

Khảo sát đáp ứng của hệ đồng nuôi cấy *Limosilactobacillus reuteri* (*Lactobacillus reuteri*) và *Saccharomyces cerevisiae* bằng mô hình *in silico*

Đào Khánh Vy*, Nguyễn Minh Thái, Bùi Quốc Huy

Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*dkvy.duoc22@ump.edu.vn

Tóm tắt

Hệ vi khuẩn đường ruột ảnh hưởng lớn đến sức khỏe toàn cơ thể; mất cân bằng có thể gây nhiều bệnh lý. Bổ sung probiotic là giải pháp an toàn, phổ biến giúp phục hồi và duy trì cân bằng hệ vi sinh. Trong đó, *Limosilactobacillus reuteri* và *Saccharomyces cerevisiae* đã chứng minh lợi ích đối với sức khỏe tiêu hóa. Tuy nhiên, sử dụng đơn lẻ từng chủng đôi khi cho kết quả không ổn định, trong khi đồng nuôi cấy hai chủng có thể nâng cao hiệu suất sinh trưởng và tăng khả năng ức chế mầm bệnh đường ruột. Nghiên cứu được thực hiện bằng mô hình Agent-based kết hợp thực nghiệm, gồm hai giai đoạn: xây dựng mô hình GEM bằng Gapseq và mô phỏng đồng nuôi cấy bằng BacArena. Kết quả sau 24 giờ cho thấy cả hai loài phát triển tương đối ổn định, trong đó *L. reuteri* sinh trưởng cao hơn *S. cerevisiae* trong cùng điều kiện môi trường. Tỷ lệ *L. reuteri*:*S. cerevisiae* = 2:1 cho khả năng tạo biofilm cao nhất. Đồng thời, đồng nuôi cấy ở tỷ lệ phù hợp không chỉ duy trì sinh trưởng từng loài mà còn làm tăng tổng sinh khối biofilm của hệ, góp phần nâng cao hiệu suất nuôi cấy và tăng cường ức chế vi sinh vật gây bệnh, mở ra triển vọng ứng dụng trong chế phẩm probiotic bảo vệ đường tiêu hóa.

Nhận 30/11/2025

Được duyệt 28/01/2026

Công bố 28/02/2026

Từ khóa

L. reuteri, *S. cerevisiae*, BacArena, đồng nuôi cấy.

© 2026 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Trong nhiều thập kỷ qua, sự quan tâm đến hệ vi sinh vật đường tiêu hóa đã gia tăng đáng kể do vai trò then chốt của nó trong việc duy trì sức khỏe toàn diện cho con người. Sức khỏe đường tiêu hóa là nền tảng của một cơ thể khỏe mạnh. Hệ tiêu hóa không chỉ đảm nhận chức năng tiêu hóa và hấp thu chất dinh dưỡng, mà còn đóng vai trò quan trọng trong điều hòa miễn dịch, chuyển hóa năng lượng. Trong đó, hệ vi khuẩn đường ruột cư trú ở đường tiêu hóa đóng vai trò quan trọng ảnh hưởng đến sức khỏe toàn bộ cơ thể. Do đó, khi mất cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột sẽ khiến cơ thể có thể gặp phải hàng loạt vấn đề và liên quan đến nhiều bệnh lý mạn tính như rối loạn tiêu hóa, gây hội chứng ruột kích thích (IBS), béo

phì, đái tháo đường type 2, bệnh lý chuyển hóa,... [1]. Vì vậy, việc bổ sung probiotic (lợi khuẩn) là một chiến lược can thiệp an toàn, tự nhiên và ngày càng phổ biến để giúp khôi phục, duy trì sự cân bằng của hệ vi khuẩn đường ruột, từ đó mang lại nhiều lợi ích sức khỏe cho cơ thể. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc bổ sung lợi khuẩn vào đường tiêu hóa giúp ngăn ngừa các vấn đề do rối loạn tiêu hóa gây ra [2]. Bên cạnh đó, việc bổ sung lợi khuẩn vào âm đạo giúp ngăn ngừa một số bệnh như ung thư cổ tử cung do HPV, viêm âm đạo do mất cân bằng hệ khuẩn đường âm đạo,...[3].

