The role of phenotypic, genotypic and drug resistance characteristics of *Morganella morganii* in pathogenicity and nosocomial infections

Shahbazi E.[1], Mollasalehi H.*[2], Minai-Tehrani D.[1]

1. *Faculty of biological sciences and technology, Shahid Beheshti university, Tehram, Iran.*
2. *Protein Research Center, Shahid Beheshti University, Tehram, Iran,* H_mollasalehi@sbu.ac.ir

Abstract

Aim and background**:** The gram negative facultative anaerobic bacilli *Morganella morganii* is mostly found in the environment and also human, reptile and mammals' intestinal tracts as a part of normal flora. *M. morganii* is mostly considered as an opportunistic pathogen which mostly causes nosocomial infections. Regarding the capability of this bacterium in carrying different drug resistance genes in its genome, *M. morganii* is challenging the clinical infection control. Furthermore *M. morganii* is considered as an important pathogen due to the virulence evolution. Peritonitis, pneumonia, empyema, arthropathy, pericarditis, endophethalmitis, meningitis, wound infection and bacteremia are the infections which can occur because of *M. morganii*.

Results: Accumulated data has shown that *M. morganii* often causes a high percentage of mortality in patients who suffer from some infections. However, this bacterium has been neglected in the word and especially in our country.

Discussion: This study aims to review phenotypic and genotypic features of *M. morganii* and the role of these attributes in pathogenicity of this bacterium. This information can be used to find a rapid and efficient way to detect and opt the best way of prevention and treatment of *M. morganii*.

Keywords: *Morganella morganii*, opportunistic pathogen, Pathogenicity, Antibiotic resistant.

بررسی اهمیت تشخیصی پاتوژن فرصت طلب مورگانلا مورگانی با استفاده ویژگی‌های بیوشیمیایی، ژنوتیپی و مقاومت آنتی بیوتیکی

عرفان شهبازی[1]، حمیدرضا ملاصالحی[*2]، داریوش مینایی طهرانی[1]

۱. *دانشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.*

۲. *مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.*

چکیده

سابقه و هدف: *مورگانلا مورگانی (Morganella morganii)*، به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب نامعمول باعث ایجاد عفونت های سیستمیک و مجاری ادراری بعد از اعمال جراحی می شود. با این وجود، نمونه های کلینیکی جدا شده از مورگانلا مورگانی، در برابر آنتی بیوتیک های متعدد مقاومت نشان می دهد که این خاصیت حاصل وجود ژن های مختلف مقاومتی در این باکتری است، که این موضوع کنترل این باکتری را با چالش جدی مواجه کرده است. به علاوه تکاملِ بیماری زایی، مورگانلا را به یک پاتوژن مهم تبدیل کرده است.

نتایج: اطلاعات جمع آوری شده نشان می دهد که *مورگانلا مورگانی* می تواند بیماری های مختلفی از قبیل سپسیس، مننژیت، عفونت های استخوانی، باکتریمی، سلولیت و آبسه ایجاد کند. این باکتری معمولا در بیمارانی که عفونت های مختلفی دارند منجر به درصد بالایی از مرگ و میر می شود. با این حال جنس مورگانلا تا کنون مورد توجه زیادی قرار نگرفته و در کشور ما تا حدودی نادیده گرفته شده است.

بحث: این مطالعه به بررسی خصوصیات فنوتیپی، ژنوتیپی و نقش آنها در بیماری زایی این باکتری می پردازد تا خطرات احتمالی بالقوه آن مورد توجه قرار گیرد. این اطلاعات می تواند برای شناسایی موثر و سریع جهت انتخاب و تجویز داروها جهت کنترل پیشگیری و روش های درمانی مناسب مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: *مورگانلا مورگانی*، پاتوژن فرصت طلب، بیماری زایی، مقاومت آنتی بیوتیکی

