

УДК 579.252.59

## ИНТЕГРАТИВНЫЕ КОНЬЮГАТИВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ: ЭВОЛЮЦИЯ МИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

Ковалевская Н.П.

ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН,  
Пермь, e-mail: nina\_kov@mail.ru

Структурные и функциональные исследования геномов патогенных бактерий показали, что эволюция антибиотикорезистентных профилей клинических изолятов связана с распространением интегративных конъюгативных элементов. Эти мобильные генетические элементы способны не только переносить гены антибиотикорезистентности, но также мобилизовать неконъюгативные плазмиды и геномные острова *in trans*, обеспечивая альтернативные механизмы для горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности. Обнаруженные недавно мозаичные гены тетрациклин-резистентности подтвердили предположение о том, что конъюгативные транспозоны формируют модули, которые при гомологичной рекомбинации способны к обмену с модулями из других мобильных генетических элементов. Формирование новых классов гибридных генов антибиотикорезистентности происходит за счет рекомбинации частей похожих генов разных конъюгативных транспозонов. Анализ динамики распространения генов резистентности к тетрациклину, ванкомицину и макролидным антибиотикам между патогенными бактериями за последние десятилетия в разных странах позволил выявить перенос детерминант антибиотикорезистентности среди филогенетически отдаленных групп бактерий.

**Ключевые слова:** бактериальный геном, антибиотикорезистентность, горизонтальный перенос генов

## INTEGRATING CONJUGATIVE ELEMENTS: EVOLUTION OF MICROBIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE

Kovalevskaya N.P.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, UB RAS, Perm, e-mail: nina\_kov@mail.ru

Structural and functional genomic analysis of pathogenic bacteria demonstrated that the evolution of antibiotic-resistant profiles of clinical isolates was associated with the distribution of integrating conjugative elements. Those mobile genetic elements were able not just transfer the antibiotic-resistance genes, but also mobilize the non-conjugative plasmids and genomic islets *in trans*, while providing the alternative mechanisms for horizontal transfer of antibiotic-resistant genes. Recently identified mosaic genes of tetracycline resistance supported the notion that the conjugative transposons form modules that in case of homologous recombination were able to exchange by modules with other mobile genetic elements. The formation of new class of antibiotic resistance hybrid genes occurred at the expense of recombination of the portions of similar genes from different conjugative transposons. The analysis of the distribution dynamics of resistance genes to tetracycline, vancomycin and macrolide antibiotics among the pathogenic bacteria in recent decades in different countries allowed revealing the transfer of antibiotic resistance determinants among the phylogenetically distant bacterial groups.

**Keywords:** bacterial genome, antibiotic resistance, horizontal gene transfer

В последние годы все больше стало появляться данных, свидетельствующих о том, что решающее воздействие на эволюцию антибиотикорезистентности патогенных бактерий оказывают конъюгативные транспозоны и SXT элементы, которые в начале 21 века были объединены в большой класс интегративных конъюгативных элементов (*Integrative Conjugative Element* – ICE) [26]. ICE не являются самостоятельными репликационными, но способны, подобно профагам, размещаться в хромосоме, вырезаться из нее, а главное, переноситься в другие клетки через систему конъюгации. Кроме собственного переноса, ICE способны мобилизовать неконъюгативные плазмиды и геномные острова *in trans*, обеспечивая альтернативные механизмы для горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности [21]. Возможность переноса детерминант антибиотикорезистентности среди филогенетически отдаленных бактерий природ-

