

Modélisation des régulations du métabolisme des acides aminés chez le porc

P. A. LOVATTO, D. SAUVANT

Institut National de la Recherche Agronomique, Laboratoire de Nutrition et Alimentation, I.N.A.P.G., 16, rue Claude Bernard, 75231 Paris Cedex 05

Modélisation des régulations du métabolisme des acides aminés chez le porc

Des régulations théoriques du métabolisme des acides aminés chez le porc en croissance (25 à 140 kg/PV) ont été intégrées dans un modèle mathématique de façon à traduire la cinétique sanguine et tissulaire des métabolites. La structure du modèle comprend deux compartiments principaux : tissulaire et plasmatique. Les tissus correspondent à deux sous-compartiments, lipidique et protéique, ce dernier étant subdivisé en 6 sous-ensembles constitués par des acides aminés (AA) individuels (lysine, thréonine, tryptophane) ou poolés (méthionine + cystine, autres essentiels, non essentiels). Le compartiment plasmatique comprend 7 sous-compartiments, les AA précédemment évoqués et des chaînes carbonées principalement représentées par le glucose. Les compartiments plasmatiques présentent des flux d'échange permanents avec leurs correspondants tissulaires. Les régulations d'homéorhèse contrôlent l'évolution des taux fractionnaires d'anabolisme et de catabolisme des tissus. Les régulations d'homéostasie contrôlent le maintien des concentrations des nutriments circulants. L'évolution corporelle contrôlée par homéorhèse, traduite par les dépôts protéique et lipidique, fournit des résultats dans la moyenne des données de la littérature. Une baisse de teneur de lysine de l'aliment induit des modifications des flux métaboliques en faveur du dépôt lipidique et au détriment du dépôt protéique. Malgré sa simplicité, ce modèle « minimal » est capable de simuler de façon plutôt réaliste les principaux flux métaboliques pendant la croissance et dans une situation de carence en lysine.

Modelling regulations of amino acid metabolism in pig

Theoretical regulations of the metabolism of amino acids (AA) in growing pigs (25 to 140 kg live weight) were integrated into a mathematical model. The target was to simulate plasmatic and tissular kinetics of these metabolites. The basic structure of the model consisted in two major compartments : body lipids and proteins. The last one was subdivided into 6 elements corresponding to individual (lysine, threonin, tryptophane) or pooled AA (methionine + cystine, other essential AA, non essential AA). The plasma included 7 compartments : the already cited AA ones and the pooled molecules of carbon chain, mainly glucose. The plasmatic compartments are exchanging continuously with their corresponding tissular ones. The homeorhetic regulations controlled the kinetic of fractional rates of tissular anabolism and catabolism. The homeostatic control was targeted to maintain circulating nutrients around their set values. The body proteic and lipidic growth controlled by homeorhesis provide simulated data within the range of the published data. A decrease of the diet lysine content induced alterations of the metabolic flow partition with an increased gain of lipids and a loss of proteins. Therefore despite its simplicity this « minimal » model was able to simulate fairly realistically the major metabolic flows during growth and under shortage of lysine.

INTRODUCTION

Il est maintenant admis que l'alimentation animale vit actuellement une évolution conceptuelle majeure (SAUVANT, 1992). Pratiquement, cela signifie que, d'une situation dans laquelle les régimes alimentaires étaient formulés pour couvrir les besoins nutritionnels déterminés par le potentiel de performances, il est nécessaire d'aboutir à une nouvelle situation dans laquelle la formulation se fait en fonction des différentes réponses des animaux à leur régime alimentaire. Ces réponses sont évaluées en terme d'efficacité zootechnique, de qualité des produits, d'impact sur l'environnement, sur le comportement, le bien être et la santé des animaux. Cette évolution entraîne un certain nombre de conséquences majeures vis-à-vis des systèmes d'unités d'alimentation et des programmes de recherche en matière de nutrition appliquée. En particulier, il est admis que les systèmes classiques d'unités d'alimentation doivent évoluer pour laisser la place à de nouveaux systèmes intégrés au sein de modèles de réponses multiples des animaux à leurs régimes (SAUVANT et coll., 1995).