مقدمه

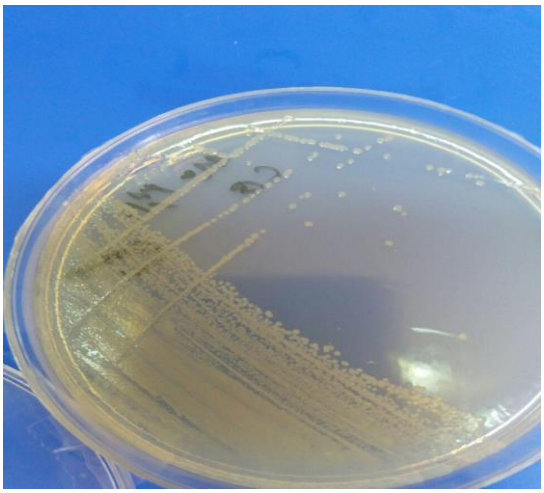
باکتری گرم منفی میله‌ای شکل بی هوازی اختیاری، مورگانلا مورگانی (*Morganella. morganii*) ، به طور عمده یک باکتری محیطی محسوب می شود در عین حال این باکتری به عنوان بخشی از فلور نرمال در لوله گوارش انسان، پستانداران و همچنین خزندگان یافت می شود. با وجود این که مورگانلا در گذشته به جنس پروتئوس تعلق داشت، این باکتری در حال حاضر بعنوان یک جنس مستقل در نظر گرفته می‌شود که دارای دو زیر گونه به نام های *sibonii* و *morganii* است. ژنوم این باکتری حاوی حدود چهار میلیون نوکلئوتید است و همچنین نزدیک به چهار هزار سکانس کدکننده پروتئین (Protein Coding Sequence (PCS)) (۱). مورگانلا به طور عمده به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب محسوب می‌شود که می‌تواند منجر به ایجاد بیماری های مختلفی شامل عفونت‌های زخمی، ذات‌الریه، آرتروپاتی، پری کاردیتیس، اِندوفتالمیتیس ، مننژیت و باکتریمی شود. مورگانلا مورگانی برای اولین بار از مدفوع کودکان باکتریِ جدا شده یک باکتری متحرک، میله‌ای شکل و فاقد توانایی تولید اسپور و لیکوئیفیکاسیون ژلاتین بود و به محیط کشت‌های براث حاوی لاکتوز، cane sugar و mannite واکنش منفی می‌داد. همچنین طبق این گزارش باکتری کشف شده در محیط حاوی گلوکز، گاز تولید میکرد که این خصیصه به عنوان یک ویژگی افتراق دهنده آن از دیگر باکتری‌ها در نظر گرفته شد. با این وجود این باکتری تا سال‌های بعد نام مشخصی نداشت و به طور عمده به عنوان باسیل مورگان شناخته می‌شد. سی وشش سال بعد در سال ۱۹۴۳ پیشنهاد شد که باکتری ای که در آن سال ها به نام *Bacterium columbense* شناخته می شد باید با *Proteus morganii* [نامی که در آن سال‌ها به مورگانلا اطلاق می‌شد] در یک گروه قرار گرفته و به عنوان یک جنس جدید به نام مورگانلا تلقی شود (۳). در پژوهش‌های بعدی، شباهت هایی بین این جنس و جنس‌های دیگر از جمله پروتئوس و پرووِیدنسیا یافت شد که باعث شد محققین این سه جنس را در یک تبار به نام *Proteeae* قرار دهند. این سه عضو در برخی خصوصیات مشترک هستند از جمله این که هرسه به عنوان باکتری های بیماری‌زای فرصت طلب شناخته می‌شود. با این حال، این باکتری‌ها تفاوت های قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر دارند (۴). در مقاله مروری پیش رو تلاش بر این است که این باکتری را از لحاظ خصوصیات کلی، توان بیماری‌زایی، عوامل خطر آفرین و نحوه درمان مورد بررسی قرار دهیم. در شکل شماره ۱ تصویر کلنی‌های این باکتری در محیط نوترینت آگار قابل مشاهده است.

