

## 항생제내성기전

이연희

서울여자대학교 자연과학대학 환경생명과학부  
한국과학재단 항생제내성균주은행

### 자연내성과 획득 내성이란 무엇인가?

세균의 항생제에 대한 내성은 크게 자연내성(intrinsic resistance)과 획득내성(acquired resistance)으로 나뉜다. 1) 자연내성은 균속(genus) 혹은 균종(species)에 따라 특이하며, 항생제의 범위는 자연내성에 의해서 결정된다. 그 예로, 벡코마이신은 그람양성세균에 대해서는 항균력이 강하지만, 그람음성세균에 대한 항균력은 없는데, 이는 벡코마이신의 분자가 크고, 소수성(hydrophobic)이어서 그람음성세균의 외막을 투과할 수 없기 때문이다. 2) 획득내성은 세균의 염색체 유전자 변이(mutation)나, 프라즈미드(plasmid) 혹은 트랜스포존(transposon)에 매개되는 내성 유전자의 획득에 의해서 생기며, 일부 균주만이 갖게 된다. 그 예로 *Enterococcus faecalis* 대부분은 벡코마이신에 감수성이지만, 일부 균주는 *vanA* 혹은 *vanB* 유전자를 획득하여 벡코마이신에 내성을 가지게 된다.

### 내성 유전자는 어디에 위치하며 어떻게 전달되나?

내성 유전자는 염색체(chromosome) 혹은 프라즈미드(plasmid)에 존재한다. 염색체(chromosomal) DNA는 안정적인데 반하여, 프라즈미드(plasmid) DNA는 균 종내 혹은 균 종간 심지어는 균 속간을 손쉽게 이동할 수 있다. 또한 프라즈미드는 여러 가지 내성 유전자를 동시에 지닐 수 있기 때문에, 여러 가지 항생제에 대한 내성을 한번에 전달할 수 있다. 내성 유전자의 전달 방법은 접합(conjugation), 형질도입(transduction: bacteriophage에 의한 내성 유전자 전달), 전환(transformation, 균종 간 DNA의 직접 전달) 등 다양하다. 이 중 접합은 가장 흔한 내성전달 기전이며(35), 그 매개체는 프라즈미드(10,19) 혹은 트랜스포존(36) 등이 있다. 트랜스포존은 내성 유전자를 지니고 세균 사이를 자유롭게 건너다니기 때문에 'conjugative transposon' 혹은 'jumping gene'이라고도 불리운다.

### 항생제에 의해 내성이 증가하는가?

일부 세균은 항생제에 노출되면 항생제에 대한 내성 정도가 강해지며, 이를 유도(induction)라 한다. 세균의 내성은 유도성에 따라서 구성형(constitutive)과 유도성(inducible)으로 나눌 수 있다. Enterobacter는 그 대표적인 예이다. Enterobacter는 *E. coli*와 유사한 염색체성 AmpC형 beta-lactamase를 생성한다(5). 그러나 *E. coli*에서 이 효소 생성량은 작고, 항생제 자극에 의

해서 유도되지 않으므로, 이 세균은 새로운 내성 유전자를 획득하지 않는 한 ampicillin과 cephalosporin에 감수성이다. 이에 반해서 Enterobacter는 ampicillin이나 cephalosporin에 노출되면 유도에 의해서 beta-lactamase를 다량 생성하게 되어 이들 항생제에 내성을 가지게 된다(27). 한편 이들 항생제에 노출된 Enterobacter 중 일부 균주는 염색체 유전자의 변이에 의해서 탈억제(derepressed) 균주가 된다. 탈억제 균주는 항생제 자극과는 상관없이 beta-lactamase를 지속적으로 다량 생성하므로, 역시 이들 항생제에 내성이 있다. 즉, 염색체 변이가 없는 Enterobacter는 ampicillin과 협범위(narrow-spectrum) cephalosporin에 유도성 내성이며, 탈억제 변이주는 구성형 내성이다(32).

