

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-73-77

УДК 616.932:579.61

Е.В. Монахова, И.В. Архангельская, Р.В. Писанов, С.В. Титова

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ЦИТОТОКСИНА MARTX НЕТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ *VIBRIO CHOLERAЕ* РАЗНЫХ СЕРОГРУПП

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Целью исследования явился сравнительный биоинформационный анализ продуктов трансляции генов *rtxA* штаммов *V. cholerae* разных серогрупп, выделенных от больных и из объектов окружающей среды. **Материалы и методы.** Использовано 32 штамма из коллекции Ростовского противочумного института. Секвенирование ДНК проводили на платформе MiSeq (Illumina), для анализа и идентификации генов использовали программы BioEdit 7.2.5, BLASTN 2.2.29, Blastp, Vector NTI Advance 11. **Результаты и обсуждение.** Гены *rtxA* изученных штаммов представлены множеством аллелей. AlignX-анализ продуктов их трансляции позволил разделить 32 белка на три отдельных кластера. Первый включал близкие прототипу белки штаммов O1 и неO1/неO139, второй – только неO1/неO139, третий – O139. Blastp-анализ показал, что белки первого кластера сохранили все характерные для MARTX домены – ACD (актин-связывающий), RID (инактивирующий ГТФаза), CPD (цистеиновой протеазы) и АВН (альфа-бета гидролаз), что свидетельствует о вероятности проявления ими типичной активности. У трех штаммов обнаружен новый домен Hia (предполагаемого фактора адаптации). В белках второго кластера отсутствовал ACD, но сформировался дополнительный RID; в двух из них отсутствовал и АВН, но у одного появился домен VIP2 (модификатора G-актина), а у второго – Hia. Эти данные согласуются с предположением J. Dolores, K.J.F.Satchell (2013) о возможном «преображении» актиномодулятора MARTX в токсины с иными механизмами действия. Белки вибрионов O139 серогруппы имели все специфичные домены, кроме ACD. Для ряда выявленных нами измененных белков в NCBI найдены полные гомологи, принадлежащие штаммам из других регионов мира. Присутствие сходных детерминант в геномах штаммов различного происхождения указывает на неслучайный характер их сохранения. Не исключено, что отдельные штаммы «специально» изменяют эти гены либо полностью выключают синтез высокомолекулярного токсина в целях энергосбережения.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, MARTX, биоинформационный анализ, аллели гена *rtxA*, активные домены.

Корреспондирующий автор: Монахова Елена Владимировна, e-mail: monakhova_ev@antiplague.ru.

Для цитирования: Монахова Е.В., Архангельская И.В., Писанов Р.В., Титова С.В. Особенности первичной структуры цитотоксина MARTX нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* разных серогрупп. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 3:73–77. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-73-77

E.V. Monakhova, I.V. Arkhangel'skaya, R.V. Pisanov, S.V. Titova

Peculiarities of Primary MARTX Cytotoxin Structure in Non-Toxigenic *Vibrio cholerae* Strains of Different Serogroups

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Objective of the investigation was a comparative bioinformatics analysis of *rtxA* gene translation products of *Vibrio cholerae* strains isolated from patients and environmental objects. **Materials and methods.** 32 *Vibrio cholerae* strains from the Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute collection were used. DNA sequencing was conducted on the MiSeq platform (Illumina), gene identification and analysis was carried out by means of BioEdit 7.2.5, BLASTN 2.2.29, Blastp, Vector NTI Advance 11 software programs. **Results and conclusions.** The *rtxA* genes of the studied strains were represented by multiple alleles. AlignX-analysis of their deduced products divided 32 proteins into 3 separate clusters. The first one included proteins of O1 and nonO1/nonO139 strains similar to the prototype, the second – nonO1/nonO139 only, the third – O139. Blastp-analysis revealed that the proteins of the first cluster retained all domains characteristic of MARTX – ACD (actin cross-linking), RID (Rho GTFase inactivation), CPD (cysteine protease) and ABH (alpha-beta hydrolase) which evidences the probability of manifestation of the typical activity. In 3 strains a new Hia domain (of putative adaptation factor) was detected. The proteins of the second cluster lacked ACD but formed an additional RID; two of which lacked ABH too, but in one, VIP2 domain (of actin modification) appeared and in another – Hia. These data are in accordance with the presumption of J. Dolores, K.J.F. Satchell (2013) on the possible converting of actinomodulator MARTX into toxins with other mechanisms of action. The proteins of O139 vibrios shared all specific domains except from ACD. For a number of altered proteins revealed by us full homologues were found in NCBI gene bank, belonging to isolates from other regions of the world. The presence of similar determinants in the genomes of strains of different origin points to non-occasional character of their conservation. It is possible that certain strains “deliberately” alter those genes or switch off the synthesis of the high-molecular toxin completely with a view to energy-saving.

