



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Mycologie et biotechnologie fongique

Intitulé :

Simulation informatique de la fermentation de pénicilline par *Penicillium Chrysogenum* en Fed-Batch

**Préparé par : HAMDANE Roumeïssa
GRIDI Roumeïssa**

Le : 22/09/2021

Jury d'évaluation :

Président du jury : M^{elle} Meziani, M. (MCB- UFM Constantine).

Rapporteur : M^{elle} Djama, O. (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : Mme Abdelaziz, W. (MCB- UFM Constantine).

*Année universitaire
2020- 2021*



Remerciement

Avant toute chose ,nous tient à remercier "Allah" qui nous a donner la force et la volonté pour terminer ce modeste travail..

Nous remercions chaleureusement notre encadreur .

M^{elle} Djamaa Wahiba .Université Constantine 1. pour sa patience , et pour l'aide et conseils qu'elle nous a apportés durant toute la période pendant laquelle notre travail a été mené .

On tient également témoigner nos gratitudees aux membres de jury .

M^{elle} Meziani . M .Université Constantine 1 .d'avoir accepter de précéder ce jury .qu'il trouve ici l'expression de nos profondes reconnaissances .

Mme Abdelaziz .W . Université Constantine 1 .d'avoir examiner notre mémoire ,qu'elle trouve ici l'expression de notre profondes gratitude .

J'aimerais exprimer ma gratitude à tous les professeurs, qui ont pris le temps de discuter notre mémoire .

Finalement, je remercie toutes les personnes qui, directement ou indirectement ont contribué à la réalisation de ce travail .



Dédicace

Dieu tout puissant merci d'être toujours auprès de moi.

- ✓ Ses efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien être, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté, que Dieu tout puissant te garde santé, bonheur et longue vie. *Mon très cher papa ZOUBIR*
- ✓ A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie ... Aucune parole pour exprimer mon amour et mon attachement à toi .Merci tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, Que Dieu tout puissant te garde santé, bonheur et longue vie *Ma très chère mère ZINA*
- ✓ Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles...Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement, Que Dieu te protège.
Mon cher oncle HAMZA
- ✓ A qui m'a toujours aidée, écoutée et encouragée tout au long de parcours ; ma charmante, ma meilleure, ma unique, ma chère sœur...l'amour et la fraternité nous unissent à jamais, Que Dieu te garde pour moi. *Ma très chère sœur AYA*

Et tous ceux qui m'aiment....

Hamdane Roumeïssa

Dédicace

Dieu tout puissant merci d'être toujours auprès de moi je dédie ce modeste travail :

A ma Très chère mère Bouhali Manouba

Qui m'a soutenu et encouragé durant ces années .qui m'a entouré d'amour source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance .j'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices .puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A Mon très cher papa Gridi Malik :

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse,
Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension...
Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

Ames frères Nazim et Islam :

Pour leur soutien et leur affection et leur encouragement.

GRIDI ROUMAÏSSA

Résumé :

Afin d'attendre au résultat optimal avec des conditions idéales dans la fermentation naturelle, il faut la répéter plusieurs fois. Cela génère un gaspillage de produit et de temps (coût). De ce fait, il est nécessaire d'exploiter une technique d'estimation. La modélisation mathématique et son calcul via la simulation informatique sont considérés comme des techniques qui permettent de prédire le résultat optimal et les conditions idéales. Dans ce travail, nous proposons une simulation informatique d'une modélisation mathématique de la fermentation de *penicillium* pour produire la pénicilline. La comparaison entre les résultats de l'exécution de cette simulation et les résultats expérimentaux montre que la simulation informatique est un outil précieux pour développer des stratégies améliorées de contrôle pour la fermentation industrielle de la pénicilline en Fed batch par *penicillium chrysogenum*.

Mots clés :

Modélisation mathématique, Simulation informatique, Pénicilline, Fed batch, *Penicillium chrysogenum*, Fermentation, Bioréacteur.

Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur la biologie	
1-LES ANTIBIOTIQUES	4
1.1 –Pénicilline :	5
1.1.1-Historique de pénicilline	6
1.1.2-structures chimiques	7
1.1.3- Le mode d’action	8
1.1.4 -Usage de la pénicilline	8
1.1.5- Effets secondaires de pénicilline	9
1.2-le genre penicillium	9
1.2.1-Définition	9
1.2.2-La taxonomie de penicillium	10
1.2.3- Le cycle de vie et la reproduction de Penicillium	10
1.3-Généralités sur <i>Penicillium Chrysogenum</i>	12
1.3.1 - la production de pénicilline par Penicillium	12
2- la Fermentation	13
2.1-Définition de fermentation	13
2.2-Bioréacteur	13
2.2.1-Les modes de fonctionnement :	14
Chapitre 2 : Généralités sur l’informatique :	
1- La bio-informatique	18

1.1-Historique.....	18
1.2- Définition	18
2-Modélisation des systèmes biologiques	19
2-1 Définition de la modélisation	19
3- Notion de simulation	19
3-1 Domaine d'application de simulation	20
2-2 Objectifs de la simulation	20
4- L'algorithme	21
4-1 l'algorithmique	21
5-Logiciel	21
5-1 Processus de développement d'un logiciel.....	22
5-1-1 L'activité du cycle de vie d'un logiciel	22
5-1-2 Modèles de développement	23

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de Pénicilline

1- Matériels et méthodes.....	28
1.1-Spécification	28
1.2-Formalisation.....	30
1.3-Conception	34
1.4- Implémentation	40
1.4.1- MATLAB	40
1.4.2- L'implémentation de l'algorithme	40
2- Résultats et discussion.....	42
2.1- Résultats.....	42
2.2- Discussion.....	47

Conclusion	49
Références bibliographiques	50

Liste des figures :

Figure 1 : Une image de la découverte originale de Fleming.....	7
Figure2 : Structure générale des pénicillines.....	8
Figure 3 : Reproduction asexuée de Penicillium	11
Figure 4 : Schéma d'un bioréacteur équipé de façon minimale, d'après (Fries).....	14
Figure 5 : Les différents modes de fonctionnement des réacteurs biologiques.....	16.
Figure 6 :L'activité du cycle de vie d'un logiciel	23
Figure 7 : <i>Modèle du cycle de vie en cascade</i>	24
Figure 8 : <i>Modèle du cycle de vie en V</i>	25
Figure 9 : <i>Modèle du cycle de vie en spirale</i>	26
Figure10 : interface Matlab version portable.....	40
Figure 11 : Extrait de la partie initialisation des variables de la simulation sur Matlab.....	41
Figure 12 :Extrait des instructions de la simulation sur Matlab	41
Figure13 :Extrait des instructions permettant de dessiner les courbe de la simulation sur Matlab.....	42
Figure 14 : Courbe du substrat	42
Figure 15 : Courbe de la biomasse	43
Figure16 : Courbe du oxygène dissous	43
Figure17 : Courbe dioxyde de carbone	44
Figure18 : courbe de Ph	44
Figure 19 : courbe de la productivité avec des conditions idéales.....	45
Figure 20 : courbe de la productivité avec des conditions plus élevées	46
Figure 21 : courbe de la productivité avec des conditions plus basses	46

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Antibiotiques couramment utilisés.....	4
Tableau 2 : Les classes de pénicilline	6
Tableau 3 : Objectifs de la simulation.....	21
Tableau 4 : Les variables.....	31
Tableau 5 : Initialisation des variables.....	35

Introduction :

Aujourd'hui, les antibiotiques β -lactamines, en particulier les pénicillines et les céphalosporines, représentent les principaux produits biotechnologiques au monde avec des ventes mondiales d'environ 15 milliards de dollars américains. Cela représente environ 65 % du marché mondial total des antibiotiques. D'autant que la production de ces derniers par des micro-organismes a conduit à une augmentation de la production et à une réduction significative des coûts (**Elander, 2003**). La pénicilline est l'une des productions qui ont révolutionné les approches médicales du traitement des maladies bactériennes (**Fleming, 1929 ; Chain et al., 1940 ; Abraham et al., 1941 ; Thom., 1945**) par *penicillium Chrysogenum*. Cette dernière est surtout connue pour être une source de pénicilline et de plusieurs autres antibiotiques (**Howard, 2003**).

Parmi les problèmes rencontrés par divers chercheurs industriels : la surveillance du processus de production, diagnostic des défauts et le contrôle industriel à l'échelle de l'usine (**Downs et Vogel, 1993**), car dans la fermentation naturelle, il n'y a pas de prédiction de la quantité de production et les conditions nécessaires. Donc, il faut chercher des techniques de prédiction.

Au cours des dernières années, il y a eu un développement rapide et important des méthodes mathématiques qui peuvent être utilisées pour déterminer les profils de contrôle optimaux pour les procédés chimiques. (**Constantinides et al., 1970**). C'est pour cela dans notre étude, la simulation informatique basée sur un modèle mathématique de la production de pénicilline par *penicillium Chrysogenum* a été proposée comme thème de cette mémoire. Nous avons adopté un modèle dynamique réaliste de fermentation en fed- batch de la pénicilline. Le modèle adopté de (**Birol, et al., 2002 de l'origine de Bajpai, et Reuss., 1980**) est un banc d'essai important référencé sur les études de surveillance et de contrôle des procédés (**Birol et al., 2002**) tels que : le contrôle de la croissance de la biomasse et de la consommation du substrat et l'évaluation du rendement de la pénicilline.

La simulation informatique proposée est suffisamment détaillée pour être utilisée comme banc d'essai pour de nombreuses applications telles que le suivi de processus expérimentaux, l'explication des phénomènes de base de la fermentation de la pénicilline et le développement de logiciels, dans lesquels il peut être facilement utilisé (**Birol et al., 2002**).

Ce mémoire est organisé en trois chapitres :

Dans le premier chapitre on va essayer de donner le maximum de connaissance sur les antibiotiques et plus précisément la pénicilline. On va expliquer également la découverte expérimentale, les structures chimiques, le mode d'action, l'usage, les effets secondaires de la pénicilline et la production de la pénicilline par *penicillium Chrysogenum*. Dans le même chapitre, on va présenter la fermentation ainsi que le bioréacteur avec ses différents modes de culture.

Le deuxième chapitre consiste à expliquer les notions relatives à la bio_informatique et à l'informatique telles que : la modélisation des systèmes biologiques, les logiciels, le processus de développement d'un logiciel avec les différents modèles de développement.

Le troisième chapitre également représente la partie pratique de notre travail où on va expliquer les détails de développement du logiciel de la simulation de la production de la pénicilline par *penicillium Chrysogenum* en fed-batch en se basant sur la modélisation mathématique proposée dans (Biol *et al.*,2002).

Finalement, le dernier chapitre consacré à présenter les résultats et les discussions, dans lequel on va vérifier et valider le fonctionnement de notre logiciel.

Le manuscrit s'achève par une conclusion et des perspectives.

Chapitre 1

Généralités sur la biologie

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

1-LES ANTIBIOTIQUES :

Le mot antibiotique issu du Grec antibios qui signifie « contre la vie ». Les antibiotiques, selon Waksman sont des substances chimiques produites par des microorganismes. Ils sont capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres organismes. Cette définition est considérée actuellement comme un peu trop stricte et on lui préfère l'énoncé suivant : on appelle antibiotique « tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires » (COHEN, 1997). Ayant un site d'action bien défini et un mécanisme précis permettant leur utilisation dans le traitement de la majorité des infections (Kioub, 2002).

Tableau 1 : Antibiotiques couramment utilisés (Larpent et Sanglier, 1989).

<i>Source</i>	<i>Antibiotiques</i>	<i>Spectre</i>
semi-synthétique	Ampicilline	Vaste
	Oxacilline	étroit (gram +)
	Kanamycine	vaste
	Carbénicilline	vaste
Synthétique	Ciprofloxacine	Vaste
	Clindamycine	étroit (gram + anaérobies)
	Dapsone	étroit (mycobactéries)
	isoniazide	étroit (mycobactéries)
	Streptogramines	vaste
	Sulfamides	vaste
	Chloramphénicol	vaste
Streptomyces	Tétracyclines	Vaste
Streptomyces	Vancomycine	étroit (gramme +)
Streptomyces griseus	Streptomycine	Vaste
Penicillium notatum	Pénicilline	étroit (gramme +)

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

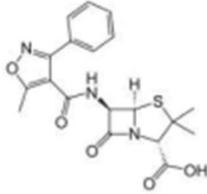
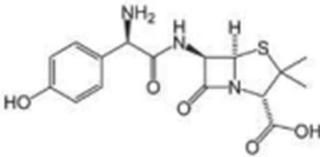
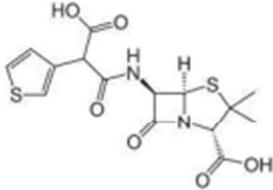
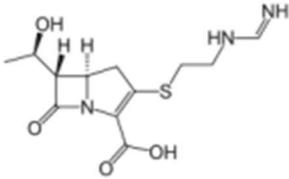
Bacillus polymyxa	polymyxine B	étroit (gramme -)
Streptomyces	Quinolones	étroit (gramme -)
Streptomyces	Rifampicine	Vaste
Streptomycesfradiae	Néomycine	Vaste
Streptomyces	Kanamycine	Vaste
Micromonosporapurpureae	Gentamicine	étroit (gramme -)
Penicillium griseofulvum	Griséofulvine	étroit (champignons)
Streptomyceserythaeus	Erythromycine	Vaste
Cephalosporium spp	Céphalosporines	Vaste
Streptomycesnodosus	amphotéricine B	étroit (champignons)
Bacillus subtilis	Bacitracine	étroit (gramme +)

1.1 –Pénicilline :

Les pénicillines sont des antibiotiques appartenant au groupe des bêta-lactamines. **(Christian,2014)** . *Penicillium chrysogenum* joue un rôle important en biotechnologie en tant que principal producteur industriel de la pénicilline qu'il produit lors du métabolite secondaire. À ce jour, cette espèce est utilisée industriellement pour la production de la pénicilline, et cela à cause de son intérêt très important d'un point de vue économique. Ce type d'antibiotiques est fréquemment utilisé pour le traitement des infections souvent mortelles comme la méningite et la tuberculose. Les pénicillines sont susceptibles de se dégrader sous certaines conditions telles que l'acidité (tableau 2) **(Sigl et al, 2011 ; Ziemons et al ,2017 ; Balsalobre et al ,2019)**.

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

Tableau 2: les classes de pénicilline (Houvenaeghel, 1992; Thévenot, 2003)

Sous-famille	Exemple	Spectre d'action
pénicilline G		Germe à Gram positif
pénicillines M	 <p>oxacilline</p>	Germes à Gram positif
pénicillines A	 <p>amoxicilline</p>	Germe à Gram positif et Gram négatif
Carboxypénicillines Urédopénicilline amidopénicillines	 <p>Ticarcilline</p>	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris <i>Pseudomonas</i>
carbapénèmes	 <p>imipénème</p>	Germes à Gram positif et à Gram négatif y compris <i>Pseudomonas</i> , entérocoques et anaérobie

1.1.1-Historique de pénicilline :

La découverte de la pénicilline s'est produite en 1928, par accident, lorsque ces problèmes politiques et sociétaux ont été prendre place. Tout a commencé lorsqu'Alexander Fleming faisait des recherches sur les propriétés des staphylocoques, un groupe de bactéries Gram-positives, qui ont un type particulier de paroi cellulaire (Pénicilline). Fleming était méditant également sur l'hypothèse que son propre mucus nasal avait des effets antibactériens (Ho, 1999).

En juillet de 1928, Fleming a quitté son travail de laboratoire et est parti en vacances (Ho, 1999). Avant de partir, il a laissé une culture plaque enduite de bactéries *Staphylococcus* sur sa paillasse (Ho, 1999). Il est revenu environ un mois tard en août ou début septembre et a observé un phénomène intéressant (Sun, 2005). Il a remarqué que de nombreuses plaques de culture étaient contaminées par une moisissure qui produisait une substance jaune, qui était inhibant la croissance bactérienne (Sun, 2005). Fleming a examiné de plus près une plaque

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

aléatoire (Sun, 2005). Il remarqué que les colonies de Staphylocoques présentaient une lyse, la destruction des cellules bactériennes, pour certaines distances autour de la croissance des moisissures (Sun, 2005). Fleming (Sun, 2005) a rapporté : « Mais de l'expérience précédente, j'aurais jeté l'assiette, comme beaucoup de bactériologistes ont dû le faire avant. Il est également probable que certains bactériologistes ont remarqué des changements similaires à ceux observés [parmoi]... mais en l'absence de tout intérêt pour les substances antibactériennes d'origine naturelle, les cultures ont simplement été mis au rebut... au lieu de chasser la culture contaminée... j'ai fait quelques investigations.

"Avant de partir en vacances, Fleming ne savait pas qu'une spore d'une variante rare de moisissure appelée *Penicillium notatum* a dérivé sur la plaque (Ho, 1999). Heureusement, Fleming a décidé de ne pas conserver l'assiette dans un endroit chaud incubateur et Londres a été frappée par une vague de froid ; cela a permis à la moisissure de se développer (Ho, 1999). Plus tard, à mesure que la température augmentait, la bactérie *Staphylococcus* se développait très rapidement et recouvrait toute la plaque sauf pour les zones entourant le contaminant moisi (Ho, 1999). Voir ce phénomène intéressant était le moment "Eureka" de Fleming (Ho, 1999). Fleming a correctement déduit que le moule doit avoir libéré une substance qui inhibe la croissance de la bactérie (Ho, 1999). Fleming a nommé l'actif ingrédient dans la pénicilline de moisissure (Ho, 1999).

