Review articles

Mechanisms of antimicrobial resistance development in bacteria

T. I. Stetsko, V. P. Muzyka, M. R. Kozak

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Received: 10 July 2020
Revised: 12 August 2020
Accepted: 28 August 2020

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Donetska st., 11, Lviv, 79019, Ukraine

Tel.: +38032-252-33-72
E-mail: stetskot@ukr.net

Cite this article: Stetsko, T. I., Muzyka, V. P., & Kozak, M. R. (2020). Mechanisms of antimicrobial resistance development in bacteria. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 8(3), 226–236. doi: 10.32819/2020.83033

Abstract. Antimicrobial resistance poses a significant risk to animal health by reducing the effectiveness of the treatment and prevention of many infections caused by bacteria. Antibiotic resistance threatens human health by transmitting resistant strains of microorganisms or resistance genes from animals to humans through the food chain. Life-threatening infections that were previously manageable can become incurable through antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance can be divided into two main types: natural and acquired. Natural bacterial resistance is associated with the absence or inaccessibility of target sites for the action of certain antimicrobial agents. The acquired resistance is specific and associated with the acquisition of extraneous resistance genes or mutational modification of chromosomal target genes. The resistance of bacteria to antimicrobial drugs varies depending on the antimicrobial agent, species or genus of bacteria, and the mechanism of resistance. Resistance to the same antimicrobial agent can be mediated by different resistance mechanisms. In some cases, the same resistance gene or mechanism are related to a wide variety of bacteria, whereas in other cases, resistance genes or mechanisms are restricted to certain bacterial species or genera. Bacterial resistance to different classes of antibiotics with common mechanisms often leads to the multidrug resistance. The data presented in this review focuses exclusively on the resistance genes and mechanisms found in bacteria of animal origin and on antimicrobials used in the veterinary medicine. For better coverage of the topic, information on the mechanisms of resistance is presented separately for each class of antimicrobial agents.

Keywords: antibiotics; microorganisms; resistance genes; veterinary medicine

Механізми розвитку антимікробної резистентності у бактерій

Т. І. Стецько, В. П. Музика, М. Р. Козак

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів, Україна

Анотація. Антимікробна резистентність становить значний ризик для здоров'я тварин внаслідок зниження ефективності профілактики та лікування багатьох інфекцій, спричинених бактеріями. Антибіотикорезистентність загрожує здоров'ю людини через передачу стійких штамів мікроорганізмів чи генів резистентності від тварин до людей через харчовий ланцюг. Небезпечні для життя людини інфекції, які були раніше керовані, можуть стати невиліковними через антимікробну резистентність. Стійкість до антимікробних засобів можна поділити на два основні типи: природну і набуту. Природна резистентність бактерій пов'язана з відсутністю або недоступністю цільових мішеней для дії певних антимікробних агентів. Набута резистентність специфічна, пов'язана з придбанням сторонніх генів резистентності або мутаційною модифікацією хромосомних генів-мішеней. Резистентність мікроорганізмів до антимікробних препаратів змінюється залежно від антимікробного агента, виду чи роду бактерії та механізму резистентності. Стійкість до однієї і тієї ж протимікробної речовини може бути опосередкована різними механізмами резистентності. У деяких випадках той же ген чи механізм резистентності зустрічається у різних бактерій, в інших випадках гени або механізми резистентності обмежені певними бактеріальними видами або родами. Стійкість бактерій до різних класів антибіотиків, що володіють спільними механізмами, часто спричинює мультилікарську резистентність. Дані, наведені в огляді, зосереджені винятково на генах та механізмах резистентності, виявлених у бактеріях тваринного походження, і на антимікробних препаратах, які застосовуються у ветеринарній медицині. Для кращого висвітлення теми інформація про механізми резистентності подана окремо для кожного класу антимікробних речовин.

Ключові слова: антибіотики; мікроорганізми; гени стійкості; ветеринарна медицина

Вступ

З відкриттям Олександром Флемінгом у 1928 році пеніциліну розпочалася епоха антибіотиків. Подальше їх запровадження у ветеринарну медицину спричинило революцію в лікуванні бактеріальних інфекцій у тварин, особливо тих, які раніше вважалися невиліковними. Проте вже незабаром почала з'являтися інформація про розвиток резистентності мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів. Спочатку антибіотикорезистентність не вважали важливою проблемою, оскільки кількість стійких штамів була незначною, і з кожним роком з'являлися нові високоефективні антимікробні засоби різних фармакологічних класів. Ранні антибіотики були представлені продуктами обміну ґрунтових бактерій (наприклад, *Streptomyces*, *Bacillus*) або грибів (наприклад, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Pleurotus*). Зі з'ясуванням хімічної структури антибіотиків стали синтезувати нові протимікробні речовини у більшій кількості за нижчих витрат, створюючи їх модифікації, які не тільки змінювали фармакологічні властивості цих речовин, а інколи й розширювали спектр їх антимікробної дії (Schwarz & Noble, 1999).

Із середини 50-х років минулого століття підвищений селективний тиск, здійснюваний через широкомасштабне використання антимікробних засобів, значно прискорив розвиток і поширення стійкості бактерій до антибіотиків. У більшості випадків, минало не більше трьох–п'яти років після впровадження антимікробного засобу в клінічну практику до появи перших стійких цільових бактерій (Schwarz & Chaslus-Dancla, 2001). У першу чергу це стосувалося антимікробних препаратів широкого спектра дії, таких як β -лактами, тетрацикліни, аміноглікозиди і макроліди, які широко використовували в гуманній і ветеринарній медицині, садівництві та аквакультурі. Термін появи стійких штамів мікроорганізмів був продовжений до ≥ 15 років для антибіотиків вузького спектра дії, таких як глікопептиди, які використовувались у значно менших кількостях і лише проти конкретних цільових патогенів. Численні дослідження також виявили, що резистентність може швидко розвиватися до повністю синтетичних протимікробних засобів, таких як сульфонаміди, триметоприм, фторхінолони та оксакзолідинони (Datta & Hedges, 1972; Endtz et al., 1991; Tsiodras et al., 2001; Fiebelkorn et al., 2005). Це свідчить про величезну гнучкість бактерій до змін умов навколишнього середовища, що дозволяє мікроорганізмам віднаходити нові способи виживання за присутності антимікробних засобів.

Стійкість до антимікробних засобів можна поділити на два основні типи: природну і набуту (Schwarz & Chaslus-Dancla, 2001; Schwarz et al., 2016a). Під природною, також відомою як первинна або вроджена стійкість, мають на увазі стан загальної нечутливості бактерій до певної антимікробної речовини або класу речовин. Вона, як правило, пов'язана з відсутністю або недоступністю цільових мішеней для дії певних антимікробних агентів. Наприклад, існує природна стійкість антибіотиків, що не містять клітинної стінки (таких як, *Mycoplasma spp.*), до β -лактамних антибіотиків та глікопептидів. Більшість грамнегативних бактерій нечутлива до бензилпеніциліну з причини його нездатності проникати через зовнішню мембрану. Природна резистентність може бути пов'язана з наявністю експортних систем (ефлюкс), наприклад, системи AcrAB-TolC, або продукування певними бактеріями специфічних інактивуювальних антибіотиків ферментів, наприклад, виробництво AmpC β -лактамази у деяких бактерій родини *Enterobacteriaceae*. Деякі бактерії, такі як ентерококи, можуть використовувати екзогенні фолати і, таким чином, не залежати від їх синтезу. Як наслідок, вони внутрішньостійкі до інгібіторів фолатного синтезу, таких як триметоприм і сульфонаміди (Schwarz et al., 2016b). Природна резистентність, закодована в хромосомних генах, існує ще до «зустрічі» з антибіотиком. Вона постає характерною властивістю певного виду або роду бактерій.

Навпаки, набута стійкість є специфічною, пов'язаною з придбанням сторонніх генів резистентності або мутаційною модифікацією хромосомних генів-мішеней. Мутації, що регулюють експресію систем транспортування антимікробних ліків, також можуть належати до цієї категорії. Тому розрізняють три основні механізми резистентності: ферментативна інактивація антимікробних препаратів, активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс), мутаційна модифікація мішені дії (Schwarz & Noble, 1999; Schwarz & Chaslus-Dancla, 2001; Schwarz et al., 2004; Schwarz & Johnson, 2016).

Механізми резистентності мікроорганізмів до β -лактамних антибіотиків

Ряд пеніцилінів окремо або в поєднанні з інгібітором β -лактамаз (наприклад, клавулановою кислотою), а також цефалоспорины від першої до четвертої генерації дозволені для використання у ветеринарії. Ні карбапенеми, ні монобактами не застосовуються на цей час для терапії тварин. Резистентність до β -лактамних антибіотиків як у грампозитивних, так і у грамнегативних бактерій зумовлена, в основному, їх інактивацією β -лактамазами, що зустрічається найчастіше (Livermore, 1995), та зниженням здатності з'єднуватися з пеніцилінзв'язувальними білками (ПЗБ) (Georgopapadakou, 1993). Стійкість до β -лактамів може також бути пов'язана зі зменшенням поглинання β -лактамів через клітинні бар'єри або посиленням виходу з бактеріальної клітини через транспортні системи (Paulsen et al., 1996; Quintiliani et al., 1999). Ферментативна інактивація β -лактамних антибіотиків базується на розщепленні β -лактамазами амінозв'язку в β -лактамному кільці (Bush, 2001; Bush et al., 1995; Livermore, 1995). Широке впровадження протягом останніх десятиліть у клінічну практику ветеринарної медицини різних β -лактамних антибіотиків сприяло еволюції β -лактамаз. На сьогоднішній день описано їх понад 1 000, більшості з них – це варіанти відомих β -лактамаз, які різняться між собою субстратним спектром або їх ферментативною стабільністю (Petrosino et al., 1998).