ной микробиоты человека и животных была выявлена разными группами исследователей. Для грамотрицательных анаэробных бактерий в лабораторных условиях было показано, что транспозоны Tc<sup>r</sup>Em<sup>r</sup>12256 и Tc<sup>r</sup>Em<sup>r</sup>7853 могут переносить гены резистентности к тетрациклину и эритромицину между *Bacteroides* и *Prevotella* [3]. Гены *tetM*, *tetW*, *ermB* и *ermG* довольно часто обнаруживаются у *Firmicutes*, а гены *tetQ* и *ermF* у *Bacteroidetes*. Среди *Bacteroides* гены резистентности к эритромицину *ermB* и *ermG* переносятся конъюгативными транспозонами CTnBST и Tc<sup>r</sup>Em<sup>r</sup> 7853 или CTnGERM1, соответственно. Последовательности ДНК генов *ermG*, обнаруженные в клинических изолятах *Bacteroides*, на 99% идентичны последовательностям ДНК гена *Bacillus sphaericus* [21]. Установлено, что перенос гена *tetM* между клиническими изолятами *Clostridium difficile* и *Enterococcus* spp. и похожий перенос от *Clostridium difficile* 630

к бактериям *Bacillus subtilis* и *Enterococcus faecalis* осуществлялся посредством конъюгативного транспозона Tn5397 [16]. Анализ современной литературы, посвященной структурно-функциональной организации ICE позволил в данном обзоре обобщить в справочной форме сведения о роли конъюгативных транспозонов в возникновении мозаичной структуры геномов современных видов и штаммов бактерий – возбудителей инфекций с множественной лекарственной устойчивостью.

В начале 1950-х годов большинство комменсальных и патогенных бактерий были восприимчивы к тетрациклину, только 2% бактерий из коллекции *Enterobacteriaceae*, собранной между 1917 и 1954 годами, были устойчивы к этому антибиотику [14]. В настоящий момент известно более 40 генов резистентности к тетрациклину и обычно они ассоциируются с мобильными генетическими элементами. В бактериях резистентность к тетрациклину опосредуется преимущественно через два механизма: рибосомальную защиту (гены *otrA*, *tetB(P)*, *tetM*, *tetO*, *tetQ*, *tetS*, *tetT*, *tetW*) и эффлюкс-систему (гены *otrB*, *otrC*, *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetD*, *tetE*, *tetG*, *tetH*, *tetJ*, *tetK*, *tetL*, *tetV*, *tetY*, *tetZ*). Эффлюкс гены грамотрицательных бактерий часто ассоциируются с конъюгативными плазмидами, в то время как в грамположительных бактериях эффлюкс гены часто обнаруживаются на небольших мобилизуемых плазмидах или хромосоме. Недавно описаны мозаичные тетрациклин-резистентные гены (*tet(O/W)*, *tet(O/W/O)*, *tet(O/32/O)*, *tet(O/W/32/O)*, *tet(O/W/32/O/W/O)*), в которых части гена резистентности к тетрациклину (Tc<sup>r</sup>) получены при рекомбинации двух или более различных классов генов [17]. Конъюгативные транспозоны (Tn, CTn) являются основным источником распространения тетрациклин-резистентных генов: *tetM* – Tn916, Tn5253, Tn5397, Tn5801, Tn6003, Tn2010, Tn6086, Tn6087; *tetO* – Tn5252; *tetS* – Tn6000, Tn916S; *tetQ* – CTnDOT, CTn7853, CTn341; *tetW* – TnB1230 [4]. Ранее было установлено, что аминокислотная последовательность белка TetQ лишь на 40% идентична TetM или TetO, сходство последовательностей которых превышает 75% [22]. Недавно проведенный филогенетический анализ гена *tetM* у стафилококков позволил выделить три группы конъюгативных транспозонов, ассоциированных с *tetM*: группа I – Tn5397; группа II – Tn916 и Tn5801; группа III Tn1545, Tn2009 и Tn5251 [9]. Мозаичные структуры гена *tetM*, полученные в результате рекомбинации *tetM* разных групп, были описаны в ряде работ [1, 15]. Обнаружение *tetS*

в позициях, соответствующих *tetM* в Tn916-подобных элементах широкого круга бактерий подтверждает предположение о том, что конъюгативные транспозоны формируют модули, которые при гомологичной рекомбинации способны к обмену с модулями других элементов [25].

