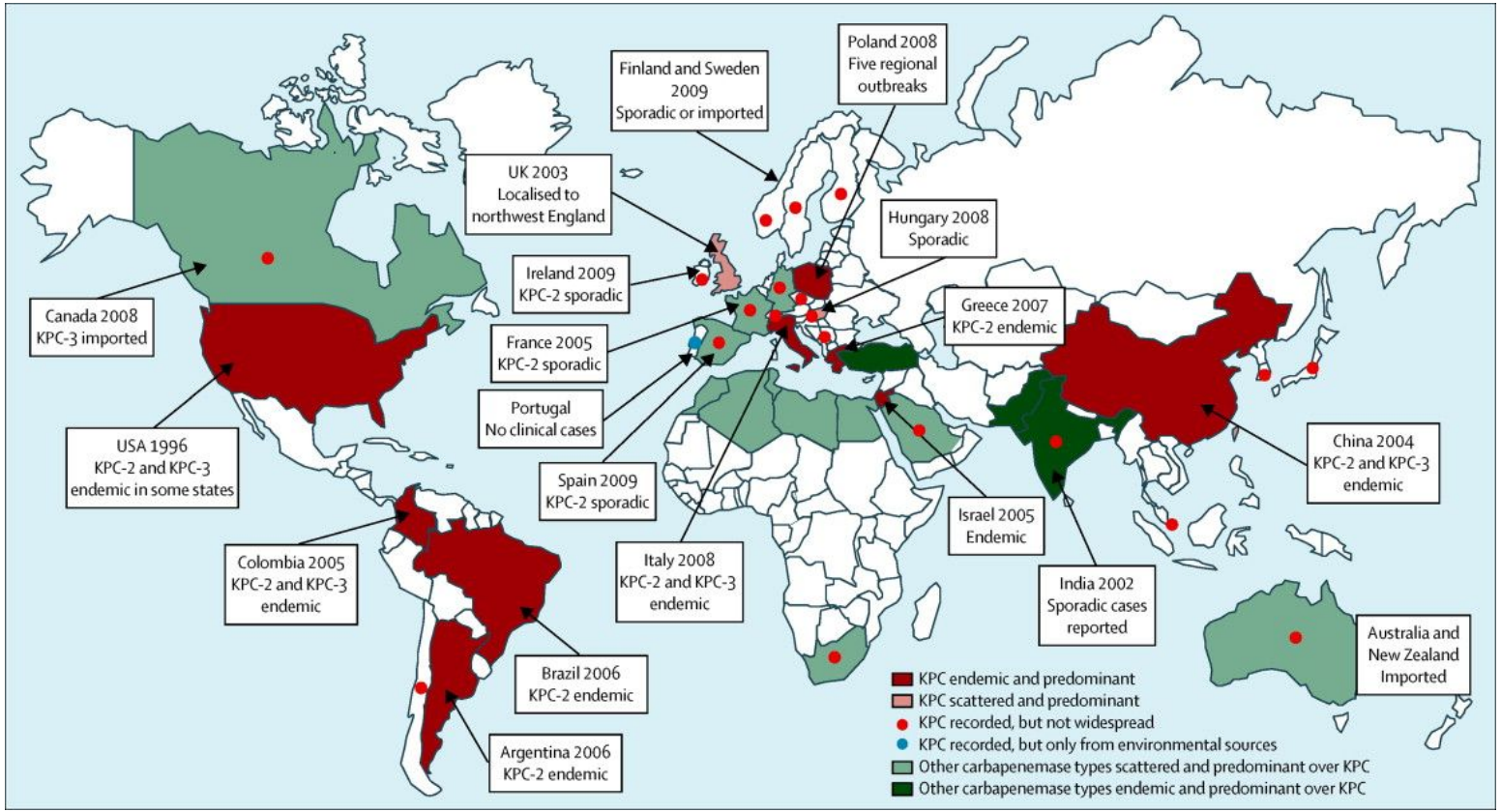
Сравнительный анализ геномов бактерий - возбудителей болезней человека (Klebsiella pneumoniae)

Студенты: Анастасия Капанина, Дарья Лихолетова, Нина Лукашина

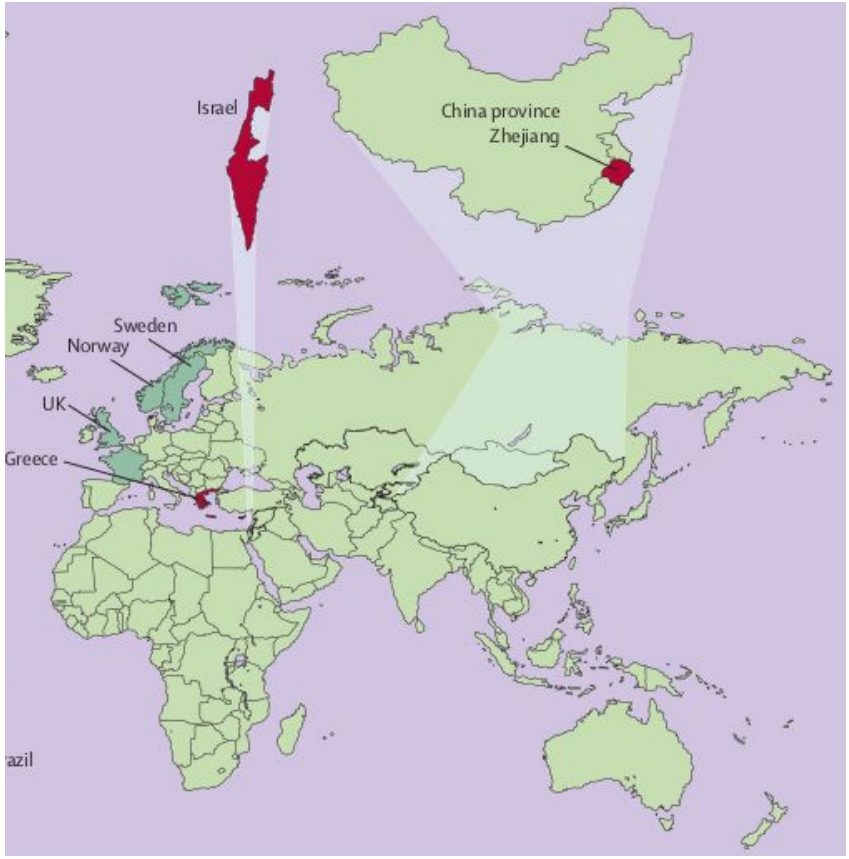
Руководители: Бакин Евгений, Станевич Оксана, Сидоренко Сергей Владимирович

Проблема внутрибольничных штаммов

Background: Carbapenem resistance



Summary: основные источники новых сиквенс-типов клебсиелл в евразии



NEWS
4,586,416,001
Plague Dev
VS
Ndemic Creations
1,394,064,001
26%
90%
0%
39%
14-12-2017
ACTIVE ABILITIES
8
5
11
?
EVENTS
Your starting country has been found
Nausea symptom mutated
Cysts symptom mutated
Opponent starting country found
Headache symptom mutated
WORLD
INFECTED
//4,586,416,001
DEAD
//1,850,876,296
DISEASE
55
+1
WORLD
90%

Цели и задачи проекта

1. QC данных секвенирования внутрибольничных штаммов *Klebsiella pneumoniae*
2. Сборка генома бактерий с использованием референса
3. Оценка пангенома: гены резистентности и вирулентности
4. Анализ плазмид
5. **Ответ на вопрос:**

Резистентные штаммы проникали в Петербург единожды? Или нет?

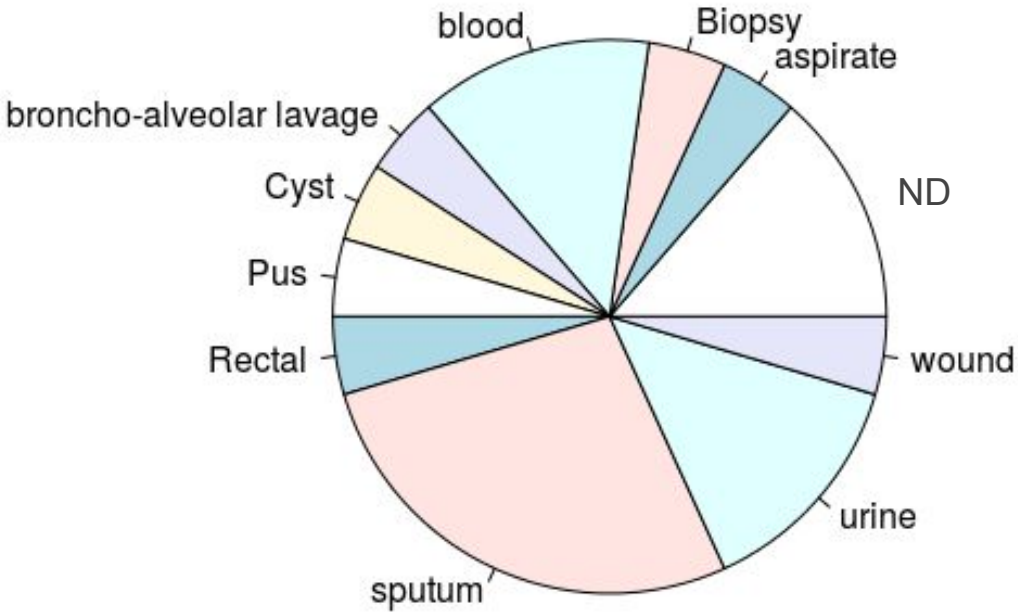
Исходные данные: обзор

Исходные данные:

сырые риды IlluminaMiSeq 22 больничных штамма разных лет.