Key words: *Vibrio cholerae*, MARTX, bioinformatics analysis, *rtxA* gene alleles, active domains

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Elena V. Monakhova, e-mail: monakhova_ev@antiplague.ru.

Citation: Monakhova E.V., Arkhangel'skaya I.V., Pisanov R.V., Titova S.V. Peculiarities of Primary MARTX Cytotoxin Structure in Non-Toxigenic *Vibrio cholerae* Strains of Different Serogroups. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 3:73–77. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-73-77

Received 07.06.18. Accepted 18.06.18.

Высокомолекулярный цитотоксин MARTX (multifunctional autoprocessing repeats-in-toxin), кодируемый геном *rtxA* в составе RTX-кластера, является одним из факторов патогенности холерных вибрионов, обездвиживающим макрофаги и способствующим колонизации кишечника [6, 7, 11, 12]. Молекула MARTX содержит ряд активных доменов, необходимых для проявления биологической активности: ACD (актин-связывающий), RID (инактивирующий ГТФазу), CPD (цистеиновой протеазы) и АВН (альфа-бета гидролаз) [5–7]. Ранее J.Dolores, K.J.F.Satchell [6] показали, что ген *rtxA* имеет несколько аллелей даже у токсигенных штаммов, а у нетоксигенных отличается крайней гетерогенностью, заключающейся в огромном количестве нуклеотидных полиморфизмов (SNP). Среди продуктов измененных генов выявлено два утративших ACD, но в результате генных перестроек у одного сформировался домен аденилат-циклазы (EcoY), у второго – потенциальный домен АДФ-рибозилазы (Vip2), что могло привести к «преображению» активатора MARTX в токсины с иными механизмами действия. Известно также, что распространившиеся в последнее время наиболее эпидемически опасные штаммы (такие как гаитянские) содержат укороченный за счет образования преждевременного стоп-кодона аллель *rtxA4*, продукт которого лишен биологической активности по отношению к эукариотическим клеткам [6]. Напротив, у нетоксигенных штаммов он может выступать в качестве самостоятельного фактора патогенности [6, 11].

В России и ряде бывших республик СССР возбудителями острых кишечных инфекций (ОКИ) чаще являются штаммы неO1/неO139 серогрупп (НАГ-вибрионы). В частности, на протяжении полувека они периодически вызывают ОКИ на территории Ростовской области, а в текущем столетии – и в республике Калмыкия [2]. Реже регистрируются случаи ОКИ, вызываемые нетоксигенными штаммами O1 серогруппы [4], а из объектов окружающей среды (ООС) они выделяются постоянно на всей территории страны [1, 4]. Изучение отдельных факторов патогенности и персистенции позволит выявить среди них наиболее значимые и оценить их потенциальную опасность, а также способность к сохранению и распространению.

Целью настоящего исследования явился сравнительный бионформационный анализ продуктов трансляции генов *rtxA* штаммов *V. cholerae* разных серогрупп, выделенных от больных и из объектов окружающей среды.

Материалы и методы

Объектами исследования служили 24 клинических штамма *V. cholerae* (22 nonO1/неO139 и два O1 серогруппы); четыре штамма O1 и два – O139 серогрупп, выделенные из водных ООС. Их получили из коллекции Музея живых культур Ростовского

