

Offre de thèse dans le cadre du projet ANR THERMOMIC (un cadre thermodynamique pour la modélisation de la croissance et de la communauté microbienne dynamique)

Version française

Aujourd'hui, la modélisation dynamique de la croissance microbienne ne repose que sur de nombreuses lois différentes phénoménologiques, qui ont été déduites de l'étude des cultures pures, les plus célèbres étant l'équation Monod (Monod, 1942). En fait, plus de 60 expressions différentes ont été proposées pour des applications biotechnologiques (Bastin & Dochain, 1990), la plupart d'entre elles s'inspirant des équations de Monod, Haldane ou Contois. Le choix d'une fonction ou d'une autre repose souvent sur l'expérience ou la formation de l'utilisateur alors même que ce choix peut changer radicalement le comportement qualitatif du modèle. Si ces modèles phénoménologiques sont utiles dans un certain nombre d'applications industrielles, le manque de connaissance des principes fondamentaux qui régissent la croissance microbienne limite fondamentalement notre capacité prédictive pour de nombreuses applications biotechnologiques ou pour l'analyse des systèmes environnementaux. Lors de l'étude des cultures microbiennes mixtes dans les processus biotechnologiques, plusieurs chercheurs ont proposé que la thermodynamique pourrait constituer un cadre approprié pour le développement de nouvelles approches permettant une meilleure compréhension des principes fondamentaux qui conditionnent la croissance microbienne (Bruce E. Rittmann & McCarty, 2001; Kleerebezem & Van Loosdrecht 2010; Rodriguez et al, 2008).

En utilisant ce principe, une théorie thermodynamique de la croissance microbienne a été proposée récemment (Desmond-Le Quemener & Bouchez, 2014). L'idée derrière le modèle est de lier les flux de substrat (croissance microbienne) à une force (densité d'énergie).

La thèse proposée vise à étudier les propriétés spécifiques d'un tel modèle par rapport aux connaissances existantes sur les modèles classiques de type bilans matières dont les propriétés principales sont résumées dans un certain nombre de livres comme "The theory of the chemostat: - Dynamics of Microbial Competition" de Smith et Waltman (2008). Dans le cadre de l'approche thermodynamique proposée, le modèle à analyser sera d'abord défini dépendant du(des) processus biologique(s) spécifique(s) à étudier (aérobie vs anaérobie). L'objectif ultime de la thèse est d'étudier comment les relations, comme les liens entre la biodiversité et le fonctionnement ou encore entre la biodiversité et les performances d'un écosystème microbien, sont affectées (quelles prédictions peuvent être faites et avec quelle précision) par le nouveau cadre de modélisation. Selon les compétences principales des candidats (génie microbiologique, génie des procédés, mathématiques appliquées, automatique), des approches analytiques ou numériques seront utilisées.

Références

- Bastin, G., Dochain, D. 1990. Chapter 1 – Dynamical models of bioreactors. in: On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors, (Eds.) G. Bastin, D. Dochain, Elsevier. Amsterdam, pp. 1-82.
- Desmond-Le Quemener, E., Bouchez, T. 2014. A thermodynamic theory of microbial growth. *Isme Journal*, 8(8), 1747-1751.
- Kleerebezem, R., Van Loosdrecht, M.C.M. 2010. A Generalized Method for Thermodynamic State Analysis of Environmental Systems. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 40(1), 1-54.
- Monod, J. 1942. *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*, Paris
- Rittmann, B.E., McCarty, P.L. 2001. *Environmental biotechnology: principles and applications*. McGraw-Hill, Boston.
- Rodriguez, J., Lema, J.M., Kleerebezem, R. 2008. Energy-based models for environmental biotechnology. *Trends in Biotechnology*, 26(7), 366-374.
- Desmond-Le Quemener, E., Bouchez, T. 2014. A thermodynamic theory of microbial growth. *Isme Journal*, 8(8), 1747-1751.
- Smith, H., Waltman, P. 2008. *The Theory of the Chemostat - Dynamics of Microbial Competition* Cambridge University Press, Cambridge.

