Genetic Diversity of Metallo- β -lactamase Genes of *Chryseobacterium indologenes* Isolates from Korea

Jong Hwa Yum^{†,*}

Department of Clinical Laboratory Science, Donggeui University, Busan 47340, Korea

This study was performed to characterize the chromosomal metallo- β -lactamases (MBLs) of *Chryseobacterium indologenes* isolated from Korea and to propose a clustering method of IND MBLs based on their amino acid similarities. Chromosomal MBL genes were amplified by PCR from 31 clinical isolates of *E. indologenes*. Nucleotide sequencing was performed by the dideoxy chain termination method using these PCR products. Antimicrobial susceptibilities were determined by the agar dilution method. PCR experiments showed that all 31 *E. indologenes* isolates contained all *bla*_{IND} genes. DNA sequence analysis revealed that *E. indologenes* isolates possessed ten types of *bla*_{IND} gene, including seven novel variants (*bla*_{IND-8} to *bla*_{IND-14}). The most common combination of MBL was IND-2 (n = 18). Minimum inhibitory concentrations of imipenem and meropenem for the isolates harboring novel IND MBLs were ≥ 16 μ g/mL. IND MBLs were grouped in three clusters, based on amino acid similarities.

Key Words: *Chryseobacterium indologenes*, Metallo- β -lactamase, IND, *bla*_{IND}, Cluster

서 론

*Chryseobacterium indologenes*는 물이나 토양과 같은 자연에 흔히 분포하고 있지만, *C. indologenes*는 원내감염이나 기회감염을 통해 다양한 임상 증상을 나타내는 것으로 알려져 있다(Hsuh et al., 1997; Kirby et al., 2004; Atıcı et al., 2016; Rabenandrasana et al., 2019).

*C. indologenes*는 imipenem과 meropenem과 같은 carbapenem에 대해 내성을 보일 수 있는 metallo- β -lactamase (MBL)을 가지고 있어 대부분의 β -lactams 제제에 대해 내성을 보인다(Bellais et al., 2000; Yu et al., 2015). 또한, *C. indologenes*는 흔히 다약제 내성을 보여 치료 시 약제선택에 어려움이 있고, 치사율도 14%에 달한다(Hsueh et al., 1997; Douvogiannis et al., 2010).

*C. indologenes*의 ambler class B MBL에 속하는 indolenease (IND)를 최초로 프랑스의 Bellais 등이 보고하였고

(Bellais et al., 1999), 이후, 2000년에 Bellais 등이 임상에서 분리한 *C. indologenes*에서 *bla*_{IND-1-4}를 검출하여 보고하였다(Bellais et al., 2000). 2008년에는 중국에서 Lin 등이 1,500 병상 대학병원에서 분리 균주에서 검출한 *bla*_{IND-1-3}을 보고한 바 있고, 대부분이 imipenem과 meropenem에 높은 항균제 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration; MIC)를 보였다(Lin et al., 2008). 이태리의 Perilli 등은 2007년 pI. 8.8의 IND-5를 보고하였다(Perilli et al., 2007). 2009년 이태리의 또다른 병원에서 검출된 IND-6를 Zeba 등이 검출하였는데, ceftazidime과 cefepime을 잘 분해하지 못하는 IND-2와 IND-5와는 달리 다양한 β -lactamase 제제를 비교적 효율적으로 분해하였다(Zeba et al., 2009). 2010년 일본에서 Yamaguchi 등은 IND-7을 검출하였고, 이 효소의 X-ray에 의한 분자구조를 밝혔다(Yamaguchi et al., 2010). 임상에서 분리되는 *C. indologenes*의 염색체성 *bla*_{IND}는 시기와 지

Received: August 15, 2019 / Revised: September 2, 2019 / Accepted: September 9, 2019

*Professor.

