

Universitat de Lleida
Escola Tècnica Superior
d'Enginyeria Agrària



El futuro del sistema agroalimentario: un desafío para la Ciencia

Daniel Ramón Vidal (ADM Biopolis/UCH CEU)

El futuro del sistema agroalimentario: un desafío para la Ciencia

1. ¿A que retos nos enfrentamos?

2. ¿Qué podemos hacer desde la biotecnología?

3. Conclusiones



El futuro del sistema agroalimentario: un desafío para la Ciencia

1. ¿A que retos nos enfrentamos?

2. ¿Qué podemos hacer desde la biotecnología?

3. Conclusiones



Los tres pilares a considerar



El principal problema se llama hambre



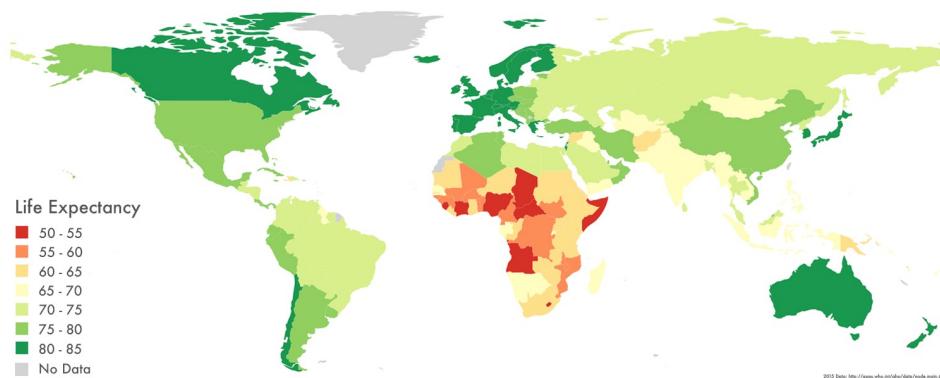
- A pesar de que en el último siglo hemos tenido un crecimiento económico mundial sin precedentes, 2300 millones de personas en el mundo están en una situación de inseguridad alimentaria (29.3% de la población mundial), cerca de 924 millones afrontan niveles graves de inseguridad alimentaria (11.7%), 828 millones (9.8%) pasan hambre crónica y 282 millones en 59 países requieren ayuda urgente (aproximadamente 1 de cada 25 habitantes del planeta)
- Hay más de 45 millones de niños menores de cinco años que sufren desnutrición aguda; también hay una brecha de género en inseguridad alimentaria moderada o grave (31.9% de mujeres frente a 27.6% de hombres)
- El problema no está uniformemente distribuido y se concentra en el África subsahariana y algunas zonas de Asia y LATAM, pero puede llegarnos en cualquier momento
- La agricultura moderna se ha mostrado eficaz a la hora de contener la hambruna, pero lo hecho no es suficiente; de forma preocupante los datos de FAO desde el año 2016 muestran una tendencia negativa
- Lo que debería remover nuestras conciencias es que producimos la suficiente cantidad de alimentos para satisfacer la ingesta de todos los habitantes del planeta

La pandemia de la obesidad



- Según datos de OMS, desde el año 1975 se ha triplicado la obesidad en el mundo
- Se calcula que actualmente hay casi 3000 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales más de la tercera parte son obesos
- La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar, entre otras, enfermedades cardiovasculares (infarto), diabetes, desórdenes articulares (osteoartritis) y algunos cánceres (colon, endometrio, hígado, ovario, próstata, pulmón, riñón y vesícula biliar)
- En casi todos los países del planeta hay más muertes por obesidad y sobrepeso que por hambre
- Es un problema de dietas inadecuadas y hábitos de vida poco saludables; pero también intervienen factores genéticos
- Es particularmente preocupante la obesidad infantil; en 1975 sólo el 4% de los niños y adolescentes eran obesos y ahora los datos sobrepasan el 18%

La inversión de la pirámide poblacional



- Hace cien años la esperanza de vida de una española era de 42 años y la de un español de 39; hoy, cuatro generaciones más tarde, es de 85,6 y 80,1 años, respectivamente
- Actualmente hay más gente en el planeta con más de 65 años que niños con menos de 5 años; en el 2050 se espera que el 15.6% de la población supere los 65 años y sólo el 7.2% tenga menos de 5 años
- España es el quinto país del planeta en expectativa de vida, después de Japón, Suiza, Singapur y Australia
- En la década de los ochenta Japón, en base a datos previos de esta índole, desarrolló la estrategia FOSHU y fue el comienzo de la alimentación funcional

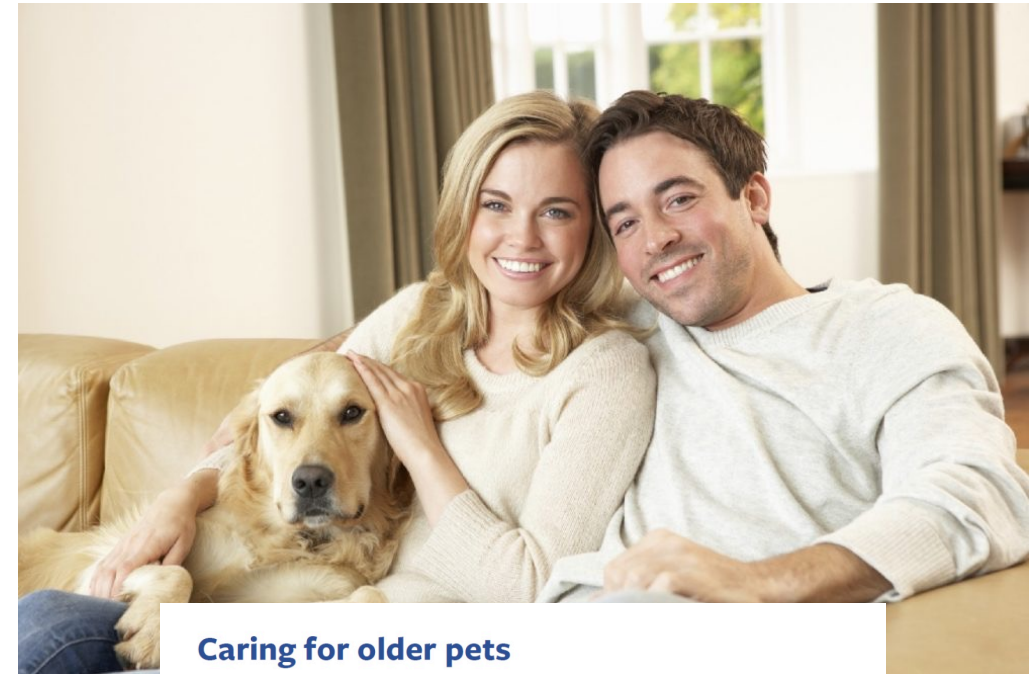
La base de la pirámide: infertilidad



- En sólo una generación, las parejas españolas han aumentado diez años la edad a la que deciden tener su primer hijo
- El número de nacimientos en España cayó un 20% en enero de 2021 con respecto a enero de 2022
- En nuestro país hay un alto índice de infertilidad, una de cada seis parejas no puede tener descendientes
- Según el origen de la encuesta, en España el 30-40% de los casos de infertilidad se deben a la mujer, el 30-40% al hombre y el resto se desconoce
- Dependiendo de la comunidad autónoma la tasa de infertilidad está entre el 15 y el 20 % (800.000 parejas)
- El 3% de los bebés que nacen en España lo hacen por técnicas de fecundación *in vitro*
- Cada día tenemos más datos que indican que al menos parcialmente la fertilidad puede incrementarse con dietas y aportaciones nutricionales adecuadas

Efectos colaterales: las mascotas

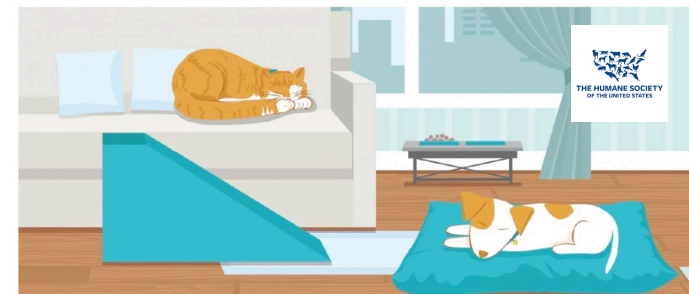
- Muchas parejas sustituyen la falta de un bebé con un animal de compañía
- En muchos casos es el paso previo a tener un hijo (“período de entrenamiento”)
- En nuestro país, según Nielsen el 40% de los hogares tienen un animal de compañía frente a sólo un 11% con niños entre 0 y 6 años
- El consumo de alimentos para mascotas ha subido en nuestro país un 6% en los últimos tres años



Caring for older pets

Home modifications and other tips for helping your best friend through their golden years