آدرس نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات پروتئین دانشگاه شهید بهشتی،

پست الکترونیک: H_mollasalehi@sbu.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۹/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۵



شکل شماره ۱ - کشت یک روزه مورگانلا مورگانی روی محیط کشت نوترینت آگار

خصوصیات فنوتیپی مورگانلا مورگانی

مورگانلا مورگانی مانند بقیه میکروارگانیسم‌ها در گذشته به وسیله روش‌های فنوتیپی و بیوشیمیایی مورد شناسایی قرار می‌گرفت. فالتون (FULTON) در گزارش خود از این باکتری به عنوان یک باسیل گرم منفی یاد کرد که قابلیت تولید گاز از گلیسرول،گالاکتوز، گلوکز، مالتوز و فروکتوز را داراست و می‌تواند اوره را تجزیه کند. بر اساس گزارش فالتون این باکتری، لاکتوز منفی، ایندول مثبت و سوکروز منفی بود (۳). بعد از آن، مورگانلا مورگانی از لحاظ خصوصیات بیوشیمیایی بهتر شناخته شد به این ترتیب که تخمیر کردن د-مانوز و دکربوکسیلاسیون اورنیتین به مشخصات بیوشیمیایی این باکتری اضافه شد، همچنین مشخص شد بر خلاف ادعای کاف (CUFF) این باکتری نمیتواند ژلاتین را به حالت مایع در آورد، و توانایی استفاده از سیترات به عنوان منبع کربن، حرکت سوارمینگ و تولید لیپاز و H_2S را نیز ندارد (۵). همچنین گزارش‌های موردی از سویه‌های حاوی همولایزین از این باکتری وجود دارد (۶). این اطلاعات همراه با اطلاعات بیشتر در این زمینه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

جدول شماره ۱- مشخصات بیوشیمیایی باکتری مورگانلا مورگانی (۷)

	Indole production	MR	VP	Lysine decarboxylase	H_2S	urease	Phenyl alanine deaminase
M. morganii	+	+	-	-	-	+	+
	Arginine deaminase	Ornithin decarboxilase	Mobility in 36^0C	Gelatin hydrolysis	Acid production from glucose	Gas production from glucose	Fermentation
	-	+	+	-	+	+	-

از میان این خصوصیات بعضی از آن ها ازجمله تخمیر ترهالوز (۸)، ناتوانی در دکربوکسیلاسیون لایزین (۹) و استفاده از کربوهیدرات‌ها (۱۰) می تواند به عنوان صفات ممیزه این باکتری از باکتری‌های مشابه شناخته شود. از

دیگر خصوصیات بیوشیمیایی منحصر به فرد این باکتری، می توان به توانایی آن در بیوسنتز خارج سلولی نانوذرات نقره در حضور یون‌های نقره اشاره کرد (۱۱).

مقاومت آنتی بیوتیکی

فشار انتخابی فزاینده‌ای که استفاده گسترده آنتی بیوتیک ها ایجاد کرده‌اند منجر به شتاب قابل ملاحظه روند تکامل و گسترش ژن‌های مقاومت در باکتری‌ها شده است. همچنین، مقاومت دارویی یک چالش مهم در مقابل کنترل عفونت های باکتریایی ایجاد کرده است (۱۲). از لحاظ تئوری، مکانیسم های مختلفی می‌تواند باعث ایجاد مقاومت‌های آنتی بیوتیکی شود، این مکانیسم‌ها شامل اندوخته‌های ذاتی (intrinsic acquired) و مقاومت‌های اکتسابی می‌شود (۱۳ و ۱۴). مقاومت ذاتی توانایی درونیِ یک گونه باکتریاییِ مشخص در برابر مواد آنتی میکروبی، از طریق مشخصات ساختاری یا عملکردیِ ارثی آن است. این شاخصه ذاتی می‌تواند حاصل عدم تمایل یک دارو به هدفِ باکتریایی، عدم پذیرش دارو توسط سلول باکتری، یا بیرون راندن دارو به وسیله مولکول‌هایی باشد که توسط ژن های کروموزومی باکتری کد می‌شوند. در حالی که مقاومت اکتسابی زمانی اتفاق می‌افتد که یک سلول باکتریایی، توان مقاومت در برابر یک ماده آنتی میکروبی که قبلا به آن حساس بود را به دست آورد. این پدیده می تواند نتیجه اکتساب ژن های مقاومت خارجی که به صورت عرضی از طریق هم یوغی، بین سویه‌ها یا حتی گونه های مختلف منتقل می شود و/یا حاصل یک جهش در ژن مشخصی باشد که در فرآیندهای فیزیولوژیکی یا ساختارهای سلولی دخیل بوده است. به هر حال، مقاومت تطبیقی زمانی روی می‌دهد که یک جمعیت باکتریایی در معرض غلظت‌های فزاینده ای از آنتی بیوتیک‌ها قرار بگیرد. این مقاومت در واقع حاصل یک تلاش فوری و اورژانسی توسط باکتری برای نجات از آن وضعیت است که بعد از حذف آن شرایط نیز در سلول باکتریایی، باقی می ماند (۱۵).