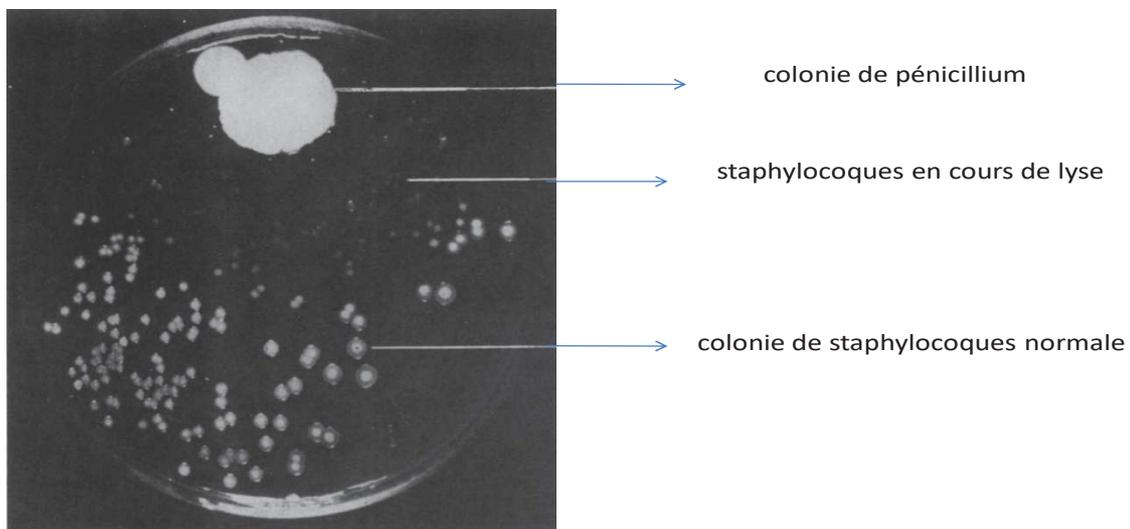


Figure 1 : Une image de la découverte originale de Fleming (Fleming,2017)

1.1.2-structures chimiques

Les quatre classes de pénicillines(Les pénicillines G, Les pénicillines V, Les pénicillines M, Les pénicillines A) contiennent :

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

un cycle à 4 atomes β -lactames fusionné avec une thiazolidine. Un ester peut être formé pour prolonger la durée de vie du médicament en étant une prodrogue.(Abadie, 2017)

Les carboxy- pénicillines sont représentées par une molécule : la Ticarcilline. Les uréidopénicillines quant à elles sont représentées par la Mezlocilline et la Pipéracilline. Elles ont une action plus étendue.(Faure , 2008)

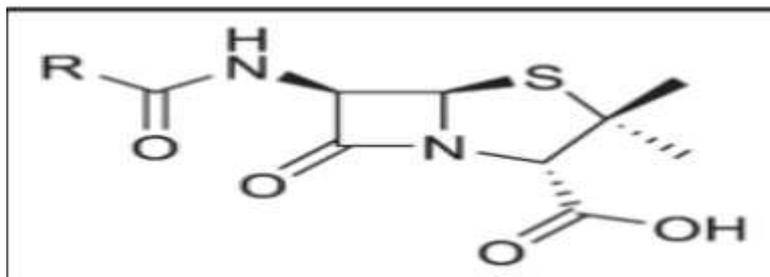


Figure2: Structure générale des pénicillines .(Howard,2021)

1.1.3- Le mode d'action

La plupart des bactéries ont une paroi cellulaire de peptidoglycane qui entoure la membrane plasmique bactérienne, empêche la lyse osmotique et assure l'intégrité structurale. La paroi du peptidoglycane se remodèle continuellement au cours de la réplication et de la croissance. La pénicilline inhibe la réticulation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire.(Fisher et Mobashery.,2020).

Le catalyseur de cette réaction est constitué de protéines liant la pénicilline, telles que l'enzyme DD-transpeptidase. Le cycle β -lactame à quatre chaînons de la pénicilline peut se lier à la DD-transpeptidase pour l'inactiver de manière irréversible. Les bactéries, par conséquent, sont incapables de construire leurs parois cellulaires même si d'autres protéines continuent de briser la paroi. (Gordon *et al.*2000) Alors que la paroi cellulaire des bactéries continue de s'affaiblir, la pression osmotique pousse l'eau dans la cellule et la tue. Les fragments de peptidoglycane détruisent davantage la paroi cellulaire car ces fragments peuvent activer les autolysines et les hydrolases. Les pénicillines peuvent également être associées à un inhibiteur de bêta-lactamase tel que l'acide clavulanique pour renforcer ses effets. Les inhibiteurs de bêta-lactamase empêchent la dégradation du cycle bêta-lactame de la pénicilline qui peut se produire lorsque certaines espèces de bactéries expriment l'enzyme bêta-lactamase(Espinosa *et al* ,2020).

1.1.4 -Usage de la pénicilline :

Le démarrage de l'application clinique de pénicilline a commencé en 1939, et ce n'est qu'en 1945 que la pénicilline a été mise en vente sans restriction. Cette molécule représente le premier agent thérapeutique qui a détruit les bactéries *in vivo*. Par rapport à d'autres substances biologiquement actives, les cliniciens peuvent administrer ces médicaments à des doses relativement élevées sans danger pour les patients. Certaines études indiquent que la pénicilline présente un faible risque de toxicité : les préparations pures de pénicilline ne

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

causent aucun dommage aux poumons et aux veines, mais la pénicilline topique peut empêcher la coagulation dans les cavités dentaires(**Kardos et Demain ,2011 ; Gaynes,2017**).

Au cours des dernières années, la pénicilline a joué un rôle important et dominant dans le traitement de nombreuses maladies, avec succès dans certains cas, et avec des échecs dans d'autres. Les pénicillines, sont classées parmi les antibiotiques les plus importants qui ont connus une application répandue. Cet antibiotique est toujours très utilisé pour traiter les infections bactériennes, et c'est probablement le médicament le plus rentable qui existe (**Lewis et Anderson, 2018 ; Fatima et al,2019**).

1.1.5- Effets secondaires de pénicilline :

Les pénicillines V et G peuvent toutes deux avoir des effets indésirables, notamment des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des éruptions cutanées, des douleurs abdominales et de l'urticaire. La pénicilline G peut avoir des effets supplémentaires tels que spasmes musculaires, fièvre, frissons, douleurs musculaires, maux de tête, tachycardie, bouffées vasomotrices, tachypnée et hypotension. Les symptômes gastro-intestinaux étaient les plus courants et ont été signalés chez plus de 1 % des patients, tandis que l'hypotension, l'urticaire et l'anaphylaxie sont des effets secondaires graves mais rares. Les symptômes d'éruption cutanée peuvent apparaître une semaine après le début du traitement.(**Bhattacharya,2010**).

Les pénicillines peuvent également provoquer une néphrite interstitielle aiguë, une maladie caractérisée par une inflammation des tubules et de l'interstitium des reins(**Finnigan et Bashir,2021**). La néphrite interstitielle aiguë peut également se manifester par une hématurie, de la fièvre et une éruption cutanée. Dans cette situation, la recommandation est de retirer le médicament car la maladie pourrait entraîner une insuffisance rénale.(**Derek et Valerie ,2021**)

1.2-Le genre *Penicillium* :

1.2.1-Définition :

Ce genre réunit des champignons filamenteux, appartenant au phylum des Ascomycètes. Ce genre comprend environ 227 espèces définies essentiellement d'après les caractères du thalle, des pénicilles et des spores (**Pitt, 1988**).

Sont les champignons les plus fréquemment signalés dans tous les sols .ceci résulte en partie de leur grande fécondité jointe à l'imperfection de nos méthode : mais il ne faut pas pour autant minimiser leur importance écologique. Certains sont des producteurs d'antibiotiques célèbre tandis que d'autre paraissent élaborer des substances toxiques pour les végétaux supérieurs. En général, les espèces se différencient surtout par la couleur des colonies et des pigments qu'elles sécrètent, l'organisation des structures conidiogènes, la taille et la forme des conidies et la vitesse de croissance en conditions standardisées Les espèces de *Penicillium* produisent une gamme très diversifiée de métabolites secondaires, y compris l'actif antibactérien, substances antifongiques, les immunosuppresseurs, les agents d'cholestérol-

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

abaissement et également des mycotoxines (**Esther et al, 2009**) Sa classification dans le monde des champignons selon (**Bouchet et al , 1999**).

1.2.2-La taxonomie de penicillium :

Le genre a été d'abord décrit dans la littérature scientifique par Johann Heinrich Friedrich Link dans son ouvrage observations dans les plantarumordinesnatureles en 1809. Le genre *Penicillium* contient environ 300 espèces (**Samson et Pitt, 1985**), qui sont classées dans le taxon suivant :

Règne : Mycetea (Fungi)

Division : Amastigomycota

Sous-division : Ascomycotina

Classe : Ascomycetes

Sous-classe : Plectomycetidae

Ordre : Eurotiales

Famille : Eurotiaceae (Trichocomaceae)

Genre : *Penicillium*

Cependant, d'autres auteurs situent ce genre dans la classe des Deutéromycètes ou champignons imparfaits (**Botton et al, 1985**).

1.2.3- Le cycle de vie et la reproduction de *Penicillium* :

A) La Reproduction :

Le genre *Penicillium* peut avoir deux types différents de reproduction sexuée (ascospore) ou reproduction asexuée à l'état végétatif. (**Hugues,2014**)

L'évolution d'une utilisation croissante des environnements terrestres par les champignons filamenteux ont nécessité la coévolution de mécanismes de dispersion indépendants de la motilité et du milieu aquatique. Les champignons terrestres dépendent d'agences telles que les animaux, les graines de plantes, et l'atmosphère pour la dispersion des propagules spécialisées qui peut être produit à la suite d'un processus sexuel ou de manière asexuée. *Penicillium* produisent de petites conidies à spores uniques qui ont été isolées l'atmosphère (**Gregory, 1973**).

En effet, *Penicillium* domine fréquemment l'air à l'intérieur des bâtiments, et la contamination de cette source est souvent suivie de la biodétérioration des matières premières industrielles et de la détérioration des aliments. La reproduction asexuée est un aspect spécialisé de la végétation normale croissance dans laquelle la division mitotique des noyaux est suivie d'une délimitation, et éventuellement sécession, d'une partie de l'hyphe sous forme de conidie.

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

Spécialisation et la différenciation des hyphes dont la conidie se sépare peut vont de presque pas du tout à la production de structures (**MOSS ,1987**).

B) cycle de vie :

Le cycle de vie de *Penicillium* peut être résumé comme le montre **la figure 3** en quatre phases (**Desfarges et al ,1987, Larroche et al., 1986**) :

- 1) la adaptation des spores au nouvel environnement physico-chimique (phase de latence) .
- 2) la phase exponentielle correspondant à une augmentation significative de la masse cellulaire (gonflement et ramification des spores).
- 3) la phase stationnaire résultant de l'équilibre entre l'augmentation et la diminution de la masse hyphale.
- 4) la phase de conidiation ou de sporulation. Les spores peuvent être considérées comme une forme dormante, tandis que le mycélium est considéré comme une forme active ou forme reproductrice (**Znidarsic et Pavko, 2001**). Le temps et les nutriments nécessaires pour induire la germination des spores dépendent de la type de dormance. Ainsi, les spores peuvent avoir besoin d'une période de temps spécifique pour recevoir un stimulus ou libérer un effet inhibiteur, ou être prêt à germer,. Le gonflement de la spore est le résultat d'une formation ou une accumulation de nouveau matériel cellulaire actif, par les mitochondries, le réticulum endoplasmique (absorption de eau, développement du tube germinatif; et allongement). Par conséquent, la germination peut être caractérisée comme un transformation d'une faible activité métabolique de la phase dormante à une activité métabolique élevée par un gonflement des spores et développement du mycélium. (**Hugues, 2014**)

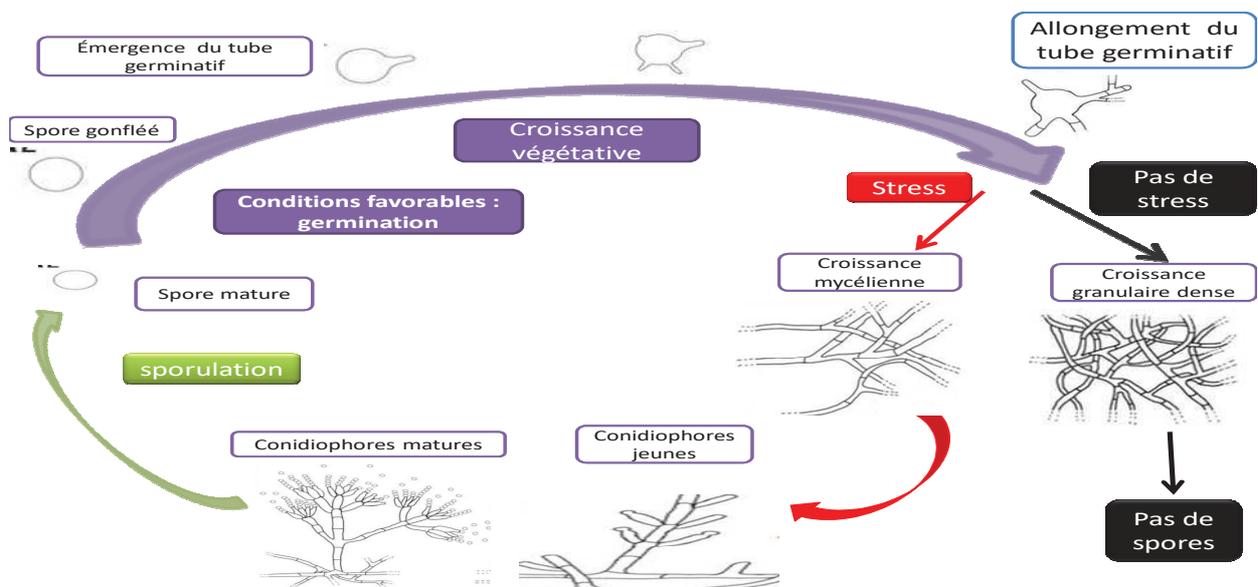


Figure 3 : Reproduction asexuée de *Penicillium* (Hugues,2014)

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

1.3-Généralités sur *Penicillium Chrysogenum* :

Anciennement connu sous le nom de *Penicillium notatum*, *Penicillium Chrysogenum* est une espèce largement étudiée de *Penicillium* qui est surtout connue pour être une source de pénicilline et de plusieurs autres antibiotiques. (Howard ,2003).

La meilleure chose à propos du *Penicillium* est qu'il pousse bien dans un large éventail de conditions. Cependant, cela peut également être considéré sous un jour négatif - en fait, il est fort possible qu'il se développe en ce moment dans votre maison et vos environs (Canadian , 2005).

Il pousse bien dans les environnements intérieurs et les zones endommagées par l'eau ou humides des bâtiments sont considérées comme un excellent environnement pour la croissance de ce champignon. Il peut également se développer sur les fruits et légumes, les céréales, les produits de charcuterie, la margarine, le fromage et d'autres produits laitiers qui ont tendance à se décomposer et à se décomposer après un certain temps(Pitt et Hocking, 2009)À l'extérieur, il se trouve principalement dans le sol et sur la végétation en décomposition(Canadian , 2005).

1.3.1 - la production de pénicilline par *Penicillium* :

A) Obtention de la souche :

Mis à part le fait qu'on peut se procurer rapidement les souches entretenues dans les collections Internationales, il est indispensable d'opérer un travail systématique de prélèvements à partir du milieu naturel et des matières organiques en décomposition (Bouchet Phetal, 1999).

C'est ainsi qu'a été isolée, à partir d'un melon moisi acheté au marché de Peoria (Illinois, Etats-Unis), la fameuse souche de *P. Chrysogenum*, la première utilisée pour la production industrielle de la pénicilline (Bouchet Ph et al, 1999).

B) Gènes biosynthétiques de la pénicilline :

Plusieurs caractéristiques procaryotes de deux gènes biosynthétiques de la pénicilline, *pcbAB* et *pcbC*, codant pour l' α -aminoacyl-L-cystéinyl-D-valine synthétase et isopénicilline N (IPN) synthase, a suggéré que le groupe de gènes de pénicilline a émergé par transfert horizontal de gènes à partir de bactéries aux champignons (Gutierrez *et al* ,1999). Les deux gènes manquent d'introns (ce qui est unique pour les grands Gènes NRPS comme *pcbAB*), sont hautement homologues à leur homologues et sont physiquement liés.

Les autres caractéristiques à prendre en compte sont Contenu en GC (qui est supérieur à 60% chez les producteurs de pénicilline procaryote) et l'utilisation spécifique des codons. Chez *P. Chrysogenum*, la teneur en GC du les gènes de biosynthèse de la pénicilline ne sont que légèrement supérieurs à l'ensemble moyenne du génome (données supplémentaires en ligne).

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

Dans l'acide clavulanique producteur *S. clavuligerus* le codon de phénylalanine UUU est extrêmement rare par rapport à UUG; UUU ne représente que 2,3% du total codons de phénylalanine. Alors que, chez *P. Chrysogenum*, le codon UUU globalement est utilisé dans un tiers des cas, il est utilisé pour 26,2% et 17,6% des codons de phénylalanine dans *pcbAB* et *pcbC*, respectivement. Cela peut être interprété comme une adaptation codon presque complète en raison d'événement d'acquisition de transfert hypothétique. Trois autres exemples de transfert horizontal possible de gènes ont été identifiés dans le génome de *P. Chrysogenum*: la résistance à l'arséniate grappe et deux grappes d'acide 6-méthylsalicylique (données supplémentaires et tableau supplémentaire 4). Ces grappes de gènes contiennent gènes de type bactérien conservés avec une teneur en GC bien au-dessus des gènes environnants (exons avec 55–58% de GC). Les gènes biosynthétiques de la pénicilline sont regroupés sur supercontig (**Fierro et al, 2006**) en au milieu d'une région de 120 kb qui est amplifiée en Souches de *P. Chrysogenum*. (**Fierro et al.,1995**) Trente-neuf ORF supplémentaires ont été identifiés dans cette région, y compris les gènes des transporteurs codants et des régulateurs transcriptionnels. Cependant, l'annotation prédite de ces ORF ne suggère pas de fonctions claires biosynthèse de la pénicilline rapportée récemment. (**Fierro et al ,2006**),(**VandenBerg et al ,2007**)

2- La Fermentation

2.1-Définition de fermentation :

La fermentation microbienne est un procédé qui consiste à faire croître une population de micro-organismes (bactéries et levures, moisissures...) aux dépens de certains éléments nutritifs sous des conditions environnementales (température, pH, agitation, aération...) favorables. Elle correspond à la transformation de substances (substrats carbonés généralement) en produits résultant de l'activité métabolique des cellules (**Grisales, 2007**).

2.2-Bioréacteur :

Le fermenteur/bioréacteur est le récipient qui fournit des éléments biomécaniques et biochimiques environnement qui régule le transfert d'oxygène, de nutriments vers les cellules et les produits métaboliques de la cellule. Les cuves de bioréacteur sont conçues pour utiliser l'activité du catalyseur pour atteindre transformation chimique (**Sharma et al , 2012;Bueno et al ,2004**). Les bioréacteurs sont également définis comme dispositif d'ingénierie conçu pour l'activité métabolique et la croissance optimale des organismes avec le l'aide du micro-organisme, de l'enzyme, du biocatalyseur et des cellules des plantes et des animaux. Avec les flux métaboliques du fermenteur sont altérés et les ressources cellulaires sont détournées vers les plus attendues tandis que les voies indésirables sont inhibées (**Vishwajeet et al, 2018**).