Альтерації в ПЗБ часто асоціюються з опірністю внаслідок зниження зв'язування з β -лактамними антибіотиками (Georgopapadakou, 1993). ПЗБ – це транспептидази, які відіграють важливу роль у синтезі бактеріальної клітинної стінки. Вони присутні в більшості бактерій, що мають клітинну стінку, але відрізняються серед видів кількістю, розміром, обсягом та афінністю до β -лактамних антибіотиків (Georgopapadakou, 1993). Слід зазначити, що зміни в ПЗБ не обов'язково спонукають до розвитку цілковитої резистентності до всіх β -лактамних антибіотиків, вони можуть також викликати підвищення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) окремих β -лактамів (Georgopapadakou, 1993).

Зменшене поглинання β -лактамів пояснюється зниженням проникності зовнішньої мембрани та/або відсутністю певних зовнішньомембранних білків, які допомагають входити β -лактамам у бактеріальні клітини. Цей механізм резистентності описаний у різних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* та інших бактерій (Mitsuyama et al., 1987; Hopkins & Towner, 1990; Charrel et al., 1996). В *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* резистентність до β -лактамних антибіотиків може базуватися на зменшенні експресії або структурних змін поринів OmpF (Simonet et al., 2000) та OmpK36 (Martinez-Martinez et al., 1996), з якими β -лактами проходять зовнішню мембрану (Рис. 1). Показано, що стійкість *P. aeruginosa* до імipenему базується на втраті бактерією порину OprD (Wolter et al., 2004).

Кілька мультилікарських систем транспортування, таких як MexAB/OprM та MexCD/OprJ у *P. aeruginosa*, SmeAB/SmeC – у *Stenotrophomonas maltophilia* і AcrAB / TolC – у *Salmonella enterica* та *E. coli* (Putman et al., 2000; Poole, 2002), відомі як посередники у експорті β -лактамних антибіотиків.

Рис. 1. Схема механізму резистентності бактерій до β-лактамних антибіотиків

Пристаювання мікроорганізмів до виживання за дії антибіотиків тетрациклінової групи

Із 1950-х років у ветеринарії використовуються природні антибіотики тетрациклінової групи: окситетрациклін, хлортетрациклін, тетрациклін. Останнім часом дозволений для застосування тваринам напівсинтетичний тетрацикліновий антибіотик доксициклін. У 2011 році обсяг продажів антибіотиків тетрациклінової групи у країнах Європи становив 37% від загального обсягу продажів ветеринарних антимікробних засобів (Grave, 2014). Не дивно, що опірність до тетрациклінів дуже поширена серед бактерій тваринного походження, у тому числі в аквакультурі (Casas et al., 2005; DePaola & Roberts, 1995; Miranda et al., 2003). Стійкість до тетрацикліну зазвичай виникає унаслідок придбання нових генів (tet генів), детермінантів резистентності (Chopra & Roberts, 2001). Існують 33 tet гени, що кодують енергозалежний експорт (ефлюкс) тетрациклінів, 12 tet генів, які кодують білок, що захищає бактеріальні рибосоми, 13 tet генів, які кодують ферменти, які змінюють та інактивують молекулу тетрацикліну (Forsberg et al., 2015), і 1 tet U ген, який викликає стійкість до тетрацикліну невідомим механізмом (Levy et al., 1999).

Енергозалежний ефлюкс тетрациклінів (Рис. 2) опосередковується білками, пов'язаними з клітинною мембраною (Speer et al., 1992; Chopra & Roberts, 2001). Ці білки входять до складу однієї з двох найбільших родин мембранних транспортерів і відрізняються амінокислотною та білковою структурою від інших ефлюксних білків (Paulsen et al., 1996).

Рис. 2. Схема механізму резистентності бактерій до тетрациклінів

Гени рибосомного захисту кодують цитоплазматичні білки, які захищають рибосоми від дії тетрацикліну як *in vitro*, так і *in vivo*, і забезпечують стійкість до тетрацикліну та доксицикліну. Їх взаємодія з рибосомою викликає алостеричне порушення первинного тетрациклінз'язувального сайту, що спричинює до роз'єднання тетрацикліну з рибосомою (Taylor & Chau, 1996; Chopra & Roberts, 2001). Гени рибосомного захисту широко зустрічаються серед грампозитивних коків. Проте вони також виявлені у ряді родів грамнегативних бактерій (Flannagan, 1994; Salyers & Whitt, 1994).

Мутації, що змінюють проникність зовнішніх мембранних поринів і / або ліпополісахаридів (ЛПС) у зовнішній мембрані, можуть також викликати резистентність до тетрацикліну (рис. 2). Бар'єр проникності через зменшення виробництва порину OprF, за допомогою якого тетрацикліни проходять зовнішню мембрану, описаний в *E. coli*. Досліджено, що мутації в *marRAB* опероні (рис. 2), який також регулює експресію OprF, можуть відігравати роль у розвитку стійкості до тетрацикліну (Quintiliani et al., 1999).

Окрім уже добре відомих і наведених вище механізмів резистентності, описані різні типи мультікарських систем транспортування, які сприяють розвитку стійкості до тетрациклінів, такі як, наприклад, EmrE – у *E. coli* (EmrE), AcrAB/TolC – у *S. enterica*, MexAB/OprM і MexCD/OprJ – у *P. aeruginosa* (Paulsen et al., 1996; Putman et al., 2000).

Механізми виникнення резистентності до макролідних антибіотиків

У ветеринарній медицині застосовуються кілька макролідних антибіотиків, такі як: еритроміцин, спірамідин, тилозин, тилмікозин, тулатроміцин, гамітроміцин і тилвалозин, а також лінкозамідні антибіотики, такі як: кліндаміцин, лінокміцин та пірліміцин. Перший 14-членний макролід еритроміцин, введений у клінічну практику понад 60 років тому, активний проти грампозитивних коків та інших грампозитивних бактерій та деяких грамнегативних бактерій, таких як *Campylobacter* spp. Вважають, що Enterobacteriaceae та *Pseudomonas* spp. нечутливі до еритроміцину через наявність у мікроорганізмів мультікарських транспортерів для 14-членних макролідів (Sutcliffe & Leclercq, 2003). Ряд грамнегативних аеробних, факультативно аеробних та анаеробних родів бактерій несуть різноманітні набуті гени резистентності до макролід-лінкозаміду та / або стрептограміну (Рис. 3).

Дослідження останніх 20 років показують, що резистентність до макролід/лінкозамід/стрептограміну і у грампозитив-

Рис. 3. Схема механізму резистентності бактерій до макролідів

них, і в грамнегативних бактерій може розвинутися шляхом придбання нових генів, що асоціюється з мобільними елементами. Механізми набутої резистентності до макролідів та лінкозамідів включають специфічні насоси для виведення антибіотиків із бактеріальної клітини, р-РНК метилази (рис. 3), що зменшують зв'язування антибіотика з 50S субодиницею рибосоми, і різноманітні гени, які інактивують антибіотики (Leclercq & Courvalin, 1991; Weisblum, 1995; Roberts et al., 1999; Fyfe et al., 2016; Schwarz et al., 2016). Пізні за своєю хімічною будовою, макроліди, лінкозаміди і стрептограміни зв'язуються з однією і тією ж 50S рибосомальною субодиницею бактеріальної клітини, тому ряд генів резистентності кодують опірність до більше ніж одного класу цих антибіотиків (Roberts et al., 1999; Fyfe et al., 2016; Schwarz et al., 2016).

Модифікація цільового сайту відбувається за допомогою р-РНК метилаз, які кодуються набутими erm генами, вперше ідентифікованими як такі, що надають резистентність до макролідів, лінкозамідів та стрептограміну В (MLSB) (Leclercq & Courvalin, 1991; Roberts et al., 1999). Erm гени виявлено у грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій. Вже описані 43 р-РНК метилази, кожен із цих ферментів приєднує одну або дві метильні групи до аденіну в складі 23S р-РНК, що перешкоджає зв'язуванню антибіотика з цільовим сайтом і, таким чином, надає резистентність бактерії-господаря до MLSB (Leclercq & Courvalin, 1991; Weisblum, 1995; Roberts et al., 1999). Доведено, що erm ген включається за наявності низьких доз певних антибіотиків (Leclercq & Courvalin, 1991; Weisblum, 1995; Roberts et al., 1999).

