

Proposition de CDD Post Doctorat

Durée 24 mois. Début Février 2011.

Sujet : *Modélisation des réponses microbiennes à des perturbations de l'environnement : application au développement d'outils de scale-up*
(Action Programme FUTUROL)

Contact : Dr Nathalie Gorret

Laboratoire d'Ingénierie des systèmes biologiques et procédés
Equipe de Génie Microbiologique
CNRS UMR 5504 - INRA UMR 792
Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse
135, Avenue de Ranguueil 31077 TOULOUSE cedex – France

Tel : +33 (0)5 61 55 94 44
Email : nathalie.gorret@insa-toulouse.fr

Le Laboratoire et l'Equipe d'accueil :

Le Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et Procédés, dirigé par N. Lindley, implanté sur le site de l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse, est une unité mixte de recherche, associée au CNRS (5504) et à l'INRA (792). Son activité de recherche est centrée sur la Microbiologie et la Biocatalyse industrielle et se décline suivant cinq mots clés : Microbiologie, Enzymologie, Bioréacteurs, Bioséparations et Bioprocédés. Ceci témoigne d'une volonté forte d'intégration des niveaux d'observations macroscopiques, microscopiques et moléculaires dans une démarche holistique de développement de bioprocédés mettant en synergie les méthodes et outils des sciences du vivant, de l'ingénieur et des biomathématiques. Le LISBP bénéficie des activités de trois plateformes

- Plate-forme Biopuces
- Plate-forme de Métabolomique et Fluxomique
- Plate-forme Ingénierie combinatoire et Criblage à haut-débit d'Enzymes Optimisées

Equipe de GENIE MICROBIOLOGIQUE : analyse systémique et innovation des procédés. **Resp. C. Molina-Jouve**

La thématique de l'équipe concerne l'étude des dynamiques et stœchiométries des réactions microbiennes afin d'identifier les processus limitant les performances des systèmes microbiens d'intérêt, en environnements extrêmes.

L'objectif des thèmes de recherche est de comprendre les interactions procédé-environnement-physiologie du microorganisme afin d'en déduire les conditions optimales de sa mise en œuvre.

L'expertise de l'équipe s'appuie sur la maîtrise et le développement d'outils et de méthodologies en adéquation avec ses objectifs scientifiques :

- une plate-forme d'expérimentation performante dans laquelle le fermenteur est l'outil d'investigation privilégié pour une recherche fondamentale en condition de cultures parfaitement maîtrisées et l'outil de production pour une recherche appliquée,
- le développement de logiciels d'acquisition et de traitement de données en ligne et hors ligne, et la qualification de capteurs,
- l'établissement de modèles stœchiométriques et dynamiques, le traitement statistique de l'information.

L'Equipe de Génie Microbiologique est fortement investie dans le domaine Biocarburant / Bioénergies / Chimie verte, considéré comme une base de réflexion générique avec la mise en œuvre de micro-organismes modèles dont les levures *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula glutinis*, *Yarrowia lipolytica*, *Candida Shehatae*.

L'unité et l'équipe partenaire :

Prof. P. Thonart

Université de Liège-Gembloux Agro-Bio Tech. Unité de bio-industries/CWBI. Passage des Déportés, 2. B-5030 Gembloux (Belgique).

Personne de contact : Dr Ir F. Delvigne (F.Delvigne@ulg.ac.be)

Le Centre Wallon de Biologie Industrielle (CWBI), représenté au sein de l'unité de bio-industries s'attache à l'étude et la mise au point de bioprocédés microbiens (bactéries, levures et moisissures) de la sélection de la souche microbienne jusqu'à sa mise en œuvre au niveau industriel. Pour atteindre ses objectifs, l'unité dispose de laboratoires spécialisés en microbiologie industrielle (analyses chromatographiques, techniques PCR, cytométrie en flux,...), mais également d'unités pilotes permettant d'obtenir des bioproduits à l'échelle du Kg. Le CWBI dispose de plusieurs lignes de fermentation (bioréacteurs instrumentés allant de 2 à 2000 litres) ainsi que de tous les appareils de downstream processing (atomisation, lyophilisation, lit fluidisé, évaporation, centrifugation, ultrafiltration microfiltration,...). Un des thèmes de recherche de l'unité s'inscrit donc dans le cadre d'une meilleure compréhension des phénomènes physico-biologiques se déroulant lors de l'extrapolation (scale-up) des bioprocédés. A cette fin, l'unité peut mettre en œuvre ses connaissances acquises dans le domaine de la modélisation hydrodynamique des bioréacteurs, de la mise au point de réacteurs scale-down et dans l'utilisation de biocapteurs GFP pour suivre le stress microbien en cours de procédé.