باکتری مورگانلا مورگانی در برابر آنتی بیوتیک های مختلفی از قبیل اُکساسیلین، اکثر سفالوسپورین های نسل اول و دوم، امپی سیلین، آموکسی سیلین، ماکرولیدها، لینکوزامیدها،گلیکوپپتیدها، فسفومایسین، فوزیدیک اسید و کولیستین به صورت ذاتی مقاوم است. این پاتوژن همچنین عمدتاً به آنتی بیوتیک‌های آزترئونام، آمینوگلیکوزیدها، پنی سیلین های آنتی سودومونال، نسل های سوم و چهارم سفالوسپورین، کارباپنم‌ها، کوئینولون ها، سولفومتوکسازول و کلرامفنیکول، حساسیت نشان می دهد. سویه‌هایی از این باکتری همچنین میتوانند دربرابر یون های نقره مقاومت کنند (۱۶). مقاومت آنتی بیوتیکی مورگانلا اکثراً کروموزومی است. با این وجود، جهش در بعضی ژن‌ها مشاهده شده است. در میان اِلمان‌های ژنتیکی باکتریایی پلازمیدها ترنسپوزون‌ها و اینتگرین‌ها معمولاً حامل ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی هستند و می توانند بین باکتری‌های هموژنوس و حتی هتروژنوس انتقال پیدا کنند. ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی در جنس مورگانلا معمولاً از طریق هم یوغی رد و بدل می‌شود (۱۷ و ۱۸).

خصوصیات ژنتیکی

مورگانلا مورگانی دارای ژنومی به اندازه 4000000 bp است. این باکتری با وجود این که با پروتئوس و پرووِیدنسیا در یک تبار قرار می‌گیرد و ژن‌های مختلفی در هر سه به طور مشترک یافت می‌شود که این مشترکات احتمالاً از طریق انتقال عرضی ژن توسط اینتگراسیون کانجوگاتیو بین آنها منتقل شده، اما مجموع درصد G+C در ژنوم بقیه اعضای این تبار یعنی پروتئوس و پرووِیدنسیا در حدود ۳۹ تا ۴۳ درصد است که از درصد G+C موجود در مورگانلا (۵۱ درصد) کم تر است. بنابراین، میزان G+C به عنوان یک سند ژنتیکی برای افتراق *M. morganii* از دیگر گونه ها مطرح می شود (۱۹). مورگانلا مورگانی در مجموع ۲۳۶ ژن مرتبط با پروفاژ وجود دارد که از دو پروفاژ MM3229 و MM2276 به همراه دوازده پروفاژ تغییر شکل یافته، نشات گرفته‌اند. هم چنین این باکتری دارای بعضی سکانس‌های دخولی از طریق هم

یوغی(integrated conjugative elements) از قبیل *prfC*(MM1941) و دو ناحیه tRNA PheV، هستند (۴).

