

# Anexo I: Formato para presentación de proyectos de investigación ante Consejo Divisional de la DCNI

## 1. Portada (primera página):

Fecha de presentación del proyecto	
Sesión de Consejo de aprobación	
Clave del proyecto asignada por Consejo Divisional	

- 1.1 Título del proyecto: Biología de sistemas y modelado de comunidades microbianas: Un enfoque integrativo para el aprovechamiento de consorcios y desarrollo de bioprocesos
- 1.2 Línea de investigación del Cuerpo Académico o Grupo de Investigación, o de Posgrado. Microbiología, Fisiología e Ingeniería Metabólica pertenecientes al Cuerpo Académico Biotecnología Celular y Tisular
- 1.3 Responsable del proyecto, participantes y adscripción de cada uno.  
Responsable: Dr. Diego Armando Esquivel Hernández  
Participantes: Dra. Sylvie Le Borgne, Dr. Juan Carlos Sigala Alanis, Dr. Álvaro Raúl Lara-Rodríguez, Dra. Nohra Elsy Beltrán Vargas, Dr. Roberto Olivares Hernández.  
Adscripción: Departamento de Procesos y Tecnología, DCNI, UAM Cuajimalpa
- 1.4 Orientación (se puede seleccionar más de una opción):
- Investigación básica (x )
  - Investigación aplicada (x )
  - Desarrollo o adaptación ( )
  - Transferencia de tecnología ( )
  - Desarrollo de tecnología ( )
  - Otros ( ), especificar: \_\_\_\_\_
- 1.5 Fecha de inicio y duración: 01/02/2023    2 años

## 2. Propuesta:

### 2.1 *Resumen (media cuartilla).*

Las comunidades microbianas son ubicuas en la naturaleza. El predominio generalizado de estas comunidades se debe a interacciones altamente elaboradas entre sus miembros, logrando así funciones metabólicas que son inalcanzables para los miembros individuales por sí solos. Aprovechar estas capacidades comunales es un campo emergente en biotecnología. La intervención racional de las comunidades microbianas con el fin de mejorar la función se ha visto facilitada en parte por los avances en los enfoques multiómicos, la biología sintética y los métodos computacionales. Estudios recientes han demostrado los beneficios de las intervenciones racionales para la salud humana y animal, así como para la producción y el desarrollo de bioproductos y biocombustibles. Además, los avances en el área de biología de sistemas, bioinformática y biología sintética representan una vía para diseñar comunidades microbianas sostenibles que permitan abordar dos problemáticas relevantes en nuestro país como son el tema de salud, en particular la salud gastrointestinal y probióticos, mientras que la producción de biocombustibles como el bioetanol representa una alternativa para la revalorización de la abundante cantidad de residuos lignocelulósicos generados en México.

### 2.2 *Antecedentes (máximo 2 cuartillas).*

Los organismos microbianos genéticamente modificados se utilizan en muchas aplicaciones en biotecnología industrial y ambiental, desde la síntesis de materiales, productos químicos, medicamentos, probióticos y combustibles, hasta la remediación de productos de desecho y toxinas [1]. Los avances recientes en biología sintética han mejorado sustancialmente nuestra capacidad para programar estos microorganismos de forma rápida y económica a gran escala con un mayor control [2]. Mientras que muchos éxitos están documentados para reacciones de bioconversión microbiana, las aplicaciones potenciales que involucran sustratos complejos pueden requerir el uso de múltiples vías y procesos, que pueden ser difíciles o imposibles de ejecutar de manera eficiente utilizando cepas individuales [3, 4].

Estas y otras aplicaciones complejas pueden ser abordadas por grupos de diferentes microbios, cada uno programado con subfunciones especializadas que se sinergizan hacia una función general a nivel de población y comunidad. Este hecho es evidente en los sistemas naturales donde una sola especie no ocupa todos los nichos en un ambiente, sino que múltiples especies coexisten y desempeñan funciones complementarias, creando intrincadas redes ecológicas [5].