Гени ефлюксу включають 21 ген АТФ-зв'язувальних касетних транспортерів і п'ять генів транспортерів головного фасилітатора надсімейства. Ці гени кодують різні типи резистентності, включаючи резистентність до карбоміцину, еритроміцину, лінкоміцину, олеандоміцину, спірамицину, тилозину, стрептограміну А і В і плеуромутилінів, як окремо, так і в різних комбінаціях (Fyfe et al., 2016; Leclercq & Courvalin, 1991; Roberts et al., 1999; Schwarz et al., 2016; Sutcliffe & Leclercq, 2003).

Наразі, ідентифіковано 28 генів інактивації ферментів, що кодують три естерази, дві ліази, 16 трансфераз та сім фосфорилаз (Leclercq & Courvalin, 1991; Roberts et al., 1999). Пізні мутації були ідентифіковані у 23S рибосомальної субодиниці р-РНК (Vester & Douthwaite, 2001). Зазвичай мутаційні зміни, які вражають 23S субодиниці р-РНК, рибосомальні білки та / або природні ефлюкс-насоси, можуть викликати до помірні зміни у сприйнятливості до макролідів, лінкозамідів та стрептограмінів (MLS) (Leclercq & Courvalin, 1991; Weisblum, 1995). Випадкові мутації, видалення та / або вставки можуть змінити експресію природних ефлюкс насосів, що може вплинути на резистентність до MLS (Sutcliffe & Leclercq, 2003).

Стійкість бактерій до аміноглікозидних антибіотиків

Різні аміноглікозидні антибіотики, включаючи гентаміцин, канаміцин, амікацин, неоміцин, (дигідро) стрептоміцин і пароміцин, застосовуються як у гуманній, так і у ветеринарній медицині. З аміноциклітолів дозволений для застосування людям та тваринам спектиноміцин, тоді як апраміцин застосовується тільки у ветеринарії. Основний механізм стійкості до аміноглікозидів та аміноциклітолів – це ферментативна інактивація (Shaw et al., 1993; Mingeot-Leclercq et al., 1999; Wright, 1999; Ramirez & Tolmasky, 2010). Крім того, зменшення внутрішньоклітинних концентрацій аміноглікозидів і модифікація молекулярної мішені також можуть викликати резистентність до аміноглікозидів (Davies & Wright, 1997). Зниження внутрішньоклітинної концентрації може бути наслідком зменшеного поглинання лікарської речовини або роботи механізмів активного ефлюксу. Описані хромосомні мутації, що надають високий ступінь стійкості і постають основним механізмом резистентності мікобактерій

до стрептоміцину (Quintiliani et al., 1999).

Ферментативна інактивація аміноглікозидів та аміноциклітолів викликається будь-яким із трьох типів модифікувальних ферментів: N-ацетилтрансферазами (AAC), O-нуклеотидилтрансферазами (також названими O-аденілтрансферазами [ANTs]) або O-фосфотрансферазами (APH) (Shaw et al., 1993; Mingeot-Leclercq et al., 1999; Wright, 1999; Ramirez & Tolmasky, 2010). Ацетил-коензим А служить донором ацетильних груп у реакціях ацетилювання в аміногрупах, а АТФ використовується для реакцій аденілювання та фосфорилювання у гідроксильних групах. Більшість аміноглікозид-модифікувальних ферментів проявляють вузький субстратний спектр. У наукових оглядах перераховані відомі ферменти, що беруть участь у модифікації аміноглікозидів / аміноциклітолів, та їх молекулярних зв'язків (Shaw et al., 1993; Mingeot-Leclercq et al., 1999; Wright, 1999; Ramirez & Tolmasky, 2010; Roberts et al., 2012). Однак постійно надходять повідомлення про нові гени для ферментів, що інактивують аміноглікози / аміноциклітоли.

Можуть експортувати аміноглікози з бактеріальної клітини системи мультілікарського ефлюксу, такі як MexXY у *P. aeruginosa* та AmrAB у *Burkholderia pseudomallei* (Poole, 2002), або мультілікарський транспортер AcrD у *E. coli* (Rosenberg et al., 2000). Також є інформація про транспортер MdfA у *E. coli*, що опосередковує вихід аміноглікозидів канаміцину і неоміцину з бактеріальної клітини (Edgar & Bibi, 1997).

Зменшення проникнення аміноглікозидів у бактерію можливе через мутацію у фосфатах ЛПС або через зміну в заряді ЛПС у *E. coli* та *P. aeruginosa*, відповідно (Salysers & Whitt, 1994). Оскільки прохід аміноглікозидів через цитоплазматичну мембрану зумовлений, головним чином, роботою електронно-транспортної системи, анаеробні бактерії та факультативні анаеробні бактерії проявляють відносно високу стійкість до аміноглікозидів (Quintiliani et al., 1999).

Метилування рибосомної мішені (16S рРНК) викликає високий ступінь стійкості до аміноглікозидів, особливо у клінічно значущих грамнегативних бактерій. Першим ідентифікованим плазмідним геном, який кодує 16S рРНК метилазу, був atmA ген (Galimand et al., 2003). На сьогоднішній день відомо дев'ять додаткових генів, що кодують метилази: rmtA, rmtB, rmtC, rmtD, rtmD2, rmtE, rmtF, rmtG та npmA (Potron et al., 2015). Так, rmt гени викликають стійкість до гентаміцину та амікацину, тоді як npmA – до гентаміцину, неоміцину, амікацину та апраміцину, але не до стрептоміцину (Wachino & Arakawa, 2012). Мутації в rpsL гені для рибосомного білка S12 спричиняють високий рівень резистентності до стрептоміцину (Meier et al., 1996). Мутації в гені gidB, який кодує 7-метилгуанозин метилтрансферазу, також пов'язані з резистентністю до аміноглікозидів у мікобактеріях (Cohen et al., 2014).

Резистентність до сульфонамідів

Різні сульфонаміди, триметоприм та їх комбінації дозволені для використання у гуманній та ветеринарній медицині. Немає ніяких обмежень щодо використання цих речовин для продуктивних тварин. Сульфонаміди та триметоприм – це конкурентні інгібітори різних ферментативних етапів метаболізму фолатів. У зв'язку із цим сульфонаміди являють собою структурні аналоги р-амінобензойної кислоти та інгібують фермент дигідрофолатсинтазу (DHPS), тоді як триметоприм інгібує фермент дигідрофолатредуктазу (DHFR). Описані різні механізми природної і набутої резистентності бактерій до сульфонамідів і триметоприму (Elwell & Fling, 1989; Huovinen et al., 1995; Sköld, 2000, 2001; Huovinen, 2001).

Важливу роль у резистентності до сульфонамідів і триметоприму відіграють бар'єри їх проникності та ефлюкс-насоси. Спершу вважали, що природна стійкість *P. aeruginosa* до цих сполук ґрунтувалася на непроникності зовнішньої мембрани.

Однак далі була виявлена мультилікарська експортна система MexAB/OprM, яка, головним чином, відповідає за резистентність *P. aeruginosa* до сульфонамідів та триметоприму (Kohler et al., 1996). Порушення проникності зовнішньої мембрани інших бактерій, таких як *K. pneumoniae* та *Serratia marcescens*, відіграє роль в опірності до сульфонамідів і триметоприму (Huovinen et al., 1995; Huovinen, 2001).

Природнечутливі ферменти DHFR та ауксотрофія фолатів відіграють важливу роль у природній стійкості до сульфонамідів та триметоприму. Такі бактеріальні роди як *Clostridium*, *Neisseria*, *Brucella*, *Bacteroides* та *Moraxella* стійкі до триметоприму через низьку афінність дигідрофолатредуктаз до триметоприму (Quintiliani et al., 1999). Також для таких бактерій як ентерококи та лактобактерії, які можуть використовувати екзогенні фолати, властива стійкість до триметоприму та сульфонамідів.

Мутаційні або рекомбінаційні зміни у цільових ферментах спостерігали у найрізноманітніших бактерій. Мутації хромосомного *dhps* гена внаслідок одиночних заміщень амінокислот, що викликають стійкість до сульфонамідів, можуть з'являтися в умовах *in vitro*, але також зустрічаються *in vivo*. Такі мутації були виявлені у *E. coli*, *S. aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *C. jejuni* та *Helicobacter pylori* (Huovinen, 2001). Виявлено, що два дублювання амінокислот, які змінюють третинну структуру DHPS, викликають стійкість *S. pneumoniae* до сульфонамідів (Padayachee & Klugman, 1999). Показано, що одиночним заміщенням амінокислоти у білку DHFR зумовлена стійкість до триметоприму у *S. aureus* (Dale et al., 1997) і *S. pneumoniae* (Pikis et al., 1998). Описані мутації в області промоторів хромосомних *dhf* генів, що виникають у *E. coli*, спричиняють до надмірну експресію чутливої до триметоприму DHFR (Huovinen, 2001). Мутації як у промоторній ділянці, так і у *dhfr* гені, були ідентифіковані в резистентній до триметоприму *H. influenzae* (de Groot et al., 1996).

