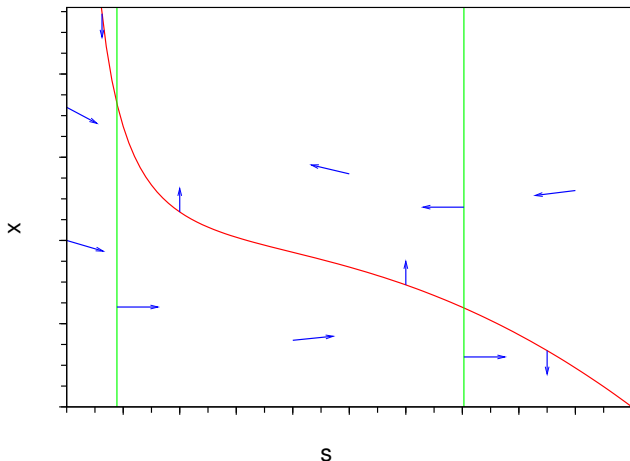
$$\dot{x} = 0$$

$$\dot{s} = 0$$

Champ de vecteurs

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$



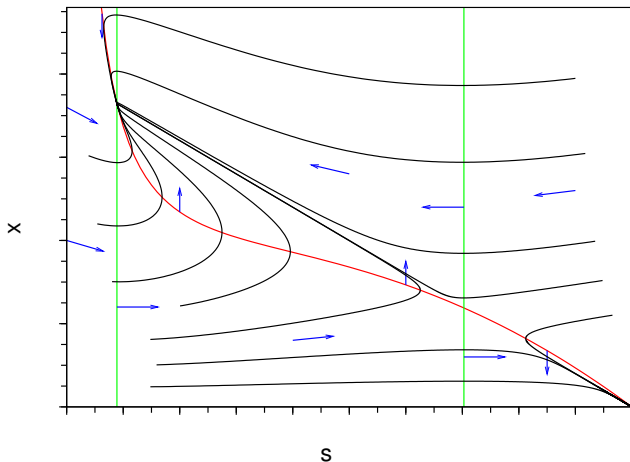
$$\dot{x} = 0$$

$$\dot{s} = 0$$

Portrait de phase

$$\dot{s} = -\mu(s)x + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x} = \mu(s)x - Dx$$



$$\dot{x} = 0$$

$$\dot{s} = 0$$

Analyse mathématique de la stabilité

$$\begin{aligned}\dot{s} &= -\mu(s)x + D(s_{in} - s) \\ \dot{x} &= \mu(s)x - Dx\end{aligned}$$

→ on écrit la matrice Jacobienne :

$$J = \begin{bmatrix} -\mu'(s)x - D & -\mu(s) \\ \mu'(s)x & \mu(x) - D \end{bmatrix}$$

Analyse mathématique de la stabilité

- ▶ équilibre du lessaivge :

$$J = \begin{bmatrix} -D & -\mu(s_{in}) \\ 0 & \mu(s_{in}) - D \end{bmatrix}$$

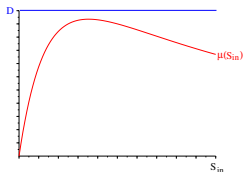
valeurs propres :
 $-D,$
 $\mu(s_{in}) - D$

- ▶ équilibre positif :

$$J = \begin{bmatrix} -\mu'(s^*)x^* - D & -D \\ \mu'(s^*)x^* & 0 \end{bmatrix}$$

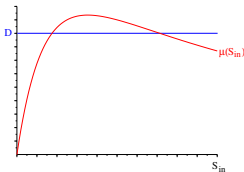
valeurs propres :
 $-D,$
 $-\mu'(s^*)x^*$