La production porcine n'échappe pas à cette évolution, sachant que dans ce domaine, des travaux de modélisation ont été conduits depuis près de 25 ans (WHITTEMORE et FAWCETT, 1974). Les modèles originaux s'appuyaient sur des lois empiriques moyennes, en particulier pour définir le processus de croissance, et compte tenu de leur faible degré d'agrégation, ils n'étaient pas à même d'intégrer les données récentes de la recherche. Actuellement, il est donc nécessaire de faire évoluer les travaux de modélisation vers des modèles plus mécanistes, c'est à dire plus proches de ces données récentes. Une approche de ce type a déjà été proposée pour la truie par PETTIGREW et coll. (1992). D'autre part, BASTIANELLI et coll. (1996) ont proposé un modèle mécaniste de la digestion du porc. L'objectif du présent travail est de prolonger ce modèle de digestion par un modèle du métabolisme applicable aux animaux monogastriques en croissance, en particulier aux porcs. Un des problèmes majeurs soulevé par la modélisation des métabolismes concerne la façon de représenter les régulations des flux métaboliques (BASTIANELLI et SAUVANT, 1997). C'est cet aspect qui fait l'objet de cette communication.

1. LA CONSTRUCTION DU MODÈLE

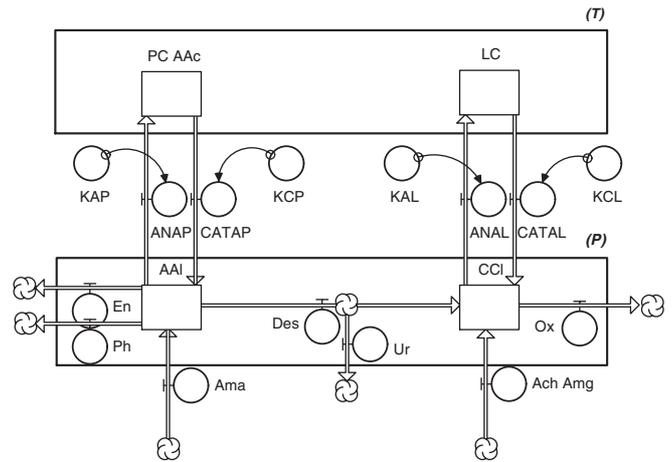
1.1. Nature du modèle utilisé

Dans ce travail, l'organisme est considéré comme un système contrôlé à compartiments dont les flux de transfert sont régulés par un ou plusieurs centres de décision ainsi que par des régulations locales. La représentation mathématique de l'évolution dans le temps de la taille des compartiments se fait sous forme d'équations différentielles dynamiques et déterministes. Ces équations différentielles sont intégrées de façon numérique.

1.2. Structure du modèle

Le système considéré comprend deux compartiments tissulaires majeurs constitués par les protéines (PC) et les lipides

Figure 1 - Diagramme du modèle



Compartiments tissulaire (T) et plasmatique (P) ; protéines (PC) et lipides (LC) corporels ; acides aminés de constitution et libres (AAc/l) ; chaînes carbonées (CCI). Flux d'anabolisme (ANAP) et de catabolisme protéique (CATAP) ; flux d'anabolisme (ANAL) et de catabolisme lipidique (CATAL) ; flux d'AA pour l'entretien (En) ; flux d'AA pour les phanères (Ph) ; urée (Ur) ; oxydation des CCI (Ox) ; désamination (Des). Matière azotée (Ama), carbohydrates (Ach) et matières grasses (Amg) de l'aliment ; taux fractionnaires d'anabolisme (KAP) et de catabolisme protéique (KCP) ; taux fractionnaires d'anabolisme (KAL) et de catabolisme lipidique (KCL)

(LC) corporels. Il intègre en outre 7 compartiments métaboliques. Ceux-ci correspondent à 6 acides aminés (AA), ou pool d'AA, (lysine, méthionine + cystine, thréonine, tryptophane, autres acides aminés essentiels et acides aminés non essentiels). Ces compartiments métaboliques sont considérés au niveau plasmatique (AA libres) ainsi qu'au niveau des tissus protéiques, sous forme d'AA de constitution. Un autre compartiment métabolique concerne l'ensemble des molécules ou chaînes carbonées (CC), il représente principalement le glucose.

Les compartiments plasmatiques sont en échange mutuels et permanents avec les compartiments tissulaires correspondants, ils reçoivent par ailleurs des flux d'entrée issus de la digestion du régime alimentaire. Au niveau du plasma, les acides aminés peuvent être désaminés pour être transformés en chaînes carbonées. Ils sont également impliqués au niveau des pertes protéiques endogènes et par les phanères. D'autre part, les chaînes carbonées peuvent être oxydées par les voies oxydatives classiques. La figure 1 représente la structure de base du système considéré.

