

Modélisation du Bioréacteur

(R. Bayard, P. Buffière, S. et H. Charles, C. Costaz,, C. Pothier, C. Rigotti)

Lundi 27 mai 2019 – Durée : 60 minutes

Instructions

Ce formulaire sera analysé par lecture optique, toute intervention manuelle rendue nécessaire par le non-respect des règles ci-dessous pourra être sanctionnée.

- Pour cocher une case, remplissez-la en noir (■) en utilisant un stylo noir.
- Pour corriger, effacez avec du correcteur blanc **sans** redessinez la case vide.
- N'inscrivez rien dans l'en-tête ni dans les marges des pages.
- Le symbole ♣ indique que le nombre de bonnes réponses proposées est indéterminé (2 ou plus). Son absence signifie que la question a une unique bonne réponse.

Ce QCM est à espérance nulle : réponse juste = 1 point ; pas de réponse ou réponses incohérentes = 0 point ; réponse fautive à une question avec n propositions = $-\frac{1}{n-1}$ points.

Identité

Renseignez les champs ci-dessous et codez votre numéro d'étudiant ci-contre.

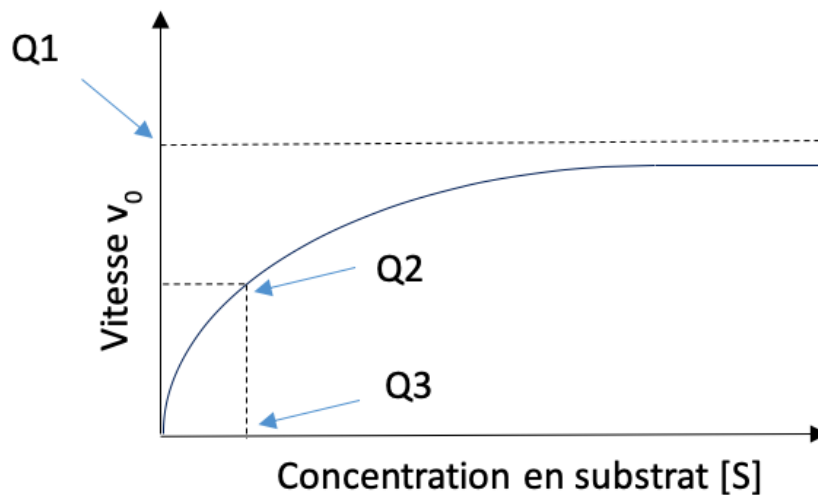
Nom et Prénom : Numéro d'étudiant :
--

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6
<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7
<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8
<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9

Partie I

Question 1 ♣ Une enzyme :

- Est modifiée par la réaction de transformation d'un substrat en produit
- Possède une structure tridimensionnelle nécessaire à son fonctionnement
- Possède un site actif constitué d'une centaine d'acides aminés
- Est capable d'augmenter la vitesse d'une réaction
- Est une macromolécule de type protéine



Question 2 ♣ D'après le graphe ci-dessus :

- La flèche Q_3 correspond à $V_{max}/2$
- Il n'y a plus (ou presque) de substrat à transformer durant la phase de plateau
- La flèche Q_3 correspond à K_m
- Cette courbe correspond à la cinétique d'une enzyme Michaelienne
- La flèche Q_2 correspond à K_m (= constante de Michaelis)
- La flèche Q_2 correspond à $V_{max}/2$
- Q_1 correspond à la vitesse maximale (V_{max})
- V_0 varie linéairement avec la concentration en substrat jusqu'à une limite maximale : la concentration saturante en substrat