### 항생제 내성은 어떻게 발생하는가?

세균이 항생제에 내성을 가지게 되는 이유는 a)효소에 의한 항생제의 불활성화(inactivation), b)표적 물질(target site)의 변화, c)세포막의 항생제 투과성 변화(permeability), d)세포 외로의 항생제 유출(efflux) 등 다양한 기전이 있다. 세균은 이들 중 한 가지 또는 여러 가지 복합적으로 작용하여 항생제에 내성을 가지게 된다.

#### a. 효소에 의한 항생제의 불활성화

beta-lactamase가 그 대표적인 예이다(3,5,27,32). beta-lactamase는 beta-lactam환을 가수분해하여 이 구조에 의하여 항균력을 발휘하는 약제를 불활성화한다. 그러나 세균이 beta-lactamase를 생성한다 하여 모든 beta-lactam 항생제에 내성이 되는 것은 아니다 (Table 1). 그 예로 beta-lactamase를 생성하는 *Staphylococcus aureus*는 이 효소가 분해하는 penicillin, ampicillin, piperacillin 등에는 내성이 있지만, 이 효소에 안정한 methicillin, oxacillin, nafcillin 등에는 감수성이다(8). 이는 beta-lactamase의 종류에 따라서 가수분해 할 수 있는 기질(항생제)의 범위가 다르기 때문이다. Aminoglycoside를 불활성화하는 효소에는 aminoglycoside acetyltransferase, aminoglycoside phosphotransferase, aminoglycoside adenytransferase 등이 있다(6,28). Enterococcus는 저농도의 aminoglycoside에 자연내성을 가지고 있으며 이것은 세포막의 특성 때문에 이 항생제가 세포 내로 투과되는 양이 적기 때문이다. Aminoglycoside를 penicillin, vancomycin 등과 병합해서 사용하면 이 세균의

Table 1. Classification of beta-lactamases

Bush-Jacoby-Medeiros group	1989 Bush group	Richmond-Sykes class	Mitsubishi-Inoue type	Molecular class	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
						CA <sup>1</sup>	EDTA	
1	1	Ia, Ib, Id	CSase	C	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes from gram-negative bacterie : MIR-1
2a	2a	not included	PCase V	A	penicilins	+	-	Penicillinases from gram-positive bacteria
2b	2b	III	PCase I	A	Penicillins, cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2c	2b'	No included except K1 in class IV	CXase	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monoactams	+	-	TEM-3 to TEM26, SHV-2 to SHV,6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	not included	not included	not included	A	Penicillins	+	-	TEM30 to TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	V	PCase II, PCase III	D	Penicillins, cloxacillin	+	-	OXA-1 to OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	2e	Ic	CXase	A	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	no included	not included	not included	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	-	-	NMC-A from Enterobacter cloaceae, Sme-1 from <i>Serratia marcescens</i>
3	3	not included	not included	B	Most beta-lactams, including carbapenems	-	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> . CerA from <i>Bacterioides fragilis</i>
4	4	not included	not included	ND	Penicillins		?	Penicillinase from <i>Pseudomonas cepacia</i>

<sup>1</sup> CA, clavulanic acid.

치료에 좋은 효과를 볼 수 있는데, 이는 penicillin이나 vancomycin 이 aminoglycoside의 세포 내로의 침투를 도와주기 때문이다. 이 병합요법은 Enterococcus에 의한 패혈증 등 중증 감염증의 치료에 널리 사용되어 왔다. 그러나 최근 분리되는 Enterococcus 중에는 이 병합요법에 내성인 세균이 많은데, 이는 이들 내성세균이 aminoglycoside 변형효소(aminoglycoside modifying enzyme)를 생성함으로써 고농도의 aminoglycoside에 내성을 가지게 되었기 때문이다(29). 한편, chloramphenicol acetyltransferase는 chloramphenicol을 불활성화하며, Enterobacteriaceae

와 *Haemophilus influenzae*는 흔히 이 효소의 생성에 의하여 chloramphenicol에 내성이 된다.