SHARE    



Jill Carmody/The HSUS

El cambio climático



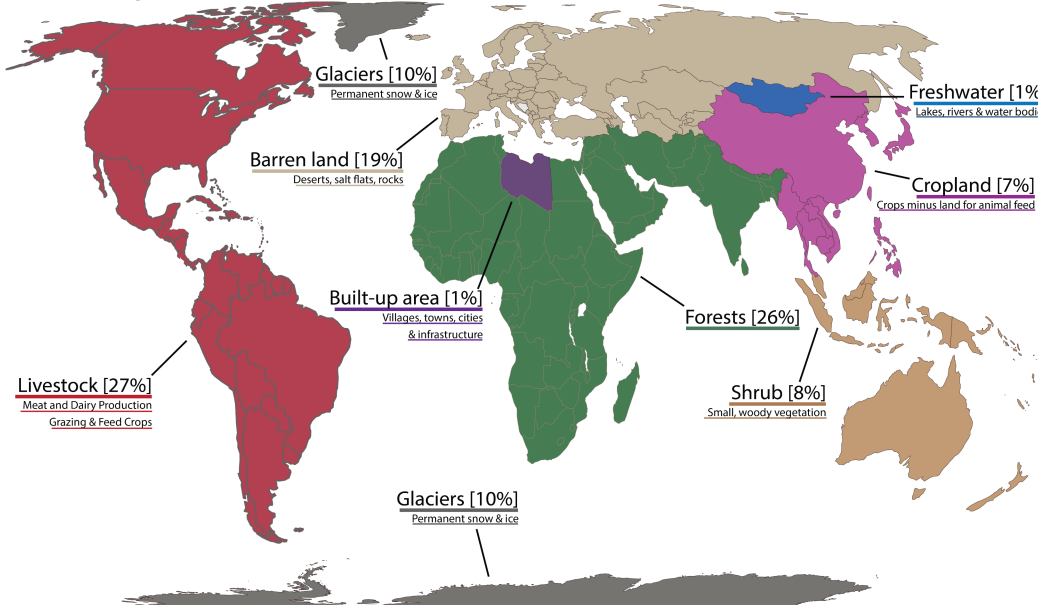
- Desde 1850 las actividades humanas han aumentado la concentración de CO₂ en la atmósfera (417 ppm) un 48% (lo mismo que había aumentado desde el último Máximo Glacial hace 20.000 años)
- La Antártida está perdiendo 151.000 millones de toneladas de hielo al año; si seguimos así más de 200 millones de personas vivirán por debajo del nivel del mar en 70 años
- Cada año perdemos 12 millones de hectáreas por desertificación (la superficie de Alemania)
- Las muertes por calor en los últimos veinte años han aumentado un 57% en personas de más de 65 años

Agricultura y superficie cultivable

How the world's land is used: Total area sizes by type of use & land cover OurWorld in Data

Global surface area if land was aggregated by usage or terrain cover. Land categories are not shown by their distribution around the world but are representative of the total area that they cover. Land uses as a percentage of global land area are shown in square brackets.

- Cropland is shown as land area used for crop production minus area used for production of animal feed.
- Livestock area is inclusive of both grazing land and cropland for animal feed. 'Barren land' refers to land cover in which less than one-third of the area has vegetation or other cover.

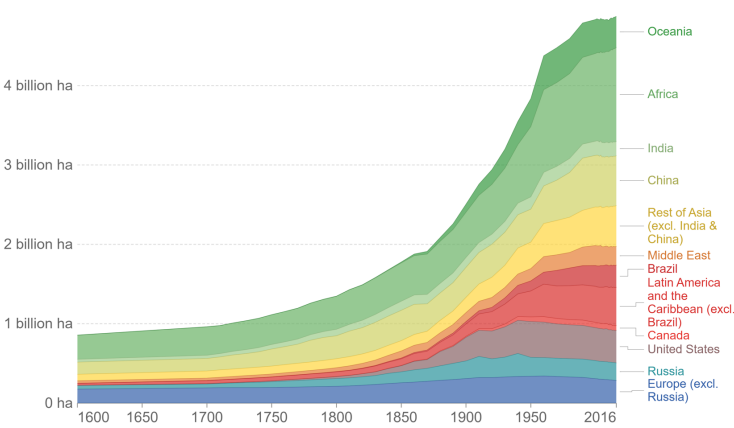


Based on data by the UN Food and Agricultural Organization (FAO) and World Bank Statistics. This map is based on the equal-area Eckert IV map projection. The data visualization is available at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org). There you find research and more visualizations on this topic. Licensed under CC-BY-SA by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

<https://ourworldindata.org/land-use>

Agricultural area over the long-term, 1600 to 2016 OurWorld in Data

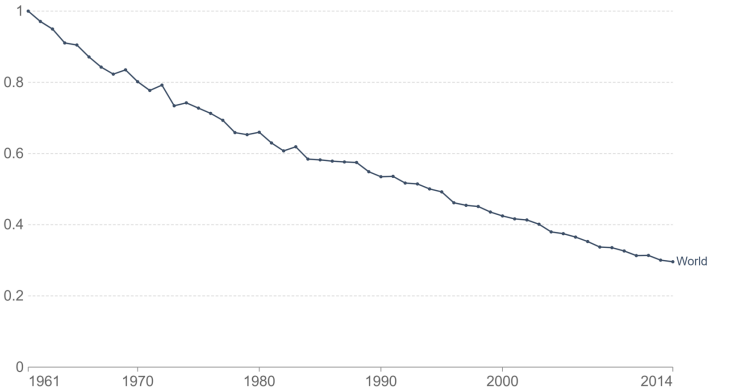
Total areal land use for agriculture, measured as the combination of land for arable farming (cropland) and grazing in hectares.



Source: History Database of the Global Environment (2017) [OurWorldInData.org/yields-and-land-use-in-agriculture/](https://ourworldindata.org/yields-and-land-use-in-agriculture/) • CC BY

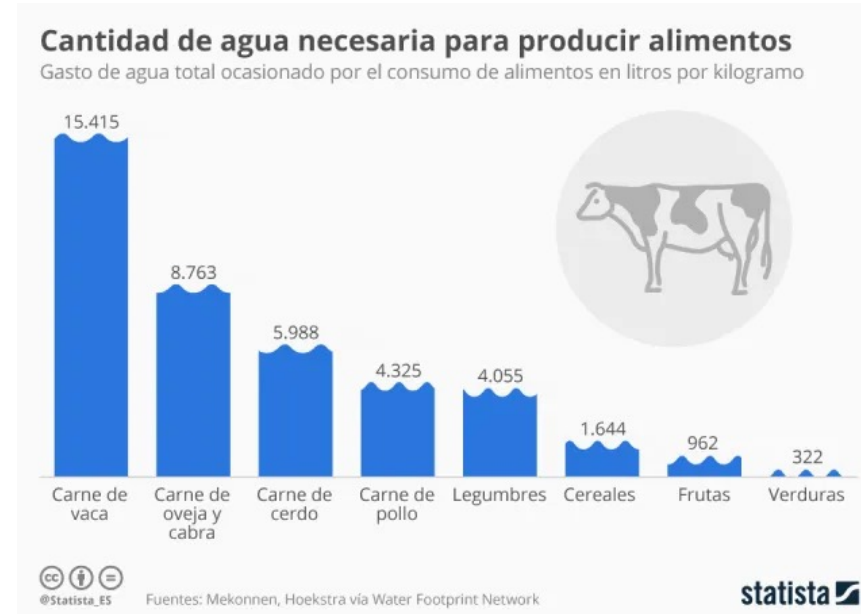
Arable land needed to produce a fixed quantity of crops (1961 = 1), 1961 to 2014 OurWorld in Data

Arable land needed to produce a fixed quantity of crops is calculated as arable land divided by the crop production index (PIN). The crop production index (PIN) here is the sum of crop commodities (minus crops used for animal feed), weighted by commodity prices. This is measured as an index relative to 1961 (where 1961 = 1).



Source: UN Food and Agriculture Organization (FAO) [OurWorldInData.org/land-use](https://ourworldindata.org/land-use) • CC BY

La huella hídrica de la agricultura



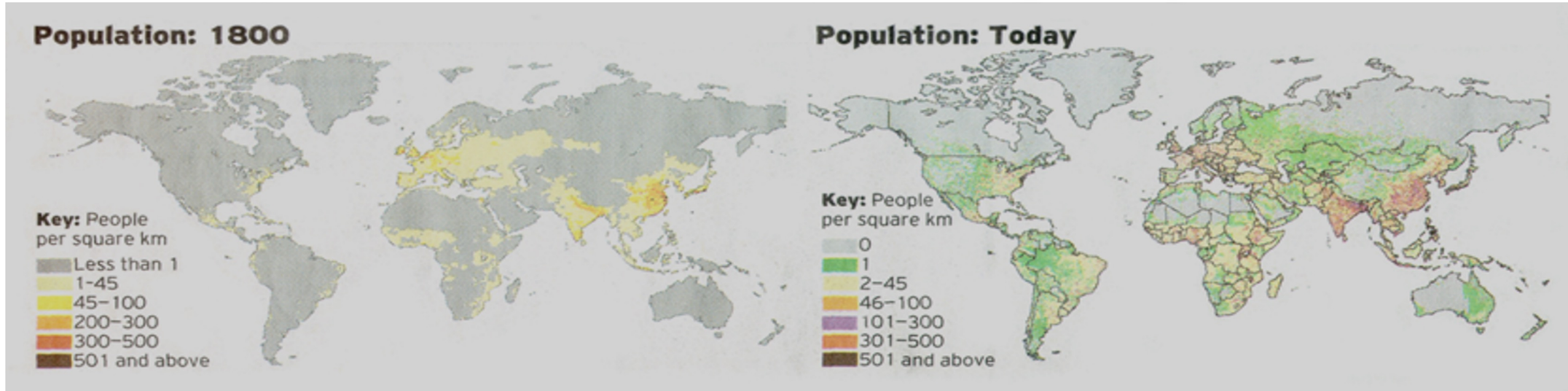
- La agricultura consume el 70 % del total del agua utilizada a nivel mundial, la industria un 20% y la actividad doméstica un 10 % (sólo un 1.5% se usa para la hidratación y la higiene)
- De los cuatro cereales más cultivados, el arroz es el mayor consumidor de agua (5.000 l de agua para producir 1 kg de arroz)
- La huella hídrica alimentaria es brutal: para obtener 1 kg de carne de vacuno se precisan 15.415 litros de agua, 4000 para 1 kg de pollo, 8.000 para 1 kg de café y más de 100.000 para 1 kg de vainilla
- Más de 900 millones de personas no tienen acceso al agua potable y muere cada 20 segundos una persona por mal uso de agua potable (más que por guerras, atentados o violencia general)