Con una mayor comprensión de las interacciones microbianas naturales, la dinámica y la ecología, estamos preparados para expandir la ingeniería microbiana a consorcios mixtos para realizar funciones más complejas y desafiantes tanto en biorreactores cerrados y definidos como en entornos abiertos y naturales. Este campo emergente de la ecología sintética se basa en estrategias de diseño de circuitos genéticos e integra aún más los principios ecológicos y evolutivos [6]. Estas consideraciones a escala de población involucran interacciones microbianas con dinámicas complejas y propiedades de estabilidad que se manifiestan en diferentes escalas de tiempo y longitud [7]. En esta perspectiva, se puede explorar cómo se pueden aplicar estas propiedades para diseñar y construir comunidades microbianas relevantes para aplicaciones biotecnológicas emergentes. Por ejemplo, se pueden abordar dos aplicaciones relevantes para nuestro país como son: 1)

el aprovechamiento de la biomasa lignocelulósica para la producción de biocombustibles o bio-productos [8]. En este sentido, México es un país con una alta producción agrícola de maíz, sorgo, y trigo, estos cultivos han reportado una producción de 75.73 toneladas en 2016 [9]. Por otro lado, 2) La producción de probióticos para atender los síntomas gastrointestinales de la diabetes tipo 2 en mexicanos. Esto porque, de acuerdo con la ENSANUT 2018-2019, la diabetes tipo 2 es una de las principales enfermedades crónico-degenerativas de nuestro país [10] y de acuerdo con datos de la Federación Internacional de Diabetes, se espera que para el año 2025 habrá 9 millones de mexicanos con diabetes tipo 2 [11]. Además, en pacientes con diabetes tipo 2 se ha observado una disminución fuerte en la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en su microbiota intestinal, por lo que el desarrollo y uso de nuevos probióticos puede ser una estrategia relevante para abatir esta disminución de SCFA [12, 13].

En ambos casos descritos previamente, el uso de las comunidades microbianas representa una ventaja, dada la capacidad de los consorcios microbianos para adaptarse a entornos cambiantes y realizar diversas tareas con solidez [14]. Además, se ha reportado que la capacidad metabólica total de una comunidad suele ser mayor que la suma de las capacidades metabólicas de sus miembros constituyentes [15, 16] Esta mayor capacidad biosintética ocurre en comunidades donde los miembros no están filogenéticamente ni demasiado cerca ni demasiado lejos y puede observarse bajo dos condiciones: primero, cuando los dos organismos se introducen inicialmente, y segundo, cuando los nutrientes en el medio se agotan[17].

Ahora bien, dadas las ventajas y beneficios asociados al uso de las comunidades microbianas, estas se pueden aprovechar con herramientas de biología sintética y biología de sistemas que permitan abordar problemáticas variadas, pero al mismo tiempo fuertemente relacionadas al rol de los microorganismos en el ecosistema como reservorio de capacidades metabólicas diversas [18].

### 2.3 *Objetivo general y objetivos particulares.*

#### Objetivos generales

- 1) Generar un consorcio microbiano *In silico* para producción de bioetanol a partir de residuos lignocelulósicos
- 2) Generar un consorcio microbiano *In silico* con capacidad probiótica en humanos con diabetes tipo 2.

#### Objetivos específicos

- 1) Generar una base de datos relacional con información sobre metagenomas asociados a degradación de residuos lignocelulósicos y producción de bioetanol.
- 2) Análisis de datos de modelos de escala genómica GEMs de microorganismos con capacidades de degradación de biomasa lignocelulósica y producción de bioetanol para generar un consorcio sintético *In silico* que nos permita realizar estudios de biología de sistemas.
- 3) Modelado computacional del metabolismo del consorcio microbiano sintético para obtener una visión del metabolismo orientado a la producción de bioetanol y degradación de biomasa lignocelulósica.

- 4) Análisis *In silico* de rutas metabólicas, intercambio de metabolitos e interacción de las comunidades para mejorar la eficacia del consorcio microbiano en la degradación de biomasa lignocelulósica y producción de bioetanol.
- 5) Generar una base de datos relacional con información sobre metagenomas asociados al microbioma intestinal de humanos de diferentes cohortes de pacientes diabéticos mexicanos y en su defecto, otras cohortes.
- 6) Análisis de datos de modelos de escala genómica GEMs de microorganismos probióticos con capacidades de una elevada producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) para generar un consorcio sintético *In silico* que nos permita realizar estudios de biología de sistemas.
- 7) Modelado computacional del metabolismo del consorcio microbiano sintético con probióticos que nos permita obtener una visión del metabolismo orientado a la producción de ácidos grasos de cadena corta.
- 8) Análisis *In silico* de rutas metabólicas, intercambio de metabolitos e interacción de las comunidades para mejorar la eficacia del consorcio microbiano de probióticos en la producción de ácidos grasos de cadena corta.

