

# 单增李斯特菌入侵宿主分子机理研究进展

吴淑燕, 张超, 陈国薇, 杨玉萍, 刘箐\*

(上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093)

**摘要:** 单增李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, *Lm*) 是四大高风险食源性致病菌之一; 是致病菌致病机理研究模式生物; 作为典型的胞内寄生菌, *Lm* 可穿透肠道屏障、血脑屏障、胎盘屏障等宿主防御体系, 并采用高超的生存策略逃逸宿主防御体系, 保证其在宿主细胞内存存繁衍。本文从 *Lm* 毒力因子、宿主受体、信号转导等分子机理入手, 就单增李斯特菌入侵免疫吞噬细胞、非免疫细胞以及实验动物三方面, 对近年来 *Lm* 的致病机理研究进展予以评述。

**关键词:** 单增李斯特菌; 毒力因子; 宿主入侵; 分子机理

## Progress in Understanding the Mechanism of Host Invasion by *Listeria monocytogenes*

WU Shu-yan, ZHANG Chao, CHEN Guo-wei, YANG Yu-ping, LIU Qing\*

(School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

**Abstract:** *Listeria monocytogenes* (*Lm*) is one of the four major foodborne pathogenic bacteria and is also an ideal model of mechanism studies on pathogenic bacteria. As a typical intracellular bacterium, *Lm* can penetrate the intestinal barrier, blood-brain barrier, and placental barrier of host defense system. It can use different strategies to escape from host defense, and the specific life style ensures its survival and proliferative ability within the host cells. Hence, mechanism studies on pathogenic bacteria involve diverse systems such as *Lm* virulence factors, host cell receptors, and signal transduction of both *Lm* and host response. Considering distinct strategies of *Lm* invading different types of host cells, we focus on reviewing recent publications about *Lm* invasion mechanisms on phagocytic cells, non-immune body cells and animal models in this article.

**Key words:** *Listeria monocytogenes*; virulent factors; host invasion; pathogenic mechanism

中图分类号: Q932

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2014) 19-0290-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201419058

单增李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, *Lm*) 是广泛寄生于肉类、蛋类、海产品、乳制品和蔬菜中的一种致病菌, 已被世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 列为四大食源性致病菌之一<sup>[1]</sup>; 截至2009年, 欧盟疾病预防控制中心的最新统计数据表明, *Lm* 的感染致死率 (大约20%) 已远高于沙门氏菌感染的死亡率 (大约0.08%)<sup>[2]</sup>; *Lm* 作为致死率极高的胞内寄生菌, 能经受高温烹饪、胃部强酸环境等逆境后随食物一同到达肠道<sup>[3]</sup>; *Lm* 通过内化作用进入肠道上皮细胞或吞噬细胞, 在宿主细胞内和细胞间进行复制后, 首先跨越人体的第一屏障——肠道屏障, 再随淋巴系统和血液循环系统到达胎盘和大脑, 进而穿越胎盘屏障造成孕妇流产; 穿越血脑屏障引起脑膜炎、败血症等疾病; 甚至造成肝和脾的脓肿以及局部坏死<sup>[3]</sup>; 在美国, 每年至少有500例因食用 *Lm* 污染的食品 (热狗、甜瓜等) 的中毒

死亡事件<sup>[4]</sup>; 2001年至今, 我国检验检疫部门已多次从美国、加拿大、法国等国家进口的奶酪及肉制品中检出 *Lm*<sup>[5]</sup>; 虽然我国目前尚未有集中恶性爆发的病例, 但每年仍不断有散发病例; 致病机理不清、危害性了解不够和公众认知度不高, 是国内外 *Lm* 等致病菌频繁爆发的重要原因。由于 *Lm* 在不同的宿主防御体系中所采取的逃逸策略有很大差异, 本文从 *Lm* 入侵免疫吞噬细胞、非免疫细胞以及实验动物三大方面对近年来 *Lm* 致病机理研究的最新进展进行评述。