Năm 2001, Tổ chức Lương thực và Nông nghiệp Liên hợp quốc (FAO) phối hợp cùng Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) chính thức đưa ra định nghĩa được công nhận rộng rãi và

vẫn còn nguyên giá trị cho đến ngày nay: “Probiotic là các vi sinh vật sống, khi được sử dụng với liều lượng phù hợp, có thể mang lại lợi ích sức khỏe cho vật chủ”. Định nghĩa này vừa đảm bảo được tính chính xác sinh học, vừa tạo nền tảng cho việc ứng dụng probiotic trong thực phẩm chức năng, dược phẩm và các lĩnh vực y sinh học khác. Với nền tảng định nghĩa vững chắc đó, probiotic ngày nay đã trở thành một trong những lĩnh vực trọng điểm của khoa học sức khỏe, mở ra nhiều triển vọng trong việc phòng ngừa và điều trị các bệnh, đặc biệt liên quan đến hệ vi sinh vật đường tiêu hóa.

Một trong những probiotic thường xuyên được sử dụng và có nhiều ứng dụng trong y học có thể kể đến là chủng vi khuẩn *L. reuteri* với các lợi ích đã tìm thấy như tổng hợp các loại vitamin khác nhau (vitamin B12 và B9), tạo ra một số chất kháng khuẩn như reuterin có khả năng chống lại nhiều loại nhiễm trùng do vi khuẩn gây bệnh đường tiêu hóa như *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* và *Salmonella* [4]. Ngoài ra, *L. reuteri* còn điều hòa hệ thống miễn dịch và giảm phản ứng viêm giúp ngăn ngừa tình trạng viêm mãn tính và tổn thương mô [5]. *Saccharomyces cerevisiae* hoạt động như một loại lợi khuẩn quan trọng giúp cải thiện sức khỏe đường ruột, hỗ trợ điều trị các rối loạn tiêu hóa như tiêu chảy, hội chứng ruột kích thích (IBS) và là giải pháp thay thế kháng sinh hiệu quả [6].

Mặc dù nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả sinh học đáng kể của một số chủng probiotic đơn lẻ trong việc hỗ trợ điều trị các rối loạn tiêu hóa và miễn dịch. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại chỉ ra rằng việc sử dụng lợi khuẩn đơn lẻ thường đem lại kết quả không rõ ràng, không nhất quán hoặc đôi khi không đem lại hiệu quả điều trị cao cho sức khỏe của con người [7, 8]. Từ đó có thể thấy, việc sử dụng một chủng lợi khuẩn riêng lẻ trong điều trị chưa đem lại được hiệu quả cao nhất.

Để khảo sát khả năng sinh trưởng, tương tác hệ vi sinh vật đồng nuôi cấy *L. reuteri* và *S. cerevisiae*, mô hình mô phỏng được thiết lập thông qua hai công cụ tin sinh học chính: Gapseq (xây dựng mô hình GEM) và BacArena.

2 Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

2.1.1 *Limosilactobacillus reuteri*

Limosilactobacillus reuteri (*Lactobacillus reuteri*) là một loài trong họ *Lactobacillaceae*. Lần đầu tiên *L. reuteri* được phân lập trong sữa mẹ vào năm 1962 [9]. Ở người, *L. reuteri* được tìm thấy ở nhiều vị trí khác nhau trên cơ thể như đường tiêu hóa, đường tiết niệu, da và sữa mẹ [3].

L. reuteri là một loại vi khuẩn Gram dương, vi hiếu khí, không sinh bào tử [3], thuộc nhóm vi khuẩn acid lactic (LAB). Quan sát dưới kính hiển vi, vi khuẩn có dạng hình que, có thể xuất hiện riêng lẻ hoặc thành đôi.

Nổi bật hơn hầu hết các loài *Lactobacillus*, *L. reuteri* có khả năng sản xuất reuterin, một chất kháng khuẩn. Hợp chất này ức chế sự phát triển của các tác nhân gây bệnh đường tiêu hóa, làm nổi bật tầm quan trọng của nó đối với sức khỏe đường tiêu hóa [10]. Ngoài reuterin, *L. reuteri* còn sản xuất các acid hữu cơ như acid lactic, giúp điều chỉnh pH môi trường ruột và kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật gây bệnh [11]. Bên cạnh đó, *L. reuteri* còn có khả năng tổng hợp một số vitamin, điều hòa hệ thống miễn dịch và giảm phản ứng viêm giúp ngăn ngừa tình trạng viêm mãn tính.