Resíduos y desperdicios



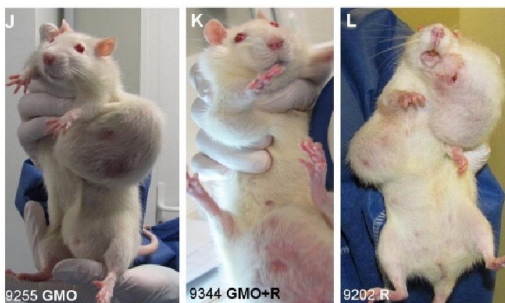
- Dependiendo del país, se pierde entre la mitad y un tercio de lo producido
- En los países pobres las causas principales son problemas de almacenamiento de la materia prima (ratas, parásitos, hongos), existencia de una mínima infraestructura de transporte y refrigeración y unos puestos de venta con problemas sanitarios o de refrigeración y el mal empaquetamiento
- En los países ricos son los altos estándares de calidad, las temperaturas de almacenamiento inadecuadas en el punto de venta, la falta de planificación y la fecha de caducidad sobrepasada, junto con la compra o la preparación de comidas excesivas

Y un factor clave, poco considerado: el cambio demográfico



- La población del planeta aumenta día a día; en el año 1800 poblaban el planeta 880 millones de personas y hoy ya somos 8000 millones
- Sólo había seis ciudades con más de 1 millón de habitantes (Berlín, Londres, Nueva York, París, Pekín y Tokio); hoy hay más de 450 y de ellas 50 superan los 10 millones de habitantes
- Tokio tiene más de 37 millones de habitantes, Delhi 33, Shangai casi 30, Dhaka casi 24, Sao Paulo casi 23, El Cairo más de 23.5, México DF 22.5, Pekín más de 22, Mumbai más de 21.5 y Osaka casi 19
- Hemos desplazado los sitios de producción de los de consumo

Pero hay más: tendencias de consumo



Orgánico

Vegano

No-GMO

Exótico

Km 0 (local)

Libre de alérgenos

Bienestar animal



Y las sorpresas (relativas)



El sector agroalimentario se enfrenta a una gran encrucijada

Hambre

Obesidad

Pirámide poblacional

Superficie cultivable

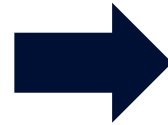
Erosión del suelo

Desperdicio y residuos

Aumento de la población

Demografía

Nuevas tendencias de consumo

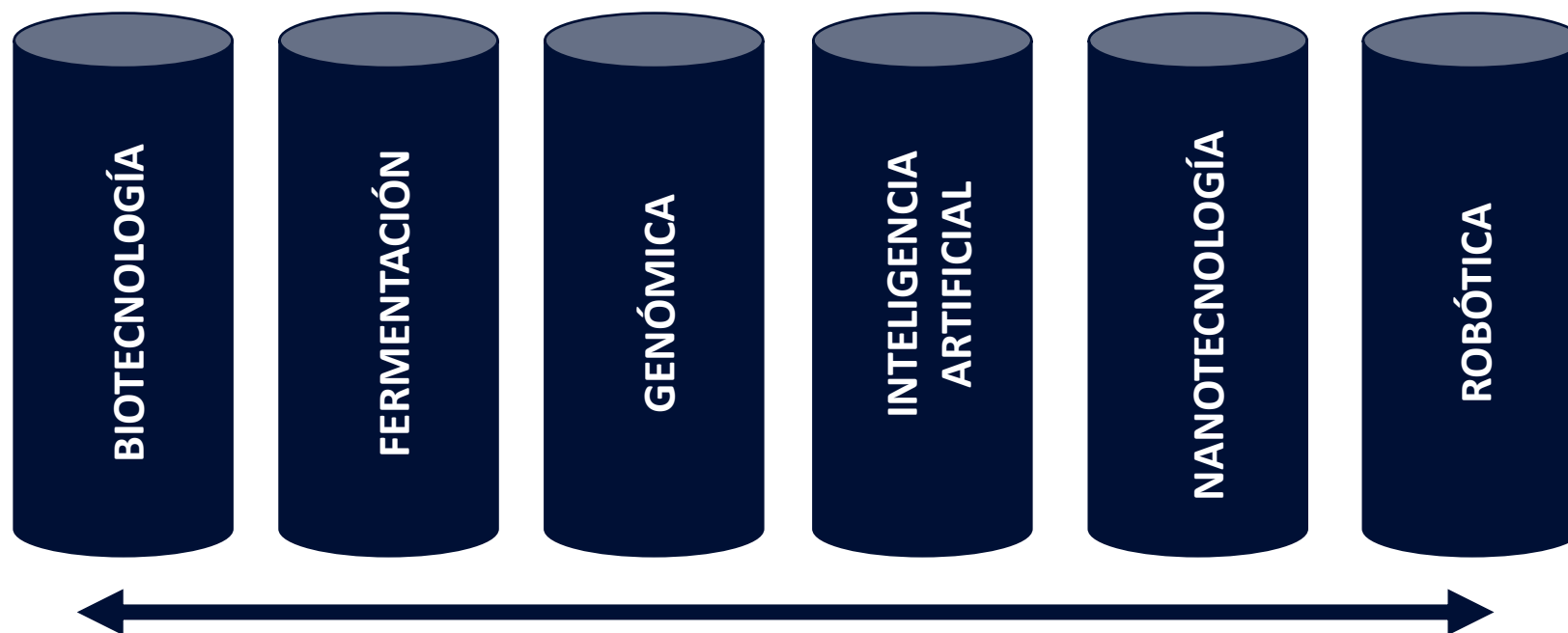


La opinion de un experto



- Para analizar el futuro de la alimentación, hay que tener en cuenta tres paradigmas contrapuestos: el del productor, el ecológico holístico y el de las ciencias de la vida integradas
- La base del paradigma del productor era el aumento de la eficiencia del capital y del trabajo; estaba vinculado a una renuncia a la diversidad en la gama de productos en favor de la cantidad y se desarrolló con energía barata y aparentemente ilimitada
- El paradigma ecológico integral exigió un alejamiento de la agricultura convencional para centrarse exclusivamente en la agroalimentación ecológica; oriento la cadena de suministro hacia lo "natural" y lo "regional"
- El paradigma de las ciencias de la vida integradas es una actualización del productor; propone innovar a través del conocimiento científico-tecnológico para optimizar la cadena agroalimentaria
- La base es que el sector agroalimentario tiene un enorme potencial de innovación que aún no se ha desarrollado; el sector destina sólo el 0,5% de su facturación y el 85% de las PYMES agroalimentarias no realizan investigación

Y la biotecnología de alimentos, y otras tecnologías, serán imprescindibles



El futuro del sistema agroalimentario: un desafío para la Ciencia

1. ¿A que retos nos enfrentamos?

2. ¿Qué podemos hacer desde la biotecnología?

3. Conclusiones



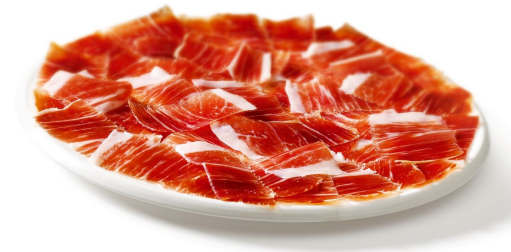
Empezemos definiendo biotecnología



WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia

- Según Wikipedia, “biotecnología se refiere a toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”
- Añade además que “dichos organismos pueden o no estar modificados genéticamente, por lo que no hay que confundir biotecnología con ingeniería genética”
- El término “biotecnología” fue acuñado en 1919 por el ingeniero húngaro Károly Ereki, cuando lo mencionó en su libro “biotecnología en la producción cárnica y láctea de una gran explotación agropecuaria”
- Podríamos simplificar más esta definición concluyendo que biotecnología es el uso de seres vivos con propósitos industriales

¿Qué es biotecnología de alimentos?



¿Qué entiende el consumidor por biotecnología de alimentos?



¿Hay vida más allá de los transgénicos?



Todo empezó en febrero de 2001

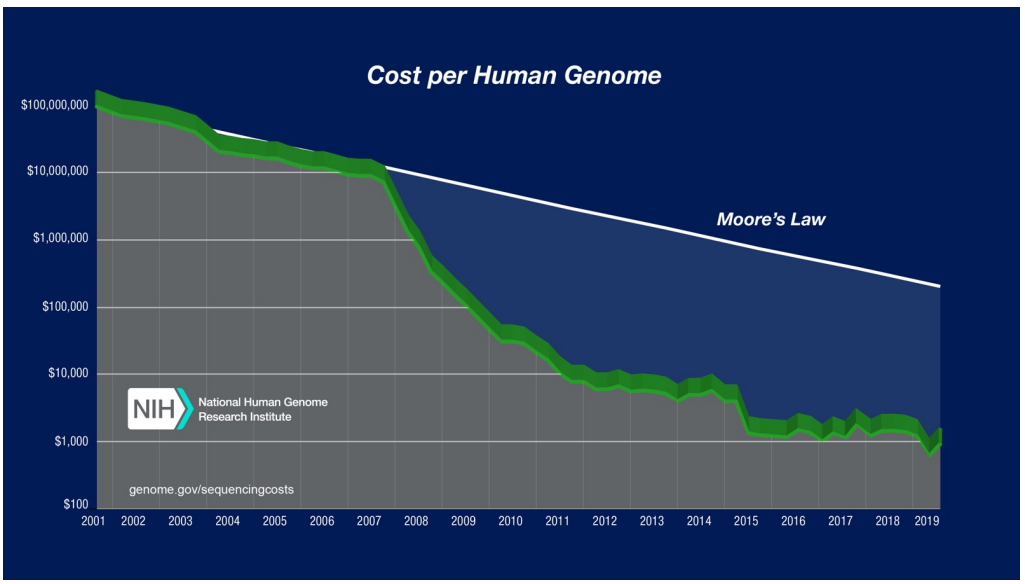


- El 15 de febrero del 2001 se publicaba en la revista Nature el primer borrador del genoma humano obtenido por el “International Human Genome Project”; un día más tarde, la revista Science publicaba un segundo borrador obtenido por la compañía norteamericana Celera Genomics
- Se consiguió gracias al trabajo de tres mil científicos durante diez años con una inversión de 3000 millones de dólares
- Y cada borrador tenía medio millón de errores
- Estas dos publicaciones abrieron la puerta a la necesidad de secuenciar miles de genomas; para ello había que mejorar las técnicas de secuenciación genómica y secuenciar más genomas con menos coste y en menos tiempo