## 1 *Lm* 逃逸宿主免疫细胞机理

研究证明 *Lm* 在中性粒细胞、吞噬细胞内不仅具有逃避免疫吞噬的能力, 还具备在细胞间复制传播的能力<sup>[6]</sup>; *Lm* 被巨噬细胞吞噬后, 通过分泌溶胞素 (listeriolysin O,

收稿日期: 2013-09-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31371776); 上海高校青年教师培养资助计划项目 (slg11020)

作者简介: 吴淑燕 (1984—), 女, 实习研究员, 硕士, 研究方向为食源性致病菌致病机理。E-mail: shuyanwu@hotmail.com

\*通信作者: 刘箐 (1970—), 男, 教授, 博士, 研究方向为食源性致病菌致病机理及安全控制。E-mail: liuq@usst.edu.cn

LLO)和磷脂酶(phospholipases, PLC)来破坏宿主细胞吞噬膜,促使*Lm*进入宿主胞浆增殖;进入胞浆的*Lm*立即形成由肌动蛋白(actin assembly-inducing protein, ActA)组成的长纤维丝尾结构,帮助*Lm*藏匿于吞噬细胞膜下,并在不接触胞外环境的情况下进入新的吞噬细胞繁衍生存<sup>[7]</sup>;值得注意的是,2011年Lam等<sup>[8]</sup>研究发现*Lm*内化进入吞噬细胞的过程中,毒力因子PLC能激发吞噬细胞的NADPH氧化酶产生活性氧(reactive oxygen species, ROS);细胞中NADPH氧化酶介导产生ROS被公认为是免疫细胞抵抗外源感染的重要防御机制<sup>[9]</sup>,这是首次发现*Lm*自身的毒力因子在侵染细胞中可以造成不利于*Lm*在宿主中的寄生<sup>[8]</sup>;同年,Lam等<sup>[8]</sup>的研究又证实了毒力因子LLO能有效地抑制吞噬细胞NADPH氧化酶产生的活性氧,且LLO缺陷株能够补救性地分泌另一种溶胞素(perfringolysin O, PFO),来实现NADPH氧化酶活性的抑制作用;Lam等<sup>[8]</sup>认为PLC与LLO的协同作用在保证*Lm*成功逃脱吞噬体的吞噬的同时,主动调节吞噬细胞NADPH氧化酶的活力,有效避免了宿主呼吸爆发产生的活性氧所带来的氧化损伤;2012年,Liu等<sup>[10]</sup>研究发现*Lm*侵染中性粒细胞的新机制:鼠中性粒细胞表达的两种G偶联甲酰化肽受体(G protein-coupled formylpeptide receptor)Fpr1和Fpr2能够高效地识别*Lm*在侵染过程中产生的各种趋化分子,并诱导中性粒细胞释放超氧化物来抑制*Lm*在胞内的活力和细胞间的传播能力;该课题组后续实验结果显示Fprs受体敲除的小鼠在感染*Lm*后易感率和死亡率均明显高于对照组( $P<0.01$ ),从而证明Fprs受体是中性粒细胞识别*Lm*和诱导超氧化物形成的唯一受体<sup>[10]</sup>。

## 2 *Lm*入侵非免疫细胞机理

近年研究证实,*Lm*在上皮细胞<sup>[11]</sup>和肝细胞<sup>[12]</sup>内,均具有和免疫细胞相似的生存机制与增殖能力<sup>[13]</sup>;并且这种生存机制与*Lm*穿越人体三大屏障的能力有密切关系<sup>[14]</sup>,因此*Lm*入侵各类上皮细胞的机制研究尤为重要<sup>[15-16]</sup>;现有研究表明在*Lm*侵染进入各种上皮细胞的过程中,*Lm*分泌的内化素A(internalin A, InlA)和内化素B(internalin B, InlB)是关键毒力因子,通过与宿主细胞受体E-cadherin(epithelial cadherin)和Met(c-Met receptor tyrosine kinase)介导,实现*Lm*与宿主细胞的识别、黏附和入侵<sup>[14,17]</sup>;InlA已证实是*Lm*侵染肠道上皮细胞、穿越肠道屏障以及胎盘屏障所必需的介导因子<sup>[16]</sup>;而InlB被证实是*Lm*侵染肝和脾细胞,穿越胎盘屏障所必需的介导因子<sup>[18]</sup>。