2.1.2 *Saccharomyces cerevisiae*

Saccharomyces cerevisiae thường được gọi là men bánh mì hoặc men bia, là một vi sinh vật đa năng được sử dụng trong nhiều thế kỷ trong sản xuất thực phẩm và đồ uống [6]. Tế bào nấm men *S. cerevisiae* thường có dạng hình cầu hoặc hình trứng với kích thước tế bào thay đổi tùy thuộc vào giống loài, độ tuổi và điều kiện nuôi cấy, với chiều rộng trung bình từ (2,5-10) μm và chiều dài khoảng (4,5-21) μm (một số chủng đặc biệt có thể dài tới 30 μm) [12]. *S. cerevisiae* có khả năng lên men, sản xuất rượu, CO₂ và khả năng chống chịu với các điều kiện bất lợi về độ thẩm thấu và độ pH thấp [13]. *S. cerevisiae* hoạt động như một loại lợi khuẩn quan trọng giúp cải thiện sức khỏe đường ruột, hỗ trợ điều trị các rối loạn tiêu hóa như tiêu chảy, hội chứng ruột kích thích (IBS) và là giải pháp thay thế kháng sinh hiệu quả [6].

2.1.3 BacArena

BacArena là một công cụ mô phỏng dựa trên tác nhân (Agent-Based Modeling-ABM) nhằm khảo sát sự phát triển và tương tác chuyển hóa của vi sinh vật trong môi trường không gian hai chiều. Mỗi vi sinh vật được mô phỏng như một tác nhân độc lập với bộ mô hình chuyển



hóa riêng biệt (Genome-scale metabolic model-GEM), có khả năng hấp thu chất dinh dưỡng, chuyển hóa, tăng sinh và ảnh hưởng đến môi trường xung quanh.

Môi trường trong BacArena được chia thành một ma trận các ô lưới, mỗi ô đại diện cho một thể tích nhỏ chứa các nồng độ chất chuyển hóa cụ thể. Các vi sinh vật có thể di chuyển giữa các ô này, cạnh tranh hoặc cộng sinh với nhau thông qua việc tiêu thụ và bài tiết chất chuyển hóa. BacArena sử dụng phương pháp Flux Balance Analysis (FBA) để giải bài toán tối ưu hóa dòng chuyển hóa của từng vi sinh vật tại mỗi thời điểm, trên cơ sở nồng độ chất trong môi trường. Cơ chế mô phỏng trong BacArena cho phép đánh giá động học tăng trưởng của quần thể vi sinh vật dị chủng trong các kịch bản khác nhau (đơn nuôi, đồng nuôi, thay đổi điều kiện môi trường, thêm kháng sinh,...), từ đó dự đoán xu hướng cộng sinh, đối kháng hoặc hình thành biofilm [14].

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Xây dựng mô hình GEM bằng Gapseq

Trình tự hệ gen đầy đủ của hai chủng vi sinh vật mục tiêu được truy xuất từ cơ sở dữ liệu NCBI RefSeq bằng lệnh wget trên hệ điều hành Linux. Hệ điều hành Linux có khả năng quản lý hiệu quả tài nguyên hệ thống, đảm bảo tính ổn định và bảo mật cao thông qua cơ chế phân quyền chặt chẽ. Nhờ tính linh hoạt và khả năng tùy biến, Linux được ứng dụng rộng rãi trong các lĩnh vực nghiên cứu khoa học.

Khi đã có trình tự gen, tiến hành phân tích toàn bộ phương trình chuyển hóa và kênh vận chuyển bằng câu lệnh find -p all và find-transport của công cụ Gapseq. Sau khi đã phân tích đủ tất cả quy trình chuyển hóa và con đường vận chuyển từ trình tự gen chuẩn, lúc này cần phải phác thảo mạng lưới tái cấu trúc từ dữ liệu phản ứng, kênh vận chuyển và con đường chuyển hóa. Sau khi phác thảo sẽ thu được dữ liệu về gen, sinh khối và phản ứng. Mô hình tạo ra được lưu trữ dưới dạng .RDS được sử dụng trong công cụ tiếp theo.

