

السياقات والتحديات لاستعمال المضادات الحيوية الجديدة CONTEXTS AND CHALLENGES FOR THE USE OF NEW ANTIBIOTICS

الجهود التي شرحت في الفصلين الخامس عشر والسادس عشر، لتحديد هوية وتقييم الأهداف الجزيئية والخلوية الجديدة للمضادات الحيوية لإيجاد تراكيب جزيئية في الأصناف الأدوية المضادة للجراثيم الجديدة، سيتم تناولها في سياق البكتيريا المُمرضة المقاومة - للدواء؛ إضافة إلى العدوى الناشئة الجديدة. الأعمار الزمنية المفيدة للمضادات الحيوية الحالية والمستقبلية سوف تعتمد على سرعة تطوُّر المقاومة ومن ثمَّ على أنماط استعمال المضادات الحيوية، ليس كمعالجات للإنسان فحسب ولكن كذلك في تربية الحيوانات الداجنة، الزراعة، والبستنة. ما لم يتم دعم البنى التحتية للصحة العامة والمراقبة العالمية وتُطبَّق نظم رصد البكتيريا المُمرضة قبل اختيار المضادات الحيوية فإننا سنهدر فرصة الاستغلال الأقصى لفعالية المضادات الحيوية.

في عصر ما قبل المضاد الحيوي، بعض من ١٠٠ عام مضى، كانت العدوى البكتيرية هي الأسباب الثلاثة الرئيسة للموت في الولايات المتحدة: الدرن (السل)، الالتهاب الرئوي وعدوى الجهاز الهضمي (وينزيل وإدموند Wenzel and Edmond, 2000) قدرت بنحو ٣٠٪ من الوفيات، وكان متوسط العمر المتوقع للإنسان هو ٤٧ عاماً (كوهين Cohen, 2000). أما في نهاية القرن العشرين وفي العالم المتقدم فلم يتبق سوى عدوى الجهاز التنفسي السفلي من ضمن أهم عشرة أسباب للوفيات. ويتحدد أكثر، في الثمانية عقود الممتدة من ١٩٠٠ - ١٩٨٠م، كانت وفيات الأمراض المعدية في العالم المتقدم قد هبطت من ٧٩٧/١٠٠٠,٠٠٠ إلى ٣٦/١٠٠٠,٠٠٠؛ وذلك نتيجة تحسين الصحة العامة وأثر المعالجات المضادة للجراثيم. ولكن شهدت الخمسة عشر عاماً من ١٩٨١ - ١٩٩٥م ارتفاعاً في معدلات الوفيات من تلك ٣٦/١٠٠٠,٠٠٠ إلى ٦٣/١٠٠٠,٠٠٠ (ارتفع متوسط العمر إلى ٧٦ عاماً)، مما يعكس التغييرات في أنماط الأمراض المعدية (كوهين Cohen, 2000). لم يكن للعالم النامي مثل قصة النجاح هذه، مع ١٣ مليون حالات وفيات متعلقة بالأمراض المعدية في ١٩٩٨م، تقريباً ربع مجموع حالات الوفيات العالمية. والأمراض البكتيرية الكبيرة - الالتهاب الرئوي، والسل، والأمراض الإسهالية - ما تزال سائدة في العالم النامي.

شروع الاستعمال غير المرشد للمضادات الحيوية له عواقب على مقاومة المضادات الحيوية

بالإضافة إلى الأمثلة التي أدرجت أعلاه وفي مكان آخر في هذا الكتاب، حذر وينزيل وإدموند (Wenzel and Edmond, 2000) بأن الدراسات الوبائية أشارت إلى أن معدل حدوث الالتهاب الرئوي المكوراتي العنقودي (pneumococcal pneumonia) ارتفع في الأطفال الصغار، في خلال فترة ١٥-عاماً انتهت في ١٩٩٨م في غرب فيرجينيا، من ٢١/١٠٠,٠٠٠ إلى ٤٥/١٠٠,٠٠٠. وهذه الزيادة لم تكن محصورة فقط على السكان من الأطفال. فمجموعة المسنين، البالغة من العمر من ٧٠ - ٧٩ عاماً، كذلك شاهدت أكثر من ضعف معدل الحدوث، من ١٥/١٠٠,٠٠٠ إلى ٣٩/١٠٠,٠٠٠. علاوة على أن المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري (human immunodeficiency virus) ذوي الالتهاب الرئة الغزوي (invasive pneumonia) كان معدل الوفيات لديهم أعلى بثمانية - أضعاف تقريباً إذا كانت المكورة الرئوية مقاومة للبسيلين، مُعززة التفاعلات المميتة بين الممرضات الجديدة والقديمة. ولاحظ وينزيل وإدموند (Wenzel and Edmond) كذلك بأن للعدوى المستشفوية (nosocomial infections) لمجرى الدم معدلات وفيات عالية ٢١٪: في العدوى المكوراتية العنقودية السالبة للكواغيبوالاز (سالبة للمخثر) (coagulase negative)، ٢٥٪ في عدوى المكورة العنقودية الذهبية، و ٢٥٪ في العدوى المكوراتية البرازية. معدلات الحدوث العالية لمقاومة المضاد الحيوي في هذه الممرضات الثلاث المميتة (مع ٨٠٪ منها مقاومة للمثسيلين، ٣٠٪ مقاومة للمثسيلين، و ٢٠٪ مقاومة للفانكوميسين، بالترتيب) شاركت في تقليل الخيارات المتاحة للعلاج والنتائج السيئة. ومن ضمن سكان الولايات المتحدة البالغ ٢٧٥ مليون نسمة، هناك ١٦ مليون وصفة و ٣٢ مليون كيلوجرام من المضادات الحيوية (وينزيل وإدموند (Wenzel, and. Edmond, 2000) وُصفت سنوياً. وفي ١٩٩٢م، ١٨٪ من جميع الوصفات المضادة للبكتيريا في الولايات المتحدة كانت لعدوى الجهاز التنفسي. وأحد النتائج كان الضغط الانتقائي (selective pressure) القوي في المكورة العقدية المقاومة - للدواء.

لقد وُصف البشر مؤخراً بالقوة الأعظم تأثيراً على التطور في العالم (بالومبي (Palumbi, 2001)، مع تغييرات دراماتيكية في بيئة العالم والمحيط الحيوي العالمي كنتيجة للأنشطة والتدخلات البشرية. التغييرات التطورية السريعة التي يحدثها تشمل الضغوط لنقل مقاومة المضاد الحيوي نادرة الحدوث في الجمهرات البكتيرية الطبيعية إلى انتشار - عالٍ والاكْتساب السريع لسمات مقاومة جديدة. يبين الجدول (١.١) في الفصل الأول السنة الأولى لنشر المضادات الحيوية التي قد كانت لها الأهمية الكبرى في معالجة الإنسان في السنوات السبعين الماضية وتواريخ اكتشاف المقاومة السريرية المعتدة، تمتد من ١ - ٣ سنوات قصيرة للعديد من أجيال بيتا - لكتامز إلى ٥ سنوات للتراسيكلين إلى ٣٠ + للفانكوميسين. في حين أن أطنان هائلة من إنتاج المضاد الحيوي من المحتمل أن للإنسان دور رئيس في إشعال فتيلة الآلة النشوئية للمقاومة الجرثومية الوراثية، ولاحظ بالومبي ضغط تطوري ناتج عن الاستخدام الواسع النطاق

للمضادات الحيوية في الوقاية في تربية المواشي، تقدر من ٢٥٪ إلى ٥٠٪ من جميع إنتاج المضادات الحيوية. وقد أضاف لذلك الجرعات الناقصة وفشل المرضى في إكمال دورات العلاج كعوامل تُسرّع بتطور المقاومة فضلاً عن التقرير (نايكويست وآخرون 1998) بأن ما يصل إلى ثلث وصفات المضادات الحيوية التي كتبها أطباء الأطفال في الولايات المتحدة هي لأمراض الطفولة الفيروسية حيث لم يكن هناك استجابة مضادة بكتيرية ممكنة ميكانيكياً. بالومبي ذكر عدة طرق لكبح وتيرة تطور المقاومة للمضادات الحيوية وتقع هذه الطرق تحت ثلاثة اتجاهات: (١) تنقيص التفاوت في السمة المتعلقة - باللياقة، (٢) الحد من الاختيار الاتجاهي (directional selection) (٣) تنقيص وراثية السمة المتعلقة - باللياقة (fitness-related trait). وفي الفئة الأولى أوصى بالمعالجة التوليفية (combination therapy) (مثال، سلفوناميد - تراميثوبريم) والمراقبة المباشرة بواسطة النظام الطبي لضمان الجرعات الكاملة، كما هو المعيار في العلاج المتعدد للدرن. وللحد من الاختيار الاتجاهي، جادل بالمبي بأن تفاوت اختيار المضادات الحيوية، الحد من التعرض للاختيار (مثال، حجب الأدوية - الملاذ الأخير مثل الفانكوميسين من الاستخدام العام)، وتجنب المضادات الحيوية واسعة - المدى سوف يبطئ التطور الميكروبي. ونتناول العديد من هذه المسائل أدناه، وتشمل المناقشة حول تواليف ودورات (rotations) المضادات الحيوية، وخطأ استعمال مناظرات فانكوميسين في التغذية الحيوانية، والمسئولية عن الاستخدام الواسع النطاق للكيفالوسبورينات الآمنة جداً، والواسعة - المدى.

المُمرضات متعددة المقاومة للدواء والتحديات للمعالجة المضادة للبكتيريا

الأمراض البكتيرية الناشئة

من بين التحديات في تدبير العدوى البكتيرية هي تفشي الأمراض العدوائية الجديدة وظهور مشاكل في البكتيريا المطاعمة المعروفة والبكتيريا المُمرضة عن طريق اكتساب محددات مقاومة جديدة. تقرير الأكاديمية الوطنية للعلوم (National Academy of Sciences)، "الأمراض الناشئة والمعاد - نشوئها" "Emerging and Re-emerging diseases": التهديدات الميكروبية العالمية في التسعينيات (Global Microbial Threats in the 1990s) سردت الأمراض المعدية التي أصبحت معروفة منذ ١٩٧٣ م (ديفيس وليديربيرج 2000). والأمراض البكتيرية في تلك الفئة مقبسة في الجدول (١٧،١) وتشمل أشكال متلازمة الصدمة السمية (toxic shock syndrome) من المكورة العنقودية الذهبية، لجيونيليا نوموفيليا (*legionella pneumophila*)، واللولبية البوابية (*Helicobacter pylori*) المسببة للقرحة - المعوية. في عالم السفر الدولي وتغيير مكان العيش، تنشأ أمراض جديدة. حالما يتم تحديد هويتها، معظمها تعالج في الوقت الحالي بالمضادات الحيوية القائمة، ولكن هذا سوف يبدأ الطريق المتسارع لنشوء المقاومة للدواء. ومرافقة لذلك للأمراض الفيروسية الجديدة الناشئة قد لا تتوفر لها علاجات. لاحظ كوهين (Cohen, 2000) بأن التغييرات في

الأنماط المجتمعية تسهم في تغيير أنماط المرض المعدى، مع الزيادة الهائلة في أعداد المرضى منقوصي المناعة الناجمة من عمليات زراعة الأعضاء ووباء فيروس نقص المناعة البشري. وهذا يسمح لمُمرضات من الدرجة-الثانية (مثال، المكورات المعوية والزائفة الزنجارية) لتسبب المرض المهدد - للحياة. ظهور المراكز الضخمة السكانية، مع ١٠ - ٢٠ مليون نسمة في المدن الكبيرة بدون النظافة والمرافق الصحية الكافية، قد وُصف بأنه قبلة موقوتة لظهور أمراض معدية جديدة (جاريت 1995, Garrett). ومن المرجح بأن تنفثى الأمراض التي تنتقل عن طريق الغذاء؛ بسبب توفر الأطعمة الجاهزة للأكل والوجبات خارج المنزل. وسيرد في الأقسام التالية انتقال المُمرضات الحيوانية مثل السالمونيلا المعوية ضرب تيفيميوريم (*Salmonell enterica serovar Typhimurium DT104*) والإشريكية القولونية *E.coli* O157:H7 خلال منتجات اللحم الملوثة.

الجدول (١٧،١). الأمراض البكتيرية الجديدة منذ ١٩٧٣م.

| السنة | العامل | ملاحظة |
|-------|---|--|
| ١٩٧٧م | ليجيونيلا نوموفيليا <i>Legionella pneumophila</i> | مرض الحاربين القدماء legionnaire's disease |
| ١٩٧٧م | العطيفة الصائمة <i>Campylobacter jejuni</i> | مرض معوي، منتشر عالمياً |
| ١٩٨١م | سلالات المكورة العنقودية الذهبية المنتجة للسم | متلازمة الصدمة السمية |
| ١٩٨٢م | بوريليا بروجدورفيرى <i>Borrelia burgdorferi</i> | مرض لايم Lyme disease |
| ١٩٨٣م | المولبية البوابية <i>Helicobacter pylori</i> | مرض قرحة المعدة |
| ١٩٨٩م | إهرليشيا تشافينسز <i>Ehrlichia chafeensis</i> | مرض إريلكيوسز البشري Human ehrlichiosis |
| ١٩٩٢م | الضمة الكوليرية O139 <i>Vibrio cholerae</i> | سلالة جديدة، الكوليرا الويائية |
| ١٩٩٢م | بارتونيلا هينسيلي <i>Bartonell henselae</i> | مرض خدش-الهر الورم (cat-scratch disease) الوعائي العصوي (bacillary angiomatosis) |

البكتيريا المُمرضة المقاومة للدواء في القرن الحادي والعشرون

ظهور المُمرضات البكتيرية الجديدة ترافقها زيادة في الممرضات المعروفة التي اكتسبت ترسانة من المقاومة للأدوية. بعض الفاشيات الحديثة من البكتيريا المقاومة - للدواء وبعض المسائل لإستراتيجيات التحكم بالمضادات الحيوي أثرت أدناه. وقد ذكر، كوهين (Cohen, 2000) كذلك العداوى التالية المكتسبة من المستشفى كمفتاح للتحديات في المعالجة في العقود الأولى من هذا القرن (الجدول ١٧.٢).

MRSA و VRSa

لقد كانت المكورة العنقودية المقاومة للمثيلين (MRSA) ممرض بكتيري مسبب للمشكلات في المستشفى منذ انتشارها الواسع النطاق في السبعينيات (هيراماتسو وآخرون 2001, Hiramatsu et al.). وتسلسل مجين سلالة MRSA

(كورودا وآخرون 2001، Kuroda *et al.*) (انظر الفصل السابع) قد أثبت بأن جزيرة المقاومة المضاد الحيوي حوالي ٢١ إلى 67 kb، SCC_{mec} تنتج النمط الظاهري. وقد تطور SCC على مر أربعة عقود منذ اكتشاف MRSA لأول مرة في ١٩٦١م ليستولي على جينات إضافية مقاومة للمضادات الحيوية على البلازميدات المجدولة ويوفر المقاومة المتعددة- للمضاد الحيوي (هيراماتسو وآخرون 2001، Hiramatsu *et al.*). وتطور سلالات MRSA- التمهيدية (pre-MRSA strains) إلى مقاومة ميثيسيلين كاملة غالباً ما تشمل طفرة القامع (الكابح) (MecI repressor) أو تسلسل DNA المشغل لينزع قمع (derepress) انتساخ PBP2A (البروتين المرتبط بالبنسيلين 2A) ترانسبيدياز (الفصل العاشر)، الذي له مثل الانجذاب المنخفض للمثيسيلين وبيتالاكتامز الأخرى وإشباع PBP2A بواسطة البنسيلين لا يمكن تحقيقه عند التراكم السريرية للدواء.

التطور الأكثر خطورة هو ظهور سلالات المكورة العنقودية الذهبية المقاومة لفانكوميسين (VRSA). وكانت سلالات MRSA عزلت في ١٩٩٦م في اليابان والتي كانت أيضاً غير المستجيبة للمعالجة بالفانكوميسين (انظر هيراماتسو 1998، Hiramatsu *et al.*). وتلا ذلك، فقد تم عزل سلالات VRSA أخرى من العديد من البلدان (هيراماتسو وآخرون 2001، Hiramatsu *et al.*)، مما يشير إلى الانتشار العالمي. وقد تم وصف تسلسل مجين سلالة Mu50 VRSA (كورودا وآخرون 2001، Kuroda *et al.*)، ولكن الآلية الصحيحة للمقاومة لم تحدد بعد. وهي ليست آلية مقاومة المكورات المعوية - للفانكوميسين (VRE) ذات الخمس - جينات المعيارية (المذكورة في الفصل العاشر)، حيث تنتج نهايات بيتيدوغليكان D-Ala-D-Lactate ذات الانجذاب المنخفض لفانكوميسين. وبدلاً من ذلك، يبدو بأن سلالات VRSA تطور (تنتج) جدار خلية سميك ويعاير كميات عالية من فانكوميسين عن طريق توفير مواضع ربط إضافية للدواء (ديفيس 1994، Davies).

الجدول (٢، ١٧). البكتيريا المسببة للمشكلات المستندة على - المستشفى والمجتمع.

| | |
|-------------------------------|---|
| العدوى المكتسبة - من المستشفى | المكورة العنقودية الذهبية المقاومة للمثيسيلين المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين المكورات العنقودية المقاومة للفانكوميسين البكتيريا السالبة - لغرام المقاومة للكيفالوسبورين |
| العدوى المكتسبة - من المجتمع | المكورات الرئوية المتعددة المقاومة - للدواء السالمونيلا المتعددة المقاومة - للدواء الشيغيلا المتعددة المقاومة - للدواء النيسيريوات المقاومة - للفلوروكوينولون الدرن المتعدد المقاومة - للدواء |

لا يوجد علاجات جيدة لسلاسل المكورة العنقودية الذهبية التي هي كلا MRSA و VRSA في النمط الظاهري. لاحظ هيراماتسو وآخرون Hiramatsu et al, 2001، بأن MRSA قد تصبح النبيت النهائي في البشر. "من الواضح بأن MRSA تغلبت على جميع المضادات الحيوية المتوفرة وفرضت نفسها بمُمرض المستشفى النهائي. وبافتراض المرونة الوراثية التي ظهرت في الماضي، فمن الواضح كذلك بأنها سوف تكتسب مقاومة لأي مضادات حيوية جديدة تُطوّرت في المستقبل". واختتموا بأن الطريق الوحيد للأمام هو إجراءات أفضل للتحكم - بالعدوى في المستشفى.

