

DOI: 10.13376/j.cblls/2019140

文章编号: 1004-0374(2019)11-1140-08

病原微生物感染破坏上皮细胞黏附连接的研究进展

张思铭^{1#}, 肖宏德^{2#}, 岳超雄¹, 胡晨璐¹, 陈雨珊^{1*}

(1 武汉科技大学医学院, 武汉 430065; 2 湖北省动物疫病预防控制中心, 武汉 430070)

摘要: 上皮细胞具有高度规则的结构并为下层组织提供保护层, 以防病原微生物侵入。上皮细胞排列整齐的结构基础是细胞间连接, 一般是细胞间黏附分子形成的有规律连接复合物, 如黏附连接 (adherens junctions, AJs)。然而, 为了破坏或穿越上皮屏障引起宿主感染, 病原体通常采取各种策略靶向作用和调控黏附连接, 如细菌通过靶向 E-cadherin (E-钙黏蛋白)、 β -catenin (β -连环蛋白) 或细胞内信号通路破坏 AJs, 而病毒通过靶向 E-cadherin 或与 nectin (黏连蛋白) 相互作用侵入细胞。对病原微生物与黏附连接相互作用的机制研究, 不仅能在细胞水平解释上皮屏障的基本生理特性, 而且能阐明病原体侵入宿主的机制, 为防治病原体感染提供新的思路 and 理论基础。

关键词: 病原微生物; 感染; 黏附连接; 上皮细胞

中图分类号: Q25; R37 **文献标志码:** A

Study on the disruption of adherens junctions induced by pathogenic microbial infection

ZHANG Si-Ming^{1#}, XIAO Hong-De^{2#}, YUE Chao-Xiong¹, HU Chen-Lu¹, CHEN Yu-Shan^{1*}

(1 Medical college, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China;

2 Huhe Center for Animal Disease Control and Prevention, Wuhan 430070, China)

Abstract: Epithelia are highly regular structures protecting underlying tissues against invading pathogenic microbe. The structural foundation of organized epithelia and interaction is cell junctional complexes (eg. adherens junctions, AJs) comprised by cell-cell adhesion molecules. Nevertheless, in order to disrupt or cross the epithelial barriers and cause infection, pathogens have developed strategies to target and manipulate AJs. It has been reported that bacteria disrupt AJs through targeting E-cadherin, β -catenin or intracellular signaling pathways. Viruses invade cells by targeting E-cadherin or directly interacting with nectins. Studies on pathogenic microbe interactions with AJs play a vital role in elucidating fundamental physiological properties of the epithelial barriers at the cellular level, but also unravel invading mechanisms of pathogen, providing new ideas for preventing and curing pathogenic infection.

Key words: pathogenic microbe; infection; adherens junctions; epithelia

上皮细胞是外部环境与内部器官之间的一道天然屏障, 能阻止各种外界不良因素, 如微生物, 进入体内和血液中。这一屏障主要由黏附连接 (adherens junctions, AJs) 建立和维护, 黏附连接主要成分是钙黏蛋白/连环蛋白复合物 (cadherin/catenin 'core' adhesion complex) 及黏连蛋白/丝状肌动蛋白结合蛋白抗体复合物 (nectin-afadin adhesion complex)^[1]。这些复合物共同介导细胞黏附连接并维持组织和结构的完整性, 能抵抗微生物黏附和入侵^[2]。然而, 病原微生物却能通过各种方式黏附并侵入宿主细胞

引起感染。胞内菌单增李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 利用细胞壁表面的内化素 A (InlA) 和内化素 B (InlB) 黏附并内化入细胞^[3]; 胞外菌肠致病性大肠杆菌 (enteropathogenic *E. coli*, EPEC) 能黏附肠上皮细胞并在胞外调节上皮屏障特性^[4]; 幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*) 表达的多种黏附素与胃

收稿日期: 2019-06-05; 修回日期: 2019-07-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(31702247)

*通信作者: E-mail: yschen0101@126.com

#共同第一作者

上皮细胞糖受体相互作用, 并能通过 IV 型分泌系统 (type-IV secretion system, T4SS) 注入毒力蛋白 CagA (cytotoxin-associated antigen A) 进入细胞中^[5]; 单纯疱疹病毒 1 和 2 (herpes simplex viruses 1 and 2, HSV-1/HSV-2) 通过表面包膜糖蛋白 D (gD) 识别上皮细胞中黏连蛋白-1 作为其功能性受体, 感染宿主细胞^[6]。而它们的具体感染机制并不清楚。Doran 等^[7] 研究报道, 病原微生物通常采取各种策略直接或间接地作用于细胞连接成分, 破坏上皮细胞的完整性, 穿过细胞屏障。因此, 研究病原微生物作用于宿主细胞黏附连接具体机制非常重要。本文将综述病原微生物 (细菌和病毒) 与细胞黏附连接相互作用的分子机制, 为防治病原体感染提供新的思路和理论基础。

