

Francisella tularensis subsp. *mediasiatica*: филогеография, патогенность и экология

В.В.Евсеева, И.В.Бахтеева, А.Н.Мокриевич, В.С.Тимофеев

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,
Оболенск, Московская область, Российская Федерация

Francisella tularensis – этиологический агент особо опасного заболевания, называемого туляремией. В рамках вида *F. tularensis* выделяют два патогенных подвида – *F. tularensis* subsp. *holarctica*, широко распространенный в северном полушарии, и *F. tularensis* subsp. *tularensis*, ареал распространения которого ограничен Северной Америкой. Третий подвид – *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* – до сих пор остается наименее изученным. В этом обзоре обобщены данные современных исследований данного подвида. Приведены сведения об ареале его распространения, рассмотрены его внутривидовая структура и обсуждается вопрос его патогенности, которая для мышей (но не для морских свинок) значительно выше, чем таковая подвида *holarctica*. Выдвинуты гипотезы, объясняющие противоречие между высокой патогенностью штаммов *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* для лабораторных мышей и отсутствием подтвержденных случаев туляремии человека, вызванной этим подвидом.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, подвид *mediasiatica*, VNTR, MLVA, эндосимбионт

Для цитирования: Евсеева В.В., Бахтеева И.В., Мокриевич А.Н., Тимофеев В.С. *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*: филогеография, патогенность и экология. Бактериология. 2024; 9(2): 75–80. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-75-80

Francisella tularensis subsp. *mediasiatica*: phylogeography, pathogenicity and ecology

V.V.Evseeva, I.V.Bakhteeva, A.N.Mokrievich, V.S.Timofeev

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow Region,
Russian Federation

Francisella tularensis is the etiological agent of a highly dangerous disease called tularemia. Two *F. tularensis* subspecies are known to be pathogenic for humans – *F. tularensis* subsp. *holarctica* common throughout the Northern Hemisphere and *F. tularensis* subsp. *tularensis*, whose distribution area is limited to North America. The third subspecies, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* is still the least studied. This review summarizes the data from modern studies of this subspecies. We provide information about its distribution area, consider its intra-subspecies structure and discuss the issue of its pathogenicity, which for mice (but not for guinea pigs) is significantly higher than that of the subsp. *holarctica*. Hypotheses have been put forward explaining the contradiction between the high pathogenicity of strains of *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* for laboratory mice and the lack of confirmed cases of human tularemia caused by this subspecies.

Key words: *Francisella tularensis*, subspecies *mediasiatica*, VNTR, MLVA, endosymbiont

For citation: Evseeva V.V., Bakhteeva I.V., Mokrievich A.N., Timofeev V.S. *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*: phylogeography, pathogenicity and ecology. Bacteriology. 2024; 9(2): 75–80. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-75-80

Туляремия – это особо опасное чумоподобное заболевание, поражающее широкий круг животных, в т.ч. и человека. Этиологический агент туляремии – небольшая грамтрицательная аэробная коккобацилла *Francisella tularensis*. В рамках вида *F. tularensis* выделяют два патогенных подвида [1]. *F. tularensis* subsp. *holarctica* широко распространен в северном полушарии. Ареал распространения *F. tularensis* subsp. *tularensis* ограничен Северной

Америкой [1]. Также можно упомянуть, что *Francisella novicida* иногда рассматривается как *F. tularensis* subsp. *novicida*, но его таксономический статус остается дискуссионным, и в этой статье мы не рассматриваем его как подвид туляремийного микроба [1]. Последний подвид – *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* – до сих пор остается наименее изученным. Изначально он был выделен в Средней Азии, что и обусловило подвидовое название – subsp. *mediasiatica*, или средне-

Для корреспонденции:

Евсеева Вера Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24
Телефон: (4967) 36-01-17

Статья поступила 10.01.2024, принята к печати 28.06.2024

© Издательство «Династия», 2024

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Vera V. Evseeva, Researcher Laboratory of Antrax Microbiology Department of Particularly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Address: 24 "Quarter A" Territory, Obolensk, City District Serpukhov, 142279, Russian Federation
Phone: (4967) 36-01-17