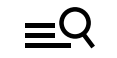
Las plataformas de secuenciación genómica masiva

Junior	 	454FLX+  	 	IonTorrent	 MinIon
HiSeq	 	 		SoLID	
miSeq	 	  PacBio	 	IonProton	

La carrera genómica



MIT Technology Review



Biotechnology / DNA Testing

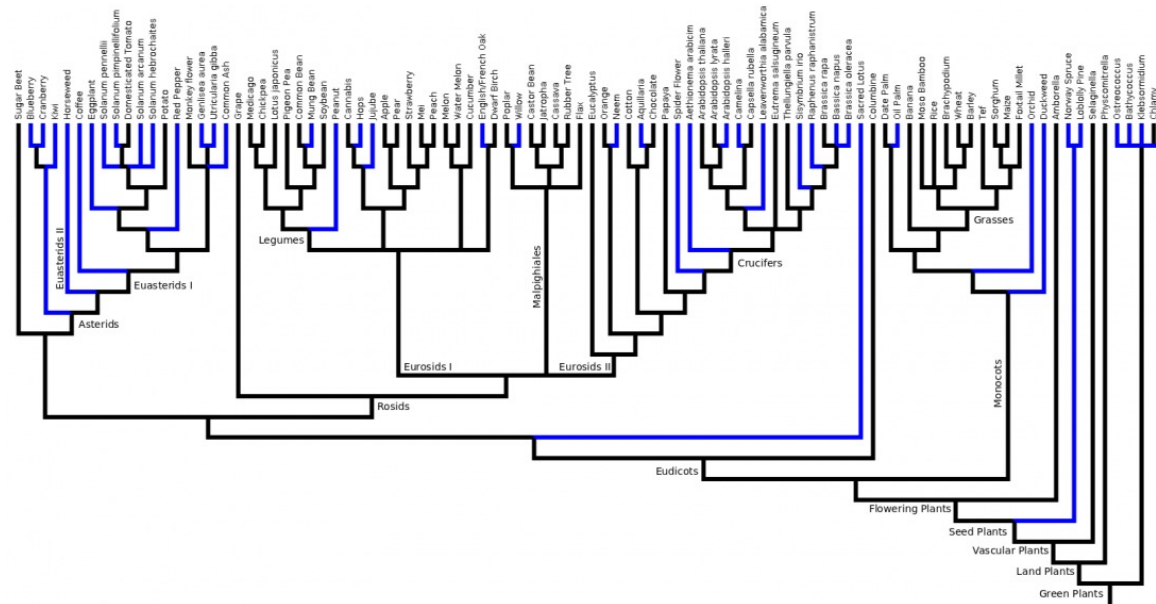
China's BGI says it can sequence a genome for just \$100

Super-cheap DNA sequencing could boost cancer screening, prenatal tests, and research into population genetics.

by Antonio Regalado

Feb 26, 2020

Y no solo genomas humanos



ARTICLES

OPEN

Sequencing of diverse mandarin, pummelo and orange genomes reveals complex history of admixture during citrus domestication

G Albert Wu^{1,29}, Simon Prochnik^{1,29}, Jerry Jenkins², Jerome Salse³, Uffe Hellsten¹, Florent Murat³, Xavier Perrier⁴, Manuel Ruiz⁴, Simone Scalabrin⁵, Javier Terol⁶, Marco Aurélio Takita⁷, Karine Labadie⁸, Julie Poulain⁸, Arnaud Couloux⁸, Kamel Jabbari⁸, Federica Cattonaro⁵, Cristian Del Fabbro⁵, Sara Pinosio⁵, Andrea Zuccolo^{5,9}, Jarrod Chapman¹, Jane Grimwood², Francisco R Tadeo⁶, Leandro H Estornell⁶, Juan V Muñoz-Sanz⁶, Victoria Ibanez⁶, Amparo Herrero-Ortega⁶, Pablo Aleza¹⁰, Julián Pérez-Pérez^{11,12}, Daniel Ramón¹¹, Dominique Brunel^{8,13}, François Luro¹⁴, Chunxian Chen^{15,28}, William G Farmerie¹⁶, Brian Desany¹⁷, Chinnappa Kodira¹⁷, Mohammed Mohiuddin¹⁷, Tim Harkins^{17,28}, Karin Fredrikson¹⁷, Paul Burns^{18,19}, Alexandre Lomsadze^{18,19}, Mark Borodovsky¹⁸⁻²⁰, Giuseppe Reforgiato²¹, Juliana Freitas-Astúa^{7,22}, Francis Quetier^{8,23}, Luis Navarro¹⁰, Mikeal Roose²⁴, Patrick Wincker^{8,23,25}, Jeremy Schmutz², Michele Morgante^{5,26}, Marcos Antonio Machado⁷, Manuel Talon⁶, Olivier Jaillon^{8,23,25}, Patrick Ollitrault⁴, Frederick Gmitter¹⁵ & Daniel Rokhsar^{1,27}

Cultivated citrus are selections from, or hybrids of, wild progenitor species whose identities and contributions to citrus domestication remain controversial. Here we sequence and compare citrus genomes—a high-quality reference haploid clementine genome and mandarin, pummelo, sweet-orange and sour-orange genomes—and show that cultivated types derive from two progenitor species. Although cultivated pummelos represent selections from one progenitor species, *Citrus maxima*, cultivated mandarins are introgressions of *C. maxima* into the ancestral mandarin species *Citrus reticulata*. The most widely cultivated citrus, sweet orange, is the offspring of previously admixed individuals, but sour orange is an F1 hybrid of pure *C. maxima* and *C. reticulata* parents, thus implying that wild mandarins were part of the early breeding germplasm. A Chinese wild 'mandarin' diverges substantially from *C. reticulata*, thus suggesting the possibility of other unrecognized wild citrus species. Understanding citrus phylogeny through genome analysis clarifies taxonomic relationships and facilitates sequence-directed genetic improvement.

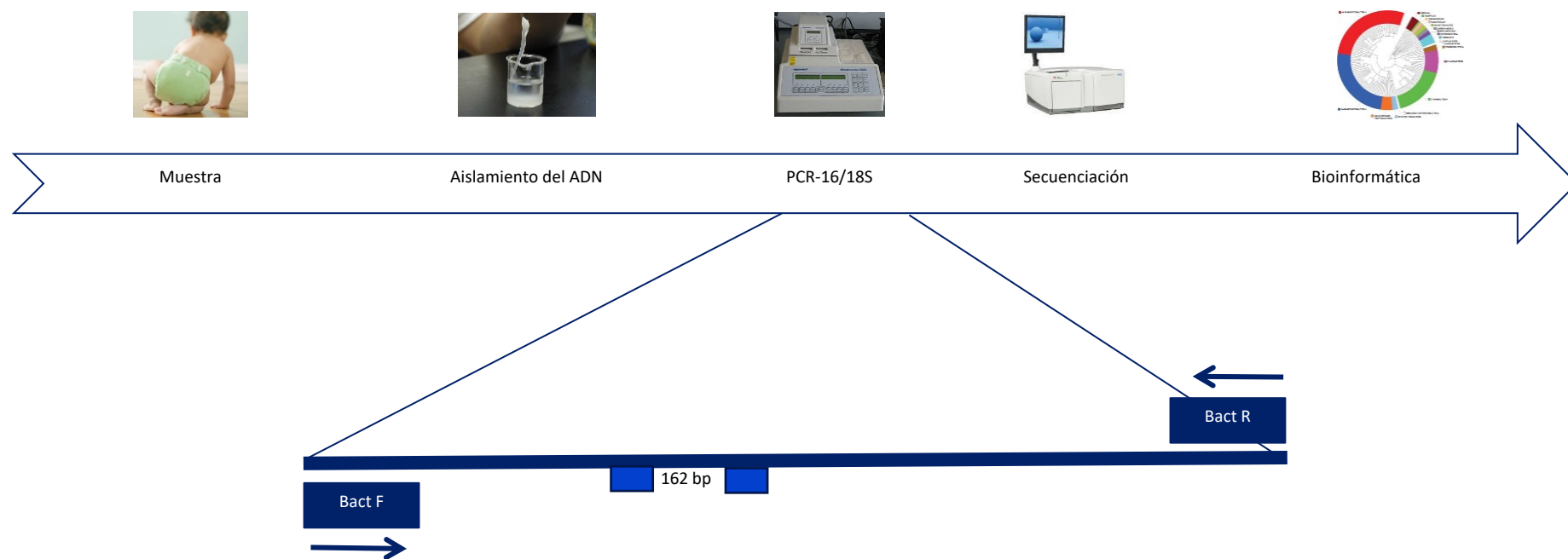
Citrus are widely consumed worldwide as juice or fresh fruit, providing important sources of vitamin C and other health-promoting compounds. Global production in 2012 exceeded 86 million metric tons, with an estimated value of \$9 billion (<http://www.fas.usda.gov/psonline/circulars/citrus.pdf>). The very narrow genetic diversity

of cultivated citrus makes them highly vulnerable to disease outbreaks, including citrus greening disease (also known as Huanglongbing or HLB), which is rapidly spreading throughout the world's major citrus-producing regions¹. Understanding the population genomics and domestication of citrus will enable

