 Publication sous Licence Creative Commons

Modélisation des flux métaboliques d'acides aminés dans l'intestin grêle

Clément GARÇON (1,2), Nathalie Le FLOC'H (1), Yves MERCIER (2), Jaap van MILGEN (1)

(1) INRAE, UMR1348 PEGASE, 35590 Saint-Gilles, France
(2) Adisseo France SAS, 03600 Malicorne, France

clement.garcon@inrae.fr

Modélisation des flux métaboliques d'acide aminé dans l'intestin grêle

Il a été estimé chez le porc que 44 % des acides aminés (AA) essentiels sont séquestrés en premier passage dans l'intestin pendant la digestion, n'apparaissant ainsi pas dans le sang (Stoll et al., 1998). Cette valeur semble élevée au regard de l'efficacité d'utilisation des AA digestibles considérées dans les modèles de croissance (van Milgen et al., 2008). L'étude du métabolisme de « premier passage » est compliquée *in vivo* par la présence de nombreux flux métaboliques au niveau de l'intestin. L'objectif de cette étude était donc de mieux comprendre les flux métaboliques d'AA au niveau de l'intestin, par une approche de modélisation. Un modèle mécaniste du métabolisme intestinal pour un AA non spécifique et des protéines a été développé, sous la forme d'une série de segments d'intestin ayant la même structure. Chaque segment est constitué de sept pools, représentant, selon leur origine (endogène ou alimentaire), les protéines dans la lumière intestinale, les AA libres dans la lumière intestinale et dans le tissu intestinale et les protéines intestinales. Ces pools sont connectés par des flux, représentants les principaux devenir métaboliques des AA. Pour paramétrer le modèle, des données issues de la littérature ont été utilisées ainsi que des valeurs considérées comme « raisonnables ». Des simulations ont été réalisées sur 24 h, avec cinq repas et sur 200 segments. Pendant les périodes de repas, le modèle simule l'export d'AA de l'intestin vers le sang. Environ la moitié des AA alimentaires absorbés est d'abord métabolisée par les cellules intestinales avant d'apparaitre dans le sang. Ce résultat suggère que la rapidité avec laquelle l'intestin métabolise les AA alimentaires tend à surestimer l'importance du métabolisme de « premier passage » quand il est mesuré *in vivo*.

A model to simulate metabolic fluxes of amino acids in the small intestine of pigs

It has been estimated for pigs that 44 % of essential amino acids (AA) are metabolised by intestinal tissue during digestion (a "first-pass" effect) and thus do not appear in the blood (Stoll et al., 1998). This percentage seems high compared to the efficiency of digestible AA use used in growth models (van Milgen et al., 2008). Study of first-pass metabolism is complicated *in vivo* by the presence of many metabolic fluxes in the intestine. The aim of this study was therefore to improve understanding of metabolic fluxes of AA in the intestine, using a modelling approach. A mechanistic model of intestinal metabolism for a non-specific AA was developed as a series of intestinal segments, each with the same structure. Each segment is composed of seven pools that represent, depending on their origin (endogenous or dietary), AA in proteins in the intestinal lumen, free AA in the intestinal lumen, free AA in intestinal tissue, and AA in intestinal proteins. Pools are connected by fluxes that represent the main metabolic pathways of AA. To parameterise the model, data from the literature were used, as were values considered plausible. The model simulated a 24-hour period, with five meals and 200 segments. During meal periods, the model simulates export of AA from the intestine into the blood, while during fasting periods, it simulates a flux of AA from the blood to the intestine. According to the simulations, ca. 50 % of the dietary AA absorbed is first metabolised by intestinal cells before appearing in the blood. This prediction suggests that the rate at which the intestine metabolises dietary AA leads to overestimation of the percentage of first-pass metabolism when measured *in vivo*.

