



UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

Modélisation
Travail sur le Chemostat

Nicolas Potie
Master 1 en bioinformatique et modélisation

12 janvier 2016

1 Compréhension du système

Le chemostat est un dispositif chimique permettant de cultiver de manière constante des micro-organismes (des bactéries par exemple) dans une solution. La bactérie a besoin de nutriments pour croître. Pour cela, nous devons alimenter continuellement de nutriments dans le milieu de culture. En effet, les bactéries se développent et consomment les nutriments. Processus indispensable à la prolifération. Dans un même temps, la bactérie produit de la matière toxique qu'il faut évacuer pour ne pas limiter leur reproduction. Nous avons besoin donc d'un système de régulation pour apporter des nutriments et retirer de la matière devenue néfaste. De plus, le volume du milieu doit rester constant.

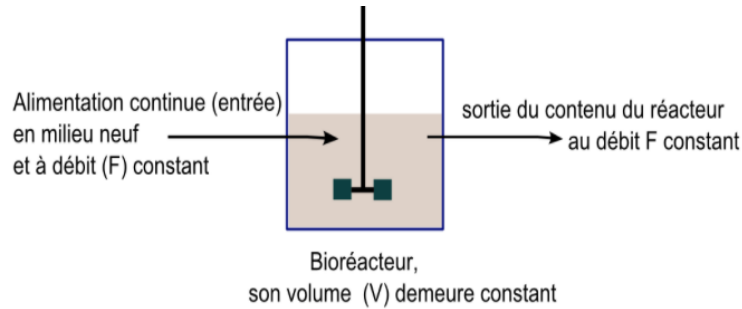


Schéma de principe d'une culture en chemostat

Nous avons un processus automatisé. L'expérimentateur n'a pas besoin de réguler le milieu. Cela est fait automatiquement par un système complexe. Le but est de comprendre comment alimenter suffisamment le conteneur pour arriver à l'équilibre ou à un état stationnaire.

Notons que ce système est aussi utilisé dans le domaine de la biologie évolutive, le traitement des eaux usées, des microcosme en écologie.

2 Calculs analytiques

Commençons par quelques notations [unité] :

- V : le volume du réservoir de croissance [volume]
- F : le flux d'entrée et de sortie [$\frac{\text{volume}}{\text{temps}}$]
- N : densité de population bactérienne [$\frac{\text{nombre}}{\text{volume}}$]
- C_0 : concentration de nutriments dans le réservoir de départ [$\frac{\text{masse}}{\text{volume}}$]
- C : concentration de nutriments dans le réservoir de croissance [$\frac{\text{masse}}{\text{volume}}$]
- K : taux de reproduction de la bactérie [$\frac{1}{\text{temps} \cdot r}$]
- α unité de nutriment consommé en produisant une unité de population
- $Y = \frac{1}{\alpha}$, le rendement

2.1 Première approche et hypothèses du modèle

- Le réservoir de culture est maintenue bien agité et la concentration en nutriments est homogène.

Nous arrivons à une équation naïve décrivant notre milieu. Le taux de renouvellement de bactérie ($\frac{dN}{dt}$) est égale à leur reproduction (KN) - le flux (FN)

$$\frac{dN}{dt} = KN - FN \quad (1)$$

Pour affiner notre équation, nous devons établir d'autres hypothèses.

- Le milieu de culture doit contenir un certains nombre de composants. Nous allons nous limiter à un nutriment pouvant limiter la croissance du milieu (nutriment essentiel). La concentration de ce nutriment défini le taux de croissance de la culture.
- Le taux de croissance de la population dépend de l'accessibilité au nutriment :

$$K = K(C) \quad (2)$$

- La diminution de nutriment se fait continuellement à cause de la reproduction des bactéries.

Nous obtenons l'équation suivante :

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - FC + FC_0 \quad (3)$$

- $-\alpha K(C)N$ pour la **diminution(-)** de nutriment pendant la croissance.
- $-FC$ pour la **diminution(-)** du flux
- $+FC_0$ pour l'**apport(+)** de nutriment dans le milieu

Les équations (1) et (3) ne sont pas corrects. En effet, leur unité de chacune des équations ne correspondent pas. Nous avons donc un problème de dimensions (d'unité).

$$FN \rightarrow \frac{FN}{V} \quad (4)$$

$$FC_0 \rightarrow \frac{FC_0}{V} \quad (5)$$

$$FC \rightarrow \frac{FC}{V} \quad (6)$$

Avec ce changement nous obtenons deux équations **correctes** :

$$\frac{dN}{dt} = K(C)N - \frac{FN}{V} \quad (7)$$

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - \frac{FC}{V} + \frac{FC_0}{V} \quad (8)$$

2.2 Affinement du modèle

Nous allons rendre le modèle plus réaliste. La croissance bactérienne dépend de l'accessibilité du nutriment. Nous avons besoin de formuler une nouvelle hypothèse (qui s'additionne aux autres déjà formulées) :

- Le taux de croissance augmente avec l'accessibilité du nutriment seulement jusqu'à un certain seuil (l'individu bactérien peut seulement consommer le nutriment et se reproduire à un taux limité).