Partie II

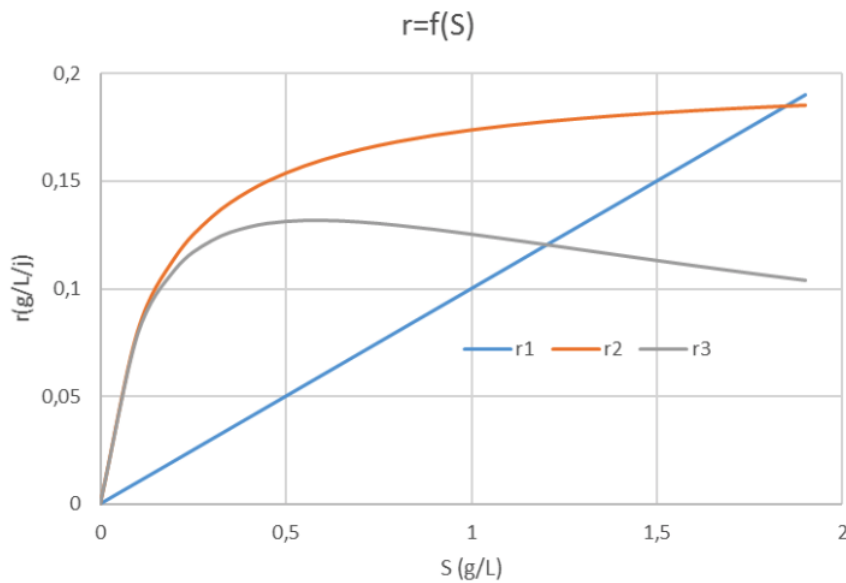


Figure 1 : Evolution de la vitesse d'élimination d'un substrat (notée r , en $g.L^{-1}.j^{-1}$) en fonction de la concentration de ce substrat (notée S , en $g.L^{-1}$) pour différentes lois de vitesse.

Question 3 Sur la Figure 1, la courbe en bleu (r_1) correspond à une loi de vitesse :

- d'ordre 2 par rapport à S
- sans ordre
- d'ordre 1 par rapport à S

Question 4 Sur la Figure 1, peut-on détecter une inhibition par le substrat ?

- Oui, sur r_3
- Oui, sur r_2
- Oui, sur r_1
- Non, sur aucune des courbes

Question 5 ♣ Un réacteur ouvert parfaitement agité est :

- Un réacteur dans lequel la concentration est uniforme
- Un réacteur fonctionnant en continu
- Un réacteur qui ne contient qu'un seul type de micro-organisme

Question 6 Un réacteur ouvert parfaitement agité de 5 L est alimenté avec un débit de 0,1 L par heure avec un réactif S dont la concentration en entrée est 2 g.L^{-1} et la concentration en sortie est $0,2 \text{ g.L}^{-1}$, en régime permanent. La vitesse d'élimination de S est égale à :

- $90,0 \text{ g.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$ $1,8 \text{ g.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$ $0,036 \text{ g.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$

Partie III

On propose de décrire la croissance bactérienne au cœur d'un bioréacteur par le modèle suivant :

$$\frac{dN(t)}{dt} = aN(t) - bN(t)^2$$

avec $N(t)$ la densité bactérienne au temps t , $a > 0$ et $b > 0$.

Question 7 Ce modèle s'apparente-t-il :

- au modèle de von Bertalanffy ? au modèle de Verhulst ?
 au modèle de Malthus ? au modèle de Gompertz ?

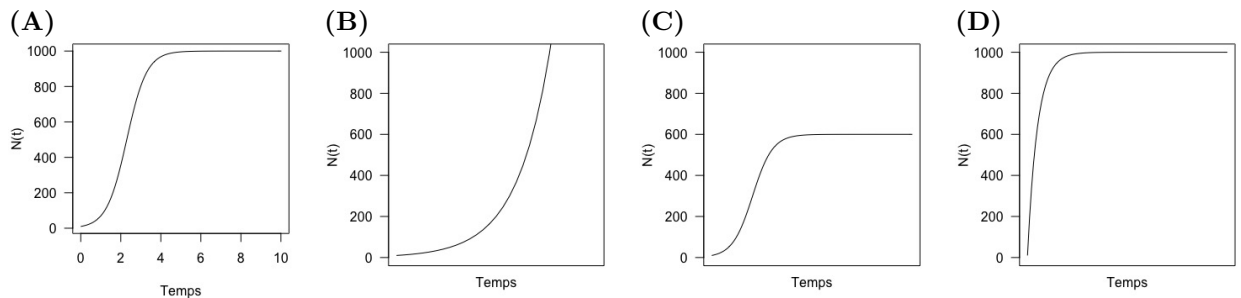
Question 8 Quels sont les points d'équilibre de ce modèle ?