INTRODUCTION

Pour améliorer l'efficacité d'utilisation des nutriments par le porc, il est nécessaire de mieux comprendre leur devenir métabolique après l'ingestion. L'intestin grêle est le siège d'une forte activité métabolique, liée à la fois à des processus de digestion (transport actif, sécrétion d'enzymes…) ou de protection (mucus, cellules immunitaires). Il a d'ailleurs été estimé que 100 % des protéines intestinales sont renouvelées quotidiennement (Sève *et al.*, 1993). Cette forte activité métabolique s'accompagne d'une utilisation élevée de nutriments, notamment d'acides aminés (AA) à la fois d'origine sanguine et alimentaire. L'utilisation directe d'AA par le tissu intestinal après l'absorption est appelé métabolisme de « premier-passage ». Il a été estimé que 44 % des AA essentiels sont métabolisés en premier-passage chez le porc (Stoll *et al.*, 1998), impliquant que seul les 56 % restants apparaissent dans le sang après la digestion. Cette valeur semble élevée au regard de l'efficacité d'utilisation post-absorptive des AA considérés dans des modèles de croissance comme INRAPORC, ou celle-ci se situe en moyenne à 78 % (van Milgen *et al.,* 2008). Le métabolisme intestinal des AA est difficile à étudier *in vivo*, du fait de la présence de multiples voies d'apports, de la rapidité des processus métaboliques (Leterme *et al.*, 1996) et du besoin de dispositifs expérimentaux très invasifs pour les animaux. Enfin, l'interprétation du concept de premier-passage est compliqué, par la structure tubulaire de l'intestin et la notion de temps. Ainsi, un AA absorbé peut-être métabolisé en premier-passage dans un segment, servir à la synthèse de protéines sécrétées et être réabsorbé plus tard dans une partie plus distale de l'intestin.

Une voie d'approche pour intégrer des connaissances et ainsi mieux comprendre les flux d'AA au niveau intestinal est l'utilisation de la modélisation, qui est déjà beaucoup utilisée en sciences animales, pour modéliser à la fois la digestion mais aussi le métabolisme post-absorptif. La modélisation a aussi pour intérêt de limiter le recours à l'expérimentation animale. Une approche de modélisation diffère de l'expérimentation classique par l'approche systémique des problèmes qu'elle offre. Cela permet aussi d'agréger les connaissances issues des précédentes études ainsi que de tester des hypothèses sur le fonctionnement d'un système biologique. Il existe des études *in vivo* sur le métabolisme de premier-passage chez le porc, cependant celles-ci sont peu nombreuses et leurs conclusions sont limitées par l'approche « boite noire » du système intestin grêle.

L'idée de modéliser l'activité métabolique de l'intestin pendant la digestion a déjà été évoquée pour les animaux d'élevage (Bannink *et al.*, 2006), comme chez l'homme (Le Feunteun *et al.,* 2021). L'objectif de cette étude était donc de créer un modèle mécaniste représentant les flux métaboliques pour un AA générique dans l'intestin grêle chez le porc.

Ces travaux ont pour visée de mieux comprendre le métabolisme des acides aminés dans l'intestin grêle et l'importance que celui-ci peut jouer dans le métabolisme protéique de l'animal.

1. MATERIEL ET METHODES

Tableau 1 – Nom et signification des différents pools du modèle

Pools (mg)[1]	Signification
LDP	AA dans protéines alimentaires de lumière intestinale
LDF	AA libres alimentaires de la lumière intestinale
LEP	AA dans protéines endogènes de la lumière intestinale
LEF	AA libres endogènes de la lumière intestinale
IDF	AA libres alimentaires dans le tissu intestinale
IEF	AA libres endogènes dans le tissu intestinale
IEP	AA dans protéines endogènes dans le tissu intestinale

[1]Chacun des pools est présent dans chaque segment du modèle, ce qui fait 7 fois 200 pools pour 200 segments d'intestin.