[†]Corresponding author: Jong Hwa Yum. Department of Clinical Laboratory Science, Donggeui University, Busan 47340, Korea.
Tel: +82-51-890-2682, Fax: +82-505-182-6877, e-mail: auxotype@deu.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

역에 따라 다양한 특성을 보이며 검출되는 것을 알 수 있다. 따라서 본 연구에서는 국내 대학병원 환자로부터 분리된 *C. indologenes*의 MBL의 종류와 유전자 특성을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

시험 균주

신촌세브란스병원과 개금백병원에서 1994년부터 2009년까지 분리된 *C. indologenes* 31주를 대상으로 하였으며, 균종 동정은 전통적 방법과 16S rDNA의 염기서열 분석을 이용하였다(Löffler et al., 2000). 본 연구에서 사용한 임상 분리 균주는 20% skim milk에 부유하여 -70℃에 보관하여 시험하였다. *Escherichia coli* ATCC 25922와 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853을 항균제 최소억제농도시험에 참조 균주로 사용하였다.

항균제 감수성 시험

항균제 감수성 시험은 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017)의 권고에 따라 10⁴ colony forming units의 접종액을 Mueller-Hinton agar (Becton Dickinson, Sparks, MD., USA)에 접종하여 고체한천희석법으로 결정하였다. 시험에 사용한 항균제는 amoxicillin (Kun Wha Pharmaceuticals, Seoul, Korea), piperacillin (Wyeth, Pearl River, NY, USA), cephalothin (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA), ceftazidime (GlaxoSmithKline, Greenford, UK), cefotaxime

(Handok, Seoul, Korea), ceftoxitin과 imipenem (Merck Sharp & Dohme, Rahway, NJ., USA), aztreonam과 cefepime (Bristol-Myers Squibb, Plainsboro, NJ., USA), moxalactam (Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN., USA), 그리고 meropenem (Sumitomo, Tokyo, Japan) 이었다.

MBL 표현형 검출

MBL 생성 균주와 MBL 비생성 균주를 구별하기 위해 Lee 등이 보고한 방법으로 Hodge 변법과 imipenem-EDTA 변법 + sodium mercaptopropionic acid (SMA) double disc synergy (DDS) 시험을 시행하였다(Lee et al., 2004).

분자생물학적 분석

염색체 유래 IND MBL을 암호화하는 유전자 검출은 Table 1에 기술한 시발체를 이용하여 PCR 증폭을 시행하였다. PCR은 preMIX taq polymerase (Bioneer, Cheongwon, Korea), 각각의 시발체는 20 pmol, 열에 의해 추출된 주형 DNA 1 µL를 첨가하고, 최종 양을 100 µL로 조정하여 시행하였다. PCR 반응 조건은 94℃ 5분간 주형 DNA를 denature시키고, 이후 94℃ 30초, 50℃ 30초, 72℃ 60초로 35회 반응하고, 마지막 72℃ 7분간 extension 반응하였다. PCR 생성물은 염기서열 분석하였다. 모든 PCR 생성물 양가닥은 automatic sequencer (ABI3700: Perkin-Elmer, Foster City, CA., USA)로 2회 염기서열 분석하였다. *bla*_{IND} 유전자의 open reading frame (ORF)의 5'와 3' 말단 염기서열은 Sørensen 등이 제시한 방법과 같이 simple two-step PCR로

Table 1. The primers used for detection or sequencing

Primer	5'-to-3' sequence	Product size (bp)	Reference
INDD-F	5'-GCC CAG GTT AAA GAT TTT GTA AT-3'	628	Steinberg et al., 2005
INDD-R	5'-CAT GGC CAC CGC CTT TCC ATT C-3'		
INDS-F	5'-GGT TTG CAT ATC TAT CTG CC-3'	955	This study
INDS-R	5'-ATC CAA AGA GAG GCT GGA GT-3'		
N1INDS-F	5'-CTT TAA TTA CTA CCT TAA AAA TT-3'	802	This study
N1INDS-R	5'-AAT ACA AAT CCC GGA TGA C-3'		
NN2INDS-F	5'-TTT AAT TAT TAC CCT AAA AAT T-3'	845 Used for sequencing	This study
NN2INDS-R	5'-AAA TCC CGA ATT TTC ATT CG-3'		
N2IND-seq-R	5'-CCC AGG GAA CAT CAA ACA G-3'		
N3INDS-F	5'-AAC TTT AAT TAC TGC TTT AAA TT-3'	850	This study
N3INDS-R	5'-TTT CAA TAC TGC GGA AGA G-3'		
16SRNA-F	5'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG-3'	1,544	Löffler et al., 2000
16SRNA-R	5'-AAG GAG GTG ATC CAG CCG CA-3'		

시행하였다(Sørensen et al., 1993). 이들 MBL의 아미노산 서열은 프로그램 CLUSTAL X version 2.0 (ftp://ftp-igbmc.-ustrasbg.fr/pub/clustalx)로 분자생물학적 유연관계를 분석하였다.