### 2.1 *Lm*入侵肠道上皮细胞机理

在*Lm*的整个致病过程中,其穿透人体的第一道屏障

“肠道屏障”的机制是*Lm*入侵宿主细胞的关键,也是了解*Lm*致病机理的突破点;但*Lm*跨越人体内肠道屏障的机制研究直到近3年才逐渐受到国内外学者的重视;在2011年,Veen等<sup>[19]</sup>的研究表明*Lm*的RecA蛋白(RecA,一种看家基因)能保护*Lm*抵御胃液和胆汁的消化作用,协助*Lm*在人肠道上皮细胞上的黏附和侵染;另有研究组也证实了转入RecA启动子报告基因(green fluorescent protein, GFP)的*Lm*暴露在强酸胃液环境和高浓度胆汁环境中时,由GFP指示的RecA基因表达水平升高明显<sup>[19]</sup>;而RecA基因敲除的*Lm*突变株其黏附和侵染Caco-2肠道上皮细胞的能力明显下降<sup>[19]</sup>;由于Veen等<sup>[20]</sup>2009年的研究结果中已得知*Lm* RecA蛋白会在DNA受损时通过调节yneA基因(细胞分裂抑制基因)来实现一系列SOS反应的去阻遏,可见RecA对*Lm*在逆境中的DNA修复起到了重要的调控作用;因而*Lm* RecA具有DNA修复和SOS修复的功能,是现今研究*Lm*穿越肠道屏障具体机理的一个重要突破点;现有研究集中于回答*Lm*侵染人肠道上皮细胞过程中菌本身做出了哪些回应的同时<sup>[21]</sup>,关于宿主细胞应答*Lm*侵染的机制研究也在近年来出现;2012年Izar等<sup>[22]</sup>将野生型*Lm*,内化素A/B缺陷型*Lm*,hly(LLO编码基因)缺陷性*Lm*和纯化的胞溶素LLO分别与Caco-2结肠癌细胞系进行共培养,通过microRNA微阵列技术和实时定量PCR分析,将各组的Caco-2细胞基因表达信息与无共培养的Caco-2细胞对照组进行比较<sup>[22]</sup>;该实验小组确定了5个microRNAs(miR-146b、miR-16、let-7a1、miR-145和miR-155)的调控水平明显受到了*Lm*侵染的影响,其中miR-155为参与炎症反应的重要因子<sup>[22]</sup>;此研究第一次重点关注了*Lm*侵染人肠道上皮细胞过程中的宿主,通过了解miRNA水平变化来调查*Lm*致病机理中的宿主反应,具有重要的指导意义。

### 2.2 *Lm*入侵非上皮细胞机理

在侵染各种非上皮细胞的过程中*Lm*分泌的内化素同样是发挥关键作用的介导因子<sup>[23]</sup>;Mostowy等<sup>[24]</sup>最近发现*Lm*侵染HeLa细胞(人宫颈癌细胞)时HeLa细胞表达的Septin蛋白(SEPT2和SEPT11)能够调控InlB与其受体Met的配位过程;原子力显微镜观察的结果表明,对HeLa细胞进行Septin基因敲除后,被*Lm*侵染区域的细胞膜黏度明显下降,同时细胞膜上Met受体的暴露使InlB与Met受体的配位作用增强<sup>[24]</sup>;由于Septin蛋白对维持细胞膜的肌动蛋白细胞骨架结构起到了决定作用,Mostowy等<sup>[24]</sup>认为Septin蛋白是基于此特性影响了InlB与Met受体的配位过程。

