



弯曲菌基因组学的研究进展

恽茜, 焦新安, 黄金林*

扬州大学江苏省人兽共患病学重点实验室, 江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009

摘要: 弯曲菌是世界范围内引起细菌性胃肠炎疾病的重要人兽共患病原菌, 对公众健康造成严重威胁, 其流行、传播、扩散的复杂性与基因组的高变异有关。全基因组测序(WGS)是一种基于基因水平的快速简便工具, 可快速准确地进行物种鉴定、分析不同个体基因组间的差异、预测细菌耐药和毒力基因以及预测种群演化模型等。本文旨在对近年来全基因组测序在弯曲菌基因组学中的应用展开综述, 以期为弯曲菌的流行和防控提供依据。

关键词: 弯曲菌, 全基因组测序, 基因组学

食源性弯曲菌(*Campylobacter*)是全球范围内引起急性胃肠炎疾病的重要病原菌, 在英国和美国等高收入国家, 大部分(90%)弯曲菌病是由空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)引起的, 剩余病例中大部分是结肠弯曲菌引起的(*Campylobacter coli*)^[1-2]。弯曲菌病是一种自限性胃肠炎疾病, 持续约 5–7 d, 典型症状可从轻微腹泻到炎性腹泻不等, 特定血清型的感染还会导致危及生命的自身免疫疾病, 即格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)的发生^[3-4]。弯曲菌可通过污染禽肉、水源以及乳制品进行传播^[5-6], 对消费者健康造成严重威胁, 引起广泛关注。

对于食源性人兽共患病原菌进行流行病学调查和干预, 以控制和预防病原菌的传播, 减少疾病的发生是食品安全及卫生部门的一项重要任务。在短时间内确定在有限地理区域内的食源性疾病的暴发及突发事件通常是通过流行病学监测获得的。因此, 识别流行病学相关的病例并将它们与散发事件区分开来对于风险评估、疾病暴发以及食源性病原菌的来源归因至关重要^[7]。传统的流行病学研究且辅以分子亚型分析对于细菌来源归因提供了便利的方法, 全基因组测序(WGS)则为流行病学调查及病原的关联性分析提供了更高的分辨率。目前全基因组测序技术相比

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFD0500500); 国家自然科学基金(31872493); 扬州大学研究生国际学术交流专项基金

*通信作者。Tel: +86-514-87971136; E-mail: jinlin@yzu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-27; 修回日期: 2020-08-21; 网络出版日期: 2020-12-11

于以 Sanger 测序为基础的第一代测序技术而言, DNA 测序的速度大幅加快, 在减少成本的同时实现了高通量测序, 为细菌流行病学等各个领域的应用提供了新的机会^[8]。基于全基因组测序的单核苷酸多态性分型(wgSNP)和全基因组多位点序列分型(wgMLST)被广泛运用在病原菌的流行病学调查中, 与传统的分型方法(即血清分型、表型分型、脉冲场凝胶电泳(PFGE)、扩增的片段长度多态性分析(AFLP)和基于序列的 PCR 方法)相辅相成, 更加准确地确定病原菌的序列信息。相较于传统方法而言, 基于全基因组测序的分型方法具有更高的分辨力和可重复性, 同时病原菌的全基因组序列可用于细菌亚型的分析、毒力测定、抗菌素耐药性测定等, 还可以进一步利用基因组学分析对其进行细菌表征和比较^[9], 解析细菌变异特征及演化情况, 序列信息也可以通过建立网络平台的方式进行共享, 便于全球科学家进行研究探索。

目前, 截止于 2019 年 12 月, NCBI 数据库中已有 1620 株空肠弯曲菌基因组, 939 株结肠弯曲菌基因组和 467 株其他弯曲菌基因组, 且 WGS 分析已在多个国家用于实时监测食源性病原菌的研究^[9-10], WGS 已被广泛应用于弯曲菌的基因组学研究, 本文将基于基因组学研究对弯曲菌的病原学及分子流行病学研究展开综述。

1 弯曲菌的鉴定

病原微生物感染动物或人类可能会导致严重后果, 因此, 快速鉴定食物样品中存在病原微生物对于食品安全至关重要。目前, 传统方法的物种鉴定是通过在选择性培养基上培养病原菌、鉴定可疑菌落来完成的, 弯曲菌在选择性培养基