Résumé



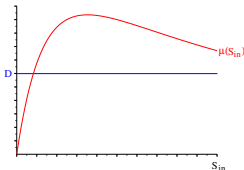
$$D > \max_{s \in [0, S_{in}]} \mu(s)$$

1 équilibre : lessivage



$$\mu(s_{in}) < D < \max_{s \in [0, S_{in}]} \mu(s)$$

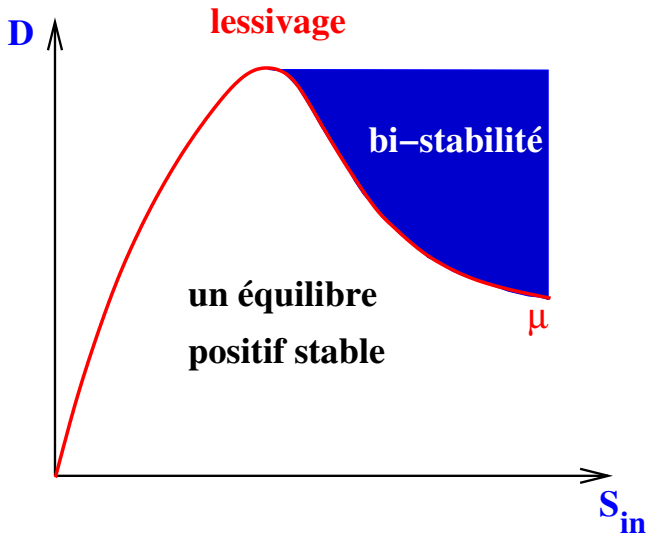
3 équilibres : bi-stabilité



$$D < \mu(s_{in})$$

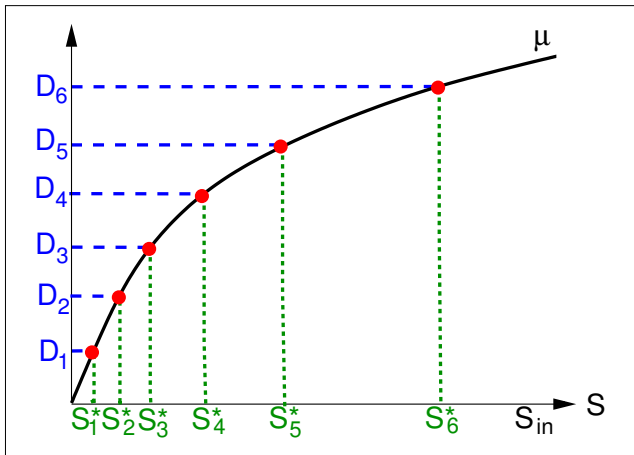
2 équilibres : stabilité

Diagramme opératoire



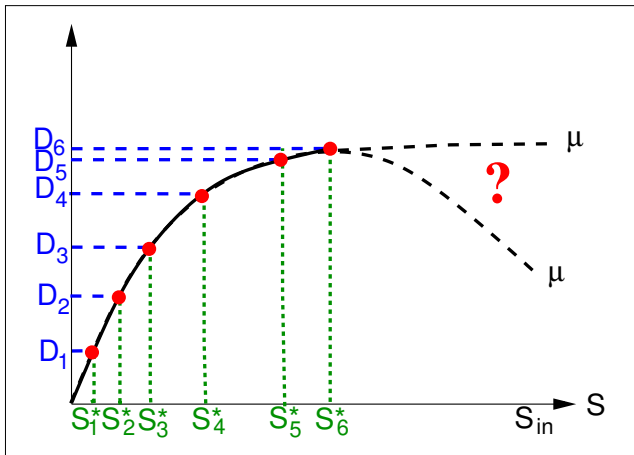
À propos d'identification expérimentale

On choisit un taux de dilution D_i et on "attend" l'équilibre s_i^* :



À propos d'identification expérimentale

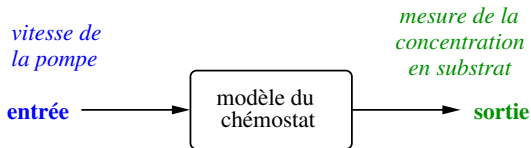
On choisit un taux de dilution D_i et on "attend" l'équilibre s_i^* :



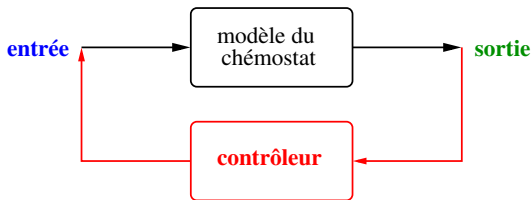
Changement de point de vue

On choisit une valeur de référence s^* et cherche à **stabiliser** le chémostat en $s = s^*$ **en ajustant le taux de dilution D** .

boucle ouverte :



boucle fermée :



Contrôleur adaptatif

Soit une valeur \bar{D} de taux de dilution,

- ▶ *Etape 1* : Le contrôleur

$$D(\bar{D}, s) = \bar{D} + K_1(s^* - s)$$

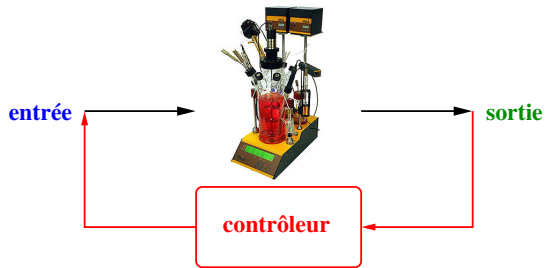
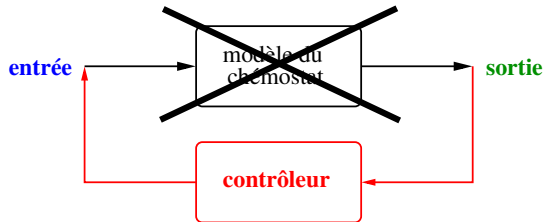
avec $K_1 > 0$ suffisamment grand stabilise le chémostat en \bar{s} tel que $\mu(\bar{s}) = D(\bar{D}, \bar{s})$.

- ▶ *Etape 2* : L'adaptation de la valeur de \bar{D} :

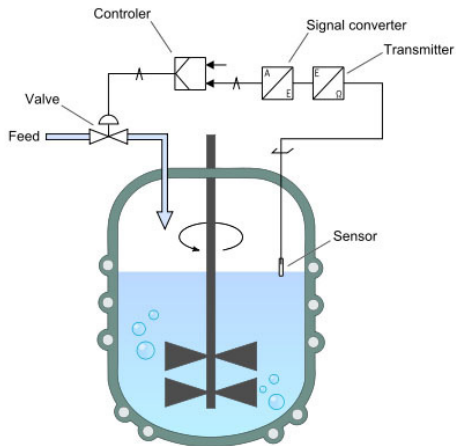
$$\frac{d\bar{D}}{dt} = K_2(s^* - s)$$

avec $K_2 > 0$ conduit à $\lim_{t \rightarrow +\infty} \bar{D}(t) = D^* = \mu(s^*)$.

Si tout va bien...