1.3. Les régulations des flux métaboliques

Les flux métaboliques issus du régime alimentaire ingéré sont calculés à partir de valeurs moyennes de la digestibilité iléale des acides aminés et des autres molécules carbonées.

Le problème majeur abordé concerne à la représentation des régulations internes de l'organisme. À ce propos, il convient de rappeler que deux grands types de régulation endogène interviennent sur ces flux. Il s'agit d'une part des régulations d'homéorhèse, celles-ci traduisent directement des actions du génome, elles ont comme finalité la pérennité de l'espèce animale considérée. Ces régulations sont très importantes d'un point de vue zootechnique car elles déterminent les fonctions de reproduction, de lactation et de croissance.

D'autre part, des régulations d'homéostasie ont pour objectif d'assurer la survie de l'être vivant considéré face aux perturbations de son milieu environnant dont fait partie l'alimentation.

Pour la représentation des régulations d'homéostasie, nous avons considéré que le processus de croissance des compartiments tissulaires était « programmé » et généré à travers une évolution, selon une loi exponentielle décroissante du temps, des taux fractionnaires d'anabolisme (k_a) et de catabolisme (k_c). Par exemple, pour l'anabolisme l'expression est :

$$k_a = k_{aa} + k_{ai}.e^{-ca.t}$$

Ce mode d'expression suppose un taux fractionnaire initial ($k_{aa} + k_{ai}$) qui diminue selon un processus de premier ordre d'un taux relatif de ca /jour jusqu'à un taux atteint au stade adulte (k_{aa}). Les taux k_a sont supérieurs aux taux k_c ; k_a et k_c convergent asymptotiquement vers une valeur égale. Par exemple, dans le cas du tissu protéique, nous nous sommes appuyés sur les équations suivantes :

$$k_a = 0.03 + 0.074.e^{-0.022.t}$$

$$k_c = 0.03 + 0.056.e^{-0.035.t}$$

Ce type d'évolution a été plusieurs fois observé in vivo (SIMON, 1988 ; POMAR et coll., 1991 ; KNAP et SCHRAMA, 1996), son principe a d'autre part déjà été intégré dans des approches modélisatrices par DANFAER (1991).

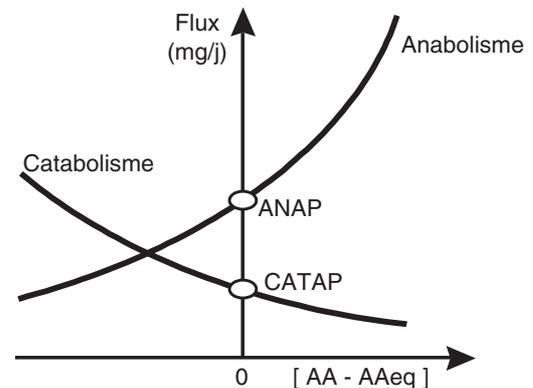
Ces taux d'anabolisme et de catabolisme sont intégrés au sein d'équations différentielles dynamiques dont les flux d'anabolisme et de catabolisme suivent des lois d'action de masse (ou processus du 1er ordre) du compartiment PC (ou LC).

$$\frac{dT}{dt} = k_a \cdot PC - k_c \cdot PC$$

Les régulations d'homéostasie ont été d'abord appliquées aux métabolites circulants. L'objectif est le maintien de leur concentration dans des zones peu variables autour de valeurs cohérentes avec ce que nous a fourni la littérature. Pour aboutir à ce principe d'homéostasie, nous avons cherché à appliquer le principe simple de « la bille placée dans une gouttière ». Plus concrètement, pour un métabolite donné, le flux anabolique a été considéré comme une fonction exponentielle positive de la concentration du métabolite dans le sang. Plus exactement, c'est la différence entre la concentration observée et celle de la valeur d'équilibre qui est utilisée comme variable motrice (figure 2). La valeur y de cette fonction pour $x = 0$ correspond à la valeur du flux anabolique déterminé par les régulations d'homéostasie (cf ci-dessus). Pour la représentation du flux catabolique, il a été adopté de façon « symétrique » par rapport au principe précédent, une fonction exponentielle négative avec comme ordonnée pour, $x = 0$, la valeur du flux catabolique induite par les régulations d'homéostasie (figure 2). Cette figure concrétise bien le fait que ces 2 fonctions exponentielles créent ainsi un « couple de rappel » qui tendent à contrôler les flux anaboliques et cataboliques de manière à se rapprocher le plus possible de la concentration d'équilibre et des valeurs déterminées par les régulations d'homéostasie.