Обработка:

1. Риды обработаны с помощью *Trimmomatic*
2. Сделаны сборки с помощью *SPades*
3. Качество сборок оценено с помощью *QUAST*
4. Сборки проаннотированны с помощью *Prokka*



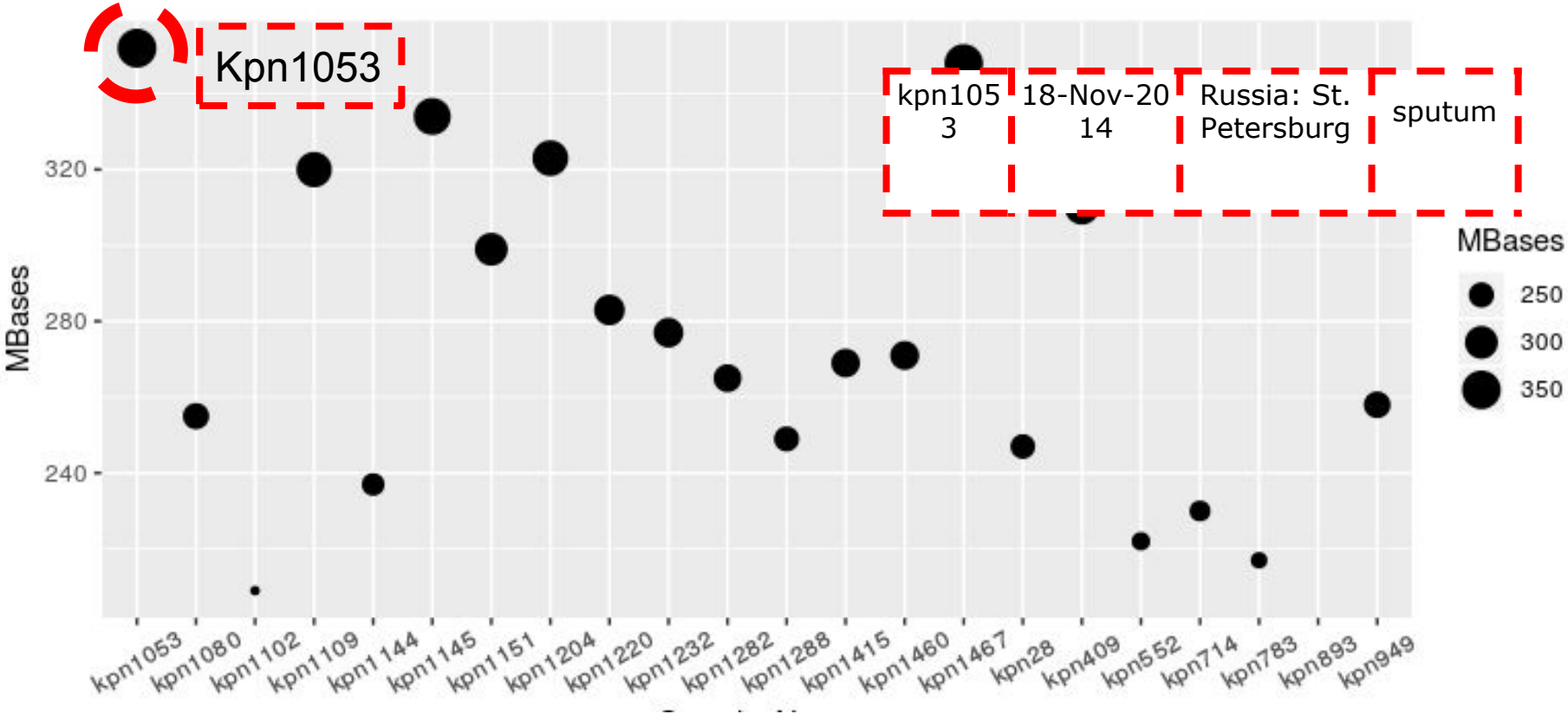
Происхождение штаммов

здоровье новорожденных

Нашли Klebsiella pneumoniae, что делать?

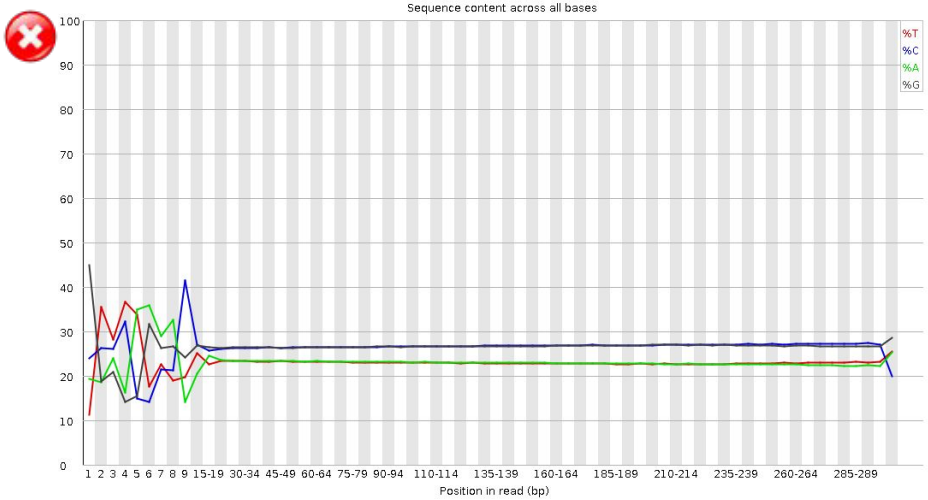
BABYBLOG

Исходные данные: распределение по глубине секвенирования



Поиск и анализ данных, предобработка KPN1053

Тримминг адаптеров

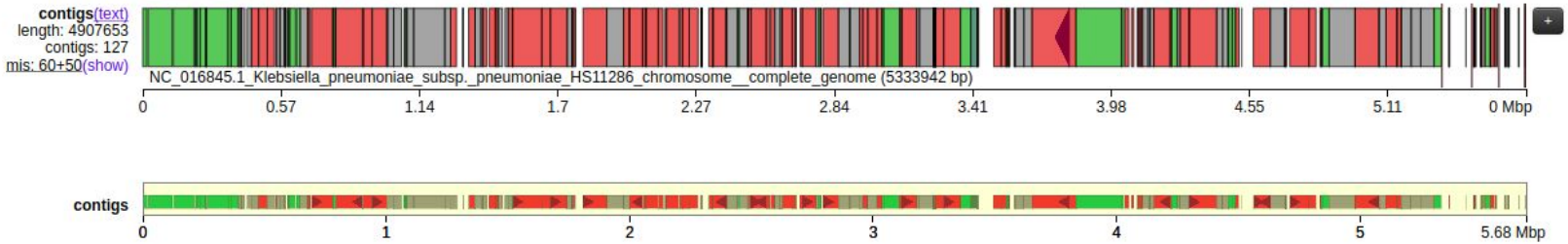


Покрытие - 86% (средний геном Klebsiella ~5.5Мб)

Сборка: в предыдущей серии

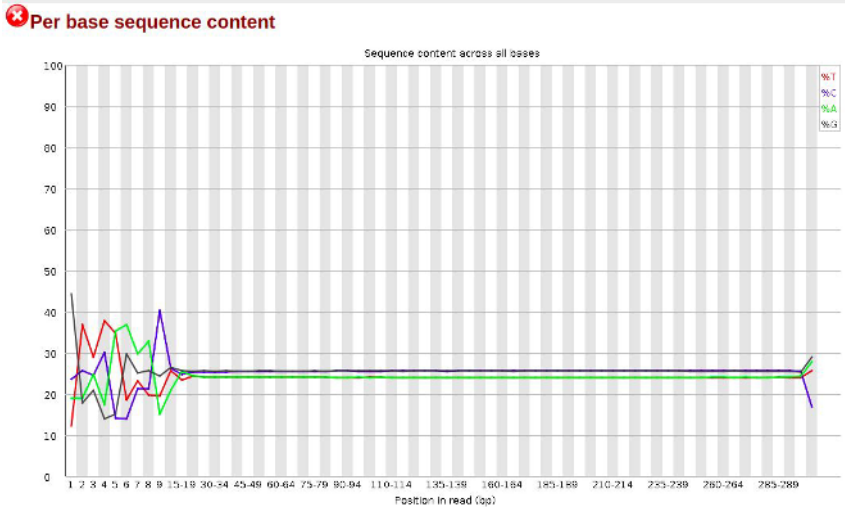
Genome statistics	contigs
Genome fraction (%)	86.242
Duplication ratio	1.002
Largest alignment	204 258
Total aligned length	4 905 664
NGA50	56 784
LGA50	30
Misassemblies	
# misassemblies	60
Misassembled contigs length	3 670 613

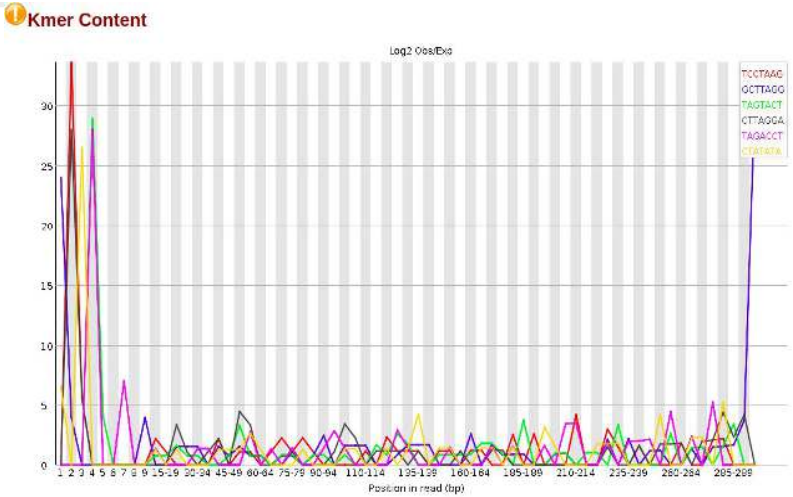
Contig alignment viewer. Contigs aligned to GCF 000240185.1 ASM24018v2 genomic



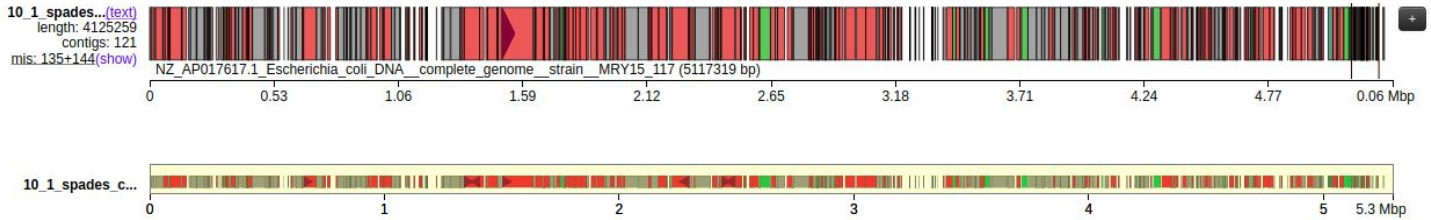
Ну как там ваши сборки?