除了对内化素的研究,在*Lm*侵染肝细胞的最新研究中,科学家又发现溶胞素LLO的新作用;2011年Vadia等<sup>[12]</sup>的研究结果显示无毒力李斯特菌(*Listeria innocua*)和聚苯乙烯珠在用野生型*Lm*的LLO处理后,对HepG2肝细胞

产生了剂量依赖性的侵染特性；更重要的是，Vadia等<sup>[12]</sup>通过扫描电镜和荧光显微镜的观察还发现LLO包裹的聚苯乙烯珠能刺激肝细胞的细胞膜扩张延伸，进而形成一个穿孔结构使聚苯乙烯珠进入胞内<sup>[13]</sup>；在无其他毒力因子的参与下，LLO单在网格蛋白（clathrin）、纤维状肌动蛋白（F-actin）和发动蛋白（dynamin-actin）的协助下足以能激活细胞膜上的穿孔形成<sup>[13]</sup>；这种采用对宿主细胞膜穿孔的机制实现细菌病原体对宿主细胞的侵入还是第一次被报道。

此外，*Lm*侵染心脑血管系统的研究报道也开始出现<sup>[25]</sup>；2012年Grundler等<sup>[14]</sup>将脉络丛乳头状瘤细胞（HIBCPP细胞）与*Lm*进行共培养，探讨了*Lm*侵染血脑屏障有关的机制：结果显示*Lm*的侵染时胞外入侵位置集中于HIBCPP细胞在培养基底部分的外侧，而已侵入的*Lm*聚集在宿主细胞的空泡和细胞质中并同时形成肌动蛋白尾结构；后续的细胞实验表明内化素缺陷型*Lm*侵染HIBCPP细胞时的内化作用明显弱于对照组细胞；而内化素A缺陷型*Lm*侵染细胞组，内化素B缺陷型*Lm*侵染细胞组和内化素A/B缺陷型*Lm*侵染细胞组各组的内化作用下降水平平均比较接近，说明内化素A和内化素B可能通过相互依赖的协同作用实现*Lm*侵染脉络丛上皮细胞的过程<sup>[14]</sup>。

### 3 *Lm*入侵实验动物机理

为克服细胞实验的局限性<sup>[26-27]</sup>，动物活体实验是*Lm*致病机理研究的另一有效途径<sup>[28]</sup>。通过合理的剂量条件摸索，动物实验结果能为*Lm*感染人类的毒理评估和致病策略提供大量的参考证据<sup>[29]</sup>。

Cheng等<sup>[30]</sup>的小鼠实验中发现精氨酸脱亚胺酶保守序列*arcA*敲除的*Lm*在小鼠胃部的存活率与野生型相比明显下降，而将*arcA*缺陷型*Lm*腹腔注射入小鼠体内后，其致病率和死亡率得到明显缓解，并且相似的结果在人来源的胃液环境中也得到了证实；可见，*arcA*不但是决定*Lm*适应宿主胃酸环境的关键基因，又是维持*Lm*致病力的重要毒力因子；Travier等<sup>[31]</sup>的最新研究发现通过口腔获得*Lm*的小鼠体内，*Lm*的聚集主要发生在肠道内而非其他受感染的脏器或组织；并首次证明了*Lm*的毒力因子*ActA*对*Lm*在盲肠和结肠内腔的聚集发挥了决定性作用<sup>[31]</sup>；令人惊讶的是，正常表达*ActA*的*Lm*随肠道排泄物带出体外后仍然呈聚集状态，聚集的数量高出*ActA*缺陷性*Lm*实验组3个数量级，且聚集细菌的长度是*ActA*缺陷性*Lm*的两倍<sup>[31]</sup>；Travier的小鼠实验不仅解释了*ActA*在*Lm*在肠道内稳定聚集的关键作用，而且证实了*ActA*可能还是保证*Lm*在宿主与外界环境之间传播的一个重要因素。