PhD position within the framework of the THERMOMIC ANR project (A THERMOdynamic framework for modelling MICrobial growth and community dynamics)

English version

Today, the modelling of microbial dynamics only relies on many different phenomenological laws, that were inferred from the study of pure cultures, the most famous one being the Monod equation (Monod, 1942). In fact, more than 60 different expressions have been proposed for biotechnological applications (Bastin & Dochain, 1990), most of them relying on Monod, Haldane or Contois equations. The choice of one function or the other often relies on commodity reasons although it may dramatically change the qualitative behavior of the model. If such phenomenological models are useful in a number of industrial applications, the underlying lack of deeper understanding of the principles governing microbial growth fundamentally restricts our predictive capacity for many biotechnological applications or for the analysis of environmental systems. When studying mixed microbial cultures in biotechnological processes, several researchers have proposed that thermodynamics might constitute an appropriate framework for the development of new abstractions for a deeper understanding of principles underlying microbial growth (Bruce E. Rittmann & McCarty, 2001; Kleerebezem & Van Loosdrecht, 2010; Rodriguez et al., 2008).

Using such principle, a thermodynamic theory of microbial growth was recently proposed (Desmond-Le Quemener & Bouchez, 2014). The idea behind the model is to link substrate fluxes (microbial growth) to a force (energy density).

The proposed PhD thesis aims at investigating the specific properties of such a model with respect to the existing knowledge about “classical mass-balanced” models, which main properties are summarized in a number of books as “The Theory of the Chemostat : Dynamics of Microbial Competition” by Smith and Waltman (2008). Based on the existing thermodynamic framework, the model to be analyzed will first be precisely defined based on the specific biological process(es) to be investigated (aerobic vs anaerobic). The ultimate objective of the proposed PhD is to investigate how relationships like the links between biodiversity and functioning or still between biodiversity and performances are affected (what predictions can be done and with which accuracy) by the new modeling framework. Depending on the main qualifications of the student (biochemical engineering, chemical engineering, mathematics or automatic control), analytic mathematics or numerical approaches will be used preferentially.

References

- Bastin, G., Dochain, D. 1990. Chapter 1 – Dynamical models of bioreactors. in: On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors, (Eds.) G. Bastin, D. Dochain, Elsevier. Amsterdam, pp. 1-82.
- Desmond-Le Quemener, E., Bouchez, T. 2014. A thermodynamic theory of microbial growth. *Isme Journal*, 8(8), 1747-1751.
- Kleerebezem, R., Van Loosdrecht, M.C.M. 2010. A Generalized Method for Thermodynamic State Analysis of Environmental Systems. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 40(1), 1-54.
- Monod, J. 1942. *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*, Paris
- Rittmann, B.E., McCarty, P.L. 2001. *Environmental biotechnology: principles and applications*. McGraw-Hill, Boston.
- Rodriguez, J., Lema, J.M., Kleerebezem, R. 2008. Energy-based models for environmental biotechnology. *Trends in Biotechnology*, 26(7), 366-374.
- Desmond-Le Quemener, E., Bouchez, T. 2014. A thermodynamic theory of microbial growth. *Isme Journal*, 8(8), 1747-1751.
- Smith, H., Waltman, P. 2008. *The Theory of the Chemostat - Dynamics of Microbial Competition* Cambridge University Press, Cambridge.

Annexe : THERMOMIC project summary – Coordinator : Théodore Bouchez, IRSTEA Antony

Microbes are the most abundant living forms on earth and constitute "the microbial engines that drives earth biogeochemical cycles". To face current environmental challenges, it is becoming essential to better manage the natural recycling abilities of microbial communities to foster the emergence of appropriate ecosystems services. In this respect, residual organic waste streams can be considered as potential feedstocks that could be used for in microbial processes for the production of useful compounds (methane, hydrogen, organic molecules,...) through anaerobic digestion or future environmental biorefineries. To better design and optimize such processes, engineers need appropriate models stating explicitly the causal relationships between process design parameters, associated selective pressures, resulting microbial community structures and sustained functions.