#### b. 표적 물질의 변화

항생제가 결합하는 표적 단백질의 변화시키거나, 표적 단백질을 과량 생성하여 내성을 획득하는 세균도 있다. *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 등 그람양성 세균 중에는 이 기전에 의해서 beta-lactam 항생제에 대한 내성을 획득하는 경우가 많다. beta-lactam 계열 항생제의 표적은 penicillin-binding

protein(PBP)이다. *S. aureus*는 beta-lactam 항생제와의 친화도가 낮은 새로운 PBP(PBP2')를 생성해서 methicillin에 내성을 가지게 되며 이 유전자를 mec이라고 한다. *S. pneumoniae*는 기존의 PBP 변성에 의해서 beta-lactam 항생제에 대한 내성을 획득한다(26,37). *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae 등 그람음성 세균 중에도 이러한 기전에 의해서 beta-lactam 항생제에 대한 내성을 획득한 세균이 있다(33,34). Vancomycin-내성 Enterococcus (VRE) 또한 표적 물질의 변성에 의하여 vancomycin에 대한 내성을 획득하는 예이다. Vancomycin은 peptidoglycan 전구체의 N-terminal D-Ala-D-Ala와 결합하여서 PBP가 이 부위에 결합하지 못하게 한다. 이 결과 세균은 peptidoglycan 중합에 의한 세포벽 합성을 하지 못하게 된다. 그러나 VRE의 N-terminal은 D-Ala-D-Lac 등으로 변화되어서 vancomycin과의 친화도가 1/1,000 이하로 감소되며, 이로 인해 vancomycin에 대한 내성을 획득하는 것으로 알려져 있다. 퀴놀론의 표적부위인 DNA gyrase와 topoisomerase IV의 돌연변이로 퀴놀론 결합이 이루어지지 못해 내성이 발생하게 된다.

### c. 세포막의 항생제 투과성 변화

Porin은 세포 외막에 존재하는 단백질로 그람 음성세균에만 존재한다. Porin은 영양물질을 받아들이고, 대사산물을 내 보내는 통로로 대부분의 항생제는 이 구조를 통해서 세포 내로 들어간다(9,11,13,21). *E. coli*의 외막에는 여러 종류의 porin이 있지만, 항생제는 주로 OmpF와 OmpC를 투과한다. 항생제의 porin 투과도는 항생제 분자의 전하(charge), 소수성(hydrophobicity) 및 분자량에 따라 결정된다. 음성 전하의 분자는 양성 혹은 양성 전하의 분자에 비하여 porin을 통과하는 속도가 느리다. 또한 소수성 분자는 친수성(hydrophilic) 분자에 비해서, 분자량이 큰 항생제는 분자량이 작은 항생제에 비해서 porin을 잘 투과하지 못한다. Methicillin은 소수성이기 때문에 porin을 잘 투과하지 못하며, 따라서 그람음성 세균에 대한 항균력이 없다. 큰 측쇄(side chain)를 갖고 있는 mezlocillin, piperacillin, cefoperazone 등은 분자량이 커서 porin을 잘 투과하지 못한다. Imipenem은 양성 전하를 갖고 있고, 친수성이며 분자량이 299 dalton으로 비교적 작기 때문에 beta-lactam 항생제 중 porin 구조를 가장 잘 투과한다. 다른 그람음성세균도 *E. coli*와 유사한 porin을 갖고 있다. 그러나 *P. aeruginosa*의 porin의 경우는 다르다. 연구에 따르면 imipenem에 감수성인 *P. aeruginosa*의 외막에는 D2 단백질이 있지만, imipenem 내성인 세균에는 D2 단백질이 없으며, 그 외의 단백질에는 차이가 없다. 따라서 *P. aeruginosa*에서는 D2 단백질이 imipenem을 특이적으로 통과시키는 것으로 생각된다. 이와 같이 그람 음성 균에서는 porin이 항생제 감수성에 많은 영향을 미치며, porin이 소실 혹은 변화되면 항생제에 대한 내성 정도가 높아지게 된다. 그러나 porin이 완전히 없는 세균은 영양물질을 받