Nucleotide sequence accession numbers

본 연구에서 밝힌 새로운 *bla*_{IND} 염기서열은 GenBank nucleotide database에 다음의 accession number로 등록하였다. **GU186042** (*bla*_{IND-2c}), **GU186043** (*bla*_{IND-7}), **GU186044**

(*bla*_{IND-8}), **GU186045.1** (*bla*_{IND-9}), **GU206353** (*bla*_{IND-10}), **HM-2455379** (*bla*_{IND-11}), **HM2455380** (*bla*_{IND-12}), **HM2455381** (*bla*_{IND-13}), **HM367709** (*bla*_{IND-14}).

결 과

임상분리주 특성

임상에서 분리된 imipenem 내성 *C. indologenes* 31주 모두는 Hodge 변법과 imipenem-EDTA+SMA DDS 시험 양

Table 2. Clinical characteristics of specimens with isolates of *C. indologenes* in Korean hospitals

Strains No.	Specimen	<i>bla</i> _{IND}	Underlying disease
YMC94/01/3047	Sputum	<i>bla</i> _{IND-7}	Cervical cord tumor
YMC94/04/3376	Sputum	<i>bla</i> _{IND-8}	Cerebral infarction
YMC94/12/3839	Sputum	<i>bla</i> _{IND-7}	Aspiration pneumonia
YMC96/09/3073	Sputum	<i>bla</i> _{IND-9}	Subdural hematoma
YMC96/09/3300	Sputum	<i>bla</i> _{IND-9}	Oropharyngeal abscess
YMC03/04/833	Urine	<i>bla</i> _{IND-2b}	Tuberculous spondylitis
YMC03/04/558	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2}	Venococclusive disease
DEUIJM04-066	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Pulmonary tuberculosis preterm infants
DEUIJM05-0117	Blood	<i>bla</i> _{IND-10}	Aplastic anemia
DEUIJM05-0267	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2a}	Pulmonary embolism
DEUIJM05-0416	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2}	Atherosclerosis
DEUIJM05-0540	Blood	<i>bla</i> _{IND-2c}	Lung cancer
DEUIJM05-0759	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2a}	Pulmonary tuberculosis preterm infants
DEUIJM06-1048	Blood	<i>bla</i> _{IND-2c}	Viral encephalitis
DEUIJM07-0523	Cerebrospinal fluid	<i>bla</i> _{IND-2}	Intracerebral hemorrhage
DEUIJM08-0001	Blood	<i>bla</i> _{IND-11}	Parkinson's disease
DEUIJM08-0899	Cerebrospinal fluid	<i>bla</i> _{IND-13}	Encephalomyelitis
DEUIJM08-1666	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Liver cirrhosis
DEUIJM08-1667	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Cerebral infarction
DEUIJM08-1754	Sputum	<i>bla</i> _{IND-13}	Pulmonary tuberculosis preterm infants
DEUIJM09-0544	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Intracerebral hemorrhage
DEUIJM09-0587	Bronchial washing	<i>bla</i> _{IND-2c}	Bacterial pneumonia
DEUIJM09-0659	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Cerebral infarction
DEUIJM09-0687	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Lung cancer
DEUIJM09-0753	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2c}	Subarachnoid hemorrhage
DEUIJM09-0922	Sputum	<i>bla</i> _{IND-14}	Mitral stenosis
DEUIJM09-1280	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2b}	Klatskin tumor
DEUIJM09-1409	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2b}	Preterm infants
DEUIJM09-1419	Catheter tip	<i>bla</i> _{IND-2b}	Preterm infants
DEUIJM09-1499	Sputum	<i>bla</i> _{IND-2b}	Preterm infants
DEUIJM09-1534	Sputum	<i>bla</i> _{IND-12}	Extreme immaturity

있어 IND-2와 함께 다른 cluster로 분류되었다(Fig. 1). *C. indologenes* 9주의 IND 아미노산 서열의 alignment를 시행한 결과 73~100%의 identity를 보였다.