2.2.2 Mô phỏng đồng nuôi cấy bằng BacArena

Sử dụng công cụ BacArena để giả lập để mô phỏng quá trình chuyển hóa của các vi sinh vật trong hệ đồng nuôi cấy. BacArena là nền tảng mô phỏng dựa trên tác nhân hoạt động trên nền ngôn ngữ lập trình R, cho phép tích hợp các mô hình GEM để giả lập sự phát triển và tương tác giữa các vi sinh vật trong môi trường không gian hai chiều.

Dữ liệu đầu vào gồm:

- Các mô hình GEM đã được xây dựng từ Gapseq
- Bảng môi trường MRS dưới dạng .csv cung cấp các chất nền có thể tiêu thụ.

Các bước chính:

1. Tải mô hình vi sinh vật:

```
r
readRDS("[name]-draft.RDS")
Bac(...)
```

2. Tạo không gian mô phỏng (arena):

```
r
Arena(n = 50, m = 50, time = 24)
```

3. Thêm môi trường & chất dinh dưỡng:

```
r
addSub(...) # Thêm nền MRS
createGradient(...) # Tạo gradient O2
```

4. Thêm quần thể vi khuẩn:

```
r
addOrg(...)
```

5. Bắt đầu mô phỏng:

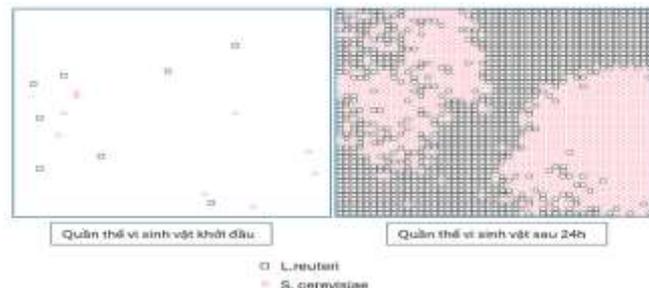
```
r
simEnv(...)
```

6. Trích xuất kết quả:

```
r
plotCurves2(...)
evalArena(...)
```

3 Kết quả và thảo luận

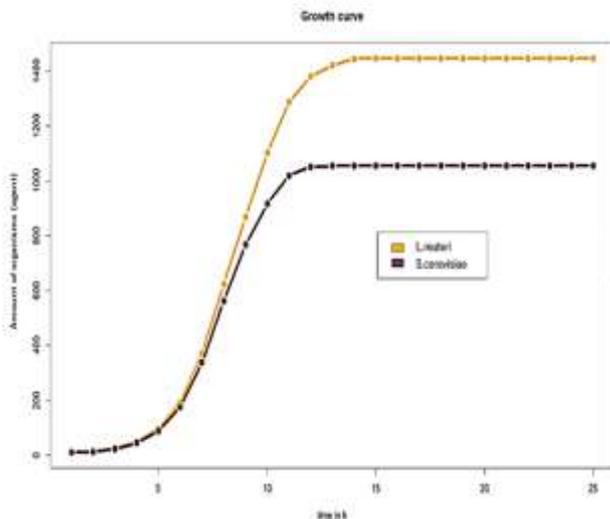
3.1 Kết quả mô phỏng động học tăng trưởng của *L. reuteri* và *S. cerevisiae* trong điều kiện đồng nuôi cấy (BacArena)



Hình 1 Hình mô phỏng phân bố vi sinh vật trong BacArena

Hình ảnh mô phỏng sự phân bố không gian của *L. reuteri* và *S. cerevisiae* sau 24 giờ đồng nuôi cấy. Ở thời điểm ban đầu, hai chủng được phân bố ngẫu nhiên trên bề mặt mô phỏng với mật độ thấp và phân bố rời