- $N_1^* = 0$ et $N_2^* = a \times b$ $N_1^* = a/b$
 $N_1^* = 0$ et $N_2^* = a/b$ $N_1^* = 0$ et $N_2^* = b/a$

Question 9 Vers quelle valeur limite les solutions $N(t)$ vont-elles converger ?

- $a \times b$ b/a a/b $+\infty$

Question 10 On pose $a = 2$ et $b = 0.002$. Parmi les graphiques suivants, lequel correspond à la solution $N(t)$ pour $N(0) = 10$?



- D B C A

Question 11 Le point d'inflexion de la solution $N(t)$ se situe en :

- $b/2a$ $a/2b$
 $2a/b$ La courbe n'admet pas de point d'inflexion

Question 12 ♣ Les hypothèses sous-jacentes au modèle utilisé dans cette partie III sont :

- Les individus de la population sont supposés isolés et équivalents
 L'accroissement de la population est freiné par un terme quadratique fonction de la taille de la population
 L'accroissement de la population est supposé proportionnel à l'effectif et à la longueur de l'intervalle de temps pendant lequel on mesure cet accroissement
 La division des micro-organismes dans le fermenteur est parfaitement synchrone

Partie IV

Le modèle du chémostat reparamétré s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \alpha_1 \left(\frac{S}{1+S} \right) N - N \\ \frac{dS}{dt} = - \left(\frac{S}{1+S} \right) N - S + \alpha_2 \end{cases}$$

avec $\alpha_1 = r_{max} \frac{V}{F}$ et $\alpha_2 = \frac{S_0}{K_s}$. $N(t)$ et $S(t)$ sont les concentrations en bactéries et en substrat, respectivement. r_{max} est le taux de croissance bactérien maximum, V est le volume de la chambre de culture, F le flux entrant et sortant, S_0 la concentration en substrat en entrée et K_s la constante de demie-saturation du substrat.

Question 13 Que représente la quantité $\frac{V}{F}$?

- La concentration en substrat à l'équilibre en l'absence de bactéries
- Le taux de croissance des bactéries
- Le temps de doublement de la population bactérienne
- Le temps nécessaire pour vidanger la chambre de culture

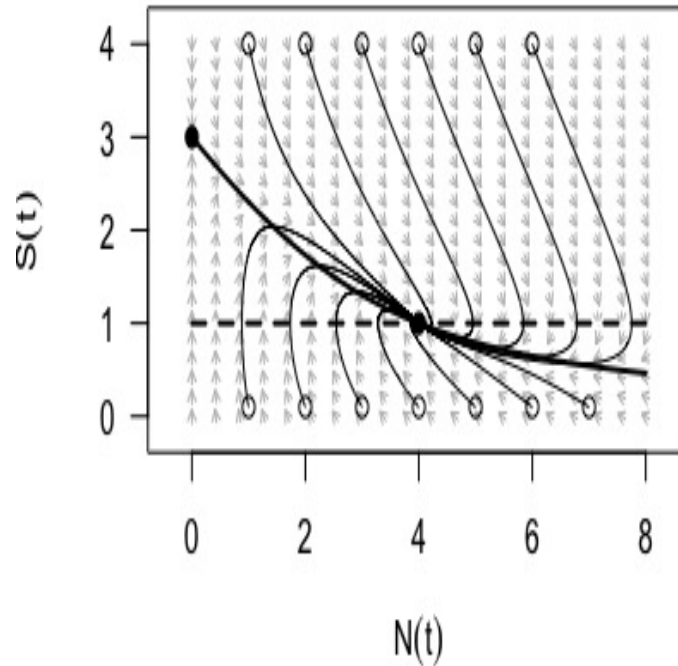
Question 14 Le modèle de Monod relie le taux de croissance bactérien à la concentration en substrat comme suit :

$$r(S) = \frac{r_{max} S}{K_s + S}$$

Quelle égalité vérifie K_s ?

- $r(K_s) = r_{max}/2$
- $r(0) = K_s$
- $K_s = r_{max}/2$
- $\lim_{S \rightarrow +\infty} r(S) = K_s$

On donne ci-dessous le portrait de phase du modèle du chémostat reparamétré dans le plan (N, S) :



Question 15 Quelles sont les coordonnées des points d'équilibre ?