IND-1 cluster에 1는 IND-3, IND-5, IND-6, IND-7, IND-8,

Metallo-β-lactamase의 유전형

임상에서 분리된 31주 *C. indologenes* 모두는 MBL을 생성하였다. 모든 *C. indologenes* 분리주는 PCR에 의해 IND를 암호화하는 유전자가 검출되었다. *C. indologenes* 분리주는 DNA 염기서열 분석에서 새로 밝혀진 7종의 새로운 변이종(*bla*_{IND-8}에서 *bla*_{IND-14}까지)을 포함하여 8종의 IND 유전형을 나타냈다(Table 2). *C. indologenes* 31주 중 IND-2를 생성하는 균주는 18주로 가장 흔하였고, 9주에서 새로운 *bla*_{IND} alleles가 검출되었다.

Metallo- β -lactamase의 유전적 유연관계

Phylogenetic 연구에서 13종의 IND 효소는 아미노산 서열에 따른 유사도를 근거로 3가지 cluster로 그룹지어지는 것으로 나타났다(Fig. 1). Bellais 등(Bellais et al., 2000)이 프랑스에서 처음 보고한 IND-4를 제외한 IND-1 type과 IND-2 type의 cluster는 각각 유전적으로 가까운 것으로 보인다. 한편, 본 연구에서 시험한 균주의 IND 10종의 유전형은 2가지의 cluster에 속하였다. 이들 중 IND-11~13은 기존에 보고된 다른 IND와 아미노산 서열이 다소 차이가

Fig. 1. Dendrogram obtained for 14 representative INDs calculated with CLUSTALX version 2.0. The red circle (●) indicates novel IND enzymes.

Fig. 2. Comparison of amino acid sequence of the IND β -lactamase from *C. indologenes* isolates. The hyphen (-) indicates identical amino acid sequence. The asterisk (*) and cross (+) indicate the residues known to be involved either directly or indirectly with Zn1 and Zn2 cofactors, respectively.

Table 3. MICs of β -lactams for IND type β -lactamase-producing clinical isolates of *C. indologenes* in Korean hospitals

MBL types (No. of isolates)	MIC range ($\mu\text{g/mL}$) ^a									
	IPM	MEM	AZT	CEP	CTX	CAZ	FEP	MOX	FOX	PIP
IND-2 (18)	32~>128	16~>128	32~>128	>128	32~>128	4~64	4~128	32~128	8~128	4~>256
IND-7 (2)	16~32	32~64	32~64	>128	32	4~64	64~128	64~128	16	4~32
IND-8 (1)	64	32	32	>128	64	8	>128	128	32	32
IND-9 (2)	16~128	16~128	32	>128	32~>128	4~8	4	64	8~32	4~64
IND-10 (1)	64	16	16	>128	32	2	0.5	32	8	4
IND-11 (1)	32	16	64	>128	16	16	4	128	16	4
IND-12 (1)	32	16	64	>128	32	16	4	128	16	4
IND-13 (4)	32~64	16~32	64~>128	>128	32~64	4~32	16~>128	64~128	16	4~16
IND-14 (1)	32	16	64	>128	64	8	128	128	16	16
Total (31)	16~>128	16~>128	16~>128	>128	16~>128	2~64	0.5~>128	32~128	8~128	4~>256

^aIMP, imipenem; MEM, meropenem; AZT, aztreonam; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; CEP, cephalothin; MOX, moxalactam; FOX, cefoxitin; AMX, amoxicillin; PIP, piperacillin

IND-9, IND-10, 그리고 IND-14 효소가 포함된다(Fig. 1). IND-2 cluster에는 IND-11, IND-12, 그리고 IND-13 효소가 포함된다. IND-4 cluster는 IND-1 cluster와 IND-2 cluster와는 진화적으로 유연관계가 먼 것으로 나타났고, 새로운 IND로 밝혀진 IND-11, IND-12, 그리고 IND-13간에는 유연관계가 가까운 것으로 나타났다.

Class B β -lactamases에 대한 standard numbering scheme에 따른, Zn1의 ligand로 예상되는 His¹¹⁶, His¹¹⁸, 그리고 His¹⁹⁶의 아미노산 잔기와 Zn2의 ligand로 예상되는 Asp¹²⁰, Cys²²¹, 그리고 His²⁶³의 아미노산 잔기는 7종의 새로운 IND 효소에서도 잘 보존되어 있었다(Fig. 2).