الإشريكية القولونية المُمرضة

عداوى الجهاز البولي المكتسبة - من المجتمع عادة تسببها الإشريكية القولونية المُمرضة البولية (uropathogenic *E. coli*)، والتي تنتقل من استعمار ظهاريات الجهاز الهضمي (GI epithelia) إلى القناة البولية مع إظهار جزئيات الالتصاق بالسطح (انظر الفصل التاسع) الضرورية للالتصاق إلى الظهاريات البولية (uroepithelium). والاستعمال واسع النطاق لتوليفة ترايبيثوبريم - سلفاميثوكسازول في الولايات المتحدة ربما تكون قد أحدثت مستويات مسببة للمشكلات من المقاومة السريرية (ماجنييس وآخرون Magnés et al., 2001، ستام Stamm, 2001)، مع تناسب في الكائنات التي تصل مقاومتها ٢٠٪. وقد أُنذر بذلك بواسطة ٣٠٪ إلى ٥٠٪ مقاومة في أجزاء من أوروبا، إسرائيل، وبنغلاديش (ستام Stamm, 2001). نشأت الفاشيات في النساء في كاليفورنيا، ميشيغن، ومينيسوتا من نسيلة (clone) واحدة (مانجيس وآخرون Manges et al., 2001)، مما يدل على الانتشار الواسع النطاق للسلسلة الفوقية، ربما خلال مصادر الغذاء الملوثة. والاختيار للمعالجة التالية لعداوى الإشريكية القولونية المُمرضة البولية والتي تعد كذلك مقاومة للينيسيلينات والكيفالوسبورينات الفموي إضافة إلى تتراسيكلين، الذي منح عن طريق بلازميد واحد (ساهم وآخرون Sahm et al., 2001، ستام Stamm, 2001)، وتبقى فلوروكوينولونات، ولكن ربما سوف يتفادى بواسطة التقارير عن سلالات الإشريكية القولونية المقاومة - للفلوروكوينولونات في عداوى الجهاز البولي.

ويحتمل بأن عناصر متعدّدة تكون متورطة في هذه المقاومة، وتشمل الاستعمال الواسع النطاق لتوليفة - الدوائين لعدد من السنين واستعمالها الحديث كعامل ترقية لالتهاب الرئة المستحث بالمتكيسة الرئوية الجوّجية (*Pneumocystis carinii*) في المرضى منقوصي المناعة. استعمال ترايبيثوبريم - سلفاميثوكسازول في غذاء الحيوانات يبدو من المحتمل كذلك بأنه قد أنشأ مستودعات مقاومة - الدواء المُمرضة من الإشريكية القولونية في الحيوانات. لقد تم التحقق من بقاء محددات مقاومة الدواء في سياق سلفوناميد - ترايبيثوبريم في المملكة المتحدة حيث وضعت تقييدات على التوليفة في ١٩٩٥م وتلاها التحول إلى ترايبيثوبريم وحده. وانخفضت الوصفات من ٣٢٠,٠٠٠ في السنة إلى ٧٧,٠٠٠ في السنة بين ١٩٩١ و ١٩٩٩م (إيني وآخرون Enne et al., 2001). وفي ١٩٩٩م كان معدل انتشار مقاومة السلفوناميس في العزلات السريرية في الممارسة العامة في المملكة المتحدة نحو ٤٦٪، مقارنة

بـ ٤٠٪ في ١٩٩١م، مع اكتساب جينات لدائي هيدروبيمترويت سينثيتاز غير الحساس - للدواء (drug-insensitive dihydropteroate synthase) (الفصل السادس)، على العناصر المتنقلة كسبب. إنه ليس من الواضح بعد ما إذا كان وقت إضافي سوف يؤدي إلى النقص شيوع المقاومة أو ما إذا كان الانتشار الواسع النطاق للمقاومة في عديد من السياقات الوراثية للإشريكية القولونية سوف يجعل من الصعب استبدال المحددات. إيني وآخرون 2001، Enne et al.، لاحظوا استمرار بيع ٨٠ طن في السنة من سلفوناميد تراييميثوبريم في إذا الحيوانات للعام ١٩٩٨م كخزان لصيانة السلالات المقاومة.

هذا يتناقض مع انخفاض مقاومة الإريثروميسين في المكورة العقدية القيحية (*Streptococcus pyogenes*) في فنلندا (سيبالا وآخرون 1997، Seppala et al.)، ولكن في الآونة الأخيرة كانت تلك النسيالات (clones) قد تطوّرت من المكورة العقدية القيحية، وليست متعدّدة المقاومة - للدواء، وربما لم يكن لديها الوقت الكافي لتصبح بالكامل الأمثل للبقاء على قيد الحياة.

السالمونيلا الضرب المصلي تيفيميورم DT104 (*Salmonell serovar Typhimurium DT104*)

لقد انتشرت سالمونيلا الضرب المصلي تيفيميورم DT104 بشكل كبير كمُمرض متعدد المقاومة - للدواء في المرضى في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية (ثريلفول 2000، Threlfall). وهذه السلالة قد اكتشفت لأول مرة في النوارس في الثمانينيات، وأصبحت واسعة التوزيع في المواشي في المملكة المتحدة في أوائل التسعينيات، وانتشرت في البشر من خلال السلسلة الغذائية. وقد تورطت في العدوى البشرية في جميع أنحاء الإتحاد الأوروبي، كندا، والولايات المتحدة. وهذا المرض عادة مقاومة للأمبسيلين، كلورامفينيكول، ستربتوميسين، سلفوناميدات وتتراسيكلين، عن طريق كاسيت الجين الذي يحتوي على الجينات التي ترمز ANT(3'')-1a aminoglycoside nucleotidyltransferase وال CARB-2(PSE-1) بيتالاكتاماز الذي يحيط بالجينات - المقاومة لكلورامفينيكول أسيتيل ترانسفيراز وتتراسيكلين (بريجز وفراتاميكو 1999، Briggs and Fratamico). وأفاد بالعزلات ذات المقاومة الإضافية لتراييميثوبريم (الطفرة لثنائي هيدروفوليت ريدكتاز المقاومة - للدواء) وسبروفلوكساسين (طفرات Asp87 في الوحدة الفرعية GyrB) للسلالات DT104 (انظر ثريلفول 2000، Threlfall) (الشكل ١٧.١)، مما يجعل هذه السلالات مشكلة بشكل خاص مع كامل ترسنتها المقاومة للمضاد الحيوي. ولم يستجب أربعة من ١١ مريضاً منومين يمثل هذه العدوى في الدنمارك في ١٩٩٨م للسبروفلوكساسين، مع وفيتان (مولباك وآخرون 1999، Molbak et al.). وهذه الحالة تعدّ رمزاً لمقاومة الدواء في المُمْرضات الحيوانية المنشأ، حيث استخدام الأدوية المضادة البكتيرية في الماشية وعلف (غذاء) الحيوانات يضمن العمر القصير لاستعمال المضاد الحيوي في البشر. ولقد لاحظ ثريلفول 2000، Threlfall، بأن اكتساب المقاومة للسبروفلوكساسين في عدوى الضرب المصلي تيفيميورم DT104 في البشر في المملكة المتحدة تبع الترخيص لتظير

سيروفلوكساسين، إنتيروفلوكساسين (enterofloxacin)، للاستخدام البيطري في أواخر ١٩٩٣م، حيث اكتسب استعمال واسع معامل توكية بيطري. وقد أشار بأن إنتيروفلوكساسين قد ووفق عليه بواسطة إدارة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة للاستخدام في الخنازير والماشية. وهذا ربما يُنذر بانتشار المقاومة للفلوروكيونولون لهذا المُمرض في البشر في الولايات المتحدة ودعا علناً وبكل قوة من أجل نهج مختلف لكل من المسح والترخيص لمناظرات للفئات المتقدمة للحياة من المضادات الحيوية للبشر. وقد تم تحديد التسلسل الجيني لاثنين الضرب المصلي لسالمونيلا إنتيريكا: للضرب المصلي تيفيموريم LT2 (مك ليلاند وآخرون 2001، McLelland *et al.*) وللضرب المصلي تيفيموريم CT18 (بارخيل وآخرون 2001، Parkhill *et al.*)، تسبب السابقة التهاب المعدة والأمعاء (gastroenteritis)، والأخيرة تسبب حمى التيفويد (typhoid fever).

| | |
|---------------|---------------|
| أميسيلين | ترايميثوبريم |
| كلورامفينيكول | تتراسيكلين |
| ستربتوميسين | كاناميسين |
| سلفوناميد | سيروفلوكساسين |

الشكل (١٧، ١). الأنماط الظاهرية للمقاومة - المتعددة للمضادات الحيوية لسالمونيلا إنتيريكا الضرب المصلي تيفيموريم DT104.

العواقب الطبية لاستخدام المضادات الحيوية في الزراعة

بينما تعدُّ المستشفيات بوضوح ميادين خصبة لانقضاء البكتيريا الممرضة المقاومة - للمضادات الحيوية، الميدان التكميلي الذي قد فهم على مدى عقود هو استخدام المضادات الحيوية في الغذاء الحيواني لتعزيز النمو والوقاية من الأمراض المعدية (انظر ويتي 1998، Witte). وانتشار الجينات المقاومة على الترانسبوزونات والبلازميدات (ديفيس وليديربيرج 2000، Davis and Lederberg، ليفي ١٩٩٨) يعني أن علف الحيوانات هو مستودعات مهمة لنقل المُمرضات الحيوانية المنشأ على النحو المفصل أعلاه لانتشار السالمونيلا المتعددة - المقاومة الضرب المصلي تيفيموريم DT104 في منتجات اللحوم وسلالات الإشريكية القولونية المقاومة - لسلفوناميد - ترايميثوبريم. ثلاثة أمثلة أخرى تعمل على تعميم النقطة. ويتناول الأول نظير مضاد غليكوبيبتيد الحيوي فانكوميسين، أفوبارسين (avoparcin)، الذي يستعمل بشكل واسع في الأعلاف الحيوانية. في ١٩٩٤م، يقدر بنحو ١,٠٠٠ من أفوبارسين (٢٤,٠٠٠ كجم) الذي استخدم في الدنمارك كوسيط زراعي كفانكوميسين (٢٤ كجم) في المعالجات في الإنسان. النوع نفسه من الخمس-جينات *vanRSIIAX* (الفصل العاشر) المقاومة لأفوبارسين تحدث في الحيوانات ويمكن أنت تنتقل عن طريق الحيوانات. وفي أستراليا في ١٩٩٢ إلى ١٩٩٦م كان هناك ١,٠٠٠ أضعاف مماثلة لزيادة استعمال أفوبارسين في مزارع

الحيوانات مقارنة باستعمال فانكوميسين لأمراض البشر (ويتتي 1998). وتبدو هذه سياسة محفوفة بالمخاطر للغاية والتي تضمن عملياً انتقاء والمحافظة على المقاومة ولاسيما إلى صنف تبقي من المضادات الحيوية المنقذة للحياة. وفي الواقع، الاتحاد الأوروبي ماضي في حظر استخدام أفوبارسين في علف الحيوانات.

وبالنسبة للعداوى المكوراثية البرازية المهددة - للحياة التي هي بذلك مقاومة للفانكوميسين، توليفة بريستيناميسين (الفصل الرابع) فقد تمت مؤخراً الموافقة عليها. وهذه هي أعضاء من عائلة ستربتوجرامين، وظهرت المقاومة على الفور في بعض المرضى في ألمانيا (انظر ويتتي 1998)، مما يعكس على الأرجح وجود مخزن مهم للجينات المقاومة في الحيوانات؛ بسبب ٢٠ سنة من الاستخدام المسبق من ستربتوجرامين فيرجينياميسين ذا العلاقة (الفصل الحادي عشر) في الأعلاف الحيوانية. استخدام الأصناف المهمة من المضادات الحيوية البشرية، أو المضادات الحيوية البشرية المحتملة، في الأعلاف الحيوانية يمكن أن يضع قيوداً شديدة على حياتها العمرية اللاحقة وفائدة هذا الصنف في المعالجات في الإنسان. كما أنها تؤثر سلباً على المستقبل.

المثال الثالث ينشأ من استعمال فلوروكوينولون في التوقية ضد المرض العدوائي (١٢٠ طناً في الحيوانات، ٨٠٠ طن في الإنسان سنوياً) في صناعة الدواجن (فالكو وكينيدي 2001، Falkow and Kennedy)، جونت وبيدوك (Gaunt and Piddock, 1996)، التي إنتقت السلالات المقاومة - فلوروكوينولون من العظيمة الصائمية (*Campylobacter jejuni*). الانتقالات من الحيوانات هي المصدر المشتبه للمرض الإسهالي في الإنسان الذي سببته العظيمة الصائمية (٢.٤ مليون حالة في الولايات المتحدة سنوياً (إنجبرج وآخرون 2001، Engberg et al.))، موازياً مرض السالمونيلا المقاومة - لفلوروكوينولون. وقبل استعمال كوينولونات في مزارع الدواجن، مثل هذه العظيمة المقاومة - للدواء لم تكن تشاهد في الإنسان بدون التعرض المسبق للفلوروكوينولون (جونت وبيدوك 1996، Gaunt and Piddock)، ويتتي (Witte, 1998). ولكن من ١٩٩١ إلى ١٩٩٨م ارتفعت مقاومة سيروفلوكساسين في العظيمة من ٠ إلى ١٣.٦٪ (كوهين 2000، Cohen).

وهذه ليست بالضبط مشكلة جديدة. فقد أوصت لجنة سوان (Swann Committee) في المملكة المتحدة في ١٩٦٩م بوضوح بأن المضادات الحيوية التي تستخدم في معالجة الإنسان لا يمكن استخدامها كمسرعات للنمو في الحيوانات. وهذه التوصيات تشمل أصناف الأدوية، وليس فقط الجزئيات المحددة، وإلا فتغرات أفوبارسين/فانكوميسين يحصل لها إعادة مستمرة للصياغة. ورشة عمل منظمة الصحة العالمية بعد ٢٨ عاماً اللاحقة في ١٩٩٧م كررت هذه التوصيات بالقوة (انظر ويتتي 1998). والاستنتاجات لم تكن جديدة، ولكن ثلاثة عقود من الضرر تلت. ولم يحسم الوضع بعد في العالم المتقدم، ويتبين ذلك من موافقة إدارة الغذاء والدواء لاستخدام إنتيروفلوكساسين (enterofloxacin) في علف الحيوانات، كما ذكر سابقاً. وبالفعل، فائتين من التقارير قد ظهرت مؤخراً في الولايات

المتحدة عن السالمونيلا والمكورات البرازية المقاومة للمضاد الحيوي التي نقلتها - للأغذية (ماك دونالد وآخرون McDonald et al., 2001، وايت وآخرون White et al., 2001)، جنباً إلى جنب مع الافتتاحية الأذعة لرئيس تحرير مجلة نيو إنجلاند للطب (*the New England Journal OF medicine*) (جورباتش Gorbach, 2001) بعنوان "استخدام مضادات المكروبات في العلف الحيواني - حان الوقت للتوقف" "Antimicrobial Use in Animal Feed-Time to Stop".

وبما أن المقاومة للمضادات الحيوية تبدو بوضوح مشكلة عالمية، وعدم وجود سياسات في العالم النامي، الذي يعدُّ مسئول عن ٢٥٪ من إنتاج اللحوم في العالم، هو واقعياً إشكالية. السياسة لتجنب أي جرعات تحت العلاجية (subtherapeutic doses) من العوامل المضادة للمكروبات (والتخلي عن ٤ إلى ٥٪ من التحسن في وزن الجسم التي يوفرها الدواء) يبدو أنه الطريق الأكثر حكمة وعقلانية لضمان أن يكون هناك مضادات حيوية باقية للعداوى البكتيرية المهددة - للحياة في الإنسان (مثال، انظر فالكو وكينيدي Falkow and Kennedy, 2001). وأخيراً، تذهب المشكلة أدنى من تربية الحيوانات، بل هي أيضاً في ممارسة الزراعة والبستنة حيث كميات كبيرة من المضادات الحيوية البشرية، وإن كانت قديمة، يتم رشها في البيئة. ففي الولايات المتحدة في ١٩٩٦م، تم رش ٣٠٠,٠٠٠ طن من سترتوميسين وأوكسيتتراسيكلين على التفاح والكمثرى كتقوية ضد العداوى (ورشة عمل NAS عن الأمراض المعدية الناشئة) (NAS workshop on Emerging Infectious Diseases) (ديفيس وليديربيرج Davis and Lederberg, 2000).

الكيفالوسبورينات : النجاح الواسع النطاق يؤدي إلى فرط نمو

الكائنات المقاومة المحتملة المُمرضة

من المتفق عليه أن استخدام المضاد الحيوي سوف يولد المقاومة في جمهرة البكتيريا، كما درس على نحو متسع خلال هذا الكتاب. الاستعمال الواسع النطاق للكيفالوسبورينات، كالأكثر وصفاً، أماناً، وكمضادات حيوية واسعة - المدى، ربما ويشكل متناقض قد ساهمت ليس فقط ظهور الكائنات المقاومة-لبيتالكتام ولكن أيضاً في انتقاء، تكاثر، وفرط النمو لعدد من المكروبات المشكلة (دانسر Dancer, 2001). تنتقي المعالجة بالكيفالوسبورين فرط النمو لكلا المكروبات المطاعمة مثل المكورات العنقودية السالبة - لكوأجيوليز، الزائفة الزنجارية، ومختلف المكورات المعوية فضلاً عن المُمرضات الأكثر عدوائية، مثل المطثية العسيرة (*Clostridium difficile*)، MRSA، المكورات العقديّة المقاومة - للبتسيلين، والأشكال المتعددة - المقاومة من الإشريكية القولونية والسالمونيلا.

في المستشفيات حيث الكيفالوسبورينات تعدُّ الأدوية الرئيسة التي تعطى للتقوية المضادة للبكتيريا قبل الجراحة، قد يكتسب المرضى المكورات العنقودية السالبة - لكوأجيوليز (دانسر Dancer, 2001) خلال ساعات من الدخول. وهذه البكتيريا المقاومة - للمثسيلين تتكاثر على وفي داخل المرضى الذين يتلقون علاجاً بالكيفالوسبورينات

وهي عداوى سائدة في المرضى بالقناطر والبدلات الاصطناعية. وتناظرياً، فاستعمال الكيفالوسبورينات في المستشفى يصاحبه فرط نمو وانتعاش الزائفة الزنجارية، مع انخفاض الحساسية الفطري للبيتالكتامات. وبإمكانهم أن يتظفروا في وجه المعالجة المستمرة لمقاومة الاكتام. وذكرنا في الفصل السابع بأن فرط نمو المكورات البرازية يصاحب استخدام الكيفالوسبورين؛ لأنهم يستعمرون مواضع القناة الهضمية التي كانت مأهولة بسكان البكتيريا الحساسة - للدواء، والآن أبيدت بواسطة المضادات الحيوية. وتنطبق الحجة نفسها على المطثية العسيرة، العامل المسبب للإسهال المصاحب - للمضاد الحيوي، بوصف البكتيريا تستولي على المحارِبِ المحتملة مسبقاً بواسطة الكائنات الحساسة - للدواء. ولاحظ (دانسر 2001, Dancer) بأن فرط نمو المطثية العسيرة قد أدى إلى فرض القيود على استعمال الكيفالوسبورينات في بعض السكان المسنين وهذا الاستخدام الواسع النطاق للكيفالوسبورينات في الثمانينيات قد لعب دوراً مهماً في نشوء وانتشار MRSA في مستشفيات لندن وفي طوكيو إضافة إلى انتقاء سلالات الإشريكية القولونية وإنتيروباكتري كلواكي (*Enterobacter cloacae*) مع العديد من المتغيرات الطفرية من بيتالكتامات المرزّة - بالبلازميد. وإحتتم بالملاحظة: "يبدو أنه من غير المرجح، بأننا سوف نشهد الزيادة الغزيرة للكائنات المتعددة - المقاومة إذا لم تكن الكيفالوسبورينات قد قُدمت. وذلك لأن القليل من العوامل القائمة قدمت مثل النشاط الواسع - المدى، ومثل السُميّة المنخفضة، وبذلك لم تكن مقررّة عالمياً. ومجموعة أكبر من المضادات الحيوية قد استخدمت، وتشر الانتقاء المحتمل".