Сборка: ну вы попробуйте сначала на E. coli





Contig alignment viewer. Contigs aligned to GCF 002357895.1 ASM235789v1 genomic



Сборка: чему мы научились

1. Риды, полученные с помощью nextera kit, нужно очень аккуратно триммить
2. Применять QUAST к неблизким референсам неинформативно
3. Иногда не стоит бояться misassemblies
4. Жизнь боль
5. Но это не повод останавливаться

Сборка: скучный слайд со статистикой, который всё равно никто не запомнит

		Statistics without reference			With reference GCF_003571745.1_ASM357174v1_genomic	
Strain		***Contigs***	***Total length***	***N50***	***Genome fraction, %***	***NA50***
SRR6480136	kpn552	117	5480373	107502	86,24	67106
SRR6480137	kpn1460	134	5778767	111273	93,83	94917
SRR6480138	kpn1282	199	5716359	73832	86,29	45085
SRR6480139	kpn1145	191	5722636	87709	84,52	58629
SRR6480140	kpn1415	104	5548814	165240	90,86	153497
SRR6480141	kpn1288	101	5546059	183022	90,85	174067
SRR6480142	kpn714	219	5547579	61757	90,51	61497
SRR6480143	kpn1080	175	5547835	91317	90,76	80694
SRR6480144	kpn1144	143	5565738	139263	90,84	131144
SRR6480145	kpn1109	201	5545661	93952	90,72	93952
SRR6480146	kpn893	198	5565524	80712	90,71	80712
SRR6480147	kpn1151	200	5778353	93692	86,84	55382
SRR6480148	kpn949	238	5720890	64069	86,49	44745
SRR6480149	kpn1232	133	5654714	165962	84,63	79051
SRR6480150	kpn409	118	5601591	154668	86,84	79051
SRR6480151	kpn1204	120	5781969	182046	93,91	152958
SRR6480152	kpn1467	117	5780554	122978	93,88	93688
SRR6480153	kpn28	106	5559631	176390	86,87	79051
SRR6480154	kpn1053	151	5560637	109651	90,89	103275
SRR6480155	kpn1220	168	5656555	95282	84,56	65129
SRR6480156	kpn783	248	5922557	81632	86,90	45759
SRR6480157	kpn1102	162	5524307	95952	90,43	87446
Min		101	5480373	61757	84,52	44745
Max		248	5922557	183022	93,91	174067
Average		161,0454545	5641231,955	115359,1364	89,02	87583,40909

Лирическое отступление: считаем coverage по сборкам

1. **First approximation:**

   (Read number * Read length) / Size of target genome

2. **Based on assembly data (k-mer coverage):**

   ∑(Coverage for contig * Contig length) / Assembly length

3. **K-mer coverage Ck to “base” coverage C:**

   C = (Ck*L)/(L-k+1);

   L - read length

https://docs.google.com/document/d/17ghYaUW5rYjvx6TybkrPr4RasTlF-0vDW1LhLn4TCZ4/edit?usp=sharing (ENG)

https://docs.google.com/document/d/1h9FXwmcG9cON4K17d38wPbZaZybbsvnccyJ-So1TsNY/edit?usp=sharing (RUS)

Выбор референса: как определим лучший?

Klebsiella pneumoniae
Reference genome: Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae HS11286
Download sequences in FASTA format for **genome**, **protein**
Download genome annotation in **GFF**, **GenBank** or **tabular** format
BLAST against Klebsiella pneumoniae **genome**, **protein**
All 6077 genomes for species:
Browse the **list**
Download sequence and annotation from **RefSeq** or **GenBank**

Display Settings: Overview Send to:

Organism Overview ; Genome Assembly and Annotation report [**6077**] ; Genome Tree report [**4552**] ; Plasmid Annotation Report [**1032**] ID: 815

Klebsiella pneumoniae

Opportunistic pathogen that causes multiple hospital-acquired infections

Lineage: **Bacteria[23015]; Proteobacteria[7238]; Gammaproteobacteria[2717]; Enterobacterales[478]; Enterobacteriaceae[256]; Klebsiella[11]; Klebsiella pneumoniae[1]**

Klebsiella pneumoniae. This organism is the most medically important organism within the genus *Klebsiella*. It is an environmental organism found in water, soil, and on the surface of plants. Several strains have been isolated from plant tissues and are nitrogen-fixing endophytes that may be a source of nitrogen for the plant. Other More...

Summary

Sequence data: genome assemblies: 6077; sequence reads: 26 (See Genome Assembly and Annotation report)
Statistics: median total length (Mb): 5.59567
median protein count: 5395
median GC%: 57.1393

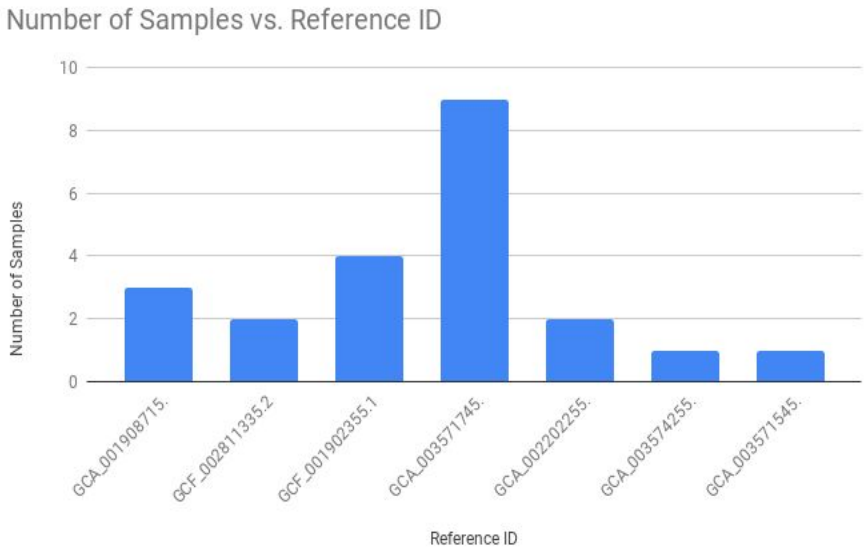
- Будем использовать RefRank (Becker et al. 2018)
-

$$C = \frac{\sum_{i=1}^{L} c_i}{L \times N}$$

L is reference sequence length
c_i is coverage at base i
N is total read number

Выбор референса: лучший референс для всех штаммов

A	B	C	D	E
Sample SRR	**1st place**	**1st Refernce ID**	**2nd place**	**3rd place**
SRR6480136	NZ_CP018676.1.fna	GCF_001908715.1	NZ_CP027160.1.fna	NZ_CP021950.1.fna
SRR6480137	NZ_CP025963.2.fna	GCF_002811335.2	NZ_CP032222.1.fna	NZ_CP023913.1.fna
SRR6480138	NZ_CP018364.1.fna	GCF_001902355.1	NZ_CP009114.1.fna	NZ_CP025466.1.fna
SRR6480139	NZ_CP018364.1.fna		NZ_CP009114.1.fna	NZ_CP018676.1.fna
SRR6480140	NZ_CP032222.1.fna	GCF_003571745.1	NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP018701.1.fna
SRR6480141	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna
SRR6480142	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna
SRR6480143	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna
SRR6480144	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP018701.1.fna
SRR6480145	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna
SRR6480146	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna
SRR6480147	NZ_CP018364.1.fna		NZ_CP009114.1.fna	NZ_CP018676.1.fna
SRR6480148	NZ_CP018364.1.fna		NZ_CP009114.1.fna	NZ_CP018676.1.fna
SRR6480149	NZ_CP021950.1.fna	GCF_002202255.1	NZ_CP027160.1.fna	NZ_CP021685.1.fna
SRR6480150	NZ_CP018676.1.fna		NZ_CP027160.1.fna	NZ_CP021950.1.fna
SRR6480151	NZ_CP025963.2.fna		NZ_CP032222.1.fna	NZ_CP023913.1.fna
SRR6480152	NZ_AP018750.1.fna	GCA_003574255.1	NZ_AP018753.1.fna	NZ_CP017994.1.fna
SRR6480153	NZ_CP018676.1.fna		NZ_CP027160.1.fna	NZ_CP021950.1.fna
SRR6480154	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna
SRR6480155	NZ_CP021950.1.fna		NZ_CP027160.1.fna	NZ_CP018438.1.fna
SRR6480156	NZ_CP032178.1.fna	GCA_003571545.1	NZ_CP018735.1.fna	NZ_CP018450.1.fna
SRR6480157	NZ_CP032222.1.fna		NZ_CP023913.1.fna	NZ_CP025963.2.fna