L'un des mécanisme qui prend en compte cet effet la cinétique de Michaelis-Menten :

$$K(C) = \frac{K_{max}C}{K_n + C} \quad (9)$$

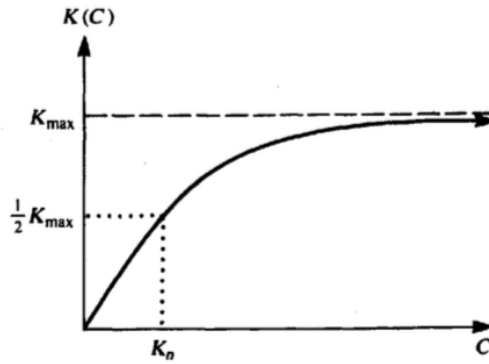


Image 1 – Vision graphique de l'équation de Michaelis-Menten

$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{K_{max}C}{K_n + C} \right) N - \frac{FN}{V} \quad (10)$$

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha \left(\frac{K_{max}C}{K_n + C} \right) N - \frac{FC}{V} + \frac{FC_0}{V} \quad (11)$$

- variables : N et C
- paramètres : F, C_0 , V (influence le processus) et K_{max} , K_n dépendent du type de bactérie et du type de nutriment dans le milieu de l'expérimentation

2.3 Suppression des paramètres par analyse dimensionnelle

Pour simplifier l'équation, nous pouvons remplacer chaque paramètre et variable(V) par :

$$V = \text{multiple scalaire (nombre)} \times \text{terme portant la dimension}$$

Ainsi, nous obtenons dans notre équation des scalaires (nombres) sans dimension.

Nous allons donc transformer nos variables :

$$N \rightarrow N^* \hat{N} \quad (12)$$

$$C \rightarrow C^* \hat{C} \quad (13)$$

$$t \rightarrow t^* \tau \quad (14)$$

où \hat{N}, \hat{C} et τ sont des quantités dimensionnelle, constante indépendante du temps. N^*, C^* et t^* des nombres qui ne porte pas de dimension.

On les remplace dans l'équation 10 et 11 :

$$\frac{d(N^* \hat{N})}{d(t^* \tau)} = \left(\frac{K_{max} C^* \hat{C}}{K_n + C^* \hat{C}} \right) N^* \hat{N} - \frac{F(N^* \hat{N})}{V} \quad (15)$$

$$\frac{d(C^* \hat{C})}{d(t^* \tau)} = -\alpha \left(\frac{K_{max} C^* \hat{C}}{K_n + C^* \hat{C}} \right) N^* \hat{N} - \frac{FC^* \hat{C}}{V} + \frac{FC_0}{V} \quad (16)$$

Nous allons maintenant multiplier chaque côté par τ , diviser par \hat{N} ou \hat{C} ainsi que grouper les termes constants. Nous obtenons :

$$\frac{dN^*}{dt^*} = \tau K_{max} \left(\frac{C^*}{K_n / \hat{C} + C^*} \right) N^* - \frac{\tau F N^*}{V} \quad (17)$$

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \left(\frac{-\alpha \tau K_{max} \hat{N}}{\hat{C}} \right) \left(\frac{C^*}{K_n / \hat{C} + C^*} \right) N^* - \frac{\tau F C^*}{V} + \frac{\tau F C_0}{V \hat{C}} \quad (18)$$

Nous pouvons simplifier les deux équations en donnant des valeurs aux variables (valeurs inhérentes au problème de chemostat) :

$$\tau = \frac{V}{F} \quad (19)$$

$$\hat{C} = K_n \quad (20)$$

$$\hat{N} = \frac{K_n}{\alpha \tau K_{max}} \quad (21)$$

2.4 Equations finales du chemostat

En remplaçant les valeurs données à la section précédente, nous obtenons les équations finales (à deux dimensions) du problème :

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N \quad (22)$$

$$\frac{dC}{dt} = - \left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2 \quad (23)$$

avec

$$\alpha_1 = (\tau K_{max}) = \frac{V K_{max}}{F} \quad (24)$$

$$\alpha_2 = \left(\frac{\tau F C_0}{V \hat{C}} \right) = \frac{C_0}{K_n} \quad (25)$$

Nous n'avons plus que deux paramètres affectant le système : α_1 et α_2 . De ce fait, le système à deux degrés de liberté (2 variables). Elle reste non linéaire à cause du terme $\frac{NC}{(1+C)}$.