항균제 감수성 시험

β -lactam 제의 MIC는 piperacillin, ceftazidime 및 cefepime을 제외하고는 대부분 비교적 높았는데, 이는 Zeba 등의 (Zeba et al., 2009) 보고와 비슷하였다(Table 3). Imipenem과 meropenem MICs는 *C. indologenes*에 대해서 모두 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 이었고, IND-9~12 생성 균주는 ceftazidime과 cefepime의 MICs는 각각 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 과 $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 으로 비교적 낮았다.

고 찰

본 연구결과 국내에서 분리된 *C. indologenes*는 모두 *bla*_{IND}를 갖고 있었다. 프랑스의 Bellais 등이 1999년 처음 보고한 *C. indologenes*의 IND-1 이후로 7종의 IND 효소가

보고되었다(Bellais et al., 1999; Bellais et al., 2000; Perilli et al., 2007; Lin et al., 2008; Zeba et al., 2009; Yamaguchi et al., 2010). 본 연구에서는 국내 3차 대학병원에서 분리한 *C. indologenes*에서 9종의 IND를 검출했고, 이들 균종에서 carbapenem 내성에 관여할 것으로 예상되는 새로운 7종의 IND 효소를 갖는 균종에 대해 imipenem과 meropenem의 MIC 값이 $16 \mu\text{g/mL}$ 이상으로 나타나 이들 균주 모두 내성이었다.

*C. indologenes*은 기저질환이 있는 면역저하 환자에서 치명적인 감염을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (Nulens et al., 2001; Lin et al., 2003; Bayraktar et al., 2007; Hossam et al., 2007; Douvovoyannis et al., 2010). 본 연구에서도 높은 치사율을 보였다(23%, n = 7). *C. indologenes* 감염 시 치료 방법은 다양하게 알려져 있으나, imipenem이나 meropenem과 같은 carbapenem뿐 아니라 다양한 항균제에 대한 내성을 보이는 이들 감염 치료에 필요한 지침 확립이 필요해 보인다.

결론적으로, 국내 대학병원에서 분리된 *C. indologenes*는 모두 *bla*_{IND}를 갖고 있었고, 이들 중 9주는 7가지의 새로운 *bla*_{IND}를 갖고 있었다. IND는 아미노산 서열의 유사도에 근거해 볼 때, 7종의 새로운 변이 효소를 포함해서 3개의 cluster로 나뉘며, 이들 유전자를 가진 세균은 carbapenem 사용의 증가로 원내에서 점차 증가할 것으로 판단된다.