除了致病机理的探索，由革兰氏阳性菌产生的某些

抗菌多肽对抗*Lm*感染的药理作用也通过动物实验取得了成果；最近，Campion等<sup>[32]</sup>首次完成了肠道菌素Nisin A和Nisin V对*Lm*抑菌能力的小鼠体内测试；通过腹腔注射 $1 \times 10^5$  CFU *Lm*的BALB/c小鼠，0.5 h后又分别腹腔注射了Nisin V、Nisin A以及磷酸盐缓冲液（phosphate buffered saline, PBS）<sup>[32]</sup>；3 d后的生物影像分析显示Nisin V处理组中*Lm*在小鼠的肝脏（ $P=0.018$ ）和脾脏（ $P<0.015$ ）中得到了更明显的抑制<sup>[32]</sup>；Nisin A虽能有效地抑制*Lm*，但抑菌能力不如Nisin V<sup>[32]</sup>；因此，Campion等<sup>[32]</sup>认为Nisin V是抑制体内*Lm*更有效的潜在药物；即使此研究的证据单薄，结论有些片面，但动物实验的优势仍显而易见。

现有*Lm*体内实验的主要动物模型是鼠科类动物，我们不得不承认鼠类动物模型为基础的研究结论在推论至人体组织或细胞时依然存在问题<sup>[33]</sup>；例如，科学家在研究*Lm*的致病机理时，专注于将*Lm*“驯化”成更易侵染鼠科动物的菌株（murinization），而忽略了这种“驯化”后菌株的致病特性可能发生了改变<sup>[34]</sup>；Tsai等<sup>[35]</sup>的研究结果显示小鼠的体内实验中鼠化（murinized）*Lm*的内化素A（InlA<sup>m</sup>）不仅可以识别杯状细胞上的Ecad受体，还能识别绒毛状M细胞的N-cad受体；这种异常的侵染模式加剧了自身免疫反应和肠道屏障的损伤<sup>[35]</sup>。*Lm*的鼠化过程虽然扩展了菌可攻击的宿主范围，但同时也改变了某些毒力因子识别相应受体的专一性，因此，*Lm*“驯化”导致的差异可能会对实验结果造成颠覆性的影响。

### 4 结 语

现有的研究在确认*Lm*入侵宿主相关毒力因子的同时，也在评估*Lm*侵染能力与致病力方面提供了大量数据；并且运用系统的生物学研究方法对数据进行综合分析而得出结论<sup>[36-37]</sup>；2011年Jiang等<sup>[38]</sup>发现内化素C2（InlC2）基因的敲除能够促使*Lm*在不改变内化素A转录水平的条件下产生更多的内化素A；暗示InlC2是内化素A基因转录后表达调控的主要承担者；在他们的细胞实验中，InlC2缺陷型*Lm*黏附和侵入人宫颈癌细胞（HeLa细胞）的能力明显高于亲本菌株实验组<sup>[38]</sup>；同时，小鼠活体实验的结果显示灌注了InlC2缺陷型*Lm*的小鼠，其肝脏和脾脏组织中受侵染的细胞数量也明显多于亲本菌株实验组<sup>[38]</sup>；不同实验途径取得的一致数据有力地说明了*Lm*的毒力增加是由于InlC2的缺陷导致InlA水平上升而引起的；因此，结合分子生物学、细胞生物学和组织病理学等方面的技术来发现新的毒力因子，是一直以来*Lm*致病机理研究的主要手段。