The article was received 10.01.2024, accepted for publication 28.06.2024

азиатский подвид. Но позже, в 2012 г., оказалось, что штаммы этого подвида циркулируют в России. Эта неожиданная находка была крайне любопытной с точки зрения филогеографии туляремийного микроба и в то же время подняла ряд сугубо прикладных вопросов, таких как «эндемичен ли этот подвид для России, или же мы имеем дело со случайным или преднамеренным заносом штаммов из Средней Азии?», «насколько широко subsp. *mediasiatica* распространен в России?» и, наконец, «насколько этот подвид вирулентен, и насколько эффективна против него существующая вакцина?». В какой-то степени эти вопросы были освещены в ряде опубликованных после 2012 г. исследований. В данном обзоре приведено систематизированное описание биологии среднеазиатского подвида – его внутривидовой структуры, филогеографии, экологии и патогенного потенциала.

Распространение *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*

Подвид *mediasiatica* первоначально был обнаружен в Средней Азии, в некоторых малонаселенных районах Казахстана и Туркмении. Именно ареал его распространения и послужил причиной названия этого подвида. Но начиная с 2011 г. штаммы этого подвида регулярно выделяются в Алтайском крае на территории России [2]. Чуть позже, в 2021 г., мы обнаружили штамм subsp. *mediasiatica* К-334 в Красноярском крае примерно в 500 км от Алтайского очага и >1500 км от среднеазиатских очагов [3].

Кроме того, один штамм subsp. *mediasiatica* 60(Б)57 был выделен в Каракалпакии (Узбекистан) [2], т.е. хоть и в

Средней Азии, но за пределами «классического» ареала. Также есть данные о том, что штамм *F. tularensis*, выделенный в Иране, возможно, также относится к подвиду *mediasiatica* [4]. Но, к сожалению, авторы не проводили подвидовую идентификацию описываемого ими изолята и обосновали свое мнение только относительной географической близостью Средней Азии и Ирана. Но, даже без учета иранского штамма, ареал распространения subsp. *mediasiatica* оказывается: 1) значительно шире, чем считалось до недавнего времени; 2) представлен двумя основными непересекающимися субареалами – алтайским и среднеазиатским (рис. 1).

Генетическое разнообразие *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*

Филогенетический анализ панели штаммов подвида *mediasiatica* различного географического происхождения, основанный на анализе множественных VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) локусов (Multiple Loci VNTR Analysis/MLVA), проведенный по схеме, предложенной в работах [2] и [5], позволил разделить подвид на три подгруппы: М.I – классические среднеазиатские штаммы, М.II – алтайские штаммы и М.III, представленные одним штаммом 60(Б)57 (рис. 2).

Позже были опубликованы результаты филогенетического анализа на основе SNP (Single Nucleotide Polymorphism) несколько большей выборки штаммов, обнаруженных при полногеномном секвенировании. Полногеномный SNP-



Рис. 1. Примерные границы ареалов распространения *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*: А – Средняя Азия; В – Алтай; С – Каракалпакия; D – Каратузский район Красноярского края. Рисунок приведен по [2] с изменениями.

Fig. 1. Approximate boundaries of the distribution areas of *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*: A – Central Asia; B – Altai; C – Karakalpakstan; D – Karatuzsky district of the Krasnoyarsk Territory. The figure is based on [2] with modifications.