1 黏附连接概述

黏附连接主要由 3 类蛋白质构成: 黏附受体、接头蛋白和骨架蛋白。黏附受体跨越细胞间隙, 骨架蛋白锚定黏附成分到细胞空间区域, 接头蛋白起连接作用, 主要连接黏附成分和骨架蛋白^[8]。黏附受体主要是钙黏素, 属单次跨膜糖蛋白, 介导 Ca^{2+} 依赖的细胞间黏附。经典的钙黏素包括 E-钙黏蛋白 (上皮细胞)、N-钙黏蛋白 (神经元)、P-钙黏蛋白 (胎盘) 和 R-钙黏蛋白 (视网膜)^[9]。接头蛋白主要成分是连环蛋白, 连环蛋白主要有 α -连环蛋白 (α -catenin)、 β -连环蛋白 (β -catenin) 和 p120-

连环蛋白 (p120-catenin)。 α -catenin 在 AJs 中对肌动蛋白的重排有重要作用^[10]; β -catenin 与 α -catenin 相结合对钙黏蛋白/连环蛋白复合物的黏附特性很关键; p120-catenin 控制钙黏素的稳态并调节肌动蛋白动力学。钙黏蛋白胞浆结构域与 α -catenin、 β -catenin 和 p120-catenin 一起形成钙黏蛋白/连环蛋白复合物 (CCC)。总体来说, CCC 参与构建细胞间黏附和维持稳定, 调节细胞骨架动力学等^[11]。

2 细菌感染调节黏附连接机制

细菌侵入宿主的主要方式之一是破坏细胞之间的连接。紧密连接 (tight junction, TJ) 由跨膜蛋白和胞浆蛋白构成, 广泛存在于上皮细胞间连接的最顶端, 是物质经旁细胞途径转运的结构和功能基础^[12]。虽然 TJ 形成的屏障阻止大多数微生物进入深层组织, 但还是有一些微生物能打破这一屏障并到达其下层的黏附连接层^[13]。总体来看, 细菌主要靶向 AJs 成分 E-cadherin 和 β -catenin 以及通过相关的细胞内信号通路破坏 AJs。

2.1 细菌靶向 E-cadherin 破坏 AJs

幽门螺旋杆菌 (*H. pylori*) 可感染胃黏膜, 引起胃炎、胃溃疡、胃癌和黏膜相关的淋巴瘤。*H. pylori* 毒力蛋白 CagA 激活肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGF-R), 导致 E-cadherin 内化和重建, 从而破坏 AJs 的完整性 (图 1)。*H. pylori* 脂多糖激活胃黏膜表面 Toll 样受体 2 (toll-like receptor

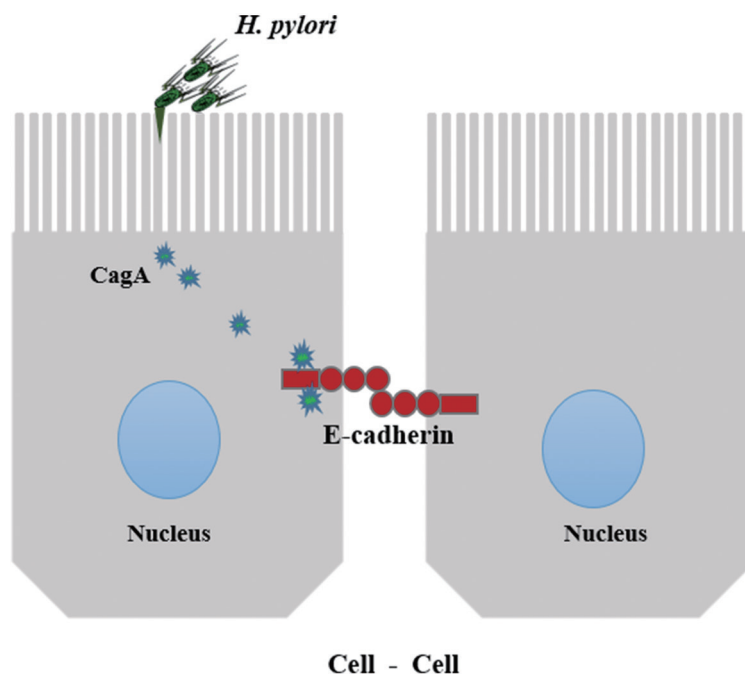


图1 *H. pylori*黏附上皮细胞模式图

2, TLR2), 诱导细胞钙离子内流, 介导 Ca^{2+} 依赖的半胱氨酸蛋白酶通过蛋白水解作用裂解 E-cadherin, 最终导致 AJs 解离^[14]。有报道表明, 幽门螺旋杆菌、志贺氏菌 (*Shigella*) 和大肠杆菌的 HtrA (high temperature requirement protein A) 也能通过裂解 E-cadherin 破坏 AJs^[15-16]。