Заміна чутливих ферментів стійкими ферментами зазвичай викликає розвиток резистентності високого рівня до сульфонамідів та триметоприму (Elwell & Fling, 1989; Huovinen et al., 1995; Sköld, 2000, 2001). Наразі описано три типи резистентних ферментів DHPS, кодованих генами *sul1*, *sul2* та *sul3*, які зустрічаються у грамнегативних бактерій (Swedberg & Sköld, 1980; Radström & Swedberg, 1988; Sundström et al., 1988; Perreten & Boerlin, 2003). Ідентифіковано понад 40 *dhfr* (або *dhfr*) генів. Гени, що виникають у грамнегативних бактерій, поділяються за їх структурою на дві основні групи – *dhfrA* та *dhfrB* (Pattishall, 1977). У грамполозитивних бактеріях є групи *dhfr* генів, які складаються лише з одного гена в кожній групі. Ген *dhfrG* кодує фермент 165-аа, який був виявлений у хромосомі *S. aureus* (Sekiguchi et al., 2005). У *S. haemolyticus* та *Listeria monocytogenes* на плазмідах був виявлений ген *dhfrD*, який кодує фермент 162 аа (Dale et al., 1995; Charpentier & Courvalin, 1997). *DhfrG* ген для 163-аа DHFR спочатку був виявлений на плазмідах у *S. aureus* і пов'язаний з геном *tet* (L) (Kadlec & Schwarz, 2009). Відтоді *dhfrK* ген був ідентифікований як частина транспозону Tn559 у хромосомній ДНК стафілококів та ентерококів (Kadlec & Schwarz, 2010; Lopez et al., 2012). Трансферабельні гени стійкості до триметоприму були виявлені у широкому спектрі грамнегативних бактерій; деякі із цих генів входять до складу плазмід, транспозонів, або генних касет і, таким чином, вони легко поширюються між видами і родами мікроорганізмів (Huovinen et al., 1995; Recchia & Hall, 1995; Sköld, 2001; Kehrenberg & Schwarz, 2005).

Фторхінолони та антимікробна резистентність

Фторхінолони – потужні інгібітори реплікації бактеріальної ДНК. Є декілька фторхінолонів, які застосовуються у ветеринарній медицині, а саме: флуомеквін, енрофлоксацин,

марбофлоксацин, орбіфлоксацин, дифлоксацин, ібафлоксацин, данофлоксацин і прадофлоксацин (Bager & Helmuth, 2001; Schwarz & Chaslus-Dancla, 2001; Webber & Piddock, 2001). Існують два основні механізми резистентності мікроорганізмів до фторхінолонів: генні мутації для топоізомераз ДНК та зменшення накопичення антибіотика всередині бактеріальної клітини (Drlica & Zhao, 1997; Everett & Piddock, 1998; Hooper, 1999; Ruiz, 2003; Guan et al., 2013). В останнє десятиліття знайдені гени резистентності до фторхінолонів, опосередковані плазмідами (Guan et al., 2013).

ДНК-гіраза (топоізомераза II) і ДНК-топоізомераза IV – тетрамери, що складаються з двох А і В одиниць. Часто у фторхінолонорезистентних бактерій спостерігають мутаційні зміни в генах *gyrA* і *gyrB* (кодування для А і В субодиниць ДНК-гірази), а також *parC* і *parE* (кодування для А і В субодиниць ДНК-топоізомери IV) (Yoshida et al., 1990). У грамполозитивних та грамнегативних бактерій, що мають значення як для гуманної, так і для ветеринарної медицини, часто відбуваються подвійні генні мутації для обох ензимів, мішеней дії фторхінолонів (Everett & Piddock, 1998; Hooper, 1999; Cloeckaert & Chaslus-Dancla, 2001; Webber & Piddock 2001; Ruiz, 2003). Поетапні мутації в *gyrA* та *parC* можуть викликати поступове підвищення стійкості до хінолонів (Webber & Piddock 2001). Різні мутації мають різний вплив на резистентність до різних фторхінолонів (Jones et al., 2000). Взаємодія між окремими механізмами резистентності також може по-різному впливати на стійкість до фторхінолону (Everett et al., 1996).

У багатьох грамполозитивних та грамнегативних бактерій були виявлені мультилікарські системи ефлюксу, які також можуть викликати розвиток резистентності до фторхінолонів, такі як: MexAB/OprM, MexCD/OprJ – у *P. aeruginosa*, NorA – у *S. aureus*, PmrA – у *S. pneumoniae*, Blt – у *Bacillus subtilis*, AcrAB/TolC – у *E. coli* та *S. enterica* (Poole, 2000; Poole, 2000; Ruiz, 2003). Оскільки базовий рівень експресії цих систем ефлюксу низький, потрібна їй стимуляція для надання опірності до фторхінолонів та інших антимікробних засобів. У кишкової палички рівень продукції системи ефлюксу AcrAB-TolC перебуває під контролем декількох регуляторних генів, зокрема, *marRAB* та *soxRS*, і також *acrR* (Okusu et al., 1996; Alekshun & Levy, 1999; Poole, 2000). Мутації в цих генах можуть спричинити надвиробництво ефлюксного насоса AcrAB-TolC та фенотипового проявлення мультилікарської резистентності (Oethinger et al., 1998; Olliver et al., 2004).

Взаємодія між декількома механізмами резистентності викликає розвиток високого ступеня стійкості до фторхінолонів і до інших антибіотиків, особливо, коли задіюються мультилікарські ефлюкс-насоси і знижена проникність зовнішньої мембрани (Everett et al., 1996; Lee et al., 2000; Oethinger et al., 2000). Ізоляти *E. coli*, виділені як від людей, так і тварин, досягають високого рівня резистентності до фторхінолонів, коли виникають мутації у відразу кількох хромосомних сайтах (Everett et al., 1996; Lee et al., 2000). Так, у високорезистентних до фторхінолонів штамів *S. enterica* serovar Typhimurium DT204, які несуть багато мутаційних генів-мішеней *gyrA*, *gyrB*, і *parC*, інактивація систем ефлюксу AcrB або TolC викликає зменшення рівня резистентності у 16–32 рази (Baucheron et al., 2002, 2004). Оскільки порини OmpF постають важливою ланкою для потрапляння фторхінолонів у бактеріальну клітину, зменшення їх утворення, опосередковане геном *marRAB*, викликає зниження проникності цих антибіотиків у грамнегативних бактерій (Cohen et al., 1988; McMurry et al., 1994). Зі зниженою проникністю зовнішньої мембрани бактеріальної клітини пов'язані мутації у різних генних сайтах (*cfxB*, *norB*, *nfxB*, *norC* або *nalB*) (Hooper et al., 1992; Jua'rez-Verdayes et al., 2012).

Останніми роками на додаток до вищезгаданих механізмів хромосомної резистентності описано механізми опірності до фторхінолонів, опосередковані плазмідами (Tran & Jacoby,

2002; Jacoby et al., 2014; Rodríguez-Martínez et al., 2016). Ці механізми зазвичай надають низький рівень резистентності до фторхінолонів через захист цільової мішені, ацетилювання та ефлюкс-насоси. Захист ДНК-гіраза опосередковується *qnr* генами. Описано шість *qnr* генів: *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC* (www.lahey.org/qnrStudies). *Qnr* гени асоціюються з декількома рухливими генетичними елементами і розташовуються на плазмідах різної форми (Jacoby et al., 2014; Rodríguez-Martínez et al., 2016). Ген *aac(6')-Ib-cr* кодує аміноглікозид ацетилтрансферазу, яка здатна ацетилювати аміноазот на піперазинільному кільці фторхінолонів, таких як ципрофлоксацин і норфлоксацин (Jacoby et al., 2014; Rodríguez-Martínez et al., 2016). Ефлюкс-насоси кодуються генами *qepA* і *oqxAB*. Ген *oqxAB* виявляється не тільки у плазмідах, а й у хромосомній ДНК. Ці гени стійкості, опосередковані плазмідами, були виявлені в кількох грамнегативних бактеріях (Jacoby et al., 2014; Rodríguez-Martínez et al., 2016).

Антимікробна резистентність до феніколів

На сьогоднішній час дозволене використання у ветеринарній медицині двох представників феніколів – хлорамфеніколу і флуорфеніколу. Основний механізм резистентності грамположитивних і грамнегативних бактерій до хлорамфеніколу – ферментативна інактивація (Shaw, 1983; Murray & Shaw, 1997; Schwarz et al., 2004). Встановлено також системи, які є посередниками або викликають стійкість лише до хлорамфеніколу, а також поєднану резистентність до хлорамфеніколу та флуорфеніколу (Schwarz et al., 2004). Крім того, певну роль у розвитку резистентності до феніколів у грамнегативних бактерій відіграють бар'єри проникності та мультилікарські транспортери (Paulsen et al., 1996; Alekshun & Levy, 2000; Schwarz et al., 2004, 2006).