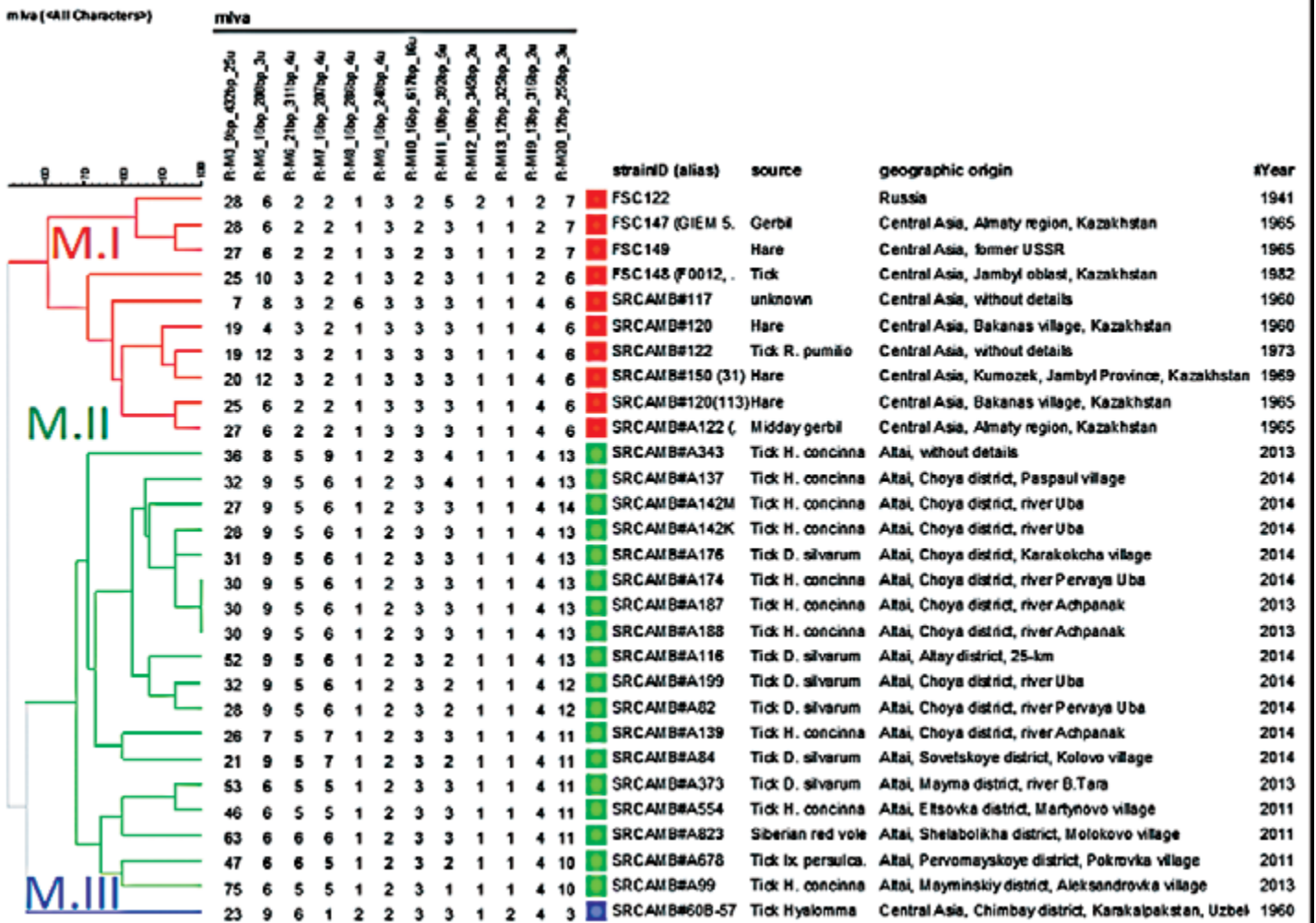


Рис. 2. Кластеризация штаммов подвида *mediasiatica* различного географического происхождения, основанная на MLVA-15, рисунок приведен по [6].

Fig. 2. Clustering of strains of the subspecies *mediasiatica* of different geographical origins based on MLVA-15, figure adapted from [6].

анализ подтвердил внутривидовое деление на группы M.I, M.II и M.III (рис. 3). Таким образом, и MLVA-, и SNP-анализы показали, что недавно обнаруженная алтайская популяция генетически сепарирована от среднеазиатской и, вероятней всего, является эндемичной для региона. Кроме того, штамм, выделенный в Красноярском крае, также оказался относящимся к алтайской группе и абсолютно для нее типичным.