Today however, the modelling of microbial dynamics only relies on many different phenomenological laws (Monod, Contois, Haldane,...). Being very useful in industrial biotechnological settings, where well-defined cultures are operated in confined processes, their use for modelling mixed cultures in open systems is more challenging and usually requires intensive parameter fitting on a narrow experimental domain. The lack of knowledge about the basic principles underlying microbial growth is limiting our predictive capacity for biotechnological applications. There is today a need for stating a generic set of theoretical principles, which could be challenged by experiments, and that could give rise to models featuring an increased predictive power for better managing microbial communities. This is precisely the goal of the THERMOMIC project.

For that, environmental engineers have provided us with interesting insights by studying microbial growth yields and energy balance in great details for many microorganisms. A generic method for deriving energy balances per unit of biomass formed has been established and validated using culture data from many different organisms, which allows the general calculation of growth stoichiometry. However, until recently, the link between thermodynamic balances and microbial growth dynamics was not understood.

We lately made a significant contribution in this direction. We proposed a thermodynamic theory of microbial growth by showing how systems constituted by microbes in contact with molecules could be likened to ensembles described by the laws of statistical physics. A growth equation was proposed, which links a flux (the growth of microbes) to a force (the energy density). Original prediction arose from the mathematical analyses of equations, that were found to be supported by experimental data. We today believe that this flux/force relationship between growth rate and energy could constitute the basis for a more generic framework for modelling microbial dynamics: this is the main working hypothesis of THERMOMIC project.

We therefore propose to combine skills in general and microbial ecology, statistical physics, applied mathematics and environmental engineering to (i) solidify the theoretical ground of thermodynamic growth models (WP1), (ii) to mathematically explore their characteristic features compared to current phenomenological approaches (WP2) and (iii) to assess their suitability for environmental engineering applications (WP3). The general THERMOMIC objective is to give rise to a comprehensive body of knowledge, relying on solid theoretical grounds, mathematically stated, supported by simulations and experiments, in order to renew our understanding of microbial dynamics and to propose new models featuring increased predictive abilities that could foster the emergence of sound engineering applications.

Informations générales

La durée du projet THERMOMIC est de 4 ans. Le projet initial prévoit le recrutement de l'étudiant à T0+6 mois, soit aux alentours du printemps 2017. Il n'y a pas de profil type du candidat recherché : il pourra aussi bien être ingénieur en génie des procédés, mathématiques appliquées, numéricien ou encore automaticien. Mais il pourra également être physicien avec une spécialité en thermodynamique et souhaiter contribuer davantage au développement du modèle. Bien que non obligatoire, un stage de master réalisé autour de questions liées aux écosystèmes microbiens ou des connaissances générales sur le vivant, sera apprécié. L'étudiant sera affecté au Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement de l'INRA, situé à Narbonne. Il sera intégré à l'équipe SAMI (Système, Analyse, Modélisation et Informatique) du laboratoire et sera inscrit dans l'école doctorale GAIA de l'Université de Montpellier (<https://gaia.umontpellier.fr/>) dont le LBE est équipe d'accueil. Il bénéficiera des compétences en modélisation des membres du LBE et notamment de celles d'Elie Desmond, l'un des principaux contributeurs à l'origine du modèle thermodynamique proposé et récemment recruté au LBE ainsi que de celles de tous les partenaires du projet dont Tewfik Sari et Alain Rapaport, respectivement mathématiciens à l'UMR ITAP et l'UMR MISTEA de Montpellier.