上呈现为圆形灰白色半透明有光泽的细小菌落。显微观察弯曲菌为细长螺旋形的微需氧革兰氏阴性菌, 具有单端或双端鞭毛进行螺旋状运动, 生化反应不活泼, 氧化酶试验呈阳性, 其中空肠弯曲菌马尿酸盐水解试验呈阳性^[11]。常规基于序列的 PCR 方法将 16S rRNA、23S rRNA 作为靶基因, 可以鉴定出大部分弯曲菌, 却无法区分空肠弯曲菌和结肠弯曲菌。质谱(MALDI-TOF)也可以快速高效地确定细菌或病原体的种类, 该方法除空肠弯曲菌(99.4%)外, 其他弯曲菌的鉴定准确度达到了 100%^[12]。这些传统的鉴定方法对于所有弯曲菌的鉴定准确率并不能完全达到 100%, 且可能存在假阳性的情况, 特异性有限且耗时较长, WGS 相对于现存鉴定方法的优势在于其可以快速准确地鉴定弯曲菌, 减少假阳性率, 且已被广泛应用于其他细菌的鉴定^[10]。

目前, 通过 WGS 分析证明, 16S rRNA 序列是一种可用作鉴定细菌的遗传标记, 其全序列能够特异性地鉴定出所有弯曲菌, 但是其序列片段不能区分出空肠弯曲菌和结肠弯曲菌, 因为它们共享相同或相似度极高的 16S rRNA 序列。Gorkiewicz 等^[13-14]的研究表明, 通过 WGS, 可将细菌 16S rRNA 全序列测出, 以作为快速、准确鉴定弯曲菌的有效方法, 利用 16S rRNA 基因全序列可以明确将弯曲菌与其具有密切关系的菌属区分开来。

2 弯曲菌耐药性评估

弯曲菌的多重耐药情况日益严重, 已经发展为严重的公共卫生问题。传统的细菌耐药性情况是通过药敏纸片扩散法、琼脂稀释法、肉汤稀释法等来测定, 试验步骤繁琐且时间较长, 且易使

细菌在传代过程中的耐药性增强, 导致多重耐药菌株的出现, Zhao 等^[15]用体外抗药性试验和 WGS 评估弯曲菌抗药性表型与基因型之间的相关性, 研究通过比较基因组学研究可表征基因组差异, 并将其与所研究生物或谱系的系统发育和表型相关联, 表明弯曲菌的耐药基因型和表型之间有很强的相关性(99.2%), 说明 WGS 有潜力成为检测弯曲菌抗生素耐药性的有力工具。近年来, 利用 WGS 对病原菌耐药性进行准确预测识别已在弯曲菌中广泛应用起来, 可用于表征弯曲菌分离株的耐药情况。

Cantero 等^[16]通过 WGS 来表征肉鸡中的空肠弯曲菌和结肠弯曲菌分离株, 这些菌株对喹诺酮(100%)、四环素(81%)、链霉素(75%)、红霉素(56%)和庆大霉素(13%)具有抗生素抗性。Redondo 等^[17]基于 WGS 对爱尔兰的弯曲菌临床分离株进行了特征分析, 发现分离株对喹诺酮类药物(43%)、 β -内酰胺类药物(71%)和四环素(25%)具有抗性。Sproston 等^[18]对弯曲菌基因组进行大量测序, 通过对于不同来源分离株全基因组的数据预测氟喹诺酮耐药性, 检测出了 *gyrA* 基因突变情况, 表明 WGS 在基于已知推定功能的基因序列变异的基础上具有抗性表型预测的实用性。Fabre 等^[19]通过全基因组测序方法鉴定了与 12 种多重耐药的空肠弯曲菌和结肠弯曲菌分离株的抗菌素耐药性相关的分子决定因素。此外, 其他抗菌剂, 如氨苄青霉素、环丙沙星、红霉素和四环素, 抗菌表型和基因型完全一致, 表明 WGS 分析作为鉴定弯曲菌抗药性决定因素的有力工具, 可以揭示与抗药性相关的完整遗传成分。Whitehouse 等^[20]通过对 2015 年从零售家禽肉中获得的弯曲菌进行全基因组测序, WGS 分析鉴定了 10 个抗

性基因, 总体而言, 对特定药物的耐药表型与已知耐药基因的存在高度一致: 环丙沙星、萘啶酸、庆大霉素、阿奇霉素和氟苯尼考的耐药性和易感表型与基因型之间的一致性为 100%; 四环素、克林霉素和泰利霉素存在一些微小差异, 耐药表型与基因型之间的一致性为 67.9%–100%; 易感表型与基因型之间的一致性为 98.0%–99.6%。通过 WGS 分析, 可较为准确地预测细菌耐药基因情况, 加快了对于多重耐药细菌的检测, 加强了对耐药细菌的理解, 对减少多重耐药细菌的出现有重要作用。