противочумного института. Гены *rtxA* идентифицировали с помощью программ BioEdit 7.2.5 (<http://www.mbio.ncsu.edu/bioedit>) и BLASTN 2.2.29 (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) в «черновых» полных геномах этих штаммов, секвенированных нами на платформе MiSeq (Illumina) согласно прилагаемому протоколу. Трансляцию генов осуществляли в программе Vector NTI Advance 11 (Invitrogen), начиная с кодона ATG (40–43), а не с начального GTG, поскольку экспериментально доказано, что именно ATG является истинно стартовым в *rtxA* [6]. Для анализа белков использовали программы AlignX (Vector NTI) и Blastp (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>). Прототипом служила аминокислотная последовательность MARTX референс-штамма N16961; в ходе анализа добавлена таковая штамма НАГ-вибриона HE-09 (EGS58021). Список штаммов и номера (ID) нуклеотидных последовательностей *rtxA*, депонированных нами в NCBI GenBank, представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

У изученных штаммов ген *rtxA* представлен множеством аллелей, существенно отличающихся от прототипа. Несмотря на то, что далеко не все SNP оказались миссенс-мутациями, продукты также различались по аминокислотному составу вследствие наличия в генах вставок, делеций и замен целых групп нуклеотидов разной длины, иногда сопровождающихся сдвигом рамки считывания. На рис. 1 показана дендрограмма, отражающая это разнообразие. На ней 32 белка сгруппировались в три достаточно далеко отстоящих друг от друга кластера.

В первый попали белки всех шести штаммов O1 серогруппы и 14 НАГ-вибрионов, более или менее близких прототипу (продукту *rtxA1*), из них четыре (три нетоксигенных штамма O1 и единственный токсигенный НАГ-вибрион 16150) были с ним особенно сходны, отличаясь лишь отдельными заменами аминокислотных остатков (aa). Согласно классификации J.Dolores, K.J.F.Satchell [6], два штамма O1 серогруппы 13169 и 18963 – содержали аллель гена *rtxA8*, 16150 – *rtxA6*, 17920 – отличный от всех известных. При этом (таблица) у всех штаммов O1 и девяти неO1/неO139 серогрупп продукты имели «нормальную» длину 4545 aa, у одного содержали один и у трех два «лишних» aa, а еще у одного белок был укорочен до 4030 aa вследствие образования в гене «преждевременного» стоп-кодона. У штамма 17751 в результате делеции 16 п.н. (2015–2030) образовалось две ORF – первая (1980 п.н.) представляла собой усеченный из-за «преждевременного» стоп-кодона *rtxA*; вторая (11640 п.н.), локализованная на 2 п.н. ниже первой, начиналась с GTG и была на 98 % идентична дистальной части прототипа.

MARTX семь штаммов НАГ-вибрионов образовали значительно удаленный кластер. Из них пять белков (таблица) состояли из 4525 aa, два еще сильнее укорочены (4343 и 4407 aa) за счет нескольких

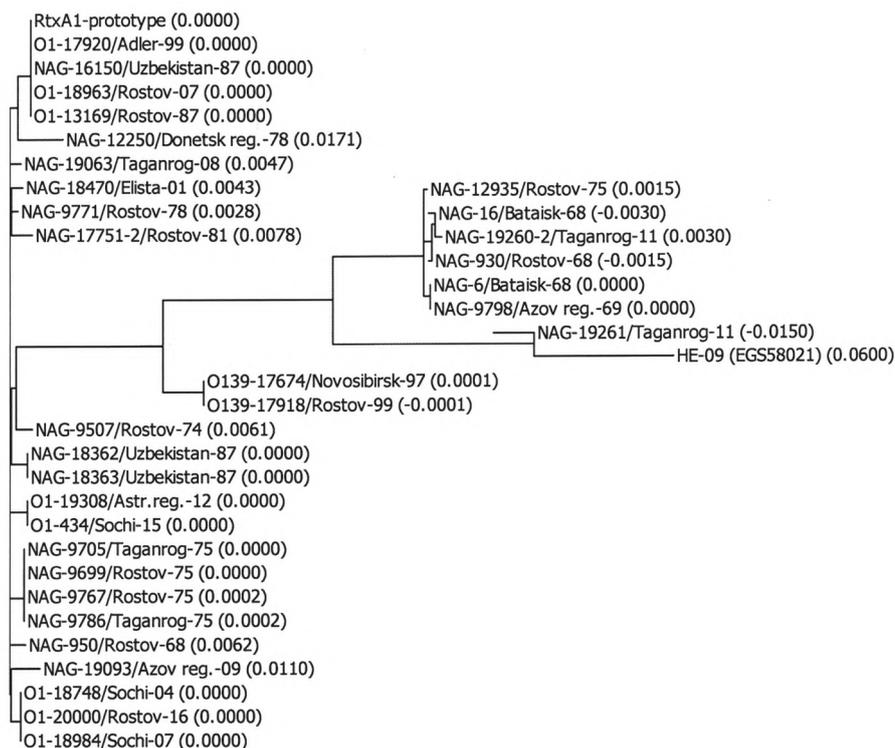


Рис. 1. Дендрограмма, построенная по результатам AlignX-анализа продуктов гена *rtxA* холерных вибрионов