Ферментативна інактивація хлорамфеніколу зазвичай досягається за допомогою хлорамфеніколацетилтрансфераз (CATs), які переносять ацетильні групи з ацетил-КоА до положення С3 молекули хлорамфеніколу. Подальший перехід ацетильної групи в положення С1 та переведення другої ацетильної групи у положення С3 утворює моно- або діацетилювані похідні хлорамфеніколу, які не здатні інгібувати біосинтез бактеріального білка (Shaw, 1983; Murray & Shaw, 1997; Schwarz et al., 2004). Відомі два типи ферментів CAT, які відрізняються за своєю структурою: класичні CATs (тип А) та новий CAT (тип В) (Murray & Shaw, 1997; Schwarz et al., 2004). *CatA* гени найбільше поширені серед грамнегативних бактерій (Alton & Varnek, 1979; Murray et al., 1988; Roberts & Schwarz 2016). Вони пов'язані з різними некон'югативними транспозонами, такими як *Tn9*, або плазмідами. Експресія цих генів значна. Різні гени *catA* виявлені в коагулазопозитивних та негативних стафілококах, а також у бактерій родів *Streptococcus*, *Bacillus* та *Listeria* (Horinouchi & Weisblum, 1982; Brenner & Shaw, 1985; Murray et al., 1990; Schwarz & Cardoso, 1991; Roberts & Schwarz, 2016). Гени *catB* відрізняються від *catA* генів, але споріднені з генами ацетилтрансферази, які спричинюють стійкість до стрептограмінів (Murray & Shaw, 1997). Деякі *catB* гени були виявлені тільки на хромосомі або *Agrobacterium tumefaciens*, *P. aeruginosa*, або *V. cholerae*, тоді як інші, доведено, є частиною транспозонів (*Tn2424*, *Tn840*) або інтегронів. Виявлено, що рівень резистентності до хлорамфеніколу, викликаной *catB* генами, значно нижчий, ніж той, що спричинений *catA* генами (Murray & Shaw, 1997).

Наразі ідентифіковано 11 типів систем ефлюксу, які опосередковують стійкість або до хлорамфеніколу, або до хлорамфеніколу і флуорфеніколу (Schwarz et al., 2004; Roberts & Schwarz, 2016). Так, у деяких грамнегативних бактерій виявлені мультилікарські транспортні системи, що виводять з бактеріальної клітини хлорамфенікол, такі як системи *MexAB/OprM* та *MexCD/Opr* – у *P. aeruginosa*, *AcrAB/TolC* – у *E. coli* та *S.*

enterica, *CeoAB/OpcM* – у *Burkholderia cepacia*, і *ArpAB/ArpC* і *TtgAB/TtgC* – у *Pseudomonas putida* (McMurry et al., 1994; Poole, 2002). Також описано бар'єри проникності, засновані на зниженій експресії *OmpF* порину в *S. enterica* serovar Typhi, що надає стійкість до хлорамфеніколу (Schwarz et al., 2004).

Установлено, що мутації в основних рибосомальних білкових кластерах у *E. coli* та *B. subtilis*, а також мутації в 23S субодиниці р-РНК *E. coli* викликають резистентність до хлорамфеніколу (Ettayebi et al., 1985).

Механізми резистентності до плеуромутилінів

У ветеринарній медицині застосовуються антибіотики групи плеуромутилінів тіаумулін і валнемулін для лікування, в основному, шлунково-кишкових та респіраторних захворювань у свиней. Основні бактерії-мішені для дії плеуромутилінів – це *Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*, *Lawsonia intracellularis* і *Mycoplasma spp.* Резистентність до тіаумуліну виникає внаслідок хромосомних мутацій у 23S субодиниці р-РНК та через гени *gplC* або мобільні гени резистентності, розташовані на плазмідах або транспозонах, такі як *sfh* гени та *vga*, *lsa* та *sal* гени (Wendlandt et al., 2015). У *B. hyodysenteriae* знижена чутливість до тіаумуліну асоціюється з точковими мутаціями в V домені гена 23S субодиниці р-РНК та / або L3 гени рибосомального білка (Hidalgo et al., 2011; Potron et al., 2015).

Дослідження як *in vitro*, так і *in vivo* показали, що резистентність *B. hyodysenteriae* до тіаумуліну розвивається поетапно, і для досягнення високого рівня резистентності потрібні багаторазові мутації (Pringle et al., 2012). Наразі дані про механізми резистентності *B. pilosicoli* та *L. intracellularis* до тіаумуліну відсутні, а дані про механізми стійкості мікоплазм до тіаумуліну обмежені. Так, наприклад, описано, що одноразова мутація гена 23S субодиниці р-РНК викликала підвищення МІК тіаумуліну і валнемуліну для *Mycoplasma gallisepticum*, а для набуття високого рівня резистентності до цих антибіотиків необхідна комбінація з двох або трьох мутацій (Li et al., 2010). На плазмідах та транспозонах стафілококів були виявлені гени *vga* (A), *vga* (C) і *vga* (E), які надають резистентність не тільки до плеуромутиліну, а й до лінкозаміду та стрептограміну А (Weisblum, 1995).

E. faecalis володіє природною резистентністю до плеуромутилінів, стрептограмінів та лінкозамідів через продукування білка *Lsa* (A) ABC-F – тоді як у *E. faecium* набула стійкість до вищевказаних антимікробних речовин опосередковується геном *eat(A)V*, який імовірно може кодувати білок ABC-F (Isnard et al., 2013; Sharkey et al., 2016).

Поліпептидні антибіотики

Існують три поліпептидні антибіотики, які застосовуються у ветеринарній медицині: бацитрацин, поліміксин В та колістин (поліміксин Е).

Бацитрацин гальмує синтез клітинної стінки й активний проти грамположитивних бактерій. У Європейському союзі він використовувався як стимулятор росту до моменту його заборони у 2006 році (Butaye, 2003). Колістин як стимулятор росту заборонений у Китаї з квітня 2017 року. Проте колістин дозволений для використання з лікувальною метою. Поліміксин В і колістин (поліміксин Е) порушують цілісність зовнішньої мембрани певних грамнегативних бактерій, таких як більшість *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Edwardsiella tarda*. Нещодавно колістин був включений ВООЗ до переліку критично важливих антибіотиків (WHO, 2017). У людській медицині колістин використовується як препарат вибору при лікуванні важких інфекцій, викликаних мультирезистентними грамнегативними бактеріями, тоді як у ветеринарії

він застосовується для лікування кишкових інфекцій, головним чином, у свиней та свійської птиці (Schwarz & Johnson, 2016).

Описано кілька механізмів резистентності до поліміксинів, що включають різноманітні модифікації ліпополісахариду (LPS), такі як модифікації ліпиду А з фосфоетаноламіном та 4-аміно-4-дезоксид-арабінозою, ефлюкс насоси, утворення капсул та гіперекспресія білка зовнішньої мембрани OprH (Olaitan et al., 2014).

Альтерація LPS на його ліпідному фрагменті являє собою основним механізм стійкості до поліміксинів. 4-Аміно-4-дезоксид-арабіноза (L-Ara4N) орфосфоеетаноламін приєднується до ліпиду А за допомогою ферментів, таких як ArnT і EptA, що викликає зменшення негативного заряду LPS, тим самим знижуючи афінність позитивно заряджених поліміксинів до зовнішньої мембрани. Цей механізм розвитку резистентності описаний для *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. enterica* та *P. aeruginosa*. Інші гени, що кодують фосфоеетаноламін трансферази, виявлені у *E. coli* (eptB), у *C. jejuni* (eptC), у *N. meningitidis* (XlptA). Ці фосфоеетаноламінові трансферази приєднують фосфоеетаноламін до різних позицій на ліпіді А (Olaitan et al., 2014).

У 2016 році з'явилася інформація про опосередковану плазмідною стійкістю до поліміксинів. У Китаї на плазміді кишкової палички тваринного та людського походження був ідентифікований ген mcr-1, що кодує фосфоеетаноламін трансферазу (Liu et al., 2016). У подальшому цей ген був виявлений в ізолятах різних ентеробактерій на п'яти континентах (Schwarz & Johnson, 2016). Пізніше в Бельгії у *E. coli*, виділеної від свиней і BPX, був ідентифікований ген mcr-2 (Xavier et al., 2016), а зовсім недавно – ще три гени mcr, позначені як mcr-3 (259), mcr-4 (Carattoli et al., 2017), і mcr-5 (Borowiak et al., 2017), були виявлені в *E. coli* та *S. enterica*. В *Enterobacteriaceae* (Yin et al., 2017) виявлено кілька варіантів гена mcr-1, тоді як варіанти гена mcr-2 були знайдені у *Moraxella spp.* (AbuOun et al., 2017). Варіанти гена mcr-3 були виявлені в *Aeromonas spp.* (Ling et al., 2017; Eichhorn et al., 2018).

Наразі описано різні ефлюкс-насоси, які беруть участь у набутті резистентності до поліміксину в грамнегативних бактеріях (Baron et al., 2016).