3 弯曲菌毒力评估

病原菌的毒力因子与其疾病的严重程度密切相关, 了解病原菌的毒力基因情况对预测疾病严重与否至关重要, 传统评估细菌毒力因子的方法主要为活体动物体内筛选, 重复性较差且用时较长, 而 WGS 和比较基因组学分析可预测细菌毒力基因的存在, 并与相关表型相联系, 预测细菌潜在的致病性, 对于分析和筛选细菌的毒力因子提供很大帮助, 为进一步解析弯曲菌的致病机理奠定基础。

Redondo 等^[17]通过 WGS 分析发现 *cdtABC* 操纵子存在于 86% 的弯曲菌分离株中, 空肠弯曲菌和结肠弯曲菌之间基本没有差异。*cadF* 和 *dnaJ* 基因存在于 99% 的分离株中, *racR* 基因存在于 98% 的分菌株中。Cantero 等^[16]发现, 几乎所有空肠弯曲菌和结肠弯曲菌分离株中存在与运动性、趋化性、黏附性和侵袭性相关的 34 种毒力相关基因, 只有少数例外, 通过 WGS 分析, 在大多数菌株中意外发现鞭毛蛋白基因缺失, 后通过

PCR 验证了分析结果。Weis 等^[14]对从乌鸦、鸡、牛、绵羊、山羊、人类和非人类灵长类动物中获得 184 种分离株进行了全基因组毒力基因分析, 结果表明几乎所有基因组(95%)都包含一个或多个毒素基因(*cdtA*、*cdtB* 和 *cdtC*); 所有基因组均包含与侵袭相关的基因(*ciaB* 和 *flaC*)和黏附基因(*jlpA*、*porA*、*pebA* 和 *cadF*), 同时, 所有进化枝中都存在已知的毒力基因座, 这表明几乎所有的分离株都具有潜在的致病性。有研究从北加利福尼亚州绵羊、山羊和牛的临床流产病例中分离出的 17 种空肠弯曲菌进行了全基因组测序和比较基因组学分析, 发现 *cdtC* 基因存在于每个流产分离株中, 但与非流产分离株相比却不同, 表明 *cdtC* 基因可以预测牲畜流产。Hao 等^[21]在空肠弯曲菌 1655 的基因组中发现了大量与毒力相关的基因, 包括鞭毛合成和组装的相关基因, 弯曲菌 1655 基因组存在与侵袭相关的 2 个基因以及与黏附相关的 3 个基因, 多个毒力基因可能同时起作用, 使得空肠弯曲菌 1655 具有相对较高的毒力, 通过 WGS 及比较基因组学分析可将相关基因型和表型联系起来, 预测分离株毒力因素, 为解析分离株高致病性的机制提供帮助。

4 弯曲菌流行病学监测和暴发

基于 WGS 的分型技术包括全基因组多位点序列分型(wgMLST)、全基因组单核苷酸多态性分型(wgSNP)等, 其具有的高分辨力为细菌的鉴定及分型提供了便利。传统的分型方法有脉冲凝胶电泳(PFGE)、随意扩增多态性 DNA (RAPD)、扩增片段长度多态性(AFLP)等, 具有不同的优缺点, 难以大规模使用。PFGE 特异性较高, 检测

结果可靠, 但处理步骤繁琐, 所用器材费用较贵; RAPD 操作简便, 检测速度快, 但影响因素过多, 重复性较差; AFLP 检测稳定性高, 但所用仪器昂贵, 测序时间长。而 WGS 有较高分辨率, 准确性高, 重复性好, 可用于确定食源性疾病暴发调查中细菌分离株之间的相关性, 使得 WGS 应用于疾病的监测以及暴发方面有很大优势。目前, WGS 已应用于全球各国弯曲菌病暴发的调查, 对于应用于全国弯曲菌病的监测和暴发具有巨大潜力。