单增李斯特菌 (*L. monocytogenes*) 是一种食源性菌^[17], 能通过 3 种宿主屏障: 肠道、血脑和胎盘屏障, 分别引起肠胃炎、脑炎和 马特诺 - 胎儿感染。*L. monocytogenes* 内化素 InlA 的受体是 E-cadherin, InlB 的受体是 Met (肝细胞生长因子受体), 能特异性地结合 E-cadherin 并募集 α -catenin、 β -catenin 和 p120-catenin, 使该菌黏附到上皮细胞上 (图 2)。InlB-Met 相互作用导致 PI3K 激酶激活、细胞膜重排和肌动蛋白重组, 触发肌动蛋白聚合和膜扩展等动态事件, 最终细菌内化入细胞中^[18-20]。InlA 与 E-cadherin 的相互作用是发病的关键因素, 介导 *L. monocytogenes* 通过转胞吞作用穿越肠道, 散布到深层组织和器官, 如肝脏和脾脏^[20-21]。综上, *L. monocytogenes* 表面蛋白与细胞受体相互作用操纵细胞连接引起感染。

脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 是肠道共生菌, 可感染儿童导致腹泻。*B. fragilis* 产生锌依赖的金属蛋白酶 BFT (Bf enterotoxin, 脆弱拟杆菌肠毒素)。BFT 刺激肠上皮细胞脱落, 并通过 γ -分泌酶水解 E-cadherin 蛋白结构域破坏黏附连接, 改变细

胞连接功能而进入细胞旁路空间^[22-23](图 3)。产肠毒素脆弱拟杆菌 (enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, ETBF) 产生一种 BFT 毒素, 特异性地裂解 E-cadherin 胞外区, 破坏细胞黏附连接^[22]。

肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*) 能产生一种强效的神经毒素, 称肉毒毒素 (botulinum neurotoxin, BoNT), BoNT 与血凝素 (hemagglutinin, HA) 形成蛋白复合物, 其中 HA 与 E-cadherin 结合并破坏黏附连接^[24], 导致 BoNT 通过肠上皮屏障到全身循环导致疾病发生^[13]。而 Amatsu 等^[25]研究表明, HA 的多价效应可增强病原菌对基底细胞表面附着能力和病原菌对 E-cadherin 的结合能力, 从而破坏黏附连接。

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 定植于鼻咽细胞并能传播到肺部导致肺炎和败血症, 也能导致耳炎和鼻窦炎。*S. pneumoniae* 表面黏附素 A (pneumococcal surface adhesion A, PsaA) 对细菌黏附和定植很关键。PsaA 的受体是 E-cadherin, 两者相互作用使病原菌更易黏附到宿主细胞^[26]。Attali 等^[27]研究发现, 当鼻咽癌细胞与抗 E-cadherin 抗体预孵育后, PsaA 与细胞黏附程度降低, 但是在细胞中过表达 E-cadherin 后, PsaA 黏附更多细胞。因此, PsaA-E-cadherin 相互作用使 *S. pneumoniae* 更易黏附并定植于上皮细胞。

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的重要致病因子溶血素 (hemolysin, Hla) 与其受体 A 解聚素和金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloprotease

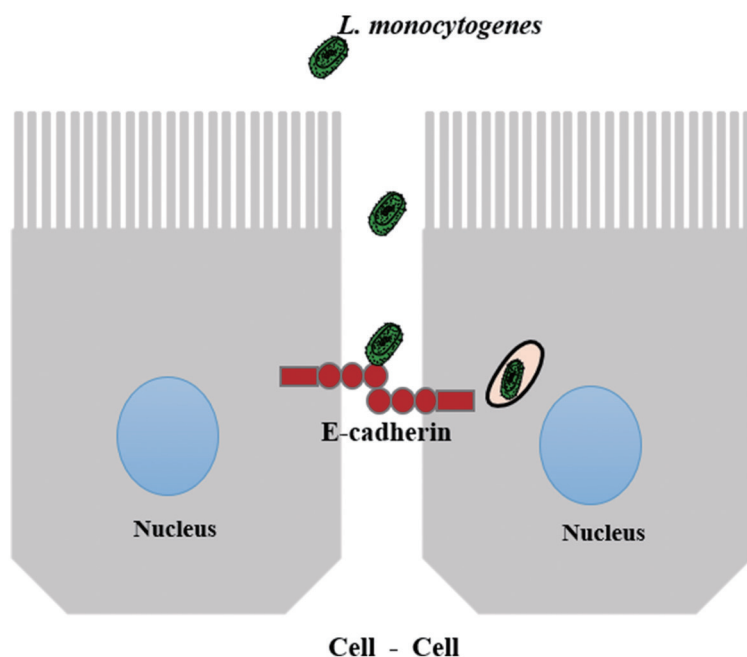


图2 *L. monocytogenes*黏附上皮细胞模式图

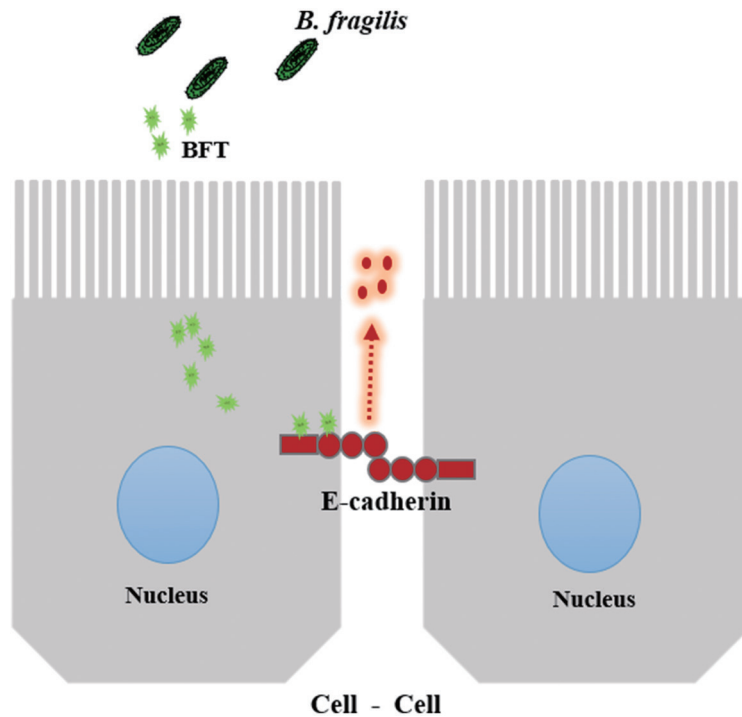


图3 *B. fragilis*黏附上皮细胞模式图

10, ADAM10) 相互作用, 上调 ADAM10 表达量, ADAM10 能裂解 E-cadherin, 破坏黏附连接^[28]。

2.2 细菌靶向 β -catenin破坏AJs

福氏志贺氏菌 (*Shigella flexneri*) 可侵入人肠上皮细胞并在体内繁殖, 导致严重的结肠炎。*S. flexneri* 通过 III 型分泌系统 (type III secretion system, TTSS) 注入毒力蛋白到宿主细胞中, 导致细胞功能紊乱并促进细菌侵入。入侵质粒抗原 (invasion plasmid antigen, Ipa) 操纵子编码 TTSS 的 IpaA-D 效应分子参与到 *S. flexneri* 侵入细胞。IpaB 和 IpaC 组成胞外复合物^[29], 通过细胞膜表面受体与膜相互作用促进细菌内化^[30-31]。研究显示, IpaC 可直接和 β -catenin 相互作用, 而 β -catenin 发生酪氨酸磷酸化可导致 CCC 发生解离^[32]。综上, *S. flexneri* 诱导的细胞黏附连接破坏帮助细菌通过基底外侧侵入上皮细胞, 并介导该细菌在细胞间传播。痢疾志贺菌 (*Shigella dysenteriae*) 通过入侵、细胞内增殖、向邻近细胞扩散和诱导肠上皮细胞炎症反应, 导致人类细菌性痢疾。其侵入机制主要是使糖原合酶激酶-3 β (serin/threonine glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) Tyr216 位点发生磷酸化, 导致 β -catenin 发生磷酸化并降解, 从而破坏黏附连接^[33]。

2.3 细菌通过细胞内信号通路打开黏附连接

Wnt/ β -catenin 途径的主要组成为 β -连环蛋白

(β -catenin)、支架蛋白 (Axin)、大肠腺瘤样息肉基因 (adenomatous polyposis coli, APC) 和糖原合酶激酶等蛋白分子^[34]。其中, β -catenin 是一种多功能的蛋白质, 在细胞膜上它与 E-cadherin 相互作用参与 AJs 形成, 细胞核中参与调节基因表达。Wnt 信号途径未激活时, β -catenin 与 Axin、APC、GSK-3 β 等组成复合物, GSK-3 β 可以将 β -catenin 磷酸化, 磷酸化的 β -catenin 通过泛素化被蛋白酶降解, 维持胞内 β -catenin 的稳定^[35,13]。在经典 Wnt 信号途径激活后, Axin、APC 和 GSK-3 β 不再形成复合物, GSK-3 β 被磷酸化失去活性而不能使 β -catenin 发生磷酸化, β -catenin 在胞浆内聚集, 达到一定水平时进入细胞核内, 与转录因子 TCF/LEF 结合调控靶基因的转录^[35]。

副猪嗜血杆菌 (*Haemophilus parasuis*) 可引起猪格拉泽氏病, 导致猪多发性纤维素性浆膜炎和关节炎。Huaden 等^[36] 研究显示, *H. parasuis* 强毒株 SH0165 感染 PK-15 (猪肾上皮细胞) 和 NPT_r (新生猪气管上皮细胞), 减少细胞膜和细胞质中 E-cadherin, 且能激活 Wnt/ β -catenin 信号途径, 不仅破坏 AJs 还导致细胞发生上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 使细菌更容易侵入细胞。Wnt 通路的抑制剂 ICG001 或 IWR-1-endo 加入后能恢复 E-cadherin 的降解, 说明 *H. parasuis* 导