随着*Lm*致病机理研究的发展，研究者已认识到*Lm*通过各种因子调控其入侵宿主的复杂性；我们对*Lm*的



认识仍然有限;因此,通过分子生物学、细胞生物学,以及更完善的动物模型来明确各种*Lm*毒力因子的功能仍是后续研究工作的重点<sup>[39]</sup>;目前,动物模型的建立关键在*Lm*“驯化”成更易侵染鼠科动物的菌株过程中防止各种毒力因子特性的改变,避免由此得到与实际差异过大的结果和结论,并对入侵活体实验中野生型菌株进行定期的鉴定,保证其“野性”的稳定性;分子生物学和细胞生物学方面则应关注通过更有效而先进的示踪技术来研究*Lm*的致病机理,例如,Zhang等<sup>[40]</sup>报道的活体实时共聚焦成像技术(*in vivo* time-lapse and confocal imaging),已成功运用在斑马鱼心房细胞向心室细胞转化的实时观测中,并且通过对某些信号通路特征分子的标记,实现了相关信号通路激活或抑制过程的实时监测<sup>[40]</sup>。如果*Lm*入侵宿主细胞的过程也可通过此技术在活体中进行实时监测,研究者能更客观而全面地认识*Lm*的入侵机制以及宿主细胞应答产生的具体变化。其次,通过基因组学、蛋白组学和表观遗传学等多学科联合运用也是研究*Lm*入侵宿主的机理的新方向。本文中已提到的Izar等<sup>[22]</sup>即通过microRNA的微阵列技术为宿主应答*Lm*入侵的机理研究提供了新的信息和理论支持。因此,各种新技术的交叉运用将有助于了解*Lm*复杂的毒力作用和宿主细胞应答*Lm*入侵做出的防御反应,从而为食源性致病菌的控制、诊断和疫苗研制提供新的思路。