هذه ليست سوى خصائص كان المرء أرادها من البداية لمضادات حيوية جديدة ويشير الحذر الواضح بأن الآن وفي المستقبل، حتى مع وجود المضادات الحيوية الأكثر واعدة، الاستخدام المنخفض للمضادات الحيوية، القسري خلال تثقيف الأطباء والمرضى، وبصرامة يتبع المبادئ التوجيهية الممارسة ولن يعزز فقط الحياة المقيدة للمضاد الحيوي المحدد ولكن أيضاً الانخفاض في معدلات فرط نمو المكروبات ذات القدرات الطبيعية والمكتسبة للمقاومة. وكلما زاد تواتر السلالات المقاومة - للمضاد الحيوي، الأبطأ سيكون إعادة إنشاء السلالات الحساسة كنيبت غالب على انسحاب المضاد الحيوي (ليفى 2001, Levy).

الإستراتيجيات للتحكم في مقاومة الدواء المضاد للمكروبات

على مدى السنوات القليلة الماضية كانت هناك زيادة في فهم الحاجة لوضع سياسات المضادات الحيوية المنقحة للتحكم في مقاومة المضاد الحيوي (جولد 1999, Gould، كونين 1997, Kunin، ليفى 1992, Levy، مكجوان وتينوفر 1997, McGowan and Tenover، شليز وآخرون 1997a, 1997b, Shlaes et al.). وقد تضمن هذا كل من النهج السريرية والوبائية لتقييم الطرق الرئيسة وأسباب ظهور وانتشار مقاومة المضادات الميكروبية في كائنات المستشفى وفي مجالات المجتمع، مع التقدير لديناميكيات المجتمع (شليز وآخرون 1997a, Shlaes et al.) التي تجادل للمبادئ الأربعة من الجدول (١٧.٣).

توصيات الاستعمال الأمثل تحتاج إلى دمج جميع الملاحظات الواردة في هذا الفصل وربما تشير نحو الأدوية الضيقة - المدى بدلاً من الواسعة - المدى لمعالجة العدوى البكتيرية. وللقيام بذلك بشكل فعال سوف يتطلب الانتقال من المعالجة التجريبي (empiric therapy) الحالي حيث العوامل المسببة غير المعروفة حتى يوم أو يومين بعد بدء العلاج. وفي المستقبل القريب سوف يوفر اختبار تفاعل سلسلة حافز البلمرة - الوقت الحقيقي المتعدد (multiplexed real-time PCR analysis) التشخيص النهائي للبكتيريا الممرضة وجردها من الجينات المقاومة المعروفة وتوفر خياراً أمثل للمضادات الحيوية الضيقة - المدى مع التقليل من خطر حث المقاومة في النبيت البكتيري للمريض.

الجدول (١٧,٣). التوجيهات لتمديد العمر المفيد للأدوية المضادة للميكروبية.

| |
|---|
| ١- الاستعمال الأمثل لجميع الأدوية المضادة للبكتيرية. |
| ٢- التخلص الانتقائي، التحكم، أو تقييد أصناف من العوامل المضادة للبكتيرية. |
| ٣- استعمال الأدوية المضادة للبكتيرية في أنماط التناوب أو التدوير. |
| ٤- استعمال المعالجة المضادة للبكتيرية التوليفية لإبطاء ظهور المقاومة. |

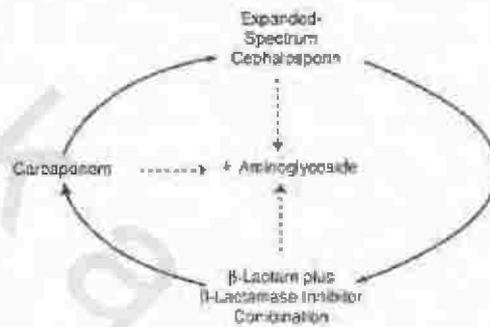
بالإذن من (شليز وآخرون 1997a, Shlaes et al.).

التخلص الانتقائي وتوصية التحكم تتطلب بأن يغير المرضى والأطباء أنماط الوصفة الطبية والتوقعات نحو التوازن الأكثر فعالية بين حاجة المريض الفردية مع متطلبات الصحة العامة التي تنشأ من عبء المضادات الحيوية في البيئة. مرة أخرى، وهذا سيتعين بأن يقترن أفضل كثير مع التشخيص في الوقت الحقيقي للممرض لتوجيه إستراتيجيات المعالجة، بما في ذلك المسببات الفيروسية مقابل البكتيرية في عدوى الجهاز التنفسي.

التوصية لتدوير المضادات الحيوية، وبالتحديد في أوضاع المستشفى، هو جزء من إستراتيجية التحكم بالعدوى ومسح الممرض. لخص جولد (Gould, 1999) الخطة لتدوير المضاد الحيوي في وحدات الإنتان (sepsis) (الشكل ١٧,٢). خط العلاج الأول سوف يبدأ بواحد من فئات بيتا لكتام الثلاثة الرئيسة، على سبيل المثال، بيتا لكتام زائد مشبط لاكتاميز (مثال، توليفة الأموكسيسيلين - كلافولينيت). وبعد شهرين من شأن الوحدة التدوير إلى مضادات كاربابنيم الحيوية كعلاج خط أمامي. وعند نهاية الشهرين القادمين، الجيل الثالث - أو الرابع (الممتد - المدى أو أعلى) من الكيفالوسبورين سوف يصبح اختيار الخط - الأمامي. وبعد ذلك، بالإمكان العودة لاختيار الدورة التوليفية الأولية، مكتملاً اجتياز الثلاثة - أدوية في فترة ٦- أشهر.

وتوصية العلاج - التوليفي، حيث يستعمل اثنان من الأدوية في نفس الوقت للتقليل من احتمالية الطفرة للمقاومة الهامة سريرياً، وتتمثل في الخطة المشار إليها أعلاه بواسطة توليفة أموكسيسيلين - كلافولينيت. وهي في الممارسة في توليفة سلفوناميد - ترايمثوبريم وفي زوج سينيرسيد من البريستيناميسينات الذي أدخل مؤخراً. النماذج

التي تقيم بروتوكولات العلاج لتمكن مقاومة المضاد الحيوي (بونهويفير وآخرون 1997, Bonhoeffer et al.) تدعم العلاج التوليفي (combination therapy) كإستراتيجية المعالجة المثلى. وهو العيار في معالجة الدرن في جميع أنحاء العالم. وقد جادل درليكا (Drlica, 2001) بأن جرعات المضادات الحيوية يجب أن تكون عالية بما يكفي لوقف الإغناء الانتقائي للطفرات المقاومة. على الرغم من أن طفرات المقاومة سوف تُولد إذا كان بالإمكان الاحتفاظ بها ككسر ضئيل من السكان (جمهرة البكتيريا) بواسطة جعل التراكيز العلاجية أعلى من نافذة انتفاء الطفرة، وبعد ذلك سيتم عرقلة طفرة التوسع السكاني.



الشكل (٢، ١٧). مقترح لتدوير المضاد الحيوي لمعالجة الإلتان البكتيري في المستشفيات (بالإذن من جولد 1999, Gould).

إن تطبيق تدابير التحكم الناجحة هو في نهاية المطاف وطني وعالمي. وتحتاج البلدان إلى تطبيق توصيات منظمة الصحة العالمية ومراكز التحكم والوقاية من الأمراض (Centers for Disease Control and Prevention) من أجل نظام المسح الدولي (ويليامز وهيمان 1998, Williams and Heymann) لسلاسل البكتيريا المقاومة لاتخاذ قرارات عقلانية عن ما يستخدم من المضادات الحيوية. وتشمل هذه (١) تعزيز المسح والاستجابة للممرضات الجديدة، (٢) المزيد من البحوث التطبيقية، (٣) تقوية البنية التحتية للصحة العامة، و(٤) توفير التدريب لتطوير، تطبيق، وتقييم الإستراتيجيات للوقاية والتحكم.

وفي الختام، فزيادة المعرفة الجزئية حول الجينات البكتيرية الأساسية والقدرة على فحص هذه الأهداف المُثَبِّتة مع مكتبات من المنتجات الاصطناعية الجديدة والطبيعية من المرجح أن يصل إلى مضادات حيوية جديدة ضد الأهداف البكتيرية غير التقليدية. ولكن جزئيات المضادات الحيوية الجديدة بحذاتها سوف لن تُغير حركيات الدورات لتطوير المقاومة. وفي الواقع، الاستعمال الواسع والعشوائي للمضادات الحيوية الجديدة يستطيع بالفعل تقصير زمن الدورة ويدفع لنشوء الممرضات البكتيرية الأكثر شراسة وفتكاً ما لم تحدث التغييرات السلوكية الموضحة في الجدول (٣، ١٧) وينتج عنها التقدير اللائق للمضادات الحيوية كمورد محدود.

المراجع

- Achari , A., D. O. Somers, J. N. Champness, P. K. Bryant, J. Rosemond, and D. K. Stammers. 1997. Crystal structure of the anti-bacterial sulfonamide drug target dihydropteroate synthase. *Nat. Struct. Biol.* 4:490-497.
- Admiral, S. J., C. T. Walsh, and C. Khosla. 2001. The loading module of rifamycin synthetase is an adenylation-thiolation didomain with substrate tolerance for substituted benzoates. *Biochemistry* 40:6116-6123.
- Allen, N. E. 1985. Non classical targets for antibacterial agents. *Annu. Rep. Med. Chem.* 20:155-162.
- Amyes, S. G. B. 2001. *Magic Bullets, Lost Horizons: the Rise and Fall of Antibiotics*. Taylor and Francis, New York, N.Y.
- Anborgh, P. H., and A. Parmeggiani. 1991. New antibiotic that acts specifically on The GTP-bound form of elongation factor Tu. *EMBO J.* 10:779-784.
- Andres, C. J., J. J. Bronson, S. V. D'Andrea, M. S. Deshpande, P. J. Falk, K. A. Grant – Young, W. E. Harte, H. T. Ho, P. F. Misco, J. G. Robertson, D. Stock, Y. Sun, and A. W. Walsh. 2000. 4-Thiozolidinones: novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10:715-717.
- Anonymous. 1999. The choice of antibacterial drugs. *Med. Lett.* 41:95-104.
- Anonymous. 2001. The choice of antibacterial drugs. *Med. Lett.* 43:69-78.
- Apfel, C. M., H. Locher, S. Evers, B. Takacs, C. Hubschwerlen, W. Pirson, M. G. Page, and W. Keck. 2001. Peptide deformylase as an antibacterial drug target: target validation and resistance development. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1058-1064.
- Araoz, R., E. Anhalt, L. Rene, M. A. Badet-Denisot, P. Courvalin, and B. Badet. 2000. Mechanism-based inactivation of VanX, a D-alanyl-D-alanine dipeptidase necessary for vancomycin resistance. *Biochemistry* 39:15971-15979.
- Arthur, M., and P. Courvalin. 1993. Genetics and mechanism of glycopeptides resistance in enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:1563-1571.
- Arya, P., D. T. H. Chou, and M. G. Baek. 2001. Diversity-based organic synthesis in the era of genomics and proteomics. *Angew. Chem. Int. Ed.* 40:339-346.
- Arya, P., R. Joseph, and D. T. Chou. 2002. Toward high-throughput synthesis of complex natural product-like compound in the genomic and proteomics age. *Chem. Biol.* 9:145-156.
- Asahi, Y., Y. Takeuchi, and K. Ubukata. 1999. Diversity of substitutions within

- Or adjacent to conserved amino acid motifs of penicillin-binding protein 2X in Cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumonia* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**:1252-1255.
- Bachmann, B. O., R. Li, and C. A. Townsend.** 1998. β -lactam synthetase: a new biosynthetic enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**:9082-9086.
- Baizman, E. R., A. A. Branstrom, C. B. Longley, N. Allanson, M. J. Sofia, D. Gange, and R. C. Goldman.** 2000. Antibacterial activity of synthetic analogues based on the disaccharide structure of moenomycin, an inhibitor of bacterial transglycosylase. *Microbiology* **146**(Pt. 12):3129-3140.
- Baltz, R. H.** 1997. Lipopeptide antibiotics produced by *Streptomyces roseosporus* and *Streptomyces fradiae*, p. 415-430. In W. R. Strohl (ed.), *Biotechnology of Antibiotics*, 2nd ed. Marcel Dekker Inc., New York, N.Y.
- Ban, C., and W. Yang.** 1998. Crystal structure and ATPase activity of MutL: implication for DNA repair and mutagenesis. *Cell* **95**:541-552.
- Ban, N., P. Nissen, J. Hansen, P. B. Moore, and T. A. Steitz.** 2000. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science* **289**:900-920.
- Barrett, J. F., and J. A. Hoch.** 1998. Two-component signal transduction as a target for microbial anti-infective therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**:1529-1536.
- Barrier, J. C., N. Berthaud, D. Beyer, S. Dutka-Malen, J. M. Paris, and J. F. Desnottes.** 1998. Recent developments in streptogramin research. *Curr. Pharm. Des.* **4**:155-180.
- Barton, D., Sir K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, and U. Sankawa.** 1999. *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Pergamon, New York, N.Y.
- Bayles, K. W.** 2000. The bactericidal action of penicillin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol.* **8**:274-278.
- Beadle, B. M., I. Trehan, P. J. Focia, and B. K. Shoichet.** 2002. Structural milestones in the reaction pathway of an amide hydrolase: substrate, acyl, and product complexes of cephalothin with AmpC beta-lactamase. *Structure (Cambridge)* **10**:413-424.
- Belova, L. T. Tenson, L. Xiong, P. M. McNicholas, and A. S. Mankin.** 2001. A novel site of antibiotic action in the ribosome: interaction of everninomicin with the large ribosomal subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:3726-3731.
- Benson, T. E., D. J. Filman, C. T. Walsh, and J. M. Hogle.** 1995. An enzyme-substrate complex involved in bacterial cell wall biosynthesis. *Nat. Struct. Biol.* **2**:644-653.
- Benson, T. E., J. L. Marquardt, A. C. Marquardt, F. A. Etzkorn, and C. T. Walsh.** 1993. overexpression, purification, and mechanistic study of UDP-N-acetylenol-pyruvylglucosamine reductase. *Biochemistry* **32**:2024-2030.
- Bentley, S. D., K. F. Chater, A. M. Cerdeno-Tarraga, G. L. Challis, N. R. Thomson, K. D. James, D. E. Harris, M. A. Quail, H. Kieser, D. Harper, A. Bateman, S. Brown, G. Chandra, C. W. Chen, M. Collins, A. Cronin, A. Fraser, A. Goble, J. Hidalgo, T. Hornsby, S. Howarth, C. H. Huang, T. Kieser, L. Larke, L. Murphy, K. Oliver, S. O'Neil, E. Rabinowitsch, M. A. Rajandream, K. Rutherford, S. Rutter, K. Seeger, D. Saunders, S. Sharp, R. Squares, S. Squares, K. Taylor, T. Warren, A. Wietzorrek, J. Woodward, B. G. Barrell, J. Parkhill, and D. A. Hopwood.** 2002. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *Nature* **417**:141-147.
- Berger, J. M., S. J. Gamblin, S. C. Harrison, and J. C. Wang.** 1996. Structure and

- mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature* **379**:225-232.
- Berger-Bachi, B., and M. Tschierske.** 1998. Role of Fem factors in methicillin resistance. *Drug Resist. Update* **2**:310-324.
- Bernat, B. A., L. T. Laughlin, and R. N. Armstrong.** 1997. Fosfomycin resistance protein (FosA) is a manganese metalloglutathione transferase related to glyoxalase I and the extradiol dioxygenases. *Biochemistry* **36**:3050-3055.
- Besra, G. S., K. H. Khoo, M. R. McNeil, A. Dell, H. R. Morris, and P. J. Brennan.** 1995. A new interpretation of the structure of the mycolyl-arabinogalactan complex of *Mycobacterium tuberculosis* as revealed through characterization of oligoglycosylalditol fragments by fast-atom bombardment mass spectrometry and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biochemistry* **34**:4257-4266.
- Bibb, M.** 1996. 1995 Colworth Prize Lecture. The regulation of antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Microbiology* **142**: (Pt. 6): 1335-1344.
- Bibb, M. J., V. Molle, and M. J. Buttner.** 2000. Sigma (BldN), an extracytoplasmic function RNA polymerase Sigma factor required for aerial mycelium formation in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J. Bacteriol.* **182**:4606-4616.
- Bischoff, D., S. Pelzer, A. Holtzel, G. J. Nicholson, S. Stockert, W. Wohlleben, G. Jung, and R. D. Sussmuth.** 2001. The biosynthesis of vancomycin-type glycopeptide antibiotics – new insights into the cyclization steps. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**:1693-1696.
- Bonhoeffer, S., M. Lipsitch, and B. R. Levin.** 1997. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**:12106-12111.
- Borges-Walmsley, M. I., and A. R. Walmsley.** 2001. The structure and function of drug pumps. *Trends Microbiol.* **9**:71-79.
- Borisova, S. A., L. Zhao, D. H. Sherman, and H. W. Liu.** 1999. Biosynthesis of desosamine: construction of a new macrolide carrying a genetically designed sugar moiety. *Org. Lett.* **1**:133-136.
- Born, T. L., and J. S. Blanchard.** 1999. Structure/ function studies on enzymes in the diaminopimelate pathway of bacterial cell wall biosynthesis. *Curr. Opin. Chem. Boil.* **3**:607-613.
- Bozdogan, B., and R. Leclercq.** 1999. Effects of genes encoding resistance to streptogramins A and B on the activity of quinupristin-dalfopristin against *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**:2720-2725.
- Braun, V., and K. Hantke.** 1974. Biochemistry of bacterial cell envelopes. *Annu. Rev. Biochem.* **43**:89-121.
- Breukink, E., I. Wiedemann, C. van Kraaij, O. P. Kuipers, H. Sahl, and B. de Kruijff.** 1999. Use of the cell wall precursor lipid II by a pore-forming peptide antibiotic. *Science* **286**:2361-2364.
- Briggs, C. E., and P. M. Fratamico.** 1999. Molecular characterization of an antibiotic Resistance gene cluster of *Salmonella typhimurium* DT104. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**:846-849.
- Brock, T. D., M. T. Madigan, J. M. Martinko, and J. Parker.** 1994. *Biology of Microorganisms*, 7th ed. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J.
- Brodersen, D. E., W. M. Clemmons, A. P. Carter, R. J. Morgan-Warren, B. T. Wimberly, and V. Ramakrishnan.** 2000. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit.