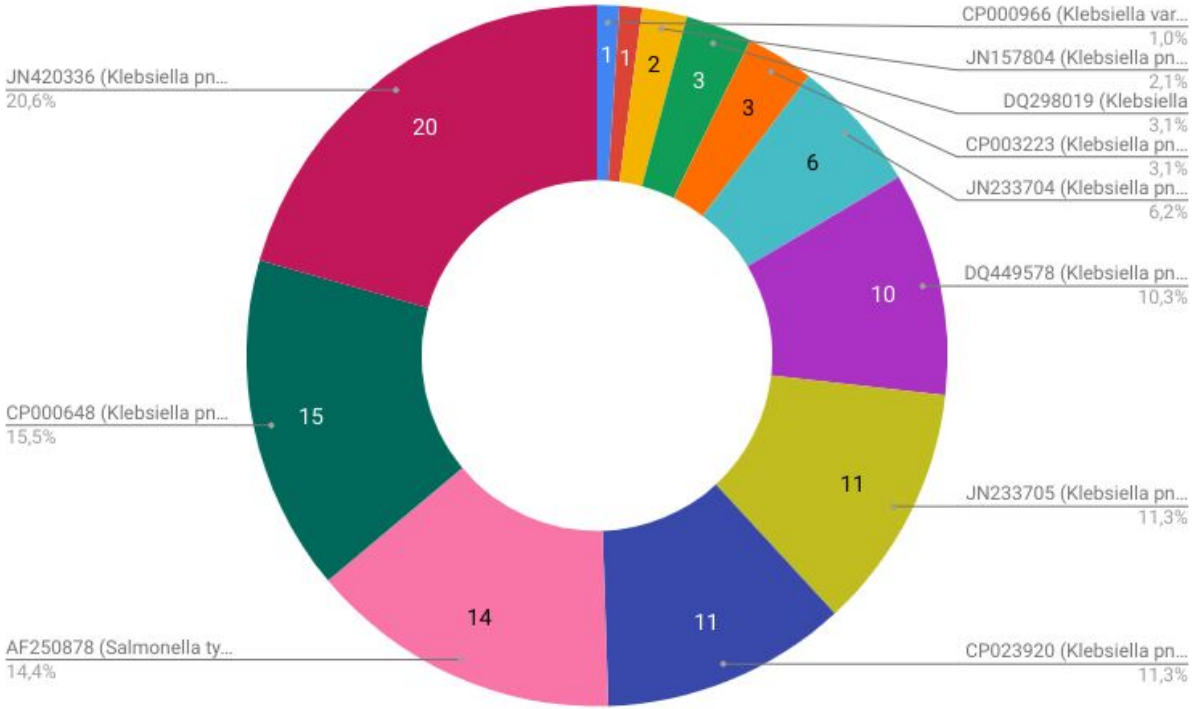


Анализ плазмид: кто живёт на наших штаммах

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	CP000966 (Klebsiella variicola strain 342 plasmid pKP91)	SRR6480156		SRR6480137		SRR6480136		SRR6480136		SRR6480136	
2	JN626286 (Klebsiella pneumoniae strain Kp11978 plasmid pOXA-48)	SRR6480138		SRR6480138		SRR6480140		SRR6480139		SRR6480137	
3	JN157804 (Klebsiella pneumoniae strain Kp7 plasmid pNDM-KN)	SRR6480149		SRR6480139		SRR6480141		SRR6480140		SRR6480138	
4		SRR6480155		SRR6480147		SRR6480142		SRR6480141		SRR6480139	
5	DQ298019 (Klebsiella pneumoniae plasmid pIGMS32)	SRR6480139		SRR6480148		SRR6480144		SRR6480142		SRR6480140	
6		SRR6480148		SRR6480150		SRR6480146		SRR6480143		SRR6480141	
7		SRR6480155		SRR6480151	CP023920 (Klebsiella pneumoniae strain FDAARGOS_440 plasmid unnamed)	SRR6480150		SRR6480144		SRR6480142	
8	CP003223 (Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae HS11286 plasmid pKPHS1)	SRR6480137		SRR6480152		SRR6480153		SRR6480145		SRR6480143	
9		SRR6480151	DQ449578 (Klebsiella pneumoniae strain NK245 plasmid pK245)	SRR6480153		SRR6480157		SRR6480146		SRR6480144	
10		SRR6480152		SRR6480156		SRR6480138		SRR6480149		SRR6480145	
11		SRR6480136		SRR6480139		SRR6480156	CP000648 (Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae MGH 78578 plasmid pKPN3)	SRR6480150		SRR6480146	
12		SRR6480149		SRR6480140		SRR6480138		SRR6480153		SRR6480147	
13		SRR6480150		SRR6480141		SRR6480140		SRR6480154		SRR6480148	
14		SRR6480153		SRR6480142		SRR6480141		SRR6480155		SRR6480150	
15	JN233704 (Klebsiella pneumoniae strain ST258 plasmid pKPN-IT)	SRR6480155		SRR6480143		SRR6480142		SRR6480157		SRR6480151	
16		SRR6480156		SRR6480144		SRR6480143				SRR6480152	
17				SRR6480145		SRR6480144			JN420336 (Klebsiella pneumoniae plasmid pNDM-MAR)	SRR6480153	
18				SRR6480146		SRR6480145				SRR6480154	
19				SRR6480154		SRR6480146				SRR6480156	
20			JN233705 (Klebsiella pneumoniae strain ST258 plasmid pKpQIL-IT)	SRR6480156		SRR6480149				SRR6480157	
21				SRR6480157		SRR6480150					
22						SRR6480153					
23						SRR6480154					
24					AF250878 (Salmonella typhi R27)	SRR6480155					
25						[illegible]					

???

Плазмиды: самые популярные плазмиды



Плазмиды: возникшие проблемы

1. Из контигов сложно вычленить одну плазмиду целиком - это сильно затрудняет variant calling
2. Variant calling только для гомологичных участков (найденных PlasmidFinder) может быть не особо информативен. Например, на них вообще может не быть генов резистентности/вирулетности.
3. PlasmidSPAdes собирает не все плазмиды, найденных через PlasmidFinder (возможно, потому что эти плазмиды не повторяются достаточно часто)

Kleborate

Kleborate is a tool to screen *Klebsiella* genome assemblies for:

- MLST sequence type
- species (e.g. *K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae*, *K. variicola*, etc.)
- ICE*Kp* associated virulence loci: yersiniabactin (*ybt*), colibactin (*clb*)
- virulence plasmid associated loci: salmochelin (*iro*), aerobactin (*iuc*), hypermucoidy (*rmpA*, *rmpA2*)
- antimicrobial resistance genes, including quinolone resistance SNPs and colistin resistance truncations
- K (capsule) and O antigen (LPS) serotype prediction, via *wzi* alleles and Kaptive

https://github.com/katholt/Kleborate

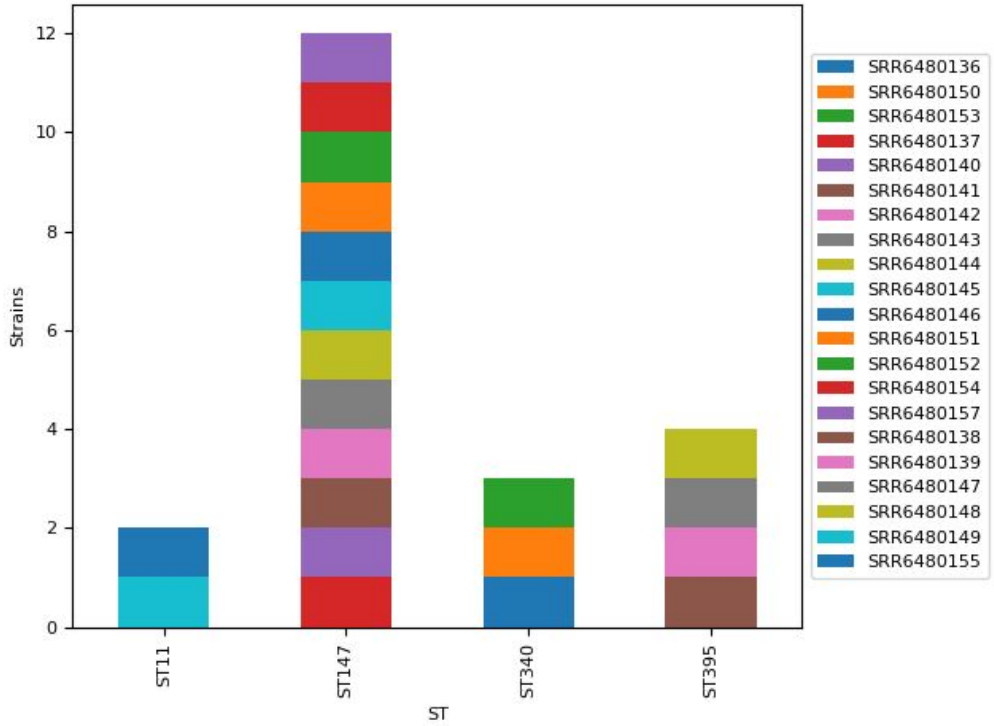
> Yersiniabactin and colibactin (ICE*Kp*) Lam, MMC. et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICE*Kp* in *Klebsiella pneumoniae* populations. *Microbial Genomics* (2018).

> Aerobactin and salmochelin: Lam, MMC. et al. Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *bioRxiv* (2018).

> Kaptive for capsule (K) serotyping: Wyres, KL. et al. Identification of *Klebsiella* capsule synthesis loci from whole genome data. *Microbial Genomics* (2016).

> Kaptive for O antigen (LPS) serotyping: Wick, RR et. al. Kaptive Web: user-friendly capsule and lipopolysaccharide serotype prediction for *Klebsiella* genomes. *Journal of Clinical Microbiology* (2018).

MLST типирование

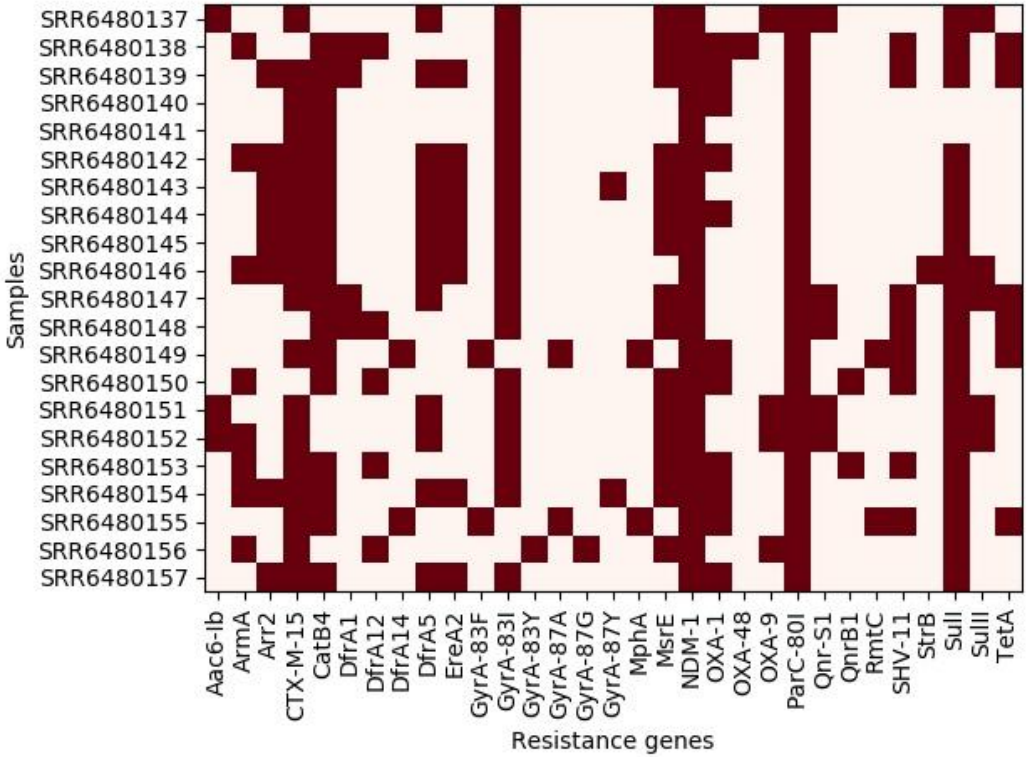


ST147 - наиболее распространённый тип

ST11, ST340 - clonal complex (CG) 258, распространены в Азии (doi: 10.3389/fmicb.2016.00895)