Гены, отвечающие за резистентность к тетрациклину регулируются разными путями [34]. Например, экспрессия гена *tetM* происходит под контролем механизма аттенуации транскрипции [31]. Транскрипция гена *tetQ* является конститутивной, тогда как трансляция генов оперона *tetQ-rteA-rteB* усиливается при действии тетрациклина. Увеличение продукции белка обусловлено механизмом трансляционной аттенуации. Регуляторные белки RteA и RteB конъюгативных транспозонов CTnDOT формируют двухкомпонентную регуляторную систему, которая принимает участие в переносе мобилизуемых интегративных элементов с антибиотикорезистентными детерминантами, таких как NBU1, NBU2, NBU3 (NBU – nonreplicating *Bacteroides unit*), транспозонов Tn4399, Tn4555, Tn4551 и плазмид pIP417, pIP419, pLV22a, pBFTM10 [21]. Коперенос различных структур, как и собственный перенос, стимулируется в 1000-10000 раз тетрациклином. Способность мобилизовать другие элементы и антибиотико-стимулирующий перенос могут объяснить 80% резистентность к тетрациклину и высокую частоту других антибиотикорезистентных генов в *Bacteroides* [30].

За последние два десятилетия в разных географических зонах был отмечен уровень роста резистентности к макролидным антибиотикам среди клинических изолятов стрептококков. Около 40 генов устойчивости к эритромицину (*erm<sup>r</sup>*) из патогенных бактерий были выделены в 21 класс [27]. У стрептококков высокий уровень резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (MLS фенотип бактерий) обеспечивают гены *ermA* и *ermB*, которые кодируют метилтрансферазы, модифицирующие посттрансляционно 23S рРНК. Низкая резистентность бактерий (4–16 г/л) к 14- и 15-членным макролидным антибиотикам (M фенотип бактерий) обеспечивается за счет эффлюкса антибиотиков, который контролируется генами *mef u mel* и индуцируется невысокими концентрациями эритромицина [18]. Гены *mef*-класса включают несколько вариантов [20]. Ген *mefA* (GenBank U70055) из *Streptococcus pyogenes* был описан в 1996 году, а позднее был идентифицирован ген *mefE* (GenBank U83667) в *Streptococcus pneumoniae*. Менее распространенные гены *mef* были

обнаружены в *S. pneumoniae* – *mefI* и в *S. pyogenes* – *mefO*, а также новые аллели *mefB* и *mefG* были описаны в группе В и группе G β-гемолитических стрептококков соответственно. Идентичность генов *mefA* и *mefE* составляет 90%. Однако эти два подкласса *mef* генов переносятся на различных генетических элементах: *mefA* на дефектном неконъюгативном транспозоне Tn1207.1, *mefE* на элементе *mega* (*macrolide efflux genetic assembly*) [10]. Tn1207.1 (7,244 п.н.) содержит 8 *orf* (*open reading frame* – открытая рамка считывания), одна из которых кодирует сайт-специфическую рекомбиназу. *mega* элемент (5532 п.н.) содержит 5 *orf*, но не имеет районов, кодирующих транспозазу или рекомбиназу. Отмечено, что рядом с генами *mef* находится *orf*, именуемая *orf5* в Tn1207.1 и *mel* в *mega* элементе, которая имеет 56% гомологию с геном *msrA* из *Staphylococcus aureus*, кодирующая белок суперсемейства ABC транспортеров, вовлеченный в эффлюкс макролидов. В обоих мобильных элементах *mel*-подобные гомологи, ассоциированные с генами *mefA* и *mefE* имеют до 98% идентичности. В *S. pneumoniae* *mega* элемент может встраиваться в различные сайты на хромосоме или Tn916-подобные генетические элементы, которые формируют новые сложные конъюгативные транспозоны, такие как Tn2009, Tn2010, Tn2017 [4]. Tn1207.1 был обнаружен в *S. pneumoniae* встроенным вовнутрь гена *celB*, а в *S. pyogenes* Tn1207.1 был идентифицирован как интегрированный в конъюгативный транспозон Tn1207.3 или в профаг на хромосоме. Ген *mefI* в *S. pneumoniae* переносится сложным генетическим элементом, названным 5216IQ комплексом (30505 п.н.), состоящим из двух частей. Левая часть (15316 п.н.) формируется из фрагментов известных конъюгативных транспозонов Tn5252 и Tn916 и содержит ген *tetM*. Правая часть комплекса 5216IQ формируется IQ элементом, который содержит гены *mefI* и *catQ* (резистентность к хлорамфениколу). Гомология гена *mefI* с генами *mefA* из Tn1207.1 и *mefE* из *mega* элемента составляет 91,4 и 93,6% соответственно.