Формування капсули – ще один механізм розвитку резистентності до поліміксину. Капсульні полісахариди обмежують взаємодію поліміксинів з їх цільовими сайтами, таким чином відіграючи важливу роль у стійкості до поліміксину не лише у природностійких бактерій, таких як *N. meningitidis* та *C. jejuni*, а також у *K. pneumoniae*, *E. coli*, та *P. aeruginosa* (Campos et al., 2014; Llobet et al., 2008). Окрім того, встановлено, що полісахариди аніонної бактеріальної капсули нейтралізують бактеріцидну активність катіонних поліпептидних антибіотиків та антимікробних пептидів (Llobet et al., 2008).

OprH – основний білок, який з'єднується з двовалентними катіонизувальними сайтами LPS, роблячи їх недоступними для поліміксинів. Посилена експресія білка OprH зовнішньої мембрани сприяє набуттю стійкості до поліміксину в *P. aeruginosa* (Young et al., 1992).

Висновки

Розвиток антимікробної резистентності або шляхом мутацій, появи нових генів резистентності, або через придбання детермінантів резистентності від вже стійких бактерій, – складний процес, що включає різні механізми. У різних бактерій виявлено чимало генів резистентності, що визначають різні механізми резистентності. Швидкість розвитку резистентності залежить від виду чи роду бактерій, які беруть участь у процесі, селективного тиску на мікроорганізм унаслідок застосування антимікробних засобів, а також від наявності та переносимості генів резистентності у генофондах, доступних для бактерій.

Втрата набутих резистентних властивостей часто являє собою громіздкий процес, на який впливає, головним чином, селективний тиск із боку антибактеріальних речовин, спільна локація генів резистентності на багаторезистентних плазмідах або в хромосомній ДНК, а також організація генів резистентності у багаторезистентні кластери або інтегронні структури. Якщо гени резистентності об'єднані у кластери або інтегрони, навіть за відсутності прямого селективного тиску антимікробних засобів бактерія може не втратити своїх резистентних властивостей.

Оскільки відомо, що використання будь-якої антимікробної речовини може спричинити появу стійких бактерій, для збереження ефективності антимікробних препаратів у боротьбі з бактеріальними інфекціями у тварин необхідно дотримуватися правил їх раціонального використання, особливо у їх застосуванні для продуктивних тварин.

References

- AbuOun, M., Stubberfield, E. J., Duggett, N. A., Kirchner, M., Dormer, L., Nunez-Garcia, J., Randall, L. P., Lemma, F., Crook, D. W., Teale, C., Smith, R. P., & Anjum, M. F. (2017). mcr-1 and mcr-2 variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(10), 2745–2749.
- Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (1999). The mar regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals. *Trends in Microbiology*, 7, 410–413.
- Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2000). Bacterial drug resistance: response to survival threats. In Storz, G., Hengge-Aronis, R. (ed). *Bacterial stress responses*. ASM Press, Washington, DC, 323–366.
- Alton, N. K., & Vapnek, D. (1979). Nucleotide sequence analysis of the chloramphenicol resistance transposon Tn9. *Nature*, 282, 864–869.
- Bager, F., & Helmuth, R. (2001). Epidemiology of resistance to quinolones in *Salmonella*. *Veterinary Research*, 32(3/4), 285–290.
- Baron, S., Hadjadj, L., Rolain, J. M., & Olaitan, A. O. (2016). Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48 (6), 583–591.
- Baucheron, S. (2004). Role of TolC and parC mutation in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT204. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(4), 657–659.
- Baucheron, S., Imberechts, H., Chaslus-Dancla, E., & Cloeckaert, A. (2002). The AcrB multidrug transporter plays a major role in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium Phage type DT204. *Microbial Drug Resistance*, 8(4), 281–289.
- Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J. A., Hendriksen, R. S., Szabo, I., & Malorny, B. (2017). Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72 (12), 3317–3324.
- Brenner, D. G., & Shaw, W. V. (1985). The use of synthetic oligonucleotides with universal templates for rapid DNA sequencing: results with staphylococcal replicon pC221. *The EMBO Journal*, 4(2), 561–568.
- Eliopoulos, G. M., & Bush, K. (2001). New lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 32(7), 1085–1089.
- Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(6), 1211–1233.

- Butaye, P., Devriese, L. A., & Haesebrouck, F. (2003). Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(2), 175–188.
- Campos, M. A., Vargas, M. A., Regueiro, V., Llompert, C. M., Albertí, S., & Bengoechea, J. A. (2004). Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infection and Immunity*, 72(12), 7107–7114.
- Carattoli, A., Villa, L., Feudi, C., Curcio, L., Orsini, S., Luppi, A., Pezzotti, G., & Magistrali, C. F. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Eurosurveillance*, 22(31).
- Casas, C., Anderson, E. C., Ojo, K. K., Keith, I., Whelan, D., Rainnie, D., & Roberts, M. C. (2005). Characterization of pRAS1-like plasmids from atypical North American psychrophilic *Aeromonas salmonicida*. *FEMS Microbiology Letters*, 242 (1), 59–63.
- Charpentier, E., & Courvalin, P. (1997). Emergence of the trimethoprim resistance gene *dhfr* in *Listeria monocytogenes* BM4293. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(5), 1134–1136.
- Charrel, R. N., Pagès, J. M., De Micco, P., & Mallea, M. (1996). Prevalence of outer membrane porin alteration in beta-lactam-antibiotic-resistant *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(12), 2854–2858.
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232–260.
- Cloekaert, A., & Chaslus-Dancla, E. (2001). Mechanisms of quinolone resistance in *Salmonella*. *Veterinary Research*, 32 (3-4), 291–300.
- Cohen, K. A., Bishai, W. R., & Pym, A. S. (2014). Molecular basis of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum*, 2(3), 1–16.
- Cohen, S. P., McMurtry L. M., & Levy S. B. (1988). *marA* locus causes decreased expression of *OmpF* porin in multipleantibiotic-resistant (Mar) mutants of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 170(12), 5416–5422.
- Dale, G. E., Broger, C., D'Arcy, A., Hartman, P. G., DeHoogt, R., Jolidon, S., Kompis, I., Labhardt, A. M., Langen, H., Locher, H., Page, M. G., Stuber D., Then, R. L., Wipf, B., & Oefner, C. (1997). A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *Journal of Molecular Biology*, 266 (1), 23–30.
- Dale, G. E., Langen, H., Page, M. G., Then, R. L., & Stüber, D. (1995). Cloning and characterization of a novel, plasmidencoded trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from *Staphylococcus haemolyticus* MUR313. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39, 1920–1924.
- Datta, N., & Hedges R. W. (1972). Trimethoprim resistance conferred by W plasmids in *Enterobacteriaceae*. *Journal of General Microbiology*, 72, 349–355.
- Davies, J., & Wright G. D. (1997). Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. *Trends in Microbiology*, 5(6), 234–240.
- DePaola, A., & Roberts, M. C. (1995). Class D and E tetracycline resistance determinants in Gram-negative catfish pond bacteria. *Molecular and Cellular Probes*, 9(5), 311–313.
- Drlica, K., & Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* : MMBR, 61(3), 377–392.
- Edgar, R., & Bibi E. (1997). MdfA, an *Escherichia coli* multidrug resistance protein with an extraordinarily broad spectrum of drug recognition. *Journal of Bacteriology*, 179(7), 2274–2280.
- Eichhorn, I., Feudi, C., Wang, Y., Kaspar, H., Febler, A. T., Lubke-Becker, A., Michael, G. B., Shen, J., & Schwarz, S. (2018). Identification of novel variants of the colistin resistance gene *mcr-3* in *Aeromonas* spp. from the national resistance monitoring program GERM-Vet and from diagnostic submissions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1217–1221.
- Elwell, L. P., & Fling, M. E. (1989). Resistance to trimethoprim. *Microbial Resistance to Drugs*, 249–290.
- Endtz, H. P., Ruijs, G. J., van Klingeren, B., Jansen, W. H., van der Reyden, T., & Mouton, R. P. (1991). Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27(2), 199–208.
- Ettayebi, M., Prasad, S. M., & Morgan E. A. (1985). Chloramphenicol-erythromycin resistance mutations in a 23S rRNA gene of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 162(2), 551–557.
- Everett, M. J., Jin, Y. F., Ricci, V., & Piddock L. J. V. (1996). Contributions of individual mechanisms to fluoroquinolone resistance in 36 *Escherichia coli* strains isolated from humans and animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(10), 2380–238.
- Everett, M. J., & Piddock, L. J. V. (1998). Mechanisms of resistance to fluoroquinolones. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 259–296.
- Fiebelkorn, K. R., Crawford S. A., & Jorgensen J. H. (2005). Mutations in *folP* associated with elevated sulfonamide MICs for *Neisseria meningitidis* clinical isolates from five continents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 536– 540.
- Flannagan, S. E., Zitzow, L. A., Su, Y. A., & Clewell, D. B. (1994). Nucleotide sequence of the 18-kb conjugative transposon Tn916 from *Enterococcus faecalis*. *Plasmid*, 32(2), 350–354.
- Forsberg, K. J., Patel, S., Wenciewicz, T. A., & Dantas, G. (2015). The tetracycline destructases: A novel family of tetracycline-inactivating enzymes. *Chemistry & Biology*, 22(7), 888–897.
- Fyfe, C., Grossman, T. H., Kerstein, K., & Sutcliffe, J. (2016). Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10), a025395.
- Galimand, M., Courvalin, P., & Lambert T. (2003). Plasmidmediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(8), 2565–2571.
- Georgopapadakou, N. H. (1993). Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to beta-lactams. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(10), 2045–2053.
- Grave, K., Torren-Edo, J., Muller, A., Greko, C., Moulin, G., Mackay, D., Fuchs, K., Laurier, L., Iliev, D., Pokludova, L., Genakritis, M., Jacobsen, E., Kurvits, K., Kivilahti-Mantyla, K., Wallmann, J., Kovacs, J., Lenharthsson, J. M., Beechinor, J. G., Perrella, A., Mic'ule, G., Zymantaite, U., Meijering, A., Prokopiak, D., Ponte, M. H., Svetlin, A., Hederova, J., Madero, C. M., Girma, K., Eckford, S., & Mackay, D. (2014). Variations in the sales and sales patterns of veterinary antimicrobial agents in 25 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(8), 2284–2291.
- De Groot, R., Sluijter, M., de Bruyn, A., Campos, J., Goessens, W. H., Smith, A. L., & Hermans, P. W. (1996). Genetic characterization of trimethoprim resistance in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(9), 2131–2136.
- Guan, X., Xue, X., Liu, Y., Wang, J., Wang, Y., Wang, J., Wang, K., Jiang, H., Zhang, L., Yang, B., Wang, N., & Pan, L. (2013). Plasmid-mediated quinolone resistance: current knowledge and future perspectives. *Journal of International Medical Research*, 41(1), 20–30.
- Hidalgo, A., Carvajal, A., Vester, B., Pringle, M., Naharro, G., & Rubio, P. (2011). Trends towards lower antimicrobial susceptibility and characterization of acquired resistance among clinical isolates of *Brachyspira hyodysenteriae* in Spain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3330–3337.
- Hooper, D. C. (1999). Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates*, 2(1), 38–55.