#### 2.4 Descripción, incluyendo hipótesis y metodología (máximo 2 cuartillas).

El presente proyecto aborda el diseño y análisis de consorcios microbianos sintéticos para el desarrollo de nuevas perspectivas en el aprovechamiento de la biomasa lignocelulósica y la producción de probióticos para humanos con diabetes tipo 2. Previamente se han reportado diferentes características intrínsecas de las comunidades microbianas como son: modularidad, robustez, y sobre todo capacidades metabólicas únicas que no presentan los microorganismos de manera aislada. También, en términos de ecología microbiana se han reportado diferentes tipos de interacciones entre los miembros de las comunidades como una estrategia para poder mantenerse estables y funcionales a pesar de las condiciones cambiantes del ecosistema. A partir de estos conocimientos, la biología sintética y la biología de sistemas ofrecen importantes herramientas para el diseño y análisis de consorcios microbianos con capacidades metabólicas únicas y dedicadas a resolver problemas puntuales.

Dado lo anterior la hipótesis del presente proyecto sugiere que a través del uso de herramientas de biología sintética y biología de sistemas podemos proponer, desarrollar y analizar consorcios microbianos sintéticos que posean actividades metabólicas para abordar diferentes problemáticas urgentes de la biotecnología como son: la degradación de materiales lignocelulósicos y la producción de probióticos con capacidad de producción de SCFA (ácidos grasos de cadena corta) dedicados a mitigar los efectos en la microbiota intestinal de la diabetes tipo 2 en humanos.

El diseño y análisis de comunidades microbianas *In silico* plantea diferentes retos técnicos como son: número de miembros de la comunidad, tipos de interacciones ecológicas, diversidad de capacidades metabólicas, disponibilidad de datos experimentales y capacidades de cómputo de alto rendimiento. Para abordar la complejidad de estos sistemas de estudio y poder modelar y entender las capacidades metabólicas del mismo. El objetivo general de este proyecto consiste en desarrollar consorcios microbianos *In silico* para dos aplicaciones de biotecnología de amplio interés: 1) degradación de materiales lignocelulósicos y producción de bioetanol y 2) producción de consorcios de efecto probiótico en humanos con diabetes tipo 2.

Para lograr este objetivo general se proponen diferentes objetivos específicos como son: 1) Generar bases de datos relacionales con información sobre metagenomas asociados a degradación de residuos lignocelulósicos y metagenomas humanos con capacidad de producción de microorganismos probióticos. 2) Análisis de datos de modelos de escala genómica GEMs de microorganismos con capacidades de degradación de biomasa lignocelulósica, producción de bioetanol, y producción de probióticos en humanos para generar consorcios microbianos sintético *In silico* que nos permitan realizar estudios de biología de sistemas. 3) Modelado computacional del metabolismo del consorcio microbiano sintético para obtener una visión del metabolismo orientado a la producción de bioetanol, degradación de biomasa lignocelulósica y producción de microorganismos probióticos. 4) Análisis *In silico* de rutas metabólicas, intercambio de metabolitos e interacción de las comunidades para mejorar la eficacia de los consorcios microbianos sintéticos especializados en degradación de biomasa lignocelulósica, producción de bioetanol y producción de probióticos, respectivamente.

Gran parte de los resultados de estos objetivos dependen del uso de herramientas computacionales de biología de sistemas como el análisis de balance de flujos o FBA por sus siglas en inglés. En este sentido, MICOM es una herramienta computacional que integra la abundancia de especies y los modelos de escala genómica (GEMs) [19], para simular el crecimiento y el intercambio de metabolitos a escala genómica en modelos ecológicamente diversos, como es el caso de comunidades microbianas [20]. Entonces, con el modelado con MICOM y con la información asociada a las bases de datos relacionales, se obtendrá información relevante sobre las capacidades metabólicas de los consorcios microbianos sintéticos para poder evaluar la eficiencia en la transformación de materiales lignocelulósicos, producción de bioetanol y producción de probióticos respectivamente.