ST395 - схож с ST11, часто распространен вместе с ним (doi: 10.1111/1469-0691.12275)

Резистентность: найденные гены



Все штаммы несут гены:

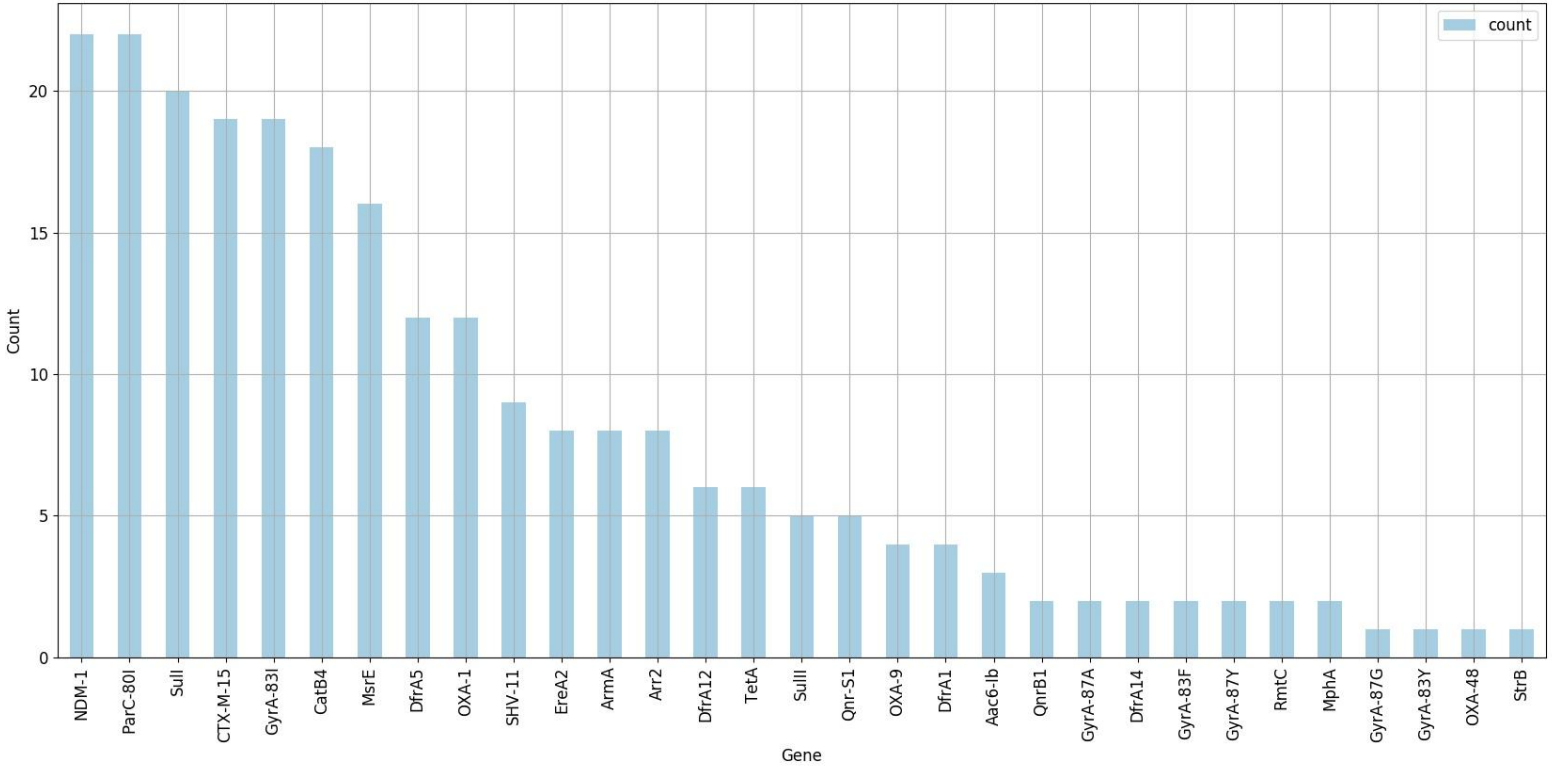
- NDM-1

  Metallo-beta-lactamase isolated from Klebsiella pneumoniae with nearly complete resistance to all beta-lactam antibiotics

- ParC-80I

  Fluoroquinolone resistance SNP

Резистентность: гистограмма по генам

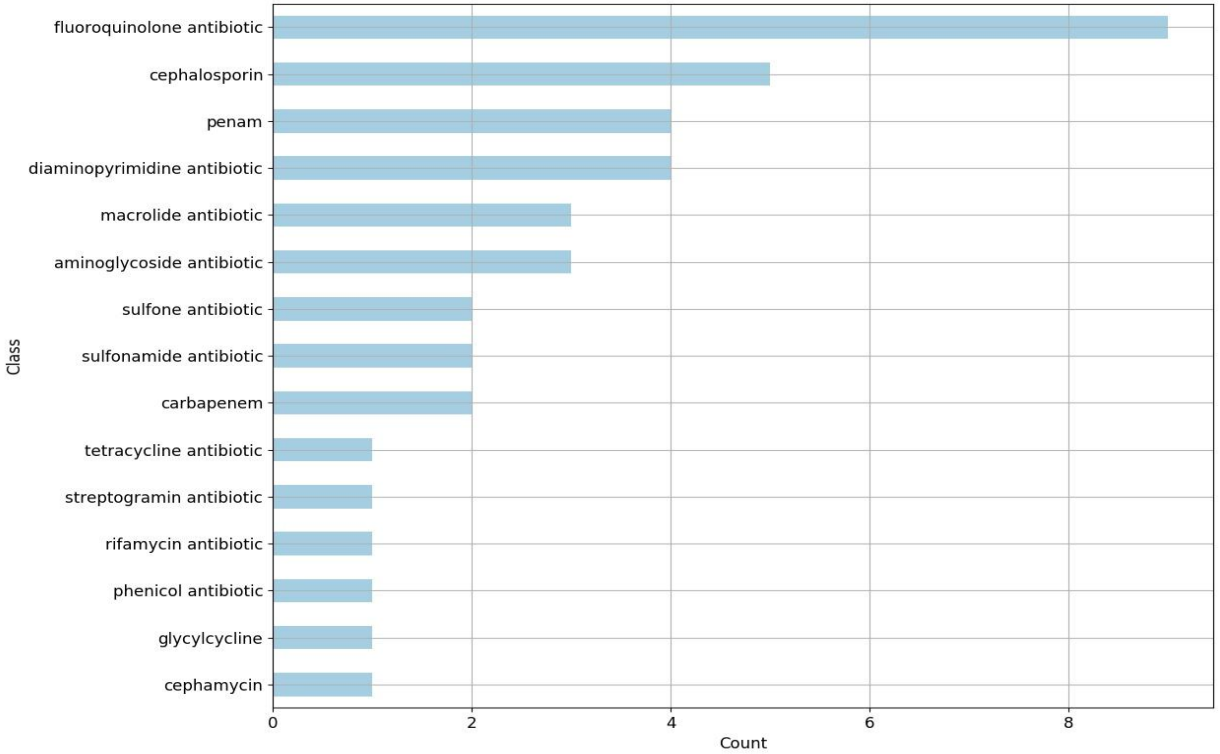


Резистентность: классы генов резистентности

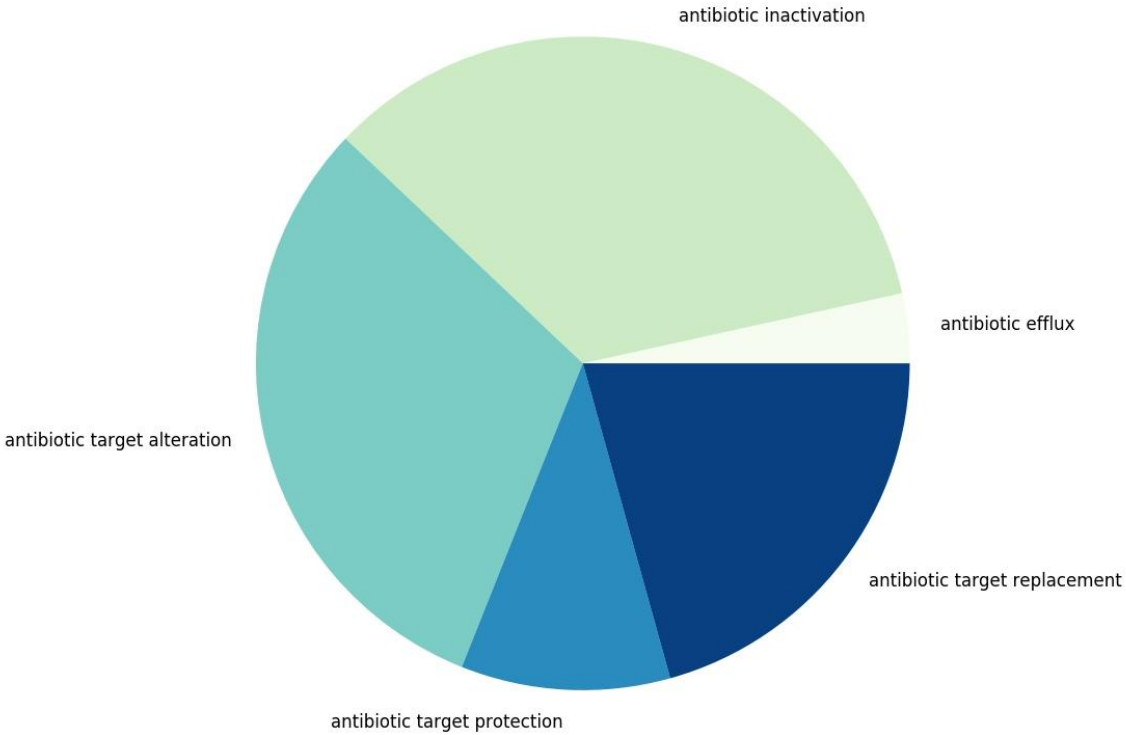
Antibiotic Class	Genes
aminoglycoside antibiotic	ArmA, RmtC, StrB
carbapenem	NDM-1, SHV-11
cephalosporin	CTX-M-15, NDM-1, OXA-1, OXA-48, SHV-11
cephamycin	NDM-1
diaminopyrimidine antibiotic	DfrA1, DfrA12, DfrA14, DfrA5
fluoroquinolone antibiotic	GyrA-83F, GyrA-83I, GyrA-83Y, GyrA-87A, GyrA-87G, GyrA-87Y, ParC-80I, Qnr-S1, QnrB1
glycylcycline	TetA
macrolide antibiotic	EreA2, MphA, MsrE
penam	NDM-1, OXA-1, OXA-48, SHV-11
phenicol antibiotic	CatB4
rifamycin antibiotic	Arr2
streptogramin antibiotic	MsrE
sulfonamide antibiotic	SuII, SuIII
sulfone antibiotic	SuII, SuIII
tetracycline antibiotic	TetA

