

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

UNIVERSITE CONSTANTINE 3



**FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES
DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE**

N° d'ordre :

Série :

Mémoire de Master

Filière : **Génie des Procédés**

Spécialité : **Génie pharmaceutique**

Intitulé

**SIMULATION PAR SUPER PRO DESIGNER®
ET OPTIMISATION D'UNE UNITE DE
PRODUCTION DE L-LYSINE PAR
*C.GLUTAMICUM***

Dirigé par :

✚ Mme. AMICHI Hayet

Présenté par :

✚ HAMPLAOUI Rayene Batoul

✚ KACEM Samah

✚ DJADOURI Nour Elhouda

Année universitaire 2015/2016

Session : juin

Sommaire

| | |
|---|----|
| Remerciement | |
| Dédicaces | |
| Liste des tableaux | |
| Liste des figures | |
| Abréviations | |
| Introduction générale..... | 1 |
| <i>Chapitre 1 : Synthèse Bibliographique</i> | |
| 1. Généralités sur les acides aminés..... | 3 |
| 1.1 Introduction..... | 3 |
| 1.2 Historique..... | 3 |
| 1.3 Structure des acides aminés..... | 3 |
| 1.4 Rôle des acides aminés..... | 5 |
| 1.5 Microorganismes producteurs d'acides aminés..... | 5 |
| 1.6 Procédés de production des acides aminés..... | 6 |
| 1.7 Production des acides aminés par fermentation directe..... | 6 |
| 1.8 Economie de production des acides aminés par fermentation..... | 7 |
| 1.9 Généralités sur la L-lysine..... | 8 |
| 1.9.1 Introduction de la L-lysine..... | 8 |
| 1.9.2 Propriétés de L-lysine..... | 9 |
| 1.10 Milieu de culture de L-lysine..... | 10 |
| 1.11 Amélioration des souches en vue de la surproduction des acides aminés..... | 11 |
| 1.12 Types de mutants utilisés pour la surproduction des acides aminés..... | 11 |
| 1.12.1 Les mutants auxotrophes..... | 11 |
| 1.12.2 Les mutants de régulation..... | 12 |
| 1.12.3 Les mutants auxotrophes de régulation..... | 12 |
| 1.13 États carence et symptômes..... | 13 |
| 1.14 Indication cliniques..... | 13 |
| 1.14.1 Herpès..... | 13 |
| 1.14.1. a Dosage..... | 13 |
| 1.14.2 Ostéoporose..... | 13 |
| 1.14.3 Angor : l'angine de poitrine..... | 13 |
| 1.15 Effets secondaires et de toxicité..... | 14 |
| 1.16 Mécanisme d'action..... | 14 |
| <i>Chapitre 2 : Description du procédé et Elaboration du flowsheet</i> | |
| 2.1 Introduction..... | 15 |
| 2.2 Production de la L-lysine..... | 15 |
| 2.2.1 Calcul charges..... | 18 |
| 2.2.1.a Charges du milieu de culture..... | 18 |
| 2.2.1.b Charges de l'eau..... | 19 |
| 2.2.1.c Charges du HCl..... | 21 |
| 2.2.1.d Charges de la biomasse..... | 21 |

| | | |
|--|---|----|
| 2.2.2 | Procédé de simulation..... | 23 |
| 2.2.2.a | Introduction sur super pro designer..... | 23 |
| 2.2.2.b | Description du procédé..... | 24 |
| 2.2.2.c | Flowsheet..... | 26 |
| Chapitre 3 : Résultats et Discussions | | |
| 3.1 | Résultats de la simulation..... | 28 |
| Chapitre 4 : Simulation et Optimisation | | |
| 4.1 | Introduction..... | 35 |
| 4.2 | Définition de la simulation..... | 35 |
| 4.3 | Objectif de la simulation..... | 35 |
| 4.4 | Présentation des plans d'expériences..... | 35 |
| 4.4.1 | Plan de criblage (plan factoriel)..... | 36 |
| 4.4.1.a | Explication de l'étude..... | 36 |
| 4.4.1.b | Plan d'expérience..... | 38 |
| 4.4.1.c | Analyse du plan factoriel..... | 39 |
| 4.4.1.d | Analyse statistique des résultats..... | 41 |
| 4.4.1.e | Interprétation graphique des résultats..... | 44 |
| 4.4.2 | Plan de surface de réponse (Box-Behnken)..... | 46 |
| 4.4.2.a | Explication de l'étude..... | 47 |
| 4.4.2.b | Plan d'expérience..... | 49 |
| 4.4.2.c | Analyse du plan Box-Behnken..... | 49 |
| 4.4.2.d | Analyse statistique des résultats..... | 51 |
| 4.4.2.e | Interprétation graphique des résultats..... | 53 |
| 4.4.3 | Plan de mélange..... | 56 |
| 4.4.3.a | Contrainte fondamentale des mélanges..... | 56 |
| 4.4.3.b | types des bornes..... | 57 |
| 4.4.3.c | Plan d'expérience..... | 59 |
| 4.4.3.d | Analyse du plan de mélange..... | 60 |
| 4.4.3.e | Analyse statistique des résultats..... | 61 |
| 4.4.3.f | Interprétation graphique des résultats..... | 62 |
| 4.1 | Optimisation..... | 65 |
| 4.1.1 | Avant l'optimisation..... | 65 |
| 4.1.2 | Optimisation d'HCl..... | 66 |
| 4.1.2.a | Cristalliser 1..... | 66 |
| 4.1.2.b | Cristalliser 2..... | 67 |
| | Conclusion..... | 69 |
| | Bibliographie..... | 71 |
| | Annexe..... | 73 |