2.5 Calcul des états stationnaires

Les états stationnaires sont les états dans lequel le système ne subit pas de changement. Plus précisément, la densité bactérienne et la concentration en nutriment sont constantes même si des nutriments continue à entrer dans le milieu de culture, de le quitter ou d'être consommé. Pour les calculer, les équations doivent valoir 0 :

$$\alpha_1 \left(\frac{C_S}{1+C_S} \right) N_S - N_S = 0 \quad (26)$$

$$- \left(\frac{C_S}{1+C_S} \right) N_S - C_S + \alpha_2 = 0 \quad (27)$$

Pour résoudre ce système d'équations, nous allons utiliser un artifice de calcul.

Nous remarquons que l'équation (26) est égale à 0 pour :

$$N_S = 0 \quad (28)$$

ou pour

$$\frac{C_S}{1+C_S} = \frac{1}{\alpha_1} \quad (29)$$

en simplifiant (29) nous pouvons écrire :

$$C_S = \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (30)$$

Nous obtenons deux valeurs N_S et C_S grâce à une seule équation. Nous devons injecter ces valeurs une par une pour que celle-ci soit résolvant aussi la deuxième équation du système.

Premièrement, injectons $N_S = 0$ dans la deuxième équation.

$$-\left(\frac{C_S}{1+C_S}\right)0 - C_S + \alpha_2 = 0 \quad (31)$$

Nous obtenons notre premier état stationnaire :

$$F_S = (N_{S1}, C_{S1}) = (0, \alpha_2) \quad (32)$$

α_2 a été déduit de l'équation (31).

Nous remarquons que ce n'est pas une situation intéressante pour l'expérimentateur puisque la densité bactérienne est égale à 0.

Deuxièmement, injections $\frac{C_S}{1+C_S} = \frac{1}{\alpha_1}$ dans la deuxième équation. Nous obtenons :

$$-\left(\frac{1}{\alpha_1}\right)N_S - C_S + \alpha_2 = 0 \quad (33)$$

$$N_S = \alpha_1(\alpha_2 - C_S) \quad (34)$$

Remplaçons ensuite C_S par la valeur trouvée en (30) :

$$N_S = \alpha_1\left(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1}\right) \quad (35)$$

Nous obtenons notre deuxième état stationnaire :

$$G_S = (N_{S2}, C_{S2}) = \left(\alpha_1\left(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1}\right), \frac{1}{\alpha_1 - 1}\right) \quad (36)$$

La valeur de C_S vient de l'équation (30).

Cet état stationnaire n'existe pas toujours en biologie. En effet, si $\alpha_1 < 1$, nous avons des valeurs négatives. **Or la densité de population et la concentration doivent toujours être positives.**

De ce fait, on doit poser ces conditions pour l'existence de l'état :

$$\alpha_1 > 1 \quad (37)$$

$$\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (38)$$

2.6 Analyse de stabilité

Pour analyser la stabilité du système, nous devons calculer la matrice jacobienne pour ensuite calculer la trace et le déterminant.

Soit

$$F(N, C) = \alpha_1\left(\frac{C_S}{1+C_S}\right)N_S - N_S \quad (39)$$

$$G(N, C) = -\left(\frac{C_S}{1+C_S}\right)N_S - C_S + \alpha_2 \quad (40)$$

Nous définissons ensuite la matrice jacobienne :

$$\begin{pmatrix} a_{11} = \frac{\partial F}{\partial N} & a_{12} = \frac{\partial F}{\partial C} \\ a_{21} = \frac{\partial G}{\partial N} & a_{22} = \frac{\partial G}{\partial C} \end{pmatrix}$$

En effectuant les dérivations nous obtenons :

$$\begin{pmatrix} \frac{\alpha_1 C}{1+C} - 1 & \frac{\alpha_1 N}{(1+C)^2} \\ \frac{-C}{1+C} & \frac{-N}{(1+C)^2} - 1 \end{pmatrix}$$