Fig. 1. Tree diagram constructed on the basis of AlignX-analysis of *Vibrio cholerae rtxA* gene products

протяженных делеций и вставок внутри кодирующих генов. При этом у штамма 19260 наблюдалась картина, аналогичная таковой 17751: первая ORF усечена до 453 п.н., вторая (13032 п.н., ниже первой на 183 п.н.) начиналась с GTG. Поскольку резко укороченные продукты первых ORF обоих штаммов не могли сохранить какую-либо активность, при анализе мы использовали продукты вторых (дистальных) ORF, хотя их способность к экспрессии пока неизвестна. Идентичные белки двух штаммов O139 серогруппы были ближе таковым НАГ-вибрионов, хотя и образовали на дендрограмме отдельный кластер.

Результаты Blastp-анализа показали, что белки всех штаммов первой группы сохранили все характерные для MARTX домены, хотя и не полностью идентичные прототипу. Один из них (штамма 950) показан на рис. 2. Это свидетельствует в пользу возможности проявления ими актиномотулирующей активности, кроме MARTX штамма 19093, потерявшего 516 С-концевых аа. Это заключение следует из того факта, что MARTX некоторых геновариантов *V. cholerae* O1 (продукт аллеля *rtxA4*), укороченный всего на 12 аа, несмотря на сохранение интактных доменов полностью утрачивает биологическую активность по отношению к эукариотическим клеткам [6]. У одного штамма НАГ-вибриона (12250) и двух O1 серогруппы (434 и 19308) также сформировался новый домен N1a (рис. 2), ранее не выявленный у холерных вибрионов и характерный для поверхностных белков, в частности, для адгезинов иерсиний и моракселл (факторов патогенности) и сходных с ними белков множества других бактерий, выделяемых как из клинического материала, так и из ООС, что послужило основанием для предположения об их значимо-

сти как факторов адаптации к разным экологическим нишам [8]. Интересно, что один из этих штаммов (434) был представителем клонального комплекса, распространившегося в поверхностных водоемах Сочи и его окрестностей в 2015 г., а второй, практически идентичный первому (19308) – его вероятным предшественником, занесенным с другой территории. Ранее нами показано, что оба обладают генами таких факторов персистенции как Cholix-токсин (ChxAI) и уникальный вариант СНО-удлиняющего фактора CefE3 [3, 4]. Возможно, с их продукцией и связано необычно широкое распространение и довольно длительное существование указанного клона в ООС (как и трехлетнее сохранение штамма 19308). Обнаружение в MARTX нового домена N1a позволяет предположить, что токсин приобрел дополнительные свойства фактора персистенции, хотя это предположение требует экспериментальной проверки. Представленные в NCBI штаммы с точно таким же белком MARTX (OEJ09502, OFI90406, OFI95037, OFJ06666, OFJ11820) выделены в Гуаме и США из водных ООС в 1974, 1977 и 1986 гг. Как показал дополнительно проведенный Blastp-поиск, все они обладали ChxA и Cef, высоко гомологичными либо идентичными таковым нашим штаммов.