ACKNOWLEDGEMENT

균주 수집에 도움을 주신 연세대학교 의과대학의 이경원 교수님과 인제대학교 의과대학의 신정환 교수님께 감사 드립니다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Atıcı S, Ünkar ZA, Erdem K, Kadayıfci EK, Karaaslan A, Memişoğlu AÇ, Soysal A, Toprak NÜ, Söyletir G, Özek E, Bakır M. Ventilator-associated pneumonia caused by *Chryseobacterium indologenes*: a rare infant case and review of the literature. 2016. 5: 1741.
- Bayraktar MR, Aktas E, Ersoy Y, Cicek A, Durmaz R. Postoperative *Chryseobacterium indologenes* bloodstream infection caused by contamination of distillate water. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007. 28: 368-369.
- Bellais S, Leotard S, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing β -lactamase from *Chryseobacterium (Flavobacterium) indologenes*. FEMS Microbiol Lett. 1999. 171: 127-132.
- Bellais S, Poirel L, Leotard S, Naas T, Nordmann P. Genetic diversity of carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamases from *Chryseobacterium (Flavobacterium) indologenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2000. 44: 3028-3034.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests; approved standards M2-A8, 27th ed. Wayne PA: CLSI; 2017.
- Douvoyiannis M, Kalyoussef S, Philip G, Mayers MM. *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in an infant. Int J Infect Dis. 2010. 14: e531-532.
- Hossam A-T, Asmar BI, Jocelyn YA. Lumboperitoneal shunt infection due to *Chryseobacterium indologenes*. Pediatr Infect Dis J. 2007. 26: 657-659.
- Hsuh PR, Teng LJ, Yang PC, Ho SW, Hsieh WC, Luh KT. Increased incidence of nosocomial *Chryseobacterium indologenes* infections in Taiwan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997. 16: 568-574.
- Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp.: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). J Clin Microbiol. 2004. 42: 445-448.
- Lee K, Ha GY, Shin BM, Kim JJ, Kang JO, Jang SJ, Yong D, Chong Y, Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR) group. Metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacilli in Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance group hospitals in 2003: continued prevalence of VIM-producing *Pseudomonas* spp. and increase of IMP-producing *Acinetobacter* spp. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004. 50: 51-58.
- Lin J-T, Wang W-S, Yen C-C, Liu J-H, Chiou T-J, Yang M-H, Chao TC, Chen PM. *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in a bone marrow transplant recipient with chronic graft-versus-host disease. Scand J Infect Dis. 2003. 35: 882-883.
- Lin X-H, Xu Y-H, Cheng J, Li T, Wang Z-X. Heterogeneity of *bla*IND metallo- β -lactamase-producing *Chryseobacterium indologenes* isolates detected in Hefei, China. Int J Antimicrob Agents. 2008. 32: 398-400.
- Löffler F, Sun Q, Li J, Tiedje JM. 16S rRNA gene-based detection of tetrachloroethene-dechlorinating *Desulfuromonas* and *Dehalococcoides* species. Appl Environ Microbiol. 2000. 66: 1369-1374.
- Nulens E, Bussels B, Bols A, Gordts B, Landyt HW Van. Recurrent bacteremia by *Chryseobacterium indologenes* in an oncology patient with a totally implanted intravascular device. Clin Microbiol Infect. 2001. 7: 391-393.
- Rabenandrasana MAN, Rafetrarivony LF, Rivoarilala LO, Enouf V, Robinson AL, Rakotozanany A, Vanhomwegen J, Caro V, Von Platen C, Manuguerra JC, Collard JM. Draft Genome Sequence of a *Chryseobacterium indologenes* Strain Isolated from a Blood Culture of a Hospitalized Child in Antananarivo, Madagascar. Microbiol Resour Announc. 2019. 8: e00752-19.
- Sørensen AB, Duch M, Jørgensen P, Pedersen FS. Amplification and sequence analysis of DNA flanking integrated proviruses by a simple two-step polymerase chain reaction method. J Virol. 1993. 67: 7118-7124.
- Steinberg JP, Rio CD. Other gram-negative and gram-variable bacilli. In *Principles and practice of infectious diseases*. Eds, GL Mandell, JE Bennett, and R Dolin. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005. 2751-2768.
- Perilli M, Caporale B, Gelsenza G, Pellegrini C, Docquier JD, Mezzatesta M, Rossolini GM, Stefani S, Amicosante G. Identification and characterization of a new metallo- β -lactamase, IND-5, from a clinical isolate of *Chryseobacterium indologenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2007. 51: 2988-2990.

Yamaguchi Y, Takashio N, Wachino J-I, Yamagata Y, Arakawa Y, Matsuda K, Kurosaki H. Structure of metallo- β -lactamase IND-7 from a *Chryseobacterium indologenes* clinical isolate at 1.65-Å resolution. J Biochem. 2010. 147: 905-915.

Yu CY, Ang GY, Cheng HJ, Cheong YM, Yin WF, Chan KG. Draft genome sequence of a multidrug-resistant *Chryseobacterium indologenes* isolate from Malaysia. 2015. 31: 185-186.

Zeba B, Luca FD, Dubus A, Delmarcelle M, Simpoire, Nacoulma OG, Rossolini GM, Frere J-M, Docquier J-D. IND-6, a highly divergent IND-type metallo- β -lactamase from *Chryseobac-*

terium indologenes strain 597 isolated in Burkina Faso. Anti-microb Agents Chemother. 2009. 53: 4320-4326.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2019.25.3.275>

Cite this article as: Yum JH. Genetic Diversity of Metallo- β -lactamase Genes of *Chryseobacterium indologenes* Isolates from Korea. Biomedical Science Letters. 2019. 25: 275-281.