- Cell* **103**:1143-1154.
- Bronson, J. J., and J. F. Barrett.** 2001a. recent developments in antibacterial research. *Annu. Rep. med. Chem.* **36**:89-98.
- Bronson, J. J., and J. F. Barrett.** 2001b. Quinolone, everninomycin, glycycline, carbapenem, lipopeptide and cephem antibacterials in clinical development. *Curr. Med. Chem.* **8**:1775-1793.
- Brotz, H., G. Bierbaum, K. Leopold, P. E. Reynolds, and H. G. Sahl.** 1998. The lantibiotic mersacidin inhibits peptidoglycan synthesis by targeting lipid II. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**:154-160.
- Brotz, H., and H. G. Sahl.** 2000. New insights into the mechanism of action of lantibiotics-diverse biological effects by binding to the same molecular target. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**:1-6
- Bugg, T. D., G. D. Wright, S. Dutka-Malen, M. Arthur, P. Courvalin, and C. T. Walsh.** 1991. Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA. *Biochemistry* **30**:10408-10415.
- Bugg, T. D., and C. T. Walsh.** 1992. Intracellular steps of bacterial cell wall peptidoglycan biosynthesis: enzymology, antibiotics, and antibiotic resistance. *Nat. Prod. Rep.* **9**:199-215.
- Bugg, T. D., and P. E. Brandish.** 1994. From peptidoglycan to glycoproteins: common features of lipid-linked oligosaccharide biosynthesis. *FEMS Microbiol. Lett.* **119**: 255-262.
- Bush, K., and S. Mobashery.** 1998. How beta-lactamases have driven pharmaceutical drug discovery. From mechanistic knowledge to clinical circumvention. *Adv. Exp. Med. Boil.* **456**:71-98.
- Bush, K., and M. Macielag.** 2000. New approaches in the treatment of bacterial infections. *Curr. Opin. Chem. Boil.* **4**:433-439.
- Bussiere, D. E., S. W. Muchmore, C. G. Dealwis, G. Schluckebier, V. L. Nienaber, R. P. Edalji, K. A. Walter, U. S. Ladrer, T. F. Holzman, and C. Abad-Zapatero.** 1998. Crystal structure of ErmC', an rRNA methyltransferase which mediates antibiotic resistance in bacteria. *Biochemistry* **37**:103-7112.
- Bycroft, B. W., C. Maslen, S. J. Box, A. Brown, and J. W. Tyler.** 1988. The biosynthetic implications of acetate and glutamate incorporation into (3R,5R)-carbapenam-3-carboxylic acid and (5R)-carbapen-2-em-3-carboxylic acid by *Serratia* sp. *J. Antibiot. (Tokyo)* **41**:1231-1242.
- Calfee, M. W., J. P. Coleman, and E. C. Pesci.** 2001. Interference with *Pseudomonas* quinolone signal synthesis inhibits virulence factor expression by *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. acad. Sci. USA* **98**:11633-11637.
- Campbell, E. A., N. Korzheva, A. Mustaev, K. Murakami, S. Nair, A. Goldfarb, and S. A. Darst.** 2001. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* **104**:901-912.
- Capobianco, J. O., Z. Cao, V. D. Shortridge, Z. Ma, R. K. Flamm, and P. Zhong.** 2000. Studies of the novel ketolide ABT-773: transport, binding to ribosomes, and inhibition of protein synthesis in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**:1562-1567.

- Carter, A. P., W. M. Clemons, D. E. Brodersen, R. J. Morgan-Warren, B. T. Wimberly, and V. Ramakrishnan.** 2000. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature* **407**:340-348.
- Cassidy, P. J., and F. M. Kahan.** 1973. A stable enzyme-phosphoenolpyruvate intermediate in the synthesis of uridine-5'-diphospho-N-acetyl-2-amino-2-deoxy-glucose 3-O-enolpyruvyl ether. *Biochemistry* **12**:1364-1374.
- Cetinkaya, Y., P. Falk, and C. G. Mayhall.** 2000. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**:686-707.
- Chakraborty, R., and M. Bibb.** 1997. The ppGpp synthetase gene (*relA*) of *Streptomyces coelicolor* A3 (2) plays a conditional role in antibiotic production and morphological differentiation. *J. Bacteriol.* **179**:5854-5861.
- Champness, W. C.** 2000. *Prokaryotic Development*. ASM Press, Washington, D. C.
- Chang, G., and C. B. Roth.** 2001. Structure of MsbA from *E. coli*: a homolog of the multidrug resistance ATP binding cassette (ABC) transporters. *Science* **293**:1793-1800.
- Chang, H. M., M. Y. Chen, Y. T. Shieh, M. J. Bibb, and C. W. Chen.** 1996. The cutRS signal transduction system of *Streptomyces lividans* represses the biosynthesis of the polyketide antibiotic actinorhodin. *Mol. Microbiol.* **21**:1075-1085.
- Chang, Y. T., N. S. Gray, G. R. Rosania, D. P. Sutherland, S. Kwon, T. C. Norman, R. Sarohia, M. Leost, L. Meijer, and P. G. Schultz.** 1999. Synthesis and application of functionally diverse 2,6,9-trisubstituted purine libraries as CDK inhibitors. *Chem. Boil.* **6**:361-375.
- Chen, H., M. G. Thomas, B. K. Hubbard, H. C. Losey, C. T. Walsh, and M. D. Burkart.** 2000. Deoxysugars in glycopeptides antibiotics: enzymatic synthesis of TDP-*L*-epivancosamine in chloroeremomycin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:11942-11947.
- Chen, H., and C. T. Walsh.** 2001. Coumarin formation in novobiocin biosynthesis: beta-hydroxylation of the aminoacyl enzyme tyrosyl-S-NovH by a cytochrome P450 NovI. *Chem. Boil.* **8**:301-312.
- Chen, X., S. Schauder, N. Potier, A. Van Dorsselaer, I. Pelczar, B. L. Bassler, and F. M. Hughson.** 2002. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* **415**:545-549.
- Chirgadze, N. Y., S. L. Briggs, K. A. McAllister, A. S. Fischl, and G. Zhao.** 2000. Crystal structure of *Streptococcus pneumoniae* acyl carrier protein synthase: an essential enzyme in bacterial fatty acid biosynthesis. *EMBO J.* **19**:5281-5287.
- Chopra, I., J. Hodgson, B. Metcalf, and G. Poste.** 1997. The search for antimicrobial agents effective against bacteria resistant to multiple antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**:497-503.
- Chopra, I., and M. Roberts.** 2001. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Boil. Rev.* **65**:232-260.
- Chu, D. T.** 1999. Recent progress on novel macrolides, quinolones, and 2-pyridones to overcome bacterial resistance. *Med. Res. Rev.* **19**:497-520.
- Chu, D. T., J. J. Plattner, and L. Katz.** 1996. New directions in antibacterial research. *J. Med. Chem.* **39**:3853-3874.
- Chuanchuen, R., K. Beinlich, T. T. Hoang, A. Becher, R. R. Karkhoff-Schweizer,**

- and H. P. Schweizer. 2001. Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps; exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects nfxB mutants overexpressing MexCD-OprJ. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**:428-432.
- Clements, J. M., F. Coignard, I Johnson, S. Chander, S. Palan, A. Waller, J. Wijk-mans, and M. G. Hunter. 2002. Antibacterial activities and characterization of novel inhibitors of LpxC. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**:1793-1799.
- Cockerill, F. R., III. 1999. Genetic methods for assessing antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**:199-212.
- Cohen, M. L. 2000. Changing patterns of infectious disease. *Nature* **406**:762-767.
- Coote, J. G. 1992. Structural and functional relationships among the RTX toxin determinants of gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* **8**:137-161.
- Cortes, J., S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, and P. F. Leadlay. 1990. An unusually large multifunctional polypeptide in the erythromycin-producing polyketide synthase of *Saccharopolyspora erythraea*. *Nature* **348**:176-178.
- Couturier, M., M. el Bahassi, and L. Van Melderen. 1998. Bacterial death by DNA gyrase poisoning. *Trends Microbiol.* **6**:269-275.
- Cozzarelli, N. R. 1980. DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science* **207**:953-960.
- Crump, M. P., J. Crosby, C. E. Dempsey, J. A. Parkinson, M. Murray, D. A. Hopwood, and T. J. Simpson. 1997. Solution structure of the actinorhodin polyketide synthase acyl carrier protein from *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Biochemistry* **36**:6000-6008.
- Cubbon, M. D., and R. G. Masterton. 2000. New quinolones — a fresh answer to the pneumococcus. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**:869-872.
- Cudic, M., and L. Otvos, Jr. 2002. Intracellular targets of antibacterial peptides. *Curr. Drug Targets* **3**:101-106.
- Cudic, P., J. K. Kranz, D. C. Behenna, R. G. Kruger, H. Tadesse, A. J. Wand, Y. I. Veklich, J. W. Weisel, and D. G. McCafferty. 2002. Complexation of peptidoglycan intermediates by the lipoglycopeptide antibiotic ramoplanin: minimal structural requirements for intermolecular complexation and fibril formation. *Proc. Natl. acad. Sci. USA* **99**:7384-7389.
- Culver, G. M. 2001. Meanderings of the mRNA through the ribosome. *Structure (Cambridge)* **9**:751-758.
- Dancer, S. J. 2001. The problem with cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* **48**:463-478.
- Datta, N., and P. Kontomichalou. 1965. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*. **208**:239-41.
- Davies, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* **264**:375-382.
- Davis, J. R. Lederberg. 2000. *NAS Workshop Report: Emerging Infectious Diseases from the Global to the Local Perspective*. National Academy of Sciences, Washington, D. C.
- Decicco, C. P., D. J. Nelson, Y. Luo, L. Shen, K. Y. Horiuchi, K. M. Amsler, L. A. Foster, S. M. Spitz, J. J. Merrill, C. F. Sizemore, K. C. Rogers, R. A. Copeland, and M. R. Harpel. 2001. Glutamyl-gamma-boronate inhibitors of bacterial GlutRNA (Gln(amidotransferase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**:2561-2564.

- Denome, S. A., P. K. Elf, T. A. Henderson, D. E. Nelson, and K. D. Young. 1999. *Escherichia coli* mutants lacking all possible combinations of eight penicillin binding proteins: viability, characteristics, and implications for peptidoglycan synthesis. *J. Bacteriol.* **181**:3981-3993.
- DeVito, J. A., J. A. Mills, V. G. Liu, A. Agarwal, C. F. Sizemore, Z. Yao, D. M. Stoughton, M. G. Cappiello, M. D. Barbosa, L. A. Foster, and D. L. pompliano. 2002. An array of target-specific screening strains for antibacterial discovery. *Nat. Biotechnol.* **20**:478-483.
- Diederichs, K., J. Diez, G. Greller, C. Muller, J. Breed, C. Schell, C. Vornrhein, W. Boos, and W. Welte. 2000. Crystal structure of MalK, the ATPase subunit of the trehalose/maltose ABC transporter of the archaeon *Thermococcus litoralis*. *EMBO J.* **19**:5951-5961.
- Dinos, G. P., and D. L. Kalpaxis. 2000. Kinetic studies on the interaction between a ribosomal complex active in peptide bond formation and the macrolide antibiotics tylosin and erythromycin. *Biochemistry* **39**:11621-11628.
- Doekel, S., and M. A. Marahiel. 2001. Biosynthesis of natural products on modular peptide synthesis. *Metab. Eng.* **3**:64-77
- Dolle, R. E. 2000. Comprehensive survey of combinatorial library synthesis: 1999. *J. Comb. Chem.* **2**:383-433.
- Donadio, S., M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson, and L. Katz. 1991. Modular organization of genes required for complex polyketide biosynthesis. *Science* **252**:675-679.
- Dong, Y. H., J. L. Xu, X. Z. Li, and L. H. Zhang. 2000. AiiA, an enzyme that inactivates the acylhomoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proc. Natl. acad. Sci. USA* **97**:3526-3531.
- Dougherty, T. J., K. Kennedy, R. E. Kessler, and M. J. Pucci. 1996. Direct quantitation of the number of individual penicillin-binding proteins per cell in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **178**:110-6115.
- Douthwaite, S., L. H. Hansen, and P. Mauvais. 2000. Macrolide-ketolide inhibition of MLS-resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23S rRNA. *Mol. Microbiol.* **36**:183-193.
- Drunkard, E., and F. M. Ausubel. 2002. *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature* **416**:740-743.
- Drlica, K. 2001. Antibiotic resistance: can we beat the bugs? *Drug Discov. Today* **6**:714-715.
- Du, L., C. Sanchez, and B. Shen. 2001. Hybrid peptide-polyketide natural products: biosynthesis and prospects toward engineering novel molecules. *Metab. Eng.* **3**:78-95.
- Duitman, E. H., L. W. Hamoen, M. Rembold, G. Venema, H. Seitz, W. Saenger, F. Bernhard, R. Reinhardt, M. Schmidt, C. T. Stein, F. Leenders, and J. Vater. 1999. The mycosubtilin synthesis of *Bacillus subtilis* ATCC6633: a multifunctional hybrid between a peptide synthetase, an amino transferase, and a fatty acid synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**:13294-13299.
- Eggert, U. S., N. Ruiz, B. V. Falcone, A. A. Branstrom, R. C. Goldman, T. J. Silhavy, and D. Kahne. 2001. Genetic basis for activity differences between vancomycin and glycolipid derivatives of vancomycin. *Science* **294**:361-364.

- Elliot, T. S., J. G. M. Hastings, and U. Desselberger. 1997. *Lecture Notes on Medical Microbiology*, 3rd ed. Blackwell Scientific Publications, Ltd., Oxford, United Kingdom.
- Engberg, J., F. M. Aarestrup, D. E. Taylor, P. Gerner-Smidt, and I. Nachamkin. 2001. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg. Infect. Dis.* 7:24-34.
- Enne, V. I., D. M. Livermore, P. Stephens, and L. M. Hall. 2001. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 357:1325-1328.
- Erlandsen, H., E. E. Abola, and R. C. Stevens. 2000. Combining structural genomics and enzymology: completing the picture in metabolic pathways and enzyme active sites. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 10:719-730.
- Falkows, S., and D. Kennedy. 2000. Antibiotics, animals, and people-again! *Science* 291:397.
- Fan, C., P. C. Moews, C. T. Walsh, and J. R. Knox. 1994. Vancomycin resistance: structure of D-alanine:D-alanine ligase at 2.3 Å resolution. *Science* 266:439-443.
- Fernandez-Lopez, S., H. S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasanov, K. Kraehenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. M. Wilcoxon, and M. R. Ghadiri. 2001. Antibacterial agents based on the cyclic D,L- α -peptide architecture. *Nature* 412:452-455.
- Fierro, J. F., C. Hardisson, and J. A. Salas. 1987. Resistance to oleandomycin in *Streptomyces antibioticus*, the producer organism. *J. Gen. Microbiol.* 133(Pt. 7):1931-1939.
- Filipe, S. R., M. G. Pinho, and A. Tomasz. 2000. Characterization of the murMN operon involved in the synthesis of branched peptidoglycan peptides in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Biol. Chem.* 275:27768-27774.
- Fisher, J., J. G. Belasco, S. Khosla, and J. R. Knowles. 1980. β -lactamase proceeds via an acyl-enzyme intermediate. Interaction of the *Escherichia coli* RTEM enzyme with cefoxitin. *Biochemistry* 19:2895-2901.
- Fralick, J. A. 1996. Evidence that TolC is required for functioning of the Mar/AcrAB efflux pump of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 178:5803-5805.
- Fuchs, P. C., A. L. Barry, and S. D. Brown. 2001. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1915-1918.
- Fujihashi, M., Y. W. Zhang, Y. Higuchi, X. Y. Li, T. Koyama, and K. Miki. 2001. Crystal structure of cis-prenyl chain elongating enzyme, undecaprenyl diphosphate synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:4337-4342.
- Galan, J. E., and A. Collmer. 1999. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science* 284:1322-1328.
- Gale, E. F., E. Cundliffe, P. E. Reynolds, M. H. Richmond, and M. J. Waring. 1981. *The Molecular Basis of Antibiotic Action*, 2nd ed. Wiley, London, United Kingdom.
- Garrett, L. 1995. *The Coming Plague: Newly Emerging Diseases in a World out of Balance*. Virago, London, United Kingdom.
- Gaunt, P. N., and L. J. Piddock. 1996. Ciprofloxacin resistant *Campylobacter* spp. In humans: an epidemiological and laboratory study. *J. Antimicrob. Chemother.* 37:747-757.

- Ge, M., Z. Chen, H. R. Onishi, J. Kohler, L. L. Silver, R. Kerns, S. Fukuzawa, C. Thompson, and D. Kahne.** 1999. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala. *Science* **284**:507-511.
- Gegnäs, L. D., S. T. Waddell, R. M. Chabin, S. Reddy, and K. K. Wong.** 1998. Inhibitors of the bacterial cell wall biosynthesis enzyme MurD. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**:1643-1618.
- Gehring, A. M., W. J. Lees, D. J. Mindiola, C. T. Walsh, and E. D. Brown.** 1996. Acetyltransfer precedes uridylyltransfer in the formation of UDP-N-acetylglucosamine in separable active sites of the bifunctional GlmU protein of *Escherichia coli*. *Biochemistry* **35**:579-585.
- Ghuysen, J. M.** 1991. Serine beta-lactamases and penicillin-binding proteins. *Annu. Rev. Microbiol.* **45**:37-67.
- Gokhale, R. S., S. Y. Tsuji, D. E. Cane, and C. Khosla.** 1999. Dissecting and exploiting intermodular communication in polyketide synthases. *Science* **284**:482-485.
- Goldman, R. C., S. W. Fesik, and C. C. Doran.** 1990. Role of protonated and neutral forms of macrolides in binding to ribosomes from gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**:426-431.
- Gorbach, S. L.** 2001. Antimicrobial use in animal feed—time to stop. *N. Eng. J. Med.* **345**:1202-1203.
- Gould, I. M.** 1999. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* **43**:459-465.
- Goussard, S., and P. Courvalin.** 1999. Updated sequence information for TEM beta-lactamase genes. *Antimicrob. Chemother.* **43**:367-370.
- Greenwood, D., and F. O'Grady.** 1969. A comparison of the effects of ampicillin on *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *J. Med. Microbiol.* **2**:435-441.
- Greenwood, D.** 2000. *Antimicrobial Chemotherapy*, 4th ed. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.
- Greenwood, D., and F. O'Grady.** 1973. The two sites of penicillin action in *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* **128**:791-794.
- Groisman, E. A.** 2001. *Principles of Bacterial Pathogenesis*. Academic Press Inc., San Diego, Calif.
- Guan, K. L., and J. E. Dixon.** 1990. Protein tyrosine phosphatase activity of an essential virulence determinant in *Yersinia*, *Science* **249**:553-556.
- Guo, L., K. B. Lim, J. S. Gunn, B. Bainbridge, R. P. Darveau, M. Hackett, and S. I. Miller.** 1997. Regulation of lipid A modifications by *Salmonella typhimurium* virulence genes phoP-phoQ. *Science* **276**:250-253.
- Guo, L., K. B. Lim, C. M. Poduje, M. Daniel, J. S. Gunn, M. Hackett, and S. I. Miller.** 1998. Lipid A acylation and bacterial resistance against vertebrate antimicrobial peptides. *Cell* **95**:189-198.
- Ha, S., E. Chang, M-C. Lo., H. Men, P. Park, M. Ge, and S. Walker.** 1999. The kinetic characterization of *Escherichia coli* MurG using synthetic substrate analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **121**:8415-8426.
- Ha, S., D. Walker, Y. Shi, and S. Walker.** 2000. The 1.9 Å crystal structure of *Escherichia coli* MurG, a membrane-associated glycosyltransferase involved in peptidoglycan biosynthesis. *Protein Sci.* **9**:1045-1052.