1.1. Principes généraux

Chaque AA entre dans de nombreuses voies métaboliques qui sont pour certaines communes à tous les AA ou spécifiques à un AA pour d'autres. Pour pallier à cette complexité, nous avons choisi d'utiliser comme unité de ce modèle un AA générique (en mg). Nous nous intéressons uniquement à des processus communs à chacun des AA, comme l'absorption, l'incorporation dans des protéines intestinales ou l'échange avec le sang. Le modèle représente le devenir d'un AA générique, apporté par voie alimentaire, sous la forme de protéine ou sous forme libre. L'intestin grêle est un organe long de plusieurs mètres avec une structure tubulaire sur toute sa longueur. Pour représenter cela au mieux, nous avons décidé de le représenter sous la forme d'une série de segments qui sont des unités fonctionnelles possédant toutes la même structure. Chaque segment est composé de sept compartiments, représentants les différentes formes par lesquelles passent les AA dans le modèle (Tableau 1). Les compartiments représentent la quantité d'AA générique sous une forme donnée (en mg). Trois compartiments correspondent à des AA d'origine alimentaire sous forme libre (*IDF*) ou des AA endogènes sous forme libre (*IEF*) ou sous forme de protéines (*IEP*) dans le tissu intestinal (Figure 1). Quatre compartiments correspondent à des AA dans la lumière intestinale sous forme libre d'origine alimentaire (*LDF*) ou endogène (*LEF*) et des AA sous forme de protéines d'origines alimentaire (*LDP*) ou endogène (*LEP*). Nous avons choisi de séparer les AA, sous forme libre ou de protéines, selon leur origine alimentaire ou endogène afin de faciliter l'analyse des résultats du modèle. Les compartiments sont connectés par des flux (mg/min) qui représentent la quantité d'AA transitant d'un compartiment à l'autre par unité de temps. Enfin, chaque segment est connecté au suivant au niveau de la lumière intestinale pour prendre en compte les AA sous différentes formes qui transitent d'un segment à l'autre (flèches pointillées, Figure 1).

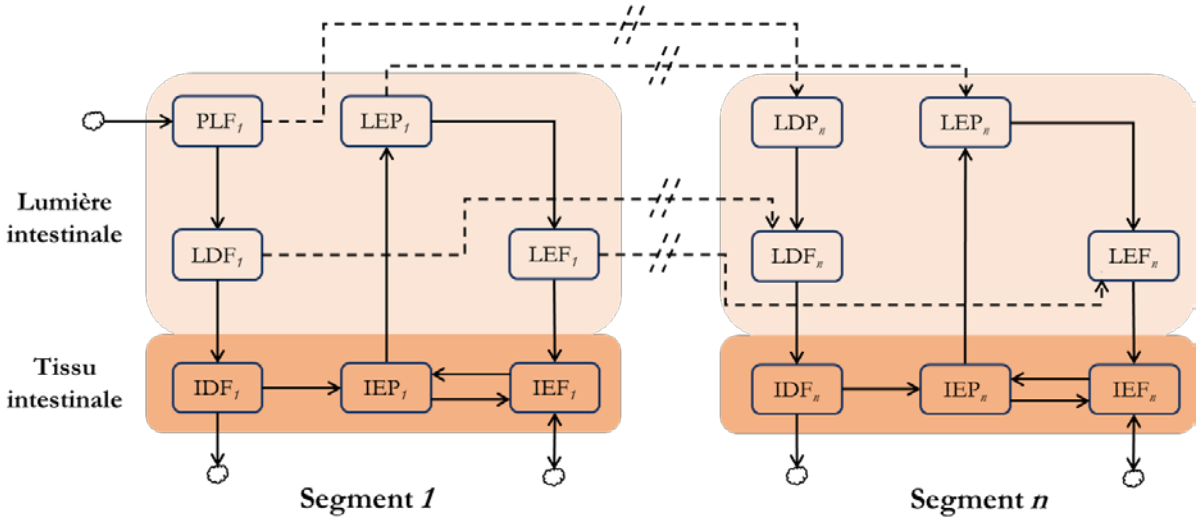

Figure 1 – Schéma de la structure du modèle, avec deux segments connectés l'un à l'autre[1]

[1]Les nuages représentent l'extérieur du modèle, les rectangles sont les compartiments, les flèches pleines les flux intra-segment et les flèchent pointillées les flux qui connectent deux segments

1.2. Construction du modèle

1.2.1. *Hydrolyse des protéines dans la lumière et transfert des protéines non hydrolysées au segment suivant*

Les flux d'hydrolyse des protéines alimentaires (*LDP→LDF*) et endogènes (*LEP→LEF*) dans la lumière intestinale ont été modélisés de la même manière en appliquant le même taux fractionnel d'hydrolyse (R_{ph}). De même, le flux de protéines non hydrolysées qui passent au segment suivant ($LDP_1 \rightarrow LDP_n$, $LEP_1 \rightarrow LEP_n$) suit le même comportement, que les protéines soient d'origine alimentaire ou endogène. Ainsi, à chaque pas de temps, une fraction des AA sous forme de protéines endogènes ou alimentaires est hydrolysée pour donner des AA libres, tandis qu'une partie non hydrolysée part vers le segment suivant. Le passage vers le segment suivant se fait en fonction d'un temps de rétention moyen (*TRM*) dans l'intestin grêle qui est fixé à 3 h dans le modèle.