致的 E-cadherin 降解可能是 Wnt 通路介导的,但具体机制还待进一步研究。*H. parasuis* 感染细胞激活 Wnt/ β -catenin, 导致细胞膜上 β -catenin 减少, β -catenin 在细胞质中聚集, 与 E-cadherin 分离破坏了其相互作用。综上, *H. parasuis* 可激活 Wnt/ β -catenin 途径导致上皮屏障破坏, 引起宿主纤维素浆膜炎为特征的急性炎症反应^[13,36]。

脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*) 是人鼻咽黏膜共生菌, 能穿越血脑屏障, 引起严重的脓毒症和脑脊膜炎。*N. meningitidis* 诱导顶部极性蛋白 (apical polarity proteins)、Par3 (分离缺陷基因 3)、Par6 和 PKC γ (蛋白激酶 γ) 在细胞和细胞连接点募集, 介导 AJs 成分募集, 主要有 VE-cadherin、p120、 β -catenin 和封闭蛋白等^[37-38], 这些结构变化促发了膜的重排, 细菌胞转作用使上皮细胞松散, 在细菌和细胞相互作用位点促发一系列信号通路导致连接成分缺失, 连接打开导致细菌穿越屏障。

幽门螺旋杆菌 (*H. pylori*) 感染细胞可使 β -catenin 从细胞膜上解离^[39-40]。研究显示, *H. pylori* 感染可通过 PI3K/AKT (磷脂酰肌醇激酶 / 蛋白激酶 B) 信号通路使 GSK-3 β 磷酸化并失活, 细胞质中 β -catenin 磷酸化减少从而在细胞质中聚集, β -catenin 发生核转位, 与转录因子 TCF/LEF 结合, 激活 TCF 转录活性启动靶基因 cyclinD1 (G₁/S- 特异性周期蛋白 D1) 等的转录^[41-42]。*H. pylori* 感染也能通过激活 Wnt 通路受体 LRP6 和散乱蛋白 Dvl2 和 Dvl3, 最终激活 β -catenin, 激活 Wnt/ β -catenin 信号途径^[42], 导致 β -catenin 与 E-cadherin 发生解离破坏细胞连接。

3 病毒感染调节黏附连接机制

病毒通过细胞-细胞连接的区域进行感染传播, 该方式使得病毒逃离抗体中和反应, 而且病毒的蛋白在 AJs 上利用细胞结构特点很容易进行重新组装。包膜病毒 (如单纯疱疹病毒) 以 nectin 为受体将膜与 AJs 融合, 使病毒更易侵入细胞; 鼻病毒和肝炎病毒可靶向 E-cadherin 破坏 AJs; 流感病毒和单纯性疱疹病毒能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 使病毒对宿主细胞的感染性增强。

3.1 HSV-1、HSV-2、BHV-1和PRV与黏连蛋白相互作用

所有疱疹病毒都能穿过细胞连接, 是该类病毒在细胞中传播的重要机制之一^[43]。单纯性疱疹病毒 1 和 2 (HSV-1/HSV-2)、牛疱疹病毒 (bovine herpes virus-1, BHV-1) 和伪狂犬病毒 (pseudorabies virus,

PRV) 等, 在短的复制周期中是嗜神经组织的。它们有很宽广的宿主范围并与 AJs 成分相互作用诱发感染^[44]。HSV 在口腔和生殖器上皮细胞复制, 并在神经细胞中建立潜伏感染^[45]。在上皮细胞中复制时, HSV 的包膜糖蛋白 gE、gI 和 gD 在细胞连接间聚集^[45-46]。HSV-1 感染唇部产生单纯疱疹, 感染眼角膜引起角膜炎; HSV-2 可引起生殖器疱疹和性传播疾病。黏连蛋白-1 是 HSV-1 的受体, 黏连蛋白-1 和黏连蛋白-2 是 HSV-2 的受体^[47-48]。HSV 糖蛋白 D 结合到黏连蛋白 1 和 2 的 N 末端 V 样结构域^[46]。结合黏连蛋白易导致人上皮细胞被 HSV 感染^[49]。HSV 的包膜成分聚集在 AJs, 导致气孔产生并传播病毒^[50], 但不会破坏细胞完整性。一旦钙黏蛋白介导的细胞连接建立后, 黏连蛋白就不再是维持 AJs 完整性最关键的成分^[51], 这在一定程度上能解释病毒靶向黏连蛋白的同时还能维持上皮完整性。BHV-1 能利用黏连蛋白-1 进入细胞, 导致小牛产生鼻气管炎、结膜炎、生殖器和上呼吸道感染。PRV 通过鼻对鼻或者排泄物对口腔传播, 使病毒在呼吸道中复制, 特别是鼻咽黏膜, 并通过脑神经传递到大脑, 同时通过淋巴和血液传递到内脏器官。该病毒胞膜糖蛋白 C 通过结合细胞膜上肝素硫酸盐蛋白聚糖进入靶细胞; 接着, 糖蛋白 D 与黏连蛋白-1、-2 和黏连样蛋白-5 相互作用, 导致病毒融合并进入细胞^[44,52]。