Молекулярный анализ антибиотикоустойчивых клинических изолятов *S. pneumoniae* из разных стран показал, что конъюгативные транспозоны Tn1545, Tn3872, Tn5397, Tn6002, Tn6003 играют значительную роль в распространении генов *ermB* и *tetM*. Отмечено, что в Италии и Испании в изолятах *S. pneumoniae* чаще встречаются Tn6002 и Tn3872, а в Японии – Tn917 [6]. Конъюгативный транспозон Tn1545 почти полностью идентичен плазмиде pAM77 из *S. sanguinis* (98% иден-

тичности), кодирует гены резистентности к тетрациклину *tetM*, эритромицину *ermB* и канамицину *aphA-3* [32]. По сравнению с Tn1545 у транспозона Tn917 нет генов резистентности к тетрациклину и канамицину, а его последовательность идентична неконъюгативной плазмиде с множественной резистентностью pAD2 из *Enterococcus faecalis* DS16 [29]. Tn917 (5614 п.н.) содержит 5 *orf*, две из которых кодируют 2 специфических транспозиционных гена *tnpR* (резолваза) и *tnpA* (транспозаза), а также ген *ermB*. Tn917 может встраиваться в *orf9* транспозона Tn916, при этом образуются новые сложные транспозоны, такие как Tn3872 и Tn2008 [11]. В другой группе транспозонов в Tn1545, Tn6002 и Tn6003 ген *ermB* встроен в *orf20* транспозона Tn916. Было выявлено, что в транспозонах Tn1545 и Tn6003 в ген *ermB* встроен небольшой (~4,2 т.п.н) стрептотрицин-стрептомицин-канамицин резистентный кластер (*aadE-sat4-aphA-3*), названный *MAS* (*Macrolide-Aminoglycoside-Streptothricin*) элементом [35]. Этот генный кластер первоначально был описан как часть структуры транспозона Tn5405 из стафилококков, а позднее обнаружен у мультирезистентной плазмиды pRE25, сообщающей резистентность к 12 различным антибиотикам [28]. При секвенировании удалось выявить только одну нуклеотидную замену А → С в гене *sat4 E. coli* и соответственно замену аминокислоты Glu на Gly. Кроме того, был открыт еще один элемент антибиотикоустойчивости у пневмококков, названный омега (*omega*) элементом [7]. В клиническом изоляте *S. pneumoniae* 9409 (Франция, 2002) в районе *orf20* транспозона Tn916 была обнаружена встроенная последовательность, состоящая из гена *aphA-3*, ограниченного 2 транскрипционными омега репрессорами, и гена *ermB*. У стрептококков был охарактеризован новый Tn5253-подобный конъюгативный транспозон Tn1311 (GenBank FN667862), который кроме генов резистентности к эритромицину и канамицину (*ermB*, *aphA-3*) содержал ген устойчивости к хлорамфениколу *cat* [19].