Nous devons maintenant évaluer N et C pour nos deux états stationnaires, $(N_{S1}, C_{S1}) = (0, \alpha_2)$ et $(N_{S2}, C_{S2}) = (\alpha_1(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1}), \frac{1}{\alpha_1 - 1})$
Posons (pour simplifier l'écriture) :

$$A = \frac{\alpha_2}{1 + \alpha_2} \quad (41)$$

$$B = \frac{N_{S2}}{(1 + C_{S2})^2} \quad (42)$$

Nous obtenons pour le premier état stationnaire :

$$\begin{pmatrix} \alpha_1 A - 1 & 0 \\ -A & -1 \end{pmatrix}$$

- Trace (T) = $\alpha_1 A - 2$
- Déterminant (D) = $-(\alpha_1 A - 1)$

Nous savons que l'état stationnaire est stable lorsque le deuxième état stationnaire est inexistant.

Pour le deuxième état stationnaire :

$$\begin{pmatrix} 0 & \alpha_1 B \\ \frac{-1}{\alpha_1} & -B - 1 \end{pmatrix}$$

- Trace (T) = $-(B + 1) < 0$
- Déterminant (D) = $B > 0$

Quelque soit les valeurs de N_{S2} et de C_{S2} , l'état stationnaire sera stable (on aura soit un noeud stable, soit un foyer stable).

De plus $T^2 - 4D > 0$, ce qui veut dire que nos valeurs propres sont réelles.

2.7 Espace des phases et nullclines

Nous allons calculer les nullclines. Pour ce faire, mettons les équations égales à 0. $\dot{N} = 0$ représente tous les points satisfaisant :

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N = 0. \quad (43)$$

$\dot{C} = 0$ représente tous les points satisfaisant :

$$\frac{dC}{dt} = - \left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2 = 0. \quad (44)$$

Les points satisfaisant la première équation, comme nous l'avons dit au point 2.5 (calcul des états stationnaires), est $N = 0$ ou pour $\frac{\alpha_1 C_S}{1+C_S} = 1$ (vient de l'équation (29)).

En résumé, on a deux nullclines \dot{N} :

$$N = 0 \quad (45)$$

et $\frac{\alpha_1 C_S}{1+C_S} = 1$ peut se réécrire comme ceci (équation (30)) :

$$C_S = \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (46)$$

- N ne peut pas varier quelque soit la nullcline \dot{N}
- flèches parallèles à l'axe C (sens de la trajectoire)

Pour la deuxième équation, isolons N . Nous obtenons une nullcline \dot{C} :

$$N = (\alpha_2 - C) \frac{1+C}{C} \quad (47)$$

- courbe passant par $(\alpha_2, 0)$
- comportement asymptotique en $C = 0$, tend vers $+\infty$
- Les flèches le long de cette nullcline sont parallèles à l'axe N (sens de la trajectoire)

Nous voulons que les deux types de nullclines \dot{N} et \dot{C} s'intersectent dans le premier quadrant c'est-à-dire pour des valeurs positives de N et C . En effet, les valeurs négatives sont à proscrire. Pour que ce soit le cas, nous devons choisir α_1 et α_2 pour que cette condition soit vérifiée :

$$\frac{1}{\alpha_1 - 1} < \alpha_2 \quad (48)$$

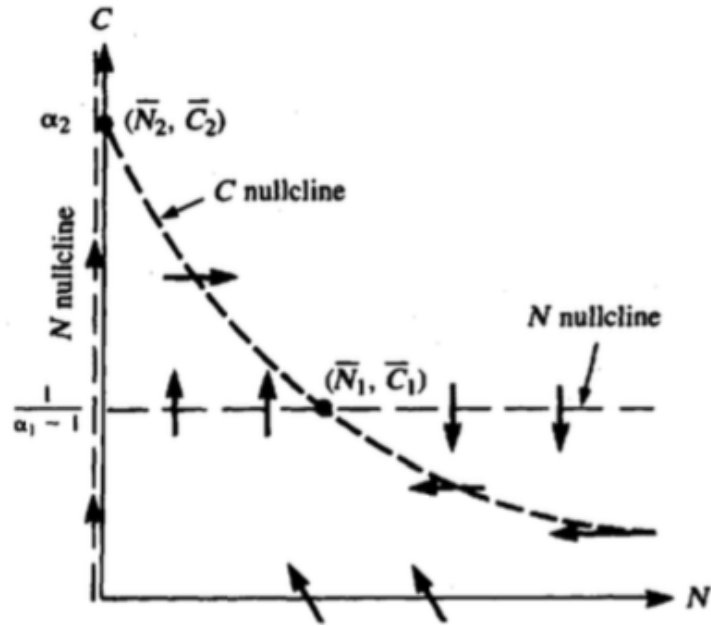


Image 2 – Aspect schématique des nullclines

Sur le schéma, $(N_{S2}, C_{S2}) = (N_{S1}, C_{S1})$ dans ce document (de même pour l'autre)