3.2 脊髓灰质炎病毒与黏连样蛋白-5相互作用

脊髓炎病毒 (poliovirus, PV) 是脊髓灰质炎病原体。PV 从胃肠道进入子宫颈和肠系膜淋巴结, 接着进入血液循环引起病毒血症和中枢神经系统感染。脊髓、脑干和运动皮层神经元中的病毒复制导致肌肉麻痹, 严重的可引起呼吸停止和死亡。PV 的细胞受体是黏连样蛋白-5 (nectin-like protein-5, Ncl-5), PV 病毒蛋白 VP1 与 Ncl-5 的 N 末端可变的免疫球蛋白 Ig 样区域相互作用^[44]。PV 感染细胞时, 一旦气孔形成, VP1 与 Ncl-5 相互作用, 可导致病毒进入细胞开始复制。有研究报道不表达 Ncl-5 的野生型小鼠能抵抗感染, 肠道中表达 Ncl-5 的转基因鼠反而容易造成中枢神经系统感染^[44]。

3.3 鼻病毒、乙型和丙型肝炎病毒靶向E-cadherin

鼻病毒 (rhinovirus, RV) 是感冒的病原体, 能导致哮喘、鼻窦炎和呼吸道细菌感染。体外研究表明 RV 可感染鼻和气管上皮细胞, 降低 AJs 成分的表达, 特别是 E-cadherin, 改变屏障通透性并引发细胞旁路转运^[53]。一旦发生感染, 该病毒引起气道组织炎

症反应, 损坏细胞屏障、上皮细胞发生水肿、气道黏液产生, 最终导致气道阻塞和呼吸综合征^[53]。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 编码的 X 抗原 HBxAg 通过下调 E-cadherin 的表达导致肝细胞发生 EMT^[54-55]。丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 下调 E-cadherin 表达导致 EMT, 并使 HCV 更易入侵宿主细胞^[56]。

3.4 流感病毒和HSV1激活Wnt/ β -catenin信号通路

流感病毒 (influenza virus) 和 HSV1 可激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 增加病毒在宿主体内的繁殖速度和病毒滴度, 增强对宿主细胞的感染性^[57-58]。特异性干扰 β -catenin 表达或加入 β -catenin 特异性小分子抑制剂 iCRT14 可以降低病毒蛋白表达量和病毒滴度^[57]。小鼠腹腔注射 iCRT14 后可以降低病毒载量, 改善临床症状, 并能一定程度上保护小鼠免受流感病毒感染^[57]。

4 结论与展望

细菌和病毒通过两种方式进入细胞, 直接作用于黏附连接分子导致上皮极性改变, 间接作用于细胞分子破坏连接的完整性。病原菌直接或间接与细胞 AJs 成分相互作用, 不同病原体与宿主不同组织 AJs 成分相互作用的机制不同。主要机制总结如下: (1) 病原菌直接或间接与细胞 AJs 成分 E-cadherin 相互作用, 如 *L. monocytogenes* 直接靶向 E-cadherin, *H. pylori* 向细胞注入毒力因子 CagA 作用于 E-cadherin; (2) 病原菌直接或间接靶向 β -catenin 破坏 AJs, 如 *S. dysenteriae* 通过使 GSK-3 β 位点磷酸化, 导致 β -catenin 发生磷酸化并降解, 进而破坏黏附连接; (3) 病原菌激活相关信号通路打开 AJs, 如 *H. parasuis* 和 *H. pylori* 都能激活 Wnt/ β -catenin 信号途径来破坏细胞连接; (4) 病毒主要与黏连蛋白直接相互作用使其更易入侵宿主细胞造成感染, 如 BHV-1 和 PRV 等都能利用黏连蛋白进入细胞。部分病毒通过靶向 E-cadherin 或激活 Wnt/ β -catenin 信号通路增强对宿主细胞的感染性, 如鼻病毒和流感病毒等。综上所述, 病原体与 AJs 相互作用在微生物感染阶段发挥重要作用, 解析细菌靶向 AJs 成分及其相关信号转导事件有助于理解感染机制和宿主免疫反应, 为病原体感染提供新型治疗方法。

[参 考 文 献]

[1] Niessen C, Gottardi CJ. Molecular components of the adherens junction. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778:

562-71

- [2] Tapia R, Kralicek SE, Hecht GA. Modulation of epithelial cell polarity by bacterial pathogens. *Ann New York Acad Sci*, 2017, 1405: 16-24
- [3] Phelps C, Vadia S, Arnett E, et al. Relative roles of Listeriolysin O, InlA, and InlB in *Listeria monocytogenes* uptake by host cells. *Infect Immun*, 2018, 86: 1-16
- [4] Cameron E, Curtis M, Kumar A, et al. Microbiota and pathogen proteases modulate type III secretion activity in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *MBio*, 2018, 9: e02204-18
- [5] Rieder G, Fischer W, Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules. *Curr Opin Microbiol*, 2005, 8: 67-73
- [6] Lu G, Zhang N, Qi J, et al. Crystal structure of herpes simplex virus 2 gD bound to nectin-1 reveals a conserved mode of receptor recognition. *J Virol*, 2014, 88: 13678-88
- [7] Doran K, Banerjee A, Disson O, et al. Concepts and mechanisms: crossing host barriers. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3: a010090
- [8] Moens E, Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology*, 2012, 135: 1-8
- [9] Gul I, Hulpiau P, Saeys Y, et al. Evolution and diversity of cadherins and catenins. *Exp Cell Res*, 2017, 358: 3-9
- [10] Ishiyama N, Sarpal R, Wood MN, et al. Force-dependent allostery of the α -catenin actin-binding domain controls adherens junction dynamics and functions. *Nat Commun*, 2018, 9: 5121
- [11] Braga V. Spatial integration of E-cadherin adhesion, signalling and the epithelial cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 42: 138-45
- [12] Aaron B, Jerrold R. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10: a029314
- [13] 陈雨珊. 副猪嗜血杆菌感染致炎症相关信号通路的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016
- [14] O'Connor PM, Lapointe TK, Jackson S, et al. *Helicobacter pylori* activates calpain via toll-like receptor 2 to disrupt adherens junctions in human gastric epithelial cells. *Infect Immun*, 2011, 79: 3887-94
- [15] Hoy B, Geppert T, Boehm M, et al. Distinct roles of secreted HtrA proteases from gram-negative pathogens in cleaving the junctional protein and tumor suppressor E-cadherin. *J Biol Chem*, 2012, 287: 10115-20
- [16] Harrer A, Boehm M, Backert S, et al. Overexpression of serine protease HtrA enhances disruption of adherens junctions, paracellular transmigration and type IV secretion of CagA by *Helicobacter pylori*. *Gut Pathog*, 2017, 9: 40
- [17] Xu D, Deng Y, Fan R, et al. Coresistance to benzalkonium chloride disinfectant and heavy metal ions in *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua* swine isolates from China. *Foodborne Pathog Dis*, 2019, 16: 696-703
- [18] Bonazzi M, Vasudevan L, Mallet A, et al. Clathrin phosphorylation is required for actin recruitment at sites of bacterial adhesion and internalization. *J Cell Biol*, 2011,