Les laboratoires pharmaceutiques utilisent souvent des bioréacteurs pour cultiver les cellules ou les micro-organismes nécessaires à la fabrication de certains médicaments. Le degré d'hygiène et de nettoyabilité nécessaire est très élevé, en effet la présence même minimale d'autres organismes peut conduire à des réactions indésirables. (**Sharma et al , 2012;Bueno et al ,2004**)

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

Il est composé d'une cuve cylindrique à fond bombé en acier inoxydable ou en verre (pour les modèles de laboratoire), fermée hermétiquement et stérilement sur le dessus par une platine et parfois munie d'une double enveloppe pour la régulation de la température ; on trouve en complément de cette cuve :

1-un système d'agitation comportant un ou plusieurs mobiles d'agitation selon leur taille, assurant le mélange du fluide et les transferts de chaleur et de matière au sein de la cuve. Il existe deux types de mobiles : le mobile radial entraîne un mouvement perpendiculaire à l'axe d'agitation et des phénomènes de cisaillement et de turbulence qui assurent une bonne dispersion gaz liquide ; le mobile axial quant à lui fait circuler le fluide parallèlement à l'axe d'agitation et garantit une bonne homogénéisation. (Clement,2017)

2-un système d'aération, pour assurer l'oxygénation du milieu de culture, le bioréacteur est composé d'un élément muni de trous appelé sparger (diffuseur annulaire) ou fritté (micro diffuseur) suivant la taille des orifices qu'il contient qui envoie de l'air en direction du premier mobile d'agitation. (Clement,2017)

3-des capteurs pour la mesure de la température (thermomètre), du pH (pH-mètre), de la concentration en oxygène dissous (sonde oxymétrique), du niveau, etc., connectés à une unité de contrôle plus ou moins automatisée, qui commandera suivant les besoins la régulation de la double enveloppe quand elle existe ou la pompe d'ajout d'acide/de base et un piquage pour des prélèvements. (Clement,2017)

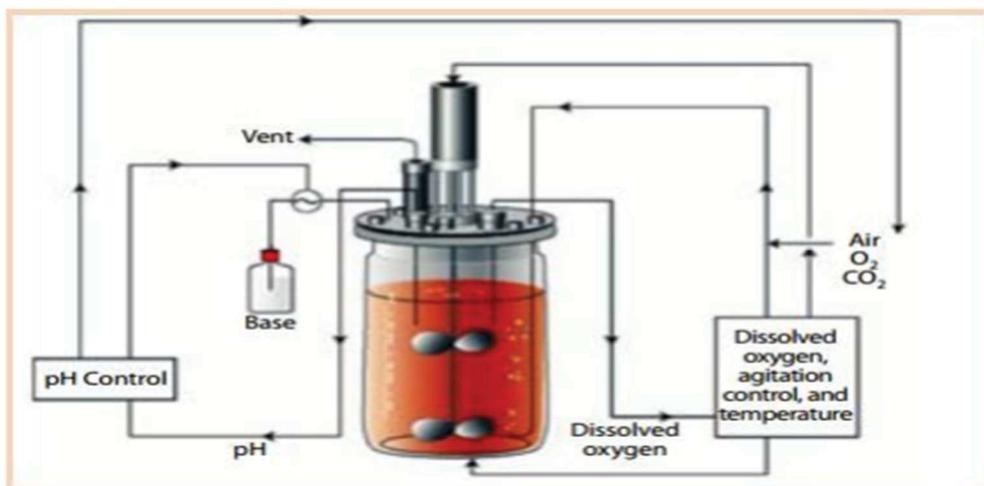


Figure 4 : Schéma d'un bioréacteur équipé de façon minimale (Fries *et al*, (2005).

2.2.1-Les modes de fonctionnement :

Dans la pratique, les modes opératoires se caractérisent par les échanges liquides, c'est à dire par la façon dont les réacteurs biologiques sont alimentés en substrat. Nous distinguons trois

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

modes principaux à savoir le mode batch (discontinu), le mode semi continu et le mode continu (Figure 3) (Toumi,2009).

A) Le mode discontinu (ou batch) :

Dans ce mode de fonctionnement la totalité des éléments nutritifs nécessaires à la croissance biologique est introduite lors du démarrage de la réaction. Aucun apport ni prélèvement (excepté bien sûr pour quelques mesures hors lignes éventuellement) n'est réalisé par la suite et la réaction se déroule à volume constant (Manyri, 2005).

Les seules actions possibles de l'opérateur ne concernent que les variables d'environnement (pH, température, vitesse d'agitation, aération,...). Peu de moyens sont ainsi nécessaires à sa mise en œuvre, ce qui en fait son attrait du point de vue industriel (Grisales, 2007). Il souffre cependant d'un inconvénient majeur : l'apport initial d'une quantité élevée de substrat inhibe généralement la croissance des microorganismes qui le consomment, ce qui se traduit par des durées de traitement allongées, et limite la charge initiale admissible (Queinnec, 2000).

B) Le mode semi-continu (ou Fed- batch) :

Tout en nécessitant un dispositif de stockage des affluents, ce mode de fonctionnement se distingue du précédent par un apport des différents éléments nutritifs au fur et à mesure des besoins constatés des micro-organismes. La variation du volume du milieu réactionnel est donc une fonction directe de l'état d'avancement de la réaction. Ce mode permet essentiellement d'éviter les problèmes d'inhibition associés au mode précédent, et de fonctionner à des taux spécifiques de croissance proches de leur valeur maximale A partir d'un volume initial préalablementensemencé, le réacteur est alimenté par un débit augmentant de façon exponentielle, nécessitant un contrôle en boucle fermée. C'est d'ailleurs ce dernier point qui a fortement limité l'utilisation du Fed-batch en milieu industriel (Grisales, 2007 ; Queinnec, 2000).

Ce mode de fonctionnement est essentiellement utilisé pour des productions issues de procédés déjà anciens : production de levure, de vinaigre, de bière,... Il est par ailleurs, tout comme le précédent, également préconisé lorsque la récupération des produits est réalisée en discontinu (accumulation intracellulaire par exemple) ou que l'on ne peut se permettre de relarguer des matières toxiques résiduelles (cas du fonctionnement en continu) (Grisales, 2007).

C) Le mode continu :

C'est le mode le plus souvent employé dans le domaine du traitement de l'eau (Queinnec, 2000). Caractérisé par un volume réactionnel constant, il est soumis à un soutirage de milieu réactionnel égal au flux d'alimentation en matière nutritive (en employant une régulation de niveau) (Demeyer *et al*,1982).

Les procédés continus fonctionnent en régime permanent, en maintenant, pour des conditions d'alimentation fixées, le système dans un état stationnaire, en évitant tout phénomène inhibiteur grâce à l'effet de dilution dû à l'alimentation (Grisales, 2007 ;Queinnec, 2000).

Chapitre 1 : Généralités sur la biologie

Ces modes de fonctionnement permettent en outre des productions importantes dans des réacteurs de taille réduite et ne nécessitent pas d'importants dispositifs de stockage en amont, contrairement aux modes précédents. Ils peuvent en outre être intégrés dans des dispositifs plus complexes constituant les stations de traitement d'eaux (Queinnec,2000).

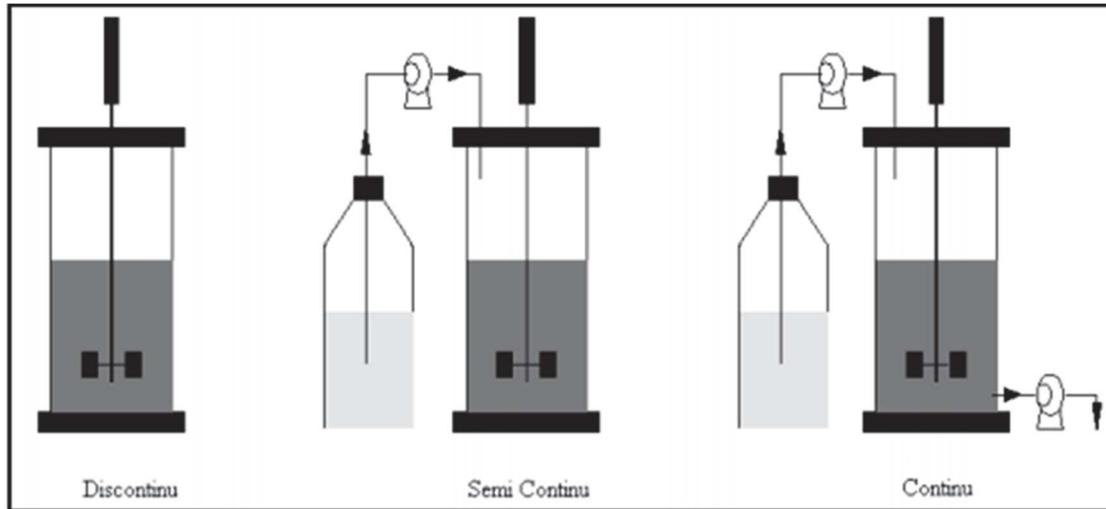


Figure 5 : Les différents modes de fonctionnement des réacteurs biologiques (Queinnec, 2000).

Chapitre 2

Généralités sur l'informatique

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

1- La Bio-informatique

1.1- Historique :

Le terme bio-informatique n'est apparu dans la littérature scientifique qu'au début des années 1990, cependant ce domaine de recherche existait bien avant l'essor de la génomique et des dizaines de laboratoires dans le monde travaillent depuis longtemps en biomathématiques¹ ou biométrie². La première utilisation réelle du terme bio-informatique a été en 1993 où il apparaît 3 fois dans les articles du domaine puis 9 et 10 fois en 1994-95 pour ensuite augmenter de façon exponentielle. La synthèse des étapes d'évolution de la bio-informatique montre que leurs premières étapes coïncident avec celles de la biologie moléculaire (**Ouzounis et Valencia, 2014**).

La bio-informatique continue d'être dans une période de croissance très rapide, parce que les besoins d'une matière de stockage de l'information, la recherche et l'analyse en biologie moléculaire et la génomique ont considérablement augmentés au cours de la dernière décennie. Les types des données recueillies par les biologistes aujourd'hui vont considérablement modifier les types d'informations et de technologies qui vont mettre à la disposition des chercheurs demain (**Sean , Jessica et Russ., 2014**).

1.2- Définition :

La bio-informatique est un domaine multidisciplinaire qui utilise des méthodes informatiques, mathématiques, statistiques, combinatoires... pour résoudre un problème biologique. Pour la plupart des membres de la communauté scientifique, la bio-informatique est l'étude de la façon dont la bio-information est représentée et analysée dans les systèmes biologiques, en particulier les informations obtenues au niveau moléculaire (**Sean , Jessica et Russ., 2014**).

La bio-informatique est une approche *in silico* de la biologie traditionnelle qui vient compléter les approches classiques *in situ* (dans le milieu naturel), *in vivo* (dans l'organisme vivant) et *in vitro* (en éprouvette). (**SID, 2014**).

Dans la pratique, la définition utilisée par la plupart des gens est plus étroite; la bio-informatique pour eux est synonyme de «biologie computationnelle ou Computationalbiology en anglais» , mais il y a une différence entre les deux termes (**Laurent., 2012**) :

Computationalbiology : est l'étude des données biologiques en utilisant des techniques de calcul. L'objectif est d'apprendre de nouvelle biologie, des connaissances sur les systèmes vivants. Donc il s'agit de la science.

Bioinformatic : discipline plus pragmatique, elle vise à créer et appliquer des outils (algorithmes, modèles statistiques, bases de données) dont l'objectif est d'interpréter, classer et comprendre les données biologiques. Il s'agit de l'ingénierie.

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

Selon les définitions données à la bio-informatique, nous pouvons résumer les activités de cette discipline en trois points principaux (**David.,2004**) :

- Analyse des résultats produits par les logiciels.
- Conception de logiciels pour l'analyse, la comparaison et la modélisation des données.
- Acquisition et organisation des données biologiques.

2-Modélisation des systèmes biologiques :

La biologie à grande échelle est à l'origine d'une masse considérable de données qui concerne tous les niveaux du vivant :

- les gènes, les protéines et leurs interactions,
- les génomes, leur dynamique et leur évolution,
- les cellules, leur organisation et les mécanismes moléculaires sous-jacents,
- les organes et leur fonctionnement,
- les organismes et leur physiologie,
- les espèces et populations,
- les systèmes écologiques. L'exploitation de ces données est au cœur de la CID43. Elle requiert à la fois des modèles mathématiques et physiques qui représentent les lois complexes du vivant, et des travaux en informatique pour simuler ou estimer ces modèles (**Gascuel,2010**).

2-1- Définition de la modélisation :

Depuis le début de l'informatique la modélisation est une discipline très utilisée, il existe plusieurs façons de modéliser. Nous commençons par donner une définition de ce que l'on appelle une modélisation et puis sa laissons avec l'informatique.

En général la modélisation englobe toutes les connaissances que l'on a pour un objet, système ou processus. Pour arriver à obtenir ces connaissances les informaticiens mènent des discussions avec les experts du domaine concerné, jugent de la meilleure présentation de l'information en fonction de l'objectif à atteindre et représentation l'entité modélisée. En effet, au cœur du processus de modélisation, l'attention revient sur le modèle lui-même, sa construction et son évolution. (**Horé et Tanet ,1983**).

3-Notion de simulation :

Etymologiquement, le terme "simulation" est dérivé du mot latin "SIMULARE" qui veut dire : copier, faire semblant, faire quelque chose qui ne semble pas réel. Nous pouvons donc très dire que simuler le fonctionnement d'un système, c'est imiter son fonctionnement pendant temps en manipulant un modèle. Cela équivaudrait à la génération d'une histoire artificielle

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

l'état du système change et en observant cette histoire pour tirer des conclusions sur ses caractéristiques de fonctionnement. Il s'agit donc essentiellement d'une méthodologie pratique qui permet de modéliser à la fois les systèmes conceptuels et les systèmes existants. La simulation peut être utilisée pour décrire et analyser la dynamique d'un système, répondre à des questions telles que « Et si ? » "Sur le système réel et aider à concevoir un système réel (Korichi, 2009).

Dans la littérature technique, de nombreuses définitions ont été données au terme "Simulation". Parmi ces définitions, nous préférons celle donnée par Shannon (1975), et qui se lit comme suit (Ingalls, 2008) : « Le processus de conception d'un modèle d'un système réel et de réalisation d'expériences avec ce modèle afin de comprendre le comportement du système ou d'évaluer diverses stratégies (dans les limites imposées par un critère ou un ensemble de critères) pour le fonctionnement de le système » (Ingalls, 2008)

3-1 Domaine d'application de la simulation :

La simulation a été, pour la première fois, utilisée en 1950 dans la planification stratégique au niveau militaire. Elle n'a gagné sa popularité dans les domaines manufacturiers et de services qu'au début des années quatre-vingt. Pour plusieurs compagnies, la simulation est devenue une pratique standard lorsqu'une nouvelle usine est à implanter ou un changement de procédé nécessite d'être évalué. Les études indiquent que la simulation figurait parmi les techniques les plus utilisées à travers le monde (Belattar, 2000).

Plusieurs facteurs ont contribué à l'augmentation de l'utilisation de la simulation dont on cite : (KORICHI, 2009)

- Croissance de la conscience et de la compréhension des nouvelles technologies (automatisation).
- Augmentation de la disponibilité, de la capacité et de la facilité d'utilisation des logiciels de simulation.
- Chute des coûts des ordinateurs.
- Adoption répandue des micro-ordinateurs.
- Disponibilité de l'animation graphique.

3-2 Objectifs de la simulation :

Le tableau suivant résume les objectifs communs qui ont motivé l'étude de simulation dans le Passé :

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

Tableau3 : Objectifs de la simulation (Korichi, 2009)

Sujet	Objectifs de la simulation
Evaluation	Déterminer la performance de conception des systèmes proposés lorsque ils sont évalués selon des critères très spécifiques
Comparaison	Des dessins comparateurs systèmes verser compétitifs une fonction spécifique, ou comparer différentes politiques d'opérations ou de procédures proposées.
Prédiction	Estimer les performances du système sous certaines conditions.
Analyse de sensibilité	Déterminer lequel des facteurs est le plus important dans affecter les performances d'un système.
Optimisation	Déterminer quelle combinaison de variables fonctionne le mieux répondre.
Relations fonctionnelles	Etablir la nature des relations entre les variables et la réponse du système.

4-L'algorithme :

Un algorithme est une suite finie de règles à appliquer dans un ordre déterminé à un nombre fini de données pour arriver, en un nombre fini d'étapes, à un certain résultat, et cela indépendamment des données; par exemple, l'algorithme de l'addition permet de faire l'addition de deux nombres quelconques en partant des chiffres les plus à droite et en opérant de droite à gauche. Un algorithme étant une description de la suite des opérations à faire, il est clair que la manière de le rédiger dépendra du dispositif (homme ou machine) chargé de l'exécuter et qu'un algorithme écrit en turc par exemple n'est pas un algorithme pour celui qui ignore cette langue. De ce point de vue, un programme destiné à un ordinateur est très précisément un algorithme, et un langage de programmation est un langage permettant d'écrire un algorithme qu'un ordinateur saura exécuter. De ce même point de vue, l'ensemble des règles d'un automate à pile de mémoire est un algorithme permettant de savoir si une phrase écrite sur le ruban d'entrée appartient ou non à un certain langage. (**Jacques ,2021**).

4-1 L'algorithmique :

L'algorithmique est la science qui étudie l'application des algorithmes à l'informatique. Tandis qu'un algorithme est défini comme la transformation de la connaissance que l'humain possède sur un problème, en actions élémentaires exécutées par l'ordinateur .d'une autre manière algorithmique est un ensemble de règles opératoires dont l'application permet de résoudre un problème au moyen de nombre fini d'opérations (**bey ,2013**).

5-Logiciel :

Un logiciel c'est un ensemble des programmes et des procédés relatifs au fonctionnement d'un ensemble de traitement de l'information. Donc un Processus de développement d'un logiciel : c'est un ensemble d'étapes partiellement ordonnées; qui permet l'évolution d'un système existant ou l'obtention d'une synthèse des programmes (logiciel) (**Guibert, 2007**).

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

5-1- Processus de développement d'un logiciel

5-1-1 L'activité du cycle de vie d'un logiciel :

Le cycle de vie d'un logiciel est un ensemble des activités à suivre pour développer un logiciel. la manière d'appliquer ces activités suit un des modèles existants (en cascade, en v...) (chaabani ,douadi.2019)

Ces activités sont :(YENDE,2019) :

La Spécification : capture des besoins, cahier des charges, spécifications fonctionnelles et techniques.

La Conception : analyse, choix de la modélisation, définition de l'architecture, définition des modules et interfaces, définition des algorithmes.

La Formalisation : l'utilisation des modèles formels tels que les modèles mathématiques, pour d'écrire le fonctionnement d'un logiciel.

L'Implantation : choix d'implantations, codage du logiciel dans un langage cible.

L'Intégration : assemblage des différentes parties du logiciel.

La Documentation : manuel d'utilisation, aide en ligne

La vérification : tests fonctionnels, tests de la fiabilité, tests de la sûreté

La Validation : recette du logiciel, conformité aux exigences du CDC

Le Déploiement : livraison, installation, formation

La Maintenance : corrections, et évolutions.