1.2.2. *Absorption des AA libres et passage au segment suivant*

L'absorption des AA libres par l'intestin, qu'ils soient d'origine alimentaire (*LDF→IDF*) ou endogène (*LEF→IEF*), est régi par un transport actif (Broër et Gauthier-Coles, 2022). L'existence d'un transport passif d'AA à travers la muqueuse intestinale, par voie transcellulaire est probable, mais son importance quantitative n'étant pas connue, nous avons fait le choix de ne pas le représenter. Dans le modèle, le transport actif des AA libres est représenté par un flux comprenant une équation de Michaelis-Menten, avec une vitesse maximale d'absorption (V_{ma}) et une constante d'absorption (K_{ma}). Concernant le flux de passage des AA non absorbés, nous avons considéré dans le modèle que l'entièreté des AA non absorbés dans un segment passait vers le suivant à chaque pas de temps ($LDF_1 \rightarrow LDF_n$, $LEF_1 \rightarrow LEF_n$).

1.2.3. *Synthèse et protéolyse des protéines intestinales*

La synthèse des protéines intestinales endogènes (*IEP*) se fait à la fois via les AA libres d'origine alimentaire (*IDF→IEP*) et endogène (*IEF→IEP*). Nous avons introduit un principe d'homéostasie, en considérant que l'intestin essaye de maintenir une valeur cible de protéine (T_{IP}). La synthèse protéique s'ajuste donc en fonction de l'écart entre la taille du pool de protéines intestinales IEP et la valeur cible T_{IP}. Ainsi, le flux de synthèse protéique se met en place car $IEP < T_{IP}$ du fait de la dégradation constante d'une fraction des protéines intestinales. Un porc de 50 kg possède une masse de protéine intestinale de 240 g (Bolhuis *et al.*, 2007), la valeur T_{IP} dans un segment est calculée comme $240\,000/n_{segment}$ mg d'AA générique. Le flux global de synthèse protéique se repartie entre un flux d'origine endogène, ou alimentaire, proportionnellement à la taille des pools *IDF* et *IEP* (Figure 1).

1.2.4. *Echanges d'AA sous forme libre avec le sang*

Les échanges d'AA libres (*IDF*, *IEF*) avec le sang sont aussi régulés pour le maintien de l'homéostasie. Nous avons considéré que l'intestin cherche à maintenir une valeur cible d'AA libres (T_{IA}). En dessous de cette valeur cible, celui-ci manquerait d'AA pour assurer le fonctionnement de son métabolisme et au-dessus les AA seraient en excès. Nous avons choisi cette cible en considérant un rapport de 1/20 entre AA libres et AA dans les protéines intestinale (Hamard *et al.,* 2009). La quantité d'AA libres dans l'intestin est égale à la somme des AA libres d'origine alimentaire et endogène (*IDF* + *IEF*). Lorsque cette somme est supérieure à la valeur cible, des AA sont exportés vers le sang, tandis que lorsqu'elle est inférieure, des AA sont importés du sang vers l'intestin. Nous faisons donc ici l'hypothèse que c'est l'intestin qui est prioritaire dans l'utilisation d'AA libres, avant l'export vers le sang.

1.2.5. *Sécrétions endogènes*

Dans le modèle, les sécrétions endogènes vers la lumière sont représentées par un seul flux (*IEP→LEP*). Biologiquement, ce flux représente les sécrétions endogènes qui comprennent à la fois la sécrétion de mucus, d'enzymes mais aussi la desquamation des cellules intestinales. Pour simplifier le modèle, nous avons considéré que les protéines endogènes étaient un seul compartiment homogène. La présence de protéines alimentaires dans la lumière intestinale (*LDP*) stimule les sécrétions endogènes. Celles-ci sont régies par une équation avec une constante d'affinité (*Kms*) et une vitesse maximale (V_{ms}). Ainsi, le niveau de sécrétions endogènes est modulé par la quantité de protéines alimentaires dans la lumière intestinale, jusqu'à une certaine limite (V_{ms}). Pendant une simulation, les AA sous forme de protéines endogènes

secrétées commencent par s'accumuler dans le pool *LEP*. Par la suite, les protéines endogènes peuvent y être hydrolysées tout comme les protéines d'origine alimentaire.