Использована база данных резистентности к антибиотикам: McArthur *et al*. 2013. The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**, 3348-3357. [PMID 23650175]

Резистентность: гистограмма по классам



Резистентность: механизмы резистентности



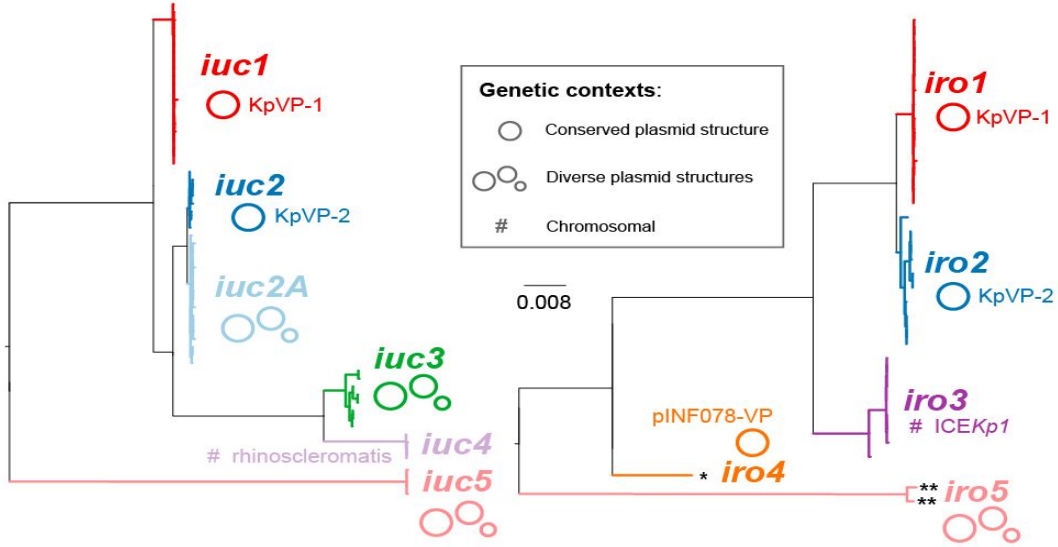
Наиболее часто встречающийся механизм резистентности - инактивация антибиотика

Резистентность: гены резистентности на референсных плазмидах

strain	AGly	Flq	MLS	Phe	Rif	Sul	Tet	Tmt	Bla	Bla_Carb	Bla_ESBL	Bla_broad_inhR
AF250878_ref	-	-	-	-	-	-	TetB*	-	-	-	-	-
CP000648_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CP000966_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CP003223_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CTX-M-14	-
CP023920_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DQ298019_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DQ449578_ref	Aac3-IId*;StrB*;StrA*	Qnr-S1	-	CatA2*	-	SulII	TetD	DfrA14	LAP-2	-	SHV-2?	-
JN157804_ref	RmtC;AadA1-pm*?	-	EreA2*	CmlA5	Arr2	SulI*	-	-	CMY-6	NDM-1	-	-
JN233704_ref	AadA2*	-	MphA	CatA1*	-	SulI	-	DfrA12	-	-	-	-
JN233705_ref	Aph3-Ia*	-	-	-	-	-	-	-	OXA-9*	KPC-3	-	TEM-54*
JN420336_ref	-	QnrB1?	-	CatA1*;CatB4	-	-	-	-	OXA-1	NDM-1	CTX-M-15	-
JN626286_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	OXA-48	-	-
SRR6480156_ref	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NB! То, что референсная плазмида несёт ген резистентности != плазмида у штамма обязательно несёт тот же ген. Но это повод задуматься.

Вирулетность: aerobactin-типирование

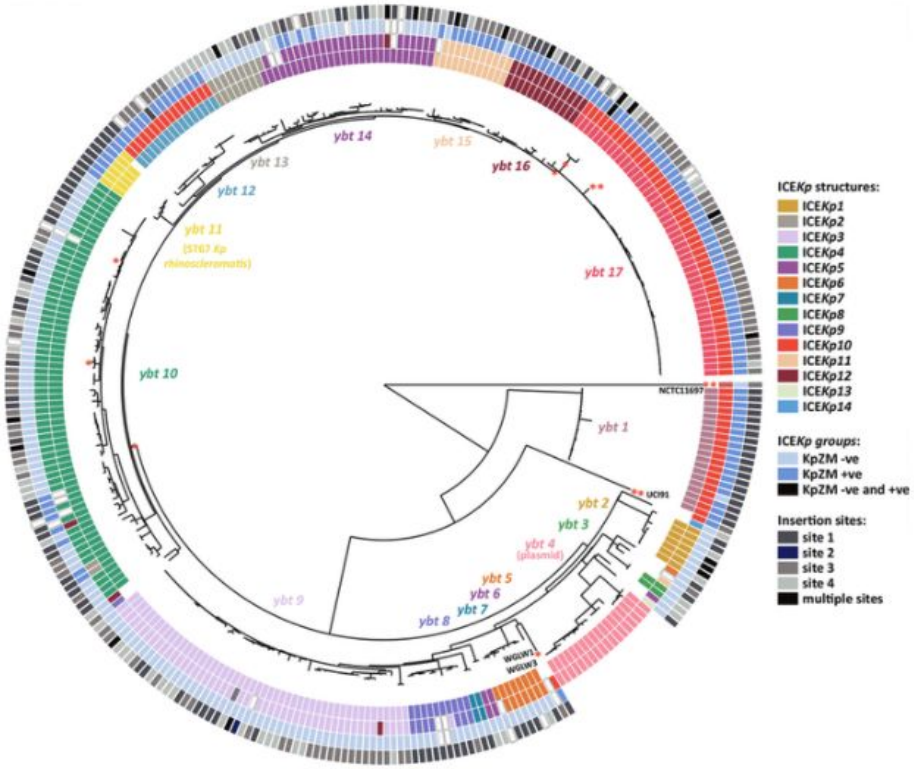


SRR	Aerobactin
SRR6480137	iuc1
SRR6480147	iuc1
SRR6480151	iuc1
SRR6480152	iuc1

iuc(1-5) - клоны *Klebsiella pneumonie* по вирулетным локусам *aerobactin.* (M. C. Lam, Margaret & Wyres, Kelly & Judd, Louise & R. Wick, Ryan & Jenney, Adam & Brisse, Sylvain & E. Holt, Kathryn. (2018). Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in Klebsiella pneumoniae. Genome Medicine. 10. 10.1186/s13073-018-0587-5.)

iuc1 - наиболее распространённый клон, найденный на плазмиде KpVP-1.

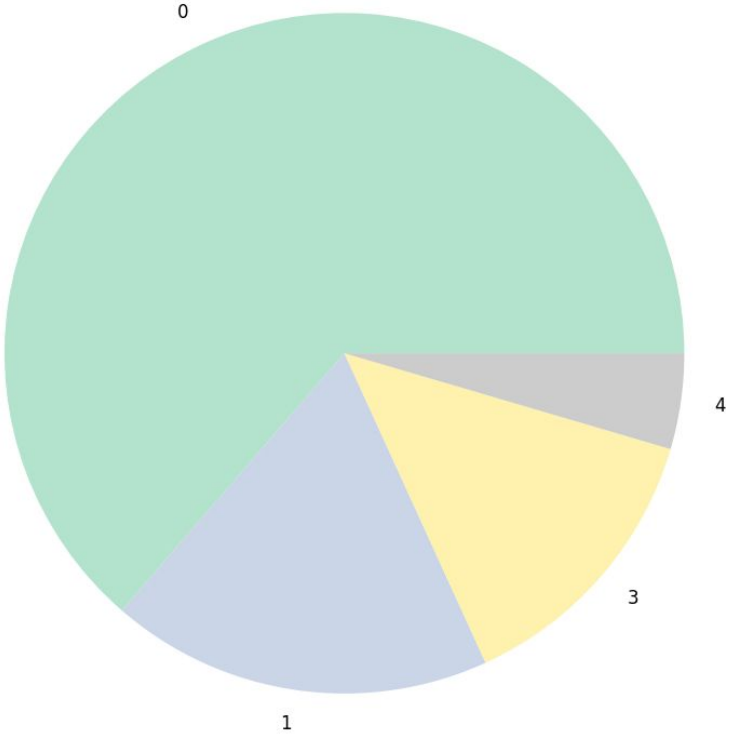
Вирулетность: yersiniabactin-типирование



SRR	Aerobactin
SRR6480138	ybt unknown
SRR6480139	ybt unknown
SRR6480147	ybt unknown
SRR6480148	ybt unknown
SRR6480156	ybt 9; ICEKp3

ybt(1-17) - клоны *Klebsiella* по *ICEKp*, *несущих ybt* локус *yersiniabactin*

Вирулетность: virulence scores



The virulence score ranges from 0 to 5:

- 0 = no virulence loci
- 1 = yersiniabactin only
- 2 = yersiniabactin and colibactin, or colibactin only
- 3 = aerobactin and/or salmochelin only (without yersiniabactin or colibactin)
- 4 = aerobactin and/or salmochelin with yersiniabactin (without colibactin)
- 5 = yersiniabactin, colibactin and aerobactin and/or salmochelin

Самый вирулентный штамм - SRR6480147

Серотипы: capsule (K) and O antigen (LPS)