- Hooper, D. C., Wolfson, J. S., Bozza, M. A., & Ng E. Y. (1992). Genetics and regulation of outer membrane protein expression by quinolone resistance loci *nfxB*, *nfxC*, and *cfxB*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36, 1151–1154.
- Hopkins, J. M., & Towner, K. J. (1990). Enhanced resistance to cefotaxime and imipenem associated with outer membrane protein alterations in *Enterobacter aerogenes*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 25(1), 49–55.
- Horinouchi, S., & Weisblum, B. (1982). Nucleotide sequence and functional map of *pC194*, a plasmid that specifies inducible chloramphenicol resistance. *Journal of Bacteriology*, 150(2), 815–825.
- Elipoulos, G. M., & Huovinen, P. (2001). Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases*, 32(11), 1608–1614.
- Huovinen, P., Sundström, L., Swedberg, G., & Sköld, O. (1995). Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39, 279–289.
- Isnard, C., Malbruny, B., Leclercq, R., & Cattoir, V. (2013). Genetic basis for in vitro and in vivo resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins (LSAP phenotype) in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(9), 4463–4469.
- Jacoby, G. A., Strahilevitz, J., & Hooper, D. C. (2014). Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiology Spectrum*, 2(5).
- Jones, M. E., Sahm, D. F., Martin, N., Scheuring, S., Heisig, P., Thornsberry, C., Kohler, K., & Schmitz, F.-J. (2000). Prevalence of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* mutations in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to different fluoroquinolones and originating from worldwide surveillance studies during the 1997–1998 respiratory season. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44 (2), 462–466.
- Juárez-Verdayes, M. A., Parra-Ortega, B., Hernández-Rodríguez, C., Betanzos-Cabrera, G., Rodríguez-Martínez, S., Cancino-Díaz, M. E., & Cancino-Díaz, J. C. (2012). Identification and expression of *nor* efflux family genes in *Staphylococcus epidermidis* that act against *gatifloxacin*. *Microbial Pathogenesis*, 52(6), 318–325.
- Kadlec, K., & Schwarz, S. (2009). Identification of a novel trimethoprim resistance gene, *dfrK*, in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 strain and its physical linkage to the tetracycline resistance gene *tet* (L). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(2), 776–778.
- Kadlec, K., & Schwarz, S. (2010). Identification of the novel *dfrK*-carrying transposon *Tn559* in a porcine methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(8), 3475–3477.
- Kehrenberg, C., & Schwarz, S. (2005). *dfrA20*, a novel trimethoprim resistance gene from *Pasteurella multocida*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(1), 414–417.
- Köhler, T., Kok, M., Michea-Hamzehpour, M., Plesiat, P., Gotoh, N., Nishino, T., Curty, L. K., & Pechere, J. C. (1996). Multidrug efflux in intrinsic resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(10), 2288–2290.
- Leclercq, R., & Courvalin, P. (1991). Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35(7), 1267–1272.
- Leclercq, R., & Courvalin, P. (1991). Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35(7), 1273–1276.
- Lee, A., Mao, W., Warren, M. S., Mistry, A., Hoshino, K., Okumura, R., Ishida, H., & Lomovskaya, O. (2000). Interplay between efflux pumps may provide either additive or multiplicative effects on drug resistance. *Journal of Bacteriology*, 182(11), 3142–3150.
- Levy, S. B., McMurry, L. M., Barbosa, T. M., Burdett, V., Courvalin, P., Hillen, W., Roberts, M. C., Rood, J. I., & Taylor, D. E. (1999). Nomenclature for new tetracycline resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43, 1523–1524.
- Li, B. B., Shen, J. Z., Cao, X. Y., Wang, Y., Dai, L., Huang, S. Y., & Wu, C. M. (2010). Mutations in 23S rRNA gene associated with decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin in *Mycoplasma gallisepticum*. *FEMS Microbiology Letters*, 308(2), 144–149.
- Ling, Z., Yin, W., Li, H., Zhang, Q., Wang, X., Wang, Z., Ke, Y., Wang, Y., & Shen, J. (2017). Chromosome-mediated *mcr-3* variants in *Aeromonas veronii* from chicken meat. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(11), e01272-17.
- Liu, Y. Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L. X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L. F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J. H., & Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 161–168.
- Livermore, D. M. (1995). β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 557–584.
- Llobet, E., Toma's, J. M., & Bengoechea, J. A. (2008). Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antimicrobial peptides. *Microbiology*, 154, 3877–3886.
- Lopez, M., Kadlec, K., Schwarz, S., & Torres, C. (2012). First detection of the staphylococcal trimethoprim resistance gene *dfrK* and the *dfrK*-carrying transposon *Tn559* in enterococci. *Microbial Drug Resistance*, 18, 13–18.
- Martínez-Martínez, L., Hernández-Allés, S., Albertí, S., Tomás, J. M., Benedi, V. J., & Jacoby, G. A. (1996). In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum-cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(2), 342–348.
- McMurry, L. M., George, A. M., & Levy, S. B. (1994). Active efflux of chloramphenicol in susceptible *Escherichia coli* strains and in multiple-antibiotic-resistant (Mar) mutants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(3), 542–546.
- Meier, A., Sander, P., Schaper, K. J., Scholz, M., & Böttger, E. C. (1996). Correlation of molecular resistance mechanisms and phenotypic resistance levels in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(11), 2452–2454.
- Mingeot-Leclercq, M.-P., Glupczynski, Y., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(4), 727–737.
- Miranda, C. D., Kehrenberg, C., Ulep, C., Schwarz, S., & Roberts, M. C. (2003). Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria from Chilean salmon farms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 883–888.
- Mitsuyama, J., Hiruma, R., Yamaguchi, A., & Sawai, T. (1987). Identification of porins in outer membrane of *Proteus*, *Morganella*, and *Providencia* spp. and their role in outer membrane permeation of β -lactams. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31(3), 379–38.
- Murray, I. A., Hawkins, A. R., Keyte, J. W., & Shaw, W. V. (1988). Nucleotide sequence analysis and overexpression of the gene encoding a type III chloramphenicol acetyltransferase. *Biochemical Journal*, 252(1), 173–179.
- Murray, I. A., Martínez-Suárez, J. V., Close, T. J., & Shaw, W. V. (1990). Nucleotide sequences of genes encoding the type II chloramphenicol acetyltransferases of *Escherichia coli* and *Haemophilus influenzae*, which are sensitive to inhibition by thiol-reactive reagents. *Biochemical Journal*, 272(2), 505–510.
- Murray, I. A., & Shaw, W. V. (1997). O-Acetyltransferases for chloramphenicol and other natural products. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(1), 1–6.