1.3. Calculs

Le métabolisme de premier passage est calculé comme la part d'AA alimentaires métabolisée par l'intestin, comme suit :

Premier-passage (%) = (1 – AA alimentaires vers le sang/AA alimentaires absorbés) * 100

Nous avons aussi estimé la digestibilité iléale apparente (*DIA*) comme suit :

DIA (%) = (Apports alimentaires - Somme des protéines et AA à la fin de l'iléon) / Apports alimentaires) * 100

Une partie des sécrétions endogènes (gastriques, bile, suc pancréatique) n'est pas représentée dans le modèle.

Enfin, la digestibilité iléale vraie (*DIV*) est calculée comme suit :

DIV (%) = (Somme des AA alimentaires absorbés/Apports alimentaires) * 100

1.4. Implémentation du modèle

Le modèle est constitué d'une série de segments dont le nombre a été fixé à 200 de manière arbitraire. Une simulation représente une période de 24 h qui comportent cinq apports de protéines alimentaires (repas) et une période de jeune nocturne sans apport. Durant chacune de ces périodes d'apport alimentaire, des AA sous forme de protéines arrivent pendant une période de 1 h. Nous avons estimé raisonnable de considérer une consommation journalière de 320 g d'AA générique, sous forme de protéines, divisée en cinq périodes d'apport. Ainsi, pendant chaque simulation, à chaque repas, des AA sous forme de protéines arrivent dans le premier segment au niveau du compartiment *LDP*.

Le modèle est construit avec le logiciel Python, sous la forme d'une série d'équations différentielles de premier ordre. Les équations sont intégrées numériquement avec la méthode Runge-Kutta 4 et un pas de temps de 0,5 minute. Pour paramétrer le modèle, des données issues de la littérature ont été utilisées. Quand celles-ci n'étaient pas disponibles, nous avons utilisées des valeurs jugées raisonnables.

2. RESULTATS

2.1. Comportement général du modèle

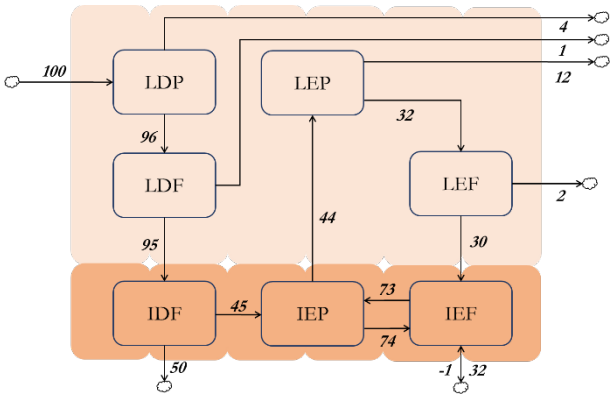

Figure 2 – Bilan des flux totaux après une simulation, exprimés en pourcentages des apports

[1]*320 g d'AA générique = 100 % d'apport*

Pendant une simulation, une quantité totale de 320 g d'AA générique entre dans l'intestin fractionnée en cinq périodes d'apports alimentaire (100%, Figure 2). A la fin de la simulation, 19 % des apports d'AA sortent du dernier segment d'intestin, les 81 % restant étant exportés vers le sang. Parmi les 19 % d'AA retrouvés après le dernier segment d'intestin, la majorité (12 %) sont sous forme de protéines endogènes, suivis par les AA sous forme de protéines alimentaires (4%). Les AA libres alimentaires et endogènes ne représentant que de faibles quantités, respectivement 1 et 2 %. Sur les 81 % d'AA exportés vers le sang, 50% le sont directement et 32 % après avoir été métabolisés par l'intestin. Enfin, l'équivalent de 1 % des apports alimentaire en AA est puisé dans le sang par l'intestin pendant la simulation.

2.2. Sécrétions endogènes et recyclage

Après la simulation, la majeure partie des protéines endogènes est hydrolysée (32 des 44%) dans la lumière intestinale. Sur ces 32% des protéines hydrolysées, la quasi-totalité est absorbée par l'intestin (30%). La dynamique spatiale de l'hydrolyse des protéines endogènes et de leur absorption est illustrée dans la figure 3. L'hydrolyse des protéines endogènes (Hydro. Endo.), exprimée en pourcentage des apports alimentaires, augmente le long des segments d'intestin, mais stagne sur la fin. En parallèle, l'absorption d'AA endogène (Abs. Endo.) suit la dynamique de l'hydrolyse, jusqu'à la dépasser dans les derniers le dernier tiers d'intestin. Enfin, l'absorption d'AA libres d'origine endogène (Abs. Endo.) est plus importante que l'absorption d'AA libres alimentaire (Abs. Alim.) dans le dernier tiers d'intestin.