아들일 수 없기 때문에 존재할 수 없으며, 소량의 porin만 있어도 항생제는 이를 투과하므로, porin의 소실만으로 항생제에 고도 내성이 되기는 어렵다(38). 다만 다른 내성기전과 상승적으로 작용하여서 내성 정도를 높일 수는 있다. beta-lactam 이외의 항생제 역시 porin을 통해서 세포 내로 들어간다. Enterobacteriaceae와 *Haemophilus influenzae*는 흔히 효소 생성에 의하여 chloramphenicol에 대한 내성을 획득하지만, porin 구조의 소실에 의해서도 내성이 될 수 있다(41). Aminoglycoside와 quinolone 등에 대한 내성도 porin 구조의 소실에 의해서 획득하는 것으로 알려졌다.

### d. 세포외로의 항생제 유출

세포 내로 유입된 항생제를 능동적으로 세포 외로 유출하는 세균도 있다. 이 내성 기전은 리보솜의 단백질 생성을 저해하는 tetracycline이나 macrolide에 내성인 세균과 DNA gyrase의 활성을 억제하는 quinolone에 내성인 세균에서 볼 수 있다. *P. aeruginosa* 세포 외막의 OprK 단백질은 세포 내의 독성 성분을 세포 외로 유출하는 기능을 가지고 있으며, 이 단백질을 다량 발현하는 변이주는 유출에 의해서 ciprofloxacin, nalidixic acid, tetracycline, chloramphenicol 등 여러 항생제에 내성을 가지게 된다. 이와 같이 능동적인 유출에 의해서 여러 가지 항생제에 대한 내성을 획득하는 기전은 다제내성 펌프(multidrug resistance pump, MDR)라 불린다. MDR 펌프는 *S. aureus* 등의 그람양성 세균, *E. coli*, *P. aeruginosa* 등 그람음성 세균 뿐 아니라, 진균인 *Candida albicans*, 원충인 *Plasmodium falciparum* 등도 가지고 있다(1,16,17,18,20,23). *S. aureus*의 MDR 펌프로는 NorA, QacA, QacB 등이 알려져 있다(24,42). QacA 단백을 다량 발현하는 균주는 chlorhexidine에, NorA를 다량 발현하는 균주는 quinolone에 내성이다. *E. coli*의 MDR 펌프로는 EmrAB 등이 알려졌는데, 이 단백질을 다량 발현하는 균주는 nalidixic acid와 thiolactomycin에 내성이다(16).

*S. aureus*는 폐렴(특히 원내폐렴), 피부 및 연조직 감염, 균혈증 등을 일으키는 그람양성 구균으로, 가장 흔한 병원균 중의 하나이다. Staphylococcus에 의한 감염증에  $\beta$ -lactamase에 안정한 penicillin이 일차적으로 사용되었으나 1990년대 *S. aureus*의 35-66%가 methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)로 밝혀지면서 glycopeptide인 vancomycin의 사용이 증가되고 있다.

그러나 최근 다른 그람 양성 구균의 하나인 Enterococci균종에서 vancomycin에 대한 내성을 나타내는 vancomycin-resistant enterococci(VRE)가 발견되었으며, National Nosocomial Infections Surveillance(NNIS)의 자료에 의하면 미국에서 원내 VRE 발생률이 0.3%(1989년)에서 7.9%(1993년)으로 20배 이상 증가된 것으로 밝혀졌다. VRE에 대한 많은 연구에 의해 VRE의 내성 유전자가 다른 그람양성 구균으로 전이될 수 있다는 가능성이 논의되어 오던 중 실제로 1996년 이후 일본과 미국, 프

랑스에서 vancomycin에 중간정도의 내성을 나타내는 vancomycin intermediate resistant *S. aureus*(VISA)균이 발견되어 더욱 충격을 주고 있다. 단 VRE와 VISA의 van-comycin에 대한 내성 기전은 별개로 밝혀져 VRE의 vancomycin 내성이 *S. aureus*로 전달되지는 않는다(2,12,15,31). VISA는 VRE와 같이 다른 여러 항생제에도 내성을 보였다(multiple agents resistant). VISA의 발생은 몇몇 균종이 현재 사용중인 항생제의 다용으로 완전한 저항성을 획득할 것이라는 가능성을 시사함과 동시에 VISA균에 감염된 환자를 위한 새로운 항생제의 부재로 심각성을 더하고 있다.