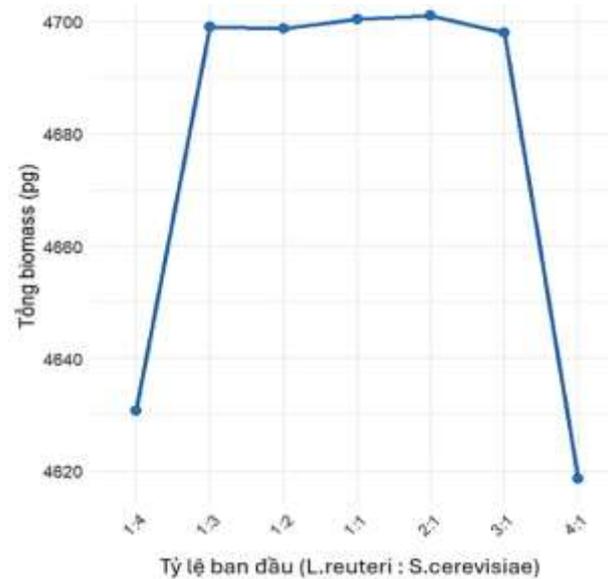
rac. Các tế bào rời rac chưa hình thành cụm hay vùng cư trú rõ rệt đã phản ánh lúc này hệ chưa có sự tương tác giữa hai chủng. Sau 24 giờ đồng nuôi cấy, mật độ của cả hai chủng đều tăng lên đáng kể và phân bố rộng trên không gian mô phỏng. Tuy nhiên sự lan rộng của hai chủng không hòa trộn vào nhau mà có sự hình thành vùng phân bố đặc trưng. Điều này cho thấy sự tương tác chuyển hóa và cạnh tranh không gian trong hệ đồng nuôi cấy. Việc hai chủng vẫn duy trì được mật độ quần thể lớn sau 24 giờ chứng tỏ khả năng đồng tồn tại tương đối ổn định khi tiến hành đồng nuôi cấy với nhau.



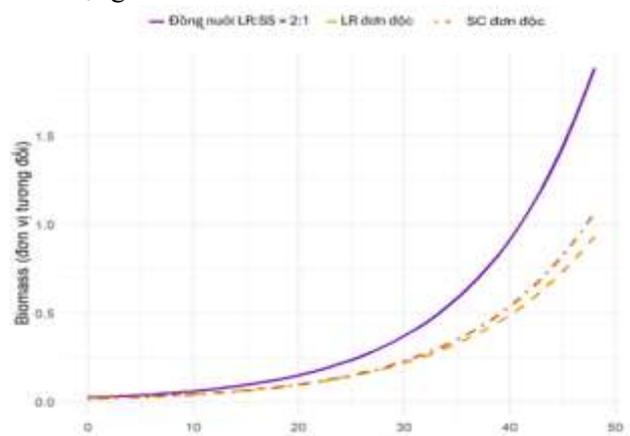
Hình 2 Đường cong sinh trưởng của *L. reuteri* và *S. cerevisiae*

Kết quả mô phỏng cho thấy cả *L. reuteri* và *S. cerevisiae* cùng tăng trưởng ổn định sau 24 giờ đồng nuôi cấy. Ở 5 giờ đầu, cả hai chủng đều duy trì mật độ khá thấp, có thể lúc này hai chủng đang thích nghi với môi trường. Sau giai đoạn này thì hai chủng bắt đầu có sự tăng trưởng mạnh mẽ. Có thể nhìn thấy *L. reuteri* có khả năng sinh trưởng cao hơn so với *Saccharomyces* trong cùng điều kiện môi trường. Điều này có thể liên quan đến đặc điểm trao đổi chất, tốc độ phân bào hoặc khả năng sử dụng nguồn dinh dưỡng của *L. reuteri* hiệu quả hơn. Tuy nhiên, kết quả cũng cho thấy cả hai chủng đều có khả năng đồng tồn tại, khi đường cong của hai loài đều đạt trạng thái ổn định và không biểu hiện hiện tượng ức chế mạnh lẫn nhau.

2 Kết quả mô phỏng sinh biofilm bằng mô hình *in silico*



Hình 3 Biểu đồ sinh biofilm theo mô hình *in silico* Tỷ lệ *L. reuteri* : *S. cerevisiae* = 2:1 cho giá trị sinh biofilm cao nhất. Dữ liệu từ mô hình cho thấy khi tỷ lệ *S. cerevisiae* giảm và *L. reuteri* tăng (từ 1:4 đến 4:1) mức sinh biofilm có sự thay đổi không tuyến tính với nhau nhưng với các tỉ lệ trung gian thì khả năng sinh biofilm là khá tối ưu. Trong khoảng tỉ lệ trung gian, có thể hai chủng có điều kiện tối ưu để cùng tồn tại và khai thác môi trường. *L. reuteri* có khả năng sử dụng hiệu quả nguồn dinh dưỡng của môi trường và đồng thời tiết ra các sản phẩm chuyển hóa có thể được *S. cerevisiae* tái sử dụng.