مقاومت‌های آنتی بیوتیکی مورگانلا که در بخش قبلی به آن اشاره شد حاصل ژن‌هایی است که در این باکتری وجود دارد. مورگانلا دارای ژن کد کننده بتالاکتاماز در کروموزوم خود است. سویه های کلینیکی مقادیر مختلفی از تولید سفالوسپورینز توسط ژن‌های *ampC* (MM3167) و *ampR* (MM3166) که در کنار *hybf* و *orf-1* واقع شده اند را نشان می‌دهند (۲۰). همچنین ژن‌های کد کننده متالو بتالاکتاماز (MM2254 و MM2308، MM2606) در این باکتری یافت شده است. علاه بر آن مورگانلا ژن کد کننده پروتئین مقاومت به تتراسایکلین به نام TetAJ (MM3521) و کلرومفنیکول استیل ترنسفراز CatA2 (MM3053) را داراست. از دیگر ژن‌های مقاومت در این باکتری می‌توان به اپرون (MM0993) که به tellurite مقاومت می‌دهد، ژن *bcr* (MM2780) مقاومت به bicyclomycin (sulphonamide) و یک ژن استیل ترنسفراز شبیه به *catB3* به نام MM0469، اشاره کرد (۴).

آنالیزهای مولکولی این باکتری که به روش PCR انجام شده است نشان می‌دهد که ژن‌های مقاومت در این باکتری در حال افزایش هستند (۱).

مورگانلا مورگانی از ژن‌های مختلفی که در بیماری‌زایی نقش دارند بهره مند است. از جمله این ژن‌ها می توان به ژن‌های کدکننده همولایزین ترشحی شبیه به *hmpBA* (که در پروتئوس میرابیلیس به شدت محافظت شده است (۲۱) به نام‌های MM2452 و MM2453 اشاره کرد. علاوه بر آن چندین سکانس که تولید کننده توکسین‌های بالقوه هستند در این باکتری یافت شده است. ژن MM0676 که سیتوتوکسین RtxA را تولید می کند، دو ژنِ XaxAB به نام‌های MM0454 و MM0455 که توکسین‌های آپوپوتوتیک را تولید می‌کنند. یک ژن تهاجم به سلول میزبان به نام MM0208، یک ژن ایجاد کننده پروتئین ترشح کننده توکسین از خانواده HLyD به نام MM2481 و یک ژن ترنسپورتر به اسم MM2481 به همراه چندین ژن دیگر که در تولید توکسین نقش دارند در این باکتری کشف شده است (۴). از طرف دیگر جزیره بیماری‌زایی مهمی در مورگانلا مورگانی به نام ICE*Pm1* وجود دارد دارد که ۹۱ ORF را کد می‌کند. این جزیره بیماری زایی حامل ژن‌های مختلفی است که در جابجایی DNA دخیل اند. ICE*Pm1* خصوصیاتی از قبلی: یک عدد اینتگراز، شش ترنسپوزاز و پنج پروتئین مرتبط با انتقال پلازمید دارد (۲۲).

اپیدمیولوژی و بیماری‌زایی

بر اساس اطلاعات موجود از برنامه نظارت مقاومت آنتی میکروبی SENTRY، مورگانلا مورگاناز نظر عفونت‌های خونی جایگاه دوازدهم را در بین باکتری‌های گرم منفی به خود اختصاص داده است (۲۳). این در حالی است که طبق برخی دیگر از گزارش‌ها از جمله در گزارشی که از بیمارستان Changhua Christian کشور تایوان منتشر شده، این باکتری جایگاه نهم از باکتری‌های عفونت زای گرم منفی را اشغال کرده است (۴). این باکتری از عوامل مختلف بیماری‌زایی برخوردار است که از آن ها میتوان به ادهسین، LPS، پروتئاز IgA، همولایزین‌ها، اوره‌آزها، توکسین‌های مختلف، پروتئین‌هایی که در فلاژل یافت می‌شوند، سیستم جذب آهن، سیستم ترشحی نوع سه و سیستم های دو جزئی اشاره کرد. از این بین ادهسین ها، اوره‌آز و سیستم های دو جزئی نقش مهم‌تری در بیماری زایی مورگانلا دارند. با تمام این‌ها *M. morganii* یک پاتوژن فرصت طلب محسوب می‌شود که معمولاً باعث عفونت بیمارستانی مخصوصاً در مجاری ادراری و زخم های عفونی در بزرگسالان می‌شود. مجاری ادراری مهم ترین محل ورود مورگانلا هستند مجاری کبدی-صفراوی، پوست و بافت‌های نرم از دیگر معابر ورود این باکتری به بدن هستند. *M. morganii* به دلیل داشتن فاکتورهای بیماری‌زایی و مقاومت فزاینده به آنتی بیوتیک‌ها که منجر به افزایش آمار مرگ در اثر ابتلا به این باکتری شده، است