### 항생제 내성 기전 검색 방법

세균의 내성 여부를 알아내기 위해서는 NCCLS에서 권장하고 있는 broth dilution method, agar dilution method와 E-test를 사용하고 있다. 내성 기전을 알아내기 위해서는 ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase)의 경우는 double disk synergy test (DDS)로, 투과도와 배출정도를 측정하기 위해서는 세포 내로 이동된 각각의 항생제 양을 측정하며, 변형 효소의 활성을 측정한다. 또한 내성 관련 단백질에 결합하는 항체를 이용한 검색 방법(7), 기존의 broth dilution을 이용한 기기 이용 방법(25) 등이 개발되고 있다. 특히 최근에는 내성 관련 유전자의 존재를 PCR을 이용하여 검출하고 있다. 여기에는 real time PCR(14,40), multiplex-PCR(30), random amplified polymorphic DNA PCR (22), PCR-ribotyping(4) 등이 있다. 각각의 방법은 나름대로의 장단점을 가지고 있으나 아직 임상에서 실용화되지는 못하고 있다. 하지만 멀지 않은 장래에 감염 균을 신속하게 동정하는 동시에 감염 균의 내성을 동시에 측정할 수 있는 방법이 개발되리라 예상하고 있다.

### 참고문헌

- Albertson, G.D., M. Niimi, R.D. Cannon, and H.F. Jenkinson. 1996. Multiple efflux mechanisms are involved in *Candida albicans* fluconazole resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 2835-2841.
- Ambr, O., P.E. Reynolds, and C.A. Arias. 2002. D-Ala:D-Ala ligase gene flanking the vanC cluster: Evidence for presence of three ligase genes in vancomycin-resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 95-100.
- Bauernfeind, A., S. Wagner, R. Jungwirth, I. Schneider, and D. Meyer. 1997. A novel class C beta-lactamase (FOX-2) in *Escherichia coli* conferring resistance to cephamycins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 2041-2046.
- Bidet, P., V. Lalande, B. Salauze, B. Burghoffer, V. Avesani, M. Delme, A. Rossier, F. Barbut, and J. Petit. 2000. Comparison of PCR-ribotyping, arbitrarily primed PCR, and pulsed-field gel electrophoresis for typing *Clostridium difficile*. *J. Clin. Microbiol.* 38, 2484-2487.
- Bonnet, R., C. Chanal, E. Ageron, D. Sirot, C. De Champs, P. Grimont, and J. Sirot. 2002. Inducible AmpC beta-lactamase of a new member Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 3316-3319.
- Boxtel, R.A.J. and J.A.M. Klundert. 1998. Expression of the *Pseudomonas aeruginosa* gentamicin resistance gene aacC3 in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 3173-3178.
- Cavassini, M., A. Wenger, K. Jaton, D.S. Blanc, and J. Bille. 1999. Evaluation of MRSA-screen, a simple anti-PBP 2a slide latex agglutination kit, for rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1591-1594.
- Chanal-Clariss C., D. Sirot, L. Bret, P. Chatron, R. Labia, and J. Sirot. 1997. Novel extended-spectrum TEM-type beta-lactamase from an *Escherichia coli* isolate resistant to ceftazidime and susceptible to cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 715-716.
- Charrel, R.N., J.M. Pages, P. De Micco, and M. Mallea. 1996. Prevalence of outer membrane porin alteration in beta-lactam-antibiotic-resistant *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 2854-2858.
- Cloekaert A., S. Baucheron, G. Flaujac, S. Schwarz, C. Kehrenberg, J. Martel, and E. Chaslus-Dancla. 2000. Plasmid-mediated florfenicol resistance encoded by the *floR* gene in *Escherichia coli* isolated from cattle. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 2858-2860.
- Crowley, B., V.J. Bened, and A. Domnech-Snchez. 2002. Expression of SHV-2 beta-lactamase and of reduced amounts of OmpK36 Porin in *Klebsiella pneumoniae* results in increased resistance to cephalosporins and carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 3679-3682.
- Cui, L., H. Murakami, K. Kuwahara-Arai, H. Hanaki, and K. Hiramatsu. 2000. Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 2276-2285.
- Domnech-Snchez, A., S. Hernandez-Alls, L. Martinez-Martnez, V.J. Bened, and S. Albert. 1999. Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: Its role in  $\beta$ -Lactam antibiotic resistance. *J. Bacteriol.* 181, 2726-2732.
- Fang, Y., W. Wu, J.L. Pepper, J.L. Larsen, S.A.E. Marras, E.A. Nelson, W.B. Epperson, and J. Christopher-Hennings. 2002. Comparison of real-time, quantitative PCR with molecular beacons to nested PCR and culture methods for detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in bovine fecal samples. *J. Clin. Microbiol.* 40, 287-291.
- Finan, J.E., G.L. Archer, M.J. Pucci, and M.W. Climo. 2001. Role of penicillin-binding protein 4 in expression of vancomycin resistance among clinical isolates of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 3070-3075.
- Furukawa, H., J.T. Tsay, S. Jackowski, Y. Takamura, and C.O. Rock. 1993. Thiolactomycin resistance in *Escherichia coli* is associated with the multidrug resistance efflux pump encoded