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

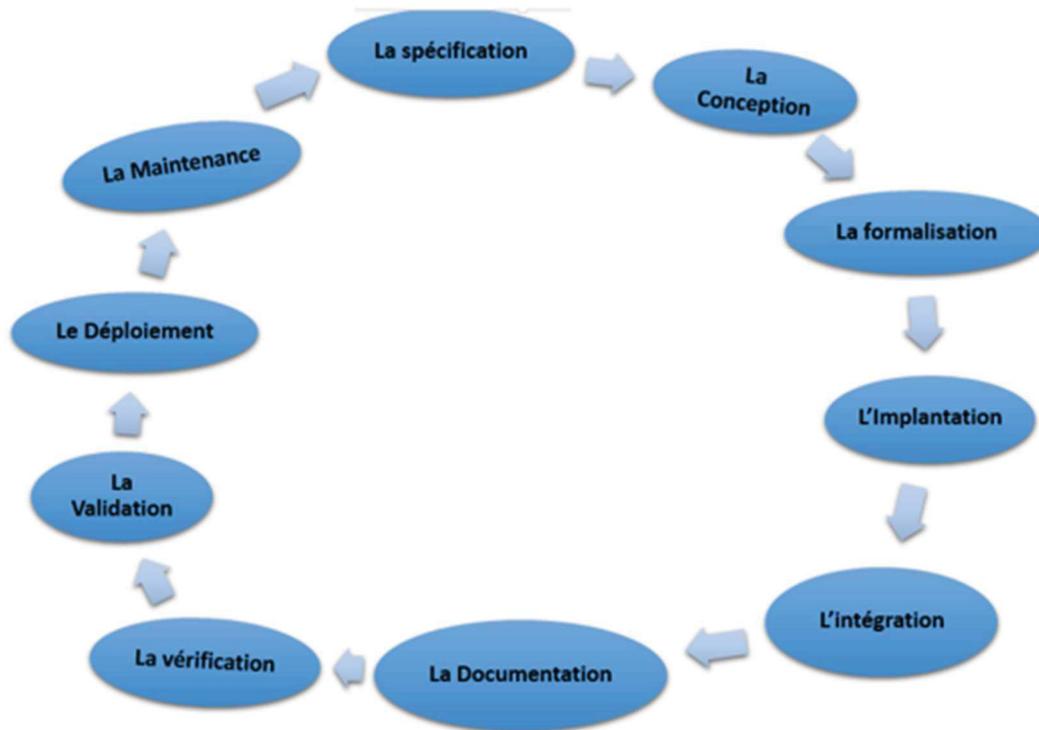


Figure 6 :L'activité du cycle de vie d'un logiciel (Yende,2019)

5-1-2 Modèles de développement :

Depuis le début des années 70, le domaine du logiciel développe des modèles visant à spécifier les différentes étapes de conception informatique d'un logiciel. L'établissement de tels modèles a pour but de décomposer le processus de conception, de prévenir les éventuels fautes de conception, le plus en amont possible, et de faciliter la maintenance du système conçu. Issus des premiers travaux dans ce domaine, des modèles ont été proposés pour la conception de tous types d'application. Le premier fut est le modèle en cascade. L'étude de l'utilisation de ce modèle a mise en évidence la nécessité de prendre en compte la vérification et la validation des étapes dans les modèles de conception afin d'être le plus même de détecter les erreurs le plus rapidement possible .cette observation a donné naissance à la définition de plusieurs modèles raffinant le modèle en cascade comme le modèle en V. Ces modèles n'ont pas été définis pour exprimer la conception d'application interactive (Caffiau,2006).

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

A) en cascade :

Le modèle de cycle de vie en cascade a été mis au point dès 1966, puis formalisé aux alentours de 1970 : (Mchangama, 2007). Dans ce modèle le principe est très simple : chaque phase se termine à une date précise par la production de certains documents ou logiciels. Les résultats sont définis sur la base des interactions entre étapes, ils sont soumis à une revue approfondie et on ne passe à la phase suivante que s'ils sont jugés satisfaisants. Le modèle original ne comportait pas de possibilité de retour en arrière. Celle-ci a été rajoutée ultérieurement sur la base qu'une étape ne remet en cause que l'étape précédente, ce qui est dans la pratique s'avère insuffisant : (Mchangama, 2007).

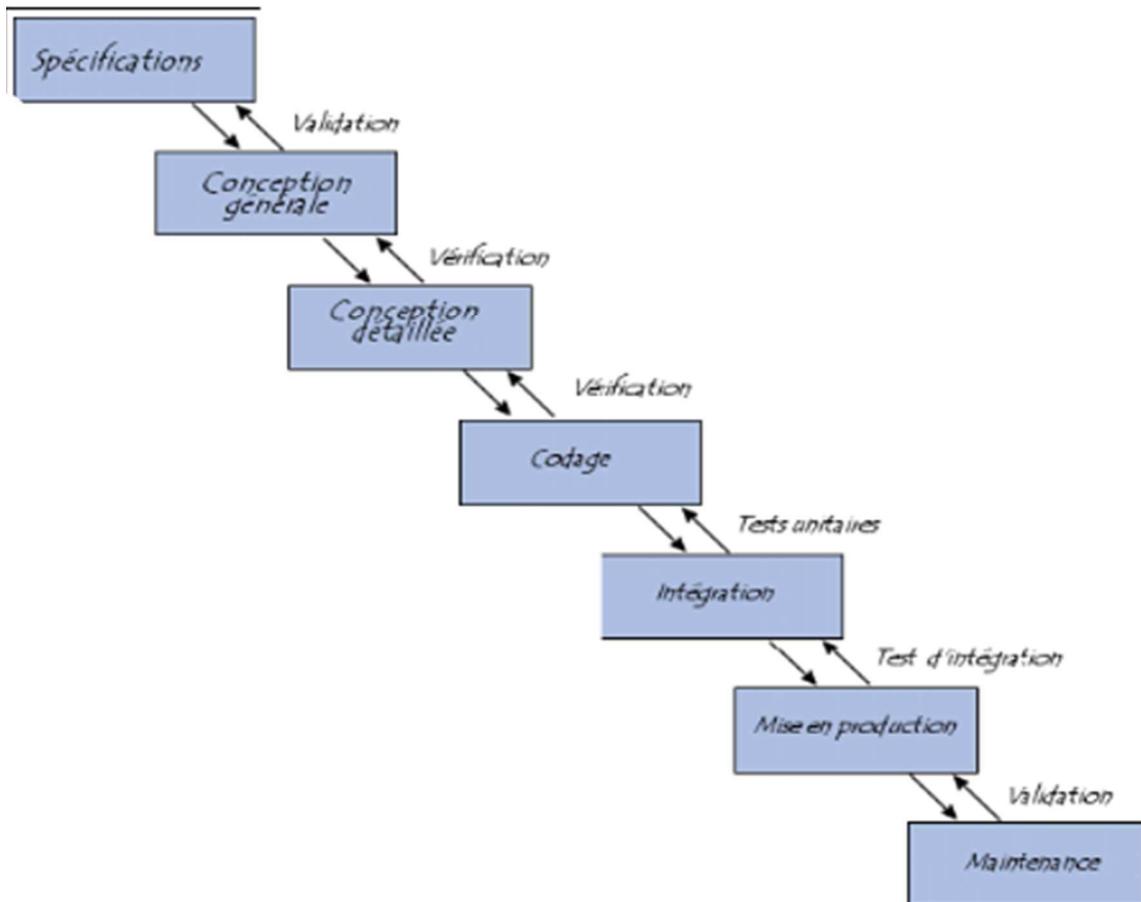


Figure 7. Modèle du cycle de vie en cascade

B) en V :

Le modèle en V demeure actuellement le cycle de vie le plus connu et certainement le plus utilisé. Le principe de ce modèle est qu'avec toute décomposition doit être décrite la recombinaison, et que toute description d'un composant doit être accompagnée de tests qui permettront de s'assurer qu'il correspond à sa description. Ceci rend explicite la préparation des dernières phases (validation-vérification) par les premières (construction du logiciel), et

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

permet ainsi d'éviter un écueil bien connu de la spécification du logiciel : énoncer une propriété qu'il est impossible de vérifier objectivement après la réalisation. :(**Mchangama, 2007**)

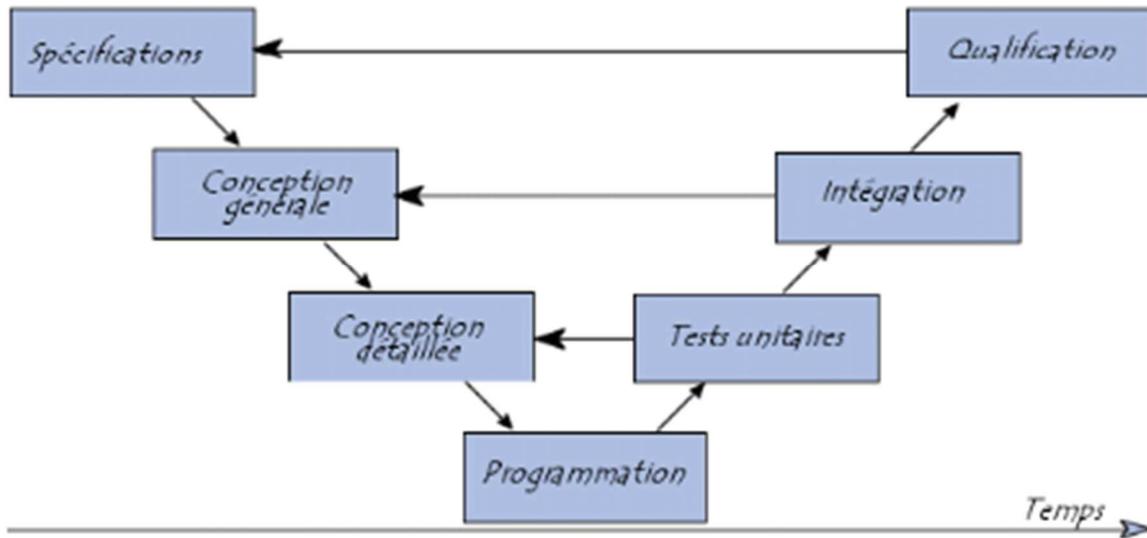


Figure 8. Modèle du cycle de vie en V

C) en spirale :

Proposé par B. Boehm en 1988, ce modèle est beaucoup plus général que le précédent. Il met l'accent sur l'activité d'analyse des risques : chaque cycle de la spirale se déroule en quatre phases :

- détermination, à partir des résultats des cycles précédents, ou de l'analyse préliminaire des besoins, des objectifs du cycle, des alternatives pour les atteindre et des contraintes.
- Analyse des risques, évaluation des alternatives et, éventuellement maquettage.
- Développement et vérification de la solution retenue, un modèle « classique » (Cascade ou en V) peut être utilisé ici ;
- Revue des résultats et vérification du cycle suivant.

L'analyse préliminaire est affinée au cours des premiers cycles. Le modèle utilise des maquettes exploratoires pour guider la phase de conception du cycle suivant. Le dernier cycle se termine par un processus de développement classique : (**Mchangama, 2007**)

Chapitre 2 : Généralités sur l'informatique

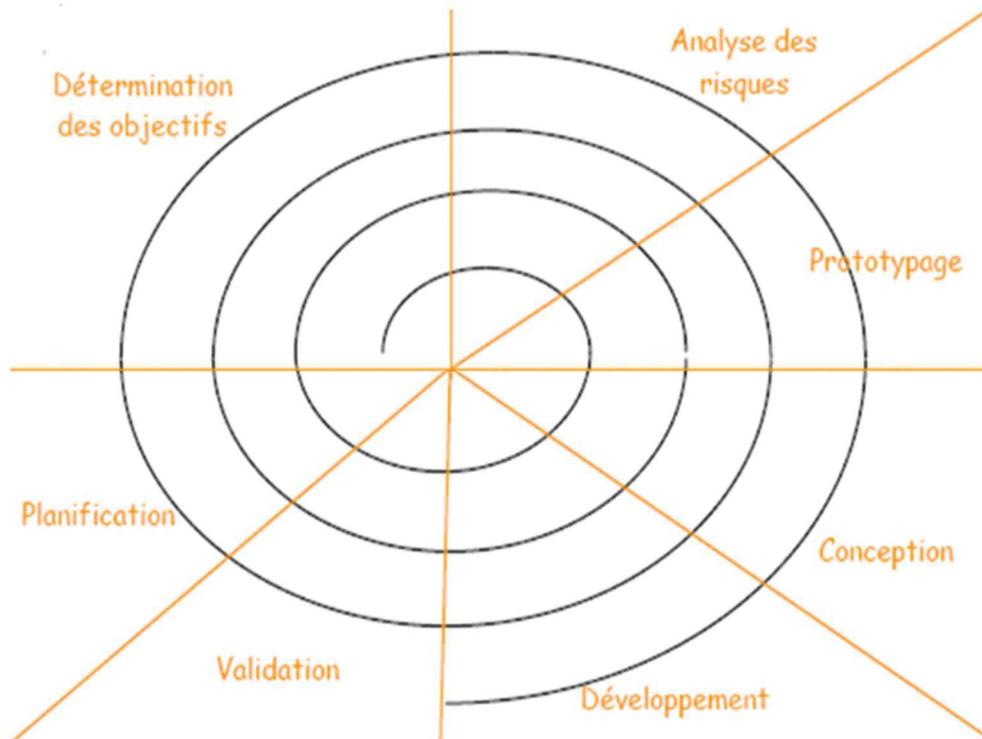


Figure 9 : Modèle du cycle de vie en spirale

Chapitre 3

Développement d'une simulation de la production de Pénicilline

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

1- Matériels et méthodes

1.1- Spécification

Dans cette première étape, il s'agit de l'élaboration de l'explication informelle en utilisant un langage naturel de fonctionnement et des paramètres du logiciel à développer. Dans notre cas, il s'agit d'expliquer les conditions de la production de la pénicilline en mode fed-batch et qui sont :

A) la biomasse : X

Le terme de biomasse désigne le matériel organique cellulaire des organismes mis en culture (animaux, végétaux ou microbiens). Cette biomasse microbienne peut être une source de protéines, des vitamines, des antibiotiques, des vaccins, additifs alimentaires, des aliments et le bioéthanol (Djidjel, 2017).

Les résultats expérimentaux suggèrent un degré élevé de dépendance de la croissance de la biomasse à la fois sur le carbone source (glucose) et de l'oxygène comme substrats (**Bajpai & Reuss, 1980**).

La croissance de la biomasse est également connue pour être inhibée par de grandes quantités de biomasse elle-même dans la pénicilline fermentation. La dépendance du taux de croissance spécifique sur les substrats de carbone et d'oxygène ont été supposés suivre Cinétique de Contois (**Bajpai & Reuss**) pour considérer l'inhibition de la biomasse. Cela affecterait à son tour l'utilisation du substrat et la production de pénicilline. (**Birol et al. 2002**)

B) Production de pénicilline : P

La production de pénicilline est décrite par la cinétique de formation de produits associés à la non-prolifération. L'hydrolyse de la pénicilline est également incluse dans l'expression du taux. (Bajpai et Reuss, 1980).

C) Substrat :S (Glucose)

L'utilisation du substrat est supposée être causée par la croissance de la biomasse et la formation de produits avec des rendements constants et des exigences d'entretien du micro-organisme, comme le suggèrent Bajpai et Reuss (1980) et **Birol et al. (2002)**.

D) Effet du pH :

Le pH est un facteur environnemental très important, bien qu'il soit souvent négligé. Le phénomène de la formation de boulettes est fortement influencée par le niveau de pH (**Whitake et Long., 1973**). L'augmentation du pH est un indicateur de la fin de la phase de dormance. C'est une commune pratique pour maintenir le pH constant pendant la fermentation de la pénicilline en ajoutant du NH₄OH (**Atkinson et Mavituna, 1991; Mou et Cooney, 1983**). Étant donné que le pH de milieu de culture a une tendance à l'acidité, car la concentration de biomasse augmente, la quantité de NH₄OH ajouté dans le milieu de culture

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

augmente également. Sur la base de cette observation, la concentration en ions hydrogène [H] est liée à la formation de biomasse. Deux contrôleurs PID sont utilisés pour manipuler les valeurs de contrôle acide et basique. (Birol et al.2002)

NB / La solution acide n'est ajoutée que si le pH dépassera la valeur de consigne de 0,05. Une solution acide est nécessaire jusqu'à ce que le pH descende en dessous de 5,05 dans le cas d'un pH initial de 5,1. (Birol et al.2002).

D) Effet de la température :T

Comme les autres champignons, les *Penicillium Chrysogenum* ne peuvent pas contrôler leur température interne, celle-ci est régie par l'environnement ambiant. Donc, la température est un paramètre de processus critique enregistré sur des bioréacteurs à l'échelle industrielle.

L'influence de la température sur la croissance spécifique le taux d'un micro-organisme montre une tendance croissante avec une augmentation de la température jusqu'à une certaine valeur qui est spécifique du micro-organisme et une diminution rapide est observée au-delà de cette valeur. Cette baisse pourrait être considérée comme un taux de mortalité (Shuler et Kargi, 2002).

Un ajustement a été effectué afin que l'augmentation de la température a amélioré la formation de biomasse jusqu'à 35°C. Cela a été suivi d'une diminution rapide de la concentration de la biomasse à mesure que la température augmentait comme c'est le cas dans la production de pénicilline. (Birol et al.2002)

E) Oxygène dissous : CL

L'oxygène dissous (DO₂) est un macro- nutriment clé qui est utilisé par le micro-organisme pour la croissance .L'aération est un phénomène complexe, car plusieurs voies de fermentation sont soit induites, soit réprimé par la présence de DOT à différents niveaux. Une augmentation de la pression partielle d'oxygène a été affectante la composition de la paroi cellulaire et la flexibilité des hyphes, et un excès d'O₂ conduit aux dommages des enzymes, des acides nucléiques ou des lipides (Papagianni.,2004 ; Olsvik et Kristiansen .,1992). Une concentration plus élevée d'oxygène dissous en résulte dans un taux de croissance plus élevée, ainsi qu'une production plus élevée de pénicilline (Zetelakiet Vas ., 1968).

Les trois premiers termes représentent le taux d'absorption d'oxygène qui explique que l'oxygène est consommé pendant la croissance de la biomasse (μ_{XX}), l'entretien (m_{OX}) et la production de pénicilline (μ_{PP}). $Y_{x/o}$ et $Y_{p/o}$ sont les coefficients de rendement en oxygène pour la biomasse et la pénicilline, respectivement. μ_X représente le taux de changement des régions en croissance, non en croissance, dégénérées et autolysées . Le taux de transfert d'oxygène est le produit du coefficient de transfert de masse volumétrique (kLa) et de la différence entre la concentration en oxygène dissous (DO₂) et la concentration de saturation en oxygène .Ce terme kLa rend compte des effets bien connus des huiles et des agents antimousses sur le transfert de masse d'oxygène dans les bioréacteurs.

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

G) CO₂ :

Le dioxyde de carbone dissous (CO₂) est une variable importante et souvent négligée dans la modélisation de la fermentation. L'accumulation de CO₂ dans le bouillon était signalée comme étant préjudiciable à la croissance cellulaire et la productivité (**Frick et Junker., 1999**).

Le dioxyde de carbone dissous dans les fermentations a été montré par Royce (1992) à effectuer par $k_L a$ ainsi que les conditions environnementales de pH (L'effet du CO₂ doit être comparé pour un pH donné par ce que la solubilité du CO₂ varie considérablement avec l'évolution du pH, selon les valeurs de pH), et la pression de la cuve. Une de ces variables est le CO₂ à partir de laquelle la biomasse peut être prédite avec une précision. Dans ce travail, l'évolution du CO₂ est supposée être due à la croissance, à la biosynthèse de la pénicilline et aux exigences d'entretien.

En effet, le CO₂ peut inhiber la croissance et la formation de produits dans les bioprocédés submergés de champignons filamenteux. Le CO₂ peut altérer la membrane propriétés, enzymes spécifiques et pH intracellulaire, mais seulement dans certains cas, comme dans la croissance fongique. Le CO₂ peut avoir un effet stimulant (**Papagianni., 2004**). Chez *P. chrysogenum* entre 0 et 8%, il apparaît que la croissance filamenteuse est prédominante, contrairement à 15-20% où l'apparence est un retard de croissance et les hyphes sont gonflées (**Cronenberg et al., 1994**).