Штамм, выделенный в Красноярском крае, находится всего в двух SNP от штаммов, выделенных в Алтайском крае. Филогенетическое положение штамма K-334 с высокой степенью вероятности указывает на то, что алтайская подгруппа может иметь гораздо более широкое распространение в Сибири. К сожалению, ограничение известного нам ареала распространения подгруппы M.II обусловлено тем, что только Алтайская противочумная станция проводит систематическую работу по сбору штаммов *F. tularensis* и отправке их в референс-центр по надзору за туляремией на базе ФБУН ГНЦ ПМБ для дальнейшего их изучения. В результате мы располагаем достаточной информацией о генетических особенностях штаммов *F. tularensis*, циркулирующих на Алтае, но сведения о штаммах, циркулирующих в сопредельных регионах, крайне фрагментарны.

Также можно кратко остановиться на штамме 60(B)57. Помимо специфических особенностей MLVA- и SNP-профилей, мы обнаружили, что этот штамм характеризуется другой организацией генома, иными словами, большим количеством инверсий и перемещений крупных участков хромосомы по сравнению с хромосомной последовательностью штаммов M.I и M.II (на момент составления этого обзора данные не опубликованы).

Патогенность *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*

Если подвиды *tularensis* и *holarctica* считаются безусловно вирулентными для человека и животных, то в отношении вирулентности подвида *mediasiatica* получены противоречивые данные. С одной стороны, нам не известны случаи туляремии у людей, достоверно вызванной штаммами этого подвида, даже на территории активного очага на Алтае, где эти штаммы постоянно циркулируют. Более того, только несколько штаммов были выделены от мертвых животных. Это могло бы косвенно указывать на то, что этот подвид слабо вирулентен. Но, с другой стороны, при экспериментальном заражении мышей оказывается, что штаммы подвида *mediasiatica* столь же вирулентны, как и штаммы патогенных подвидов, и характеризуются таким же низким LD₅₀ –