- Hakenbeck, R.** 1998. Mosaic genes and their role in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Electrophoresis* **19**:597-601.
- Hakenbeck, R., T. Grebe, D. Zahner, and J. B. Stock.** 1999. Beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*: penicillin-binding proteins and non-penicillin-binding proteins. *Mol. Microbiol.* **33**:673-678.
- Hall, D. G., S. Manku, and F. Wang.** 2001. Solution- and solid-phase strategies for the design, synthesis, and screening of libraries based on natural product templates: a comprehensive survey. *J. Comb. Chem.* **3**:125-150.
- Hancock, R. E., and D. S. Chapple.** 1999. Peptide antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**:1317-1323.
- Hansen, J. N.** 1997. Nisin and related antimicrobial peptides, p. 437-470. In W. R. Strohl (ed.), *Biotechnology of Antibiotics*, 2nd ed. Marcel Dekker Inc., New York, N.Y.
- Hansen, J. L., J. A. Ippolito, N. Ban, P. Nissen, P. B. Moore, and T. A. Steitz.** 2002. The structures of four macrolide antibiotics bound to the large ribosomal subunit. *Mol. Cell* **10**:117-128.
- Hanzelka, B. L., M. R. Parsek, D. L. Val, P. V. Dunlap, J. E. Cronan, Jr., and E. P. Greenberg.** 1999. Acylhomoserine lactone synthase activity of the *Vibrio fischeri* AinS protein. *J. Bacteriol.* **181**:5766-5770.
- Hecht, S., W. Eisenreich, P. Adam, S. Amslinger, K. Kis, A. Bacher, D. Arigoni, and F. Rohdich.** 2001. Studies on the nonmevalonate pathway to terpenes: the role of the GcpE (IspG) protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:14837-14842.
- Heddle, J. G., S. J. Blance, D. B. Zamble, F. Hollfelder, D. A. Miller, L. M. Wentzell, C. T. Walsh, and A. Maxwell.** 2001. The antibiotic microcin B17 is a DNA gyrase poison: characterization of the mode of inhibition. *J. Mol. Biol.* **307**:1223-1234.
- Hedl, M., A. Sutherlin, E. I. Wilding, M. Mazzulla, D. McDevitt, P. Lane, J. W. Burgner, 2nd K. R. Lehnbeuter, C. V. Stauffacher, M. N. Gwynn, and V. W. Rodwell.** 2002. *Enterococcus faecalis* acetoacetyl-coenzyme A thiolase/ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, a dual-function protein of esopentenyl diphosphate biosynthesis. *J. Bacteriol.* **184**:2116-2122.
- Heep, M., U. Rieger, D. Beck, and N. Lehn.** 2000. Mutations in the beginning of the *rpoB* gene can induce resistance to rifamycins in both *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**:1075-1077.
- Heerding, D. A., G. Chan, W. E. DeWolf, A. P. Fosberry, C. A. Janson, D. D. Jaworski, E. McManus, W. H. Miller, T. D. Moore, D. J. Payne, X. Qiu, S. F. Rittenhouse, C. Slater-Radosti, W. Smith, D. T. Takata, K. S. Vaidya, C. C. Yuan, and W. F. Huffman.** 2001. 1,4-Disubstituted imidazoles are potential antibacterial agents functioning as inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**:2061-2065.
- Heffron, S. E., and F. Journak.** 2000. Structure of an EF-Tu complex with a thiazolyl peptide determined at 2.35 Å resolution: atomic basis for GE2270A inhibition of EF-Tu. *Biochemistry* **39**:37-45.
- Hensel, M., J. E. Shea, C. Gleeson, M. D. Jones, E. Dalton, and D. W. Holden.** 1995. Simultaneous identification of bacterial virulence genes by negative selection. *Science* **269**:400-403.

- Hilliard, J. J., R. M. Goldschmidt, L. Licata, E. Z. Baum, and K. Bush. 1999. Multiple mechanisms of action for inhibitors of histidine kinases from bacterial two component systems. *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**:1693-1699.
- Hiramatsu, K. 1998. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am. J. Med.* **104**:7S-10S.
- Hiramatsu, K., L. Cui, M. Kuroda, and T. Ito. 2001. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* **9**:486-493.
- Holdgate, G. A., A. Tunnicliffe, W. H. Wards S. A. Weston, G. Rosenbrock, P. T. Barth, I. W. Taylor, R. A. Pauptit, and D. Timms. 1997. The entropic penalty of ordered water accounts for weaker binding of the antibiotic novobiocin to a resistant mutant of DNA gyrase: a thermodynamic and crystallographic study. *Biochemistry* **36**:9663-9673.
- Holtje, J. V. 1998. Growth of the stress-bearing and shape-maintaining murein sacculus of *Escherichia coli*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **62**:181-202.
- Hon, W. C., G. A. McKay, P. R. Thompson, R. M. Sweet, D. S. Yang, G. D. Wright, and A. M Berghuis. 1997. Structure of an enzyme required for aminoglycoside antibiotic resistance reveals homology to eukaryotic protein kinases. *Cell* **89**:887-895.
- Hopwood, D. A. 1997. Genetic contributions to understanding polyketide synthases. *Chem. Rev.* **97**:2465-2498.
- Hu, H., Q. Zhang, and K. Ochi. 2002. Activation of antibiotic biosynthesis by specified mutations in the *rpoB* gene (encoding the RNA polymerase beta subunit) of *Streptomyces lividans*. *J. Bacteriol.* **184**:3984-3991.
- Hubbard, B. K., M. G. Thomas, and C. T. Walsh. 2000. Biosynthesis of L-p-hydroxyphenylglycine, a non-proteinogenic amino acid constituent of peptide antibiotics. *Chem. Biol.* **7**:931-942.
- Hubbard, B. K., and C. T. Walsh. Vancomycin assembly; Nature's way. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, in press.
- Hughes, J. M., and F. C. Tenover. 1997. Approaches to limiting emergence of antimicrobial resistance in bacteria in human populations. *Clin. Infect. Dis.* **24**(Suppl.1): S131-S135.
- Hung, L. W., I. X. Wang, K. Nikaido, P. Q. Liu, G. F. Ames, and S. H. Kim. 1998. Crystal structure of the ATP-binding subunit of an ABC transporter. *Nature* **396**:703-707.
- Huntington, K. M., T. Yi, Y. Wei, and D. Pei. 2000. Synthesis and antibacterial activity of peptide deformylase inhibitors. *Biochemistry* **39**:4543-4551.
- Hutchinson, C. R. 1997. Antibiotics from genetically engineered microorganisms, p.683-702. In W. R. Strohl (ed.), *Biotechnology of Antibiotics*, 2nd ed. Marcel Dekker Inc., New York, N.Y.
- Hutchinson, C. R., and I. Fujii. 1995. Polyketide synthase gene manipulation: a structure-function approach in engineering novel antibiotics. *Annu. Rev. Microbiol.* **49**:201-238.
- Ilangovan, U., H. Ton-That, J. Iwahara, O. Schneewind, and R. T. Clubb. 2001. Structure of sortase, the transpeptidase that anchors proteins to the cell wall of *Staphylococcus aureus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:6056-6061.

- Isberg, R. R., and J. M. Leong. 1990. Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasion, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell* **60**:861-871.
- Jack, R., G. Bierbaum, C. Heidrich, and H. G. Sahl. 1995. The genetics of lantibiotic biosynthesis. *Bioassays* **17**:793-802.
- Jackman, J. E., C. R. Raetz, and C. A. Fierke. 1999. UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase of *Escherichia coli* is a zinc metalloenzyme. *Biochemistry* **38**:1902-1911.
- Jacobs, C., J. M. Frere, and S. Normark. 1997. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible beta-lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell* **88**:823-832.
- Jain, R., M. C. Rivera, and J. A. Lake. 1999. Horizontal gene transfer among genomes: the complexity hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**:3801-3806.
- Jarvest, R. L., J. M. Berge, C. S. Houge-Frydrych, L. M. Mensah, P. J. O'Hanlon, and A. J. Pope. 2001. Inhibitors of bacterial tyrosyl tRNA synthetase: synthesis of carbocyclic analogues of the natural product SB-219383. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**:2499-2502.
- Ji, Y., B. Zhang, S. F. Van Horn, P. Warren, G. Woodnutt, M. K. Burnham, and M. Rosenberg. 2001. Identification of critical staphylococcal genes using conditional phenotypes generated by antisense RNA. *Science* **293**:2266-2269.
- Jiang, W., J. Wanner, R. J. Lee, P. Y. Bounaud, and D. L. Boger. 2002. Total synthesis of the ramoplanin A2 and ramoplanose aglycon. *J. Am. Chem. Soc.* **124**:5288-5290.
- Kahan, J. S., F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, and J. Birnbaum. 1979. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot. (Tokyo)* **32**:1-12.
- Kaper, J. B., and A. D. O'Brien. 1998. *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *E. coli* strains. ASM Press, Washington, D.C.
- Karmali, M. A. 1989. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* **2**:15-38.
- Katz, L. 1997. Manipulation of modular polyketide synthases. *Chem. Rev.* **97**:2557-2576.
- Kawachi, R., U. Wangchaisoonthorn, T. Nihira, and Y. Yamada. 2000. Identification by gene deletion analysis of a regulator, VmsR, that controls virginiamycin biosynthesis in *Streptomyces virginiae*. *J. Bacteriol.* **182**:6259-6263.
- Keating, T. A., and C. T. Walsh. 1999. Initiation, elongation, and termination strategies in polyketide and polypeptide antibiotic biosynthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **3**:598-606.
- Kemp, L. E., C. S. Bond, and W. N. Hunter. 2002. Structure of 2C-methyl-D-erythritol 2,4-cyclodiphosphate synthase: an essential enzyme for isoprenoid biosynthesis and target for antimicrobial drug development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**:6591-6596.
- Khaleeli, n., R. W. Busby, and C. A. Townsend. 2000. Site-directed mutagenesis and biochemical analysis of the endogenous ligands in the ferrous active site of clavaminic synthase: the His-3 variant of the 2-His-1-carboxylate mold. *Biochemistry* **39**:8666-8673.
- Khosla, C. 1997. Harnessing the biosynthetic potential of modular polyketide synthases. *Chem. Rev.* **97**:2577-2590.
- Kieser, T., K. F. Chater, M. Bibb, M. J. Buttner, and D. A. Hopwood. 2000. *Practical Streptomyces Genetics*. The John Innes Foundation, Norwich.

- Kinoshita, K., P. G. Willard, C. Khosla, and D. E. Cane.** 2001. Precursor-directed biosynthesis of 16-membered macrolides by the erythromycin polyketide synthase. *J. Am. Chem. Soc.* **123**:2495-2502.
- Kleerebezem, M., L. E. Quadri, O. P. Kuipers, and W. M. de Vos.** 1997. Quorum sensing by peptide pheromones and two-component signal-transduction systems in gram-positive bacteria. *Mol. Microbiol.* **24**:895-904.
- Kloss, P., L. Xiong, D. L. Shinabarger, and A. S. Mankin.** 1999. Resistance mutations in 23S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. *J. Mol. Biol.* **294**:93-101.
- Knowles, J. R.** 1985. Penicillin resistance: the chemistry of β -lactamase inhibition. *Acc. Chem. Res.* **18**:97-104.
- Knox, J. R.** 1995. Extended-spectrum and inhibitor-resistant TEM-type beta-lactamase: mutations, specificity, and three-dimensional structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**:2593-2601.
- Knox, J. R., P. C. Moews, and J. M. Frere.** 1996. Molecular evolution of bacterial beta-lactam resistance. *Chem. Boil.* **3**:937-947.
- Kobayashi, K., M. Ogura, H. Yamaguchi, K. Yoshida, N. Ogasawara, T. Tanaka, and Y. Fujita.** 2001. Comprehensive DNA microarray analysis of *Bacillus subtilis* two-component regulatory systems. *J. Bacteriol.* **183**:7365-7370.
- Koebnik, R., K. P. Locher, and P. Van Gelder.** 2000. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. *Mol. Microbiol.* **37**:239-253.
- Konz, D., and M. A. Marahiel.** 1999. How do peptide synthetases generate structural diversity? *Chem. Biol.* **6**:R39-R48.
- Koppisch, A. T., D. T. Fox, B. S. Blagg, and C. D. Poulter.** 2002. E. coli MEP synthase: steady-state kinetic analysis and substrate binding. *Biochemistry* **41**:236-243.
- Koronakis, V., A. Sharff, E. Koronakis, B. Luisi, and C. Hughes.** 2000. Crystal structure of the bacterial membrane protein TolC central to multidrug efflux and protein export. *Nature* **405**:914-919.
- Kostrewa, D., A. D'Arcy, B. Takacs, and M. Kamber.** 2001. Crystal structures of *Streptococcus pneumoniae* N-acetylglucosamine-1-phosphate uridylyltransferase, GlmU, in apo form at 2.33 Å resolution and in complex with UDP-N-acetylglucosamine and Mg(2+) at 1.96 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **305**:279-289.
- Kotra, L. P., J. Haddad, and S. Mobashery.** 2000. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**:3249-3256.
- Kragol, G., S. Lovas, G. Varadi, B. A. Condie, R. Hoffmann, and L. Otvos, Jr.** 2001. The antibacterial peptide pyrrolicorcin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding. *Biochemistry* **40**:3016-3026.
- Kunin, C. M.** 1997. Antibiotic Armageddon. *Clin. Infect. Dis.* **25**:240-241.
- Kuroda, M., T. Ohta, I. Uchiyama, T. Baba, H. Yuzawa, I. Kobayashi, L. Cui, A. Oguchi, K. Aoki, Y. Nagai, J. Lian, T. Ito, M. Kanamori, H. Matsumaru, A. Maruyama, H. Murakami, A. Hosoyama, Y. Mizutani-Ui, N. K. Takahashi, T. Sawano, R. Inoue, C.**

- Kaito, K., Sekimizu, H., Hirakawa, S., Kuhara, S., Goto, J., Yabuzaki, M., Kanehisa, A., Yamashita, K., Oshima, K., Furuya, C., Yoshino, T., Shiba, M., Hattori, N., Ogasawara, H., Hayashi, and K. Hiramatsu. 2001. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* **357**:1225-1240.
- Kurokawa, H., T. Yagi, N. Shibata, K. Shibayama, and Y. Arakawa. 1999. Worldwide proliferation of carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Lancet* **354**:955.
- Kurz, M., and W. Guba. 1996. 3D structure of ramoplanin: a potent inhibitor of bacterial cell wall synthesis. *Biochemistry* **35**:12570-12575.
- Kurz, M., W. Guba, and L. Vertesy. 1998. Three-dimensional structure of moenomycin, a—a potent inhibitor of penicillin-binding protein 1b. *Eur. J. Biochem.* **252**:500-507.
- Kuzin, A. P., T. Sun, J. Jorczak-Baillass, V. L. Healy, C. T. Walsh, and J. R. Knox. 2000. Enzymes of vancomycin resistance: the structure of D-alanine-D-lactate ligase of naturally resistant *Leuconostoc mesenteroides*. *Structure* **8**:463-470.
- Lambalot, R. H., A. M. Gehring, R. S. Flugel, P. Zuber, M. LaCelle, M. A. Marahiel, R. Reid, C. Khosla, and C. T. Walsh. 1996. A new enzyme superfamily—the phosphopantetheinyl transferases. *Chem. Biol.* **3**:923-936.
- Lancini, G. 1983. Ansamycins, p. 231-254. In L. C. Vining (ed.), *Biochemistry and Genetic Regulation of Commercially Important Antibiotics*. Addison-Wesley Publishing Co., Inc., Reading, Mass.
- Lee, D., J. K. Sello, and S. L. Schreiber. 1999. A strategy for macrocyclic ring closure and functionalization aimed toward split-pool syntheses. *J. Am. Chem. Soc.* **121**:10648-10649.
- Lee, J., S. U. Kang, S. Y. Kim, S. E. Kim, Y. J. Job, and S. Kim. 2001. Vanilloid and isovanilloid analogues as inhibitors of methionyl-tRNA and isoleucyl-tRNA synthetases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**:965-968.
- Lee, V. J., and S. J. Hecker. 1999. Antibiotic resistance versus small molecules, the chemical evolution. *Med. Res. Rev.* **19**:521-542.
- Lee, V. T., and O. Schneewind. 2001. Protein secretion and the pathogenesis of bacterial infections. *Genes Dev.* **15**:1725-1752.
- Lessard, I. A., V. L. Healy, I. S. Park, and C. T. Walsh. 1999. Determinants for differential effects on D-Ala-D-lactate vs D-Ala-D-Ala formation by the VanA ligase from vancomycin-resistant enterococci. *Biochemistry* **38**:14006-14022.
- Lessard, I. A., and C. T. Walsh. 1999. Mutational analysis of active-site residues of the enterococcal D-Ala-D-Ala dipeptidase VanX and comparison with *Escherichia coli* D-Ala-D-Ala ligase and D-Ala-D-Ala carboxypeptidase VanY. *Chem. Biol.* **6**:177-187.
- Levy, S. B. 1992. *The Antibiotic Paradox: How Miracle Drugs are Destroying the Miracle*. Plenum Press, New York, N.Y.
- Levy, S. B. 1998. The challenge of antibiotic resistance. *Sci. Am.* **278**:46-53.
- Levy, S. B. 2001. Antimicrobial resistance potential. *Lancet* **358**:1100-1101.
- Lewis, H. A., E. B. Furlong, B. Laubert, G. A. Eroshkina, Y. Batiyenko, J. M. Adams, M. G. Bergseid, C. D. Marsh, T. S. Peat, W. E. Sanderson, J. M. Sauder, and S. G. Buchanan. 2001. A structural genomics approach to the study of quorum sensing: crystal structures of three LuxS orthologs. *Structure* **9**:527-537.