- $(N_1, S_1) = (0, 3)$ et $(N_2, S_2) = (4, 1)$

 $(N_1, S_1) = (0, 3)$ et $(N_2, S_2) = (1, 4)$
 $(N_1, S_1) = (3, 0)$ et $(N_2, S_2) = (4, 1)$

 $(N_1, S_1) = (0, 4)$ et $(N_2, S_2) = (3, 1)$

Question 16 Sur le graphe ci-dessus, la droite horizontale en pointillés correspond à :

- L'isocline horizontale

 L'isocline verticale

Question 17 Lors de l'étude de la stabilité du point de coordonnées $(4, 1)$, on obtient que le critère 1 est < 0 et que le critère 2 est > 0 . Que peut-on en conclure ?

- Le point de coordonnées $(4, 1)$ est instable
 Le point de coordonnées $(4, 1)$ est asymptotiquement stable

Question 18 La fonction graphique `points()` du logiciel R qui a permis de positionner les points d'équilibre sur le portrait de phase ci-dessus est :

- Une fonction graphique de niveau 2
 Une fonction graphique de niveau 1

Partie V

Le modèle de Michaelis-Menten a pour équation :

$$v([S]) = \frac{v_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

Question 19 On pose $x = [S]$ et $y = [S]/v$ pour linéariser le modèle. Quels sont alors les paramètres a et b de la relation $y = ax + b$:

- $a = 1/v_{max}$ et $b = K_M/v_{max}$

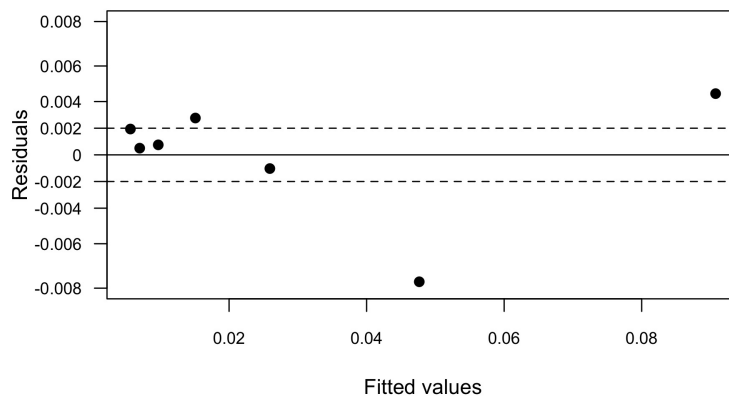
 $a = v_{max}$ et $b = K_M$
 $a = K_M/v_{max}$ et $b = 1/v_{max}$

 $a = -K_M$ et $b = v_{max}$

Question 20 Après ajustement de cette relation linéaire sur un jeu de données, on obtient un écart-type résiduel $\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{SCE_{min}}{n-2}}$ égal à 0.0009.

- Je ne peux rien dire sur la qualité de l'ajustement sans informations complémentaires
 L'ajustement est bon car la valeur de $\hat{\sigma}$ est petite
 L'ajustement est mauvais car la valeur de $\hat{\sigma}$ est petite

Le graphe des résidus est le suivant :

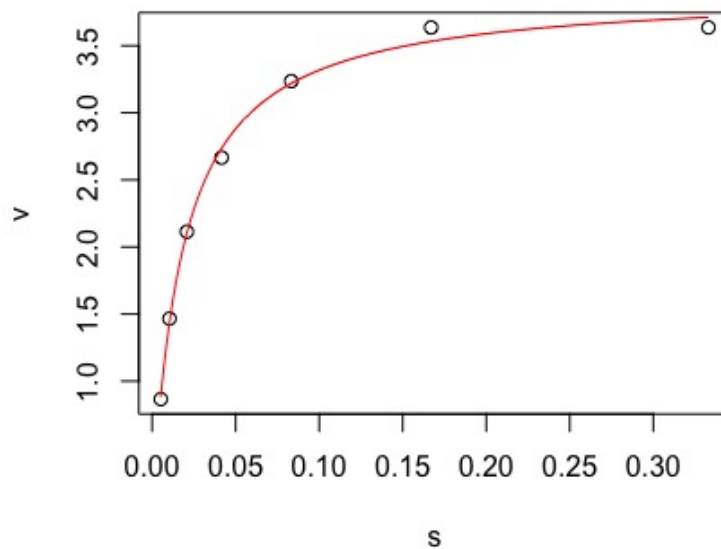


Question 21 ♣ Que pouvez-vous affirmer à partir de ce graphe ?

