



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The developing infant gut microbiota: mathematical predictions of the effects of oligosaccharides

Versluis, D.M.

Citation

Versluis, D. M. (2024, April 23). *The developing infant gut microbiota: mathematical predictions of the effects of oligosaccharides*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3748520>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3748520>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Een complexe gemeenschap van microben ontwikkelt zich in de babydarm kort na de geboorte. We noemen deze gemeenschap de babydarmmicrobiota. De microbiota kan de gezondheid van de baby beïnvloeden, en dat maakt de samenstelling en functie van de babydarmmicrobiota een belangrijk onderwerp om te bestuderen. Het is niet mogelijk om de ontwikkeling van de microbiota in de baby direct te bestuderen, dus de informatie die we hebben is beperkt tot poepmonsters en labexperimenten. Deze kunnen nuttige informatie geven over de samenstelling van bacteriën die de babydarm verlaten, en over de potentiële interacties tussen deze bacteriën, maar we kunnen er niet van uit gaan dat deze observaties hetzelfde zijn in de baby. Hierdoor is het onduidelijk welke processen en mechanismen belangrijk zijn om de microbiota te vormen. Een techniek die meer inzicht kan bieden in ongeziene processen zoals deze is wiskundig modelleren. Wiskundige modellen kunnen hypothesen en voorspellingen genereren over de mechanismen binnen een systeem, zoals de babydarmmicrobiota. In dit proefschrift ontwikkelen we wiskundige modellen die kunnen voorspellen hoe de microbiota in de babydarm groeit en interacteert, en hoe het reageert op oligosacchariden, een soort complex suiker.

De babydarmmicrobiota bestaat uit vele soorten microben, waaronder bacteriën, archaea, en schimmels. In dit proefschrift focussen we op de bacteriën, die het grootste deel van de microbiota vormen. Eerdere studies hebben het genoom van darmbacteriën gebruikt om te voorspellen welke metabole reacties ze kunnen gebruiken. Deze lijsten van metabole reacties kunnen gebruikt worden om te proberen te voorspellen wat voor metabolisme een bacterie heeft onder verschillende omstandigheden, i.e. wat voor metabole reacties het gebruikt. We hebben deze lijsten van reacties opgeschoond en verfijnd om beter overeen te komen met de beschikbare data over hoe bacteriën zich echt gedragen. Het wiskundige model dat we ontwikkeld hebben

voorspelt vervolgens welke metabole reacties een bacterie in een bepaalde omgeving gebruikt met een techniek die fluxbalansanalyse heet. Hierdoor kan het model voorspellingen maken zowel over hoe bacteriën beïnvloed worden door de omgeving, en hoe ze hun omgeving beïnvloeden. In het model kunnen bacteriële populaties de omgeving beïnvloeden door voedingsstoffen op te nemen, andere stoffen er in uit te scheiden en door te groeien. Door deze invloed toe te passen op de omgeving en de techniek te herhalen kan het model voorspellingen maken over hoe de omgeving over de tijd verandert, en hoe de grootte van de bacteriepopulaties en hun metabolisme verandert over de tijd. Het model gebruikt een raster om de omgeving te vertegenwoordigen, zodat elke bacteriepopulatie, voedingsstof, en restproduct een specifieke locatie heeft in de darm. Op deze manier kan het model er rekening mee houden dat verschillende bacteriesoorten in verschillende delen van de darm kunnen voorkomen, en hoe de beschikbaarheid van voedingsstoffen kan verschillen door de darm door de invloed van bacteriën.

In dit proefschrift gebruiken we dit model om voorspellingen te maken over hoe verschillende veranderingen in de omgeving, zoals de aanwezigheid van zuurstof, oligosachariden, of antibiotica, van invloed kunnen zijn op de babydarmmicrobiota, hun metabolisme, en uiteindelijk op de baby.

In hoofdstuk 1 geven we eerst een overzicht van de typische samenstelling van de babydarmmicrobiota, en hoe deze door de tijd heen kan veranderen. We beschrijven vervolgens onze modelaanpak en in het bijzonder fluxbalansanalyse, de methode die we gebruiken gebruikt om microbiel metabolisme te modelleren. We leggen uit hoe we deze techniek gebruiken om niet enkel individuele bacteriën te simuleren, maar ook de wisselwerking tussen bacteriën in een microbiota. We bespreken ook hoe we het de ruimtelijke variatie en de variatie over de tijd in de babydarmmicrobiota meenemen in het model.

In hoofdstuk 2 introduceren we ons wiskundige model en de computationele implementatie, en gebruiken we het om het mogelijke effect van zuurstof op en gesimuleerde babydarmmicrobiota te bestuderen. We laten zien hoe het model belangrijke delen van het metabolisme van *Bifidobacterium*-bacteriën kan reproduceren, en dat het correct de grote groepen in de babydarmmicrobiota kan voorspellen, maar niet de kleinere groepen. We laten ook zien dat, als we zuurstof in de omgeving aan het begin van de simulaties introduceren, het model de opvolging van *Escherichia coli*-bacteriën door *Bifidobacterium*-bacteriën kan reproduceren. Deze opvolging wordt ook waargenomen in de echte babydarmmicrobiota. Het model kan dit verklaren

Samenvatting

door de verschillende metabolismes van deze soorten: als er veel zuurstof is groeien de *E. coli*-bacteriën sneller, maar als dit opdraakt groeien de *Bifidobacterium*-bacteriën sneller.