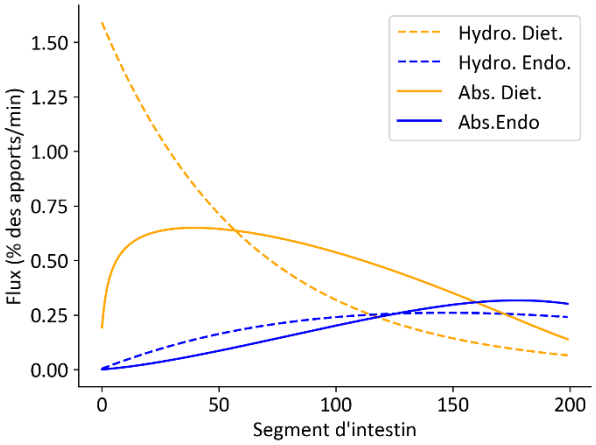

Figure 3 – Hydrolyse et absorption des protéines et AA libres d'origine endogène et alimentaire, en fonction du segment d'intestin (% des apports/min)

2.3. Hydrolyse et absorption

Au total, 96 % des protéines alimentaires sont hydrolysées et la grande majorité des AA résultants sont absorbés (95 %). L'hydrolyse des protéines alimentaire a lieu majoritairement dans le premier tiers des segments et devient plus marginale par la suite (Figure 3). Plus la quantité de protéines présentes dans un segment diminue, plus la quantité de protéines hydrolysées diminue. L'absorption des AA libres alimentaires se répartie de manière relativement homogène sur l'ensemble des segments, même si la contribution est plus forte dans la première moitié des segments. En effet, la saturation des transporteurs actifs, représentée par le V_{max} de l'équation de Michaelis-Menten, tend à lisser l'absorption le long des segments.

2.4. Synthèse protéique

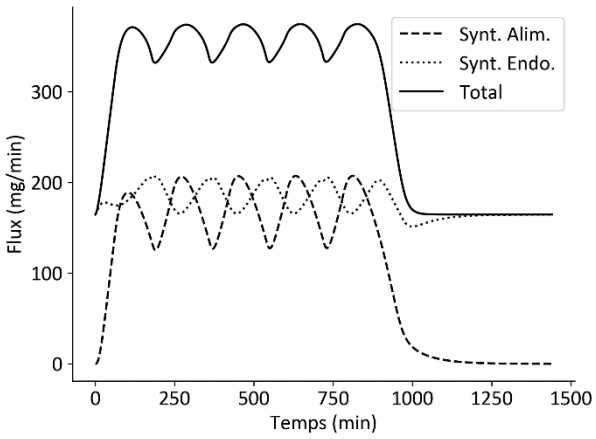

Figure 4 – Synthèse protéique (mg/min) dans les 200 segments d'intestin en fonction du temps (minute)[1]

[1]La synthèse est divisée selon l'origine des AA libres, endogènes (pointillés), alimentaires (tirets) ou le totaux (trait plein).

L'utilisation des AA pour la synthèse protéique s'ajuste et varie selon l'alternance des repas (Figure 4). Ce résultat e est lié au fait que les sécrétions endogènes, qui pilotent la synthèse protéique, s'ajustent par convention en fonction de la présence de protéines alimentaires (*LDP*). La contribution relative des AA libres alimentaires ou endogènes est équivalente sur la période de journée, tandis que la nuit, seuls les AA libres endogènes contribuent à la synthèse protéique Lors d'une période d'apports alimentaires, la synthèse protéique d'origine alimentaire devient légèrement supérieure à celle d'origine endogène.

2.5. Indicateurs

Indicateur	
Premier-passage (% absorbé)	47
Digestibilité iléale apparente (% des apports)	81
Digestibilité iléale vraie (% des apports)	95

Dans le modèle, 47 % des AA alimentaires sont métabolisés en premier-passage. La digestibilité iléale apparent (*DIA*) est de 81 %, tandis que la digestibilité iléale vraie (*DIV*) est de 95 %.