#### 参考文献:

- [1] AGUIRRE de CARCER D, CUIV P O, WANG T, et al. Numerical ecology validates a biogeographical distribution and gender-based effect on mucosa-associated bacteria along the human colon[J]. Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology, 2010, 5(5): 801-809.
- [2] FREITAG N E, PORT G C, MINER M D. *Listeria monocytogenes*: from saprophyte to intracellular pathogen[J]. Nature Reviews Microbiology, 2009, 7(9): 623-628.
- [3] HOLCH A, GOTTLIEB C T, LARSEN M H, et al. Poor invasion of trophoblastic cells but normal plaque formation in fibroblastic cells despite actA deletion in a group of *Listeria monocytogenes* strains persisting in some food processing environments[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2010, 76(10): 3391-3397.
- [4] MEJLHOLM O, GUNVIG A, BORGGAARD C, et al. Predicting growth rates and growth boundary of *Listeria monocytogenes*: an international validation study with focus on processed and ready-to-eat meat and seafood[J]. International Journal of Food Microbiology, 2010, 141(3): 137-150.
- [5] 李爱华, 叶长芸. 单核细胞增生性李斯特菌致病相关机制的研究进展[J]. 疾病监测, 2011, 26(11): 914-919.
- [6] YUK J M, YOSHIMORI T, JO E K. Autophagy and bacterial infectious diseases[J]. Experimental and Molecular Medicine, 2012, 44(2): 99-108.
- [7] KNOWLES H, HEIZER J W, LI Y, et al. Transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) ion channel is required for innate immunity against *Listeria monocytogenes*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(28): 11578-11583.
- [8] LAM G Y, FATTOUH R, MUISE A M, et al. Listeriolysin O suppresses phospholipase C-mediated activation of the microbicidal NADPH oxidase to promote *Listeria monocytogenes* infection[J]. Cell Host & Microbe, 2011, 10(6): 627-634.
- [9] CIRCU M L, AW T Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2010, 48(6): 749-762.
- [10] LIU M, CHEN K, YOSHIMURA T, et al. Formylpeptide receptors are critical for rapid neutrophil mobilization in host defense against *Listeria monocytogenes*[J]. Scientific Reports, 2012, 2: 786. doi: 10.1038/srep00786.
- [11] JIWANI S, WANG Y, DOWD G C, et al. Identification of components of the host type IA phosphoinositide 3-kinase pathway that promote internalization of *Listeria monocytogenes*[J]. Infection and Immunity, 2012, 80(3): 1252-1266.
- [12] VADIA S, ARNETT E, HAGHIGHAT A C, et al. The pore-forming toxin listeriolysin O mediates a novel entry pathway of *L. monocytogenes* into human hepatocytes[J]. PLoS Pathogens, 2011, 7(11): e1002356.
- [13] COSSART P. Illuminating the landscape of host-pathogen interactions with the bacterium *Listeria monocytogenes*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(49): 19484-19491.
- [14] GRUNDLER T, QUEDNAU N, STUMP C, et al. The surface proteins InlA and InlB are interdependently required for polar basolateral invasion by *Listeria monocytogenes* in a human model of the blood-cerebrospinal fluid barrier[J]. Microbes and Infection, 2013, 15(4): 291-301.
- [15] KOOPMANS M M, BROUWER M C, BIJLSMA M W, et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study[J]. Clinical Infectious Diseases, 2013, 57(2): 247-253.
- [16] CAMEJO A, CARVALHO F, REIS O, et al. The arsenal of virulence factors deployed by *Listeria monocytogenes* to promote its cell infection cycle[J]. Virulence, 2011, 2(5): 379-394.
- [17] HAN X, YU R, JI L, et al. InlB-mediated *Listeria monocytogenes* internalization requires a balanced phospholipase D activity maintained through phospho-cofilin[J]. Molecular Microbiology, 2011, 81(4): 860-880.
- [18] GAO X, LORINCZI M, HILL K S, et al. Met receptor tyrosine kinase degradation is altered in response to the leucine-rich repeat of the *Listeria* invasion protein internalin B[J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(2): 774-783.
- [19] van der VEEN S, ABEE T. Contribution of *Listeria monocytogenes* RecA to acid and bile survival and invasion of human intestinal Caco-2 cells[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2011, 301(4): 334-340.
- [20] van der VEEN S, van SCHALKWIJK S, MOLENAAR D, et al. The SOS response of *Listeria monocytogenes* is involved in stress resistance and mutagenesis[J]. Microbiology, 2009, 156(2): 374-384.
- [21] CHAMBERS M C, SONG K H, SCHNEIDER D S. *Listeria monocytogenes* infection causes metabolic shifts in *Drosophila melanogaster*[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50679.
- [22] IZAR B, MANNALA G K, MRAHEIL M A, et al. MicroRNA response to *Listeria monocytogenes* infection in epithelial cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(1): 1173-1185.
- [23] PIZARRO-CERDA J, KUHBACHER A, COSSART P. Entry of *Listeria monocytogenes* in mammalian epithelial cells: an updated view[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012, 2(11). doi: 10.1101/cshperspect.a010009.