wgMLST 是多位点序列分型(MLST)的一个拓展方法, 其包含更多的基因位点, 因此相对于 MLST 具有更高的分辨率, 可提供更精确的分型。Rokney 等^[22]通过 wgMLST 鉴定和区分了 236 株弯曲菌, 部分克隆复合物之间存在显著性差异, 并在部分菌株发现有时间和地理上的相关性, 表明 wgMLST 可以揭示传统 MLST 方法不能揭示的细菌直接的关联性。Redondo 等^[17]使用 WGS 来检测弯曲菌的临床分离株, 以检测毒力基因, 进行抗菌素抗性标记和系统发育分析, 以增加对爱尔兰弯曲菌分子流行病学的了解, 结果表明, 爱尔兰的弯曲菌数据与全球数据相似, 同时 WGS 在聚类检测中显示出很高的区分能力, 表明其可以改善对流行病暴发的检测和管理。2017 年美国佛罗里达州卫生部报导了与宠物连锁店相关的 6 种空肠弯曲菌感染^[23], 经 WGS 检测分析, 确定了该店幼犬的分离株与俄亥俄州该店客户的临床分离株高度相关, 幼犬可能是人类多药耐药弯曲菌感染的来源, 因此, 此次疫情的暴发促使卫生部门以及疾病预防控制中心进行了多州调查, 以查明疫情来源并预防其他疾病, 这表明 wgMLST 在暴发调查中可以实现多地区的暴发

调查, 并揭示各地区暴发事件中菌株之间相关性。Oakeson 等^[10]将 WGS 和无参考生物信息学分析应用于与原奶相关的美国犹他州空肠弯曲菌病的暴发, 并对 61 株从生乳暴发有关的确诊病例中分离出来的临床分离株和 18 株分离菌从散装生乳储存罐及可疑乳制品展示箱的包装生乳中分离出来的分离株进行了 WGS 和生物信息学分析, 系统发育分析表明 61 株患者分离株和 14 个生奶分离株之间存在密切的系统发育关系, 表明 WGS 可用于确定疾病暴发中分离株的相关性, 以揭示细菌的传播关系及疾病的来源。

5 弯曲菌的演化

在长期的自然选择压力下, 细菌会随环境的变化而发生变化。传统预测演化、估计谱系分化的方法是通过 MLST 技术测定细菌的管家基因序列, 根据管家基因序列情况预测细菌进化关系, 但管家基因的数量和位点有限, 而 WGS 可通过核心基因组序列估计细菌的谱系分化, 准确性高, 且在一些情况下, 通过 WGS 有可能定位细菌的进化事件, 如相互之间的谱系差异。

为了更全面地了解谱系分化的演化, Sheppard 等^[24]通过估算克隆复合体、分支和物种出现的时间尺度, 将变异率的估计值合并到遗传进化树中, 估计一定数量的替换发生所需的时间, 然后, 通过将每个树节点的估计数据与流行病学或生态学数据进行比较, 可以推断出细菌进化的日期, 当应用分子钟校准时^[25], 空肠弯曲菌和结肠弯曲菌的物种形成估计发生在 1000 万年前。许多研究已经用更快的分子进化速度估计了谱系的分化, 根据基于核酸替代率的种群多样性估计, 空肠弯曲菌和结肠弯曲菌的物种形成估计

发生在 6500 年前。基于对空肠弯曲菌和结肠弯曲菌多样性的估计, 以及观察到的 6500 年前的物种、分支和克隆复合物的结构, 其认为这种分化与人类生态的变化有关。农业兴起使得人类与动物之间传播机会的增加, 可能对病原体也产生重大影响。动物是一个巨大且不断扩大的多宿主储库, 为弯曲菌适应宿主提供了机会, 也可能对细菌的种群结构造成影响^[24]。这表明 WGS 可较为准确地推测弯曲菌谱系分化时间, 也可解释细菌物种的多样性。

6 展望

高通量的基因组数据已经给生物学研究带来了巨大变革, 将全基因组测序和分析技术整合到空肠弯曲菌感染的常规监测中是有益的, 而且具有巨大的发展潜力。

随着全基因组测序成本的下降, 越来越多的弯曲菌测序结果上传至公共平台形成公共数据库, 基因组大数据共享有利于全球学者一起探讨研究该菌的基因组情况, 可对不同地区收集到的菌株进行基因组序列的比对分析, 更好地了解不同国家不同地区弯曲菌种群内遗传多样性, 推测其发生演化或变化的原因。同时, 全基因组关联分析可与疾病表型相关性性状联系起来, 筛选重要的毒力因子, 为探究弯曲菌的致病机理等各个方面提供见解, 为减少其危害提供必要的技术支持。全基因组分析整合多组学关联分析, 综合基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学对弯曲菌的生长过程进行全面深入的了解和研究, 为研究弯曲菌各个基因、蛋白的作用机制以及不同代谢通路等分子机制提供有效方法。

