



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).

Propositions

accompanying the dissertation

The developing infant gut microbiota:

Mathematical predictions of the effects of oligosaccharides

1. The succession from facultatively to strictly anaerobic bacteria in the infant gut microbiota can be explained by the consumption of oxygen by bacteria, which makes the gut anaerobic. (chapter 2)
2. In simulations of the infant gut microbiota a spontaneous separation occurs between bacterial species that produce lactate and species that consume lactate, and also between species that grow quickly on a high concentration of lactose and species that grow equally fast on high and low concentrations. (chapter 2)
3. Simulations suggest that the human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose stimulates the production of propane-1,2-diol by *Bifidobacterium longum*, which allows butyrate producers to outcompete non-butyrate producers. (chapter 3)
4. Simulations of the infant gut microbiota suggest that *Bifidobacterium* species that digest oligosaccharides extracellularly are at a disadvantage compared to *Bifidobacterium* species that digest oligosaccharides internally, because other bacteria consume sugars that are released extracellularly. This may explain why the species that digest oligosaccharides intracellularly are more abundant in the infant gut. (chapter 4)
5. Simulations suggest that the human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose can prevent the consumption of mucin by the infant gut microbiota, and that this happens because 2'-fucosyllactose stimulates *Bifidobacterium* species that do not consume mucin, causing other species to become less abundant. (chapter 4)
6. Antibiotics more strongly disturb the infant gut microbiota than the adult gut microbiota. This may be partially explained by the antibiotics disturbing the succession from facultatively to strictly anaerobic bacteria in the infant gut microbiota. (chapter 5)
7. To understand the effect of nutrition on the infant gut microbiota, it is essential to consider the gut as a spatially and temporally dynamic system.
8. Genome scale metabolic models of nearly every species of gut bacterium are available, but these are not used enough to build models that are curated for a particular situation, and that can give insight into bacterial metabolism and interactions in this situation.
9. The technique of flux balance analysis can provide useful insights into complex metabolic processes. However, it cannot give a full insight into bacterial metabolism, because without extensions it cannot account for processes that do not directly lead to growth, but that do give a competitive advantage, such as antibiotic production.
10. The broad applicability and ultimately the usefulness of future microbial research would be greatly improved if *in silico* studies would use a standardized modeling approach, and if *in silico* and *in vitro* studies would use standardized analysis methods. In this way, data from different studies can be exchanged and directly compared.
11. It is important for a PhD-candidate to not only have a career to look forward to, but also to have a good view out of a window.
12. To promote a healthier and more bee-friendly garden, greens maintenance policy should account for spontaneously sprouting native plants.

Stellingen

behorende bij het proefschrift

The developing infant gut microbiota:

Mathematical predictions of the effects of oligosaccharides

1. De successie van facultatief naar strikt anaerobe bacteriën in de darmmicrobiota van baby's kan verklaard worden door de consumptie van zuurstof door bacteriën, waardoor de darm anaeroob wordt. (hoofdstuk 2)
2. In simulaties van de babydarmmicrobiota kan spontaan een ruimtelijke scheiding ontstaan tussen bacteriesoorten die lactaat produceren en bacteriesoorten die lactaat consumeren, en ook tussen bacteriesoorten die optimaal groeien op een hoge concentratie lactose en bacteriesoorten die even snel groeien op hoge als op lage concentraties. (hoofdstuk 2)
3. Simulaties suggereren dat het menselijke melk-oligosaccharide 2'-fucosyllactose de productie van propaan-1,2-diol door *Bifidobacterium longum* stimuleert, waardoor butyraatproducenten de competitie winnen van niet-butyraat producenten. (hoofdstuk 3)
4. Simulaties van de babydarmmicrobiota suggereren dat *Bifidobacterium*-soorten die oligosacchariden extracellulair verteren een nadeel hebben ten opzichte van *Bifidobacterium*-soorten die intracellulair verteren, doordat andere bacteriën suikers die extracellulair vrijkomen wegvangen. Dit zou kunnen verklaren waarom de soorten die intracellulair verteren meer voorkomen in de babydarm. (hoofdstuk 4)
5. Simulaties suggereren dat het menselijke melk-oligosaccharide 2'-fucosyllactose de consumptie van mucine door de babydarmmicrobiota kan voorkomen, en dat dit gebeurt doordat 2'-fucosyllactose *Bifidobacterium*-soorten stimuleert die geen mucine consumeren, waardoor andere soorten minder voorkomen. (hoofdstuk 4)
6. Antibiotica verstoren de babydarmmicrobiota meer dan de darmmicrobiota van volwassenen. Dit zou deels verklaard kunnen worden doordat in de babydarmmicrobiota antibiotica de successie van facultatief naar strikt anaerobe bacteriën verstoort (hoofdstuk 5).
7. Om te begrijpen wat de invloed is van voeding op de babydarmmicrobiota, is het essentieel om de darmmicrobiota te zien als een ruimtelijk verdeeld systeem dat zich in de tijd ontwikkelt.
8. Er zijn metabole modellen op de schaal van het hele genoom beschikbaar van bijna elke soort darmbacterie, maar er wordt hier te weinig gebruik van gemaakt om modellen te bouwen die voor een concrete situatie gecureerd zijn, en die voor deze situatie inzicht kunnen geven in bacterieel metabolisme en interacties.
9. De techniek van fluxbalansanalyse kan nuttige inzichten bieden in complexe metabole processen. Het kan echter geen volledig beeld van bacterieel metabolisme geven, omdat het zonder uitbreidingen geen rekening kan houden met processen die een competitief voordeel geven zonder direct tot groei te leiden, zoals de productie van antibiotica.
10. De bredere toepasbaarheid en uiteindelijk het nut van toekomstig microbieel onderzoek zou sterk verbeterd worden als *in silico* studies een gestandaardiseerde modelaanpak zouden gebruiken, en als *in silico* en *in vitro* studies gestandaardiseerde analysemethoden zouden gebruiken. Hierdoor kan data uit verschillende studies namelijk uitgewisseld en direct vergeleken worden.
11. Het is belangrijk voor het welbevinden van een PhD-kandidaat om niet enkel uitzicht op een carrière te hebben, maar ook goed zicht uit een raam.
12. Om een gezonder en bijvriendelijker plantsoen te krijgen moet groenbeleid ruimte geven aan spontaan opkomende inheemse planten.