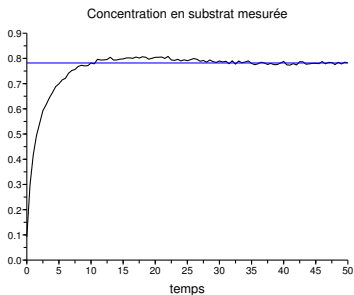


L'auxostat

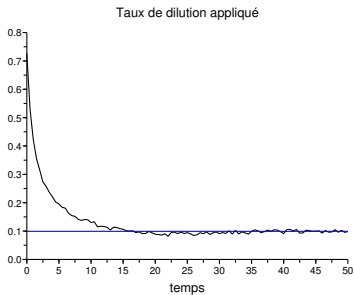


Exemple : P. Gostomski, M. Muhlemann, Y.H. Lin, R. Mormino and H. Bungay.
Auxostats for continuous culture research. Journal of Biotechnology 37 (1994), pp.
167-177

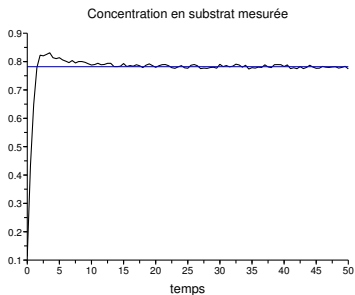
Simulations avec bruit de mesure



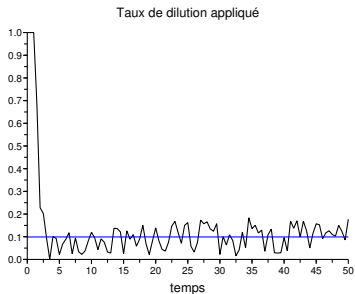
$$K_1 = 1, K_2 = 1$$



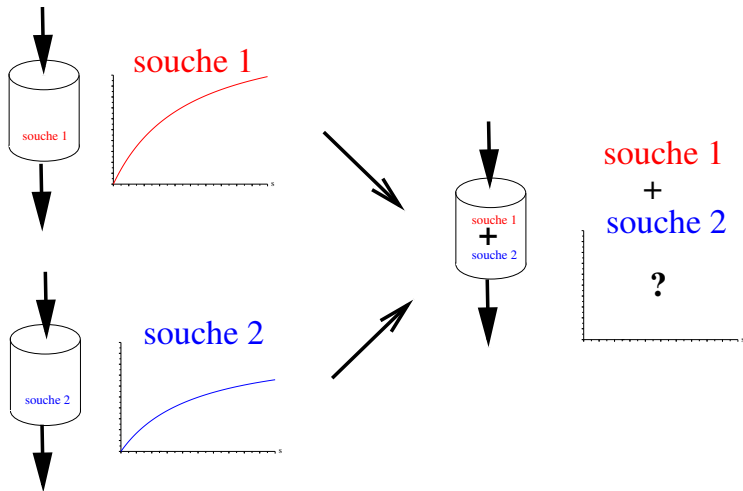
Simulations avec bruit de mesure



$$K_1 = 10, K_2 = 10$$



Compétition entre souches



Le modèle du chémostat à deux souches

$$\dot{s} = -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x}_1 = \mu_1(s)x_1 - Dx_1$$

$$\dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2 - Dx_2$$

Le modèle du chémostat à deux souches

$$\dot{s} = -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s)$$

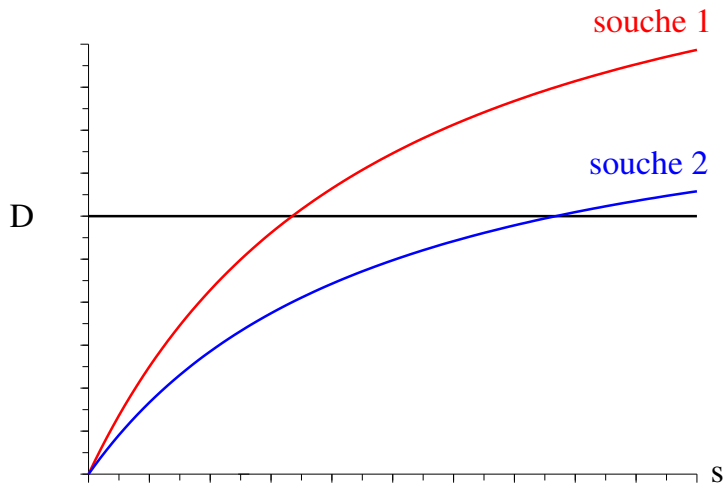
$$\dot{x}_1 = \mu_1(s)x_1 - Dx_1$$

$$\dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2 - Dx_2$$

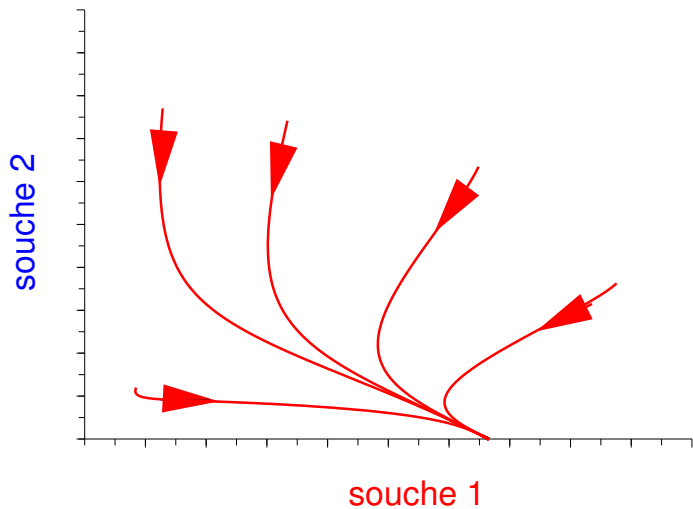
Equilibres :

lessivage	souche 1 seule	souche 2 seule	coexistence
$\begin{bmatrix} s_{in} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} s_1^* \\ s_{in} - s_1^* \\ 0 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} s_2^* \\ 0 \\ s_{in} - s_2^* \end{bmatrix}$	implique $\mu_1(s^*) = \mu_2(s^*) = D$ condition non générique!