参考文献

- [1] Rukambile E, Sintchenko V, Muscatello G, Kock R, Alders R. Infection, colonization and shedding of *Campylobacter* and *Salmonella* in animals and their contribution to human disease: a review. *Zoonoses and Public Health*, 2019, 66(6): 562–578, doi: 10.1111/zph.12611.
- [2] Fiedoruk K, Daniluk T, Rozkiewicz D, Oldak E, Prasad S, Swiecicka I. Whole-genome comparative analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from patients with diarrhea in northeastern Poland. *Gut Pathogens*, 2019, 11: 32, doi: 10.1186/s13099-019-0313-x.
- [3] Skarp CPA, Hänninen ML, Rautelin HIK. Campylobacteriosis: the role of poultry meat[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016, 22(2): 103–109, doi: 10.1016/j.cmi.2015.11.019.
- [4] Facciola A, Riso R, Avventuroso E, Visalli G, Delia SA, Laganà P. *Campylobacter*: from microbiology to prevention. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 2017, 58(2): E79–E92.
- [5] Lofstedt R. The management and communication of a food risk controversy: the Swedish campylobacter case. *Journal of Risk Research*, 2019, 22(6): 803–816, doi: 10.1080/13669877.2019.1608287.
- [6] Nilsson A, Skarp A, Johansson C, Kaden R, Engstrand L, Rautelin H. Characterization of Swedish *Campylobacter coli* clade 2 and clade 3 water isolates. *Microbiologyopen*, 2018, 7(4): e00583, doi: 10.1002/mbo3.583.
- [7] Llarena AK, Taboada E, Rossi M. Whole-genome sequencing in epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017, 55(5): 1269–1275, doi: 10.1128/JCM.00017-17.
- [8] Tang P, Croxen MA, Hasan MR, Hsiao WWL, Hoang LM. Infection control in the new age of genomic epidemiology. *American Journal of Infection Control*, 2017, 45(2): 170–179, doi: 10.1016/j.ajic.2016.05.015.
- [9] Li BS, Ke CW, Zhang YH. Application of whole genome sequencing for the foodborne disease surveillance and outbreak investigation. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2016, 28(2): 269–272. (in Chinese)
李柏生, 柯昌文, 张永慧. 全基因组测序在食源性疾病监控和暴发调查中的应用. *中国食品卫生杂志*, 2016, 28(2): 269–272.
- [10] Oakeson KF, Wagner JM, Rohrwasser A, Atkinson-Dunn R. Whole-genome sequencing and bioinformatic analysis of isolates from foodborne illness outbreaks of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella enterica*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, 56(11): e00161-18, doi: 10.1128/JCM.00161-18.
- [11] Köser CU, Ellington MJ, Peacock SJ. Whole-genome sequencing to control antimicrobial resistance. *Trends in Genetics*, 2014, 30(9): 401–407, doi: 10.1016/j.tig.2014.07.003.
- [12] Bessède E, Solecki O, Sifré E, Labadi L, Mégraud F. Identification of *Campylobacter* species and related organisms by matrix assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *Clinical Microbiology & Infection*, 2011, 17(11): 1735–1739, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03468.x.
- [13] Hao H, Liu J, Kuang X, Dai M, Cheng G, Wang X, Peng D, Huang L, Ahmad I, Ren N, Liu Z, Wang Y, Yuan Z. Identification of *Campylobacter jejuni* and determination of point mutations associated with macrolide resistance using a multiplex TaqMan MGB real-time PCR. *Journal of Applied Microbiology*, 2015, 118(6): 1418–1425, doi: 10.1111/jam.12793.
- [14] Weis AM, Storey DB, Taff CC, Townsend AK, Huang BC, Kong NT, Clothier KA, Spinner A, Byrne BA, Weimer BC. Genomic comparison of *Campylobacter* spp. and their potential for zoonotic transmission between birds, primates, and livestock. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(24): 7165–7175, doi: 10.1128/AEM.01746-16.
- [15] Zhao S, Tyson GH, Chen Y, Li C, Mukherjee S, Young S, Lam C, Folster JP, Whichard JM, McDermott PF. Whole-genome sequencing analysis accurately predicts antimicrobial resistance phenotypes in *Campylobacter* spp. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(2): 459–466, doi: 10.1128/AEM.02873-15.
- [16] Cantero G, Correa-Fiz F, Ronco T, Strube M, Cerdà-Cuellar M, Pedersen K. Characterization of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* broiler isolates by whole-genome sequencing. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2018, 15(3): 145–152, doi: 10.1089/fpd.2017.2325.
- [17] Redondo N, Carroll A, McNamara E. Molecular characterization of *Campylobacter* causing human clinical infection using whole-genome sequencing: Virulence, antimicrobial resistance and phylogeny in Ireland. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219088, doi: 10.1371/journal.pone.0219088.
- [18] Sproston EL, Wimalaratna HML, Sheppard SK. Trends in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter*. *Microbial Genomics*, 2018, 4(8): e000198, doi: 10.1099/mgen.0.000198.
- [19] Fabre A, Oleastro M, Nunes A, Santos A, Sifré E, Ducournau A, Bénégat L, Buissonnière A, Floch P, Mégraud F, Dubois V, Lehours P. Whole-genome sequence analysis of multidrug-resistant *Campylobacter* isolates: a focus on