Liste Des Tableaux

Chapitre 1

| | | |
|--------------------|---|---|
| Tableau 1.1 | Acides aminés indispensables..... | 4 |
| Tableau 1.2 | Production mondiale des principaux acides aminés et les méthodes de leur production. | 7 |
| Tableau 1.3 | Production mondiale (en tonnes) d'acides aminés par fermentation en 2007, 2011 et les perspectives en 2015..... | 8 |

Chapitre 2

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tableau 2.1 | Coefficients stœchiométriques molaires de la réaction de fermentation..... | 16 |
| Tableau 2.2 | Paramètres du modèle dynamique de la fermentation de L-lysine..... | 17 |
| Tableau 2.3 | Charges entrantes du substrat et nutriments..... | 19 |
| Tableau 2.4 | Charge entrantes de l'eau..... | 21 |
| Tableau 2.5 | Charges entrantes du HCl..... | 21 |
| Tableau 2.6 | Nomenclature des équipements..... | 27 |

Chapitre 3

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tableau 3.1 | Ensemble de données de processus..... | 28 |
| Tableau 3.2 | Matériaux en vrac (Processus entier)..... | 29 |
| Tableau 3.3 | Demande des agents de transfert de chaleur..... | 29 |
| Tableau 3.4 | Généralité sur la réaction..... | 30 |
| Tableau 3.5 | Coût des équipements majeurs (prix de 2016). | 31 |
| Tableau 3.6 | Charges d'HCl..... | 32 |

Chapitre 4

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tableau 4.1 | Domaine d'étude du plan factoriel..... | 37 |
| Tableau 4.2 | Matrice d'expériences du plan factoriel..... | 38 |
| Tableau 4.3 | Feuille de travail du plan factoriel par Minitab..... | 38 |

المخلص:

تتعلق هذه الدراسة بإنتاج الحمض الأميني (ليزين) بواسطة بكتيريا كوريني بكتيري باستعمال برنامج سوبر برو ديزاينر. يتمثل الهدف الرئيسي في البحث عن آثار المعايير الأساسية وهي: جلوكوز، ثريونين والكتلة الحيوية على مردود إنتاج ليزين. وقد تم تطبيق التصاميم التجريبية الثلاث (نموذج العوامل، نموذج الاستجابة السطحية، نموذج الخلط) من أجل تقييم النتائج المتحصل عليها وتحديد الظروف المثلى. لوحظ أن أفضل قيمة لكمية الليزين هي 122.12 كيلو غرام في الكمية المعدة، سجلت عند كمية جلوكوز 334.7 كيلو غرام في الكمية المعدة وكمية لثريونين 1.55 كيلو غرام في الكمية المعدة وكمية للكتلة الحيوية 9.74 كيلو غرام في الكمية المعدة. وتم تطبيق أيضا الطريقة الكلاسيكية لتحديد القيمة المثلى لحمض الهيدروكلوريك من أجل إيجاد أفضل مردود لليزين بأقل تكلفة. فتبين أن النتائج المتحصل عليها خلال جميع التجارب تتوافق مع بعض نتائج البحوث المدونة في المراجع.

الكلمات المفتاحية:

كوريني بكتيري، جلوكوز، ليزين، سوبربروديزاينر، تصميم التجارب، تحديد القيمة المثلى/ كمية الحركة، ليزين.

Résumé:

Cette étude consiste à étudier la cinétique de production d'un acide aminé (L-lysine) par *Corynebacterium glutamicum* en utilisant le logiciel SuperPro Désigner®. L'objectif principal est d'investiguer l'effet des paramètres à savoir : le glucose ; la thréonine et la biomasse sur le rendement de production de L-lysine. Les trois plans d'expériences : le plan factoriel ; surface de réponse et plan de mélange ont été appliqués pour évaluer les résultats obtenus et déterminer les conditions optimales. La quantité maximale de lysine égale à 122.12 Kg/batch, a été obtenue avec une quantité de glucose de 334.7 Kg/batch, une quantité de thréonine de 1.55 Kg/batch et une quantité de biomasse de 9.74 Kg/batch. La méthode classique d'optimisation a été appliquée aussi sur l'HCl pour trouver un meilleur rendement de L-lysine avec un coût minimum. Les résultats ont été en bon accord avec ceux rapportés dans la littérature.

Mots clés :

Cinétique, *Corynebacterium glutamicum*, glucose, L-lysine, Super Pro Désigner®, plans d'expériences, optimisation, quantité de lysine.