1.2- Formalisation

Dans cette, il s'agit de l'élaboration de l'explication formelle en utilisant des équations mathématiques. Ces équations permettent de former une modélisation mathématique de fonctionnement et des paramètres de la fermentation. Dans notre cas, on va exploiter la modélisation de Birol et al. (2002).

1) *Les variables*

Birol et al. (2002) ont proposé les variables qui sont représentées dans le tableau suivant afin de les exploiter dans les équations de leur modélisation mathématique.

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

Tableau 4 : Les variables proposées par Birol *et al.* (2002)

paramètres	Descriptions (unité)	valeurs	Valeurs initiales
X	Concentration de biomasse (g/l)	0.1	0.1
S	Concentration du substrat (g/l)	15	15
P	Concentration de pénicilline (g/l)	0	0
T	Température (K)	297	297
Co2	Carbondioxyde concentration (mmol/l)	0.5	0.5
Tf	Température d'alimentation du substrat (K)	298	298
PCp	Densité × capacité calorifique du milieu (par l °C)	1/1500	1/1500
pcCp	Densité × capacité calorifique du liquide de refroidissement (par l °C)	1/2000	1/2000
a	Coefficient de transfert de chaleur du liquide de refroidissement/chauffage (cal/h °C)	1000	1000
b	Constante Production de chaleur (cal)	0.6	0.6
Qrxn	Débit d'eau de refroidissement (l/h)	0	0
Fc	Concentration d'oxygène dissous : (= C_L^* à saturation) (g/l)	0	0
[H+]	Concentration en ions hydrogène (mol/l)	0.0000079432	0.0000079432
C_L (= C_L^* à saturation)	Concentration d'oxygène dissous	1.16	1.16
K_x	Constante de saturation Contois (g/l)	0.15	0.15
K	Constante de vitesse d'hydrolyse de la pénicilline (pAr h)	0.04	0.04
K2	Constante de vitesse d'hydrolyse de la pénicilline (pAr h)	7×10^{-5}	0.00007
μ_p	Taux spécifique de production de pénicilline (par h)	0.005	0.005
K_1	Constant (mol/l) Constante de limitation d'oxygène (avec Limitation)	10^{-10}	0.0000000001
Kox, Kop	Constante de rendement (g biomasse/g glucose)	2×10^{-2}	0.02 0.02
$y_{x/s}$	Constante de rendement (g pénicilline/g glucose)	0.45	0.45
$y_{p/s}$	Constante de rendement (g biomasse/g oxygène)	0.90	0.90
$y_{x/o}$	Constante de rendement (g pénicilline/g oxygène)	0.04	0.04

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

$y_{p/o}$	Coefficient de maintien sur l'oxygène (heur)	0.20	0.20
m_o	Constante de proportionnalité (mol $[H^+]$ /g biomasse)	0.467	0.467
γ	concentrations dans les deux solutions acide /base (M)	10^{-5}	0.00001
$C_{a/b}$	Les concentrations dans les deux solutions (basique/acide) (M)	3	3
F_a	débits d'acide (l/h)	0.01	0.01
F_b	débits de base (l/h)	100	100
Δt	temps (h)	50	50
μ_x	Taux de croissance spécifique maximal (par h)	0.092	0.092
k_x	Constante de saturation Contois (g/l)	0.15	0.15
k_g	Constante d'Arrhenius pour la croissance	7000	7000
E_g	Énergie d'activation pour la croissance (cal/mol)	5100	5100
k_d	Constante d'Arrhenius pour la mort cellulaire	10^{33}	$10.^{33}$
E_d	Énergie d'activation pour la mort cellulaire (cal/mol)	50000	50000
α_1	Relation constante du CO2 à la croissance (mmol CO2/ g biomass)	0.143	0.143
α_2	Constante reliant le CO2 à l'énergie de maintenance (mmol CO2/g biomass h)	4×10^{-7}	0.0000004
α_3	Constante reliant le CO2 à la production de pénicilline (mmol CO2/l h)	10^{-4}	0.0001
m_x	Coefficient d'entretien sur support ((par h)	0.014	0.014
s_f	Concentration du substrat d'alimentation (g/l)	600	600
F	Taux d'alimentation du substrat (g substrat dm^{-3} bouillon h-1) (Bajpai , Reuß.,2007)	0.33	0.33
K_P	Constante d'inhibition (g/l)	0.0002	0.0002

2) Les équations

Les équations proposées par Birolet *al.* (2002) sont :

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

A) Modélisation du taux de croissance μ

$$\mu = \left[\frac{\mu_{\max}}{1 + \left[\frac{k_1}{[H^+]} \right] + \left[\frac{[H^+]}{K_2} \right]} \right] \frac{S}{K_s X + S} \times \frac{Cl}{k_{ox} X + Cl} \left[k_s \exp \left(-\frac{Eg}{RT} \right) \right] - \left[k_d \exp \left(-\frac{Ed}{RT} \right) \right] \dots\dots(1)$$

$$\mu_{pp} = \mu_p \frac{S}{\left(K_p + S + \frac{S^2}{K_I} \right)} \frac{C_l^p}{\left(K_{op} X + C_l^p \right)} \dots\dots(2)$$

$$B = \frac{\left[\frac{10^{-14}}{[H^+]} - [H^+] \right] V - C_{a/b} (F_a + F_b) \Delta t}{V + (F_a + F_b) \Delta t} \dots\dots(3)$$

B) Modélisation de la biomasse X

$$\frac{dx}{dt} = \mu X - \frac{X}{V} \frac{dV}{dt} \dots\dots(4)$$

C) Modélisation de la productivité P

$$\frac{dp}{dt} = \mu_{pp} X - KP - \frac{P}{V} \frac{dV}{dt} \dots\dots(5)$$

D) Modélisation de la substrat S

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{\mu}{y_{x/s}} X - \frac{\mu_{pp}}{y_{p/s}} X - m_x X + \frac{F_s f}{V} - \frac{S}{V} \frac{dV}{dt} \dots\dots(6)$$

E) Modélisation du volume V

$$\frac{dV}{dt} = \frac{F \times V}{sf} \dots\dots(7)$$

F) Modélisation du pH

$$\frac{d[H^+]}{dt} = \gamma \left(\mu X - \frac{FX}{V} \right) + \left[\frac{-B + \sqrt{(B^2 + 4 \times 10^{-14})}}{2} - [H^+] \right] \frac{1}{\Delta t} \dots\dots(8)$$

G) Modélisation de la température

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

$$\frac{dT}{dt} = \frac{F}{S_f} (T_f - T) \frac{1}{V \rho C_p} \times \left[Q_{rxn} - \frac{a F_c^{b+1}}{F_c + \left(\frac{a F_c^b}{2 \rho_c C_{pc}} \right)} \right] \dots \dots \dots (9)$$

H) Modélisation de l'Oxygène dissous

$$\frac{dC_L}{dt} = - \frac{\mu}{Y_{X/O}} X - \frac{\mu_{pp}}{Y_{P/O}} X - m_o X + K_{la} (C_L^* - C_L) - \frac{C_L}{V} \times \frac{dV}{dt} \dots \dots \dots (10)$$

I) Modélisation de l'évolution du CO2

$$\frac{dCO_2}{dt} = \alpha_1 \frac{dX}{dt} + \alpha_2 X + \alpha_3 \dots \dots \dots (11)$$

1.3- Conception

Cette phase consiste à élaborer l'algorithme qui permet d'approcher les équations mathématiques à la forme des instructions informatiques.

A. Identification des variables de l'algorithme

Les variables, qui sont proposées par Birol et al (2002), vont être exploitées dans l'algorithme que nous proposons avec des dénominations adéquates avec la forme des algorithmes (voir le tableau 2).

Notant que les variables ayant des valeurs qui s'évaluent dans le temps, vont être représentées dans l'algorithme par des tableaux. Ces variables sont : X, S, P, T, CO2, H, et Cl. La structure du tableau permet de garder l'historique des valeurs d'une variable.

Tandis que les variables ayant des valeurs constantes vont être représentées dans l'algorithme par des variables simples qui peuvent contenir des valeurs constantes. Ces variables sont : Tf, pCp, a, b, etc.

En plus des variables de Birol et al. (2002), on va ajouter

- Dt qui représente l'intervalle du temps entre un instant et l'instant suivant.
- n une variable de type entier qui représente le nombre des cases des tableaux. Le temps de production de la pénicilline est 200. Donc, n=200/Dt. Il faut arrondir la valeur trouvée à une valeur du type entier.
- tt tableau qui permet d'enregistrer les instants durant le temps de production de la pénicilline.
- t une variable de type entier qui représente une variable et qui permet de parcourir les tableaux X, S, P, T, CO2, H, et Cl.

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

- t1 une variable de type entier qui représente une variable et qui permet de parcourir le tableau tt.

B. Initialisation des variables de l'algorithme

Les variables constantes vont avoir ses valeurs dans cette étape. Ces valeurs ne peuvent pas être changées dans le corps de l'algorithme. Les premières cases des tableaux vont être eues des valeurs dans cette étape. Ces valeurs sont issues dans le temps $t=0$. Tandis que les autres cases vont être remplies via des instructions au niveau du corps de l'algorithme. Les variables sont initialisées selon le tableau2.

Tableau 5 : Initialisation des variables

Variable	Dénotation algorithmique	initialisation
X	X	X(1)=0.1;
S	S	S(1)=15;
P	P	P(1)=0;
T	T	T(1)=297;
Co2	Co2	Co2(1)=0.5;
Tf	Tf	Tf=298;
PCp	PCp	pCp=1/1500;
PcCp	PcCpc	pcCpc=1/2000;
A	A	a=1000;
B	B	b=0.6;
Qrxn	Qrxn	Qrxn=0;
Fc	Fc	Fc=0;
[H+]	H	H(1)=0.0000079432;
$C_L (=C_L^*$ à saturation)	Cl, Clet	Cl(1)=1.16; Clet=1.16;
K_x	Kx	Kx=0.15;
K	K	K=0.04;
K2	K2	K2=0.00007;
μ_p	Mup	mup=0.005;
K_1	K1	K1=0.0000000001
K_{ox}, K_{op}	Kox Kop	Kox=0.02; Kop=0.02;
$y_{x/s}$	Yx_s	Yx_s =0.45;
$y_{p/s}$	Yp_s	Yp_s=0.90;
$y_{x/o}$	Yx_o	Yx_o =0.04;
$y_{p/o}$	Yp_o	Yp_o =0.20;
m_o	mo	mo =0.467;
γ	gamma	gamma =0.00001;
$C_{a/b}$	Ca_b	Ca_b=3;
F_a	Fa	Fa=0.01;
F_b	Fb	Fb=100;
Δt	Dt	Dt=50;
μ_x	mux	mux =0.092;

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

k_x	kx	kx=0.15
k_g	Kg	Kg=7000;
E_g	Eg	Eg=5100;
k_d	Kd	Kd=10.^33;
E_d	Ed	Ed=50000;
α_1	alpha1	alpha1=0.143;
α_2	alpha2	alpha2=0.0000004;
α_3	alpha3	alpha3=0.0001;
m_x	mx	mx=0.014;
s_f	sf	sf=600;
F	F	F=0.33 ;
K_P	Kp	Kp=0.0002;

C. Les instructions de l'algorithme

Les équations mathématiques de Birol et al. (2002) vont être représentées sous forme des formules. Ces dernières vont être affectées aux variables de type tableau. Par exemple : pour calculer la biomasse X dans un temps t+1, l'instruction est la suivante :

$$X(t+1)=(\mu * X(t) * Dt) - (Dt * (X(t) / V(t))) * ((F * V(t)) / sf) + X(t) ;$$

Sachant qu'afin de calculer X dans le temps t+1, il faut que la valeur de X dans le temps t est déjà calculée. Notant que la valeur de X dans le temps t=0 a été donnée au départ. Donc, on peut calculer la valeur de X dans le temps t=0+Dt. Sachant que Dt est l'intervalle du temps entre un instant et l'instant suivant. Ainsi de suite, on va exploiter la même équation pour calculer la valeur de X dans chaque instant jusqu'au dernier instant. La valeur de chaque instant est enregistrée dans une case du tableau X. De ce fait, la structure algorithmique exploitée pour calculer la valeur de chaque cas est de type boucle. Le nombre des cases égal au temps nécessaire pour produire la pénicilline divisé sur Dt.

Les valeurs des cases des tableaux S, P, T, CO2, H, et Cl vont être calculées en parallèle avec le tableau X. Donc, les instructions permettant de calculer X, S, P, T, CO2, H, et Cl vont être représentées dans la même boucle.

Une fois les cases des tableaux X, S, P, T, CO2, H, et Cl sont remplies, on va passer à construire les courbes de X, S, P, T, CO2, H, et Cl en fonction du temps tous en se basant sur ces valeurs.

Dans ce qui suit, nous représentons l'algorithme

Algorithme penicilline

Déclaration

Constantes :

Dt=50

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

$T_f=298;$

$p_{Cp}=1/1500;$

$p_{cCpc}=1/2000;$

$a=1000;$

$b=0.6;$

$Q_{rxn}=0;$

$F_c=0;$

$C_{let}=1.16;$

$K_x=0.15;$

$K=0.04;$

$K_2=0.00007;$

$\mu_p=0.005;$

$K_1=0.0000000001;$

$K_{ox}=0.02;$

$K_{op}=0.02;$

$Y_{x_s}=0.45;$

$Y_{p_s}=0.90;$

$Y_{x_o}=0.04;$

$Y_{p_o}=0.20;$

$m_o=0.467;$

$\gamma=0.00001;$

$\mu_x=0.092;$

$K_p=0.0002;$

$K_I=0.10;$

$K_{la}=130;$

$p=3;$

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

mx=0.014;

sf=600;

F=0.33;

Fa=0.01;

Fb=100;

Ca_b=3;

Kg=7000;

Eg=5100;

Kd=10.^33;

Ed=50000;

R=1.987;

alpha1=0.143;

alpha2=0.0000004;

alpha3=0.0001;

Variables:

n, t, t1:entire;

X, S, P, V, T, Co2, Cl, H, tt : tableaux des réel de taille n

Debut

X(1)=0.1;

S(1)=15;

P(1)=0;

V(1)=100;

T(1)=297;

Co2(1)=0.5;

Cl(1)=1.16;

H(1)=0.0000079432;

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

$n = \text{arrondir}(200/Dt);$

Pour t=allant de 1 à n pas=1

$\mu = (\mu_x / (1 + (K_1/H) + (H/K_2))) * (S(t) / ((K_x * X(t)) + S(t))) * (Cl(t) / ((K_{ox} * X(t)) + Cl(t))) * (K_g * \exp(-E_g / (R * T(t))) - (K_d * \exp(-E_d / (R * T(t)))));$

$\mu_{pp} = \mu_p * (S(t) / (K_p + S(t) + ((S(t) * S(t)) / KI))) * ((Cl(t) . ^p) / ((K_{op} * X(t)) + Cl(t) . ^p));$

$X(t+1) = (\mu * X(t) * Dt) - (Dt * (X(t) / V(t))) * ((F * V(t)) / sf) + X(t);$

$V(t+1) = ((F * V(t)) / sf) * Dt + V(t);$

$P(t+1) = (\mu_{pp} * X(t)) * Dt - (K * P(t) * Dt) - Dt * (P(t) / V(t)) * ((F * V(t)) / sf) + P(t);$

$S(t+1) = (-\mu / Y_{x_s}) * X(t) * Dt - ((\mu_{pp} / Y_{p_s}) * X(t)) * Dt - (m_x * X(t) * Dt * ((F * sf) / V(t))) - Dt * (S(t) / V(t)) * ((F * V(t)) / sf) + S(t);$

$T(t+1) = ((F / sf) * (T_f - T(t)) * Dt) + (Dt / (V(t) * p_{Cp})) * (Q_{rxn} - ((a * (F_c . ^b) + 1)) / (F_c + ((a * (F_c . ^b)) / (2 * p_{Cpc})))) + T(t);$

$Cl(t+1) = (((- \mu) / Y_{x_o}) * X(t)) * Dt - ((\mu_{pp} / Y_{p_o}) * X(t)) * Dt - (m_o * X(t) * Dt) + K_{la} * (Cl(t) - Cl(t)) * Dt - (Dt * (Cl(t) / V(t))) * ((F * V(t)) / sf) + Cl(t);$

$B = (((10 . ^{-14}) / H(t)) - H(t)) * V(t) - ((C_{a_b}) * (F_a + F_b) * Dt) / (V(t) + (F_a + F_b) * Dt);$

$H(t+1) = \gamma * ((\mu * X(t)) - (F * X(t) / V(t))) * Dt + Dt * (-B + \sqrt{(B * B + (4 * 10 . ^{-14}))}) / 2 - H(t)) * (1 / Dt) + H(t);$

$Co_2(t+1) = (\alpha_1 * (X(t+1)) - X(t)) * Dt + (\alpha_2 * X(t) * Dt) + (\alpha_3 * Dt) + Co_2(t);$

$\mu_{uu}(t) = \mu;$

$\mu_{u_{pp}}(t) = \mu_{pp};$

Fin pour

Pour t1=allant de 0 à n pas=1

$tt(i) = t_1 * Dt;$

$i = i + 1;$

fin pour

dessiner courbe (X, tt);

dessiner courbe (P, tt);

dessiner courbe (S, tt);

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

dessiner courbe (H, tt) ;

dessiner courbe (Cl, tt) ;

dessiner courbe (Co2, tt) ;

Fin

1.4- Implémentation :

1.4.1- MATLAB :

Le nom « Matlab » vient de deux mots : matrice et laboratoire. Selon le MathWorks (producteur de Matlab), Matlab est un langage informatique technique utilisé principalement pour les calculs et la visualisation numérique haute performance. Il intègre informatique, programmation, traitement du signal et graphiques dans un environnement facile à utiliser, dans lequel les problèmes et les solutions peuvent être exprimés avec une notation mathématique.

De base l'élément de données est un tableau, qui permet de calculer des formules mathématiques difficiles, qui peut être trouvé principalement en algèbre linéaire. Mais, Matlab ne se limite pas aux problèmes mathématiques. Il peut être largement utilisé pour analyser les données, la modélisation, la simulation et les statistiques. Le langage de programmation de haut niveau Matlab trouve une implémentation dans d'autres domaines scientifiques comme la biologie, la chimie, l'économie, la médecine et bien d'autres. (Inglet 2012).