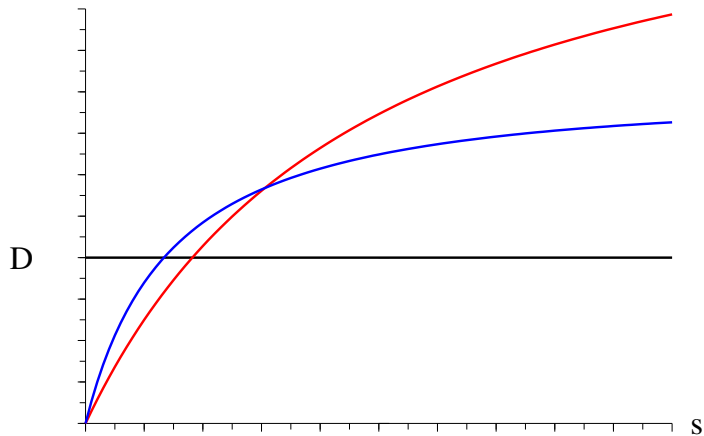
Compétition entre souches



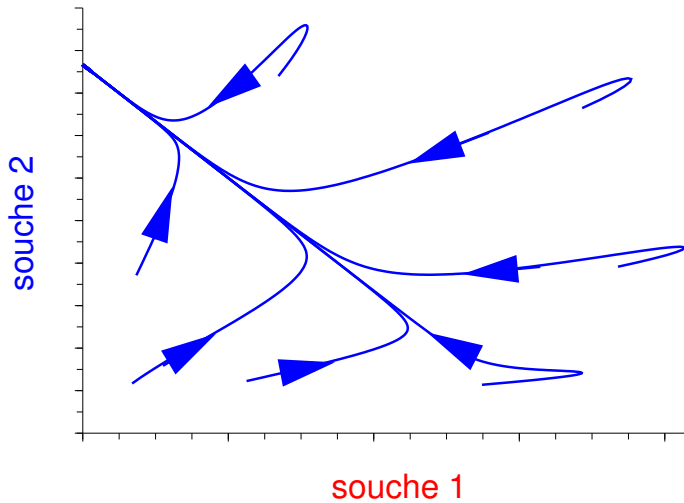
Simulations



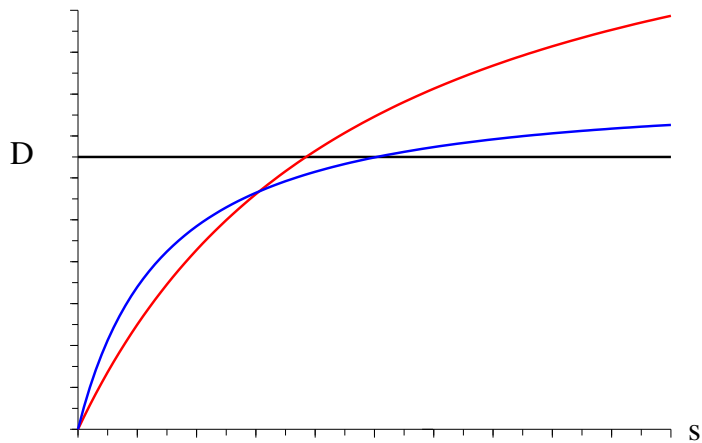
Compétition entre souches



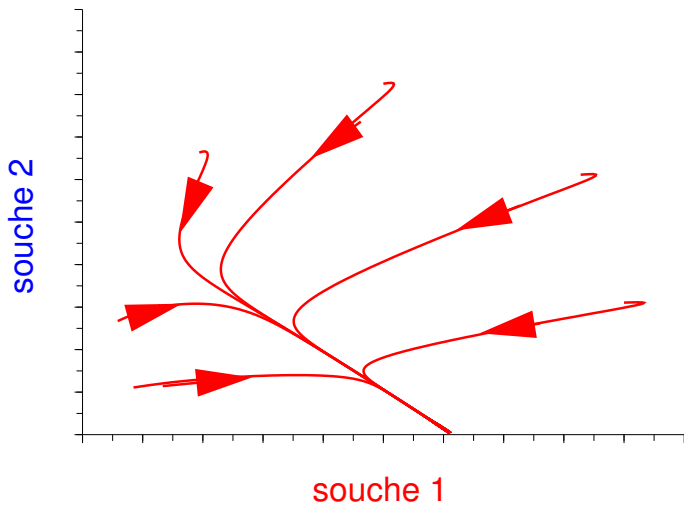
Simulations



Compétition entre souches



Simulations



Analyse mathématique de la stabilité

$$\begin{aligned}\dot{s} &= -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s) \\ \dot{x}_1 &= \mu_1(s)x_1 - Dx_1 \\ \dot{x}_2 &= \mu_2(s)x_2 - Dx_2\end{aligned}$$

→ on écrit la matrice Jacobienne :

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_1'(s)x_1 - \mu_2'(s)x_2 - D & -\mu_1(s) & -\mu_2(s) \\ \mu_1'(s)x_1 & \mu_1(s) - D & 0 \\ \mu_2'(s)x_2 & 0 & \mu_2(s) - D \end{bmatrix}$$

Analyse mathématique de la stabilité

► lessivage :

$$J = \begin{bmatrix} -D & -\mu_1(s_{in}) & -\mu_2(s_{in}) \\ 0 & \mu_1(s_{in}) - D & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2(s_{in}) - D \end{bmatrix}$$

valeurs propres :

$$\begin{aligned} & -D, \\ & \mu_1(s_{in}) - D, \\ & \mu_2(s_{in}) - D \end{aligned}$$

► souche 1 seule :

$$J = \begin{bmatrix} -\mu'_1(s_1^*)x_1^* - D & -D & -\mu_2(s_1^*) \\ \mu'_1(s_1^*)x_1^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2(s_1^*) - D \end{bmatrix}$$

valeurs propres :

$$\begin{aligned} & \mu_2(s_1^*) - D, \\ & -D, \\ & -\mu'_1(s_1^*)x_1^* \end{aligned}$$

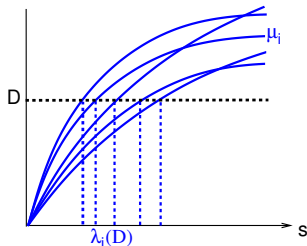
Le Principe d'Exclusion Compétitive

Supposons les $\mu_i(\cdot)$ croissantes

Soit $\Lambda_i(D) = \{s \geq 0 \mid \mu_i(s) > D\}$

et le **seuil de rentabilité** :

$$\lambda_i(D) = \inf \Lambda_i(D)$$



Principe.