به عنوان یک پاتوژن، اهمیتی روز افزون دارد. تا به حال ۱۳۶ مورد از عفونت های حاصل از مورگانلا گزارش شده است. بیماری‌های ناشی از ابتلا به مورگانلا تنوع زیادی دارد این بیماری‌ها شامل پیلونفریتیس، شوک سپتیک، عفونت‌های مجاری ادرار، اُستئومیلیتیس، پِریتونیتیس، آبسه، سندروم کیسه ادرار بنفش، افیوژن مفاصل، مننژیت، سپسیس، تاول هموراژیک،باکتریمی، آرتریتیس سپتیک و سلولیت می شود (۲۷-۲۴). همچنین اخیراً گزارشی از یک مورد ابتلا به این باکتری که منجر به اندوفتالمیتیس و ورم ملتحمه چشم خانمی ۷۶ ساله مبتلا به دیابت شده، منتشر شده است (۲۸).

همچنین این باکتری با قابلیت ترشح هیستامین، یکی از موارد مهم و جدی ایجاد مسمومیت غذایی به خصوص در غذاهای دریایی است (۲۹ و ۳۰).

نتیجه‌گیری

M. morganii به عنوان یک باکتری بیماری‌زا که در حال افزایش تعداد مبتلایان به خود است شناخته می‌شود. گستره بیماری‌هایی که این باکتری ایجاد می‌کند بسیار وسیع است و میزان عفونت‌های حاصل از آن در گزارش‌ها بیشتر و بیشتر می‌شود. در گذشته به دلیل ندرت ابتلا به این باکتری و عدم نگرانی از ایجاد خطر آن به عنوان یک عفونت‌زای بیمارستانی، توجه زیادی به این باکتری پاتوژن نمی‌شد. اما اکنون مورگانلا نگرانی‌هایی به دلیل افزایش مقاومت آن دربرابر اقسام مختلف آنتی بیوتیک‌ها ایجاد کرده است. با وجود این که مورگانلا موگانلا مورگانی هنوز از موارد نادر بیماری‌زای فرصت طلب محسوب می‌شود اما اهمیت آن به قدری است که نباید مورد غفلت واقع شود. با توجه به روند رو به رشد ابتلا به این باکتری در گزارش های موردی در مناطق مختلف جهان و پتانسیل‌های مختلف آن برای بیماری‌زایی که در آنالیزهای ژنتیکی و توالی‌یابی‌ها نیز قابل مشاهده است، به نظر می‌رسد باکتری مورگانلا مورگانی را مورد تحلیل، بررسی و توجه بیشتر قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان از کادر آزمایشگاه دانشگاه شهید بهشتی تشکر می کنند.

منابع

1. Liu H, et al. *Morganella morganii, a non-negligent opportunistic pathogen.* International Journal of Infectious Diseases. 2016. 50:10-17.

2. Cuff A. Spontaneous aneurysm of the dorsalis pedis artery. British medical journal. 1907. 2(24 27):1-6.

3. Fulton M. The identity of Bacterium columbensis Castellani. Journal of bacteriology. 1943. 46(1):79.

3. Chen YT, et al. Whole-genome sequencing and identification of *Morganella morganii* KT pathogenicity-related genes. BMC genomics. 2012. 13(7):1

5. Farmer JJr. *Enterobacteriaceae*: introduction and identification. Manual of clinical microbiology. 1995. 438-449.

6. Singla N, et al. *Morganella morganii* could be an important Intensive Care Unit pathogen. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2010. 14(3):154.

7. Farmer J. Other genera of the family Enterobacteriaceae: Genus. Rahnella Izard, Gavini, Trinel and Leclerc 1981, 382VP. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 1984. 1:513.