- 195: 525-36
- [19] Ortega F, Rengarajan M, Chavez N, et al. Adhesion to the host cell surface is sufficient to mediate *Listeria monocytogenes* entry into epithelial cells. *Mol Biol Cell*, 2017, 28: 2945-57
- [20] Bonazzi M1, Lecuit M, Cossart P. *Listeria monocytogenes* internalin and E-cadherin: from structure to pathogenesis. *Cell Microbiol*, 2009, 11: 693-702
- [21] Nikitas G, Deschamps C, Disson O, et al. Transcytosis of *Listeria monocytogenes* across the intestinal barrier upon specific targeting of goblet cell accessible E-cadherin. *J Exp Med*, 2011, 208: 2263-77
- [22] Kharlampieva D, Manuvera V, Podgorny O, et al. Recombinant fragilysin isoforms cause E-cadherin cleavage of intact cells and do not cleave isolated E-cadherin. *Microb Pathog*, 2015, 83-84: 47-56
- [23] Wu S, Rhee KJ, Zhang M, et al. *Bacteroides fragilis* toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and γ -secretase-dependent E-cadherin cleavage. *J Cell Sci*, 2007, 120: 1944-52
- [24] Sugawara Y, Matsumura T, Takegahara Y, et al. *Botulinum hemagglutinin* disrupts the intercellular epithelial barrier by directly binding E-cadherin. *J Cell Biol*, 2010, 189: 691-700
- [25] Amatsu S, Matsumura T, Yutani M, et al. Multivalency effects of hemagglutinin component of type B botulinum neurotoxin complex on epithelial barrier disruption. *Microbiol Immunol*, 2018, 62: 80-9
- [26] Anderton JM, Rajam G, Romero-Steiner S, et al. E-cadherin is a receptor for the common protein pneumococcal surface adhesin A (PsaA) of *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Pathogenesis*, 2007, 42: 225-36
- [27] Attali C, Durmort C, Vernet T, et al. The interaction of *Streptococcus pneumoniae* with plasmin mediates transmigration across endothelial and epithelial monolayers by intercellular junction cleavage. *Infect Immun*, 2008, 76: 5350-6
- [28] Inoshima I, Inoshima N, Wilke GA, et al. A *Staphylococcus aureus* pore-forming toxin subverts the activity of ADAM10 to cause lethal infection in mice. *Nat Med*, 2011, 17: 1310-4
- [29] Menard R, Sansonetti P, Parsot C. The secretion of the *Shigella flexneri* Ipa invasins is activated by epithelial cells and controlled by IpaB and IpaD. *EMBO J*, 1994, 13: 5293-302
- [30] Watarai M, Funato S, Sasakawa C. Interaction of Ipa proteins of *Shigella flexneri* with $\alpha 5 \beta 1$ integrin promotes entry of the bacteria into mammalian cells. *J Exp Med*, 1996, 183: 991-9
- [31] Skoudy A, Nhieu GT, Mantis N, et al. A functional role for ezrin during *Shigella flexneri* entry into epithelial cells. *J Cell Sci*, 1999, 112: 2059-68
- [32] Shaikh N, Terajima J, Watanabe H. IpaC of *Shigella* binds to the C-terminal domain of β -catenin. *Microb Pathogenesis*, 2003, 35: 107-17
- [33] Gopal A, Chidambaram IS, Devaraj N, et al. *Shigella dysenteriae* infection activates proinflammatory response through β -catenin/NF- κ B signaling pathway. *PLoS One*, 2017, 12: e0174943
- [34] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*, 2012, 149: 1192-205
- [35] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*, 2009, 17: 9-26
- [36] Hua K, Li Y, Zhou H, et al. *Haemophilus parasuis* infection disrupts adherens junctions and initializes EMT dependent on canonical Wnt/ β -Catenin signaling pathway. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 1-15
- [37] Coureuil M, Mikaty G, Miller F, et al. Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. *Science*, 2009, 325: 83-7
- [38] Lemichez E, Lecuit M, Nassif X, et al. Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8: 93-104
- [39] Bebb JR, Leach L, Zaitoun A, et al. Effects of *helicobacter pylori* on the cadherin-catenin complex. *J Clin Pathol*, 2006, 59: 1261-6
- [40] Weydig C, Starzinski-Powitz A, Carra G, et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *helicobacter pylori* pathogenicity. *Exp Cell Res*, 2007, 313: 3459-71
- [41] Sokolova O, Bozko PM, Naumann M. *Helicobacter pylori* suppresses glycogen synthase kinase 3 β to promote β -catenin activity. *J Biol Chem*, 2008, 283: 29367-74
- [42] Gnad T, Feoktistova M, Leverkus M, et al. *Helicobacter pylori*-induced activation of β -catenin involves low density lipoprotein receptor-related protein 6 and Dishevelled. *Mol Cancer*, 2010, 9: 31
- [43] Jillian C, Hiroki Y, Rebecca C, et al. The HSV-1 mechanisms of cell-to-cell spread and fusion are critically dependent on host PTP1B. *PLoS Pathog*, 2018, 14: 1007054
- [44] Gonzalez-Mariscal L, Garay E, Lechuga S. Virus interaction with the apical junctional complex. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 731-68
- [45] Johnson D, Huber M. Directed egress of animal viruses promotes cell-to-cell spread. *J Virol*, 2002, 76: 1-8
- [46] Krummenacher C, Baribaud I, Eisenberg R. Cellular localization of nectin-1 and glycoprotein D during herpes simplex virus infection. *J Virol*, 2003, 77: 8985-99
- [47] Geraghty RJ, Krummenacher C, Cohen GH, et al. Entry of α herpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science*, 1998, 280: 1618-20
- [48] Warner MS, Geraghty RJ, Martinez WM, et al. A cell surface protein with herpesvirus entry activity (HveB) confers susceptibility to infection by mutants of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and pseudorabies virus. *Virology*, 1998, 246: 179-89
- [49] Galen B, Cheshenko N, Tuyama A, et al. Access to nectin favors herpes simplex virus infection at the apical surface of polarized human epithelial cells. *J Virol*, 2006, 80: 12209-18

- [50] Dingwell KS, Brunetti CR, Hendricks RL, et al. Herpes simplex virus glycoproteins E and I facilitate cell-to-cell spread in vivo and across junctions of cultured cells. *J Virol*, 1994, 68: 834-45
- [51] Indra I, Hong S, Troyanovsky R, et al. The adherens junction: a mosaic of cadherin and nectin clusters bundled by actin filaments. *Invest Dermatol*, 2013, 133: 2546-54
- [52] Yoon M, Spear PG. Disruption of adherens junctions liberates nectin-1 to serve as receptor for herpes simplex virus and pseudorabies virus entry. *J Virol*, 2002, 76: 7203-8
- [53] Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. *Immunol Res*, 2011, 242: 69-90
- [54] Liu J, Lian Z, Han S, et al. Downregulation of E-cadherin by hepatitis B virus X antigen in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2006, 25: 1008-17
- [55] Shin KS, Yeom S, Kwak J, et al. Hepatitis B virus X protein induces epithelial-mesenchymal transition by repressing E-cadherin expression via upregulation of E12/E47. *J Gen Virol*, 2016, 97: 134-43
- [56] Li Q, Sodroski C, Lowey B, et al. Hepatitis C virus depends on E-cadherin as an entry factor and regulates its expression in epithelial-to-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 7620-5
- [57] More S, Yang X, Zhu Z, et al. Regulation of influenza virus replication by Wnt/ β -catenin signaling. *PLoS One*, 2018, 13: e0191010
- [58] Zhu L, Jones C. The canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway stimulates herpes simplex virus 1 productive infection. *Virus Res*, 2018, 256: 29-37