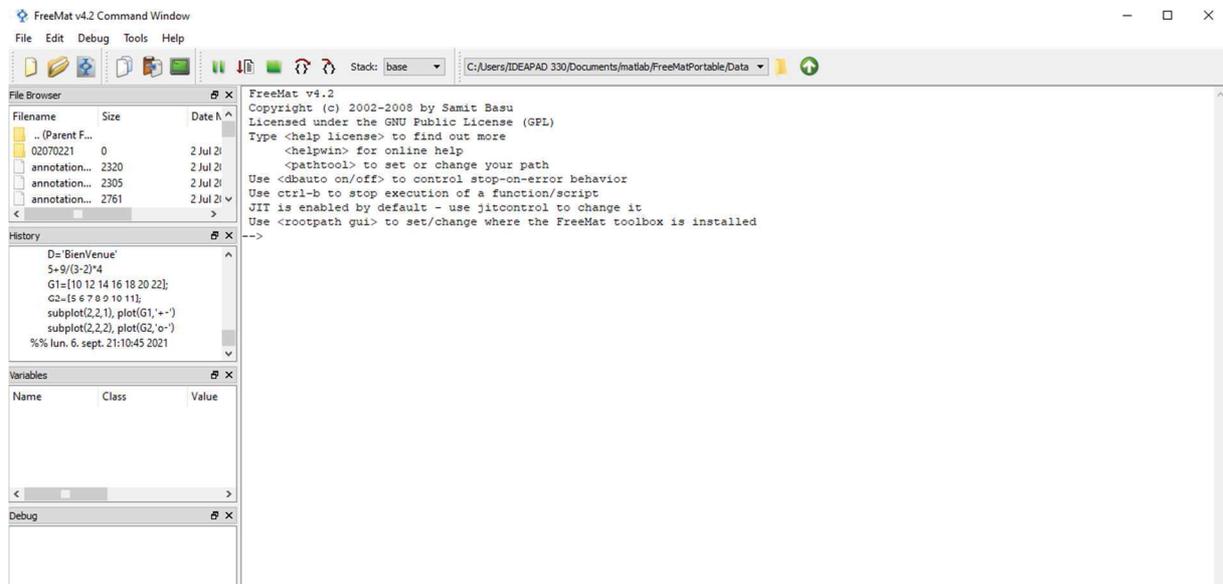
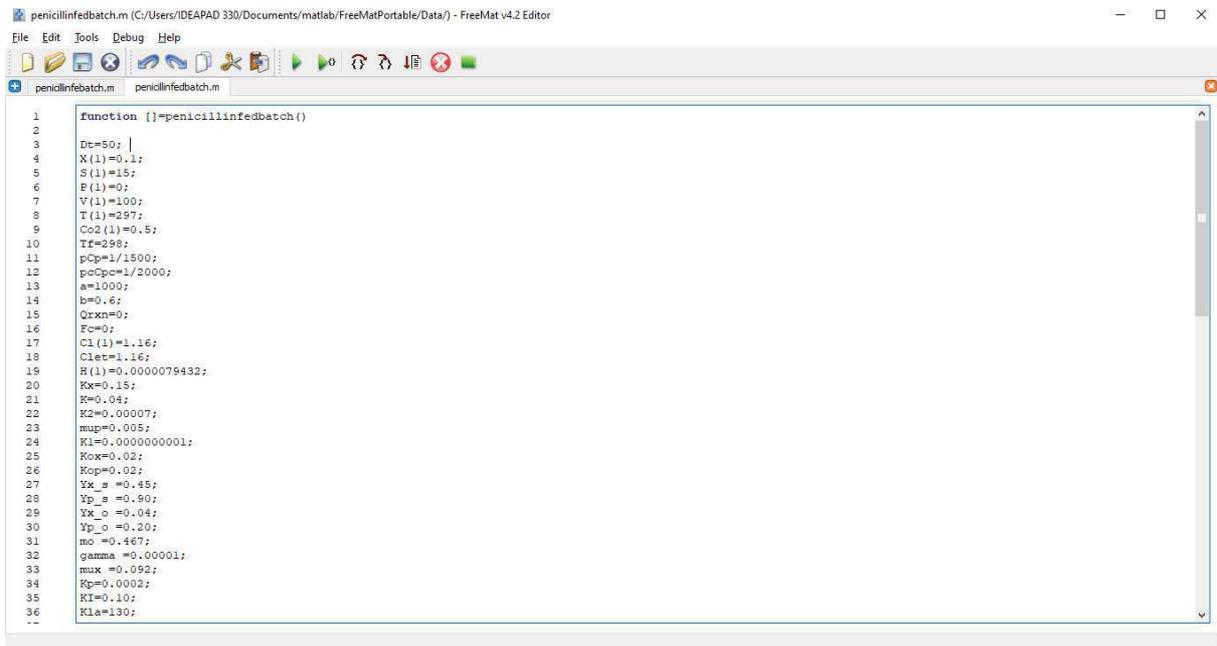


Figure10 : interface Matlab version portable

1.4.2- L'implémentation de l'algorithme :

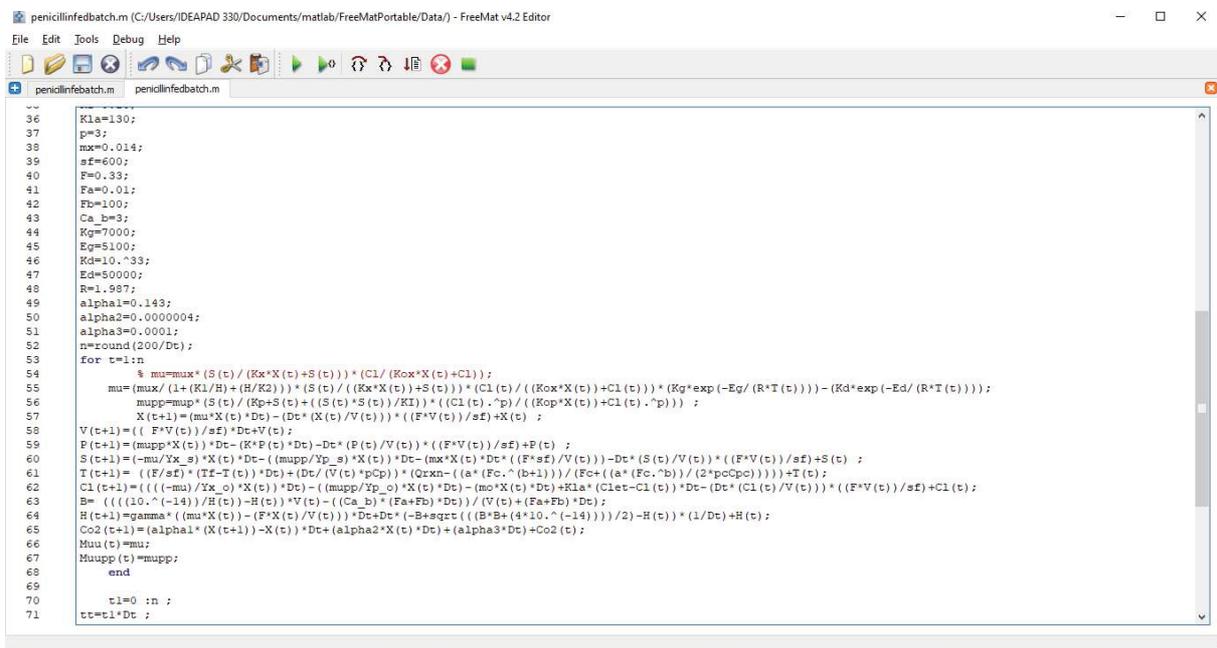
L'algorithme proposé dans la conception est implémenté dans Matlab comme dans les figures suivantes :

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline



```
1 function []=penicillinfedbatch()
2
3 Dt=50;
4 X(1)=0.1;
5 S(1)=15;
6 P(1)=0;
7 V(1)=100;
8 T(1)=297;
9 Co2(1)=0.5;
10 Tr=298;
11 pCp=1/1500;
12 pCpCo=1/2000;
13 a=1000;
14 b=0.6;
15 Qrxn=0;
16 Fc=0;
17 Cl(1)=1.16;
18 Clct=1.16;
19 H(1)=0.0000079432;
20 Kx=0.15;
21 K=0.04;
22 K2=0.00007;
23 mup=0.005;
24 K1=0.0000000001;
25 Kox=0.02;
26 Kop=0.02;
27 Yx_s =0.45;
28 Yp_s =0.90;
29 Yx_o =0.04;
30 Yp_o =0.20;
31 mo =0.467;
32 gamma =0.00001;
33 mux =0.092;
34 Kp=0.0002;
35 KI=0.10;
36 K1a=130;
```

Figure11 : Extrait de la partie initialisation des variables de la simulation sur Matlab



```
36 K1a=130;
37 p=3;
38 mx=0.014;
39 sf=600;
40 F=0.33;
41 Fa=0.01;
42 Fb=100;
43 Ca_b=3;
44 Kg=7000;
45 Eg=5100;
46 Kd=10.^33;
47 Ed=50000;
48 R=1.987;
49 alpha1=0.143;
50 alpha2=0.0000004;
51 alpha3=0.0001;
52 n=round(200/Dt);
53 for t=1:n
54     % mu=mu*(S(t)/(Kx*X(t)+S(t)))*(Cl/(Kox*X(t)+Cl));
55     mu=(mux/(1+(K1/H)+(H/K2)))*(S(t)/((Kx*X(t))+S(t)))*(Cl(t)/((Kox*X(t))+Cl(t)))*(Kg*exp(-Eg/(R*T(t)))-(Kd*exp(-Ed/(R*T(t)))));
56     mup=mup*(S(t)/(Kp+S(t))+(S(t)*S(t)/KI))*((Cl(t).^p)/(Kop*X(t))+Cl(t).^p);
57     X(t+1)=(mu*X(t)*Dt)-(Dt*(X(t)/V(t)))*((F*V(t))/sf)+X(t);
58     V(t+1)=(F*V(t))/sf+Dt+V(t);
59     P(t+1)=(mup*X(t))*Dt-(K*P(t)*Dt)-Dt*(P(t)/V(t))*((F*V(t))/sf)+P(t);
60     S(t+1)=(-mu/Yx_s)*X(t)*Dt-(mup/Yp_s)*X(t)*Dt-(mx*X(t)*Dt*(F*sf)/V(t))-Dt*(S(t)/V(t))*((F*V(t))/sf)+S(t);
61     T(t+1)=((F*sf)*(Tr-T(t))*Dt)+(Dt/(V(t)*pCp))*(Qrxn-(a*(Fc.*b+1))/(Fc+(a*(Fc.*b))/(2*pCp))))+T(t);
62     Cl(t+1)=(((1-mu)/X_o)*X(t))*Dt-(mup/Yp_o)*X(t)*Dt-(mo*X(t)*Dt)+K1a*(Clct-Cl(t))*Dt-(Dt*(Cl(t)/V(t)))*((F*V(t))/sf)+Cl(t);
63     B=(((10.^(-t+14))/H(t))-H(t))*V(t)-((Ca_b)^*(Fa+Fb)*Dt)/(V(t)*(Fa+Fb)*Dt);
64     H(t+1)=gamma*(mu*X(t)-(F*X(t)/V(t))*Dt+Dt*(-B+sqrt((B^2+4*10.^(-t+14))))/2)-H(t)*(1/Dt)+H(t);
65     Co2(t+1)=(alpha1*(X(t+1)-X(t))*Dt+(alpha2*X(t)*Dt)+(alpha3*Dt)+Co2(t);
66     Muu(t)=mu;
67     Muup(t)=mup;
68     end
69     t1=0 ; n ;
70     tt=t1*Dt ;
```

Figure12 : Extrait des instructions de la simulation sur Matlab

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

```

55 mu=(mu0/(1+(K1/H)+(H/H2)))*S(t)/((K0*X(t))+S(t))*C1(t)/((K0*X(t))+C1(t))*(K0*exp(-E0/(R*T(t)))-(Kd*exp(-Ed/(R*T(t)))));
56 mu_pp=mu*(S(t)/(K0+S(t))+(S(t)*S(t)/H1))*((C1(t).^p)/(K0*X(t))+C1(t).^p));
57 X(t+1)=(mu*X(t)^Dt)-(Dt*(X(t)/V(t)))*((F*V(t))/sF)+X(t);
58 V(t+1)=((F*V(t))/sF)*Dt+V(t);
59 P(t+1)=(mu_pp*X(t)^Dt-(K*P(t)^Dt)-Dt*(P(t)/V(t))*((F*V(t))/sF)+P(t);
60 S(t+1)=(-mu/Yx_s)*X(t)^Dt-(mu_pp/Yp_s)*X(t)^Dt-(mx*X(t)^Dt*(F*sF)/V(t))-Dt*(S(t)/V(t))*((F*V(t))/sF)+S(t);
61 T(t+1)=((F/sF)*(T-T(t))^Dt+(Dt/(V(t)*pCp))*Qzxn-(a*(F0.^b+1))/(F0+(a*(F0.^b)/(2*pCp))))+T(t);
62 C1(t+1)=(((1-m0)/X0)*X(t)^Dt)-((mu_pp/Yp_o)*X(t)^Dt)-(m0*X(t)^Dt+K1a*(C1et-C1(t))^Dt-Dt*(C1(t)/V(t))*((F*V(t))/sF)+C1(t);
63 B=(((10.^(-14))/H(t))-H(t))*V(t)-((Ca_b)*(Fa+Fb)^Dt)/V(t)+(Fa+Fb)*Dt;
64 H(t+1)=gamma*((mu*X(t))-((F*X(t)/V(t))^Dt+Dt*(+B+sqrt((B*B+(4*10.^(-14))))/2)-H(t))*(1/Dt)+H(t);
65 Co2(t+1)=(alpha1*(X(t+1)-X(t))^Dt+(alpha2*X(t)^Dt)+(alpha3^Dt)+Co2(t);
66 Muu(t)=mu;
67 Muupp(t)=mu_pp;
68 end
69
70 tt=0:n;
71
72 %subplot(2,1,1), plot(A,'+');
73 %subplot(2,1,2), plot(B,'o-');
74 subplot(3,1,1)
75 plot(tt,X,'t')
76 xlabel('temps')
77 ylabel('Valeurs X')
78 %hold on
79 subplot(3,1,2)
80 plot(tt,F,'g')
81 xlabel('temps')
82 ylabel('Valeurs P')
83 %hold on
84 subplot(3,1,3)
85 plot(tt,S,'b')
86 xlabel('temps')
87 ylabel('Valeurs S')
88 grid on
89 %legend('signal X','signal P','signal S')
90 end

```

Figure 13: Extrait des instructions permettant de dessiner les courbes de la simulation sur Matlab

2- Résultats et discussion

2.1- Résultats

L'exécution du logiciel développé, où à chaque fois on change les conditions initiales, donne un ensemble des courbes qui sont :

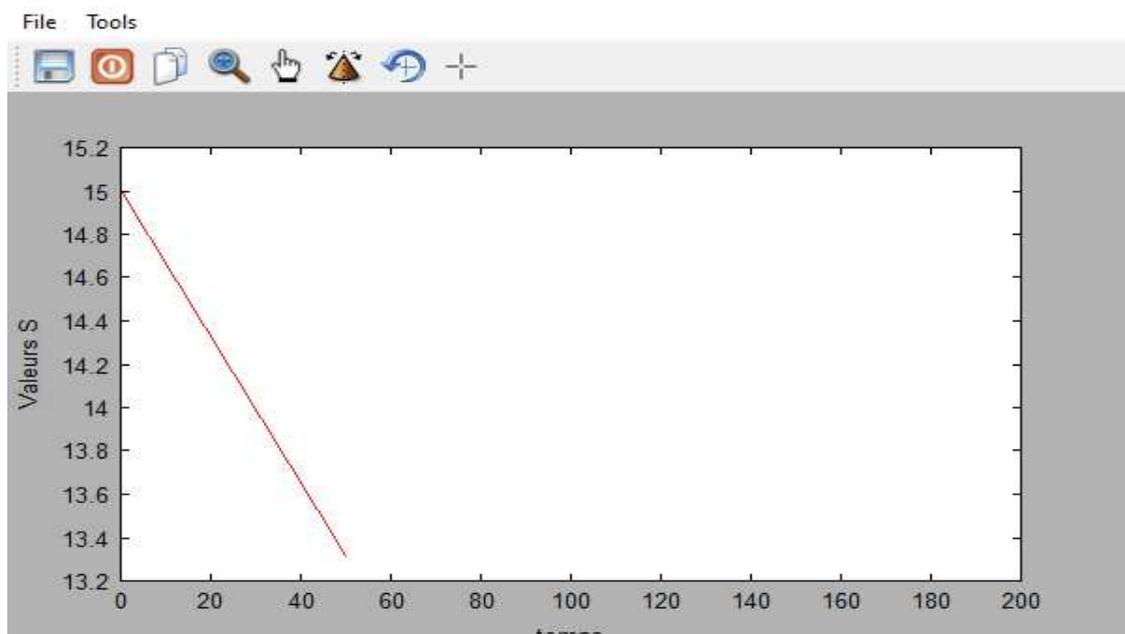


Figure 14 : Courbe du substrat

Cette courbe nous montre l'évolution du **substrat** en fonction du temps :

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

- De 0 à environ 50 heures on observe une décroissance du substrat (de 15g/l à 13,3 g/l)

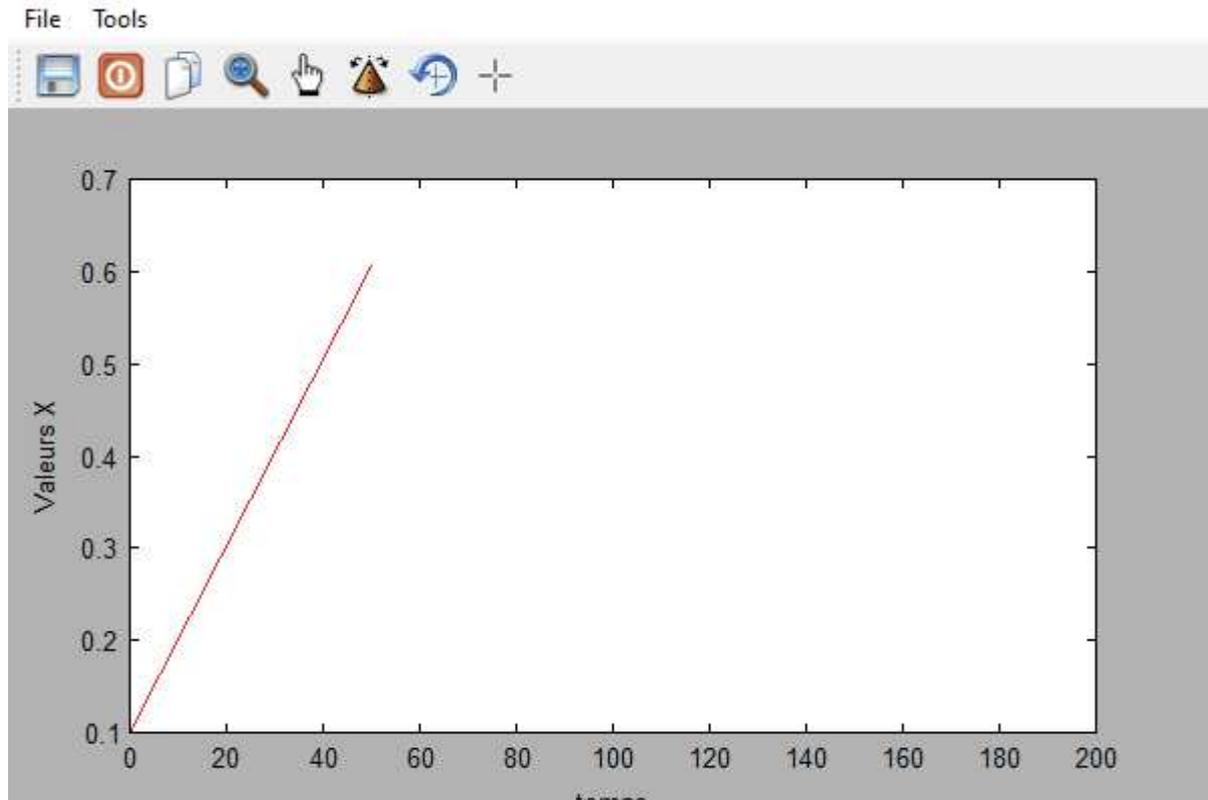


Figure 15 : Courbe de la biomasse

Cette courbe représente l'évolution de la **biomasse** en fonction du temps :