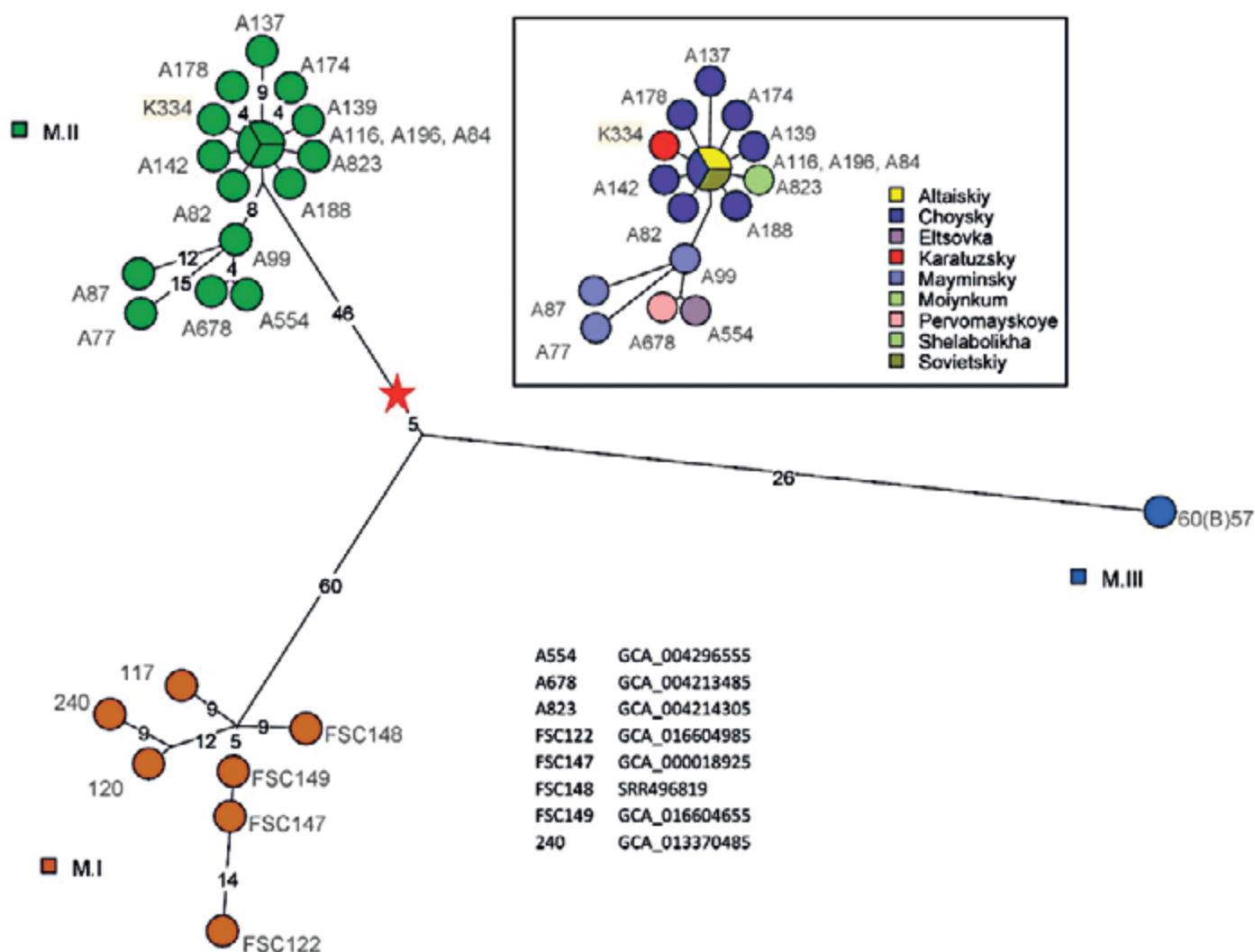


Рис. 3. Кластеризация штаммов подвида *mediasiatica* различного географического происхождения, основанная на данных полногеномного секвенирования. В верхней правой части рисунка изображено распределение генотипов группы M.II по географическому району выделения на Алтае и Красноярском крае. Числами обозначена генетическая дистанция. Звездочкой обозначено положение предполагаемого последнего общего предка всего подвида. Рисунок приведен по [3].

Fig. 3. Clustering of strains of the subspecies *mediasiatica* of different geographical origins, based on whole-genome sequencing data. The upper right part of the figure shows the distribution of genotypes of group M.II according to the geographical area of isolation in Altai and the Krasnoyarsk Territory. The numbers indicate genetic distance. The asterisk indicates the position of the putative last common ancestor of the entire subspecies. The figure is given from [3].

<10 КОЕ для невакцинированных мышей. Единственным исключением является штамм 60(Б)57, который абсолютно авирулентен по причине однонуклеотидной мутации, видимо, нарушающей экспрессию генов так называемого островка патогенности (данные получены авторами этой статьи в текущих исследованиях и на момент оформления этого обзора не опубликованы).

Из-за крайне низкого значения LD₅₀ для мышей при подкожном заражении сравнить вирулентность подвидов туляремийного микроба на мышинной модели напрямую не представляется возможным. Однако такое сравнение можно осуществить, используя предварительно вакцинированных животных. Так, ранее было показано, что по вирулентности для мышей BALB/c, подкожно иммунизированных живой туляремийной вакциной 15НИИЭГ за 21 день до заражения вирулентными штаммами, подвид *mediasiatica* сравним с подвидом *tularensis*, при этом они достоверно более вирулентны, чем подвид *holarctica*, который в данном опыте ока-

злся не способен преодолеть поствакцинальный иммунитет [2]. В другой работе были проведены более подробные исследования способности штаммов разных подвидов преодолевать поствакцинальный иммунитет у мышей и морских свинок при временном интервале вакцинация-заражение до 180 дней [7]. Согласно полученным результатам подвид *mediasiatica* оказался патогеннее подвида *holarctica* для беспородных мышей. Заражающий штамм *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* 678 был способен преодолеть поствакцинальный иммунитет в более ранние сроки, а процент гибели вакцинированных животных достоверно превышал аналогичный показатель для *F. tularensis* subsp. *holarctica* 503 (рис. 4). На модели вакцинированных морских свинок подтвердить повышенную вирулентность среднеазиатского подвида не удалось – животные были полностью защищены от заражения штаммами подвидов *holarctica* и *mediasiatica* в течение всего эксперимента, в то время как штамм подвида *tularensis* начиная с 60-го дня после вакцинации вызывал