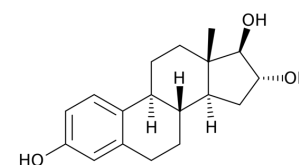
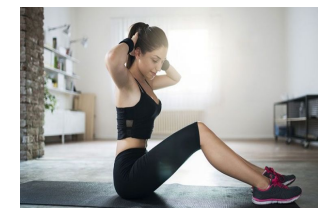
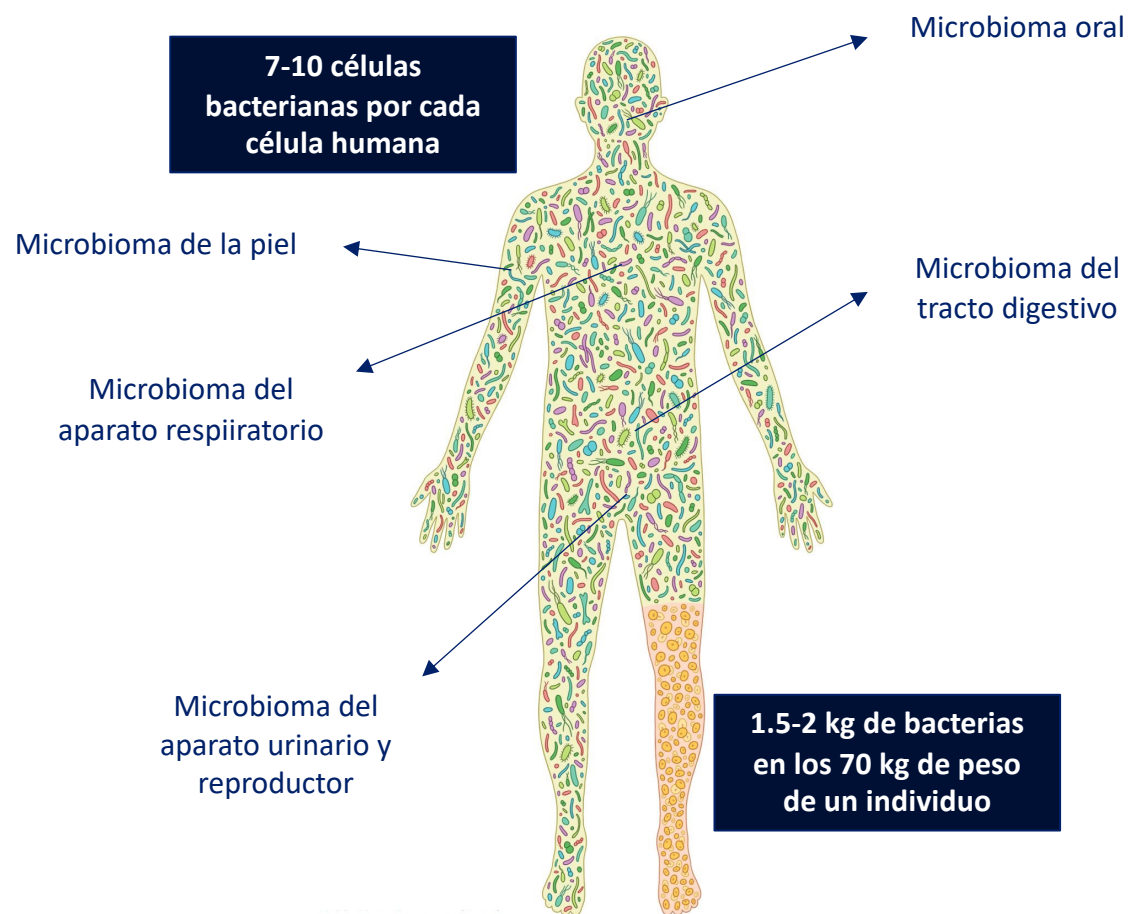
¹US Department of Energy Joint Genome Institute, Walnut Creek, California, USA. ²HudsonAlpha Biotechnology Institute, Huntsville, Alabama, USA. ³Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Université Blaise Pascal (UBP) UMR 1095 Génétique, Diversité, Ecophysiologie des Céréales (GDEC), Clermont Ferrand, France. ⁴Centre de Coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), UMR Amélioration Génétique et Adaptation des Plantes Méditerranéennes et Tropicales (AGAP), Montpellier, France. ⁵Istituto di Genomica Applicata, Udine, Italy. ⁶Centro de Genómica, Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (IATA), Valencia, Spain. ⁷Centro de Citricultura Sylvio Moreira, Instituto Agronômico (IAC), Cordeirópolis, Brazil. ⁸Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA), Institut de Génétique (IG), Genoscope, Evry, France. ⁹Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italy. ¹⁰Centro de Protección Vegetal y Biotecnología-Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias, Moncada, Spain. ¹¹Lifesequencing, Valencia, Spain. ¹²Secugen, Madrid, Spain. ¹³INRA, US 1279 Etude du Polymorphisme des Génomes Végétaux (EPGV), Evry, France. ¹⁴INRA Génétique et Ecophysiologie de la Qualité des Agrumes (GEQA), San Giuliano, France. ¹⁵Citrus Research and Education Center (CREC), Institute of Food and Agricultural Sciences (IFAS), University of Florida, Lake Alfred, Florida, USA. ¹⁶Interdisciplinary Center for Biotechnology Research, University of Florida, Gainesville, Florida, USA. ¹⁷454 Life Sciences, Roche, Branford, Connecticut, USA. ¹⁸Wallace H. Coulter Department of Biomedical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA. ¹⁹School of Computational Science and Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA. ²⁰Department of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia. ²¹Consiglio per la Ricerca e la Sperimentazione in Agricoltura (CRA-ACM), Acireale, Italy. ²²Embrapa Cassara and Fruits, Cruz das Almas, Brazil. ²³Department de Biologie, Université d'Evry, Evry, France. ²⁴Department of Botany and Plant Sciences, University of California, Riverside, Riverside, California, USA. ²⁵Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), Evry, France. ²⁶Department of Agriculture and Environmental Sciences, University of Udine, Udine, Italy. ²⁷Division of Genetics, Genomics and Development, University of California, Berkeley, Berkeley, California, USA. ²⁸Present addresses: Life Technologies, Grand Island, New York, USA (T.H.) and US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Southeastern Fruit and Tree Nut Research Laboratory, Byron, Georgia, USA (C.C.). ²⁹These authors contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to D.R. (d.rokhsar@gmail.com) or F.G. (fgmitter@ufl.edu).

Received 9 October 2013; accepted 14 April 2014; published online 8 June 2014; doi:10.1038/nbt.2906

Y el estudio de los microbiomas y metagenomas



El microbioma humano y su impacto en la salud



Aplicaciones en agricultura: Biome Makers



- Empresa creada en Silicon Valley por dos españoles (Adrián Ferrero y Alberto Acedo)
- Tienen una base de datos del microbioma del suelo con datos de más de 10 millones de microorganismos de suelos de 120 cultivos diferentes en 40 países distintos
- Analizan la red de microorganismos y aportan soluciones basadas en ella
- Tienen su propia tecnología patentada (BeCrop)

SolareaBio: el microbioma de las partes comestibles de las plantas



Eric Schott

Gerardo Toledo



scientific reports

OPEN

The Edible Plant Microbiome represents a diverse genetic reservoir with functional potential in the human host

Maria J. Soto-Giron¹, Ji-Nu Kim¹, Eric Schott², Claudine Tahmin¹, Thomas Ishoy¹, Tracy J. Mincer^{3,4}, Jillian DeWalt³ & Gerardo Toledo^{2,5*}

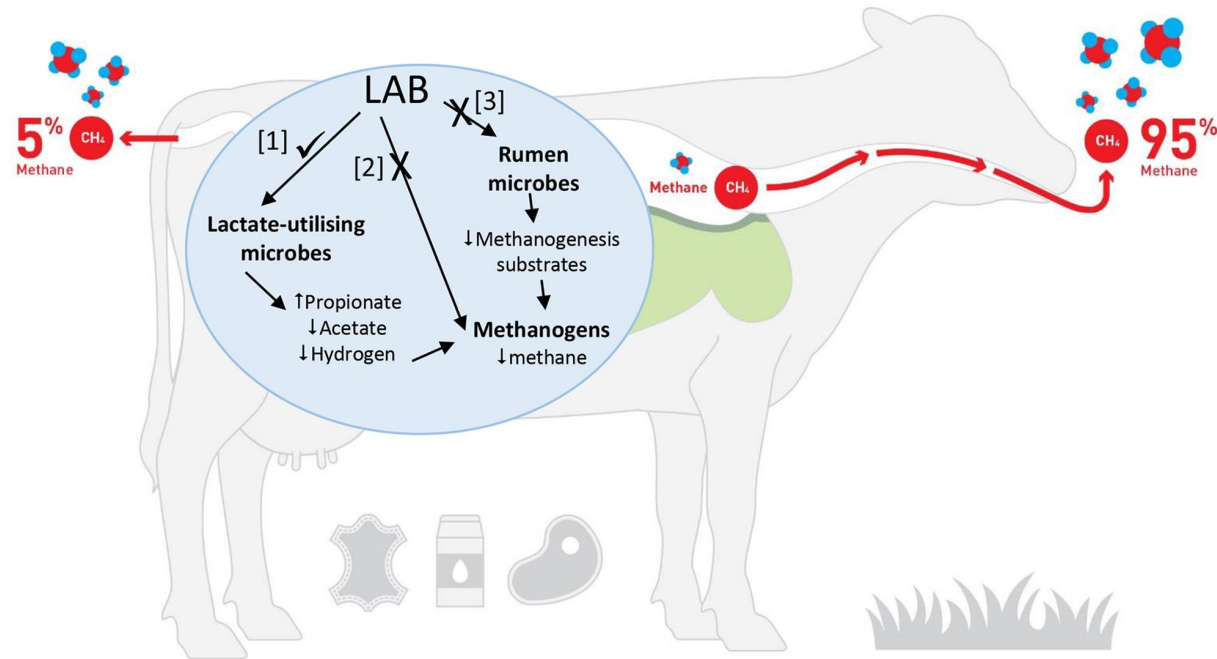
Plant microbiomes have been extensively studied for their agricultural relevance on growth promotion and pathogenesis, but little is known about their role as part of the diet when fresh fruits and vegetables are consumed raw. Most studies describing these communities are based on 16S rRNA gene amplicon surveys, limiting our understanding of the taxonomic resolution at the species level and functional capabilities. In this study, we characterized microbes colonizing tomatoes, spinach, brined olives, and dried figs using shotgun metagenomics. We recovered metagenome-assembled genomes of novel lactic acid bacteria from green olives and identified high intra- and inter-specific diversity of *Pseudomonas* in tomatoes. All samples were colonized by *Pseudomonas*, consistent with other reports with distinct community structure. Functional characterization showed the presence of enzymes involved in vitamin and short chain fatty acid metabolism and degradation of diverse carbohydrate substrates including plant fibers. The dominant bacterial members were isolated, sequenced, and mapped to its metagenome confirming their identity and indicating the microbiota is culturable. Our results reveal high genetic diversity, previously uncultured genera, and specific functions reflecting a likely plant host association. This study highlights the potential that plant microbes can play when consumed as part of our diet and proposes these as transient contributors to the gut microbiome.