- Nous voyons une **accumulation rapide** de biomasse (de 0.1 g/l à 0.62 g/l) dans 50 heures

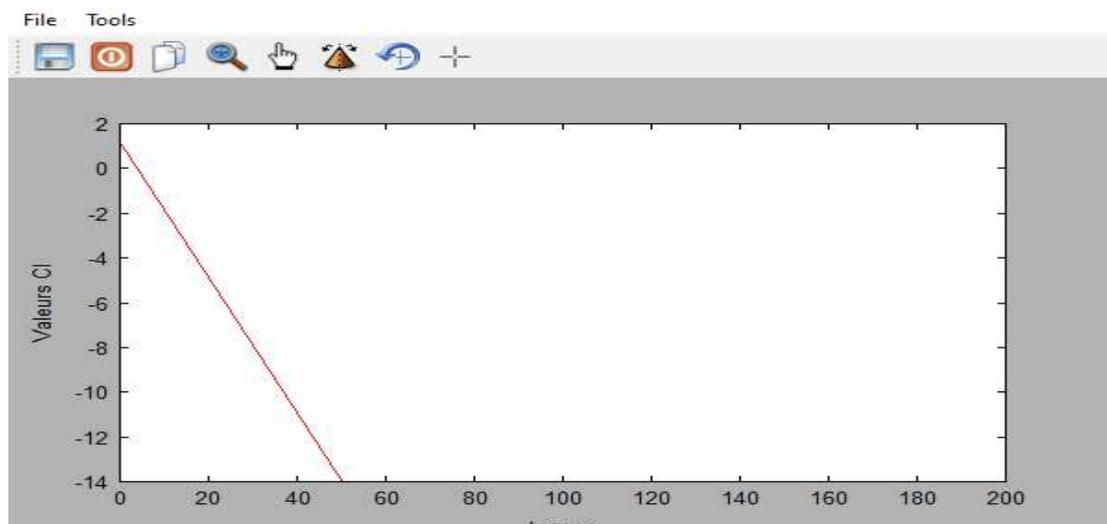


Figure 16 : Courbe de l'oxygène dissous

Cette courbe nous montre l'évolution de l'**Oxygène dissous** fonction de temps :

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

- On observe une **diminution** au niveau de **Oxygène dissous** (de **1.16g/l** jusqu'à **0g/l**)

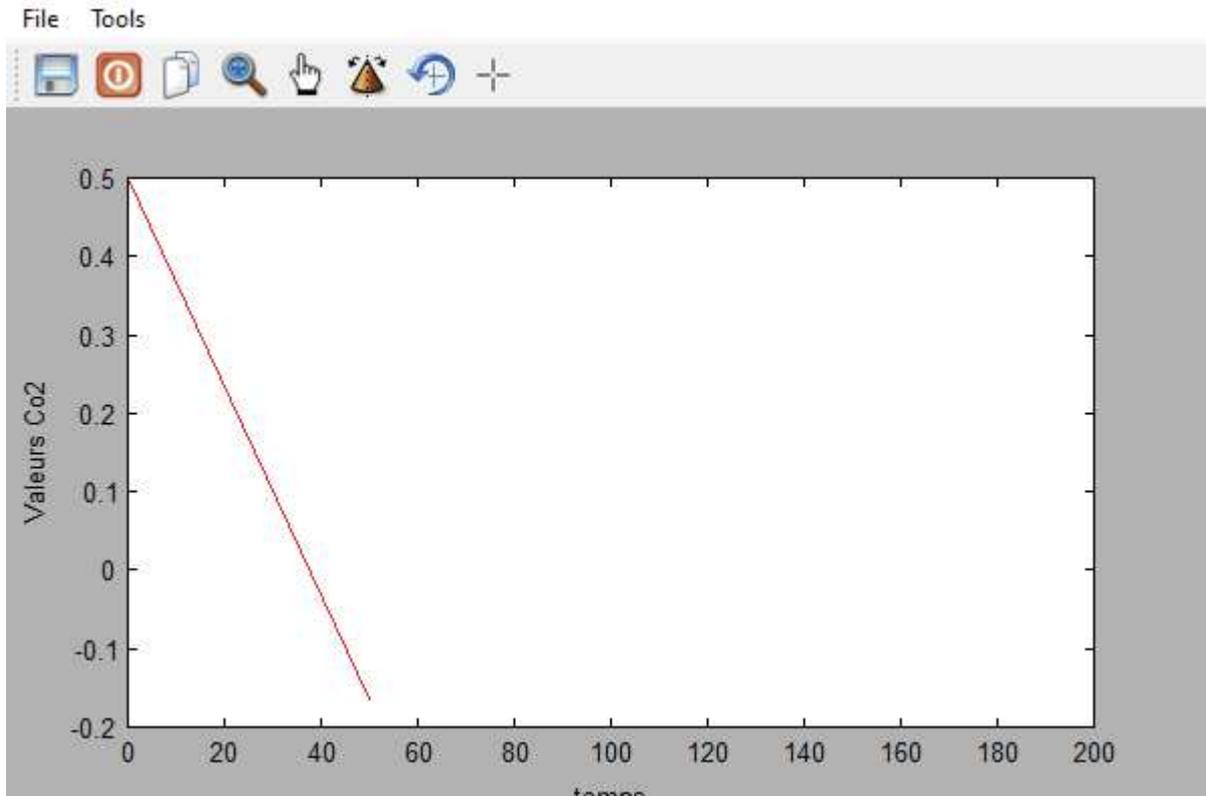


Figure 17 : Courbe dioxyde de carbone :

Cette courbe représente l'évolution de l'oxyde de carbone en fonction de temps :

- On peut observer que l'oxyde de carbone est **diminuer de 0.5 mmol/l** jusqu'à **0 mmol/l** (à la fin, l'oxyde de carbone dans le milieu de fermentation) du début de fermentation jusqu'à le temps **50 heures**.

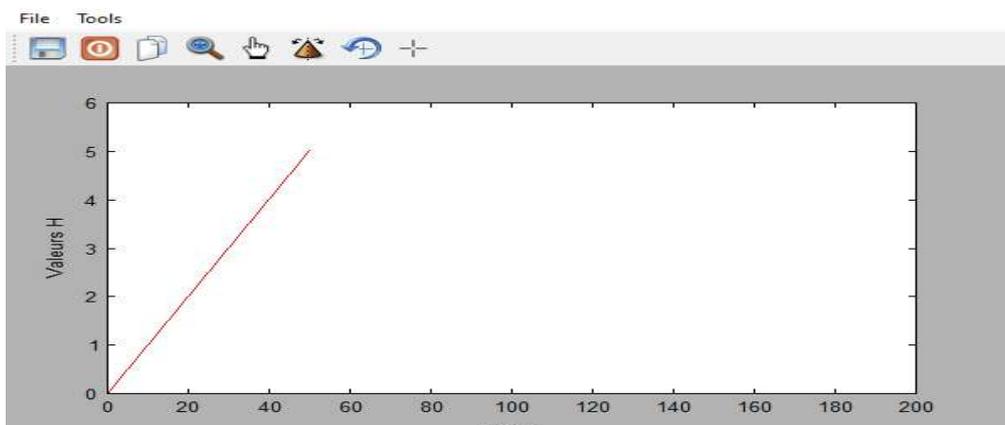


Figure 18 : courbe de Ph

Cette courbe représente Une illustration schématique de **PH** en fonction du temps :

- le résultat de **PH** résultant de cette proposition l'algorithme a **augmenté de façon exponentielle [0 -5]** avec le temps [**0-50 heures**]

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

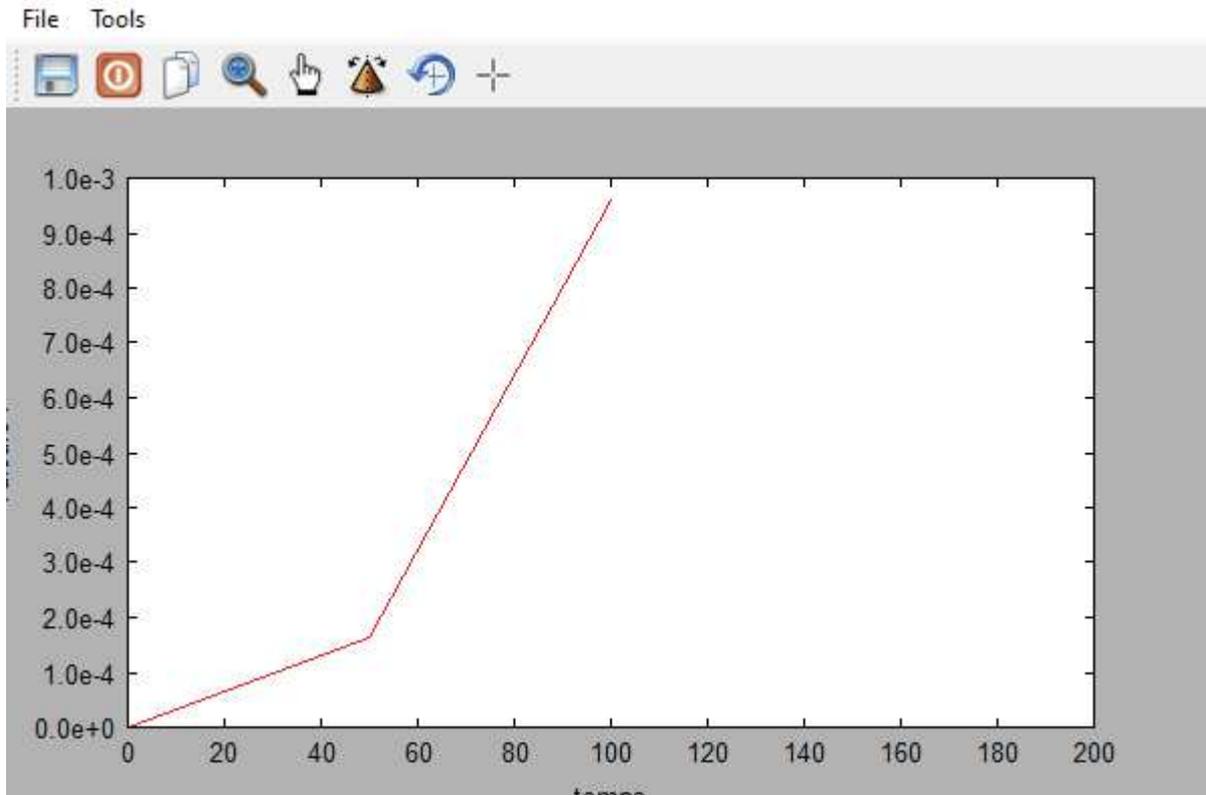


Figure 19 : courbe de la productivité avec des conditions idéales

Cette courbe est obtenue avec les valeurs initiales suivantes :

$X_0=0.1$; $S_0=15$; $P_0=0$; $V_0=100$; $T_0=297$; $Co_{20}=0.5$; $Cl_0=1.16$; $H_0=0.0000079432$.

Selon les résultats expérimentaux (Birol *et al*, 2002), ces valeurs initiales représentent les conditions idéales. Le logiciel que nous avons développé a confirmé que ces valeurs donnent une meilleure productivité. Pour prouver, il suffit de changer ces valeurs et comparer les résultats. Dans ce qui suit, nous montrons un exemple avec des valeurs plus élevées et un exemple avec des valeurs plus basses.

$X_0=0.12$; $S_0=150$; $P_0=0$; $V_0=1000$; $T_0=297$; $Co_{20}=0.51$; $Cl_0=1.161$; $H_0=0.1000079432$, ces valeurs représentent un exemple des valeurs initiales plus élevées. La courbe est représentée dans la figure 20.

$Cl_0=1.14$; $H_0=0.0000049432$; $X_0=0.01$; $S_0=10$; $P_0=0$; $V_0=10$; $T_0=297$; $Co_2(1)=0.2$, ces valeurs représentent un exemple des valeurs initiales plus basses. La courbe est représentée dans la figure 21.

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

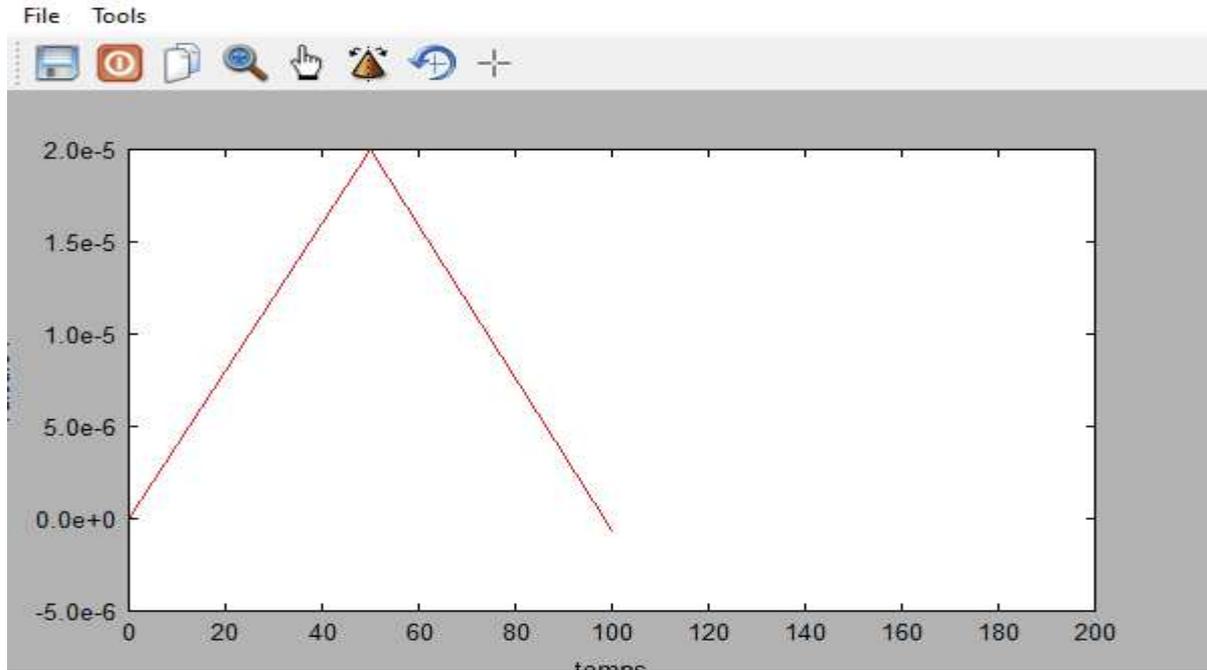


Figure 20 : courbe de la productivité avec des conditions plus élevées.

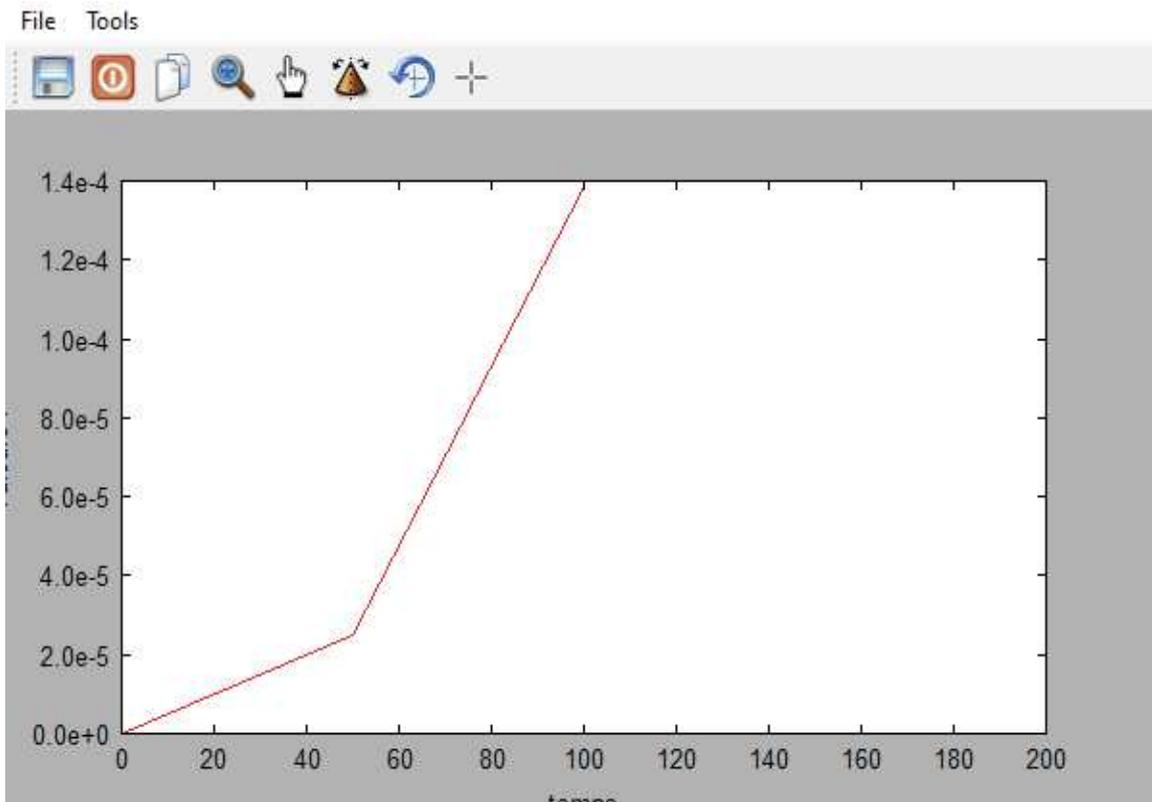


Figure 21: courbe de la productivité avec des conditions plus basses

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

2.2- Discussion

- 1- La diminution du substrat indique sa consommation par les micro-organismes pour la croissance et l'entretien des cellules pour la formation du produit (où S est le substrat principal associé au carbone).
- 2- L'accumulation rapide de biomasse est obtenue grâce à la croissance de cellules de grande valeur qui sont responsables à la production de pénicilline.
- 3- La dépendance de la croissance de la biomasse au CL (oxygène dissous).
- 4- La diminution du CO₂ est supposée être due à la croissance, la biosynthèse de pénicilline et les besoins d'entretien (Co₂ une variable importante et souvent négligée dans la modélisation de la fermentation).
- 5- L'augmentation du pH est un indicateur de la fin de la phase de dormance. (La concentration en ions hydrogène [H] est en corrélation avec la formation de biomasse).
- 6- Les conditions idéales peuvent être calculées avec le logiciel sans faire les expériences réelles.

A) Les inconvénients d'une culture fed-batch sont

- Fournit un autre point d'entrée pour la contamination.
- Coûts d'installation supérieurs à ceux d'un batch.
- De plus, la composition du milieu d'alimentation peut être modifiée durant l'opération.
- Des capteurs sophistiqués et un ordinateur sont nécessaires pour contrôler le feed et maximiser la productivité.
- Permet l'accumulation d'agents inhibiteurs et de toxines.