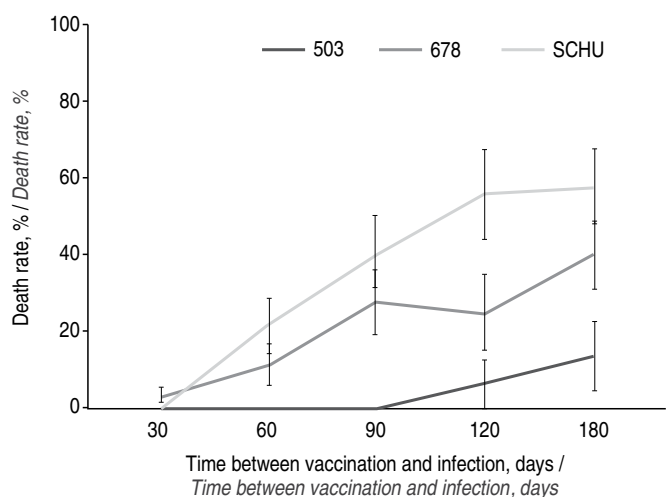


Рис. 4. Динамика роста показателя смертности с увеличением интервала между подкожной иммунизацией мышей BALB/c штаммом *F. tularensis* 15НИИЭГ и последующим подкожным заражением их вирулентными штаммами *F. tularensis*: subsp. *holarctica* 503, subsp. *mediasiatica* 678 и subsp. *tularensis* SCHU. Рисунок приведен по [2].

Fig. 4. Dynamics of growth in the mortality rate with increasing interval between subcutaneous immunization of BALB/c mice with *F. tularensis* strain 15NIEG and subsequent subcutaneous infection with virulent strains of *F. tularensis*: subsp. *holarctica* 503, subsp. *mediasiatica* 678 and subsp. *tularensis* SCHU. The figure is based on [2].

полную гибель всей группы. Обобщая эти данные, три подвида туляремийного микроба можно ранжировать от менее вирулентного к более вирулентному так: *holarctica* → *mediasiatica* → *tularensis*.

Экология *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*

Высокая вирулентность штаммов подвида *mediasiatica*, определяемая экспериментально, как мы указали выше, вступает в некое противоречие с тем, что зафиксированы только единичные случаи инфицирования этими штаммами животных в природе и не зафиксировано ни одного случая инфицирования ими людей.

Наиболее простым объяснением этого противоречия является следующее. В эндемичных для подвида *mediasiatica* регионах, в частности на Алтае и в Сибири, крайне низкая плотность населения, неразвитая инфраструктура за пределами крупных городов и сильно пересеченная местность в совокупности приводят к тому, что санитарно-эпидемиологический надзор может быть весьма затруднительным. В результате, несмотря на то, что штаммы *F. tularensis* циркулируют в регионе, зачастую неизвестно, к какому подвиду они принадлежат. Более того, в таких условиях случаи нелетального заболевания человека, в том числе туляремией, могут остаться без внимания врачей и ученых. В рамках концепции «недостаточного эпиднадзора» почти полное отсутствие случаев выделения штаммов подвида *mediasiatica* от животных можно объяснить высокой патогенностью этого подвида – заразившееся животное умирает быстрее, чем при заражении штаммом subsp. *holarctica*, и, следовательно, имеет меньше шансов попасть в ловушку, а штамм, следовательно, имеет меньше шансов быть выделенным.