В молекулах белков всех семи НАГ-вибрионов второго кластера отсутствовал ACD и появился дополнительный RID. Утрата ACD свидетельствует в пользу соответствующей потери типичной для MARTX активности; смысл формирования второго RID неясен, хотя в прототипном белке он сдвигает равновесие между F- и G-актином (соответственно полимерной и мономерной формы) в пользу последнего, который затем ковалентно связывается за счет

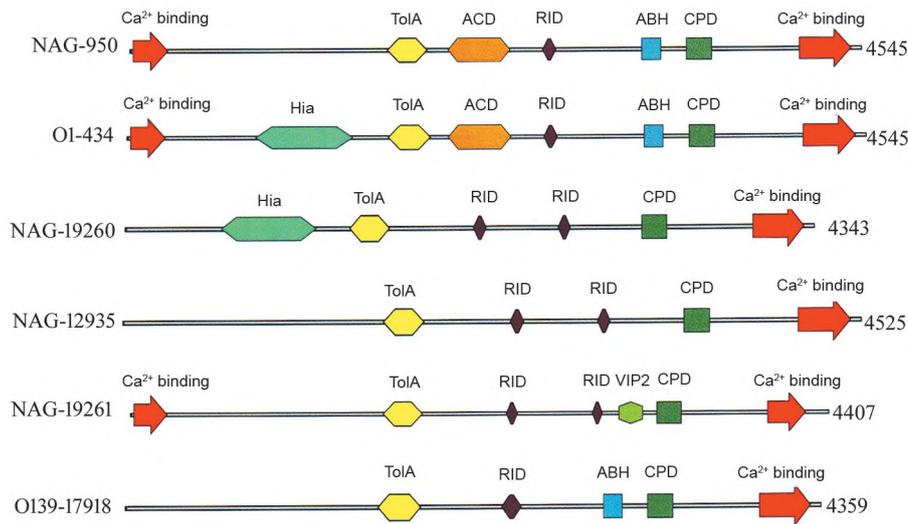


Рис. 2. Активные домены в MARTX некоторых штаммов холерных вибрионов. Домены ACD, RID, CPD, ABH, VIP2 и Hia описаны в тексте; Ca²⁺-binding и TolA, функции которых в MARTX не установлены, показаны для дополнения общей картины локализации доменов

Fig. 2. Active domains in MARTX of some *Vibrio cholerae* strains. ACD, RID, CPD, ABH, VIP2 and Hia domains are described in the text; Ca²⁺-binding and TolA – which functions are unidentified in MARTX – given to complete the overall picture of domain localization

активности ACD, что делает процесс деполимеризации необратимым [10]. С другой стороны, не исключено, что и в отсутствие ACD этот сдвиг может привести хотя бы к временному обездвиживанию клеток-мишеней, способствуя развитию патологического процесса. Кроме того, у одного из штаммов этой группы (19260) отсутствовал и ABH, но присутствовал вышеупомянутый домен Hia, у другого (19261), также лишенного ABH, идентифицирован домен VIP2 (рис. 2) – один из выявленных J.Dolores, K.J.F.Satchell [6] в MARTX штамма НАГ-вибриона HE-09, выделенного из внешней среды на Гаити (2010 г.). Авторы полагают, что мишенью этого домена являются липиды мембран. Он также имеет высокий уровень гомологии с таковым токсина VIP2 (АДФ-рибозилтрансферазы) *Bacillus cereus* – модификатором G-актина. Мы провели дополнительный Blastp-анализ RtxA HE-09 (EGS58021) и обнаружили, что он содержит такие же домены, как идентифицированные у штамма 19161, с очень сходной локализацией, даже несмотря на то, что существенно усечен с N-конца аналогично MARTX штамма 19260. Мы включили его в AlignX-анализ и на дендрограмме он сгруппировался с MARTX 19161, хотя и был значительно короче (рис. 1).

Что касается MARTX водных штаммов O139 серогруппы, то они также лишились ACD и имели один RID. В его гене выявлена протяженная делеция, затрагивающая кодирующую последовательность именно ACD. Не исключено, что такие белки не обладают какой-либо биологической активностью, а их возможное участие в персистенции неясно. В последнее время нетоксигенные штаммы O139 выделяются из ООС довольно редко, а за все время их выделения (с 90-х годов XX в.) в России не зарегистрировано ни одного случая инфицирования ими людей. Тем не менее, в NCBI найдено два полностью идентичных белка MARTX (WP_084998501, ORP10868), один из которых принадлежал клиническому штамму O1 серогруппы, выделенному в Мозамбике в 2008 г. [9].