B) Les avantages d'une culture fed-batch sont :

- ✓ Ce mode de conduite est très utilisé en pratique. Il permet de gagner du temps et de ce fait d'améliorer la productivité de la cuve de fermentation.
- ✓ Coûts opérationnels inférieurs à ceux du batch mais supérieurs à ceux d'une culture continue.
- ✓ Peut être manipulé pour une productivité maximale en utilisant différentes stratégies d'alimentation.
- ✓ Il est possible de combiner 2 ou plus réacteurs pour obtenir une culture plus ou moins continue.

Chapitre 3 : Développement d'une simulation de la production de pénicilline

- ✓ Il est possible de séparer les phases de croissance et de production, des précurseurs peuvent être ajoutés.
- ✓ En raison de leurs avantages, les processus fed-batch en soi sont maintenant utilisés dans tous les domaines de la production biotechnologique, en particulier pour la production de protéines recombinants. et d'antibiotiques.

CONCLUSION :

La fermentation naturelle dans l'industrie ne permet pas de prédire à l'avance les conditions nécessaires pour avoir une bonne production. Dans ce travail, nous sommes intéressées par la production de la pénicilline par *Penicillium Chrysogenum* en Fed-batch. Nous avons proposé une simulation informatique qui permet de calculer les formules de la modélisation mathématique de la production de la pénicilline par *Penicillium Chrysogenum* en Fed-batch. Cette modélisation mathématique est adoptée par (Birol et al., 2002). La simulation proposée a été implémentée sur MATLAB et nous avons prouvé que la simulation informatique permet de prédire les conditions nécessaires pour obtenir le résultat optimal de la production de la pénicilline par *penicillium Chrysogenum* avant de lancer la fermentation réelle en mode Fed-batch.

Le logiciel de simulation de la fermentation offre une flexibilité à l'utilisateur, telle que la modification des paramètres et des conditions initiales et l'introduction des défauts qui affectent diverses variables d'entrée.

Cependant, cette prédiction permet de gagner du temps et du coût. La simulation informatique devrait également conduire à une meilleure compréhension des processus impliqués. Donc, il ne faut pas répéter la fermentation réelle à plusieurs reprises pour savoir quelles sont les conditions optimales pour obtenir une bonne production de pénicilline par *penicillium* dans les fermenteurs Fed –batch.

Nous pouvons proposer un nombre de perspectives, ces dernières peuvent venir compléter, améliorer, voire étendre ce modeste travail. Parmi ces perspectives, on peut citer :

- nous visons à proposer une simulation informatique de la production de la pénicilline par *penicillium Chrysogenum* en mode batch
- nous visons à proposer par la suite une simulation informatique de la production de la pénicilline par *penicillium Chrysogenum* en mode hybride batch et fed batch afin de profiter des avantages des deux modes.

Références bibliographiques

Abadie, J. (2017)'' Antibiotiques : de la résistance aux nouvelles thérapeutiques'' .Thèse de doctorat .Université Toulouse III PAUL SABATIER, Toulouse, France .

Atkinson, B., Mavituna , F. (1991).''Biochemical Engineering and Biotechnology Handbook'' . New York: Stockton Press.

Balsalobre, L., Blanco, A., Alarcón, T. (2019).''Beta lactams'',*Antibiotic Drug Resistance*,pp.57- 72.

Belattar, B. (2000). ''Simulation & modélisation''. Support de Cours. Département d'Informatique, faculté des sciences de l'ingénieur, Université de Batna (Algérie).

Beyanis, R. (2013). ''Un système d'évaluation du savoir faire application à l'algorithmique '' Université Baji -Mokhtar –Annaba, Algérie.

Bhattacharya S. (2010). ''The facts about penicillin allergy''.*J Adv Pharm Technol Res*,Vol.1,pp.11-7.

Botton , B., Breton, A., Pevre, M., Guy, P., Larpent J.P., Veau, P. (1985)''Moisissures utiles et nuisibles'',*Importance industrielle. Masson*, Paris, New-York, Barcelone, Milan, Mexico, Sao Paulo.

Bouchet, PH., Guignard, J L ., Villard J .(1999) .''Les champignons Mycologie fondamentales et appliqué Masson Paris''.

Bueno, E.M., Bilgen, B., Carrier, R.L., Barabino, G.A.(2004).''Increased rate of chondrocyte aggregation in a wavy-walled bioreactor''.*Biotechnology and bioengineering*, 88, 767-77.

Caffiau, S. (2006).'' Approche dirigée par les modèles pour la conception et la validation des applications interactives : une démarche basée sur la modélisation des tâches'' .Thèse pour de doctorat ,Ecole Nationale Supérieure De Mécanique et D'aérotechnique .

Canadian, P. (2005) .'' Penicilliumchrysogenum'', Bust MoldInc,[online]

Chaabani, A., Douadi, K. (2019).''Modélisation du processus de la traduction d'une séquence d'ADN naturelle et d'une séquence chimère en séquence protéique'' .mémoire de Master, Constantine .Algérie .

Christian,T .(2014). ''Bêtalactamine/Pénicilline''.Vocabulairemedical,[online]
<https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/293-beta-lactamine-penicilline>.

Clement , H .(2017).'' Instrumentation, modélisation et automatisation de fermenteurs

Clement , H.(2017).'' Instrumentation, modélisation et automatisation de fermenteurs

COHEN ,Y . (1997).'' Pharmacologie, MASSON éd'', *Paris France*, pp.359-364.

Conceição ,S .(2017) . ‘‘Model-Based Evolutionary Operation Design for Batch and Fed-Batch Antibiotic Production Bioprocésse ’’,*Intech Open*, [online]<https://www.intechopen.com/chapters/55817>.

David, W.-M.(2004). ‘‘ Bioinformatics: Sequence and genome analysis’’. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Demeyer, A., Jacob ,F., Jay M., Menguy G., Perrier J.(1982). ‘‘La conversion bioénergétique du rayonnement solaire et les biotechnologies’’, *Edition Technique & Documentation*, Paris, pp.187-212 .

Derek,W.,Valerie,G.(2021). ‘‘Penicillin’’,StatPearls[online]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/>

Desfarges, C., Larroche, C. and Gros, J.B. (1987). ‘‘Spore production of *Penicilliumroqueforti* by solid statefermentation: Stoichiometry, growth and sporulation behavior’’. *Biotechnology and bioengineering*, vol .29 ,pp.1050-1058.

Espinosa-Gongora C, Jessen LR, Kieler IN, Damborg P, Bjørnvad CR, Gudeta DD, Pires Dos Santos T, Sablier-Gallis F, Sayah-Jeanne S, Corbel T, Nevière A, Hugon P, Saint-Lu N, de Gunzburg J, Guardabassi L.(2020). ‘‘Impact of oral amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid treatment on bacterial diversity and β -lactam resistance in the canine faecal microbiota’’. *J AntimicrobChemother*,vol.75,pp.351-361.

Esther M. F. , Lucas M. , Abreu Ludwig H. , Pfenning J A.,Philippe P. (2009) . ‘‘Novel antimicrobial secondary metabolites from a *Penicillium*sp’’.*Isolated from Brazilian cerrado soil Electronic Journal of Biotechnology*, Vol.12,pp.0717-3458.

Fatima, S., Rasool, A., Sajjad, N., Bhat, E. A., Hanafiah, M. M., Mahboob, M. (2019). ‘‘Analysis and evaluation of penicillin production by using soil fungi’’.*Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, vol.21,pp. 101-330.

Faure, S. (2008). ‘‘ Les pénicillines’’. *Actual. Pharm* , vol .47,pp. 43–46 .

Fierro, F. (1995). ‘‘The penicillin biosynthetic gene cluster is amplified in tandem repeats linked by conserved hexanucleotide sequences’’,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,vol .92, 6200–6204 .

Fierro,F.,García-Estrada,C.Castillo,N.Rodríguez ,R.,Velasco-Conde,T.Francisco Martín ,J.(2006). ‘‘Transcriptional and bioinformatics analysis of the 58.6 kb DNA region amplified in tandem repeats containg the penicillinGene cluster in *Penicillium Chrysogenum*’’. *Fungal Genet.Biol* , vol .43, pp.618–629 .

Finnigan NA., Bashir, K.(2021). ‘‘Allergic Interstitial Nephritis’’StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island.

Fisher, JF., Mobashery, S. (2020). "Constructing and deconstructing the bacterial cell wall", *Protein Sci*, vol.29, pp.629-646.

Fleming, A.(1917). "On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to Their Use in the Isolation of B. influenzae" *Reviews of Infectious Diseases* 2,130p.

Fries, S., Glazomitsky, K., Woods, A., Forrest, G., Hsu, A., Olewinski, R., ...Chartrain, M. (2005). "Evaluation of disposable bioreactors" *Bioprocess International*, vol .3, PP.36–44.

Gascuel, O., Benas P., Brun C., Burnouf D.(2010). "Modélisation des systèmes biologiques, bioinformatique, Rapport de Conjoncture du Comité National de la Recherche Scientifique, pp.845-858.

Gaynes, R. (2017). "The discovery of penicillin-new insights after more than 75 years of clinical use" *Emerging Infectious Diseases*, vol.23, 849p.

Ingalls, R.G.(2008). "Introduction to simulation, Proceedings of the 2008 Winter Simulation Conference, School of Industrial Engineering and Management", 322 Engineering North, Oklahoma State University, Stillwater, OK 74078, U.S.A.

Gordon E, Mouz N, Duée E, Dideberg O.(2000). "The crystal structure of the penicillin-binding protein 2x from *Streptococcus pneumoniae* and its acyl-enzyme form: implication in drug resistance", *J Mol Biol*, vol.299, pp.477-85.

Gregory, P. H.(1973). "The Microbiology of the Atmosphere, 2nd ed., Leonard Hill, Aylesbury. Botton B, Breton A, Fevre M, Gauthier S, Guy PH, Larpent JP, Reymond P, Sanglier JJ, Vayssier Y et Veau P (1990)". *Moisissures utiles et nuisibles, importance industrielle. 2me Ed. Masson*, pp.426.

Grisales Palacio, V.H.(2007). "Modélisation et commande floues de type Takagi-Sugeno appliquées à un bioprocédé de traitement des eaux usées". Thèse de Doctorat, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Guibert, O. (2007). "L'analyse et conception des systèmes d'information (d'outils et modèles pour le génie logiciel), Cours, Département Informatique de l'IUT de l'Université Bordeaux 1"

Gutiérrez, S., Fierro, F., Casqueiro, J. & Martín, J.F. (1999). "Gene organization and plasticity of the beta-lactam genes in different filamentous fungi. Antonie v". *Leeuwenhoek*, vol.75, pp. 81–94

Ho, D.(1999). "Alexander Fleming". *Time*, Vol .153, pp.117-119.

Horé, T., Tanet, C. (1983). "Rey Dictionnaire historique de la langue française". Paris, p .8.

Houvenaeghel, M. (1992). “Les aminosides. in Antibiothérapie en réanimation et chirurgie”, *ArnetteBlackwell*, pp. 15-25.

Howard ,DH (2003).”Pathogenic Fungi in Humans and Animals”. *Marcel Dekker*, New York ,pp. 329-333.

Howard ,F .(2021) :”The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945”, Nobel Prize Outreach ,[online]<https://www.noprize.org/prizes/medicine/1945/florey/biographical/>

Hugues ,C.(2014).”Mise au point, optimisation et extrapolation de nouveaux procédés d’agitation et d’aération aux échelles 2L, 900L et 10m³ pour les souches D. Hansenii, s. Carnosus et P. Candidum. Alimentation et Nutrition”. Thèse de doctorat ,Université de Lorraine ,Français.

Jacques, H. (2021)”INFORMATIQUE - Principes ‘’, Encyclopædia Universalis. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/informatique-principes/>

Kardos, N., Demain , A. L. (2011).”Penicillin: The medicine with the greatest impact on therapeutic outcomes”. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol.92, pp. 677–687.

KIOUB, J.C. (2002)”L’usage des antibiotiques en milieu hospitalier”. Thèse de doctorat, Université de BAMAKO,BAMAKO.

Korichi, A. (2009) “TCAO et Simulation : Vers une plate-forme d’analyse et de conception de systèmes de production orientée groupe”, Thèse de doctorat de l’université el hadj Lakhdar , Batna.

Larpent ,J., Sanglier ,J. (1989) ; “Biotechnologie des antibiotiques”, *Maisson Paris milan Barcelone Mexico* page 20 -22,.

Larroche, C., Desfarges, C.,Gros, J.B.(1986).”Spore production of *Penicilliumroqueforti* by simulated state fermentation”. *Biotechnology letters*, vol.8, pp.453 – 456.

Laurent, N. (2012).”Bio-informatique et données biologiques””. www.lifl.fr/~noe/enseignement/m1-genpro/.../bioinfo_bio1-2x3.pdf.

Lewis, J. A., Anderson, N. (2018). “*Penicillium* antibiotic effect”.*The American Biology Teacher*,vol. 80, pp.530-535.

Manyri ,L.(2005).”Analyse automatique d’images de populations microbiennes ‘’.Thèse de Doctorat, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse, France.

Mchangama, I .(2007). “Conception et Developpement d’un logiciel de gestion commerciale” mémoire de mester,Mounnistir, Tunisie .

Mehdi, Z. ; Meziani ,F Z.(2018). “Automatisation du traducteur des séquences ADN en protéines”. Université des Frères Mentouri, Constantine, Algérie .

Michaela, H. ,Andreas ,E P. ,Christoph ,H ., Guenter ,A, Martina M.(2014), ‘‘Proteome Profiling Illustrated by a Large-Scale Fed-Batch Fermentation of *Penicillium Chrysogenum*’’, *Austriab Institute of Chemical Engineering*, Vienna University of Technology, Getreide markt ,vol .9-166, Vienna, Austria .

Montague, G., Morris, A., Wright, A., Aynsley , M., Ward, A. (1986).’’ Growth monitoring and control through computer-aided on-line mass balancing in fed-batch penicillin fermentation’’. *Canadian Journal of Chemical Engineering* 64, 567/580.

Moss, M. O. (1987). ‘‘Morphology and Physiology of *Penicillium* and *Acremonium*’’J. F. Peberdy (ed.) ,*Penicillium and Acremonium* ,pp 37-71 Springer. New York.

Mou, D.,Cooney, C. (1983).’’Modeling and adaptive control of fedbatch penicillin production’’.*Biotechnology and Bioengineering* 25, 225/255.

Ouzounis, C. et Valencia, A. (2003). ‘‘Early bioinformatics: the birth of a discipline-a personal view’’. *Bioinformatics*, vol. 19, n°17, pp. 2176-2190.

Pitt JI, Hocking AD (2009).’’Fungi and Food Spoilage.Springer’’, New York pp. 236-237.

Pitt, J.I.(1988).’’Laboratory guide to common *Penicillium* species’’, *Academia Press editor*, London.

Queinnec ,I.(2000). ‘‘Contribution à la commande de procédés biotechnologiques : application au traitement biologique de la pollution’’, Thèse de Doctorat, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Raphael , Y.(2019).’’ SUPPORT DE COURS DE GENIE LOGICIEL’’. Licence. RDC (BÉNI), Congo Kinshasa.

Samson, R.A.,Pitt, J.I. 1985.’’ Advances in *Penicillium* and *Aspergillus* Systematics’’.

Sean, D.-M. , Jessica, D.-T. et Russ ,B.- A.(2014).’’Bioinformatics .E.H. Short life , J.J. Cimino (eds.)’’, *Biomedical Informatics*, 695 DOI 10.1007/978-1-4471-4474-8_24, Springer- Verlag London.

Sharma, K.R.(2012).’’Design and operational key factors of bioreactor’’,*Biotech Articles*.

SID, K. (2014).’’ CLASSIFICATION ET PREDICTION EN BIOINFORMATIQUE : La découverte des biomarqueurs pour le diagnostic du cancer’’. UNIVERSITE LARBI BEN M’HIDI- OUM EL BOUAGHI .Algérie.

Sigl , C., Haas, H., Specht, T., Pfaller, K., Kürnsteiner, H., Zadra , I. (2011). ‘‘Among developmental regulators, StuA but not BrlA is essential for penicillin V production in *Penicillium chrysogenum*’’. *Applied and Environmental Microbiology*, vol.77, pp.972-982.

Sun, Y. (2005).“The discovery of penicillin”,*RIVIER ACADEMIC JOURNAL*, from <http://Users.wfu.edu/suny5/serendipity.htm>.

Thévenot, P. (2003).” De l'antibiogramme à la prescription” , *Editions BioMérieux* 136 p.

Toumi, H., Khadra H. (2009) .”Modélisation et identification paramétrique des processus de fermentation lactique”.Mémoire de Master, Université FerhatT Abbas, Sétif, Algérie.

Van den Berg, M.A., Westerlaken, I., Leeflang, C., Kerkman, R. et Bovenberg, R.A.L.(2007).”Functional characterization of the penicillin biosynthetic gene cluster of *Penicillium Chrysogenum* Wisconsin54–1255” .*Fungal Genet.Biol*,vol.44, 830–844 .

Vishwajeet , G. , Anil, P ., Shubham, J ., Poorva, S., Akshay ,B. , Akshay ,J. , Navnidhi ,C.(2018)” Designing of Fermenter and its utilization in food industries” , Department of Food Technology and Nutrition, Lovely Professional University, Punjab, [online] <https://www.preprints.org/manuscript/201808.0433/v1/download>.

YENDE ,R.(2019).“Cours de Génie Logiciel”, support de Cours à l’Institut Supérieur de Commerce en Première Licence RI & CSI.

Ziemons, S., Koutsantas, K., Becker, K., Dahlmann, T., Kück, U. (2017).”Penicillin production in industrial strain *Penicillium Chrysogenum* P2niaD18 is not dependent on the copy number of biosynthesis genes” . *BMC Biotechnology*, vol.17, pp.16.

Znidarsic, P. and Pavko, A. (2001).”The morphology of filamentous fungi in submerged cultivations as a bioprocess parameter” . *Food technol. Biotechnol*, vol .39 ,pp.237-252.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Mycologie et biotechnologie fongique

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Mycologie et biotechnologie Fongique

Afin d'attendre au résultat optimal avec des conditions idéales dans la fermentation naturelle, il faut la répéter plusieurs fois. Cela génère un gaspillage de produits et de temps (coût). De ce fait, il est nécessaire d'exploiter une technique d'estimation. La modélisation mathématique et son calcul via la simulation informatique sont considérés comme des techniques qui permettent de prédire le résultat optimal et les conditions idéales. Dans ce travail, nous proposons une simulation informatique d'une modélisation mathématique de la fermentation de penicillium pour produire la pénicilline. La comparaison entre les résultats de l'exécution de cette simulation et les résultats expérimentaux montre que la simulation informatique est un outil précieux pour développer des stratégies améliorées de contrôle pour la fermentation industrielle de lapenicilline en Fed batch par penicillium chrysogenum.

Mot clés : Modélisation mathématique, Simulation informatique, Pénicilline, Fed batch, Penicillium chrysogenum, Fermentation, Bioréacteur

Membre du jury :

Président du jury : M^{lle} Meziani . M (MCB- UFM Constantine).

Rapporteur : M^{lle} Djama O. (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : Mme Abdelaziz .W (MCB- UFM Constantine).

Présentée par : Hamdane Roumeïssa

Gridi Roumeïssa

Année universitaire : 2020-2021