Con el cumplimiento de estos objetivos, podremos entender la dinámica ecológica y metabólica de consorcios microbianos sintéticos útiles para aplicaciones de importancia nacional como son degradación de biomasa lignocelulósica y producción de probióticos para humanos. De manera adicional, se contribuirá con: la formación de recursos humanos a nivel posgrado y licenciatura, promoción de actividades de acceso universal al conocimiento y el fomento de vocaciones científicas tempranas con estudiantes de educación básica. En definitiva, este proyecto contribuirá a conocer y resguardar los recursos biológicos de México para aprovecharlos de manera sustentable y respetuosa del medio ambiente.

## 2.5 *Formación de recursos humanos.*

En cuanto a la formación de recursos humanos se tiene planeado la dirección de 2 alumnos inscritos al Posgrado de Ciencias naturales e Ingeniería (PCNI) de la UAM-C. A nivel licenciatura 4 alumnos de proyecto terminal y/o 4 alumnos de servicio social de la carrera de Ingeniería Biológica e Ingeniería en Computación (UAM-C). El PCNI forma parte del padrón del programa nacional de posgrados de calidad CONACyT. De manera adicional, se contempla la participación en el programa PAUTA para el fomento de vocaciones científicas en niños y jóvenes, el cual involucra el acompañamiento de una actividad relacionada con este proyecto por parte de un estudiante que forma parte del programa PAUTA. Por último, los resultados del proyecto ayudarán al fortalecimiento del cuerpo académico “Biotecnología celular y tisular” perteneciente a la División de Ciencias Naturales de Ingeniería UAM Cuajimalpa.

## 2.6 *Productos esperados.*

Publicación de al menos 3 artículos (1 de revisión) en revistas indizadas en JCR. Como potenciales revistas se tienen: ISME Journal, Microbiome y PLoS One, Scientific Reports, entre otras. Los temas potenciales de cada artículo son:

Artículo 1. Desarrollo y análisis de un consorcio microbiano sintético especializado en degradación de biomasa lignocelulósica y producción de bioetanol.

Artículo 2. Desarrollo y análisis de un consorcio microbiano sintético especializado en producción de microorganismos probióticos para pacientes con diabetes tipo 2.

Artículo 3. Avances y perspectivas de la biología sintética y la biología de sistemas para el desarrollo de consorcios microbianos *In silico* con aplicaciones en biotecnología.

Además, se contará con: 1) una base de datos relacional con información sobre metagenomas con capacidad degradadora de biomasa lignocelulósica y 2) una base de datos relacional con información sobre metagenomas del microbioma intestinal de humanos y capacidad de producción de probióticos.

## 2.7 Impacto esperado del proyecto (problemática nacional abordada).

El presente proyecto tendrá impacto en diversos objetivos del desarrollo sostenible de la ONU como son: 3) Salud y bienestar, 7) Energía Asequible y no contaminante, 9) Industria Innovación e Infraestructura, 12) Producción y consumo responsable. Mientras que en el caso de los Programas Nacionales Estratégicos del CONACyT (PRONACES), este proyecto se enmarca en dos grandes programas: 1) Energía y cambio climático (Sustitución de combustibles fósiles) y 2) Salud (Ciencia de datos y salud).

## 2.8 Recursos necesarios para el proyecto:

- Financiamiento e infraestructura física y humana actual en el proyecto.

Este proyecto de investigación cuenta con la infraestructura del laboratorio de Biotecnología de la UAM-C. Además, se tiene acceso al clúster de cómputo de la UAM-C administrado por el Dr. Roberto Olivares. En resumen, se cuenta con herramientas básicas y recursos que ayudarán a solventar las eventualidades que pudieran surgir en la realización de este proyecto.

- Presupuesto calendarizado.

<b>Año</b>	<b>Rubro</b>	<b>Monto</b>
2023	Equipo de Cómputo de alto rendimiento	\$50,000
2023	Pago de cuota en revistas open Access	\$46,000
2024	Pago de cuota en revistas Open Access	\$47,000
2024	Pago de cuota en revistas Open Access	\$48,000

- Fuentes de financiamiento externas.

Actualmente no cuenta con fuentes de financiamiento externas, sin embargo, este proyecto puede alineado a una propuesta sometida a la convocatoria de Ciencia de Frontera CONACyT 2023. Además, se someterá a la convocatoria PRODEP de la SEP para nuevos Profesores de Carrera contratados en la UAM-C.