- Lewis, R. J., O. M. Singh, C. V. Smith, T. Skarzynski, A. Maxwell, A. J. Wonacott, and D. B. Wigley. 1996. The nature of inhibition of DNA gyrase by the coumarins and the cyclothialidines revealed by X-ray crystallography. *EMBO J.* **15**:1412-1420.
- Li, R., N. Khaleeli, and C. A. Townsend. 2000. Expansion of the clavulanic acid gene cluster: identification and in vivo functional analysis of three new genes required for biosynthesis of clavulanic acid by *Streptomyces clavuligerus*. *J. Bacteriol.* **182**:4087-4095.
- Lim, D., H. U. Park, L. De Castro, S. G. Kang, H. S. Lee, S. Jensen, K. J. Lee, and N. C. Strynadka. 2001. Crystal structure and kinetic analysis of beta-lactamase inhibitor protein-II in complex with TEM-1 beta-lactamase. *Nat. Struct. Biol.* **8**:848-852.
- Lindsley, C. W., L. K. Chan, B. C. Goess, R. Joseph, and M. D. Shair. 2000. Solid phase biomimetic synthesis of carpanone-like molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **122**:422-423.
- Liu, H., R. Sadamoto, P. S. Sears, and C. H. Wong. 2001. An efficient chemo-enzymatic strategy for the synthesis of wild-type and vancomycin-resistant bacterial cell-wall precursors: UDP-N-acetylmuramyl-peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **123**:9916-9917.
- Liu, H. W., and J. S. Thorson. 1994. Pathways and mechanisms in the biogenesis of novel deoxysugars by bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **48**:223-256.
- Livermore, D. M. 2000. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J. Antimicrob. Chemother.* **46**:347-350.
- Livermore, D. M., and N. Woodford. 2000. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr. Opin. Microbiol.* **3**:489-495.
- Lo, M.-C., H. Men, A. Branstrom, J. Helm, N. Yao, R. Goldman, and S. Walker. 2000. A new mechanism of action proposed for ramoplanin. *J. Am. Chem. Soc.* **122**:3540-3541.
- Locher, K. P., A. T. Lee, and D. C. Rees. 2002. The E. coli BtuCD structure: a framework for ABC transporter architecture and mechanism. *Science* **296**:1091-1098.
- Lomovskaya, O., M. S. Warren, A. Lee, J. Galazzo, R. Fronko, M. Lee, J. Blais, D. Cho, S. Chamberland, T. Renau, R. Leger, S. Hecker, W. Watkins, K. Hoshino, H. Ishida, and V. J. Lee. 2001. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**:105-116.
- Lorenz, M. C., and G. R. Fink. 2001. The glyoxylate cycle is required for fungal virulence. *Nature* **412**:83-86.
- Lorian, V., and F. Fernandes. 1997. The effect of vancomycin on the structure of vancomycin-susceptible and resistant *Enterococcus faecium* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**:1410-1411.
- Losey, H. C., M. W. Peczuh, Z. Chen, U. S. Eggert, S. D. Dong, I. Pelczer, D. Kahne, and C. T. Walsh. 2001. Tandem action of glycosyltransferases in the maturation of vancomycin and teicoplanin aglycones: novel glycopeptides. *Biochemistry* **40**:4745-4755.
- Lowy, F. D. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* **339**:520-532.
- Lyon, G. J., P. Mayville, T. W. Muir, and R. P. Novick. 2000. Rational design of a global inhibitor of the site of the virulence response in *Staphylococcus aureus*, based in part on localization of the site of inhibition to the receptor-histidine kinase, AgrC. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:13330-13335.
- Ma, Y., F. Pan, and M. McNeil. 2002. Formation of dTDP-rhamnose is essential for growth of mycobacteria. *J. Bacteriol.* **184**:3392-3395.

- Mahan, M. J., J. M. Schlauch, and J. J. Mekalanos. 1993. Selection of bacterial virulence genes that are specifically induced in host tissues. *Science* **259**:686-688.
- Mahan, M. J., J. W. Tobias, J. M. Schlauch, P. C. Hanna, R. J. Collier, and J. J. Mekalanos. 1995. Antibiotic-based selection for bacterial genes that are specifically induced during infection of a host. *Proc. Natl. acad. Sci. USA* **92**:669-673.
- Maiti, S. N., O. A. Phillips, R. G. Micetich, and D. M. Livermore. 1998. Beta-lactamase inhibitors: agents to overcome bacterial resistance. *Curr. Med. Chem.* **5**:441-456.
- Malik, V. S. 1972. Chloramphenicol. *Adv. Appl. Microbiol.* **15**:297-336.
- Manges, A. R., J. R. Johnson, B. Foxman, T. T. O'Bryan, K. E. Fullerton, and L. W. Riley. 2001. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug resistant *Escherichia coli* clonal group. *N. Engl. J. Med.* **345**:1007-1013.
- Marahiel, M. A., T. Stachelhaus, and H. D. Mootz. 1997. Modular peptide synthetases involved in nonribosomal peptide synthesis. *Chem. Rev.* **97**:2651-2674.
- Marmor, S., C. P. Petersen, F. Reck, W. Yang, N. Gao, and S. L. Fisher. 2001. Biochemical characterization of a phosphinate inhibitor of *Escherichia coli* MurC. *Biochemistry* **40**:12207-12214.
- Marshall, C. G., G. Broadhead, B. K. Leskiw, and G. D. Wright. 1997. D-Ala-D-Ala ligases from glycopeptides antibiotic-producing organisms are highly homologous to the enterococcal vancomycin-resistance ligases VaA and VanB. *Proc. Natl. acad. Sci. USA* **94**:6480-6483.
- Marshall, C. G., I. A. Lessard, I. Park, and G. D. Wright. 1998. Glycopeptides antibiotic resistance genes in glycopeptides-producing organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**:2215-2220.
- Martinez, M. B., M. Flickenger, L. Higgins, T. Krick, and G. L. Nelsestuen. 2001. Reduced outer membrane permeability of *Escherichia coli* O157:H7: suggested role of modified outer membrane porins and theoretical function in resistance to antimicrobial agents. *Biochemistry* **40**:11965-11974.
- Martinez-Hackert, E., S. Harlocker, M. Inouye, H. M. Berman, and A. M. Stock. 1996. Crystallization, X-ray studies, and site-directed cysteine mutagenesis of the DNA-binding domain of OmpR. *Protein Sci.* **5**:1429-1433.
- Martinez-Hackert, E., and A. M. Stock. 1997. The DNA-binding domain of PmpR: crystal structure of a winged helix transcription factor. *Structure* **5**:109-124.
- Massova, I., and S. Mobashery. 1998. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**:1-17.
- Matsushita, M., and K. D. Janda. 2002. Histidine kinases as targets for new antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **10**:855-867.
- Maxwell, A. 1997. DNA gyrase as a drug target. *Trends Microbiol.* **5**:102-109.
- Mazmanian, S. K., G. Liu, H. Ton-That, and O. Schneewind. 1999. Staphylococcus aureus sortase, an enzyme that anchors surface proteins to the wall. *Science* **285**:760-763.
- Mazmanian, S. K., H. Ton-That, and O. Schneewind. 2001. Sortase-catalysed anchoring of surface proteins to the cell wall of *Staphylococcus aureus*. *Mol. Microbiol.* **40**:1049-1057.
- McCafferty, D. G., P. Cudic, M. K. Yu, D. C. Behenna, and R. Kruger. 1999. Synergy and duality in peptide antibiotic mechanisms. *Curr. Opin. Chem. Boil.* **3**:672-680.
- McClelland, M., K. E. Sanderson, J. Spieth, S. W. Clifton, P. Latreille, L. Courtney, S. Porwollik, J. Ali, M. Dante, F. Du, S. Hou, D. Layman, S. Leonard, C. Nguyen, K. Scoot,

- A. Holmes, N. Grewal, E. Mulvaney, E. Ryan, H. Sun, L. Florea, W. Miller, T. Stoneking, M. Nhan, R. Waterston, and R. K. Wilson. 2001. Complete genome sequence of *Salmonella enteric* serovar Typhimurium LT2. *Nature* 413:852-856.
- McDaniel, R., A. Thamchaipenet, C. Gustafsson, H. Fu, M. Betlach, and G. Ashley. 1999. Multiple genetic modifications of the erythromycin polyketide synthase to produce a library of novel "unnatural" natural products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:1846-1851.
- McDevitt, D., and M. Rosenberg. 2001. Exploiting genomics to discover new antibiotics. *Trends microbial.* 9:611-617.
- McDonald, L. C., S. Rossiter, C. Mackinson, Y. Y. Wang, S. Johnson, M. Sullivan, R. Sokolow, E. DeBess, L. Gilbert, J. A. Benson, B. Hill, and F. J. Angulo. 2001. Quinupristin-dalfopristin-resistant *Enterococcus faecium* on chicken and in human stool specimens. *N. Engl. J. Med.* 345:1155-1160.
- McDowell, P., Z. Affas, C. Reynolds, M. T. Holden, S. J. Wood, S. Saint, A. Cockayne, P. J. Hill, C. E. Dodd, B. W. Bycroft, W. C. Chan, and P. Williams. 2001. Structure, activity and evolution of the group I thiolactone peptide quorum-sensing system of *Staphylococcus aureus*. *Mol. Microbial.* 41:503-512.
- McGowan, J. E., Jr., and F. C. Tenover. 1997. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 11:297-311.
- McKinney, J. D., K. Honer zu Bentrup, E. J. Munoz-Elias, A. Miczak, B. Chen, W. T. Chan, D. Swenson, J. C. Sacchettini, W. R. Jacobs, Jr., and D. G. Russell. 2000. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 406:735-738.
- McKinney, T. K., V. K. Sharma, W. A. Craig, and G. L. Archer. 2001. Transcription of the gene mediating methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* (*mecA*) is co-repressed but not coinduced by cognate *mecA* and beta-lactamase regulators. *J. Bacteriol.* 183:6862-6868.
- McMahon, G., L. Su, C. Liang, and C. Tang. 1998. Protein kinase inhibitors: structure determinants for target specificity. *Curr. Opin. Drug. Discov.* 1:131-146.
- McMurry, L. M., M. Oethinger, and S. B. Levy. 1998. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 394:531-532.
- Mead, P. S., L. Slutsker, V. Dietz, L. F. McCaig, J. S. Bresee, C. Shapiro, P. M. Griffin, and R. V. Tauxe. 1999. Food-related illness and death in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 5:607-625.
- Men, H., P. Park, M. Ge, and S. Walker. 1998. Substrate synthesis and activity assay for MurG. *J. Am. Chem. Soc.* 120:2484-2485.
- Mengin-Lecreux, D., and J. van Heijenoort. 1994. Co purification of glucosamine-1-phosphate acetyltransferase and N-acetylglucosamine-1-phosphate uridyltransferase activities of *Escherichia coli*: characterization of the *glum* gene product as a bifunctional enzyme catalyzing two subsequent steps in the pathway for UDP-N-acetylglucosamine synthesis. *J. Bacteriol.* 176:5788-5795.
- Miller, D. A., L. Luo, N. Hillson, T. A. Keating, and C. T. Walsh. 2002. Yersiniabactin synthetase. A four-protein assembly line producing the nonribosomal peptide/polyketide hybrid siderophore of *Yersinia pestis*. *Chem. Boil.* 9:333-344.
- Miller, D. J., S. M. Hammond, D. Anderluzzi, and T. D. H. Bugg. 1998. Aminoalkylphosphinate inhibitors of D-Ala-D-Ala adding enzyme. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1:131-142.

- Miller, M. B., and B. L. Bassler. 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **55**:165-199.
- Miller, M. T., B. O. Bachmann, C. A. Townsend, and A. L. Rosenzweig. 2001. Structure of β -lactam synthetase reveals how to synthesize antibiotics instead of asparagines. *Nat. Struct. Boil.* **8**:684-689.
- Mitcher, L. A., S. P. Pillai, E. J. Gentry, and D. M. Shankel. 1999. Multiple drug resistance. *Med. Res. Rev.* **19**:477-496.
- Mittl, P. R., and M. G. Grutter. 2001. Structural genomics: opportunities and challenges. *Curr. Opin. Chem. Boil.* **5**:402-408.
- Miyadoh, S., N. Tsuchizaki, J. Ishikawa, and K. Hotta. 1997. *Atlas of Actinomycetes*. Asakura Publishing Co., Ltd., Tokyo, Japan.
- Molbak, K., D. L. Baggesen, F. M. Aarestrup, J. M. Ebbesen, J. Engberg, K. Frydendahl, P. Gerner-Smidt, A. M. Petersen, and H. C. Wegener. 1999. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. *N. Engl. J. Med.* **341**:1420-1425.
- Murray, B. E. 2000. Problems and perils of vancomycin resistant enterococci. *Braz. J. Infect. Dis.* **4**:9-14.
- 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, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant pneumococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**:1273-1280.
- Nataro, J. P., and J. B. Kaper. 1998. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* **11**:142-201.
- Navarre, W. W., and O. Schneewind. 1999. Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol. Mol. Boil. Rev.* **63**:174-229.
- Navarro, F., and P. Courvalin. 1994. Analysis of genes encoding D-alanine-D-alanine ligase-related enzymes in *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus flavescens*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**:1788-1793.
- Neuhaus, F. C., and W. P. Hammes. 1981. Inhibition of cell wall biosynthesis by analogues and alanine. *Pharmacol. Ther.* **14**:265-319.
- Ng, E. Y., M. Trucksis, and D. C. Hooper. 1996. Quinolone resistance mutations in topoisomerase IV: relationship to the flqA locus and genetic evidence that topoisomerase IV is the primary target and DNA gyrase is the secondary target of fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**:1881-1888.
- Nicholson, T. P., B. A. Rudd, M. Dawson, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, and R. J. Cox. 2001. Design and utility of oligonucleotide gene probes for fungal polyketide synthases. *Chem. Biol.* **8**:157-178.
- Nicolaou, K. C., J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G.-Q. Cao, S. Barluenga, and H. J. Mitchell. 2000a. Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 1. General principles and solid-phase synthesis of benzopyrans. *J. Am. Chem. Soc.* **122**:9939-9953.

- Nicolaou, K. C., J. A. Pfefferkorn, H. J. Mitchell, A. J. Roecker, S. Barluenga, G.-Q. Cao, R. L. Affleck, and J. E. Lillig. 2000b. Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 2. Construction of a 10,000-membered benzopyran library by directed split-and-pool chemistry using NanoKans and optical encoding. *J. Am. Chem. Soc.* **122**:9954-9967.
- Nicolaou, K. C., J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, H. J. Mitchell, A. J. Roecker, and G.-Q. Cao. 2000c. Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 3. The "libraries from libraries" principle for diversity enhancement of benzopyran libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **122**:9968-9976.
- Nikaido, H. 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* **264**:382-388.
- Nikaido, H. 1998. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin. Infect. Dis.* **27**: (Suppl. 1):S32-S41.
- Nishino, K., and A. Yamaguchi. 2001. Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **183**:5803-5812.
- Nissen, P., J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore, and T. A. Steitz. 2000. The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis. *Science* **289**:920-930.
- Nouwen, N., N. Ranson, H. Saibil, B. Wolpensinger, A. Engel, A. Ghazi, and A. P. Pugsley. 1999. Secretin PulD: association with pilot PulS, structure, and ion conducting channel formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**:8173-8177.
- Novak, R., E. Charpentier, J. S. Braun, and E. Tuomanen. 2000. Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. *Mol. Cell* **5**:49-57.
- Novick, R. P. 1962. Staphylococcal penicillinase and new penicillins. *J. Bacteriol.* **83**:229-234.
- Nyquist, A. C., R. Gonzales, J. F. Steiner, and M. A. Sande. 1998. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* **279**:875-877.
- Onishi, H. R., B. A. Pelak, L. S. Gerckens, L. L. Silver, F. M. Kahan, M. H. Chen, A. A. Patchett, S. M. Galloway, S. A. Hyland, M. S. Anderson, and C. R. Raetz. 1996. Antibacterial agents that inhibit lipid A biosynthesis. *Science* **274**:980-982.
- Onodera, Y., Y. Uchida, M. Tanaka, and K. Sato. 1999. Dual inhibitory activity of sitafloxacin (DU-6859a) against DNA gyrase and topoisomerase IV of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* **44**:533-536.
- Orth, P., D. Schnappinger, W. Hillen, W. Saenger, and W. Hinrichs. 2000. Structural basis of gene regulation by the tetracycline inducible Tet repressor-operator system. *Nat. Struct. Biol.* **7**:215-219.
- O'Sullivan, J., and C. Ball. 1983. β -lactams, p. 73-94. In L. C. vining (ed.), *Biochemistry and Genetic Regulation of Commercially Important Antibiotics*. Addison Wesley Publishing Co., Inc., Reading, Mass.
- Paik, J., I. Kern, R. Lurz, and R. Hakenbeck. 1999. Mutational analysis of the *Streptococcus pneumoniae* bimodular class A penicillin-binding proteins. *J. Bacteriol.* **181**:3852-3856.

- Pallen, M. J., A. C. Lam, M. Antonio, and K. Dunbar.** 2001. An embarrassment of sortases—a richness of substrates? *Trends Microbiol.* **9**:97-102.
- Palumbi, S. R.** 2001. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* **293**:1786-1790.
- Pan, X. S., and M. Fisher.** 1997. Targeting of DNA gyrase in *Streptococcus pneumoniae* by sparfloxacin: selective targeting of gyrase or topoisomerase IV by quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**:471-474.
- Pares, S., N. Mouz, Y. Petillot, R. Hakenbeck, and O. Dideberg.** 1996. X-ray structure of *Streptococcus pneumoniae* PBP2x, a primary penicillin target enzyme. *Nat. struct. Biol.* **3**:284-289.
- Park, I. S., C. H. Lin, and C. T. Walsh.** 1997. Bacterial resistance to vancomycin: overproduction, purification, and characterization of VanC2 from *Enterococcus casseliflavus* as D-Ala-D-Ser ligase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**:10040-10044.
- Parkhill, J., G. Dougan, K. D. James, N. R. Thomson, D. Pickard, J. Wain, C. Churcher, K. L. Mungall, S. D. Bentley, M. T. Holden, M. Sebaihia, S. Baker, D. Basham, K. Brooks, T. Chillingworth, P. Connor, A. Cronin, P. Davis, R. M. Davies, L. Dowd, N. White, J. Farrar, T. Feltwell, N. Hamlin, A. Haque, T. T. Hien, S. Holroyd, K. Jagels, A. Krogh, T. S. Larsen, S. Leather, S. Moule, P. O'gaora, C. Parry, M. Quail, K. Rutherford, M. Simmonds, J. Skelton, K. Stevens, S. Whitehead, and B. G. Barrell.** 2001. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature* **413**:848-852.
- Parris, K. D., L. Lin, A. Tam, R. Mathew, J. Hixon, M. Stahl, C. C. Fritz, J. Seehra, and W. S. Somers.** 2000. Crystal structures of substrate binding to *Bacillus subtilis* holo-(acyl carrier protein) synthase reveal a novel trimeric arrangement of molecules resulting in three active sites. *Structure Fold Des.* **8**:883-895.
- Patel, H. M., and C. T. Walsh.** 2001. In vitro reconstitution of the *Pseudomonas aeruginosa* nonribosomal peptide synthesis of pyochelin: characterization of backbone tailoring thiazoline reductase and N-methyltransferase activities. *Biochemistry* **40**:9023-9031.
- Patel, U., Y. P. Yan, F. W. Hobbs, Jr., J. Kaczmarczyk, A. M. Slee, D. L. Pomliano, M. G. Kurilla, and E. V. Bobkova.** 2001. Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation. *J. Biol. Chem.* **276**:37199-37205.
- Paulsen, I. T., M. H. Brown, and R. A. Skurray.** 1996. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbial. Rev.* **60**:575-608.
- Payne, D. J., J. A. Hueso-Rodriguez, H. Boyd, N. O. Concha, C. A. Janson, M. Gilpin, J. H. Bateson, C. Cheever, N. L. Niconovich, S. Pearson, S. Rittenhouse, D. Tew, E. Diez, P. Perez, J. De La Fuente, M. Rees, and A. Rivera-Sagredo.** 2002. Identification of a series of tricyclic natural products as potent broad-spectrum inhibitors of metallo-beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**:1880-1886.
- Perego, M., and J. A. Hoch.** 2001. Functional Genomics of Gram-Positive Microorganisms: review of the meeting, San Diego, California, 24 to 28 June 2001. *J. Bacteriol.* **183**:6973-6978.
- Perna, N. T., G. Plunkett III, V. Burland, B. Mau, J. D. Glasner, D. J. Rose, G. F. Mayhew, P. S. Evans, J. Gregor, H. A. Kirkpatrick, G. Posfai, J. Hackett, S. Klink, A.**