In hoofdstuk 3 breiden we het model uit met verschillende prebiotische oligosachariden. Prebiotische oligosacchariden zijn complexe suikers die niet verteerd kunnen worden door de baby, maar wel door *Bifidobacterium*-bacteriën. Deze oligosachariden zijn aanwezig in menselijke melk, en worden ook vaak toegevoegd aan babyvoeding. We bestuderen hoe oligosachariden in het model niet enkel de *Bifidobacterium*-bacteriën die ze consumeren beïnvloeden, maar ook butyraatproducerende bacteriën die de restproducten van *Bifidobacterium*-bacteriën consumeren. Deze butyraatproducerende bacteriën spelen mogelijk een belangrijke rol in de gezondheid van de baby. Het model voorspelt dat, in isolatie, butyraatproducerende bacteriën kunnen samenleven met *Bifidobacterium*-bacteriën met of zonder oligosachariden. Het model voorspelt echter dat in een complex ecosysteem, zoals bestaat in de babydarm, butyraatproducerende bacteriën de competitie verliezen van andere bacteriën onder de meeste omstandigheden. Welke bacteriële soorten de competitie kunnen winnen van butyraatproducerende bacteriën hangt af van de aanwezigheid van oligosachariden, en van het type oligosachariden. Het model voorspelt dat het prebiotische melk-oligosacharide 2'-fucosyllactose indirect butyraatproductie kan stimuleren binnen de babydarmmicrobiota, waardoor de butyraatproducenten de competitie kunnen winnen. Dit kan gebeuren omdat *Bifidobacterium*-bacteriën propaan-1,2-diol produceren uit 2'-fucosyllactose, en omdat butyraatproducerende bacteriën efficiënter propaan-1,2-diol consumeren dan andere bacteriën. Deze modelvoorspellingen zouden getest moeten worden in labexperimenten.

In hoofdstuk 4 breiden we het model verder uit met darmmucine. Mucine wordt geproduceerd door de darmwand, en bestaat grotendeels uit oligosachariden die geconsumeerd kunnen worden door sommige bacteriën. We breiden het model ook uit met de extracellulaire vertering van oligosachariden uit zowel mucine als prebiotica. We proberen te verklaren waarom de darmmicrobiota van baby's die borstvoeding krijgen minder mucine consumeert dan de darmmicrobiota van baby's die geen borstvoeding krijgen, omdat de consumptie van mucine mogelijk negatieve gezondheidseffecten heeft voor de baby. Het model voorspelt dat het melk-oligosacharide 2'-fucosyllactose de *Bifidobacterium*-bacteriën die geen mucine consumeren meer stimuleert dan *Bifidobacterium*-bacteriën die wel mucine consumeren. Daarnaast voorspelt het dat dit gebeurt doordat de mucine consumerende *Bifidobac-*

terium-bacteriën extracellulaire vertering gebruiken, waardoor de suikers die ze produceren ‘gestolen’ worden door andere bacteriën. We linken deze observaties aan de bestaande ecologische literatuur over collectieve goederen.

In hoofdstuk 5 kijken we naar de mogelijke effecten van een verstoring door antibiotica op de babydarmmicrobiota. We simuleren een verstoring met antibiotica door de kans dat bacteriële populaties uit het model verwijderd worden te verhogen op de gesimuleerde dag 8 en 9 na de geboorte, om vervolgens te observeren hoe de microbiota zich herstelt. Het model reproduceert de verminderde diversiteit die na een verstoring met antibiotica plaatsvindt. Daarnaast voorspelt het model dat de sterkere verstoring van de microbiota door antibiotica bij baby’s, ten opzichte van volwassenen, deels verklaard kan worden doordat de antibiotica de natuurlijk opvolging in de vroege babydarmmicrobiota verstoort. Tot slot voorspelt het model dat prebiotische oligosacchariden in de voeding kunnen leiden tot een microbiota die sneller naar de oorspronkelijke staat terugkeert na een verstoring, doordat de oligosacchariden consistent de *Bifidobacterium*-bacteriën stimuleren. Het model voorspelt echter in de meeste gevallen niet correct de verschuiving in voorkomen van de belangrijke bacteriegroepen na een verstoring. We geven suggesties over hoe het model uitgebreid kan worden om een completer beeld te geven van de potentiële effecten van verstoringen door antibiotica, en mogelijk als raamwerk kan dienen voor toekomstig onderzoek.

Tot slot plaatsen we in hoofdstuk 6 het model in een breder perspectief. Eerst bespreken we de limitaties en toekomstige mogelijkheden voor het model, in het bijzonder hoe toekomstige versies competitie of samenwerking tussen bacteriën via antibiotica of verzuring kunnen modelleren. Vervolgens vergelijken we onze modelaanpak met andere modellen, en we bespreken de richting van het onderzoek naar de babydarmmicrobiota in het algemeen. We voorspellen dat de microbiota van niet-menselijke zoogdieren verder inzicht kan geven in de rol van melk-oligosacchariden in het vormen van de darmmicrobiota. Daarnaast voorspellen we dat een verdere standaardisering van microbiële modelleringsmethoden kan leiden tot een betere uitwisseling van resultaten tussen studies.