Strain	Serotype (K:O)		Strain	Serotype (K:O)
SRR6480136	KL19:O2v2		SRR6480147	KL2:O1/O2v1
SRR6480137	KL20:O2v1		SRR6480148	KL2:O1/O2v1
SRR6480138	KL39:O1/O2v1		SRR6480149	KL24:O2v1
SRR6480139	KL2:O1v1		SRR6480150	KL19:O2v2
SRR6480140	KL64:O2v1		SRR6480151	KL20:O2v1
SRR6480141	KL64:O2v1		SRR6480152	KL20:O2v1
SRR6480142	KL64:O2v1		SRR6480153	KL19:O2v2
SRR6480143	KL64:O2v1		SRR6480154	KL64:O2v1
SRR6480144	KL64:O2v1		SRR6480155	KL24:O2v1
SRR6480145	KL64:O2v1		SRR6480156	KL17:O1/O2v1
SRR6480146	KL64:O2v1		SRR6480157	KL64:O2v1

Наиболее распространенные серотипы - KL64 и O2v1

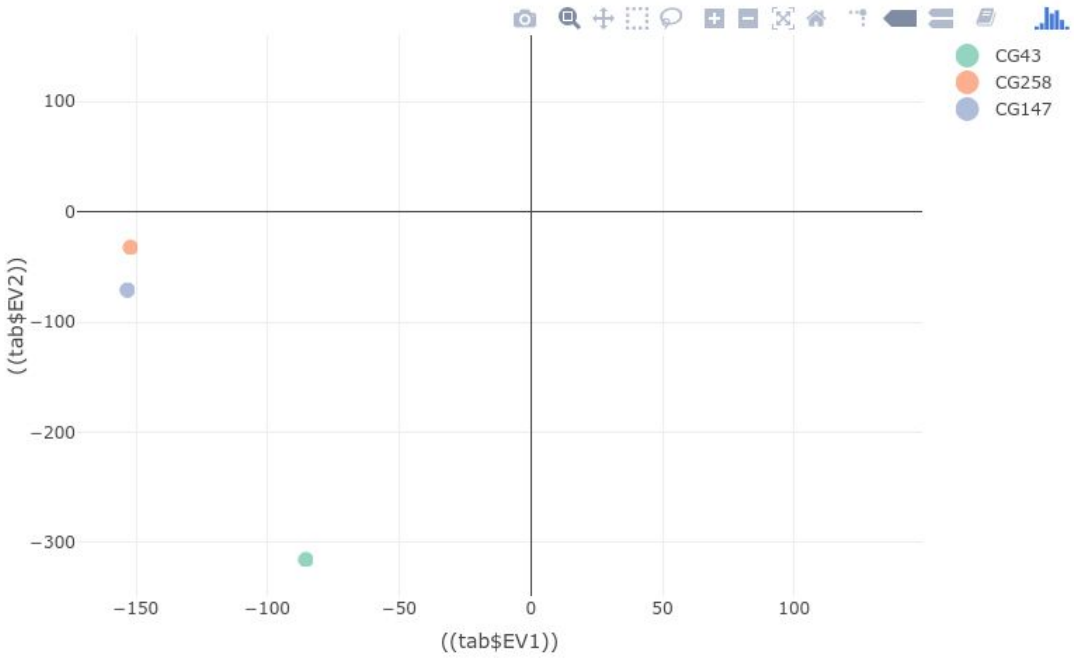
Kleborate >> PCA: Данные для аннотации

	kleb.id	ST	wzi	virulence_score	K_locus	Hospital	year.of.isolation	Clonal_Group
1	SRR6480136	ST340	wzi19	0	KL19	Джанелидзе	2011	CG258
2	SRR6480137	ST147	wzi95	3	KL20	Джанелидзе	2016	CG147
3	SRR6480138	ST395	wzi160	1	KL39	Джанелидзе	2016	CG258
4	SRR6480139	ST395	wzi2	1	KL2 (KL30)	ГПБ-3	2012	CG258
5	SRR6480140	ST147	wzi64	0	KL64	ГПБ-3	2016	CG147
6	SRR6480141	ST147	wzi64	0	KL64	Александровская	2014	CG147
7	SRR6480142	ST147	wzi64	0	KL64	Александровская	2016	CG147
8	SRR6480143	ST147	wzi64	0	KL64	ГБ-40	2014	CG147
9	SRR6480144	ST147	wzi64	0	KL64	ГБ-40	2016	CG147
10	SRR6480145	ST147	wzi64	0	KL64	ВМА	2014	CG147
11	SRR6480146	ST147	wzi64	0	KL64	ВМА	2015	CG147
12	SRR6480147	ST395	wzi2	4	KL2 (KL30)	Вредена	2012	CG258
13	SRR6480148	ST395	wzi2	1	KL2 (KL30)	Вредена	2015	CG258
14	SRR6480149	ST11	wzi24	0	KL24 (KL54,KL55)	ГБ-31	2015	CG258
15	SRR6480150	ST340	wzi19	0	KL19	ГБ-31	2016	CG258
16	SRR6480151	ST147	wzi95	3	KL20	Мариинская	2016	CG147
17	SRR6480152	ST147	wzi95	3	KL20	Мариинская	2016	CG147
18	SRR6480153	ST340	wzi19	0	KL19	122MSC	2016	CG258
19	SRR6480154	ST147	wzi64	0	KL64	Kashenko	2016	CG147
20	SRR6480155	ST11	wzi24	0	KL24 (KL54,KL55)	GB-2	2012	CG258
21	SRR6480156	ST101	wzi137	1	KL17	Мечникова	2012	CG43
22	SRR6480157	ST147	wzi64	0	KL64	Токсово	2015	CG147

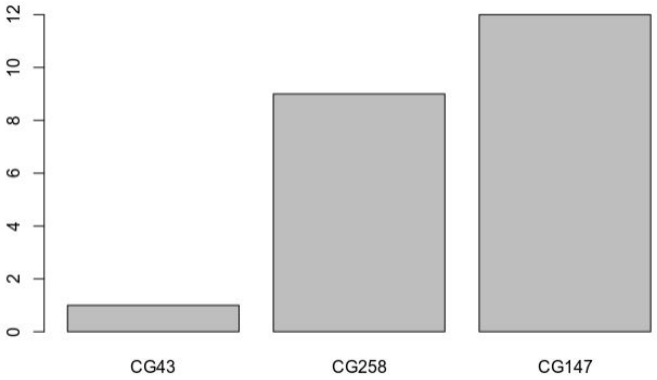
wzi, a gene conserved in all capsular types of Klebsiella pneumoniae that codes for an outer membrane protein involved in capsule attachment to the cell surface, as a simple and rapid method for the prediction of K type.

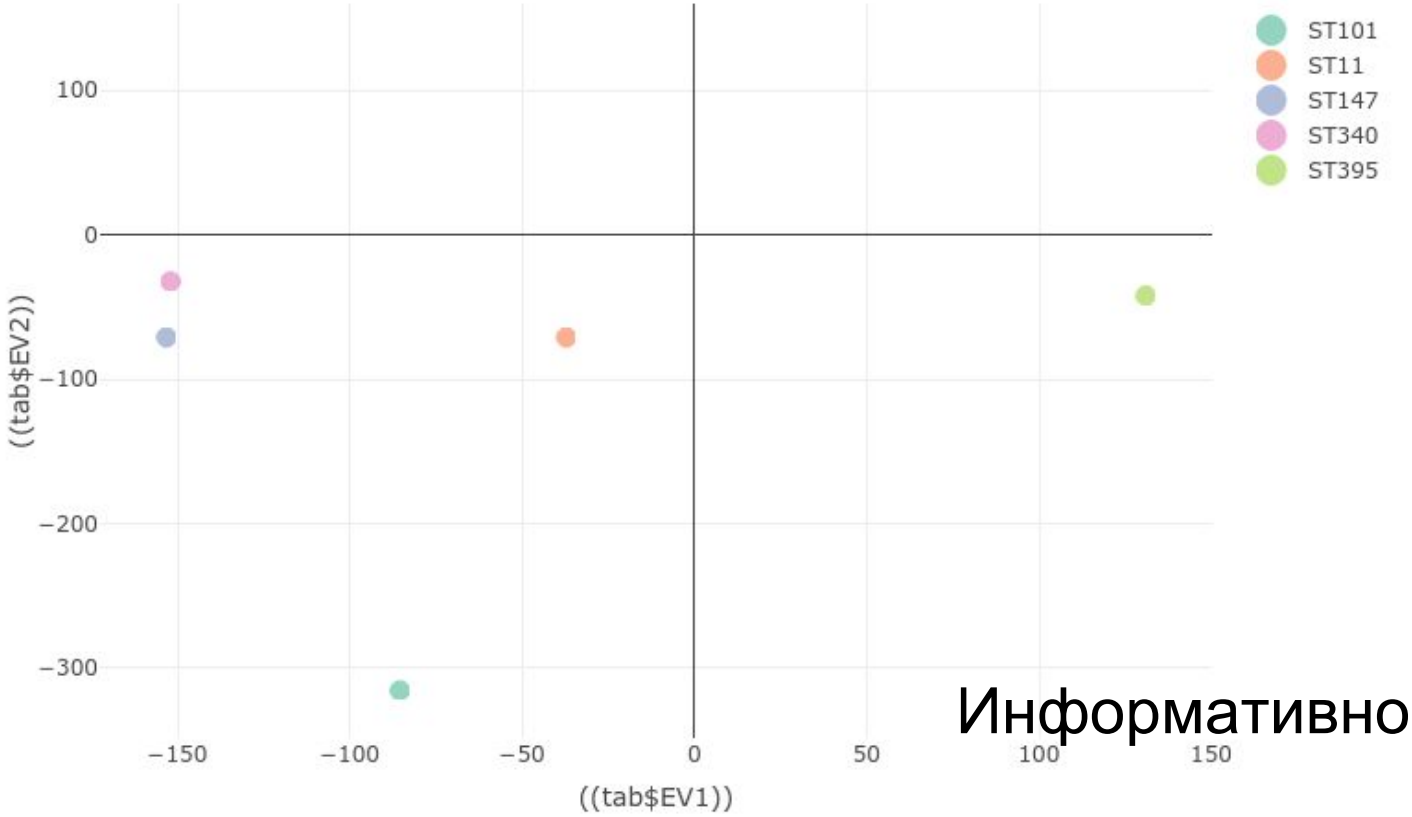
ST - Seven housekeeping genes (gapA, infB, mdh, pgi, phoE, rpoB, and tonB)