Серьезной клинической проблемой во многих странах Европы и США является увеличение от 20 до 40% ванкомицин-резистентных клинических изолятов энтерококков за последние годы. Гликопептидная резистентность у грамположительных кокков является гетерогенной фенотипической и генотипической [8]. Среди ванкомицин-резистентных энтерококков из французской коллекции госпитальных штаммов, отобранных с 2001 по 2008 годы, большинство (94,8%) составляли *Enterococcus*



*faecium* с генами *vanA* или *vanB* [5]. Штаммы VanA-типа показывают индуцибельную резистентность к высоким концентрациям ванкомицина и умеренно высоким концентрациям тейкопланина. VanB фенотип характеризуется широким уровнем резистентности к ванкомицину и чувствительностью к тейкопланину. Генный кластер *vanA* локализован на транспозоне Tn1546, который часто переносится самотрансмиссибельными плазмидами. Распространение VanB-типа резистентности обычно связывают с распространением конъюгативного транспозона Tn1549, локализованного на плазмиде или хромосоме грамположительных кокков [2]. Оперон *vanB* содержит гены, кодирующие дегидрогеназу, лигазу и дипептидазу, и все эти белки имеют высокую гомологию последовательностей (67-76% идентичности) с соответствующими белками *vanA* оперона, а *vanR<sub>B</sub>S<sub>B</sub>* регуляторные гены, которые кодируют 2-компонентную систему, лишь отдаленно напоминают *vanRS* (34 и 24% идентичности) [12]. Анализ варибельности гена *vanB* привел к идентификации трех субтипов, названных *vanB1*, *vanB2* и *vanB3* [13, 23]. Первоначально, было показано, что генный кластер *vanB1* является частью сложного транспозона (64 т.п.н.), названного Tn1547, который имеет инсерционные последовательности IS16- и IS256-подобных элементов в *E. faecalis* BM4281 [24]. Впоследствии, было установлено, что и в *E. faecium* C68 предполагаемый конъюгативный транспозон (27 т.п.н.), названный Tn5382, содержит *vanB2* генный кластер. Интеграция Tn5382 в хромосому *E. faecium* C68 проходит в районе выше гена *pbp5*. В *E. faecalis* E93/268 и *E. faecium* 654, конъюгативный транспозон Tn1549 (34 т.п.н.) содержащий *vanB2* генный кластер переносится конъюгативными плазмидами rP834 и rP835. При сравнении последовательностей Tn1549 и Tn5382 была выявлена высокая гомология [33].

Интенсивная миграция населения в мировом пространстве в сочетании с активным эволюционным процессом в бактериальных геномах микрофлоры человека создает предпосылки для возникновения новых вариантов мобильных генетических элементов с блоками генов антибиотикорезистентности и их быстрого глобального распространения. Повышение уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов создаёт сложность для борьбы с внутрибольничными инфекциями, которые, как правило, имеют комплексный характер. В связи с этим крайне востребована разработка международных программ по надзору за использованием антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве.

*Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН на 2015–2017 гг., подпрограмма «Молекулярная и клеточная биология», и проекта РФФИ-Урал № 07-04-96027.*