8. Siboni K. Correlation of the characters fermentation of trehalose, non-transmissible Resistence to tetracycline, and relatively long flagellar wavelength in *Proteus morgani*. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section B Microbiology. 1976. 84(6):421-427.

9. Hickman F, et al. Unusual groups of *Morganella (" Proteus") morganii* isolated from clinical specimens: lysine-positive and ornithine-negative biogroups. Journal of clinical microbiology. 1980. 12(1):88-94.

10. Stock I, and Wiedemann B, Identification and natural antibiotic susceptibility of *Morganella morganii*. Diagnostic microbiology and infectious disease. 1998. 30(3):153-165.

11. Parikh RY, et al. Genus-wide physicochemical evidence of extracellular crystalline silver nanoparti cles biosynthesis by Morganella spp. PLoS One. 2011. 6(6):e21401.

12. Fernández L, and RE. Hancock. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. Clinical microbiology reviews. 2012. 25(4):661-681.

13. Yuan W, et al. Cell wall thickening is associated with adaptive resistance to amikacin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2013:522.

14. Fernández L, Breidenstein EB, and Hancock RE. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. Drug Resistance Updates. 2011. 14(1):1-21.

15. Motta SS, Cluzel P, and Aldana M. Adaptive resistance in bacteria requires epigenetic inheritance, genetic noise, and cost of efflux pumps. PloS one, 2015.10(3):e0118464.

16. Parikh RY, et al. Extracellular synthesis of crystalline silver nanoparticles and molecular evidence of silver resistance from Morganella sp.: towards understanding biochemical synthesis *mecha nism*. ChemBioChem. 2008. 9(9):1415-1422.

17. Shi DS, et al. Identification of bla KPC-2 on different plasmids of three *Morganella morganii* isolates. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2012. 31(5):797-803.

18. Olaitan AO, et al. Genome analysis of NDM-1 producing *Morganella morganii* clinical isolate. Expert review of anti-infective therapy. 2014. 12(10): 1297-1305.

19. Vanyushin B. A view of an elemental naturalist at the DNA world (base composition, sequences, methylation). Biochemistry (Moscow). 2007. 72(12): 1289-1298.

20. Poirel L, et al. Cloning, sequence analyses, expression, and distribution of ampC-ampR from *Morganella morganii* clinical isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1999. 43(4):769-776.

21. Fraser GM, et al. Swarming-coupled expression of the *Proteus mirabilis hpmBA* haemolysin operona. Microbiology. 2002. 148(7): 2191-2201.

22. Juhas M, et al. Novel type IV secretion system involved in propagation of genomic islands. Journal of bacteriology. 2007. 189(3):761-771.

23. Diekema D, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada and Latin America. International journal of antimicrobial agents, 2000. 13(4):257-271.

24. Osanai S, et al. Renal abscess with Morganella morganii complicating leukemoid reaction. Internal Medicine. 2008. 47(1):51-55.

25. Caniklioglu M, et al. Clinical and radiological outcome of the growing rod technique in the management of scoliosis in young children. Acta Orthop Traumatol Turc, 2012. 46(5):379-84.

26. Samonis G, et al. Fatal septicemia and meningitis due to *Morganella morganii* in a patient with Hodgkin's disease. Scandinavian journal of infectious diseases, 2001. 33(7):553-555.

27. Kim JH, et al. *Morganella morganii* sepsis with massive hemolysis. Journal of Korean medical science. 2007. 22(6):1082-1084.

28. Demiray T, et al. A severe *Morganella morganii* endophthalmitis; followed by bacteremia. Iranian journal of microbiology. 2016. 8(1):70.

29. Klausen NK, and Huss HH. Growth and histamine production by *Morganella morganii* under various temperature conditions. International Journal of Food Microbiology.1987. **5**(2):147-156.

30. Kim S, et al, Molecular detection of a histamine former, *Morganella morganii*, in albacore, mackerel, sardine, and a processing plant. Journal of food science-chicago. 2003. 68(2):453-457.