- aminoglycoside resistance determinants. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, 56(9): e00390-18, doi: 10.1128/JCM.00390-18.
- [20] Whitehouse CA, Young S, Li C, Hsu CH, Martin G, Zhao SH. Use of whole-genome sequencing for *Campylobacter* surveillance from NARMS retail poultry in the United States in 2015. *Food Microbiology*, 2018, 73: 122–128, doi: 10.1016/j.fm.2018.01.018.
- [21] Hao HH, Ren N, Han J, Foley SL, Iqbal Z, Cheng GY, Kuang XH, Liu J, Liu ZL, Dai MH, Wang YL, Yuan ZH. Virulence and genomic feature of multidrug resistant *Campylobacter jejuni* isolated from broiler chicken. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1605, doi: 10.3389/fmicb.2016.01605.
- [22] Rokney A, Valinsky L, Moran-Gilad J, Vranckx K, Agmon V, Weinberger M. Genomic epidemiology of *Campylobacter jejuni* transmission in Israel. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2432, doi: 10.3389/fmicb.2018.02432.
- [23] Montgomery MP, Robertson S, Koski L, Salehi E, Stevenson LM, Silver R, Sundararaman P, Singh A, Joseph LA, Weisner MB, Brandt E, Prarat M, Bokanyi R, Chen JC, Folster JP, Bennett CT, Francois Watkins LK, Aubert RD, Chu A, Jackson J, Blanton J, Ginn A, Ramadugu K, Stanek D, DeMent J, Cui J, Zhang Y, Basler C, Friedman CR, Geissler AL, Crowe SJ, Dowell N, Dixon S, Whitlock L, Williams I, Jhung MA, Nichols MC, de Fijter S, Laughlin ME. Multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* outbreak linked to puppy exposure-United States, 2016–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2018, 67(37): 1032–1035, doi: 10.15585/mmwr.mm6737a3.
- [24] Sheppard SK, Maiden MCJ. The Evolution of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2015, 7(8): a018119, doi: 10.1101/cshperspect.a018119.
- [25] Roumagnac P, Weill FX, Dolecek C, Baker S, Brisse S, Chinh NT, Le TAH, Acosta CJ, Farrar J, Dougan G, Achtman M. Evolutionary history of *Salmonella typhi*. *Science*, 2006, 314(5803): 1301–1304, doi: 10.1126/science.1134933.

Research progress in *Campylobacter* genomic analysis

Xi Yun, Xin'an Jiao, Jinlin Huang*

Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Abstract: *Campylobacter* is an important zoonotic pathogen causing gastroenteritis worldwide, and poses a serious threat to public health. The complexity of prevalence, transmission, and diffusion is associated with high genomic variations of *Campylobacter*. Whole Genome Sequencing (WGS) is an efficient tool to identify species quickly and accurately, analyze the differences between different individual genomes, predict bacterial resistance, virulence genes and population evolution models on the genetic level. Here we review the application of the whole genome sequencing in *Campylobacter* genomic analysis to provide a basis for the prevalence and prevention of *Campylobacter*.

Keywords: *Campylobacter*, whole genome sequencing, genomics

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Key Research and Development Program of China (2018YFD0500500), by the National Natural Science Foundation of China (31872493) and by the Yangzhou University International Academic Exchange Fund

*Corresponding author. Tel: +86-514-87971136; E-mail: jinlin@yzu.edu.cn

Received: 27 May 2020; Revised: 21 August 2020; Published online: 11 December 2020