Таким образом, белки MARTX нетоксигенных

холерных вибрионов крайне вариабельны, хотя часть из них, вероятно, сохраняет активизирующую активность. Другая же часть, возможно, приобретает иные свойства, характерные для факторов патогенности либо персистенции. Полученные нами данные позволяют лишь сделать предположения на этот счет и требуют экспериментальной проверки, поскольку идентификация *in silico* потенциальных доменов в первичной структуре белков еще не является доказательством их формирования в конечном трехмерном продукте и проявления какой-либо связанной с ними активности. Однако присутствие сходных по своей структуре детерминант в геномах штаммов, выделенных в разное время на разных территориях, указывает на неслучайный характер их сохранения и наличие определенного биологического смысла. Мы также не исключаем, что отдельные штаммы «специально» изменяют эти гены с сохранением функций их продуктов или без сохранения (как это имеет место у геновариантов, содержащих аллель *rtxA4* [6]), либо полностью выключают синтез высокомолекулярного токсина в целях энергосбережения и используют для реализации патогенетического потенциала другие факторы, продукция которых требует меньших энергетических затрат.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Ежова М.И. Анализ динамики выделения штаммов холерных вибрионов из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации с 1989 по 2016 гг. с помощью авторской ГИС. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология.* 2017; 1:112–7.
2. Монахова Е.В., Архангельская И.В. Холерные вибрионы неO1/неO139 серогрупп в этиологии острых кишечных инфекций: современная ситуация в России и в мире. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2016; 2:14–23. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-14-23.
3. Монахова Е.В., Писанов Р.В., Титова С.В., Ежова М.И., Иванов С.А. Вариабельность генов *cef* токсигенных и нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2017; 4:50–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-4-50-55.
4. Титова С.В., Москвитина Э.А., Кругликов В.Д.,

Самородова А.В., Тюленева Е.Г., Монахова Е.В., Писанов Р.В., Водополян А.С., Архангельская И.В., Иванова С.М., Ковалева Т.В., Водополян С.О. Холера: оценка эпидемиологической обстановки в мире и России в 2006–2015 гг. Прогноз на 2016 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 1:20–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-20-27.

5. Dolores J.S., Agarwal S., Egerer M., Satchell K.J.F. *Vibrio cholerae* MARTX toxin heterologous translocation of beta-lactamase and roles of individual effector domains on cytoskeleton dynamics. *Mol. Microbiol.* 2015; 95(4):590–604. DOI: 10.1111/mmi.12879.

6. Dolores J., Satchell K.J.F. Analysis of *Vibrio cholerae* genome sequences reveals unique *rtxA* variants in environmental strains and an *rtxA* null-mutation in recent altered El Tor isolates. *MBio* 2013; 4(2):e00624. DOI: 10.1128/mBio.00624-12.

7. Gavin H.E., Satchell K.J.F. MARTX toxins as effector delivery platforms. *Pathog. Dis.* 2015; 73(9):ftv092. DOI: 10.1093/femspd/ftv092.

8. Hoiczuk E., Roggenkamp A., Reichenbecher M., Lupas A., Heesemann J. Structure and sequence analysis of *Yersinia* YadA and *Moraxella* UspAs reveal a novel class of adhesins. *EMBO J.* 2000; 19(22):5989–99. DOI: 10.1093/emboj/19.22.5989.

9. Kachwamba Y., Mohammed A.A., Lukupulo H., Urilo L., Majigo M., Mosha F., Matonya M., Kishimba R., Mghamba J., Lusekelo J., Nyanga S., Almeida M., Li S., Domman D., Massele S.Y., Stine O.C. Genetic characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates from outbreaks between 2011 and 2015 in Tanzania. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1):157. DOI: 10.1186/s12879-017-2252-9.

10. Kudryashov D.S., Durer Z.A.O., Ytterberg A.J., Sawaya M.R., Pashkov I., Prochazkova K., Yeates T.O., Loo R.R., Loo J.A., Satchell K.J., Reisler E. Connecting actin monomers by iso-peptide bond is a toxicity mechanism of the *Vibrio cholerae* MARTX toxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(47):18537–42. DOI: 10.1073/pnas.0808082105.

11. Olivier V., Salzman N.H., Satchell K.J.F. Prolonged colonization of mice by El Tor O1 depends on accessory toxins. *Infect. Immun.* 2007; 75(10):5043–51. DOI: 10.1128/IAI.00508-07.