- by *emrAB*. *J. Bacteriol.* 175, 3723-3729.
17. Gotoh, N., H. Tsujimoto, K. Poole, J. Yamagishi, and T. Nishino. 1995. The outer membrane protein OprM of *Pseudomonas aeruginosa* is encoded by *oprK* of the *mexA-mexB-oprK* multidrug resistance operon. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2567-2569.
  18. Hamzehpour, M.M., J.C. Pechere, P. Plesiat, and T. Kohler. 1995. OprK and OprM define two genetically distinct multidrug efflux systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2392-2396.
  19. Horii, T., Y. Arakawa, M. Ohta, S. Ichiyama, R. Wacharotayankun, and N. Kato. 1987. Plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad-spectrum beta-lactams, including moxalactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 984-990.
  20. Kaatz, G.W., S.M. Seo, L. O'Brien, M. Wahiduzzaman, and T.J. Foster. 2000. Evidence for the existence of a multidrug efflux transporter distinct from NorA in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1404-1406.
  21. Kartmann, B., S. Stengler, and M. Niederweis. 1999. Porins in the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.* 181, 6543-6546.
  22. Knox, C.L. and P. Timms. 1998. Comparison of PCR, nested PCR, and random amplified polymorphic DNA PCR for detection and typing of *Ureaplasma urealyticum* in specimens from pregnant women. *J. Clin. Microbiol.* 36, 3032-3039.
  23. Mazzariol A., Y. Tokue, T.M. Kanegawa, G. Cornaglia, and H. Nikaido. 2001. High-level fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* overproduce multidrug efflux protein AcrA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 647a.
  24. Mitchell, B.A., M.H. Brown, and R.A. Skurray. 1998. QacA multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*: Comparative analysis of resistance to diamidines, biguanidines, and guanilylhydrazones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 475-477.
  25. Moland, E.S., C.C. Sanders, and K.S. Thomson. 1998. Can results obtained with commercially available MicroScan Microdilution Panels serve as an indicator of beta-lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with hidden resistance to expanded spectrum cephalosporins and aztreonam? *J. Clin. Microbiol.* 36, 2575-2579.
  26. Nagai, K., T.A. Davies, M.R. Jacobs, and P.C. Appelbaum. 2002. Effects of amino acid alterations in penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP affinities of penicillin, ampicillin, amoxicillin, cefditoren, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant *Pneumococci*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1273-1280.
  27. Nelson, E.C. and B.G. Elisha. 1999. Molecular basis of AmpC hyperproduction in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 957-959.
  28. Noguchi, N., A. Emura, H. Matsuyama, K. O'Hara, M. Sasatsu, and M. Kono. 1995. Nucleotide sequence and characterization of erythromycin resistance determinant that encodes macrolide 2'-phosphotransferase I in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2359-2363.
  29. Olesky, M., M. Hobbs, and R.A. Nicholas. 2002. Identification and analysis of amino acid mutations in porin IB that mediate intermediate-level resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 2811-2820.