Advancements in molecular methods over the past 30 years have expanded our knowledge of the vast extent of biological diversity on earth. The use of 16S rRNA gene sequences has enabled characterization of microbial communities in a wide range of habitats including the human body and in fluids including stool, prompting establishment of the microbiome field and industry. Diet has been identified as one of the main variables shaping the gut microbiome, as dietary intervention studies have demonstrated that the gut microbiota composition can reflect variations in food consumption despite immense inter-individual variation and the heterogeneous nature of stool that complicates representative sample collection^{1–3}.

In contrast to the efforts aimed to describe the microbiota in stool, very little exploration has been conducted in our foods and the microbes consumed in a typical diet⁴. Most of what we know about food microbiomes, especially as it relates to fresh fruits and vegetables, is related to agricultural pathogens and toxins. However, the recognition that our diets contain potentially beneficial bacteria and fungi is a new concept. Berg et al.⁵ coined the term *Edible Plant Microbiome* to identify the types of tissues, compartments, and plant groups that carry live microbes in our diets, especially when eaten raw. The overall view is that microbes colonizing internal and external plant tissues can play a role in human nutrition and health and provide insights of co-adaptation processes between plants, animals, and their microbiomes. For example, Wauson et al.⁶ studied the microbiomes of cruciferous vegetables and showed they provide protection against fungal plant pathogens and anticancer molecules to the human host, indicating an important relationship between the plant host and its microbiota. Plant-associated bacteria play crucial roles in their host, including beneficial effects on the production of secondary plant metabolites, protection against pathogen colonization, plant growth promotion, among others^{7,8}.

¹Solarea Bio, 100 Edwin H Land Blvd, Cambridge, MA 02142, USA. ²Department of Biology, Wilkes Honors College, Jupiter, FL 33458, USA. ³Present address: Harbor Branch Oceanographic Institute, Florida Atlantic University, Fort Pierce, FL 34946, USA. ⁴email: gtoledo@solareabio.com

Y también en ganadería



OPEN ACCESS

Edited by:
Anjan Kumar Patra,
West Bengal University of Animal
and Fishery Sciences, India

Reviewed by:
Carl-Eric Wagner,
Friedrich-Schiller University of Jena,
Germany
Leticia Abocia,
University of the Basque Country,
Spain

***Correspondence:**
Marina Martínez-Álvarez
marina.alvarez@sruc.ac.uk
Marc D. Auffret
marcauffret@aiaa.com
Rainer Flohio
rainer.flohio@sruc.ac.uk

[†] These authors have contributed
equally to this work

Present address:
Marc D. Auffret,
Gut & Microbiology Laboratories,
Innovation, Science & Nutrition
Department, Danone Nutricia
Research, Palaiseau, France

Specialty section:
This article was submitted to
Systems Microbiology,
a section of the journal
Frontiers in Microbiology

Received: 22 October 2019
Accepted: 23 March 2020
Published: 17 April 2020

Citation:
Martínez-Álvarez M, Auffret MD,
Stewart RD, Dewhurst RJ,
Duthie CA, Rooke JK, Wallace RJ,
Shih B, Freeman TC, Watson M and
Flohio R (2020) Identification
of Complex Rumen Microbiome
Interaction Within Diverse Functional
Niches as Mechanisms Affecting
the Variation of Methane Emissions
in Bovine. *Front. Microbiol.* 11:659.
doi: 10.3389/fmicb.2020.00659

Identification of Complex Rumen Microbiome Interaction Within Diverse Functional Niches as Mechanisms Affecting the Variation of Methane Emissions in Bovine

Marina Martínez-Álvarez^{1,2*†}, Marc D. Auffret^{1*†}, Robert D. Stewart³,
Richard J. Dewhurst⁴, Carol-Anne Duthie⁵, John A. Rooke⁶, R. John Wallace⁴,
Barbara Shih⁶, Tom C. Freeman⁶, Mick Watson^{6,8} and Rainer Flohio^{1*}

¹ Scotland's Rural College, Edinburgh, United Kingdom, ² Institute for Animal Science and Technology, Polytechnic University of Valencia, Valencia, Spain, ³ Edinburgh Genomics, The Roslin Institute and R(D)SVS, The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom, ⁴ The Roslin Institute, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom, ⁵ Division of Genetics and Genomics, The Roslin Institute and R(D)SVS, The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

A network analysis including relative abundances of all ruminal microbial genera (archaea, bacteria, fungi, and protists) and their genes was performed to improve our understanding of how the interactions within the ruminal microbiome affects methane emissions (CH₄). Metagenomics and CH₄ data were available from 63 bovines of a two-breed rotational cross, offered two basal diets. Co-abundance network analysis revealed 10 clusters of functional niches. The most abundant hydrogenotrophic *Methanobacteriales* with key microbial genes involved in methanogenesis occupied a different functional niche (i.e., "methanogenesis" cluster) than methylophilic *Methanomassiliococcales* (*Candidatus Methanomethylophilus*) and acetogens (*Blautia*). Fungi and protists clustered together and other plant fiber degraders like *Fibrobacter* occupied a separate cluster. A Partial Least Squares analysis approach to predict CH₄ variation in each cluster showed the methanogenesis cluster had the best prediction ability (57.3%). However, the most important explanatory variables in this cluster were genes involved in complex carbohydrate degradation, metabolism of sugars and amino acids and *Candidatus Azobacteroides* carrying nitrogen fixation genes, but not methanogenic archaea and their genes. The cluster containing *Fibrobacter*, isolated from other microorganisms, was positively associated with CH₄ and explained 49.8% of its variability, showing fermentative advantages compared to other bacteria and fungi in providing substrates (e.g., formate) for methanogenesis. In other clusters, genes with enhancing effect on CH₄ were related to lactate and butyrate (*Butyrivibrio* and *Pseudobutyrvibrio*) production and simple amino acids metabolism. In comparison, ruminal genes negatively related to CH₄ were involved in carbohydrate degradation via

Reducir el uso de antibióticos en ganadería: Citristim







CitriStim

CitriStim® is a unique, whole-cell, inactivated yeast (*Pichia guilliermondii*) that can help swine fortify their defenses against health challenges. CitriStim can be used in diets for all phases of swine production.

CitriStim in Action

- Modulates the immune system during a challenge
- Cellular components of *Pichia guilliermondii* may bind *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*, and *Clostridium*
- Increase relative concentrations of beneficial bacteria, *Lactobacillus* and *Bifidobacteria*, in the gastrointestinal tract
- Helps bind mycotoxins (zearalenone, aflatoxin, fumonisin)

Size and Influence

While a smaller yeast, CitriStim has 4x more surface area per pound, thereby exerting a greater positive influence within the intestinal tract vs. traditional yeasts.

Pichia guilliermondii yeast (CitriStim)

Saccharomyces cerevisiae yeast (most other yeasts on the market)

Fortify defenses against health challenges

- *Pichia guilliermondii* es una levadura que se encuentra en muchos hábitats naturales
- En ADM se utilizaba clásicamente una cepa de esta especie para producir ácido cítrico
- La biomasa de la cepa era un producto de desecho que generaba muchos problemas de eliminación
- Hace unos años, alguien en Decatur (Illinois) decidió añadir ese desecho a un pienso de gallinas y se detectó una mejora de crecimiento en los animales
- A partir de este primer resultado se inició un proyecto biotecnológico que acabó con el desarrollo de Citristim, un concentrado de paredes celulares de *Pichia*
- Lo que era un problema ahora es un negocio
- ¡Y no es un OMG!