Le projet :

Les bioréacteurs de grandes dimensions sont le siège d'hétérogénéités issues des phénomènes de transfert (zones mortes, gradient locaux de concentrations en substrats, en produits...). Des écarts sont très souvent constatés entre les résultats établis sur pilote de laboratoire et les performances des bioréacteurs industriels. Un des facteurs clés du changement d'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle réside dans la maîtrise des phénomènes de transfert dont le mélange, qui impacte directement le comportement des microorganismes. Les phénomènes physiques interagissent avec le métabolisme microbien au niveau des cinétiques macroscopiques, des réactions enzymatiques intra-cellulaires (contrôle allostérique), voire des réactions au niveau des gènes (contrôle ARN messenger). En d'autres termes, lorsque des hétérogénéités de concentration, température, pression..., interviennent dans l'environnement du micro-organisme, elles peuvent orienter, réversiblement ou irréversiblement, le comportement du microorganisme ; il se crée alors une diversité d'états au sein de la population microbienne dont la réponse globale à l'échelle macroscopique se traduit en termes d'une dérive du procédé biotechnologique. Ces interactions doivent être identifiées et quantifiées afin de les maîtriser soit pour les favoriser soit pour les réduire en fonction de leurs impacts sur les performances des bioprocédés.

Depuis 2007, des études expérimentales ont été réalisées au LISBP dans le cadre du doctorat de S. Sunya pour quantifier la réponse microbienne aux échelles macroscopiques, microscopiques et moléculaires à différents stress simulant les hétérogénéités présentes dans les réacteurs de grande taille. Des outils expérimentaux originaux ont été développés et ils ont permis l'acquisition de données en conditions parfaitement maîtrisées sur des intervalles de temps minimum de 1s. De façon simultanée, l'unité de Bio-Industrie de l'Université de Liège - Gembloux Agro-Bio Tech a développé un modèle stochastique de mélange au sein des bioréacteurs en fonction des géométries, dimensions, et choix technologiques pour simuler la localisation et l'amplitude des hétérogénéités.

Il s'agit aujourd'hui de coupler les deux approches avec le développement d'un modèle hybride biologique et physique intégrant les dynamiques de réponse microbienne aux dynamiques de fluctuations de l'environnement observées dans les réacteurs de grande échelle. Le développement du modèle biologique (modèle cinétique et métabolique) sera réalisé au LISBP au sein de l'équipe de Génie Microbiologique sur la base des données expérimentales disponibles. Le développement du modèle hydrodynamique sera réalisé à l'Université de Liège-Gembloux dans l'unité de Bio-Industrie. Enfin, l'intégration des deux modèles se fera en collaboration entre les deux équipes de recherche.

Les retombées attendues sont

- l'amélioration des connaissances des interactions entre les phénomènes physiques et biologiques qui régissent les performances des bioréacteurs industriels
- le développement par déduction de nouveaux procédés performants
- le développement de nouveaux outils de scale-up.

Profil recherché : Niveau minimum requis Doctorat

Le (ou la) candidat (e) devra posséder
des solides connaissances et compétences en modélisation,
des connaissances en génie microbiologique et génie des procédés
une capacité à travailler en équipes en interdisciplinarité
le gout de l'organisation et de la communication

Déroulement du projet :

La localisation du candidat (e) sera répartie à raison de 18 mois au LISBP de l'INSA de Toulouse et
6 mois à l'Université de Liège-Gembloux Agro-Bio Tech. Unité de Bio-Industries. Gembloux (Belgique).