Contacts : - Jérôme Harmand, INRA, LBE, Narbonne : 04.68.42.51.59 – jerome.harmand@supagro.inra.fr

- Jean Philippe Steyer, INRA, LBE, Narbonne : 04.68.42.51.51 – jean-philippe.steyer@supagro.inra.fr

Le Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement (<http://www6.montpellier.inra.fr/narbonne>), unité propre de recherche de l'INRA rattachée aux départements Environnement et Agronomie et Microbiologie et Chaîne Alimentaire, mène des actions de recherche et développement autour du concept de bioraffinerie environnementale.

Le concept de bioraffinerie peut se définir comme une "industrie bio-intégrée, produisant à partir de la biomasse et d'une variété de technologies, à la fois des produits chimiques, des biocarburants, de l'énergie, des agro-matériaux et des aliments et ingrédients alimentaires". Lorsque la biomasse considérée est un résidu de l'activité humaine (industriel, agricole ou urbain), ce concept s'inscrit dans la bioraffinerie environnementale. C'est dans ce cadre que l'INRA-LBE conduit ses recherches avec comme objectifs d'imaginer, de mettre au point et d'optimiser des procédés biologiques sobres, performants, fiables et évolutifs autour de filières durables de valorisation et/ou traitement de ces différents résidus. Cela conduit à élargir les potentialités des procédés de dépollution car, en plus de réaliser un traitement de la pollution, ces procédés – et les écosystèmes associés – recèlent des fonctionnalités très riches en termes de valorisation des sous-produits et de services rendus pour la Bioéconomie. A titre d'exemple, si la digestion anaérobie, principale expertise de l'INRA-LBE, est perçue aujourd'hui comme un procédé produisant un biogaz riche en méthane, source de bioénergie, et un digestat valorisable agronomiquement, les procédés biologiques présentent d'autres applications potentielles (e.g., production de biohydrogène, de molécules plateformes pour la conception de produits biosourcés,...). Celles-ci sont dépendantes des sources multiples d'approvisionnement, selon un contexte territorial souvent contraint et subi. De plus, l'origine des substrats impose de garantir une innocuité environnementale et sanitaire des sous-produits (i.e. micropolluants, pathogènes) et ces aspects sont pleinement intégrés aux recherches de l'INRA-LBE.

Pour répondre à ces objectifs, la démarche de l'INRA-LBE consiste d'une part à optimiser les technologies existantes et d'autre part à explorer de nouvelles biomasses (e.g., micro-algues), à proposer de nouveaux systèmes de prétraitement et de caractérisation, à intégrer des procédés innovants (systèmes bio-électrochimiques) et à développer de nouveaux concepts (ingénieurs des écosystèmes, station d'épuration à énergie positive) en profitant des multiples compétences disciplinaires présentes: Ecologie Microbienne, Génie Microbiologique, Génie des Procédés et Mathématiques Appliquées.

L'INRA-LBE regroupe 36 agents : 14 scientifiques (incluant un maître de conférences de SupAgro Montpellier rattaché au laboratoire), 6 ingénieurs et 16 techniciens ayant tous une forte expertise autour de la digestion anaérobie grâce aux recherches menées depuis plus de 30 ans. L'INRA-LBE est en effet un des leaders mondiaux sur le sujet. Pour illustration, si l'on cherche dans l'ISI Web of Science™ (WoS) Core Collection les organisations publiant avec « anaerobic digestion » comme mot clé, l'INRA-LBE est classé premier en nombre cumulé d'articles publiés depuis 1975 (2,6% du total des 11 809 articles référencés et 11,4% des « most highly cited papers »). De plus, parmi les 100 auteurs les plus publiants sur le sujet, 8 appartiennent ou ont effectué l'essentiel de leur carrière à l'INRA-LBE.