Для изложения альтернативной гипотезы (более подробно описанной в [8]) нам необходимо снова обратить внимание на тот факт, что абсолютное большинство штаммов subsp. *mediasiatica* M.II были выделены из клещей *Haemaphysalis concinna* и *Dermacentor silvarum*. Более того, интересно, что территория, на которой эти штаммы циркулируют, представляет собой пересечение ареалов распространения этих двух видов клещей [6]. Можно предположить, что subsp. *mediasiatica* M.II циркулирует преимущественно как эндосимбионт этих клещей, распространяясь как некоторые другие патогены, переносимые клещами горизонтально за счет гиперпаразитизма [6] и орально-анального контакта [9] и/или вертикально при трансвариальной передаче патогенов [10] от самок клещей к потомству. При этом при укусе клеща возбудитель просто не передается теплокровному хозяину или передается в отдельных редких случаях, т.е., согласно описываемой гипотезе, существуют некоторые особенности во взаимодействии клещей с бактериями subsp. *mediasiatica* M.II, предотвращающие попадание возбудителя в рану при укусе. Например, таким механизмом могли бы быть специфические особенности колонизации тела клеща, при которых патоген колонизирует не слюнные железы и ротовой аппарат в целом, а какие-либо другие ткани и органы. Обобщая вышесказанное, можно предположить, что бактерии subsp. *mediasiatica*, обладая полным набором факторов, позволяющих эффективно размножаться в теле теплокровного хозяина и вызывать тяжелую инфекцию, не выработали или, наоборот, утратили ряд приспособлений, позволяющих в естественных условиях попадать в организм этого хозяина.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в изучении среднеазиатского подвида туляремийного микроба, которого удалось достичь в последнее десятилетие, это подвид остается наименее изученным. К настоящему времени мы не представляем себе в полной мере ни его патогенного потенциала, ни особенностей его циркуляции в природных экосистемах, ни даже ареала его распространения. Учитывая, что *F. tularensis* является особо опасным патогеном, отнесенным ко II группе опасности, без этих данных не представляется возможным проведение эффективного планирования профилактических и экстренных противоэпидемических мер. Мы надеемся, что дальнейшие исследования биологии *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* не только помогут решению этих сугубо прикладных вопросов, но и позволят пролить свет на теоретические вопросы реконструкции эволюции и филогеографии вида *F. tularensis* и семейства *Francisellaceae* в целом.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of Rospotrebnadzor.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Telford SR 3rd, Goethert HK. Ecology of *Francisella tularensis*. Annu Rev Entomol. 2020 Jan 7;65:351-372. DOI: 10.1146/annurev-ento-011019-025134
2. Timofeev V, Bakhteeva I, Titareva G, Kopylov P, Christiany D, Mokrievich A, et al. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*. PLoS One. 2017;12(9):e0183714. DOI: 10.1371/journal.pone.0183714
3. Timofeev V, Bakhteeva I, Mokrievich A, Vakhrameeva G, Gritskova E, Anisimov Y, et al. The First Finding of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* in Krasnoyarsk Territory, Siberia, and an Update of the Subspecies Genetic Diversity. Bacteria. 2022;1:242-249. DOI: 10.3390/bacteria1040018
4. Mostafavi E, Ghasemi A, Rohani M, Molaiepoor L, Esmaeili S, Mohammadi Z, et al. Molecular Survey of Tularemia and Plague in Small Mammals From Iran. Front Cell Infect Microbiol. 2018 Jul 10;8:215. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00215
5. Johansson A, Farlow J, Larsson P, Dukerich M, Chambers E, Byström M, et al. Worldwide genetic relationships among *Francisella tularensis* isolates determined by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. J Bacteriol. 2004 Sep;186(17):5808-18. DOI: 10.1128/JB.186.17.5808-5818.2004
6. Buczek A, Bartosik K, Buczek AM, Buczek W, Stanko M. Conspecific hyperparasitism in the *Hyalomma excavatum* tick and considerations on the biological and epidemiological implications of this phenomenon. Ann Agric Environ Med. 2019;26(4):548-54. DOI: 10.26444/aaem/110128
7. Timofeev V, Titareva G, Bahtejeva I, Kombarova T, Kravchenko T, Mokrievich A, et al. The Comparative Virulence of *Francisella tularensis* Subsp. *mediasiatica* for Vaccinated Laboratory Animals. Microorganisms. 2020 Sep 12;8(9):1403. DOI: 10.3390/microorganisms8091403