- Rien ne permet de rejeter le modèle
- Les résidus sont distribués aléatoirement
- Il n'y a pas d'homoscédasticité
- L'erreur sur la mesure est corrélée à la mesure prédite
- Les résidus sont distribués normalement
- Les résidus sont dans l'intervalle $[-2\hat{\sigma}; +2\hat{\sigma}]$

On ajuste maintenant directement le modèle de Michaelis-Menten sur des données expérimentales à l'aide des instructions R suivantes :

```
library(nlstools)
mm <- as.formula("v ~ vmax * s / (KM + s)")
valinit <- list(vmax=4, KM=0.02)
ajustmm <- nls(formula=mm, data=mm1913, start=valinit)
plotfit(ajustmm, smooth=TRUE)
```



Question 22 ♣ Que peut-on affirmer ?

- La courbe correspond aux valeurs prédites par le modèle
- La qualité de l'ajustement n'est pas satisfaisante
- Les données expérimentales sont dans un objet nommé `ajustmm`
- On fait appel à la librairie `nlstools` de R
- Les paramètres sont initialisés à $v_{max} = 4$ et $K_M = 0.02$

CORRECTION

L'instruction `overview(ajustmm)` fournit les résultats suivants :

Parameters:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
vmax	3.9109354	0.0557700	70.13	1.12e-08 ***
KM	0.0178867	0.0009928	18.02	9.68e-06 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.06719 on 5 degrees of freedom

Number of iterations to convergence: 3

Achieved convergence tolerance: 1.418e-07

Residual sum of squares: 0.0226

t-based confidence interval:

	2.5%	97.5%
vmax	3.76757415	4.05429667
KM	0.01533467	0.02043879

Correlation matrix:

	vmax	KM
vmax	1.0000000	0.7535125
KM	0.7535125	1.0000000

Question 23 ♣ Cochez ce qui vous semble juste :

- L'estimation moyenne de K_M vaut $\simeq 0.018$
- La corrélation entre les paramètres v_{max} et K_M vaut 0.075
- L'écart-type de l'estimation de v_{max} vaut $\simeq 0.056$
- La valeur de $\hat{\sigma}$ vaut 0.0226
- L'intervalle de confiance à 95% sur v_{max} est [3.76; 4.05]

Question 24 Vous devez déterminer les paramètres V_{max} et K_M d'une enzyme dont vous venez de mesurer l'activité pour 25 concentrations en substrat bien réparties entre 0 et $5 \times K_M$. Vous disposez d'un logiciel de régression linéaire et non linéaire. Quelle sera votre pratique de modélisateur ?

- J'utilise une linéarisation adéquate qui permet d'augmenter significativement la précision d'estimation des paramètres par rapport à l'ajustement non linéaire
- J'utilise la méthode de régression non linéaire car c'est la plus optimale
- Je linéarise mon équation pour pouvoir vérifier mes calculs à la main sur un graphe

Partie VI

Question 25 Soit la réaction réversible $R_1 : A + B \leftrightarrow C + D$, et la réaction totale $R_2 : D \rightarrow E$. On suppose que les quantités de réactifs A , B , C , D et E sont non nulles au départ et que les constantes de vitesse des réactions sont non nulles. Laquelle de ces trois propositions est vraie :

- A l'équilibre la concentration en E est toujours plus grande que la concentration en C de départ
- Avant l'équilibre la concentration en composé C peut augmenter ou diminuer dans le temps, mais quand on atteint l'équilibre la concentration en C est toujours plus grande que la concentration en C de départ
- La concentration en composé C ne peut qu'augmenter à partir de l'instant de départ

Question 26 Si on calcule sur ordinateur le résultat de l'expression

$$1.4 + 0.6 - 1.0$$

laquelle de ces trois propositions est vraie :

- Le résultat n'est pas toujours égal à un
- Le résultat est toujours égal à un
- Le résultat est toujours un nombre entier