Vegano y GMO: Perfect Day



- Los fundadores fueron dos licenciados en bioingeniería y biomedicina: Ryan Pandya y Perumal Gandhi
- No se conocían de nada, pero compartían su vegetarianismo y el entusiasmo por los derivados lácteos
- Tras ser presentados por una amiga común, crearon en 2014 Nuufri; luego la llamaron Perfect Day por el título de la canción de Lou Reed
- La idea era producir las proteínas de la leche de vaca que dan propiedades de textura, aroma y sabor a los lácteos (caseína y proteína del lactosuero) en un fermentador, creciendo un microorganismo OMG que las expresará
- En esencia, mimetizar la forma de producir la insulina humana que venden las compañías farmacéuticas produciendo proteínas alimentarias

El caso chino: Changing Biotech



- La empresa fue fundada por Bin Luo en 2020; están ubicados en Qingdao
- El pasado mes de junio anunciaron una inversión de Serie A de 22 M \$ de Bits X Bites, Eight Roads, Sherpa Helthcare Partners y Marathon Ventures Partners
- Están produciendo proteínas lácteas unicelulares en hongos
- Tienen una instalación de prueba de cinco toneladas que produce muestras para el cliente, y están trabajando en el diseño de seis nuevas líneas de 50 toneladas, con una planta de 9.000 metros cuadrados que está en construcción

Ginkgo Bioworks



- Fue fundada en 2009 por Tom Knight y otros científicos del Massachusetts Institute of Technology (MIT)
- La compañía está especializada en diseñar bacterias por ingeniería genética que tengan un interés industrial; trabajan como una CRO
- La idea motriz es clara: “las células, como los computadores, son programables porque usan un código digital que se llama DNA”
- Trabajan para cualquier sector industrial: agroalimentación, farmacia, cosmética, química, medicina, textil o detergentes, entre otros
- Producen aroma a rosa en levaduras GMO y tienen desarrollos similares para producir lactonas con aroma a coco o melocotón
- Están implicados en un proyecto para recuperar aromas ancestrales desde plantas de herbarios que ya no se cultivan (*Hibiscadelphus wilderianus*, *Leucadendron grandiflorum* y *Orbexilum stipulatum*)

Evolva y la vainilina

APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, May 2009, p. 2765–2774
 0099-2240/09/\$12.00
 Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 75, No. 9

De Novo Biosynthesis of Vanillin in Fission Yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) and Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)[†]

Esben H. Hansen,^{1,¶} Birger Lindberg Møller,² Gertrud R. Kock,[¶] Camilla M. Büchner,^{1,§} Charlotte Kristensen,[¶] Ole R. Jensen,^{1,§} Finn T. Okkels,[¶] Carl E. Olsen,[¶] Mohammed S. Motawia,² and Jørgen Hansen^{1*}

¹Plant AS, Bilowvej 25, DK-1870 Frederiksberg C, Denmark; ²Plant Biotechnology Laboratory, Department of Plant Biology and Biotechnology, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Thorvaldsensvej 40, DK-1871 Frederiksberg C, Copenhagen; [¶]and Department of Natural Sciences, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Thorvaldsensvej 40, DK-1871 Frederiksberg C, Copenhagen[†]

Received 24 November 2008/Accepted 6 March 2009

Vanillin is one of the world's most important flavor compounds, with a global market of 180 million dollars. Natural vanillin is derived from the cured seed pods of the vanilla orchid (*Vanilla planifolia*), but most of the world's vanillin is synthesized from petrochemicals or wood pulp lignins. We have established a true de novo biosynthetic pathway for vanillin production from glucose in *Schizosaccharomyces pombe*, also known as fission yeast or African beer yeast, as well as in baker's yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. Productivities were 62 and 48 mg/liter, after introduction of three and four heterologous genes, respectively. The engineered pathways involve incorporation of 3-dehydroshikimate dehydrogenase from the dung mold *Polyporus pumilus*, an aromatic carboxylic acid reductase (ACAR) from a bacterium of the *Nocardia* genus, and an *O*-methyltransferase from *Homo sapiens*. In *S. cerevisiae*, the ACAR enzyme required activation by phosphopantetheinylation, and this was achieved by coexpression of a *Corynebacterium glutamicum* phosphopantetheinyl transferase. Prevention of reduction of vanillin to vanillyl alcohol was achieved by knockout of the host alcohol dehydrogenase *ADH5*. In *S. pombe*, the biosynthesis was further improved by introduction of an *Arabidopsis thaliana* family 1 UDP-glycosyltransferase, converting vanillin into vanillin β -D-glucoside, which is not toxic to the yeast cells and thus may be accumulated in larger amounts. These de novo pathways represent the first examples of one-cell microbial generation of these valuable compounds from glucose. *S. pombe* yeast has not previously been metabolically engineered to produce any valuable, industrially scalable, white biotech commodity.

In 2007, the global market for flavor and fragrance compounds was an impressive \$20 billion, with an annual growth of 11 to 12%. The isolation and naming of vanillin (3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde) as the main component of vanilla flavor in 1859 (3), and the ensuing chemical synthesis in 1874 (4), in many ways marked the true birth of this industry, and this compound remains the global leader in aroma compounds. The original source of vanillin is the seed pod of the vanilla orchid (*Vanilla planifolia*), which was grown by the Aztecs in Mexico and brought to Europe by the Spaniards in 1520. Production of natural vanillin from the vanilla pod is a laborious and slow process, which requires hand pollination of the flowers and a 1- to 6-month curing process of the harvested green vanilla pods (7). Production of 1 kg of vanillin requires approximately 500 kg of vanilla pods, corresponding to the pul-

lination of approximately 40,000 flowers. Today, only about 0.25% (40 tons out of 16,000) of vanillin sold annually originates from vanilla pods, while most of the remainder is synthesized chemically from lignin or fossil hydrocarbons, in particular guaiacol. Synthetically produced vanillin is sold for approximately \$15 per kg, compared to prices of \$1,200 to \$4,000 per kg for natural vanillin (46).

An attractive alternative to biocommission or de novo biosynthesis of vanillin, for example, vanillin produced by microbial conversion of the plant constituent ferulic acid is marketed at \$700 per kilogram under the trade name Rhovani Natural (produced by Rhodia Organics). Ferulic acid and eugenol are the most attractive plant secondary metabolites amenable for biocommission into vanillin, since they can be produced at relatively low costs: around \$5 per kilogram (17). For the biocommission of eugenol or ferulic acid into vanillin, several microbial species have been tested, including gram-negative bacteria of the *Pseudomonas* genus, actinomycetes of the genera *Streptomyces* and *Serpentomyces*, and the basidiomycete fungus *Phanerochaete chrysosporium* (19, 25, 27, 31, 34, 35, 36, 45, 48). In experiments where the vanillin produced was absorbed on zein, *Serpentomyces* cultures afforded very high vanillin yields (up to 19.2 g/liter) and conversion rates as high as 55% were obtained (15). Genes for the responsible enzymes from some of these organisms were isolated and expressed in *Escherichia coli*, and up to 2.9 g/liter of vanillin were obtained by conversion of eugenol or ferulic acid (1, 3, 32, 49).

* Corresponding author. Present address: Evolva Biotech AS, Bilowvej 25, DK-1870 Frederiksberg C, Denmark. Phone: 45 35 200 240. Fax: 45 35 200 231. E-mail: jrg@evolva.com

¶ Present address: Evolva Biotech AS, Bilowvej 25, DK-1870 Frederiksberg C, Denmark.

§ Present address: Novosystems AS, Kongsbølvej 36, DK-2880 Bagved, Denmark.

† Present address: CPKelco Aps, Val Rønne 16, DK-6023 Lille Skensved, Denmark.

‡ Present address: Kongens Lyngby 11, DK-4000 Roskilde, Denmark.

§ Published ahead of print on 13 March 2009.

2765



evolva

Vanilla & Synthetic Biology

A Case Study

PRODUCT: Natural vanilla flavor/fragrance is sourced from the cured seed pod of the vanilla orchid.

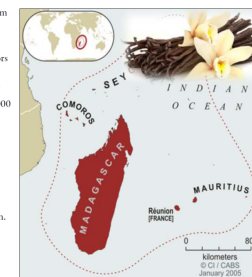
STATUS: Switzerland-based synthetic biology company, Evolva, is partnering with industry giant, International Flavors & Fragrances (USA), to engineer metabolic pathways in microbes to produce key flavor compounds found in vanilla.

AFFECTED COUNTRY/REGION: An estimated 200,000 people are involved in the production of cured vanilla beans per annum. Madagascar, Comoros and Réunion historically account for around three quarters of the world's vanilla bean production. Other producers include: Indonesia, China, Mexico, Uganda, Democratic Republic of Congo, Tanzania, French Polynesia, Malawi, Tonga, Turkey and India.

MARKET: The global vanilla market, both natural and chemically-derived (vanillin), is valued at about \$650 million. The value of worldwide trade in vanilla beans is forecast at \$150 million in 2013. At the consumer end natural vanilla sells for thousands of dollars per kilogram, synthetic vanillin sells for only tens of dollars.

COMMERCIALIZATION: Evolva and IFF are now scaling up and are "on target" to commercialize a bio-synthesized vanillin flavor in 2014!

Despite high-profile corporate pledges to source raw materials ethically and sustainably, the world's largest buyers of flavor and fragrance ingredients (e.g. GlaxoSmithKline, Firmenich & IFF) are partnering with synthetic biology companies to develop a new manufacturing platform – "microbial cell factories" – for the biosynthesis of high-value flavor/fragrance molecules, a move that could dramatically reduce botanical imports and benefit hundreds of thousands of small-scale farmers, especially in the tropics, from commodity supply chains.



If government regulators permit companies to

"There is potential for biosynthetic routes to completely replace any natural sources."

Kalif Kersh, industry analyst, cited in Chemical & Engineering News, 16 July 2012¹

market new, biosynthesized products as "natural" – consumers may never know if their flavor/fragrances are sourced from small farmers in the tropics or giant fermentation tanks in Northern factories.

The synthetic biology platform offers the potential to secure uninterrupted supplies of high-value, flavor/fragrance/pharmaceutical compounds in industrial-scale fermentation tanks instead of sourcing plant materials from millions of South-based farmers. So-called microbial cell factories are less constrained by geography, extreme weather, crop failures, price volatility – or the farm families whose livelihoods depend on cultivation of high-value botanical exports.