D'autres principes de régulation homéostatique ont été appliqués. Il s'agit en particulier du contrôle du flux oxydatif des acides aminés libres. Il a été supposé que ce flux dépendait, suivant d'une loi d'action de masse, de la concentration du pool des acides aminés libres. Le principe d'une telle relation a déjà été observé expérimentalement, en particulier chez le porc (SÈVE et BALLÈVRE, 1991). En outre, il a été supposé que ce processus oxydatif s'adressait de façon randomisée aux différents acides aminés au prorata de leurs proportions respectives circulantes. En pratique, ce principe de randomisation n'a pas été confirmé, au contraire les travaux de SÈVE et coll. (1995) laissent supposer l'existence d'une certaine adaptation du processus oxydatif au degré de disponibilité des différents AA. L'azote libéré par ce processus est considéré être entièrement transformé en urée et rejeté par la voie urinaire.

Figure 2 - Principe de la régulation d'homéostasie appliqué aux métabolites circulants



Anabolisme protéique (ANAP) et catabolisme protéique (CATAP) sous régulation d'homéostasie

Le principe de la loi d'action de masse a également été appliqué à l'oxydation des chaînes carbonées circulantes.

1.4. L'articulation entre les principales « forces motrices » des flux métaboliques

Il a été considéré qu'au niveau d'un organisme vivant, tel que le porc en croissance, il y avait une concurrence potentielle entre deux principaux systèmes de contrôle, ceux gérés par les régulations d'homéostasie et ceux gérés par l'alimentation. De manière à pouvoir considérer de façon séparée mais aussi combinée ces deux grandes voies de contrôle, il a été décidé de diviser le modèle général en deux sous modèles principaux :

- Le « sous modèle d'homéostasie » dans lequel le pilote unique est constitué par les régulations d'homéostasie telles qu'elles ont été décrites plus haut. Ces régulations, qui expriment la réalisation du potentiel de croissance de l'animal, entraînent des besoins en nutriments qui sont quantifiés puis traduits en besoins alimentaires puis en quantités d'aliments ingérés dont on connaît les concentrations en éléments nutritifs disponibles de manière à pouvoir couvrir ces besoins.

- Le « sous modèle nutritionnel » dans lequel il est possible de faire varier les apports alimentaires par rapport au sous-modèle précédent (quantités d'aliments offerts, concentration en énergie du régime, teneur en acides aminés du régime...). Les variations des flux entrants de nutriments, en particulier des acides aminés, induisent en cas de carence des modifications du flux de dépôt de l'acide aminé correspondant et par voie de conséquence de l'ensemble des protéines considérées puisque le dépôt protéique est supposé présenter une composition constante en acides aminés.

Chaque simulation est donc conduite simultanément en double, ce qui permet de voir si l'apport alimentaire considéré modifie ou pas la réponse zootechnique de l'animal par rapport à celle qui était envisagée compte tenu de son potentiel de croissance.

1.5. Conduite des simulations

Les simulations ont été conduites avec un pas de temps relativement court (0,001 jour) de manière à pouvoir prendre en compte les régulations d'homéostasie. La simulation prend en

compte les phases de croissance et finition d'un porc de 25 kg de poids initial jusqu'à des poids mesurés jusqu'à 130 jours. L'intégration est effectuée à l'aide du logiciel DYNAMO (PUGH-ROBERTS, 1986) et selon la méthode à pas constant d'Euler.

2. VALIDATION

Deux phases de validation sont présentées dans cette partie, la première a pour objectif d'évaluer la capacité du modèle à simuler l'évolution corporelle globale et la concentration en nutriments circulants chez un porc en croissance, la seconde a pour but d'examiner le réalisme des résultats obtenus lorsque l'on induit un phénomène de carence en lysine chez le porc en croissance. Dans les deux cas, les données simulées sont comparées graphiquement à des données publiées dans la littérature pour des contextes comparables.