- ▶ Génériquement, il y a **au plus une** souche à l'équilibre.
- ▶ L'équilibre (s'il existe) pour lequel la souche possède le *plus petit* seuil de rentabilité et l'unique équilibre **attractif**.

cf Hsu, Hubbell & Waltman. *A mathematical theory of single-nutrient competition in continuous cultures of micro-organisms*. SIAM J. Appl. Math. 1977.

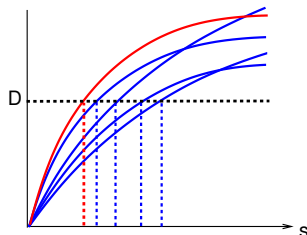
Le Principe d'Exclusion Compétitive

Supposons les $\mu_i(\cdot)$ croissantes

Soit $\Lambda_i(D) = \{s \geq 0 \mid \mu_i(s) > D\}$

et le **seuil de rentabilité** :

$$\lambda_i(D) = \inf \Lambda_i(D)$$



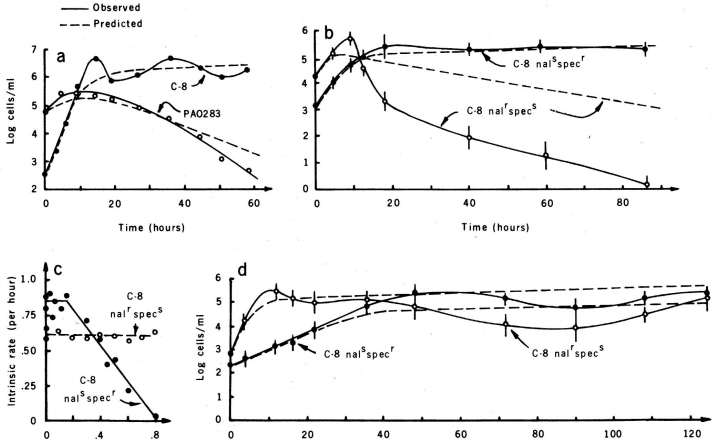
Principe.

- ▶ Génériquement, il y a **au plus une** souche à l'équilibre.
- ▶ L'équilibre (s'il existe) pour lequel la souche possède le *plus petit* seuil de rentabilité et l'unique équilibre **attractif**.

cf Hsu, Hubbell & Waltman. *A mathematical theory of single-nutrient competition in continuous cultures of micro-organisms*. SIAM J. Appl. Math. 1977.

Les expériences de Hansen et Hubbell

Science, 1980 : "Single-Nutrient Microbial Competition : Qualitative Agreement between Experimental and Theoretically Forecast Outcomes"



Modèle réduit

$$\dot{s} = -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x}_1 = \mu_1(s)x_1 - Dx_1$$

$$\dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2 - Dx_2$$

Modèle réduit

$$\dot{s} = -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x}_1 = \mu_1(s)x_1 - Dx_1$$

$$\dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2 - Dx_2$$

Soit $m = s + x_1 + x_2$, alors $\boxed{\frac{dm}{dt} = D(s_{in} - m)}$

$$\Rightarrow m(t) = s_{in} + (m(0) - s_{in})e^{-Dt} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} s_{in}$$

Modèle réduit

$$\dot{s} = -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x}_1 = \mu_1(s)x_1 - Dx_1$$

$$\dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2 - Dx_2$$

Soit $m = s + x_1 + x_2$, alors $\boxed{\frac{dm}{dt} = D(s_{in} - m)}$

$$\Rightarrow m(t) = s_{in} + (m(0) - s_{in})e^{-Dt} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} s_{in}$$

$$\text{modèle asymptotique : } \begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_1(s_{in} - x_1 - x_2)x_1 - Dx_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_2(s_{in} - x_1 - x_2)x_2 - Dx_2 \end{cases}$$

Remarque

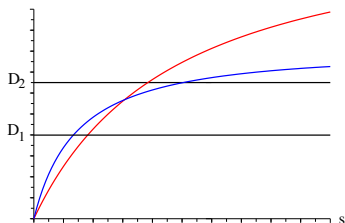
- ▶ $\mu_i(S) = r_i S$ ($i = 1, 2$) avec $r_1 \neq r_2$, modèle réduit :

$$\dot{x}_1 = r_1 x_1 \left(S_{in} - \frac{D}{r_1} - x_1 - x_2 \right)$$

$$\dot{x}_2 = r_2 x_2 \left(S_{in} - \frac{D}{r_2} - x_1 - x_2 \right)$$

**= modèle de compétition de Lotka-Volterra
sans équilibre de coexistence**

- ▶ 2 lois de Monod dont les graphes s'intersectent hors de 0 :



