

**Conférence Francophone sur la Modélisation Mathématique en Biologie
et en Médecine – Craiova, 12-14 juillet 2006**

ÉLABORATION DU MODÈLE « CYCLE DE L'URÉE » ET ÉTUDE DE SA
ROBUSTESSE : MODULE ÉLÉMENTAIRE DE LA MODÉLISATION DU
MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS AU SEIN DE L'HÉPATOCTE

Patrick Deschamps¹, E. Curis¹, I. Nicolis¹, L. Cynober², S. Bénazeth¹

¹ *Laboratoire de Biomathématiques*, ² *Laboratoire de Biologie de la
Nutrition EA 2498 - Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques -
Université R. Descartes, Paris, France*

L'hépatocyte participe activement au métabolisme des acides aminés. L'arginine, l'ornithine et leurs molécules partenaires comme la citrulline partagent une voie métabolique commune : le cycle de l'urée [1]. Mais ces acides aminés peuvent aussi suivre des voies métaboliques propres ou être libérés tels quels dans la circulation. De la régulation concertée de ces différentes voies dépendra la disponibilité périphérique de ces acides aminés et donc leur capacité à exercer leurs propriétés pharmacologiques [2]. Nous avons construit un modèle reposant sur l'hypothèse de la décomposition, en différents modules, du métabolisme des acides aminés dans l'hépatocyte. Le cycle de l'urée est le plus élémentaire de ces modules. Notre modèle mathématique, réalisé à l'aide du logiciel Virtual Cell [3], est fondé sur la résolution des équations différentielles de la cinétique chimique et permet de suivre la formation d'urée et les concentrations des différents acides aminés. Il inclut les équations cinétiques de l'ornithine carbamoyltransférase, de l'argininosuccinate lyase, de l'argininosuccinate synthétase et de l'arginase et a été développé en tenant compte de la compartimentation cellulaire. Nous avons simulé la production d'urée et le flux des différents métabolites impliqués dans le cycle de l'urée dans les différents compartiments cellulaires. Nous avons montré que le passage de la membrane mitochondriale joue un rôle essentiel dans la régulation de la concentration hépatique de citrulline ($6.1474 \times 10^{-5} \text{ M}$). Cette faible concentration est en accord avec le rôle d'intermédiaire métabolique de la citrulline au sein de l'hépatocyte. Dans cette étude, nous avons supposé un modèle de Michaélis et extrait, des données de la littérature, les paramètres cinétiques associés à chaque enzyme (K_m , V_{max}). Cependant cette approche ne permet pas d'en déduire directement toutes les constantes cinétiques nécessaires au paramétrage de notre système. Nous avons dû choisir arbitrairement les valeurs de quelques constantes cinétiques. Nous

avons ensuite testé quelle était la gamme de valeurs adéquates pour le choix de ces constantes et déterminé les zones critiques de ce choix. La robustesse de notre modèle a été ainsi évaluée. La validation de ce module élémentaire nous permet d'envisager l'élargissement de notre modèle hépatocytaire pour prendre en compte les voies métaboliques propres de chaque acide aminé. Nous disposerons ainsi d'un outil qui permettra d'analyser les pathologies associées au métabolisme des acides aminés et de prédire l'effet de leur utilisation comme complément nutritionnel.

[1] E. Curis, I. Nicolis, C. Moinard, S. Osowska, N. Zerrouk, S. Bénazeth, L. Cynober, *Amino Acids*, 29 (2005) 177.

[2] J. P. De Bandt, L. Cynober, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1 (1998) 263

[3] www.nrcam.uchc.edu

patrick.deschamps@univ-paris5.fr