### Список литературы

1. Agersø Y., Pedersen A.G., Aarestrup F.M. Identification of Tn5397-like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene *tet(M)* in enterococci from humans, pigs and poultry // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 57. – P. 832–839.
2. Arthur M., Molinas C. et al. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147 // J. Bacteriol. – 1993. – Vol. 175. – P. 117–127.
3. Arzese A.R., Tomasetig L., Botta G.A. Detection of *tetQ* and *ermF* antibiotic resistance genes in *Prevotella* and *Porphyromonas* isolates from clinical specimens and resident microbiota of humans // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45. – P. 577–582.
4. Bi D., Xu Z., Harrison E. et al. ICEberg: a web-based resource for integrative and conjugative elements found in *Bacteria* // Nucl. Acids Res. – 2012. – Vol. 40. – P. D621–D626.
5. Bourdon N., Fines-Guyon M., Thiolet J.M. et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–08 // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – P. 713–721.
6. Calatayud L., Ardanuy C., Tubau F. et al. Serotype and genotype replacement among macrolide-resistant invasive *Pneumococci* in adults: mechanisms of resistance and association with different transposons // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 1310–1316.
7. Croucher N.J., Harris S.R., Fraser C. et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions // Science. – 2011. – Vol. 331. – P. 430–434.
8. Dahl K.H., Simonsen G.S., Olsvik O., Sundsfjord A. Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 1105–1110.
9. De Vries L.E., Christensen H., Skov R. L. et al. Diversity of the tetracycline resistance gene *tet(M)* and identification of Tn916- and Tn5801-like (Tn6014) transposons in *Staphylococcus aureus* from humans and animals // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 64. – P. 490–500.
10. Del Grosso M., Camilli R., Barbabella G. et al. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 3226–3230.
11. Ding F., Tang P., Hsu M.-H. et al. Genome evolution driven by host adaptations results in a more virulent and antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 // BMC Genomics. – 2009. – Vol. 10. – P. 158.
12. Evers S., Courvalin P. Regulation of VanB-type vancomycin resistance gene expression by the VanS(B)-VanR(B) two-component regulatory system in *Enterococcus faecalis* V583 // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1302–1309.
13. Gold H.S., Unal S., Cercenado E. et al. A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with *vanB*, *vanA*, and *vanC* genes of enterococci // Antimicrob. Agents Chemother. – 1993. – Vol. 37. – P. 1604–1609.
14. Hughes V.M., Datta N. Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era // Nature. – 1983. – Vol. 302. – P. 725–726.
15. Huys G., D'Haene K., Collard J.-M., Swings J. Prevalence and molecular characterization of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food // Appl. Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70. – P. 1555–1562.

16. Jasni A.S., Mullany P., Hussain H., Roberts A.P. Demonstration of conjugative transposon (Tn5397)-mediated horizontal gene transfer between *Clostridium difficile* and *Enterococcus faecalis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – P. 4924–4926.
17. Kazmierczak K.A., Rincon M.T., Patterson A.J. et al. A new tetracycline efflux gene, *tet(40)*, is located in tandem with *tet(O)32/O*, in a human gut firmicute bacterium and in metagenomic library clones // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 4001–4009.
18. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria an update // *Drugs.* – 2010. – V. 69. – P. 1555–1623.
19. Mingoia M., Tili E., Manso E. et al. Heterogeneity of Tn5253-like composite elements in clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – P. 1453–1459.
20. Mingoia M., Morici E., Brenciani A. et al. Genetic basis of the association of resistance genes *mef(I)* (macrolides) and *catQ* (chloramphenicol) in streptococci // *Front Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 747.
21. Nguyen M., Vedantam G. Mobile genetic elements in the genus *Bacteroides*, and their mechanism(s) of dissemination // *Mobile genetic elements.* – 2011. – Vol. 1. – P. 187–196.
22. Nikolich M.P., Shoemaker N.B., Salyers A.A. A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36. – P. 1005–1012.
23. Patel R., Uhl J.R., Kohner P. et al. DNA sequence variation within *vanA*, *vanB*, *vanC-1*, and *vanC-2/3* genes of clinical *Enterococcus* isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 202–205.
24. Quintiliani R.Jr., Courvalin P. Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by the *IS16* and *IS256*-like elements, that confers vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* BM4281 // *Gene.* – 1996. – Vol. 172. – P. 1–8.
25. Roberts A.P., Johannesen P.A., Lyras D. et al. Comparison of Tn5397 from *Clostridium difficile*, Tn916 from *Enterococcus faecalis* and the CW459*tet(M)* element from *Clostridium perfringens* shows that they have similar conjugation regions but different insertion and excision modules // *Microbiology.* – 2001. – Vol. 147. – P. 1243–1251.
26. Roberts A.P., Chandler M., Courvalin P. et al. Revised nomenclature for transposable genetic elements // *Plasmid.* – 2008. – Vol. 60. – P. 167–173.
27. Roberts M.C., Sutcliffe J., Courvalin P. et al. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43. – P. 2823–2830.
28. Schwarz F.V., Perreten V., Teuber M. Sequence of the 50-kb conjugative multiresistance plasmid pRE25 from *Enterococcus faecalis* // *Plasmid.* – 2001. – Vol. 46. – P. 170–187.
29. Shaw J.H., Clewell D.B. Complete nucleotide sequence of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis* // *J. Bacteriol.* – 1985. – Vol. 164. – P. 782–796.
30. Shoemaker N.B., Vlamakis H., Hayes K., Salyers A.A. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2001. – Vol. 67. – P. 561–568.
31. Su Y.A., He P., Clewell D.B. Characterization of the *tet(M)* determinant of Tn916: evidence for regulation by transcription attenuation // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36. – P. 769–778.
32. Trieu-Cuot P., Poyart-Salmeron C., Carlier C., Courvalin P. Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn1545 // *Nucl. Acids Res.* – 1990. – Vol. 18. – P. 3660.
33. Tsvetkova K., Marvaud J.-C., Lambert T. Analysis of the mobilization functions of the vancomycin resistance transposon Tn1549, a member of a new family of conjugative elements // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192. – P. 702–713.
34. Wang Y., Rotman E.R., Shoemaker N.B., Salyers A.A. Translational control of tetracycline resistance and conjugation in the *Bacteroides* conjugative transposon CTnDOT // *J. Bacteriol.* – 2005. – Vol. 187. – P. 2673–2680.
35. Valardo P.E., Montanari M.P., Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – P. 343–353.