Phase 1 : les figures 3, 4 et 5 indiquent les valeurs de gain de poids vif, gain de poids protéique et gain de poids lipidique obtenus par simulation. Par rapport aux données de la littérature, le modèle est relativement cohérent vis-à-vis de

Figure 3 - Simulation du gain de poids sous homérophèse : comparaison aux résultats de la littérature (1)

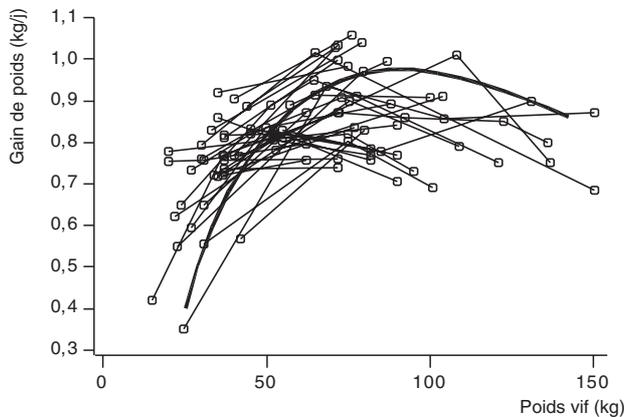


Figure 4 - Simulation du dépôt protéique sous homérophèse : comparaison aux résultats de la littérature (1)

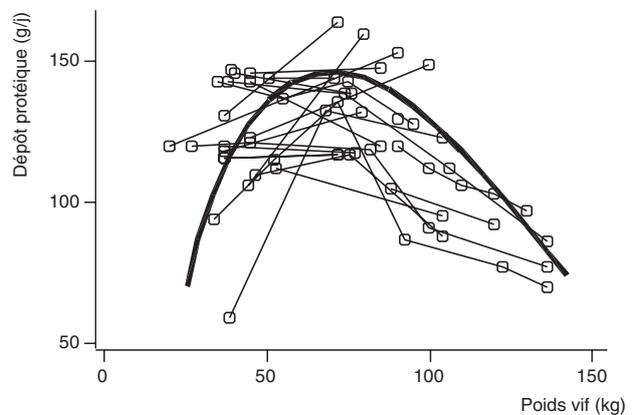


Figure 5 - Simulation du gain lipidique sous homérophèse : comparaison aux résultats de la littérature (1)

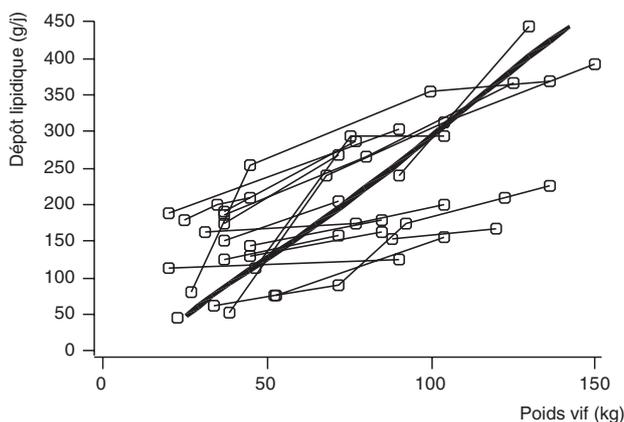
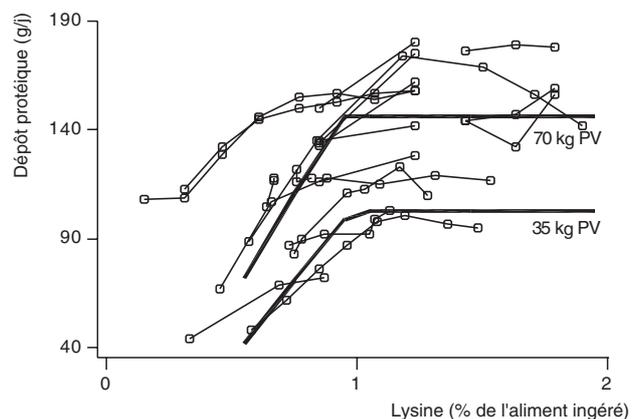
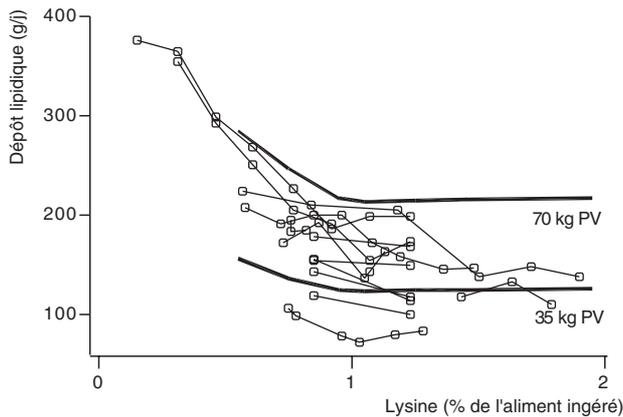