### 3. Calendario de actividades en períodos trimestrales.

Actividades:	Año 1			Año 2		
	I	II	III	IV	V	VI
1) Generar una base de datos relacional con información sobre metagenomas asociados a degradación de residuos lignocelulósicos y producción de bioetanol.						
2) Análisis de datos de modelos de escala genómica GEMs de microorganismos con capacidades de degradación de biomasa lignocelulósica y producción de bioetanol para generar un consorcio sintético <i>In silico</i> que nos permita realizar estudios de biología de sistemas.						
3) Modelado computacional del metabolismo del consorcio microbiano sintético para obtener una visión del metabolismo orientado a la producción de bioetanol y degradación de biomasa lignocelulósica.						
4) Análisis <i>In silico</i> de rutas metabólicas, intercambio de metabolitos e interacción de las comunidades para mejorar la eficacia del consorcio microbiano en la degradación de biomasa lignocelulósica y producción de bioetanol.						
5) Generar una base de datos relacional con información sobre metagenomas asociados al microbioma intestinal de humanos de diferentes cohortes de pacientes diabéticos mexicanos y en su defecto, otras cohortes.						
6) Análisis de datos de modelos de escala genómica GEMs de microorganismos probióticos con capacidades de una elevada producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) para generar un consorcio sintético <i>In silico</i> que nos permita realizar estudios de biología de sistemas.						
7) Modelado computacional del metabolismo del consorcio microbiano sintético con probióticos que nos permita obtener una visión del metabolismo orientado a la producción de ácidos grasos de cadena corta.						
8) Análisis <i>In silico</i> de rutas metabólicas, intercambio de metabolitos e interacción de las comunidades para mejorar la eficacia del consorcio microbiano de probióticos en la						

producción de ácidos grasos de cadena corta.						
--	--	--	--	--	--	--

**4. Información para el seguimiento del proyecto:**

4.1 Calendarización de productos esperados a lo largo del proyecto.

<b>Fecha</b>	<b>Entregable</b>
Septiembre 2023	Artículo de revisión <i>“Avances y perspectivas de la biología sintética y la biología de sistemas para el desarrollo de consorcios microbianos In silico con aplicaciones en biotecnología.”</i>
Diciembre 2023	Artículo de investigación <i>“Desarrollo y análisis de un consorcio microbiano sintético especializado en degradación de biomasa lignocelulósica y producción de bioetanol”</i>
Diciembre 2024	Artículo de investigación <i>“Desarrollo y análisis de un consorcio microbiano sintético especializado en producción de microorganismos probióticos para pacientes con diabetes tipo 2”</i>



<b>Producto</b>	<b>Año 1</b>	<b>Año 2</b>
<b>Formación de recursos humanos nivel licenciatura</b>		
Servicio Social	1	1
Proyecto terminal	1	1
Tesis de licenciatura	0	0
<b>Formación de recursos humanos posgrado</b>		
Especialización	0	1
Maestría	0	0
Doctorado	0	0
<b>Publicaciones</b>		
Artículos	2	1
Capítulos de libro	0	0
Memorias o Proceedings	0	0
<b>Difusión o Divulgación</b>		
Congresos	0	1
Conferencias	1	1
<b>Otros</b>		
Difusión de la ciencia	1	1

4.2 *Resultados esperados, según sea el caso, en términos de conocimiento producido, productividad científica, desarrollo tecnológico, formación de recursos humanos e impacto, o cualquier otra que, a juicio de la persona que funja como responsable y de las personas participantes en el proyecto, sirva para realizar una adecuada evaluación de seguimiento.*

Los resultados esperados en el primer año son: 1) la publicación de dos artículos científicos en revistas JCR (uno de revisión), 2) la incorporación de alumnos a nivel licenciatura (proyectos terminales, servicio social) y especialidad, 3) Desarrollo de una base de datos relacional con datos de microbiomas especializados para degradar biomasa lignocelulósica. Para el segundo año: 1) la publicación de un artículo en revistas JCR 2) la incorporación de alumnos a nivel licenciatura (proyectos terminales, servicio social) y especialidad, 3) Desarrollo de una base de datos relacional con datos de microbiomas humanos para la producción de probióticos. De manera adicional, la generación de estos resultados permitirá el fortalecimiento de las LGAC que se cultivan en el cuerpo académico "Biotecnología Celular y Tisular" de la UAM-C (1.- Microbiología, 2.- Fisiología, 3.- Ingeniería metabólica). Y de la LGAC (2.- Modelado y simulación de procesos celulares) que se cultiva en el cuerpo académico "Ingeniería de sistemas de bioprocesos: modelado y simulación". Además, se contará con elementos de difusión científica que permita la apropiación del conocimiento por parte de toda la sociedad mexicana.