$D = D_1$	$D = D_2$
bleu	rouge
l'emporte	l'emporte

Effet d'une inhibition

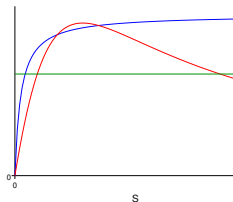
$$\dot{s} = -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s)$$

$$\dot{x}_1 = \mu_1(s)x_1 - Dx_1$$

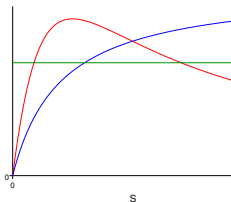
de type Haldane

$$\dot{x}_2 = \mu_2(s)x_2 - Dx_2$$

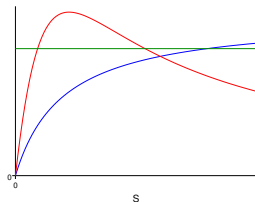
de type Monod



cas 1



cas 2



cas 3

Retour sur l'analyse de stabilité

- ▶ équilibre de lessivage :

$$J = \begin{bmatrix} -D & -\mu_1(s_{in}) & -\mu_2(s_{in}) \\ 0 & \mu_1(s_{in}) - D & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2(s_{in}) - D \end{bmatrix}$$

valeurs propres :

$$\begin{aligned} & -D, \\ & \mu_1(s_{in}) - D, \\ & \mu_2(s_{in}) - D \end{aligned}$$

- ▶ souche 1 seule :

$$J = \begin{bmatrix} -\mu'_1(s_1^*)x_1^* - D & -D & -\mu_2(s_1^*) \\ \mu'_1(s_1^*)x_1^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_2(s_1^*) - D \end{bmatrix}$$

valeurs propres :

$$\begin{aligned} & \mu_2(s_1^*) - D, \\ & -D, \\ & -\mu'_1(s_1^*)x_1^* \end{aligned}$$

Modèle réduit

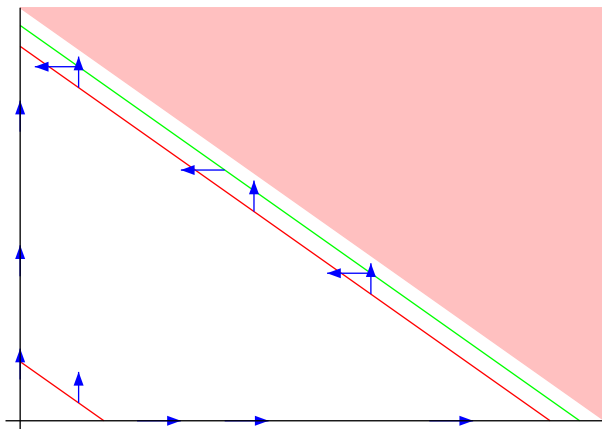
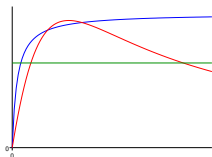
$$\begin{aligned}\dot{s} &= -\mu_1(s)x_1 - \mu_2(s)x_2 + D(s_{in} - s) \\ \dot{x}_1 &= \mu_1(s)x_1 - Dx_1 \\ \dot{x}_2 &= \mu_2(s)x_2 - Dx_2\end{aligned}$$

Soit $m = s + x_1 + x_2$, alors $\boxed{\frac{dm}{dt} = D(s_{in} - m)}$

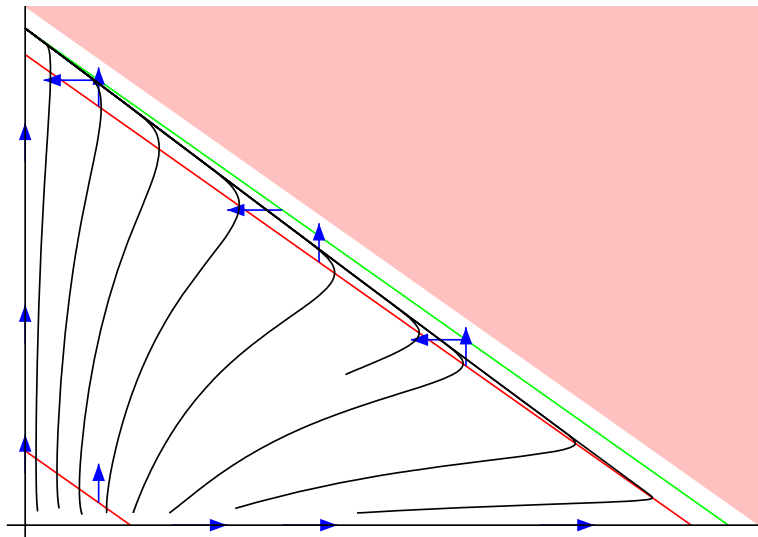
$$\Rightarrow m(t) = s_{in} + (m(0) - s_{in})e^{-Dt} \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} s_{in}$$

$$\text{modèle asymptotique : } \begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_1(s_{in} - x_1 - x_2)x_1 - Dx_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_2(s_{in} - x_1 - x_2)x_2 - Dx_2 \end{cases}$$

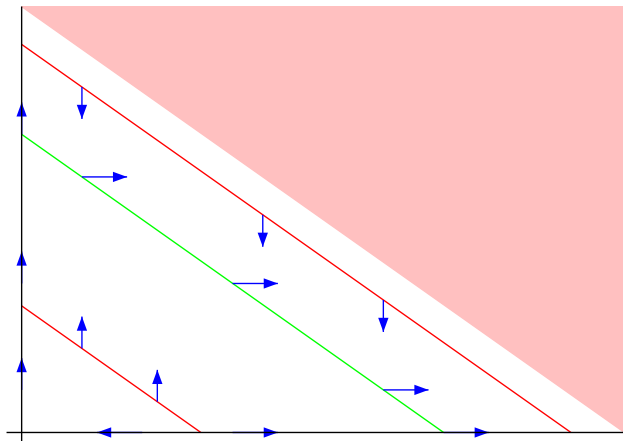
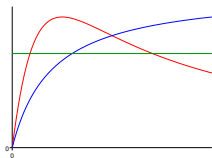
Modèle asymptotique - Cas 1