## References

- Agersø Y, Pedersen AG, Aarestrup FM (2006) Identification of Tn5397-like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene *tet(M)* in enterococci from humans, pigs and poultry. *J Antimicrob Chemother* 57: 832–839.
- Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P (1993) Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol* 175:117–127.
- Arzese AR, Tomasetig L, Botta GA (2000) Detection of *tetQ* and *ermF* antibiotic resistance genes in *Prevotella* and *Porphyromonas* isolates from clinical specimens and resident microbiota of humans. *J Antimicrob Chemother* 45: 577–582.
- Bi D, Xu Z, Harrison E et al. (2012) ICEberg: a web-based resource for integrative and conjugative elements found in *Bacteria*. *Nucl Acids Res* 40: D621–D626.
- Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM et al. (2011) Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–08. *J Antimicrob Chemother* 66: 713–721.
- Calatayud L, Ardanuy C, Tubau F et al. (2010) Serotype and genotype replacement among macrolide-resistant invasive *Pneumococci* in adults: mechanisms of resistance and association with different transposons. *J Clin Microbiol* 48: 1310–1316.
- Croucher NJ, Harris SR, Fraser C et al. (2011) Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science* 331: 430–434.
- Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord A. (1999) Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1105–1110.
- De Vries LE, Christensen H, Skov RL et al. (2009) Diversity of the tetracycline resistance gene *tet(M)* and identification of Tn916- and Tn5801-like (Tn6014) transposons in *Staphylococcus aureus* from humans and animals. *J Antimicrob Chemother* 64: 490–500.
- Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G et al. (2011) Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3226–3230.
- Ding F, Tang P, Hsu M-H et al. (2009) Genome evolution driven by host adaptations results in a more virulent and antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 14. *BMC Genomics* 10: 158.
- Evers S, Courvalin P (1996) Regulation of VanB-type vancomycin resistance gene expression by the VanS(B)-VanR(B) two-component regulatory system in *Enterococcus faecalis* V583. *J Bacteriol* 178: 1302–1309.
- Gold HS, Unal S, Cercenado E et al. (1993) A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with *vanB*, *vanA*, and *vanC* genes of enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1604–1609.
- Hughes VM, Datta N (1983) Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. *Nature* 302: 725–726.
- Huys G, D'Haene K, Collard J-M, Swings J (2004) Prevalence and molecular characterization of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food. *Appl Environ Microbiol* 70: 1555–1562.
- Jasni AS, Mullany P, Hussain H, Roberts AP (2010) Demonstration of conjugative transposon (Tn5397)-mediated horizontal gene transfer between *Clostridium difficile*