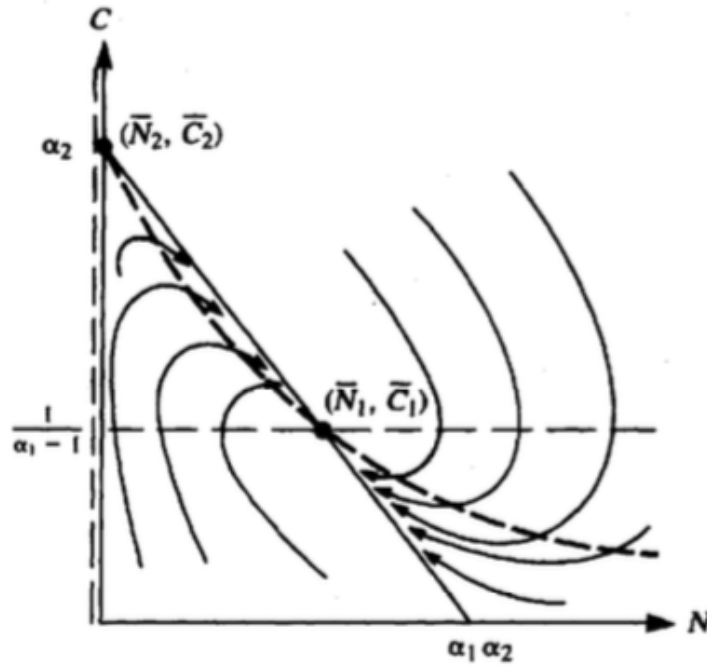


Image 3 – Diagramme représentant les champs

Même remarque que pour l'image 2 concernant les états stationnaires

3 Simulations

3.1 Séries temporelles

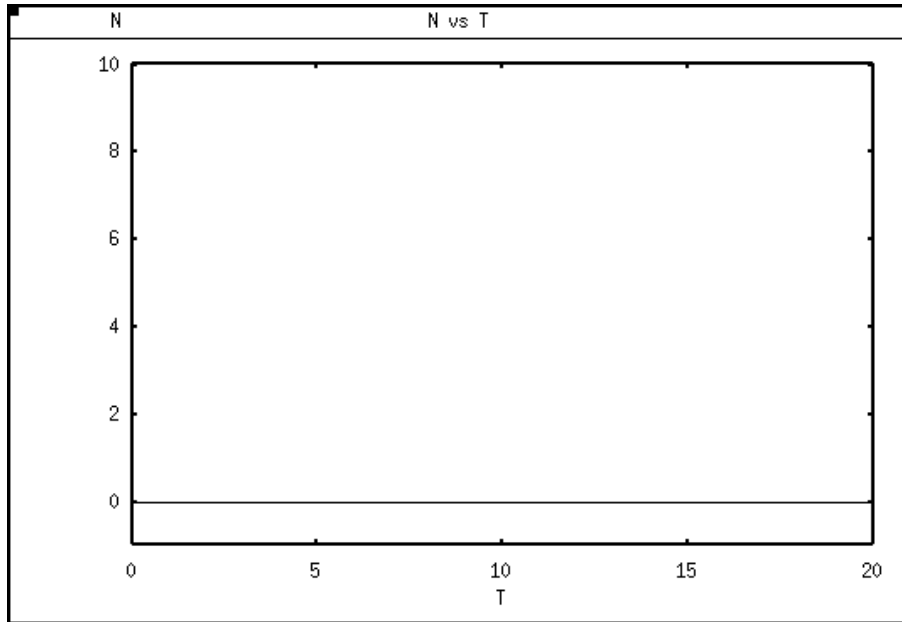


Image 4 – $\alpha_1 = 1.5$, $\alpha_2 = 6$

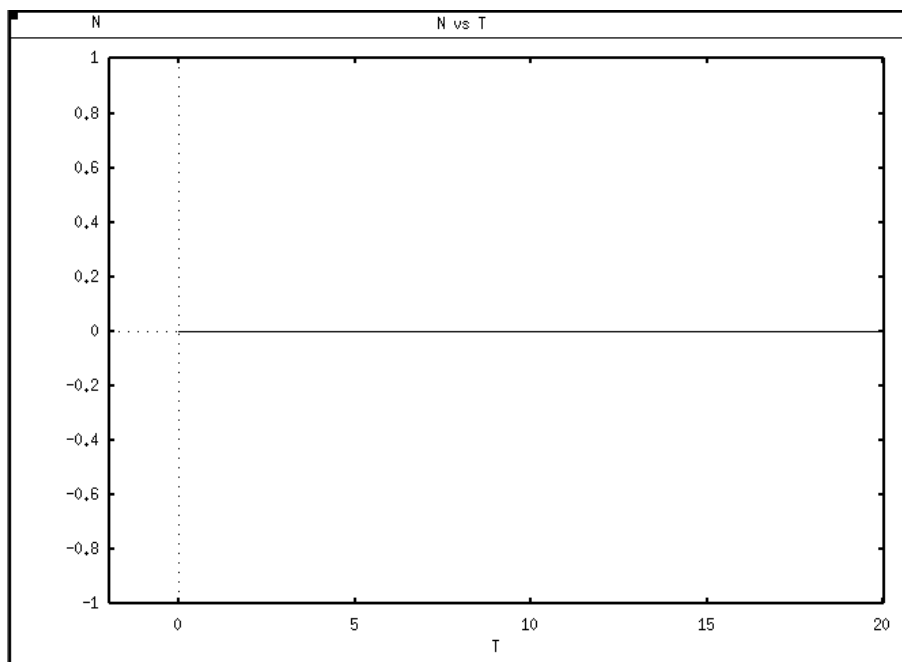


Image 5 – $\alpha_1 = 1.5$, $\alpha_2 = 6$