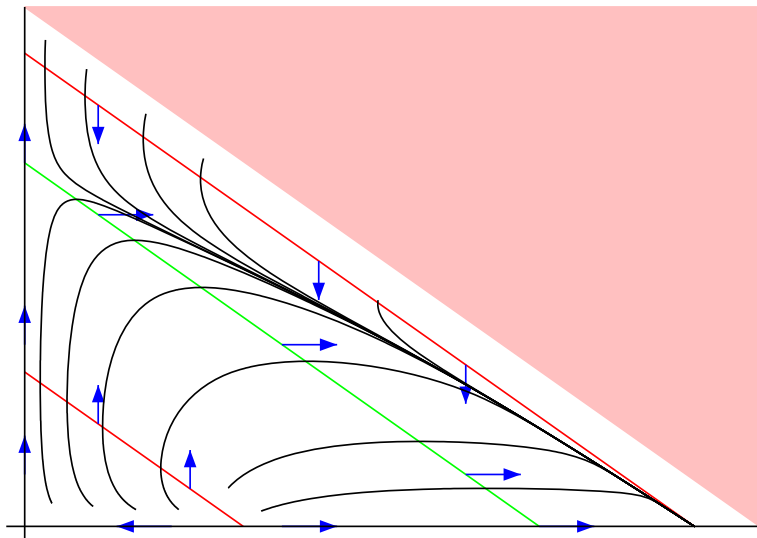
Modèle asymptotique - Cas 1



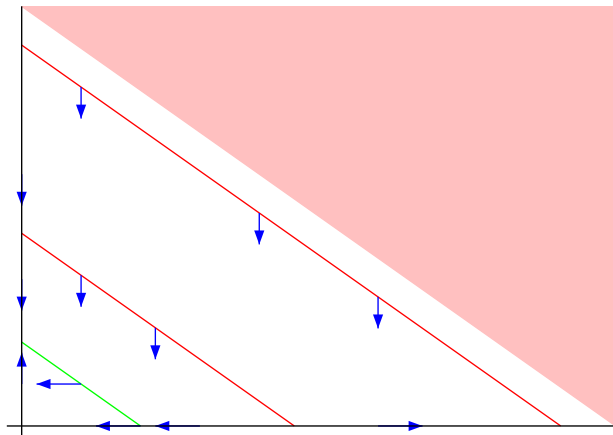
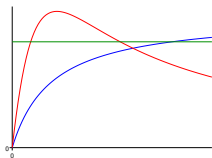
Modèle asymptotique - Cas 2



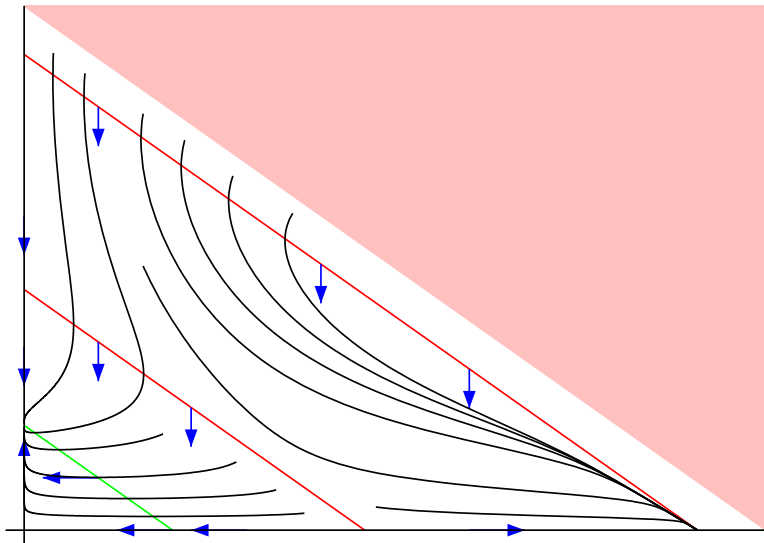
Modèle asymptotique - Cas 2



Modèle asymptotique - Cas 3



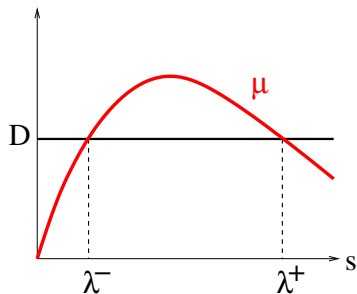
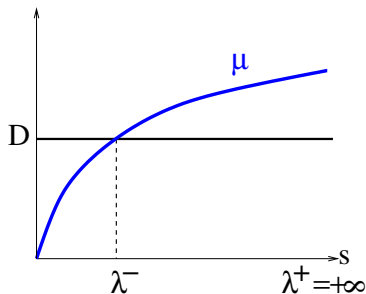
Modèle asymptotique - Cas 3



Une généralisation du Principe d'Exclusion

Hypothèse : $E_i(D) = \{s > 0 \mid \mu_i(s) > D\}$ est un intervalle

$$(\lambda_i^-(D), \lambda_i^+(D))$$



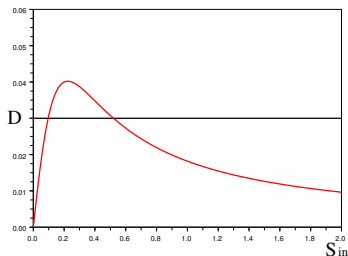
Une généralisation du Principe d'Exclusion

Proposition. Soit $Q(D) = \bigcup_i E_i(D) = \bigcup_i (\lambda_i^-(D), \lambda_i^+(D))$

- ▶ Il y a **génériquement** exclusion compétitive.
- ▶ Il y a autant de souches qui peuvent emporter la compétition que de **composantes connexes** de l'ensemble $Q(D)$.

cf Butler & Wolkowicz. A mathematical model of the chemostat with a general class of functions describing the nutrient uptake. SIAM J. Appl. Math. 1985.