- [24] MOSTOWY S, JANEL S, FORESTIER C, et al. A role for septins in the interaction between the *Listeria monocytogenes* invasion protein InlB and the Met receptor[J]. Biophysical Journal, 2011, 100(8): 1949-1959.
- [25] MENON M, GRAVES L, MCCOMBS K, et al. *Listeria monocytogenes* in donated platelets: a potential transfusion-transmitted pathogen intercepted through screening[J]. Transfusion, 2013, 53(9): 1974-1978.
- [26] CHEN Y, ROSS W H, WHITING R C, et al. Variation in *Listeria monocytogenes* dose responses in relation to subtypes encoding a full-length or truncated internalin A[J]. Applied Environmental Microbiology, 2011, 77(4): 1171-1180.
- [27] HOGE J, YAN I, JANNER N, et al. IL-6 controls the innate immune response against *Listeria monocytogenes* via classical IL-6 signaling[J]. Journal of Immunology, 2013, 190(2): 703-711.
- [28] van BOEIJEN I K, CASEY P G, HILL C, et al. Virulence aspects of *Listeria monocytogenes* LO28 high pressure-resistant variants[J]. Microbial Pathogenesis, 2013, 59-60: 48-51.
- [29] LEUNG N, GIANFELICE A, GRAY-OWEN S D, et al. Impact of the *Listeria monocytogenes* protein InlC on infection in mice[J]. Infection and Immunity, 2013, 81(4): 1334-1340.
- [30] CHENG C, CHEN J, SHAN Y, et al. *Listeria monocytogenes* ArcA contributes to acid tolerance[J]. Journal of Medical Microbiology, 2013, 62(Pt 6): 813-821.
- [31] TRAVIER L, GUADAGNINI S, GOUIN E, et al. ActA promotes *Listeria monocytogenes* aggregation, intestinal colonization and carriage[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(1): e1003131.
- [32] CAMPION A, CASEY P G, FIELD D, et al. *in vivo* activity of nisin A and nisin V against *Listeria monocytogenes* in mice[J]. BMC Microbiology, 2013, 13:23. doi: 10.1186/1471-2180-13-23.
- [33] OLLINGER J, BOWEN B, WIEDMANN M, et al. *Listeria monocytogenes* sigmaB modulates PrfA-mediated virulence factor expression[J]. Infection and Immunity, 2009, 77: 2113-2124.
- [34] BERGMANN S, BEARD P, PASCHE B, et al. Influence of internalin A murinization on host resistance to orally acquired listeriosis in mice[J]. Immunology, 2012, doi: 10.1186/1471-2180-13-90.
- [35] TSAI Y H, DISSON O, BIERNE H, et al. Murinization of internalin extends its receptor repertoire, altering *Listeria monocytogenes* cell tropism and host responses[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(5): e1003381.
- [36] LINDBACK T, SECIC L, RORVIK L M. A *Contingency locus* in *prfA* in a *Listeria monocytogenes* subgroup allows reactivation of the *prfA* virulence regulator during infection in mice[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(10): 3478-3483.
- [37] LEMON K P, FREITAG N E, KOLTER R. The virulence regulator PrfA promotes biofilm formation by *Listeria monocytogenes*[J]. Journal of Bacteriology, 2010, 192(15): 3969-3976.
- [38] JIANG J J, CHEN J S, CHENG C Y, et al. Disruption of InlC2 enhances the internalization of *Listeria monocytogenes* by epithelial cells[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2011, 27: 2155-2161.
- [39] SKOVAGER A, LARSEN M H, CASTRO-MEJIA J L, et al. Initial adhesion of *Listeria monocytogenes* to fine polished stainless steel under flow conditions is determined by prior growth conditions[J]. International Journal of Food Microbiology, 2013, 165(1): 35-42.
- [40] ZHANG R L, HAN P D, YANG H B, et al. *in vivo* cardiac reprogramming contributes to zebrafish heart regeneration[J]. Nature, 2013, 498: 497-501.

## 欢迎订阅《现代面粉工业》

《现代面粉工业》杂志创刊于1987年，系国内面粉工业技术类专刊。杂志畅销于海内外。

主要栏目：制粉技术、制粉设备、面制品及专用粉、品质监控、深度加工及综合利用、原料及添加剂、市场动态、企业管理等。

《现代面粉工业》国内外公开发行，中国标准连续出版物号：CN 32-1798/TS ISSN 1674-5280。双月刊（逢双月15日出版），大16开，56页，国内定价8元/期，全年48元。

邮发代号：28-343，全国各地邮局均可订阅，本社常年办理邮购业务。海外发行：中国国际图书贸易集团有限公司，代号：Q1804。

现代面粉工业杂志社

地址：南京市中山北路101号

电话：025-86637098

E-mail: xdmfgy@163.com

邮发代号：28-343

邮编：210009

传真：025-83309207

Http: //www.flourmilling.com.cn