De manière concomitante à cette recherche fondamentale, l'INRA-LBE a toujours été focalisé sur les développements socio-économiques. Pour preuve, l'INRA-LBE est aujourd'hui titulaire de 6 brevets et 11 licences de savoir-faire en lien avec des partenaires industriels. Au cours des 5 dernières années, l'INRA-LBE a publié 10% de ses articles scientifiques avec des partenaires industriels, a reçu le prix de l'Innovation POLLUTECH-ADEME en 2007, 2009, 2010, 2012 et 2013, a contribué à la création de 2 sociétés innovantes, et a hébergé 20 ingénieurs de 8 sociétés différentes pour des projets collaboratifs de long terme (durée supérieure à un an). De plus, un tiers des doctorants actuellement supervisés par les chercheurs de l'INRA-LBE sont financés par des industriels (bourses CIFRE) et 64 emplois sont aujourd'hui en activités dans l'industrie en lien direct avec les développements et les innovations de l'INRA-LBE autour de la digestion anaérobie.

Informations générales

Duration of the THERMOMIC project is 4 years. The PhD should start 6 months after the start of the project, i.e., in spring 2017. The PhD student will be based in the “Laboratoire de Biotechnologie de l’Environnement” of INRA in Narbonne. She/he will be part of the SAMI (System, Analysis, Modeling and Informatics) group and registered at the GAIA doctoral school in Montpellier (<https://gaia.umontpellier.fr/>). She/he will benefit from LBE’s expertise on bioprocess modeling, in particular from Elie Desmond, one of the main contributors to the thermodynamic model and recently recruited at LBE, and from all the partners of the THERMOMIC model among whom Tewfik Sari and Alain Rapaport, mathematicians from the UMR ITAP and UMR MISTEA in Montpellier.

No specific university background is requested for the candidate: she/he can have a master in chemical engineering, applied mathematics or physics but experience in management or modeling of microbial ecosystem will be appreciated.

Contacts : - Jérôme Harmand, INRA-LBE : +33 468.425.159 – jerome.harmand@supagro.inra.fr

- Jean Philippe Steyer, INRA- LBE : +33 468.425.151 – jean-philippe.steyer@supagro.inra.fr

The *Laboratoire de Biotechnologie de l’Environnement* (LBE) is a research laboratory located in Narbonne, South of France. It belongs to the French National Institute of Agronomic Research (INRA) and to the departments Environment and Agronomy (EA) and Microbiology and Food Chain (MICA). It comprises 36 permanent staff members: 14 scientists (including one associated assistant professor from the Agronomy School Montpellier SupAgro), 6 engineers and 16 technicians.

INRA-LBE has been working on the biological treatment and valorization of both liquid and solid waste for more than thirty years. INRA-LBE has become a world leader on anaerobic digestion, boasting an outstanding expertise in this field. Illustratively, in a search on the ISI Web of Science™ (WoS) Core Collection for organizations working on “anaerobic digestion”, the INRA-LBE is today ranked first for the cumulative number of scientific papers published since 1975 with a total of 2.62% of papers in the field (yearly ranked first 11 times during the last 15 years), and with 8 researchers among the 100 most publishing authors have worked or belong to the INRA-LBE. INRA-LBE has also published 11.4% of the “most highly cited papers” (top 1%) from the 11,809 references of the WoS on the subject. Moreover, a bibliometric survey covering the 2005-2013 period for the INRA’s Center of Montpellier, considering all scientific fields together (26 laboratories), showed that 4 among the 11 “hot papers” (top 0.1%) had been published by INRA-LBE.

In support of this fundamental research, an INRA-LBE team has been specifically dedicated to the developments of technology and innovation, thus highlighting a strong and long-standing concern for socio-economic impacts. As an illustration of successful transfer activity, INRA-LBE currently owns 6 patents and 11 unpatented licenses connected with know-how employed by industrial partners with exclusive licensing contracts. Over the last 5 years, INRA-LBE has co-authored 10% of its scientific papers with private companies, received the POLLUTEC-ADEME Innovation Award in 2007, 2009, 2010, 2012 and 2013, contributed to the creation of 2 start-ups and hosted 20 engineers from 8 companies for more than 1 year to conduct long term collaborative projects. Moreover, one third of the current PhD students supervised by researchers of INRA-LBE are paid by private companies while 64 jobs are currently both involved in industries and directly related to the scientific findings of INRA-LBE.