- Boutin, Y. Shao, L. Miller, E. J. Grotbeck, N. W. Davis, A. Lim, E. T. Dimalanta, K. D. Potamouisis, J. Apodaca, T. S. Anantharaman, J. Lin, G. Yen, D. C. Schwartz, R. A. Welch, and F. R. Blattner.** 2001. Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature* **409**:529-533.
- Perry, R. D., and J. D. Fetherston.** 1997. *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**:35-66.
- Persson, C., N. Carballeira, H. Wolf-Watz, and M. Fallman.** 1997. The PTPase YopH inhibits uptake of *Yersinia*, tyrosine phosphorylation of p130Cas and FAK, and the associated accumulation of these proteins in peripheral focal adhesions. *EMBO J.* **16**:2307-2318.
- Petkovic, H., A. Thamchaipenet, L. H. Zhou, D. Hranueli, P. Raspor, P. G. Waterman, and I. S. Hunter.** 1999. Disruption of an aromatase/cyclase from oxytetracycline gene cluster of *Streptomyces rimosus* results in production of novel polyketides with shorter chain lengths. *J. Biol. Chem.* **274**:32829-32834.
- Piepersberg, W.** 1997. Molecular biology, biochemistry and fermentation of aminoglycoside antibiotics, p. 842. In W. R. Strohl (ed.), *Biotechnology of Antibiotics*, 2nd ed. Marcel Dekker Inc., New York, N.Y.
- Pioletti, M., F. Schlunzen, J. Harms, R. Zarivach, M. Gluhmann, H. Avila, A. Bashan, H. Bartels, T. Auerbach, C. Jacobi, T. Hartsch, A. Yonath, and F. Franceschi.** 2001. Crystal structures of complexes of the small ribosomal subunit with tetracycline, edeine and IF3. *EMBO J.* **20**:1829-1839.
- Poole, K.** 2001. Overcoming antimicrobial resistance by targeting resistance mechanisms. *J. Pharm. Pharmacol.* **53**:283-294.
- Pootoolal, J., M. G. Thomas, C. G. Marshall, J. M. Neu, B. K. Hubbard, C. T. Walsh, and G. D. Wright.** 2002. Assembling the glycopeptides antibiotic scaffold: the biosynthesis of A47934 from *Streptomyces topocaensis* NRRL15009. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**:8962-8967.
- Poulsen, S. M., C. Kofoed, and B. Vester.** 2000. Inhibition of the ribosomal peptidyl transferase reaction by the mycarose moiety of the antibiotics carbomycin, spiramycin and tylosin. *J. Mol. Biol.* **304**:471-481.
- Poulsen, S. M., M. Karlsson, L. B. Johansson, and B. Vester.** 2001. The pleuromutilin drugs tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the peptidyl transferase centre on the ribosome. *Mol. Microbiol.* **41**:1091-1099.
- Prasch, T., T. Naumann, R. L. Markert, M. Sattler, W. Schubert, S. Schaal, M. Bauch, H. Kogler, and C. Griesinger.** 1997. Constitution and solution conformation of the antibiotic mersacidin determined by NMR and molecular dynamics. *Eur. J. Biochem.* **244**:501-512.
- Prente, J. L., and B. Finlay.** 2001. Pathogenesis *E. coli*, p. 388-422. In E. A. Groisman (ed.), *Principles of Bacterial Pathogenesis*. Academic Press Inc., San Diego, California
- Pucci, M. J., and T. J. Dougherty.** 2002. Direct quantitation of the numbers of individual penicillin-binding proteins per cell in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* **184**:588-591.
- Puech, V., N. Bayan, K. Salim, G. Leblon, and M. Daffe.** 2000. Characterization of the in vivo acceptors of the mycoloyl residues transferred by the corynebacterial PS1 and the related mycobacterial antigens 85. *Mol. Microbiol.* **35**:1026-1041.
- Putman, M., H. W. van Veen, and W. N. Konings.** 2000. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **64**:672-693.

- Qui, X., C. A. Janson, W. W. Smith, S. M. Green, P. McDevitt, K. Johanson, P. Carter, M. Hibbs, C. Lewis, A. Chalker, A. Fosberry, J. Lalonde, J. Berge, P. Brown, C. S. Houge-Frydrych, and R. L. Jarvest. 2001. Crystal structure of *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase in complex with a class of potent and specific inhibitors. *Protein Sci.* **10**:2008-2016.
- Que, L., Jr. 2000. One motif—many different reactions. *Nat. Struct. Biol.* **7**:182-184.
- Quiros, I. M., I. Aguirrezabalaga, C. Olano, C. Mendez, and J. A. Salas. 1998. Two glycosyltransferases and a glycosidase are involved in oleandomycin modification during its biosynthesis by *Streptomyces antibioticus*. *Mol. Microbiol.* **28**:1177-1185.
- Raetz, C. 1987. Structure and biosynthesis of lipid A in *E. coli*, p. 498-503. In F. C. Neidhart (de.), *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium: Cellular and Molecular Biology*. ASM Press, Washington, D.C.
- Rajagopalan, P. T., A. Datta, and D. Pei. 1997. Purification, characterization, and inhibition of peptide deformylase from *Escherichia coli*. *Biochemistry* **36**:13910-13918.
- Rasmussen, B. A., and K. Bush. 1997. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**:223-232.
- Raviv, Y., H. B. Pollard, E. P. Bruggemann, I. Pastan, and M. M. Gottesman. 1990. Photosensitized labeling of a functional multidrug transporter in living drug resistant tumor cells. *J. Biol. Chem.* **265**:3975-3980.
- Rawlings, B. J. 1999. Biosynthesis of polyketides (other than actinomycete macrolides). *Nat. Prod. Rep.* **16**:425-484.
- Rawlings, B. J. 2001a. type I polyketide biosynthesis in bacteria (part A—erythromycin biosynthesis). *Nat. Prod. Rep.* **18**:190-227.
- Rawlings, B. J. 2001b. type I polyketide biosynthesis in bacteria (part B). *Nat. Prod. Rep.* **18**:231-281.
- Reid, S. D., N. M. Green, J. K. Buss, B. Lei, and J. M. Musser. 2001. Multilocus analysis of extracellular putative virulence proteins made by group A streptococcus: population genetics, human serologic response, and gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:7552-7557.
- Reuter, K., M. R. Mofid, M. A. Marahiel, and R. Ficner. 1999. Crystal structure of the surfacing synthetase-activating enzyme sfp: a prototype of the 4'-phosphopantetheinyl transferase superfamily. *EMBO J.* **18**:6823-6831.
- Ritter, T. K., and C. H. Wong. 2001. Carbohydrate-based antibiotics: a new approach to tackling the problem of resistance. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **40**:3508-3533.
- Roach, P. L., I. J. Clifton, C. M. Hensgens, N. Shibata, C. J. Schofield, J. Hajdu, and J. E. Baldwin. 1997. Structure of isopenicillin N synthase complexed with substrate and the mechanism of penicillin formation. *Nature* **387**:827-830.
- Robinson, V. L., and A. M. Stock. 1999. High energy exchange: proteins that make or break phosphoramidate bonds. *Structure Fold. Des.* **7**:R47-R53.
- Rodnina, M. V., and W. Wintermeyer. 2001. Ribosome fidelity: tRNA discrimination, proofreading and induced fit. *Trends Biochem. Sci.* **26**:124-130.
- Rodrigue, A., Y. Quentin, A. Lazdunski, V. Mejean, and M. Foglino. 2000. Two component systems in *Pseudomonas aeruginosa*: why so many? *Trends Microbiol.* **8**:498-504.

- Rodriguez, E., and R. McDaniel. 2001. Combinatorial biosynthesis of antimicrobials and other natural products. *Curr. Opin. Microbiol.* **4**:526-534.
- Roestamadji, J., I. Grapsas, and S. Mobashery. 1995. Mechanism-based inactivation of bacterial aminoglycoside 3'-phosphotransferases. *J. Am. Chem. Soc.* **117**:80-84.
- Rohdich, F., K. Kis, A. Bacher, and W. Eisenreich. 2001. The non-mevalonate pathway of isoprenoids: genes, enzymes and intermediates. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **5**:535-540.
- Roper, D. L., T. Huyton, A. Vagin, and G. Dodson. 2000. The molecular basis of vancomycin resistance in clinically relevant enterococci: crystal structure of D-alanyl-D-lactate ligase (VanA). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:8921-8925.
- Rosamond, J., and A. Allsop. 2000. Harnessing the power of the genome in the search for new antibiotics. *Science* **287**:1973-1976.
- Rosen, H., R. Hajdu, L. Silver, H. Kropp, K. Dorso, J. Kohler, J. G. Sundelof, J. Huber, G. G. Hammond, J. J. Jackson, C. J. Gill, R. Thompson, B. A. Pelak, J. H. Epstein-Toney, G. Lankas, R. R. Wilkening, K. J. Wildonger, T. A. Blizzard, F. P. DiNinno, R. W. Ratcliffe, J. V. Heck, J. V. Heck, J. W. Kozarich, and M. L. Hammond. 1999. Reduced immunotoxicity and preservation of antibacterial activity in a releasable side-chain carbapenem antibiotic. *Science* **283**:703-706.
- Rowe, C. J., I. U. Bohm, I. P. Thomas, B. Wilkinson, B. A. Rudd, G. Foster, A. P. Blackaby, P. J. Sidebottom, Y. Roddis, A. D. Buss, J. Staunton, and P. F. Leadlay. 2001. Engineering a polyketide with a longer chain by insertion of an extra module into the erythromycin-producing polyketide synthase. *Chem. Biol.* **8**:475-485.
- Rozwarski, D. A., G. A. Grant, D. H. Barton, W. R. Jacobs, Jr., and J. C. Sacchettini. 1998. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* **279**:98-102.
- Rudgers, G. W., W. Huang, and T. Palzkill. 2001. Binding properties of a peptide derived from beta-lactamase inhibitory protein. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**:3279-3286.
- Russel, M. 1998. Macromolecular assembly and secretion across the bacterial cell envelope: type II protein secretion systems. *J. Mol. Biol.* **279**:485-499.
- Russell, A. D., and I. Chopra. 1996. *Understanding Antibacterial Action and Resistance*, 2nd ed. Ellis Horwood, New York, N.Y.
- Sahl, H. G., and G. Bierbaum. 1998. Lantibiotics: biosynthesis and biological activities of uniquely modified from gram-positive bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **52**:41-79.
- Sahm, D. F., C. Thornsberry, D. C. Mayfield, M. E. Jones, and J. A. Karlowsky. 2001. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**:1402-1406.
- Saier, M. H., Jr., I. T. Paulsen, M. K. Sliwinski, S. S. Pao, R. A. Skurray, and H. Nikaido. 1998. Evolutionary origins of multidrug and drug-specific efflux pumps in bacteria. *FASEB J.* **12**:265-274.
- Sanders, D. A., A. G. Staines, S. A. McMahon, M. R. McNeil, C. Whitfield, and J. H. Naismith. 2001. UDP-galactopyranose mutase has a novel structure and mechanism. *Nat. Struct. Biol.* **8**:858-863.

- Sansonetti, P., C. Egile, and C. Wenneras.** 2001. Shigellosis: from disease symptoms to molecular and cellular pathogenesis, p. 336-387. In E. A. Groisman (ed.), *Principles of bacterial Pathogenesis*. Academic Press Inc., San Diego, California
- Sathyamoorthy, N., and K. Takayama.** 1987. Purification and characterization of a novel mucolic acid exchange enzyme from *Mycobacterium smegmatis*. *J. Biol. Chem.* **262**:13417-13423.
- Schauder, S., and B. L. Bassler.** 2001. The languages of bacteria. *Genes Dev.* **15**:1468-1480.
- Schauder, S., K. Shokat, M. G. Surette, and B. L. Bassler.** 2001. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol. Microbiol.* **41**:463-476.
- Schentag, J. J., J. M. Hyatt, J. R. Carr, J. A. Paladino, M. C. Birmingham, G. S. Zimmer, and T. J. Cumbo.** 1998. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin. Infect. Dis.* **26**:1204-1214.
- Schiffer, G., and J. V. Holtje.** 1999. Cloning and characterization of PBP 1C, a third member of the multimodular class A penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* **274**:32031-32039.
- Schlunzen, F., R. Zarivach, J. Harms, A. Bashan, A. Tocilj, R. Albrecht, A. Yonath, and F. Franceschi.** 2001. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* **413**:814-821.
- Schmitz, F. J., A. C. Fluit, D. Milatovic, J. Verhoef, H. P. Heinz, and S. Brisse.** 2000. In vitro potency of moxifloxacin, clinafloxacin and sitafloxacin against 248 genetically defined clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**:109-113.
- Scholar, E. M., and W. B. Pratt.** 2000. *The Antimicrobial Drugs*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, N.Y.
- Schonbrunn, E., S. Sack, S. Eschenburg, A. Perrakis, F. Krekel, N. Amrhein, and E. Mandelkow.** 1996. Crystal structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl-transferase, the target of the antibiotic fosfomycin. *Structure* **4**:1065-1075.
- Schreiber, S. L.** 2000. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science* **287**:1964-1969.
- Schwartz, B., J. A. Markwalder, and Y. Wang.** 2001. Lipid II: total synthesis of the bacterial cell wall precursor and utilization as a substrate for glycosyltransfer and transpeptidation by penicillin binding protein (PBP) 1b of *Escherichia coli*. *J. Am. Chem. Soc.* **123**:11638-11643.
- Selinsky, B. S., K. Gupta, C. T. Sharkey, and P. J. Loll.** 2001. Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations. *Biochemistry* **40**:5172-5180.
- Seppala, H., T. Klaukka, J. Vuopio-Varkila, A. Muotiala, H. Helenius, K. Lager, and P. Huovinen.** 1997. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N. Engl. J. Med.* **337**:441-446.

- Seto, H.** 1999. Biosynthesis of the natural C-P compounds, Bialaphos and fosfomycin, p. 865-880. In D. Barton, K. Nakanishi, and O. Meth-Cohn (ed.), *Comprehensive Natural Products Chemistry*, vol. 1. Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y.
- Shaw, J. P., G. A. Petsko, and D. Ringe.** 1997. Determination of the structure of alanine racemase from *Bacillus stearothermophilus* at 1.9-Å resolution. *Biochemistry* **36**:1329-1342.
- Sheldon, P. J., D. A. Johnson, P. R. August, H. W. Liu, and D. H. Sherman.** 1997. Characterization of a mitomycin-binding drug resistance mechanism from the producing organism, *Streptomyces lavendulae*. *J. Bacteriol.* **179**:1796-1804.
- Shen, B.** 2000. Biosynthesis of aromatic polyketides. *Top. Curr. Chem.* **209**:1-51.
- Shi, Y., and C. T. Walsh.** 1995. Active site mapping of *Escherichia coli* D-Ala-D-Ala ligase by structure-based mutagenesis. *Biochemistry* **34**:2768-2776.
- Shlaes, D. M., D. N. Gerding, J. F. John, Jr., W. A. Craig, D. L. Bornstein, R. A. Duncan, M. R. Eckman, W. E. Farrer, W. H. Greene, V. Lorian, S. Levy, J. E. McGowan, Jr., S. M. Paul, J. Ruskin, F. C. Tenover, and C. Watanakunakorn.** 1997a. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin. Infect. Dis.* **25**:584-599.
- Shlaes, D. M., D. N. Gerding, J. F. John, Jr., W. A. Craig, D. L. Bornstein, R. A. Duncan, M. R. Eckman, W. E. Farrer, W. H. Greene, V. Lorian, S. Levy, J. E. McGowan, Jr., S. M. Paul, J. Ruskin, F. C. Tenover, and C. Watanakunakorn.** 1997b. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **18**:275-291.
- Silvian, L. F., J. Wang, and T. A. Steitz.** 1999. Insights into editing from an IletRNA synthetase structure with tRNA^{ile} and mupirocin. *Science* **285**:1074-1077.
- Sinha Roy, R., A. M. Gehring, J. C. milne, p. J. Belshaw, and C. T. Walsh.** 1999. Thiazole and oxazole peptides: biosynthesis and molecular machinery. *Nat. Prod. Rep.* **16**:249-263.
- Sinha Roy, R., P. Yang, S. Kodali, Y. Xiong, R. M. kim, P. R. griffin, H. R. onishi, J. köhler, L. L. Silver, and K. Chapman.** 2001. Direct interaction of a vancomycin derivative with bacterial enzymes involved in cell wall biosynthesis. *Chem. Biol.* **8**:1095-1106.
- Skarzynski, T., A. mistry, A. Wonacott, S. E. Hutchinson, V. A. Kelly, and K. Duncan.** 1996. Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan, complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomycin. *Structure* **4**:1465-1474.
- Skarzynski, T., D. H. Kim, W. J. Lees, C. T. Walsh, and K. Duncan.** 1998. Stereochemical course of enzymatic enolpyruvyl transfer and catalytic conformation of the active site revealed by the crystal structure of the fluorinated analogue of the reaction tetrahedral intermediate bound to the active site of the C115A mutant of murA. *Biochemistry* **37**:2572-2577.
- Solenberg, P. J., P. Matsushima, D. R. Stack, S. C. Wilkie, R. C. Thompson, and R. H. Baltz.** 1997. Production of hybrid glycopeptides antibiotics in vitro and in *Streptomyces toyocaensis*. *Chem. Biol.* **4**:195-202.