DISCUSSION & CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons construit un modèle dynamique mécaniste visant à représenter des flux métaboliques d'AA dans l'intestin chez le porc. Ce modèle permet de simuler le devenir d'un AA générique dans l'intestin grêle, entre la vidange gastrique et l'entrée dans le gros intestin. Nous nous sommes intéressés à l'intestin grêle car c'est l'organe où les AA alimentaires sont absorbés et qui joue un rôle clé dans la fourniture en AA au reste de l'organisme (van der Wielen *et al.,* 2021). Nos résultats ne peuvent pas être présentés comme une réalité biologique absolue, mais plutôt comme des estimations obtenues par l'intégration de principes plausibles. C'est avant tout le comportement du modèle et les ordres de grandeurs obtenus qui nous intéressent. Notre modèle est unique dans le sens où il est le résultat de notre conception d'un système biologique, l'intestin grêle, et il est probable que d'autres l'auraient représenté autrement (Tedeschi, 2023). L'approche classique de la recherche en physiologie animale consiste à observer, conclure et appliquer, ce qui correspond à une approche heuristique. Ici, à l'inverse, nous cherchons à représenter et comprendre les principes de fonctionnement des flux d'AA au niveau de l'intestin grêle, sans chercher à faire de prédiction précise en termes de valeurs. L'approche de modélisation est donc complémentaire à l'expérimentation classique et permet une prise de recul sur un problème donné. Dès à présent, notre approche représente un complément à l'expérimentation animale permettant de réduire le recours aux animaux. En effet, la construction de modèle est un outil utile afin d'identifier les manques de connaissances dans un domaine. A termes, il pourrait même constituer une alternative à l'expérimentation animale.

Une des raisons qui a justifié la construction de ce modèle, outre un besoin de mieux connaitre les flux d'AA au niveau de l'intestin, était de mieux comprendre le métabolisme de premier passage. Les résultats de ce modèle suggèrent que, même si près de la moitié (47 %) des AA absorbés sont métabolisés par le tissu intestinale, la majorité arrive à la fin de la simulation dans le sang (87 %). *In vivo*, le premier passage a été estimé à 44 % pour les AA essentiels (Stoll *et al.,* 1998), suggérant que seule la différence apparait dans le sang. Ce n'est pas le cas dans notre modèle, puisque les AA métabolisés en premier passage peuvent *in fine* apparaitre après avoir été métabolisé par l'intestin.

Les AA métabolisés en 1er passage se retrouvent sous forme de protéines dans l'intestin (*IEP*). Cependant, notre modèle ne prend pas en compte une variation de la masse de l'intestin pendant le repas, cela n'offre pas de possibilité de stockage des AA. Les AA métabolisés par l'intestin peuvent aussi être sécrété dans la lumière intestinale, ce qui correspond aux sécrétions endogènes. C'est la principale source de « perte » d'AA dans notre modèle. C'est la capacité d'hydrolyse des protéines endogènes et d'absorption des AA issus de cette hydrolyse qui limite le recyclage des protéines endogènes.

Nous avons considéré que le taux d'hydrolyse des protéines alimentaires et endogènes était le même. La différence dans le taux d'hydrolyse finale des protéines endogènes et alimentaires s'explique par la sécrétion plus tardive ou distale de ces dernières. En faisant cette hypothèse, nous calculons, dans les segments les plus distaux, une proportion de protéines endogènes sur protéines alimentaires cohérente avec des résultats obtenus *in vivo* à la fin de l'iléon (Stein *et al.*, 1996). Cela suggère que les protéines endogènes ne sont peut-être pas plus résistantes à l'hydrolyse que de protéines issues de matière premières végétales. Ce point de vue peut être discuté, notamment pour les mucines qui représentent 25 % des pertes endogènes à la fin de l'iléon (van der Schoor *et al.*, 2002).

Dans ce modèle, nous avons choisi de représenter l'absorption d'AA par le tissu intestinal uniquement avec des transports actifs. L'ajout de diffusion passive dans le modèle pourrait potentiellement changer le comportement du modèle. Une dizaine de transporteurs d'AA ont été identifiés dans l'intestin, tous capables de transporter plusieurs substrats (Broër et Gauthier-Coles, 2022). Une compétition entre AA peut ainsi se mettre en place au moment de l'absorption mais ce phénomène n'est pas inclus dans le modèle. En revanche, le modèle simule une compétition entre AA d'origine alimentaire et endogène pour l'absorption.