## Referencias

1. Esvelt KM, Wang HH. Genome-scale engineering for systems and synthetic biology. *Molecular systems biology*. 2013;9(1):641.
2. Khalil AS, Collins JJ. Synthetic biology: applications come of age. *Nature Reviews Genetics*. 2010;11(5):367-79.
3. Julleson D, David F, Pflieger B, Nielsen J. Impact of synthetic biology and metabolic engineering on industrial production of fine chemicals. *Biotechnology advances*. 2015;33(7):1395-402.
4. Esquivel-Hernández DA, García-Pérez JS, López-Pacheco IY, Iqbal HM, Parra-Saldívar R. Resource recovery of lignocellulosic biomass waste into lactic acid-Trends to sustain cleaner production. *Journal of Environmental Management*. 2022;301:113925.
5. Faust K, Raes J. Microbial interactions: from networks to models. *Nature Reviews Microbiology*. 2012;10(8):538-50.
6. Brophy JA, Voigt CA. Principles of genetic circuit design. *Nature methods*. 2014;11(5):508-20.
7. Mee MT, Wang HH. Engineering ecosystems and synthetic ecologies. *Molecular BioSystems*. 2012;8(10):2470-83.
8. Larragoiti-Kuri J, Rivera-Toledo Mn, Cocho-Roldán J, Maldonado-Ruiz Esparza K, Le Borgne S, Pedraza-Segura L. Convenient product distribution for a lignocellulosic biorefinery: optimization through sustainable indexes. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2017;56(40):11388-97.
9. Espinoza-Vázquez YM, Gómez-Castro FI, Ponce-Ortega JM. Supply chain optimization for the production of biofuels and bioproducts from lignocellulosic biomass in Mexico. *Computer Aided Chemical Engineering*. 48: Elsevier; 2020. p. 1339-44.
10. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, López-Olmedo N, De la Cruz-Gongora V, et al. Prevalence of diabetes and poor glycemic control in Mexico: results from Ensanut 2016. *Salud Pública de México*. 2020;62(1):50-9.
11. Atlas D. International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015;33.
12. Tang R, Li L. Modulation of short-chain fatty acids as potential therapy method for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2021;2021.
13. Martínez-López YE, Esquivel-Hernández DA, Sánchez-Castañeda JP, Neri-Rosario D, Guardado-Mendoza R, Resendis-Antonio O. Type 2 diabetes, gut microbiome, and systems biology: A novel perspective for a new era. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2111952.
14. Pedrolli DB, Ribeiro NV, Squizzato PN, de Jesus VN, Cozetto DA, Tuma RB, et al. Engineering microbial living therapeutics: the synthetic biology toolbox. *Trends in biotechnology*. 2019;37(1):100-15.
15. Zaramela LS, Moyne O, Kumar M, Zuniga C, Tibocha-Bonilla JD, Zengler K. The sum is greater than the parts: exploiting microbial communities to achieve complex functions. *Current Opinion in Biotechnology*. 2021;67:149-57.
16. Vega NM, Gore J. Simple organizing principles in microbial communities. *Current opinion in microbiology*. 2018;45:195-202.
17. Sgobba E, Wendisch VF. Synthetic microbial consortia for small molecule production. *Current opinion in biotechnology*. 2020;62:72-9.
18. Eng A, Borenstein E. An algorithm for designing minimal microbial communities with desired metabolic capacities. *Bioinformatics*. 2016;32(13):2008-16.
19. Babaei P, Shoaie S, Ji B, Nielsen J. Challenges in modeling the human gut microbiome. *Nature biotechnology*. 2018;36(8):682-6.
20. Diener C, Gibbons SM, Resendis-Antonio O. MICOM: metagenome-scale modeling to infer metabolic interactions in the gut microbiota. *Msystems*. 2020;5(1).