Hình 4 Sinh trưởng biofilm mô phỏng trong 48 giờ Ngược lại, *S. cerevisiae* có thể góp phần cải thiện vi môi trường thông qua chuyển hóa hay tái sử dụng các sản phẩm chuyển hóa của *L. reuteri*, gián tiếp thúc đẩy sự sinh trưởng của *L. reuteri*. Tuy nhiên, khi ở những tỉ lệ mất cân đối rõ rệt thì khả năng sinh biofilm có xu hướng giảm. Điều này cho thấy sự cân bằng giữa

L. reuteri và *S. cerevisiae* có vai trò quan trọng trong quá trình hình thành biofilm trong môi trường giả lập. Hình 4 mô phỏng sự tăng trưởng sinh khối theo thời gian trong hệ vi sinh vật. Hệ đồng nuôi *L. reuteri* : *S. cerevisiae* = 2:1 đạt sinh khối cao nhất ở khoảng (40-48) giờ, thể hiện hiệu ứng hỗ trợ trong hình thành biofilm. *L. reuteri* và *S. cerevisiae* khi nuôi đơn lẻ có tốc độ tăng trưởng tương đối giống nhau, song vẫn thấp hơn đáng kể so với hệ đồng nuôi. Ở giai đoạn đầu khoảng (0-12) giờ thì sự khác biệt giữa ba điều kiện nuôi cấy chưa có sự khác biệt rõ rệt, tuy nhiên từ khoảng (15-20) giờ trở đi đường cong sinh trưởng của hệ đồng nuôi cấy bắt đầu tách biệt rõ rệt so với hai điều kiện nuôi cấy riêng lẻ. Đường cong sinh trưởng đồng nuôi cấy tăng trưởng với tốc độ mạnh mẽ hơn hẳn với biomass tăng rõ rệt và có xu hướng ngày càng tăng. Sự khác biệt này cho thấy việc đồng nuôi cấy hai chủng ở tỉ lệ phù hợp không chỉ duy trì được khả năng sinh trưởng của từng loài mà còn làm gia tăng tổng sinh khối biofilm của hệ.

4 Kết luận và đề xuất

Nghiên cứu đã ứng dụng mô hình BacArena để khảo sát sự tương tác và động học tăng trưởng của hệ đồng nuôi

cấy *L. reuteri* và *S. cerevisiae*. Kết quả mô phỏng đã cho thấy cả 2 chủng vi sinh vật đều có khả năng tồn tại ổn định và hình thành các vùng phân bố không gian đặc trưng sau 24 giờ đồng nuôi cấy. Bên cạnh đó, trong điều kiện đồng nuôi cấy thì *L. reuteri* đã tăng trưởng tốt hơn so với *S. cerevisiae*, có thể do khả năng sinh trưởng nhanh và sử dụng nguồn dinh dưỡng trong môi trường của *L. reuteri* hiệu quả hơn. Ngoài ra, mô hình cho thấy tỷ lệ phối hợp 2:1 (*L. reuteri* : *S. cerevisiae*) là tỷ lệ tối ưu giúp đạt giá trị sinh khối biofilm cao nhất và thấy được sự cân bằng giữa hai chủng đóng vai trò quan trọng trong duy trì khả năng tăng trưởng. Đồng thời khi so sánh với điều kiện nuôi cấy riêng lẻ thì đồng nuôi cấy đã cho giá trị sinh khối biofilm vượt trội hơn đáng kể.

Dựa vào những kết quả đạt được, nghiên cứu đề xuất sử dụng BacArena để khảo sát thêm các yếu tố, điều kiện môi trường như pH, nồng độ các chất dinh dưỡng ảnh hưởng thế nào đến sự tăng trưởng của hai chủng trong hệ đồng nuôi cấy.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ kinh phí bởi Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Hợp đồng số 512/2025/HĐ-ĐHYD, ngày 30/09/2025.