- and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4924–4926.
17. Kazimierczak KA, Rincon MT, Patterson AJ et al. (2008) A new tetracycline efflux gene, *tet(40)*, is located in tandem with *tet(O/32/O)*, in a human gut firmicute bacterium and in metagenomic library clones. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 4001–4009.
18. Li XZ, Nikaido H (2010) Efflux-mediated drug resistance in bacteria an update. *Drugs* 69: 1555–1623.
19. Mingoia M, Tili E, Manso E et al. (2011) Heterogeneity of Tn5253-like composite elements in clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 1453–1459.
20. Mingoia M, Morici E, Brenciani A. et al. (2014) Genetic basis of the association of resistance genes *mef(1)* (macrolides) and *catQ* (chloramphenicol) in streptococci. *Front Microbiol* 5: 747.
21. Nguyen M, Vedantam G (2011) Mobile genetic elements in the genus *Bacteroides*, and their mechanism(s) of dissemination. *Mobile genetic elements 1*: 187–196.
22. Nikolich MP, Shoemaker NB, Salyers AA (1992) A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1005–1012.
23. Patel R, Uhl JR, Kohner P et al. (1998) DNA sequence variation within *vanA*, *vanB*, *vanC-1*, and *vanC-2/3* genes of clinical *Enterococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 202–205.
24. Quintiliani RJr, Courvalin P (1996) Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by the *IS16* and *IS256*-like elements, that confers vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* BM4281. *Gene* 172: 1–8.
25. Roberts AP, Johanesen PA, Lyras D et al. (2001) Comparison of Tn5397 from *Clostridium difficile*, Tn916 from *Enterococcus faecalis* and the CW459tet(M) element from *Clostridium perfringens* shows that they have similar conjugation regions but different insertion and excision modules. *Microbiology* 147: 1243–1251.
26. Roberts AP, Chandler M, Courvalin P et al. (2008) Revised nomenclature for transposable genetic elements. *Plasmid* 60: 167–173.
27. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P et al. (1999) Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2823–2830.
28. Schwarz FV, Perreten V, Teuber M (2001) Sequence of the 50-kb conjugative multiresistance plasmid pRE25 from *Enterococcus faecalis*. *Plasmid* 46: 170–187.
29. Shaw JH, Clewell DB (1985) Complete nucleotide sequence of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. *J Bacteriol* 164: 782–796.
30. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, Salyers AA (2001) Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Appl Environ Microbiol* 67: 561–568.
31. Su YA, He P, Clewell DB (1992) Characterization of the *tet(M)* determinant of Tn916: evidence for regulation by transcription attenuation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 769–778.
32. Trieu-Cuot P, Poyart-Salmeron C, Carlier C, Courvalin P (1990) Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn1545. *Nucl Acids Res* 18: 3660.
33. Tsvetkova K, Marvaud J-C, Lambert T (2010) Analysis of the mobilization functions of the vancomycin resistance transposon Tn1549, a member of a new family of conjugative elements. *J Bacteriol* 192: 702–713.
34. Wang Y, Rotman ER, Shoemaker NB, Salyers AA (2005) Translational control of tetracycline resistance and conjugation in the *Bacteroides* conjugative transposon CTnDOT. *J Bacteriol* 187: 2673–2680.
35. Valardo PE, Montanari MP, Giovanetti E (2009) Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 343–353.

#### Рецензенты:

Карпунина Т.И., д.б.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь;

Маслов Ю.Н., д.м.н., заведующий микробиологической лабораторией ЦНИЛ ПГМУ, профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.