1 Evolva website: <http://www.evolva.com/products/vanilla#tab=aboutPLA/HCofur> Accessed on October 2, 2013.

2 Melody Bongard, "The Sweet Smell of Microbes," Chemical & Engineering News, July 16, 2012, p. 26.

etc GROUP
 monitoring power tracking technology strengthening diversity
www.etcgroup.org

- Producir un kilo de vainilla cuesta 100.000 litros de agua; la compañía suiza Evolva produce vainillina en levaduras transgénicas con una tecnología similar a la de Gingko Bioworks con un ahorro de agua considerable
- En su página web describen su trabajo con la frase "usamos la fermentación para producir aromas y fragancias naturales"

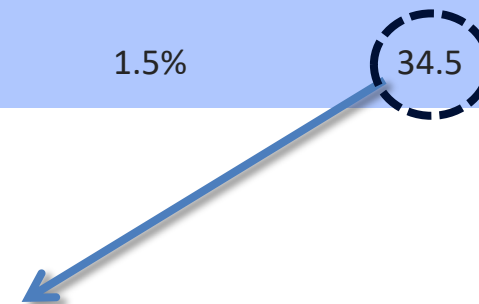
Microbioma y control de calidad



Genómica y detección de fraudes alimentarios



Componente	Lote 1	Lote 2
Material vegetal A	97%	65%
Material vegetal B	1.5%	0.5%
Otros	1.5%	34.5%

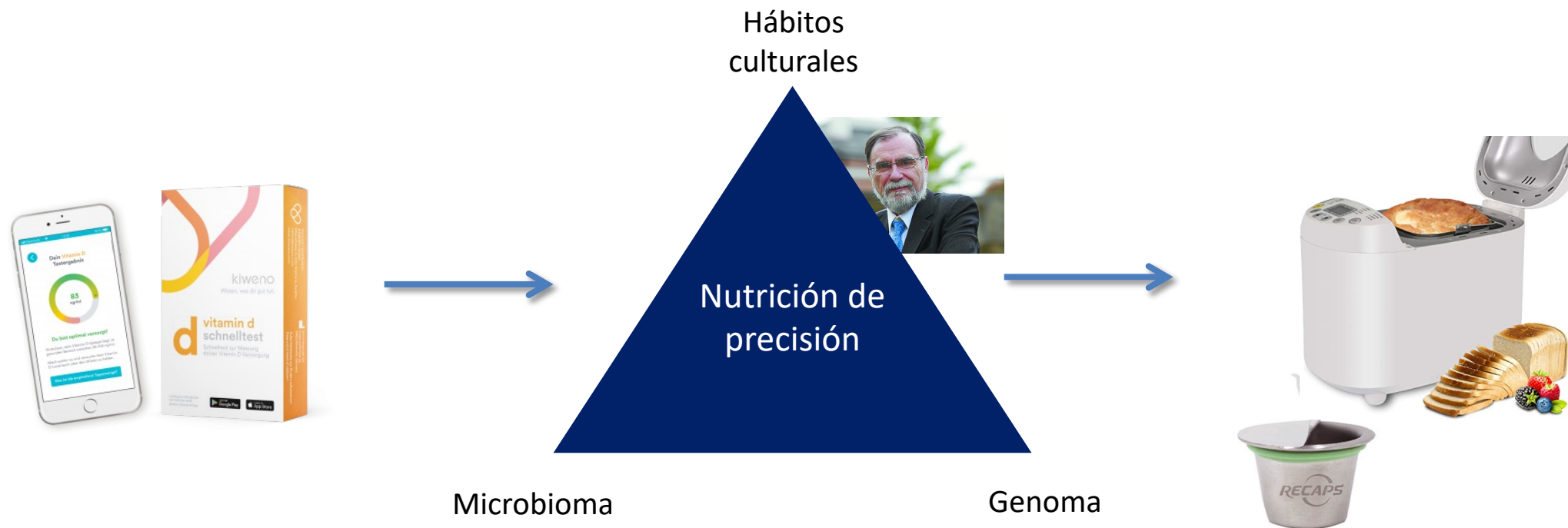


Otros	Lote 2
Material vegetal C	97%
Material vegetal D	1.5%
Material vegetal E	0.5%
Material vegetal F	0.5%
Material vegetal g	0.5%

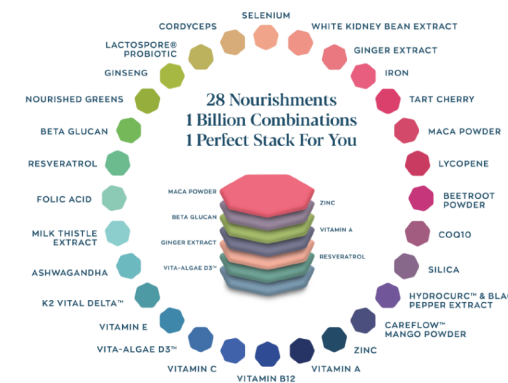
Y la eclosión de la nutrición personalizada



Pero no es tan sencillo: antes, después y durante



Vitastiq y Remedy Health como ejemplos



El futuro del sistema agroalimentario: un desafío para la Ciencia

1. ¿A que retos nos enfrentamos?

2. ¿Qué podemos hacer desde la biotecnología?

3. Conclusiones



Los casos Nestlé y Danone



- Vitaflo (2010): salud digestiva
- CM&D Pharma (2011): salud digestiva y renal
- Prometheus Lab (2011): salud digestiva y cáncer
- Accera (2012): Alzheimer
- Chi-Med (2012): salud digestiva y mental
- PamLab (2013): depresión, diabetes y salud mental
- Seres Therapeutics (2016): microbioma digestivo
- Aimmune Therapeutics (2020): alergia



LATEST NEWS

DANONE PARTNERS WITH MICHELIN AND OTHERS TO SCALE PRECISION FERMENTATION

¿Qué pasa en China?



江南大学

- El Banco Nacional de Datos Genómicos de China (CNGBdb) se inauguró en 2016; está ubicado en Shenzhen (“Chinese Silicon Valley”)
- Su construcción fue sufragada con fondos de la Comisión Nacional de Desarrollo y Reforma de China y de los Ministerios de Finanzas, de Industria y Tecnología de la Información y de Salud y Protección Social
- En su página web dicen que tienen 20 bases de datos y que han secuenciado el genoma de más de 100.000 especies de animales, plantas y microorganismos
- La Universidad de Jiagnang es la más potente en agroalimentación en toda Asia
- Está en Wuxi y su programa de “Food Science and Technology” es el número 1 en el Shangai Ranking y el URAP Ranking

El caso Yili



Wageningen (UE)



Hohhot (CN)



Seattle (US)



Christchurch (NZ)

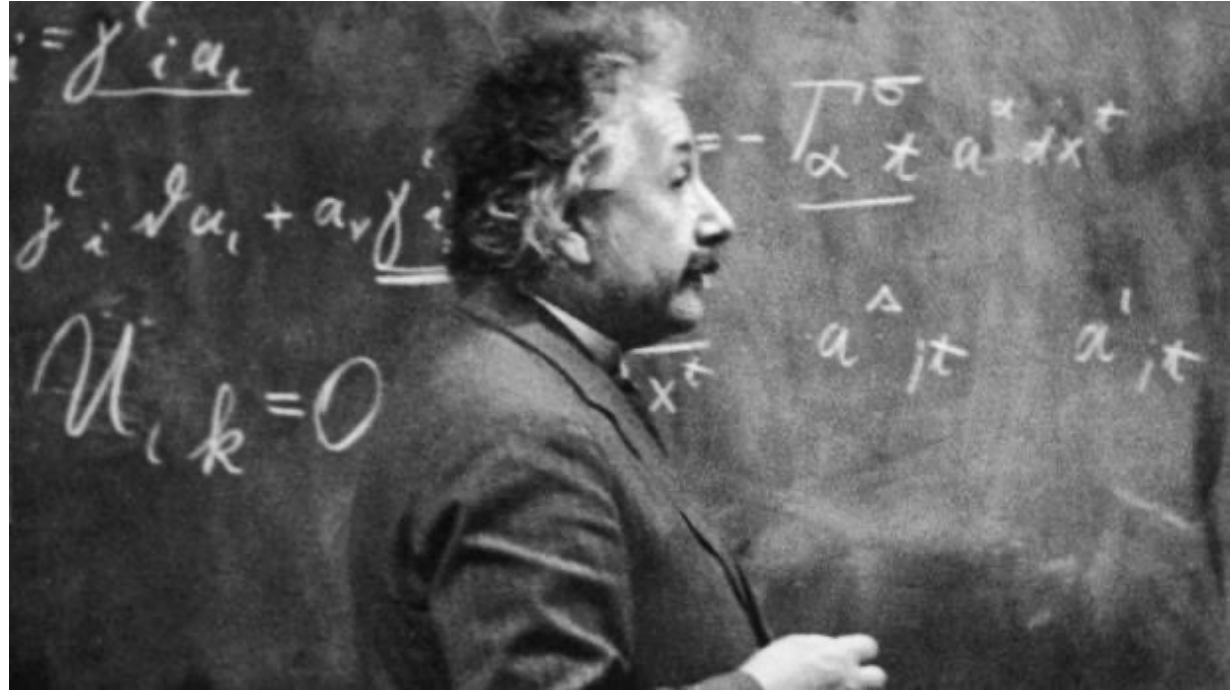
¿Qué pasa en la UE?



Esto no es solo una cuestión de ciencia



“A lo desconocido no hay que tenerle miedo, simplemente hay que entenderlo” (Marie Curie; 1867-1934)



“Es más fácil desintegrar un átomo que un prejuicio” (Albert Einstein; 1879-1955)