Tài liệu tham khảo

1. Ghoshal UC, Park H, Gwee KA. Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):244-251. DOI:10.1111/j.1440-1746.2009.06133.x.
2. Bozzi Cionci N, Baffoni L, Gaggia F, Di Gioia D. Therapeutic Microbiology: The Role of Bifidobacterium breve as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. *Nutrients*. 2018;10(11):1723. DOI:10.3390/nu10111723.
3. Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:963868. DOI:10.3389/fcimb.2022.963868.
4. Mu Q, Tavella VJ, Luo X, et al. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:757. DOI:10.3389/fmicb.2018.00757.
5. Liu Z, Cao Q, Wang W, Wang B, Yang Y, Xian CJ, Li T, Zhai Y. The impact of *Lactobacillus reuteri* on oral and systemic health: A comprehensive review of recent research. *Microorganisms*. 2025;13(1):45. DOI:10.3390/microorganisms13010045.
6. Ballet N, Renaud S, Roume H, George F, Vandekerckove P, Boyer M, et al. *Saccharomyces cerevisiae*: Multifaceted applications in One Health and the achievement of Sustainable Development Goals. *Encyclopedia*. 2023;3(2):602-613. DOI:10.3390/encyclopedia3020043.

7. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:172-182. DOI:10.1016/j.diabres.2016.06.014.
8. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):389-400. DOI:10.1111/apt.14203.
9. Jiang J, Li K, Xiao Y, Zhong A, Tang J, Duan Y, Li Z. *Limosilactobacillus reuteri* regulating intestinal function: A review. *Fermentation.* 2023;9(1):19. DOI:10.3390/fermentation9010019.
10. SciQuants. *Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 analysis.* *SciQuants website.* Published 2024. Accessed June 24, 2025. <https://sciquants.com/articles/lactobacillus-reuteri-dsmz-17648-analysis/>.
11. Saulnier DM, Battista KD, Gosalbes MJ, Higgins K, Blaze M, De la Cuesta-Zuluaga J, et al. *Limosilactobacillus reuteri* in health and disease: a comprehensive review of probiotic qualities and metabolite functions. *Front Microbiol.* 2022;13:8953724. DOI:10.3389/fmicb.2022.8953724.
12. Thẩm Hà TT. Nấm men *Saccharomyces cerevisiae*, vai trò và phương pháp sử dụng trong quá trình chế biến cà phê. Viện Khoa học Kỹ thuật Nông Lâm nghiệp Tây Nguyên – WASI; 2019. Available from: <https://wasi.org.vn/nam-men-saccharomyces-cerevisia-vai-tro-va-phuong-phap-su-dung-trong-qua-trinh-che-bien-ca-phe/>.
13. Parapouli M, Vasileiadis A, Afendra A-S, Hatziloukas E. *Saccharomyces cerevisiae* and its industrial applications. *AIMS Microbiology.* 2020;6(1):1-31. DOI:10.3934/microbiol.2020001. PMID: PMC7099199.
14. Bauer E, Zimmermann J, Baldini F, et al. BacArena: Individual-based metabolic modeling of heterogeneous microbes in complex communities. Maranas CD, editor. *PLOS Comput Biol.* 2017;13(5):e1005544.

***In Silico* Response Survey of *Limosilactobacillus reuteri* and *Saccharomyces cerevisiae* Co-culture Systems**

Dao Khanh Vy*, Nguyen Minh Thai, Bui Quoc Huy

School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Viet Nam

*dky.duoc22@ump.edu.vn

Abstract The gut microbiota plays an essential role in overall health, and imbalance can lead to various diseases. Probiotic supplementation is a safe and common approach to restore microbial balance. Among them, *Limosilactobacillus reuteri* and *Saccharomyces cerevisiae* have demonstrated benefits for digestive health. However, single-strain use sometimes produces inconsistent outcomes, whereas co-cultivation can improve growth efficiency and enhance inhibition of intestinal pathogens. Thus, the study combined agent-based modeling with experiments in two stages: construction of genome-scale metabolic models using Gapseq and co-culture simulation with BacArena. After 24 hours, both species showed relatively stable growth, with *L. reuteri* outperforming *S. cerevisiae* under identical conditions. The ratio of *L. reuteri* : *S. cerevisiae* at 2:1 yielded the highest biofilm formation. Moreover, appropriate co-culture ratios not only maintained individual growth but also increased total biofilm biomass, improving cultivation efficiency and pathogen suppression, and highlighting potential applications in probiotic formulations for gastrointestinal protection.

Keyword *L. reuteri*, *S. cerevisiae*, BacArena, co-culture