PCA по результатам SNP-Calling



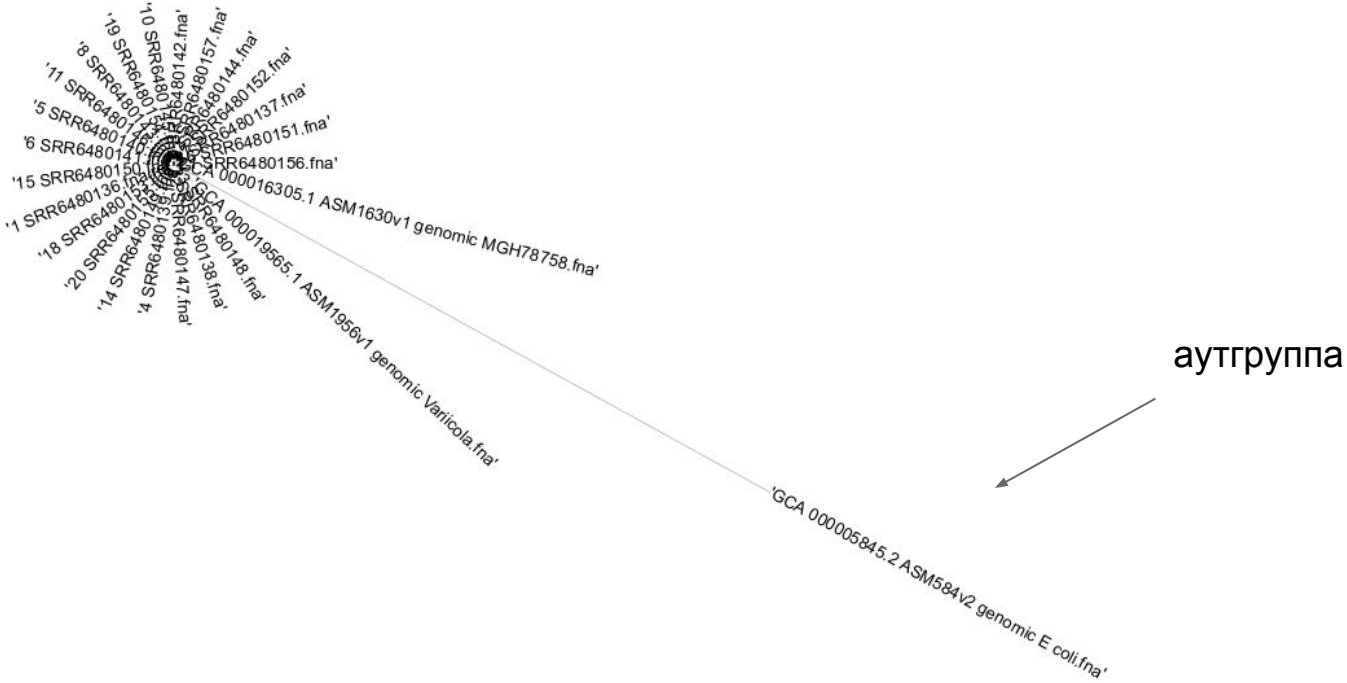
ST	CG
395	CG258
340	CG258
147	CG147
11	CG258
101	CG43



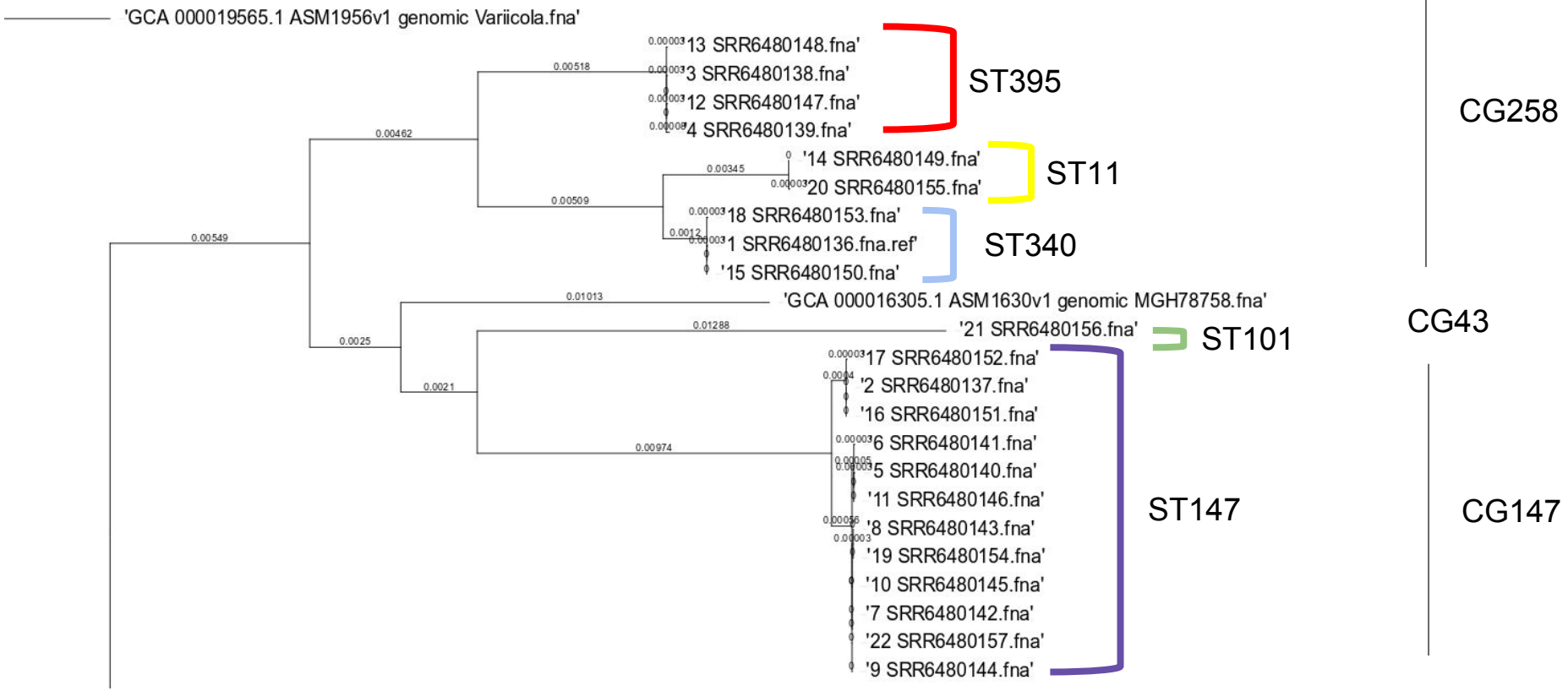


Информативность - ?

ParSNP: как соотносятся наши штаммы между собой?



Phylogeny (SNP-based approach) (tool : parsnp)



Что мы сделали за осенний семестр?

1. QC данных секвенирования внутрибольничных штаммов *Klebsiella pneumoniae*
2. Сборка генома бактерий с использованием референса
3. Оценка пангенома: гены резистентности и вирулентности
4. Анализ плазмид
5. **Ответ на вопрос:**

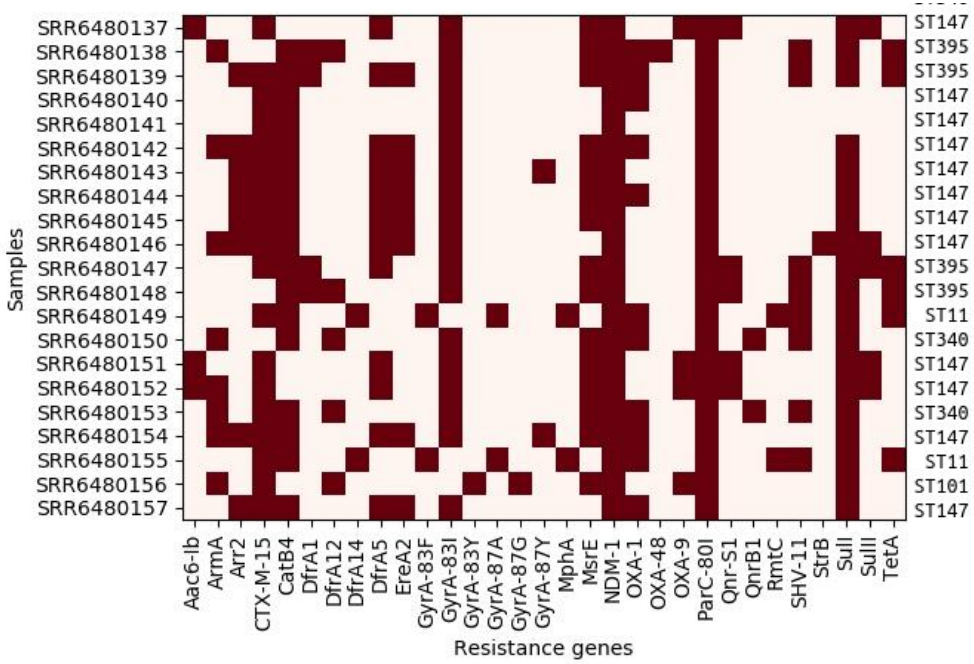
Резистентные штаммы проникали в Петербург единожды? Или нет?

Скорее всего, рано говорить о том, что проникновение резистентных штаммов было единственным, даже с учетом того, что не было обнаружено нетипичных (новых) для Санкт-Петербурга сиквенс-типов. Для точного ответа на данный вопрос требуется дополнительное исследование.

Спасибо за внимание!

Гены карбапенемаз	Вид бактерий	Кол-во изолятов	ST (сиквенс-тип)	Кол-во стационаров
NDM-тип	*K. pneumoniae*	113	ST340, ST101, ST395, ST11, ST147, ST292, ST48, ST258	10
	E. coli	1	нд*	1
	A. nosocomialis	2	нд	1
KPC-2, -3	*K. pneumoniae*	15	ST258, ST307, ST395, ST273	3
OXA-48-тип	*K. pneumoniae*	23	ST395, ST377	5
NDM-тип+OXA-48-тип	*K. pneumoniae*	23	нд	3

Supplementary



Инст-т Мечникова

K. pneumoniae (n=911)	62%	17%	5.9% - NDM-1 1.4% - OXA-48 1.9% - OXA-48+NDM-1 9.2% - Всего