  30. Prez-Prez, F.J. and N.D. Hanson. 2002. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* 40, 2153-2162.
  31. Peschel, A., C. Vuong, M. Otto, and F. Gtz. 2000. The D-alanine residues of *Staphylococcus aureus* teichoic acids alter the susceptibility to vancomycin and the activity of autolytic enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 2845-2847.
  32. Petrosino, J.F., A.R. Pendleton, J.H. Weiner, and S.M. Rosenberg. 2002. Chromosomal system for studying AmpC-mediated beta-lactam resistance mutation in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1535-1539.
  33. Pfeifle, D., E. Janas, and B. Wiedemann. 2000. Role of penicillin-binding proteins in the initiation of the AmpC beta-lactamase expression in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 169-172.
  34. Philippon, A., G. Arlet, and G.A. Jacoby. 2002. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1-11.
  35. Riedl, S., K. Ohlsen, G. Werner, W. Witte, and Jrg Hacker. 2000. Impact of flavophospholipol and vancomycin on conjugational transfer of vancomycin resistance plasmids. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 3189-3192.
  36. Simjee, S., D.G. White, P.F. McDermott, D.D. Wagner, M.J. Zervos, S.M. Donabedian, L.L. English, J.R. Hayes, and R.D. Walker. 2002. Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary tract infections: Evidence of gene exchange between human and animal Enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 40, 4659-4665.
  37. Smith, A.M. and K.P. Klugman. 1998. Alterations in PBP 1A essential for high-level penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 1329-1333.
  38. Ulmke, C., J. Kreth, J.W. Lengeler, W. Welte, and K. Schmid. 1999. Site-directed mutagenesis of loop L3 of sucrose porin ScrY leads to changes in substrate selectivity. *J. Bacteriol.* 181, 1920-1923.
  39. Woodford, N., L. Tysall, C. Auckland, M.W. Stockdale, A.J. Lawson, R.A. Walker, and D.M. Livermore. 2002. Detection of oxazolidinone-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains by real-time PCR and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Clin. Microbiol.* 40, 4298-4300.
  40. Xiong, L., P. Kloss, S. Douthwaite, N.M. Andersen, S. Swaney, D.L. Shinabarger, and A.S. Mankin. 2002. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J. Bacteriol.* 182, 5325-5331.
  41. Yigit, H., G.J. Anderson, J.W. Biddle, C.D. Steward, J.K. Rasheed, L.L. Valera, J.E. McGowan Jr., and F.C. Tenover.

2002. Carbapenem resistance in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* is associated with decreased expression of OmpF and OmpC porin analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 3817-3822.
42. Yu, J., L. Grinius, and D.C. Hooper. 2002. NorA functions as a multidrug efflux protein in both cytoplasmic membrane vesicles and reconstituted proteoliposomes. *J. Bacteriol.* 184, 1370-1377.



## 이 연 회

- 1976-1980 서울대학교 자연과학대학 미생물학과 학사
- 1980-1982 서울대학교 대학원 미생물학과 석사
- 1984-1988 University of California, Los Angeles, Dept. Chem. & Biochem. 박사
- 1988-1989 University of California, Los Angeles, Dept. Chem. & Biochem. Post Doctor
- 1989-1990 서울대학교 분자미생물센터 Post Doctor
- 1990-현재 서울여자대학교 자연과학대학 환경생명과학부 교수
- 1999-현재 한국과학재단 지정 항생제내성균주은행 책임자