- Soltani, M., D. Beighton, J. Philpott-Howard, and N. Woodford.** 2001. Identification of vat(E-3), a novel gene encoding resistance to quinupristin-dalfopristin in a strain of *Enterococcus faecium* from a hospital patient in the United Kingdom. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**:645-646.
- Sosio, M., A. Bianchi, E. Bossi, and S. Donadio.** 2000. Teicoplanin biosynthesis genes in *Actinoplanes teichomyceticus*. *Antonie Leeuwenhoek* **78**:379-384.
- Spahn, C. M., G. Blaha, R. K. Agrawal, P. Penczek, R. A. Grassucci, C. A. Trieber, S. R. Connell, D. E. Taylor, K. H. Nierhaus, and J. Frank.** 2001. Localization of the ribosomal protection protein Tet(O) on the ribosome and the mechanism of tetracycline resistance. *Mol. Cell.* **7**:1037-1045.
- Spratt, B. G.** 1977. Properties of the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12. *Eur. J. Biochem.* **72**:341-352.
- Spratt, B. G.** 1994. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* **264**:388-393.
- Stachelhaus, T., H. D. Mootz, and M. A. Marahiel.** 1999. The specificity-conferring code of adenylation domains in nonribosomal peptide synthetases. *Chem. Biol.* **6**:493-505.
- Stamm, W. E.** 2001. An epidemic of urinary tract infections? *N. Engl. J. Med.* **345**:1055-1057.
- Stebbins, C. E., and J. E. Galan.** 2000. Modulation of host signaling by a bacterial mimic: structure of the *Salmonella* effector SptP bound to Racl. *Mol. Cell* **6**:1449-1460.
- Stein, T., S. Borchert, p. Kiesau, S. heinzmann, S. Kloss, C. Klein, M. Helfrich, and K. D. Entian.** 2002. Dual control of subtilin biosynthesis and immunity in *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.* **44**:403-416.
- Stephenson, K., Y. Yamaguchi, and J. A. Hoch.** 2000. The mechanism of action of inhibitors of bacterial two-component signal transduction systems. *J. Biol. Chem.* **275**:38900-38904.
- Stermitz, F. R., P. Lorenz, J. N. Tawara, L. A. Zenewicz, and K. Lewis.** 2000. Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5' - methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:1433-1437.
- Stover, C. K., X. Q. Pham, A. I. Erwin, S. D. Mizoguchi, P. Warrener, M. J. Hickey, F. S. Brinkman, W. O. hufnagle, D. J. Kowalik, M. lagrou, R. I. Garber, I. Goltry, E. Tolentino, S. Westbrook-Wadman, Y. Yuan, I. L. Brody, S. N. Coulter, K. R. Folger, A. Kas, K. Larbig, R. Lim, K. Smith, D. Spencer, G. K. Wong, Z. Wu, I. T. Paulsen, J. Reizer, M. H. Sailer, R. E. Hancock, S. Lory, and M. V. Olson.** 2000. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* **406**:959-964.
- Stratigopoulos, G., and E. Cundliffe.** 2002. Expression analysis of the tylosinbiosynthetic gene cluster. Pivotal regulatory role of the tylQ product. *Chem., Biol.* **9**:71-78.
- Strohl, W. R.** 2001. Biochemical engineering of natural product biosynthesis pathways. *Metab. Eng.* **3**:4-14.
- Strynadka, N. C., S. E. Jensen, P. M. Alzari, and M. N. James.** 1996. A potent new mode of beta-lactamase inhibition revealed by the 1.7 Å X-ray crystallographic structure of the TEM-1-BLIP complex. *Nat. Struct. Biol.* **3**:290-297.

- Sucheck, S. J., and C. H. Wong. 2000. RNA as a target for small molecules. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4:678-686.
- Sugantino, M., and S. L. Roderick. 2002. Crystal structure of Vat(D): an acetyltransferase that inactivates streptogramin group A antibiotics. *Biochemistry* 41:2209-2216.
- Sun, B., Z. Chen, U. S. Eggert, S. J. Shaw, J. V. LaTour, and D. Kahne. 2001. Hybrid glycopeptides antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* 123:12722-12723.
- Sutcliffe, J. A. 1988. Novel approaches toward discovery of antibacterial agents. *Annu. Rep. Med. Chem.* 23:141-150.
- Swift, S., J. P. Throup, P. Williams, G. P. Salmond, and G. S. Stewart. 1996. Quorum sensing: a population-density component in the determination of bacterial phenotype. *Trends Biochem. Sci.* 21:214-219.
- Takano, E., T. Nihira, Y. Hara, J. J. Jones, C. J. Gershater, Y. Yamada, and M. Bibb. 2000. Purification and structural determination of SCB1, a gamma-butyrolactone that elicits antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J. Biol. Chem.* 275:11010-11016.
- Takei, M., H. Fukuda, R. Kishii, and M. Hosaka. 2001. Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:3544-3547.
- Tally, F. P., and M. F. DeBruin. 2000. Development of daptomycin for gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 46:523-526.
- Tan, D. S., M. A. Foley, M. D. Shair, and S. L. Schreiber. 1998. Stereoselective synthesis of over two million compounds having structural features both reminiscent of natural products and compatible with miniaturized cell-based assays. *J. Am. Chem. Soc.* 120:8565-8566.
- Tan, D. S., M. A. Foley, B. R. Stockwell, M. D. Shair, and S. L. Schreiber. 1999. Synthesis and preliminary evaluation of a library of polycyclic small molecules for use in chemical genetic assays. *J. Am. Chem. Soc.* 121:9073-9087.
- Tang, L., and R. McDaniel. 2001. Construction of desosamine containing polyketide libraries using a glycosyltransferase with broad substrate specificity. *Chem. Biol.* 8:547-555.
- Tanner, N. K., and P. Linder. 2001. DExD/H box RNA helicases: from generic motors to specific dissociation functions. *Mol. Cell* 8:251-262.
- Teichmann, S. A., A. G. Murzin, and C. Chothia. 2001. Determination of protein function, evolution and interactions by structural genomics. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11:354-363.
- Tettelin, H., K. E. Nelson, I. T. Paulsen, J. A. Eisen, T. D. Read, S. Peterson, J. Heidelberg, R. T. DeBoy, D. H. Haft, R. J. Dodson, A. S. Durkin, M. Gwinn, J. F. Kolonay, W. C. Nelson, J. D. Peterson, L. A. Umayam, O. White, S. L. Salzberg, M. R. Lewis, D. Radune, E. Holtzapple, H. Khouri, A. M. Wolf, T. R. Utterback, C. L. Hansen, L. A. McDonald, T. V. Feldblyum, S. Angiuoli, T. Dickinson, E. K. Hickey, I. E. Holt, B. J. Loftus, F. Yang, H. O. Smith, J. C. Venter, B. A. Dougherty, D. A. Morrison, S. K. Hollinghead, and C. M. Fraser. 2001. Complete genome sequence of a virulent isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *Science* 293:498-506.

- Thomas, M. G., M. D. Burkart, and C. T. Walsh. 2002. Conversion of L-proline to pyrrolyl-2-carboxyl-S-PCP during undercylprodigiosin and pyoluteorin biosynthesis. *Chem. Biol.* **9**:171-184.
- Thomson, K. S., and E. S. Moland. 2000. Version 2000: the new beta-lactamases of gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. *Microbes Infect.* **2**:1225-1235.
- Thorson, J. S., T. J. Hosted, J. Q. Jiang, J. B. Biggins, and J. Ahlert. 2001. Nature's carbohydrate chemists: the enzymatic glycosylation of bioactive bacterial metabolites. *Curr. Org. Chem.* **5**:139-167.
- Threlfall, E. J. 2000. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104—a truly international multiresistant clone. *J. Antimicrob. Chemother.* **46**:7-10.
- Throup, J. P., K. K. Koretke, A. P. Brnt, K. A. Ingraham, A. F. Chalker, Y. Ge, A. Marra, N. G. Wallis, J. R. Brown, D. J. Holmes, M. Rosenberg, and M. K. Burnham. 2000. A genomic analysis of two-components signal transduction in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* **35**:566-576.
- Throup, J. P., F. Zappacosta, R. D. Lunsford, R. S. Annan, S. A. Carr, J. T. Lonsdale, A. P. Bryant, D. McDevitt, M. Rosenberg, and M. K. Burnham. 2001. The srhSR gene pair from *Staphylococcus aureus*: genomic and proteomic approaches to the identification and characterization of gene function. *Biochemistry* **40**:10392-10401.
- Toney, J. H., P. M. Fitzgerald, N. Grover-Sharma, S. H. Olson, W. J. May, J. G. Sundelof, D. E. Vanderwall, K. A. Cleary, S. K. Grant, J. K. Wu, J. W. Kozarich, D. L. Pompliano, and G. G. Hammond. 1998. Antibiotic sensitization using biphenyltetrazoles as potent inhibitors of *Bacteroides fragilis* metallo-beta-lactamase. *Chem. Biol.* **5**:185-196.
- Ton-That, H., G. Liu, S. K. Mazmanian, K. F. Faull, and O. Schneewind. 1999. Purification and characterization of sortase, the transpeptidase that cleaves surface proteins of *Staphylococcus aureus* at the LPXTG motif. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**:12424-12429.
- Trauger, J. W., R. M. Kohli, H. D. Mootz, M. A. Marahiel, and C. T. Walsh. 2000. Peptide cyclization catalysed by the thioesterase domain of tyrocidine synthetase. *Nature* **407**:215218.
- Trauger, J. W., and C. T. Walsh. 2000. Heterologous expression in *Escherichia coli* of the first module of the nonribosomal peptide synthetase for chloroeremomycin, a vancomycin-type glycopeptides antibiotic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:3112-3117.
- Trias, J. 2001. The role of combichem in antibiotic discovery. *Curr. Opin. Microbiol.* **4**:520-525.
- Trias, J., and Z. Yuan. 1999. Mining bacterial cell wall biosynthesis with new tools: multitarget screens. *Drug Resist. Update* **2**:358-362.
- Tsai, F. T., O. M. Singh, T. Skarzynski, A. J. Wonacott, S. Weston, A. Tucker, R. A. Pauptit, A. L. Breeze, J. P. Poyser, R. O'Brien, J. E. Ladbury, and D. B. Wigley. 1997. The high-resolution crystal structure of a 24-kDa gyrase B fragment from *E. coli* complexed with one of the most potent coumarin inhibitors, clorobiocin. *Proteins* **28**:41-52.
- Valegard, K., A. C. van Scheltinga, M. D. Lloyd, T. Hara, S. Ramaswamy, A. Perrakis, A. Thompson, H. J. Lee, J. E. Baldwin, C. J. Schofield, J. hajdu, and I. Anderson. 1998. Structure of a cephalosporin synthase. *Nature* **394**:805-809.
- van Asselt, E. J., K. H. Kalk, and B. W. Dijkstra. 2000. Crystallographic studies of the interactions of *Escherichia coli* lytic transglycosylase Slt35 with peptidoglycan. *Biochemistry* **39**:1924-1934.

- van Heijenoort, J. 2001a. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology* **11**:25R-36R.
- van Heijenoort, J. 2001b. Recent advances in the formation of the bacterial peptidoglycan monomer unit. *Nat. Prod. Rep.* **18**:503-519.
- VanNieuwenhze, M. S., S. C. Mauldin, M. Zia-Ebrahimi, B. E. Winger, W. J. Hornback, S. L. Saha, J. A. Aikins, and L. C. Blaszcak. 2002. The first total synthesis of lipid II: the final monomeric intermediate in bacterial cell wall biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **124**:3656-3660.
- van Wageningen, A. M., P. N. Kirkpatrick, D. H. Williams, B. R. Harris, J. K. Kershaw, N. J. Lennard, M. Jones, S. J. Jones, and P. J. Solenberg. 1998. Sequencing and analysis of genes involved in the biosynthesis of a vancomycin group antibiotic. *Chem. Biol.* **5**:155-162.
- Vester, B., and S. Douthwaite. 2001. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**:1-12.
- Vining, L. C., and C. Stuttard. 1995. Chloramphenicol. *Biotechnology* **28**:505-530.
- Vollmer, W., and J. V. Holtje. 2000. A simple screen for murein transglycosylase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**:1181-1185.
- von Dohren, H., U. Keller, J. Vater, and R. Zocher. 1997. Multifunctional peptide synthetases. *Chem. Rev.* **97**:2675-2706.
- Walsh, C. 1979. *Enzymatic Reaction Mechanisms*. W. H. Freeman & Co., San Francisco, Calif.
- Walsh, C. T. 1988. Enzymes in the D-alanine branch of bacterial cell wall peptidoglycan assembly. *J. Biol. Chem.* **264**:2393-2396.
- Walsh, C. T., T. E. Benson, D. H. Kim, and W. J. Lees. 1996a. The versatility of phosphoenolpyruvate and its vinyl ether products in biosynthesis. *Chem. Biol.* **3**:83-91.
- Walsh, C. T., S. L. Fisher, I. S. Park, M. Prahalad, and Z. Wu. 1996b. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. *Chem. Biol.* **3**:21-28.
- Wang, J. C. 1996. DNA topoisomerases. *Annu. Rev. Biochem.* **65**:635-692.
- Wang, Z., W. Fast, A. M. Valentine, and S. J. Benkovic. 1999. Metallo-beta-lactamase: structure and mechanism. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **3**:614-622.
- Watson, W. T., T. D. Minogue, D. L. Val, S. B. von Bodman, and M. E. Churchill. 2002. Structural basis and specificity of acyl-homoserine lactone signal production in bacterial quorum sensing. *Mol. Cell.* **9**:685-694.
- Wenzel, R. P., and M. B. Edmond. 2000. Managing antibiotic resistance. *N. Engl. J. Med.* **343**:1961-1963.
- Wess, G., M. Urmann, and B. Sickenberger. 2001. Medicinal chemistry: challenges and opportunities. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **40**:3341-3350.
- White, D. G., S. Zhao, R. Sudler, S. Ayers, S. Friedman, S. Chen, P. F. McDermott, S. McDermott, D. W. Wagner, and J. Meng. 2001. The isolation of antibiotic resistant *Salmonella* from retail ground meats. *N. Engl. J. Med.* **345**:1147-1154.

- Whittle, G., B. D. Hund, N. B. Shoemaker, and A. A. Salyers.** 2001. Characterization of the 13-kilobase *ermF* region of the *Bacteroides* conjugative transposon CTnDOT. *Appl. Environ. Microbiol.* **67**:3488-3495.
- Wiedemann, B., C. Kliebe, and M. Kresken.** 1989. The epidemiology of beta-lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* **24**(Suppl. B):1-22.
- Wilkinson, B., G. Foster, B. A. Rudd, N. L. Taylor, A. P. Blackaby, P. J. Sidebottom, D. J. Cooper, M. J. Dawson, A. D. Buss, S. Gaisser, I. U. Bohm, C. J. Rowe, J. Cortes, P. F. Leadlay, and J. Staunton.** 2000. Novel octaketide macrolides related to 6-deoxyerythronolide B provide evidence for iterative operation of the erythromycin polyketide synthase. *Chem. Biol.* **7**:111-117.
- Williams, D. H.** 1996. The glycopeptides story—how to kill the deadly “superbugs.” *Nat. Prod. Rep.* **13**:469-477.
- Williams, D. H., and B. Bardsley.** 1999. The vancomycin group of antibiotics and the fight against resistant bacteria. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **38**:1172-1193.
- Williams, R. J., and D. I. Heymann.** 1998. Containment of antibiotic resistance. *Science* **279**:1153-1154.
- Wilson, M., J. DeRisi, H. H. Kristensen, P. Imboden, S. Rane, P. O. Brown, and G. K. Schoolnik.** 1999. Exploring drug-induced alterations in gene expression in *Mycobacterium tuberculosis* by microarray hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**:12833-12838.
- Wimberly, B. T., D. E. Brodersen, W. M. Clemons, Jr., R. J. Morgan-Warren, A. P. Carter, C. Vornheim, T. Hartsch, and V. Ramakrishnan.** 2000. Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nature* **407**:327-339.
- Winzer, K., C. Falconer, N. C. Garber, S. P. Diggle, M. Camara, and P. Williams.** 2000. The *Pseudomonas aeruginosa* lectins PA-II and PA-III are controlled by quorum sensing and by RpoS. *J. Bacteriol.* **182**:6401-6411.
- Witte, W.** 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* **279**:996-997.
- Wolfson, J. S., and D. C. Hooper.** 1989. *Quinolone Antimicrobial Agents*. ASM Press, Washington, D.C.
- Wright, G. E.** 1999. Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr. Opin. Microbiol.* **2**:499-503.
- Xu, G. Y., A. Tam, L. Lin, J. Hixon, C. C. Fritz, and R. Powers.** 2001. Solution structure of *B. subtilis* acyl carrier protein. *Structure* **9**:277-287.
- Xue, Y., and D. A. Sherman.** 2001. Biosynthesis and combinatorial biosynthesis of pikromycin-related macrolides in *Sterptomyces venezuelae*. *Metab. Eng.* **3**:15-26.
- Yamada, Y., and T. Nihara.** 1999. Microbial hormones and microbial chemical ecology, p. 377-413. In D. Barton, K. Nakanishi, and O. Meth-Cohn (ed.), *Comprehensive Natural Products Chemistry*, vol. 8 Elsevier, Oxford, United Kingdom.
- Yano, H., A. Kuga, K. Irimoda, R. Okamoto, T. Kobayashi, and M. Inoue.** 1999. Presence of genes for beta-lactamases of two different classes on a single plasmid from a clinical isolate of *Serratia marcescens*. *J. Antibiot.* **52**:1135-1139.

- Ye, X. Y., M. C. Lo, L. Brunner, D. Walker, D. Kahne, and S. Walker. 2001. Better substrates for bacterial transglycosylases. *J. Am. Chem. Soc.* **123**:3155-3156.
- Yin, C. C., M. L. Aldema-Ramos, M. I. Borges-Walmsley, R. W. Taylor, A. R. Walmsley, S. B. Levy, and P. A. Bullough. 2000. The quarternary molecular architecture of TetA, a secondary tetracycline transporter from *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* **38**:482-492.
- Young, R., I. N. Wang, and W. D. Roof. 2000. Phages will out: strategies of host cell lysis. *Trends Microbiol.* **8**:120-128.
- Yusupov, M. M., G. Z. Yusupova, A. Baucom, K. Lieberman, T. N. Earnest, J. H. Cate, and H. F. Noller. 2001. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution. *Science* **292**:883-896.
- Yusupova, G. Z., M. M. Yusupov, J. H. D. Cate, and H. F. Noller. 2001. The path of messenger RNA through the ribosome. *Cell* **106**:233-241.
- Zasloff, M. 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organism. *Nature* **415**:389-395.
- Zhang, H. Z., C. J. Hackbarth, K. M. Chansky, and H. F. Chambers. 2001. A proteolytic transmembrane signaling pathway and resistance to beta-lactams in staphylococci. *Science* **291**:1962-1965.
- Zhang, Y. X., K. Perry, V. A. Vinci, K. Powell, W. P. Stemmer, and S. B. del Cardayre. 2002. Genome shuffling leads to rapid phenotypic improvement in bacteria. *Nature* **415**:644-646.
- Zhang, Z., J. Ren, D. K. Stammers, J. E. Baldwin, K. Harlos, and C. J. Schofield. 2000. Structural origins of the selectivity of the trifunctional oxygenase clavaminic acid synthase. *Nat. Struct. Biol.* **7**:127-133.
- Zhao, L. S., J. Ahlert, Y. Q. Xue, J. S. Thorson, D. H. Sherman, and H. W. Liu. 1999. Engineering a methymycin/pikromycin-calicheamicin hybrid: construction of two new macrolides carrying a designed sugar moiety. *J. Am. Chem. Soc.* **121**:9881-9882.
- Zheleznova, E. E., P. N. Markham, A. A. Neyfakh, and R. G. Brennan. 1999. Structural basis of multidrug recognition by BmrR, a transcription activator of a multidrug transporter. *Cell* **96**:353-362.
- Zheleznova, E. E., P. Markham, R. Edgar, E. Bibi, A. A. Neyfakh, and R. G. Brennan. 2000. A structure-based mechanism for drug binding by multidrug transporters. *Trends Biochem. Sci.* **25**:39-43.
- Zimmermann, N., and G. Jung. 1997. The three-dimensional solution structure of the lantibiotic murein-biosynthesis-inhibitor actagardine determined by NMR. *Eur. J. Biochem.* **246**:809-819.