Figure 6 - Simulation du dépôt protéique en carence en lysine : comparaison aux résultats de la littérature (1)



(1) Les auteurs tiennent la liste des références à disposition

Figure 7 - Simulation du dépôt lipidique en carence en lysine : comparaison aux résultats de la littérature (1)



(1) Les auteurs tiennent la liste des références à disposition

l'évolution globale des tissus. En outre, il tend à se situer à l'intérieur de l'étendue des données qui ont pu être publiées. Ces figures montrent au passage qu'il y a des variations importantes d'une référence à l'autre sur les critères considérés, ce résultat n'est pas étonnant compte tenu en particulier des variations génotypiques importantes entre les animaux utilisés d'un essai à l'autre.

Phase 2 : le modèle a été soumis à une variation de la teneur en lysine de l'aliment (0,55 à 2 %) pendant toute la période de simulation. Les effets de ces apports différents sur les dépôts protéique et lipidique ont été mesurés à 35 et 70 kg de poids vif (PV). Le modèle répond d'une façon globalement cohérente lorsque l'on considère le gain protéique (figure 6) et lipidique (figure 7). Il est en particulier intéressant de constater son aptitude à endiguer vers le tissu lipidique l'excès de chaînes carbo-

nées issues de la désamination du surplus des acides aminés des régimes carencés.

3. DISCUSSION ET CONCLUSION

Le modèle présenté constitue un « modèle minimal », c'est-à-dire contenant le minimum d'informations de manière à pouvoir déboucher sur des résultats cohérents avec la réalité. Malgré une structure et une fonctionnalité très simple, voire simpliste, le modèle est capable d'aboutir à des comportements réalistes des flux métaboliques pendant la croissance et dans une situation de carence en acides aminés. Il peut de ce fait être utilisé pour calculer des évolutions de besoins nutritifs ou pour envisager l'impact d'une situation de carence en un ou plusieurs acides aminés essentiels sur la croissance et la composition corporelle. Tel qu'il est, le modèle devra subir d'autres validations, en outre il présente des limites importantes parmi lesquelles il convient en particulier de citer

- son incapacité à intégrer les différents géotypes existants par le biais de valeurs spécifiques des paramètres du système d'homéorhèse (cf. plus haut).
- son incapacité à intégrer le fait que l'apport d'énergie peut être un facteur limitant de la croissance protéique du porc.
- Son incapacité à traduire des phénomènes de croissance compensatrice. A ce propos, on peut cependant penser que le principe de la double simulation a notamment pour but de prendre en compte relativement facilement une « force de rappel » du sous système d'homéorhèse sur le sous système nutritionnel de manière à permettre une croissance compensatrice.

Ces aspects seront intégrés dans la prochaine version du travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BASTIANELLI D., SAUVANT D., 1997. Liv. Prod. Sci., 51, 97-107.
- BASTIANELLI D., SAUVANT D., RÉRAT A., 1996. J. Anim. Sci., 74, 1873-1887.
- DANFAER, A., 1991., Livest. Prod. Sci., 27, 1-18.
- KNAP P.W., SCHRAMA J.W., 1996. Anim. Sci., 63, 533-547.
- PETTIGREW J.E., GILL M., FRANCE J., CLOSE W.H., 1992. J. Anim. Sci., 70, 3742-3761.
- POMAR C., HARRIS D. L., MINVIELLE F., 1991. J. Anim. Sci. 69, 1468.
- PUGH-ROBERTS J. M., 1986. Professional Dynamo Plus. Reference manual. Pugh-Roberts Associates, Cambridge, MA.
- SAUVANT D., 1992. Repr. Nutr. Dev. 32, 217-230.
- SAUVANT D., BASTIANELLI D., VAN MILGEN J., 1995. Journées Rech. Porcine en France, 27, 237-244.
- SÈVE B., BALLÈVRE, O., 1991. Journées Rech. Porcine en France, 23, 91-110.
- SÈVE B., SAWADOGO M. L., GANIER P., COLLÉAUX Y., 1995. Journées Rech. Porcine en France, 27, 245-252.
- SIMON O., 1988. In : H.D. Bock, B.O. Eggum, A.G. Low, O. Simon, T. Zebrowska (Ed) Protein Metabolism in Farm Animals. Oxford University Press, Oxford, U.K. 452p.
- WHITTEMORE C.T., FAWCETT R.H., 1974. Anim. Prod., 19, 221-231.