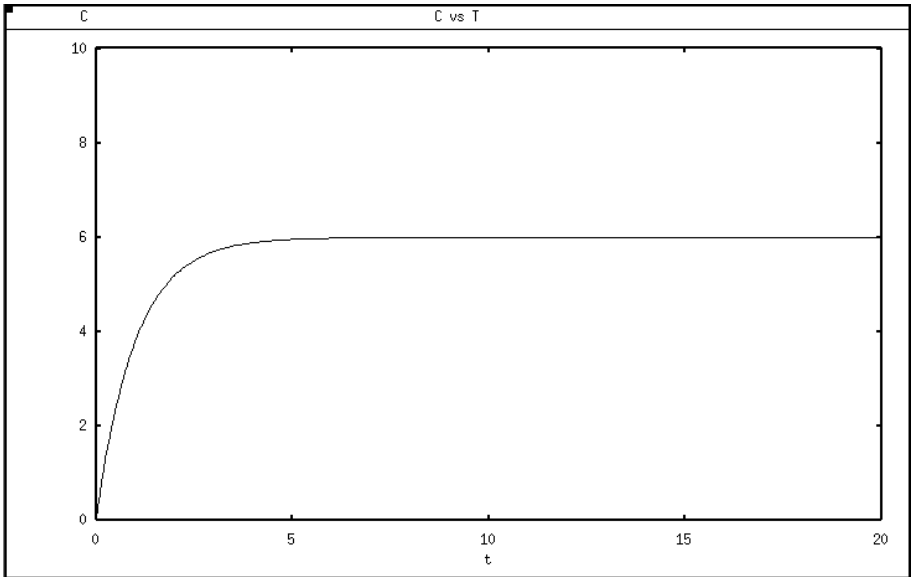


Image 6 – $\alpha_1 = 1.25, \alpha_2 = 6$

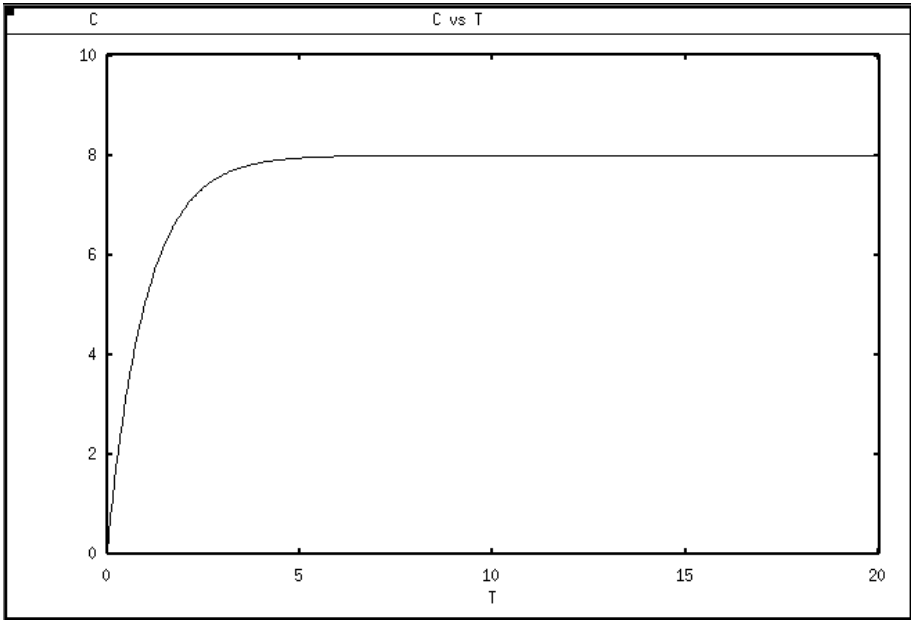
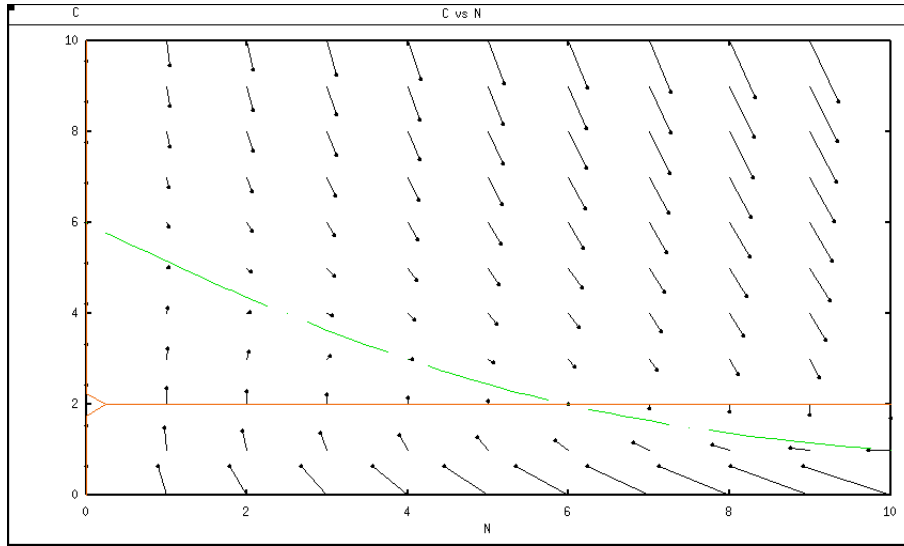
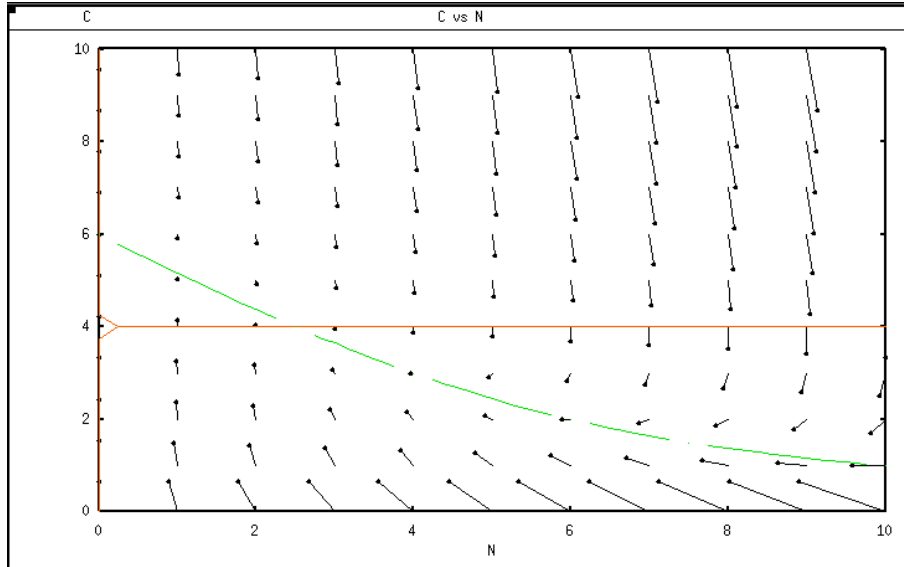
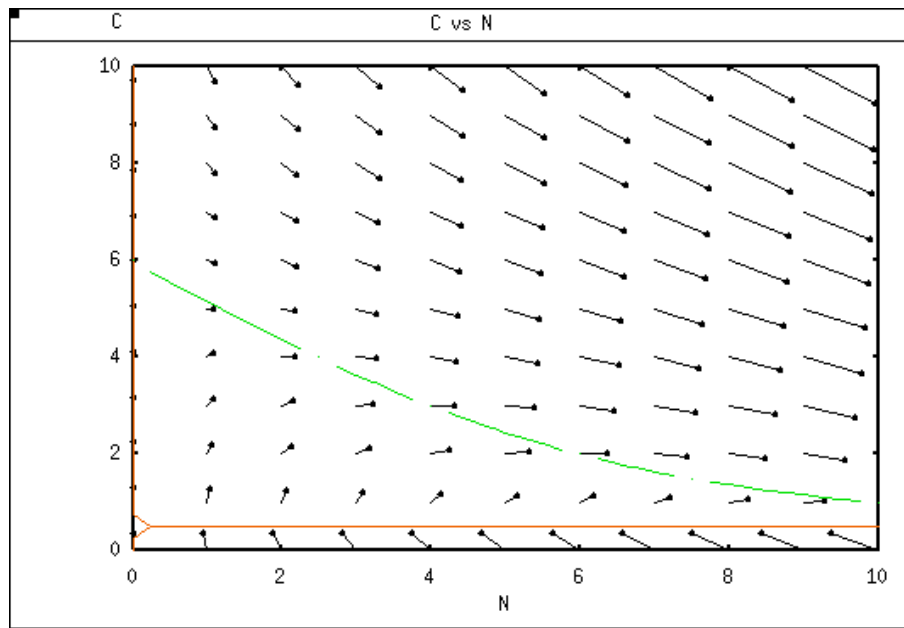
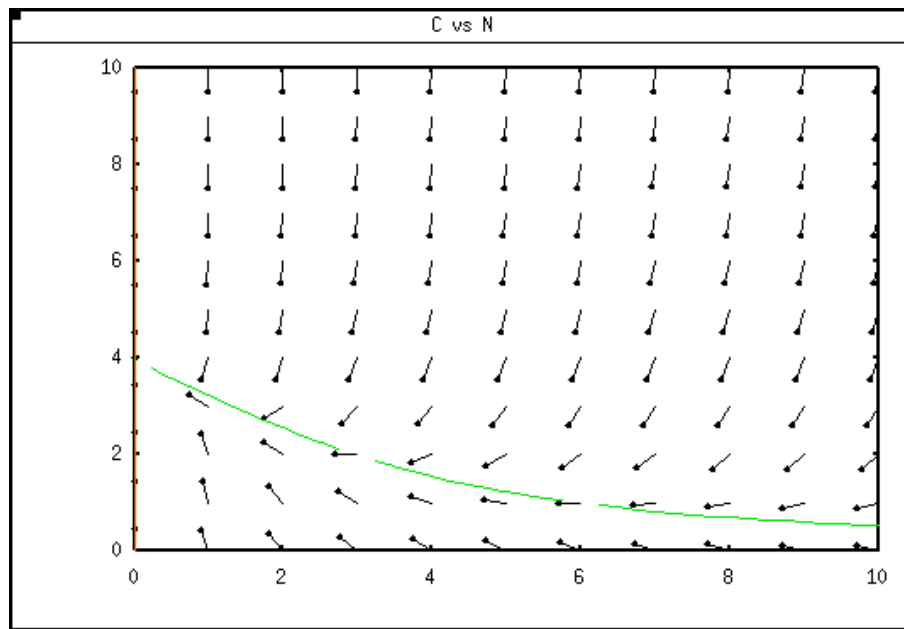


Image 7 – $\alpha_1 = 1.25, \alpha_2 = 8$

3.2 Champs et nullclines

Image 8 – $\alpha_1 = 1.5$, $\alpha_2 = 6$ Image 9 – $\alpha_1 = 1.5$, $\alpha_2 = 6$

Image 10 – $\alpha_1 = 3, \alpha_2 = 6$ Image 11 – $\alpha_1 = 1, \alpha_2 = 4$

4 Application : délivrance de drogues par injection continue

Dans le milieu médical, les drogues stabilisant la santé du patient ne peuvent pas être administrée oralement et doivent se faire par injection. De par ce fait, nous retrouvons un système semblable au chemostat. Le but ici n'est plus de cultiver des bactéries mais bien doser la concentration en drogues par rapport au flux sanguin pour ne pas avoir trop de drogue ni trop peu pour le bien du patient. Nous pouvons aboutir schématiquement à ce modèle :

N = the number of tumor cells per unit blood volume,

C = the number of drug units in circulation per unit blood volume.

