

“Modelado *in silico* de la simbiosis de los microorganismos (*Escherichia coli* y *Saccharomyces boulardii*) de la microbiota intestinal humana para estudiar su modulación por efecto de un flavonoide cítrico”

De Anda Torres, Sara¹; González Ávila, Marisela²; Padilla de la Rosa, José Daniel²; GonzálezReynoso, Orfil¹.

¹ Universidad de Guadalajara, CUCEI, C.P.44430, Guadalajara, Jalisco, México. ² CIATEJ Guadalajara, C.P. 44270 Guadalajara, Jalisco, México. orfil.gonzalez@academicos.udg.mx

Palabras clave: microbiota, análisis de balance de flujo, modelado.

Introducción. El tracto digestivo alberga un ecosistema bacteriano complejo cercano a los 100 billones de microorganismos que conforman la microbiota intestinal; la cual cumple funciones nutricionales, metabólicas y protectoras que la hacen imprescindible para el huésped (3). Para su modulación existen los probióticos y prebióticos. Los probióticos son microorganismos benéficos en el tracto gastrointestinal, que nos brindan un beneficio para la salud, y los prebióticos son componentes alimentarios que nutren a los probióticos; estimulan el crecimiento y la actividad de bacterias benéficas en el tracto gastrointestinal (1). Actualmente la modulación de la microbiota intestinal es todo un reto, ya que sus interacciones metabólicas siguen siendo en gran parte desconocidas, debido a las complejas interacciones entre los diferentes microorganismos. Por lo que, la reconstrucción de redes metabólicas y el uso de estos modelos matemáticos podrían ayudarnos a demostrar el impacto de estos microorganismos en la modulación intestinal (2). El presente trabajo de investigación tiene como objetivo reconstruir y ajustar dos modelos metabólicos a escala genómica de dos especies representativas de la microbiota intestinal humana -*E.coli* y *Sacharomyces boulardii*- para analizar y estudiar el efecto de los flavonoides cítricos durante el proceso de la digestión. Resultados *in silico* sobre la distribución de sus flujos de carbono en sus metabolismos centrales son analizados y posteriormente serán correlacionados con datos experimentales.

Metodología. Análisis de Balance de Flujo (FBA en inglés), es empleada para elucidar la interacción entre estos microorganismos y determinar las correlaciones con las modulaciones intestinales. Los metabolismos centrales de *E. coli* y *S. boulardii* son reconstruidos a través de modelos estequiométricos con el conjunto de reacciones bioquímicas del metabolismo celular (la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato y el ciclo de Krebs), que consideran la síntesis de biomasa, como función objetivo. La metodología que se realiza es la siguiente: 1) Modelo estequiométrico de cada microorganismo 2) Estimación de la distribución de flujos metabólicos, empleando FBA de los dos microorganismos en simbiosis 3) Realización de cinéticas de crecimiento de los microorganismos para la validación de los modelos 4) Experimentación en sistema ARIS.

Resultados. Estos modelos fueron construidos con el propósito de operar tanto en condiciones anaeróbicas como aeróbicas. Los modelos estequiométricos construidos comprenden 117 reacciones y 78 metabolitos para *S. boulardii*. De las 117 reacciones consideradas, 97 corresponden a reacciones internas y 20 a flujos de transporte o intercambio entre el medio externo y la célula.

En el caso de *E. coli*, 193 reacciones y 91 metabolitos, 165 corresponden a reacciones internas y 28 a flujos de transporte o intercambio entre el medio externo y la célula.

Conclusiones

Los modelos reconstruidos fueron validados *in silico* satisfactoriamente en condiciones anaeróbicas y aeróbicas y predicen los valores de flujo de los principales metabolitos reportados en literatura. El modelo permitió obtener una estimación de la distribución del flujo metabólico de la cepa *S. boulardii*, con base en el modelo para *Saccharomyces cerevisiae*. Los flujos de carbono estimados por los modelos están de acuerdo con los resultados experimentales reportados en la literatura. La glucosa se utiliza como precursor de la masa celular y fuente de energía.

Agradecimiento

Beca CONACYT no. 861645. CONACYT Proyecto de Ciencia Básica A1-S-34273. MODELADO *in silico* DE LA MICROBIOTA INTESTINAL MODULADA POR FLAVONOIDES PROVENIENTES DE SUBPRODUCTOS AGROINDUSTRIALES. CIATEJ.

Bibliografía

1. Devaraj, S., Hemarajata, P. y Versalovic, J. (2013) La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes”, *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 47(2), pp. 421–434.
2. Kelk, S., Olivier, B., Stougie, L., Bruggeman, F. (2012) “Optimal flux spaces of genome-scale stoichiometric models are determined by a few subnetworks”, *Scientific Reports*, 2, pp. 44–46. doi: 10.1038/srep00580.
3. Morales, P., Brignardello, J. y Gotteland, M. (2010) La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad”, *Revista Médica de Chile*, 138(8), pp. 1020– 1027. doi: 10.4067/s0034-98872010000800013.