Le concept d'homéostasie est au cœur du fonctionnement du modèle, puisqu'il pilote la synthèse de protéines intestinales et les échanges avec le sang. Cette hypothèse permet de simplifier

les équations, puisque que certains flux comme les échanges avec le sang, ne sont contrôlés que par une valeur cible. Au contraire, Mills *et al.* (2017) ont choisis de représenter explicitement le mécanisme de transport vers le sang, faisant en sorte que l'homéostasie résulte de ce choix d'équation et de paramètres.

Notre modèle constitue une première version et d'autres développements sont à venir comme l'intégration des voies du catabolisme des AA et du cout énergétique des voies métaboliques. De même, le modèle pourra être développé pour intégrer les différentes voies métaboliques associées à certains AA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sève, B., Ballèvre, O., Ganier, P., Noblet, J., Prugnaud, J., Obled, C., 1993. Recombinant porcine somatotropin and dietary protein enhance protein synthesis in growing pigs. J. Nutr., 123, 529-540.
- Stoll, B., Henry, J., Reeds, P. J., Yu, H., Jahoor, F., & Burrin, D. G., 1998. Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets. *J. Nutr.*, *128*, 606-614.
- van Milgen, J., Valancogne, A., Dubois, S., Dourmad, J. Y., Sève, B., & Noblet, J., 2008. InraPorc: a model and decision support tool for the nutrition of growing pigs. Anim. Feed Sci. Technol. 143, 387-405.
- Leterme, P., Théwis, A., Francois, E., Van Leeuwen, P., Wathelet, B., & Huisman, J., 1996. The use of 15N-labeled dietary proteins for determining true ileal amino acid digestibilities is limited by their rapid recycling in the endogenous secretions of pigs. *J. Nutr.*, *126*, 2188-2198.
- Bannink, A., Dijkstra, J., Koopmans, S. J., & Mroz, Z., 2006. Physiology, regulation and multifunctional activity of the gut wall: a rationale for multicompartmental modelling. *Nutrition Research Reviews*, *19*, 227-253.
- Le Feunteun, S., Al-Razaz, A., Dekker, M., George, E., Laroche, B., Van Aken, G., 2021. Physiologically based modeling of food digestion and intestinal microbiota: State of the art and future challenges. An INFOGEST review. *Annu. rev. food sci. technol.*, *12*, 149-167.
- Bröer, S., & Gauthier-Coles, G., 2022. Amino acid homeostasis in mammalian cells with a focus on amino acid transport. *J. Nutr.*, *152*(1), 16-28.
- Hamard, A., Mazurais, D., Boudry, G., Le Huërou-Luron, I., Sève, B., & Le Floc'h, N., 2010. A moderate threonine deficiency affects gene expression profile, paracellular permeability and glucose absorption capacity in the ileum of piglets. *J. Nutr. Biochem.*, *21*(, 914-921.
- Van Der Wielen, N., De Vries, S., Gerrits, W., Jannink, K., Moughan, P., Mensink, M., & Hendriks, W., 2021. Presence of unabsorbed free amino acids at the end of the small intestine of humans and pigs: Potential implications for amino acid bioavailability Curr. Dev. Nutr., *5*, 5140530.
- Tedeschi, L. O., 2023. The prevailing mathematical modelling classifications and paradigms to support the advancement of sustainable animal production. *Anim.,*, 100813.
- Van der Schoor, S. R., Reeds, P. J., Stoll, B., Henry, J. F., Rosenberger, J. R., Burrin, D. G., & Van Goudoever, J. B., 2002. The high metabolic cost of a functional gut. *Gastroenterology*, *123*, 1931-1940.
- Stein, H. H., Trottier, N. L., Bellaver, C., & Easter, R. A., 1999. The effect of feeding level and physiological status on total flow and amino acid composition of endogenous protein at the distal ileum in swine. *J. Anim. Sci.*, *77*, 1180-1187.
- Mills, J. A., France, J., Ellis, J. L., Crompton, L. A., Bannink, A., Hanigan, M. D., & Dijkstra, J., 2017. A mechanistic model of small intestinal starch digestion and glucose uptake in the cow. *J. Dairy Sci.*, *100*, 4650-4670.