12. Satchell K.J.F. Multifunctional-autoprocessing repeats-intoxin (MARTX) Toxins of *Vibrios*. *Microbiol. Spectr.* 2015;3(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.VE-0002-2014.

References

1. Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Ezhova M.I. [Analysis of the dynamics of *Vibrio cholerae* strain isolation from environmental objects in the territory of the Russian Federation between 1989 and 2015 using the author's GIS]. *Vestnik Permskogo Universiteta, Seriya: Biologiya. (Perm University Bulletin. Biology Series)* 2017; 1:112–7.

2. Monakhova E.V., Arkhangel'skaya I.V. [Cholera vibrios of nonO1/nonO139 serogroups in etiology of acute intestinal infections: current situation in Russia and around the world]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 2:14–23. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-14-23.

3. Monakhova E.V., Pisanov R.V., Titova S.V., Ezhova M.I., Ivanov S.A. [Variability of *cef* genes in toxigenic and non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 Strains]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 4:50–5.

DOI: 10.21055/0370-1069-2017-4-50-55.

4. Titova S.V., Moskvitina E.A., Kruglikov V.D., Samorodova A.V., Tyuleneva E.G., Monakhova E.V., Pisanov R.V., Vodop'yanov A.S., Arkhangel'skaya I.V., Ivanova S.M., Kovaleva T.V., Vodop'yanov S.O. [Cholera: Analysis of epidemiological situation across the world and in Russia within a period of 2006–2015. Prognosis for 2016]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:20–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2016.

5. Dolores J.S., Agarwal S., Egerer M., Satchell K.J.F. *Vibrio cholerae* MARTX toxin heterologous translocation of beta-lactamase and roles of individual effector domains on cytoskeleton dynamics. *Mol. Microbiol.* 2015; 95(4):590–604. DOI: 10.1111/mmi.12879.

6. Dolores J., Satchell K.J.F. Analysis of *Vibrio cholerae* genome sequences reveals unique *rtxA* variants in environmental strains and an *rtxA* null-mutation in recent altered El Tor isolates. *MBio* 2013; 4(2):e00624. DOI: 10.1128/mBio.00624-12.

7. Gavin H.E., Satchell K.J.F. MARTX toxins as effector delivery platforms. *Pathog. Dis.* 2015; 73(9):ftv092. DOI: 10.1093/femspd/ftv092.

8. Hoiczuk E., Roggenkamp A., Reichenbecher M., Lupas A., Heesemann J. Structure and sequence analysis of *Yersinia* YadA and *Moraxella* UspAs reveal a novel class of adhesins. *EMBO J.* 2000; 19(22):5989–99. DOI: 10.1093/emboj/19.22.5989.

9. Kachwamba Y., Mohammed A.A., Lukupulo H., Urilo L., Majigo M., Mosha F., Matonya M., Kishimba R., Mghamba J., Lusekelo J., Nyanga S., Almeida M., Li S., Domman D., Massele S.Y., Stine O.C. Genetic characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates from outbreaks between 2011 and 2015 in Tanzania. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1):157. DOI: 10.1186/s12879-017-2252-9.

10. Kudryashov D.S., Durer Z.A.O., Ytterberg A.J., Sawaya M.R., Pashkov I., Prochazkova K., Yeates T.O., Loo R.R., Loo J.A., Satchell K.J., Reisler E. Connecting actin monomers by iso-peptide bond is a toxicity mechanism of the *Vibrio cholerae* MARTX toxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(47):18537–42. DOI: 10.1073/pnas.0808082105.

11. Olivier V., Salzman N.H., Satchell K.J.F. Prolonged colonization of mice by El Tor O1 depends on accessory toxins. *Infect. Immun.* 2007; 75(10):5043–51. DOI: 10.1128/IAI.00508-07.

12. Satchell K.J.F. Multifunctional-autoprocessing repeats-intoxin (MARTX) Toxins of *Vibrios*. *Microbiol. Spectr.* 2015;3(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.VE-0002-2014.

Authors:

Monakhova E.V., Arkhangel'skaya I.V., Pisanov R.V., Titova S.V. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 117/40, M.Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Об авторах:

Монахова Е.В., Архангельская И.В., Писанов Р.В., Титова С.В. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

Поступила 07.06.18.

Принята к публ. 18.06.18.