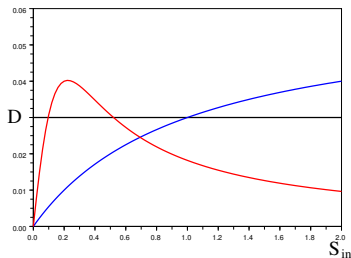
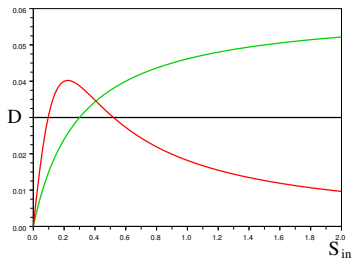
À propos de bio-augmentation



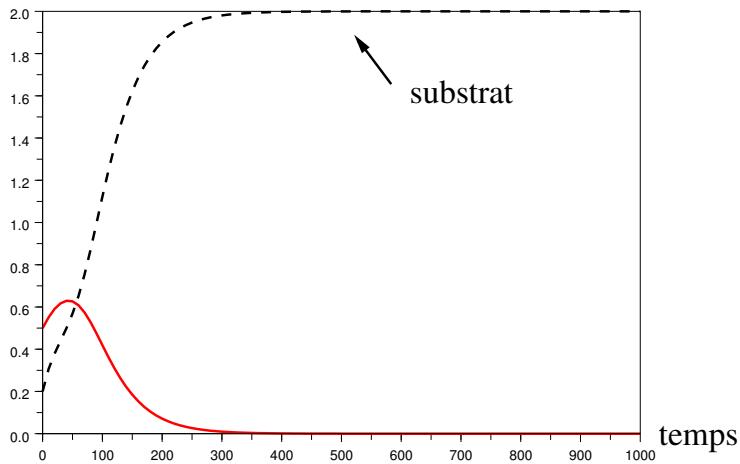
$$\max_{[0, S_{in}]} \mu < \mu(S_{in}) < D$$

\Rightarrow le lessivage is attractif...

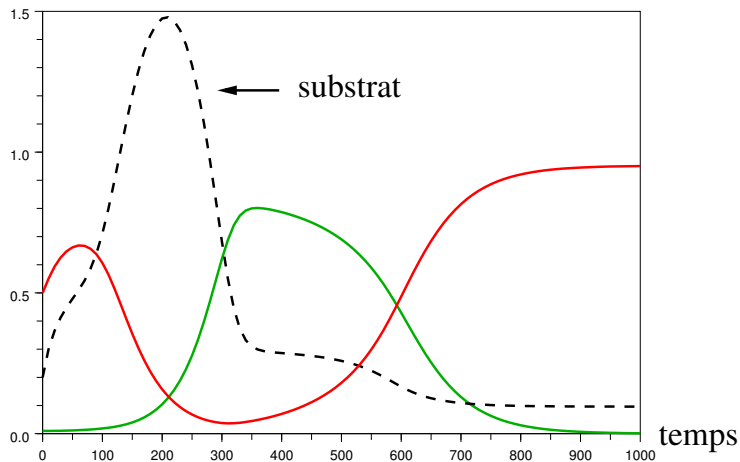
Quel est l'effet d'un ajout
d'une souche "bleue" ou
d'une souche "verte"
(en petite quantité) ?



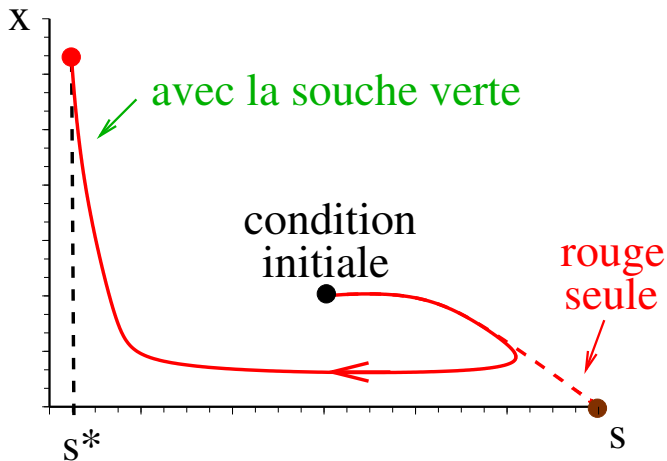
Souche rouge seule



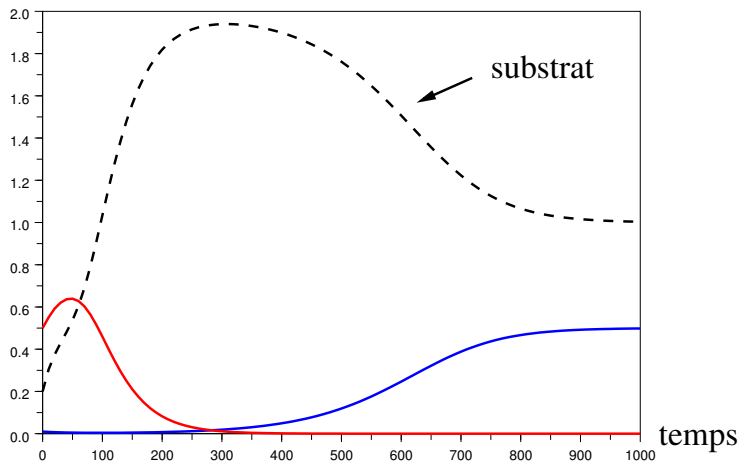
Ajout de la souche verte



Portrait de phase



Ajout de la souche bleue



Résumé : le “contrôle biologique”

Soit $E = (\lambda^-, \lambda^+)$ pour une espèce rouge.

Soit λ le seuil de rentabilité d'une souche additionnelle.

- ▶ $\lambda \in E$: stabilisation globale de l'espèce rouge
- ▶ $\lambda \notin E$: possibilité d'une invasion

cf R. & Harmand. *Biological control of the chemostat with nonmonotonic response and different removal rates*. Math. Bio. Eng. 2008.