8. Rubel F, Brugger K, Belova OA, Kholodilov IS, Didyk YM, Kurzrock L, et al. Vectors of disease at the northern distribution limit of the genus *Dermacentor* in Eurasia: *D. reticulatus* and *D. silvarum*. Exp Appl Acarol. 2020 Sep;82(1):95-123. DOI: 10.1007/s10493-020-00533-y
9. Buczek A, Bartosik K, Buczek W, Buczek AM, Kulina D, Kulisz J, et al. A unique phenomenon of oral-anal contact between ticks observed in two tick species *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus*. Ann Agric Environ Med. 2018 Dec 20;25(4):686-689. DOI: 10.26444/aaem/99054
10. Hasle G. Transport of ixodid ticks and tick-borne pathogens by migratory birds. Front Cell Infect Microbiol. 2013 Sep 10;3:48. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00048

Информация о соавторах:

Бахтеева Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Мокриевич Александр Николаевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Тимофеев Виталий Сергеевич, кандидат биологических наук, главный научный сотрудник микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Irina V. Bakhteeva, PhD (Biological Sciences), Senior Researcher Laboratory of Anthrax Microbiology Department of Particularly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

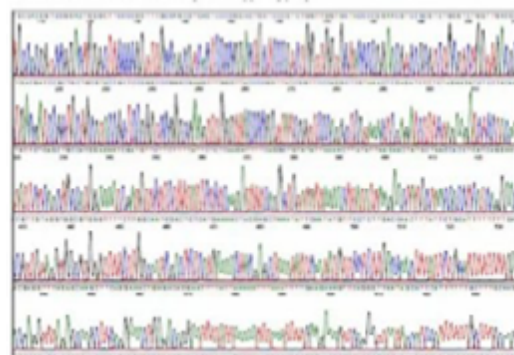
Alexander N. Mokrievich, MD, PhD, DSc, Major Researcher of Micro-Biology of Anthrax of the Department of Especially Dangerous Infections, State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

Vitaly S. Timofeev, PhD (Biological Sciences), Major Researcher of Micro-Biology of Anthrax of the Department of Especially Dangerous Infections, State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

НОВОСТИ НАУКИ

Что такое mEnrich-seq?

Метагеномика позволила всесторонне изучить микробиомы. Тем не менее, многие приложения выиграют от метода, который секвенирует конкретные бактериальные таксоны, представляющие интерес, но не большинство фоновых таксонов. Разработан mEnrich-seq (где «m» означает метилирование, а seq – секвенирование) для обогащения представляющих интерес таксонов из метагеномной ДНК перед секвенированием. Основная идея состоит в том, чтобы использовать дифференциацию «свой» и «чужой» посредством естественного метилирования бактериальной ДНК и рационально выбирать чувствительные к метилированию рестриктазы, индивидуально или в комбинации, для истощения таксонов-хозяев и фоновых таксонов при одновременном обогащении целевых таксонов. Эта идея интегрирована с процедурами подготовки библиотеки и применяется в нескольких приложениях для обогащения (до 117 раз) патогенных или полезных бактерий из образцов мочи и фекалий человека, включая виды, которые трудно культивировать или которые имеют низкую численность. На данный момент мы оценили 4601 бактериальный штамм с картированными метиломами и показали широкую применимость mEnrich-seq. mEnrich-seq предоставляет исследователям микробиома универсальный и экономически эффективный подход для селективного секвенирования различных представляющих интерес таксонов.



Cao L, Kong Y, Fan Y, Ni M, Tourancheau A, Ksiezarek M, et al. mEnrich-seq: methylation-guided enrichment sequencing of bacterial taxa of interest from microbiome. Nat Methods. 2024 Feb;21(2):236-246. DOI: 10.1038/s41592-023-02125-1