- Oethinger, M., Kern, W. V., Jellen-Ritter, A. S., McMurphy, L. M., & Levy, S. B. (2000). Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(1), 10–13.
- Oethinger, M., Podglajen, I., Kern, W. V., & Levy, S. B. (1998). Overexpression of the *marA* or *soxS* regulatory gene in clinical topoisomerase mutants of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(8), 2089–209.
- Okusu, H., Ma, D., & Nikaïdo, H. (1996). AcrAB efflux pump plays a major role in the antibiotic resistance phenotype of *Escherichia coli* multiple-antibiotic-resistance (Mar) mutants. *Journal of Bacteriology*, 178(1), 306–308.
- Olaitan, A. O., Morand, S., & Rolain, J. M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 26(5), 64.
- Olliver, A., VallÃ©, M., Chaslus-Dancla, E., & Cloeckaert, A. (2004). Role of *anacrM* mutation in multidrug resistance of *in vitro*-selected fluoroquinolone-resistant mutants of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *FEMS Microbiology Letters*, 238(1), 267–272.
- Padayachee, T., & Klugman, K. P. (1999). Novel expansions of the gene encoding dihydropteroate synthase in trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(9), 2225–2230.
- Pattishall, K. H., Acar, J., Burchall, J. J., Goldstein, F. W., & Harvey, R. J. (1977). Two distinct types of trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase specified by R-plasmids of different compatibility groups. *Journal of Biological Chemistry*, 252, 2319–2323.
- Paulsen, I. T., Brown, M. H., & Skurray, R. A. (1996). Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiological Reviews*, 60(4), 575–608.
- Perreten, V., & Boerlin, P. (2003). A new sulfonamide resistance gene (*sul3*) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 1169–1172.
- Petrosino, J., Cantu, C., & Palzkill, T. (1998). β -Lactamases: protein evolution in real time. *Trends in Microbiology*, 6(8), 323–327.
- Pikis, A., Donkersloot, J. A., Rodriguez, W. J., & Keith, J. M. (1998). A conservative amino acid mutation in the chromosome-encoded dihydrofolate reductase confers trimethoprim resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*, 178(3), 700–706.
- Poole, K. (2000). Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44, 2233–2241.
- Poole, K. (2000). Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram-positive bacteria and the mycobacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(10), 2595–2599.
- Potrun, A., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *The International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(6), 568–585.
- Pringle, M., Landén, A., Unnerstad, H. E., Molander, B., & Bengtsson, B. (2012). Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54(1).
- Pringle, M., Poehlsgaard, J., Vester, B., & Long, K. S. (2004). Mutations in ribosomal protein L3 and 23S ribosomal RNA at the peptidyl transferase centre are associated with reduced susceptibility to tiamulin in *Brachyspira* spp. isolates. *Molecular Microbiology*, 54(5), 1295–1306.
- Putman, M., van Veen, H. W., & Konings, W. N. (2000). Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4), 672–693.
- Radström, P., & Swedberg, G. (1988). RSF1010 and a conjugative plasmid contain *sulII*, one of two known genes for plasmid-borne sulfonamide resistance dihydropteroate synthase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 32(11), 1684–1692.
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*, 13(6), 151–171.
- Recchia, G. D., & Hall, R. M. (1995). Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology*, 141(12), 3015–3027.
- Roberts, M. C., & Schwarz, S. (2016). Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment, and humans. *Journal of Environmental Quality*, 45(2), 576–592.
- Roberts, M. C., Schwarz, S., & Aarts, H. J. (2012). Erratum: acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in Microbiology*, 3, 384.
- Roberts, M. C., Sutcliffe, J., Courvalin, P., Jensen, L. B., Rood, J., & Seppala, H. (1999). Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(12), 2823–2830.
- Rodríguez-Martínez, J. M., Machuca, J., Cano, M. E., Calvo, J., Martínez-Martínez, L., & Pascual, A. (2016). Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug Resistance Updates*, 29, 13–29.
- Rosenberg, E. Y., Ma, D., & Nikaïdo, H. (2000). AcrD of *Escherichia coli* is an aminoglycoside efflux pump. *Journal of Bacteriology*, 182(6), 1754–1756.
- Ruiz, J. (2003). Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(5), 1109–1117.
- Salyers, A. A., Shoemaker, N. B., Stevens, A. M., & Li, L. Y. (1995). Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements. *Microbiological Reviews*, 59(4), 579–590.
- Salyers, A. A., & Whitt, D. D. (1994). *Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach*. ASM Press, Washington, DC.
- Schwarz, S., & Cardoso, M. (1991). Nucleotide sequence and phylogeny of a chloramphenicol acetyltransferase encoded by the plasmid pSCS7 from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35(8), 1551–1556.
- Schwarz, S., & Chaslus-Dancla, E. (2001). Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Research*, 32(3-4), 201–225.
- Schwarz, S., & Johnson, A. P. (2016). Transferable resistance to colistin: a new but old threat: Table 1. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(8), 2066–2070.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 519–542.
- Schwarz, S., Loeffler, A., & Kadlec, K. (2016a). Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 82–e19.
- Schwarz, S., & Noble, W. C. (1999). Aspects of bacterial resistance to antimicrobial agents used in veterinary dermatological practice. *Veterinary Dermatology*, 10, 163–176.
- Schwarz, S., Shen, J., Kadlec, K., Wang, Y., Brenner Michael, G., Febler, A. T., & Vester, B. (2016b). Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(11), a027037.
- Sekiguchi, J., Tharavichitkul, P., Miyoshi-Akiyama, T., Chupia, V., Fujino, T., Araake, M., Irie, A., Morita, K., Kuratsuji, T., & Kirikae, T. (2005). Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM.S2 (IMCJ1454). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(9), 3948–3951.
- Sharkey, L. K., Edwards, T. A., & O'Neill, A. J. (2016). ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. *MBio*, 7(2), e01975.

- Shaw, K. J., Rather, P. N., Hare, R. S., & Miller, G. H. (1993). Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiology Reviews*, 57(1), 138–163.
- Shaw, W. V. (1983). Chloramphenicol acetyltransferase: enzymology and molecular biology. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 14(1), 1–46.
- Simonet, V., Malléa, M., & Pagès, J.-M. (2000). Substitutions in the eyelet region disrupt cefepime diffusion through the *Escherichia coli* OmpF channel. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(2), 311–315.
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug resistance updates*, 3(3), 155–160.
- Sköld, O. (2001). Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Veterinary Research*, 32(3-4), 261–273.
- Speer, B. S., Shoemaker, N. B., & Salyers, A. A. (1992). Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clinical Microbiology Reviews*, 5(4), 387–399.
- Sundström, L., Rådström, P., Swedberg, G., & Sköld, O. (1988). Site-specific recombination promotes linkage between trimethoprim- and sulfonamide resistance genes. Sequence characterization of *dhfrV* and *sulI* and a recombination active locus of Tn21. *Molecular Genetics and Genomics*, 213(2-3), 191–201.
- Swedberg, G., & Sköld, O. (1980). Characterization of different plasmid-borne dihydropteroate synthases mediating bacterial resistance to sulfonamides. *Journal of Bacteriology*, 142(1), 1–7.
- Taylor, D. E., & Chau, A. (1996). Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(1), 1–5.
- Tran, J. H., & Jacoby, G. A. (2002). Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 5638–5642.
- Tsiodras, S., Gold, H. S., Sakoulas, G., Eliopoulos, G. M., Wennersten, C., Venkataraman, L., Moellering, R. C. Jr., & Ferraro, M. J. (2001). Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*, 358(9277), 207–208.
- Vester, B., & Douthwaite, S. (2001). Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(1), 1–12.
- Wachino, J., & Arakawa, Y. (2012). Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycosideresistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resistance Updates*, 15(3), 133–148.
- Webber, M., & Piddock L. J. V. (2001). Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Veterinary Research*, 32(3-4), 275–284.
- Weisblum, B. (1995). Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(3), 577–585.
- Weisblum, B. (1995). Insights into erythromycin action from studies of its activity as inducer of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(4), 797–805.
- Wendlandt, S., Kadlec, K., Febler, A. T., & Schwarz, S. (2015). Identification of ABC transporter genes conferring combined pleuromutilin-lincosamide-streptogramin A resistance in bovine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Veterinary Microbiology*, 177, 353–358.
- Wendlandt, S., Shen, J., Kadlec, K., Wang, Y., Li, B., Zhang, W. J., Febler, A. T., Wu, C., & Schwarz, S. (2015). Multidrug resistance genes in staphylococci from animals that confer resistance to critically and highly important antimicrobial agents in human medicine. *Trends in Microbiology*, 23, 44–54.
- Wolter, D. J., Hanson, N. D., & Lister, P. D. (2004). Insertional inactivation of *oprD* in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* leading to carbapenem resistance. *FEMS Microbiology Letters*, 236(1), 137–143.
- Wright, G. D. (1999). Aminoglycoside-modifying enzymes. *Current Opinion in Microbiology*, 2, 499–50.
- Xavier, B. B., Lammens, C., Ruhel, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., & Malhotra-Kumar, S. (2016). Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Eurosurveillance*, 21(27).
- Yin, W., Li, H., Shen, Y., Liu, Z., Wang, S., Shen, Z., Zhang, R., Walsh, T. R., Shen, J., & Wang, Y. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *MBio*, 8(3), e00543-1.
- Yoshida, H., Bogaki, M., Nakamura, M., & Nakamura, S. (1990). Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 34(6), 1271–1272.
- Young, M. L., Bains, M., Bell, A., & Hancock, R. E. (1992). Role of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein OprH in polymyxin and gentamicin resistance: isolation of an OprH-deficient mutant by gene replacement techniques. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(11), 2566–256.