

衣原体与线粒体相互作用机制研究进展

邹燕^{*1}, 龚思露², 郭柳亮¹, 朱顺新¹

1 湘潭市妇幼保健院, 湖南 湘潭 411100

2 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005

邹燕, 龚思露, 郭柳亮, 朱顺新. 衣原体与线粒体相互作用机制研究进展[J]. 微生物学通报, 2024, 51(7): 2280-2288.

ZOU Yan, GONG Silu, GUO Liuliang, ZHU Shunxin. Research progress in the mechanisms of interactions between *Chlamydia* and mitochondria[J]. Microbiology China, 2024, 51(7): 2280-2288.

摘要: 衣原体是介于病毒和细菌之间的一类原核型微生物, 严格在真核细胞内寄生, 具有独特的发育周期。基于胞内生长的特性, 衣原体能与宿主细胞内多种细胞器发生相互作用以促进自身生存和繁殖。线粒体是细胞内的多功能细胞器, 不仅是细胞的代谢中枢和能量工厂, 还涉及调控多种生物学过程, 在抗菌防御过程中发挥着重要作用。衣原体感染与线粒体存在紧密联系, 研究表明衣原体严格依赖宿主细胞线粒体代谢获取能量, 并通过改变线粒体蛋白质组成影响线粒体功能, 参与调控线粒体动力学、凋亡、活性氧等多种途径。本文就衣原体与宿主细胞线粒体之间的相互作用机制进行综述。

关键词: 衣原体; 线粒体; 凋亡; 线粒体动力学; 活性氧

Research progress in the mechanisms of interactions between *Chlamydia* and mitochondria

ZOU Yan^{*1}, GONG Silu², GUO Liuliang¹, ZHU Shunxin¹

1 Xiangtan Maternal and Child Health Hospital, Xiangtan 411100, Hunan, China

2 The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China

Abstract: *Chlamydia* is a genus of prokaryotic microorganisms that lies between viruses and bacteria, strictly parasitizing eukaryotic cells and possessing a unique developmental cycle. Based on the characteristics of intracellular growth, *Chlamydia* can interact with multiple organelles in host cells to promote its own growth and replication. Mitochondria, multifunctional organelles in cells, not only serve as the metabolic center and energy factory but

资助项目: 湖南省自然科学基金(2022JJ40324)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (2022JJ40324).

*Corresponding author. E-mail: zyhlzjy5046@163.com

Received: 2023-09-21; Accepted: 2023-11-30; Published online: 2024-02-19

also are involved in various biological processes, playing an important role in the defense against pathogen invasion. *Chlamydia* infection is closely related to mitochondria. Studies have shown that *Chlamydia* relies on the mitochondrial metabolism of host cells to obtain energy and affects mitochondrial functions by changing mitochondrial protein composition and regulating mitochondrial dynamics, apoptosis, reactive oxygen species, etc. This article reviews the interaction mechanisms between *Chlamydia* and mitochondria in host cells.

Keywords: *Chlamydia*; mitochondria; apoptosis; mitochondrial dynamics; reactive oxygen species

衣原体是一类严格胞内寄生的革兰氏阴性病原微生物, 目前发现对人类致病的衣原体主要有沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, Ct)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, Cpn)和鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*, Cps)^[1]。其中 Ct 是最常见的病原体, 可引起致盲性沙眼、泌尿生殖道感染及性病淋巴肉芽肿等疾病^[2]。此外, Ct 是协同人乳头状病毒(human papilloma virus, HPV)致宫颈癌发生和发展的因子^[3], 也是促进人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染和传播的危险因素^[4]。Cpn 可引起呼吸道疾病如支气管炎、非典型性肺炎, 也是儿童哮喘加重的一种因素, 并与动脉粥样硬化的发生发展有关^[5]。Cps 主要在鸟类传播和感染, 可经过带菌动物传染给人类, 导致发烧、咳嗽、头疼等症状^[6]。

衣原体具有独特的双向发育周期, 以两种形态和功能不同的形式更替存在, 即低代谢活性的感染性原体(elementary body, EB)和高代谢活性的复制型始体(reticulate body, RB)^[7]。EB 入侵宿主细胞后, 经受体介导的内吞作用侵入胞内形成包涵体, 并在包涵体内转化成 RB, 之后 RB 通过二分裂方式又重新分化成 EB, 经过多轮分裂, EB 在宿主细胞裂解或包涵体挤出后释放, 最终感染新的细胞开始下一轮发育周期^[8]。为了顺利完成胞内生长复制, 衣原体需要依赖宿主代谢来获取核苷酸和营养物质, 同时需要操纵宿主信号途径逃避免疫应答^[9]。线粒体是

存在于真核细胞中的双层膜细胞器, 也是细胞进行有氧呼吸, 氧化磷酸化产生 ATP 的重要场所, 被称为细胞的“能量供应站”^[10]。此外, 线粒体代谢的中间体可进入不同的生物合成途径, 产生如糖类、脂类、蛋白质等重要的大分子^[11]。并且, 线粒体不仅在宿主细胞清除侵袭性微生物的凋亡机制中处于中心地位, 还参与氧化还原信号转导、固有免疫、钙离子稳态、自噬和干细胞重编程等多种生理过程^[12]。由于线粒体的这种多功能特性, 使其成为衣原体感染的重要靶标(图 1), 本文对衣原体与宿主细胞线粒体相互作用机制的研究进展进行综述。

1 衣原体改变线粒体蛋白组成

线粒体是细胞内的多功能细胞器, 它包含许多具有结构性和酶作用的蛋白质, 其中大部分蛋白质由核基因编码, 在细胞质中被翻译后通过不同的线粒体靶向序列(mitochondrial targeting sequences, MTS)易位到线粒体, 从而影响线粒体的功能^[13]。细菌编码的蛋白也含有典型的 MTS, 在感染宿主细胞后被识别转位或整合到线粒体中, 与线粒体发生相互作用^[14]。Dimond 等^[15]通过生物信息学筛选和异位表达鉴定了 Ct 基因组中含有预测性和功能性的 MTS, 并发现有 5 个衣原体候选蛋白(CT132、CT529、CT618、CT642 和 CT647)的 MTS 在 HeLa 细胞中被识别后转位至线粒体。另外, 其中 CT529、CT618 和 CT642 蛋白是通过沙眼衣原体 III 型分

泌系统(type III secretion system, T3SS)分泌至宿主细胞质,而 T3SS 是衣原体与宿主细胞之间重要的传递媒介^[16]。提示衣原体可分泌蛋白至细胞中与线粒体发生直接相互作用。Dimond 随后通过质谱分析对比了受感染和未感染细胞中分离出来的线粒体蛋白质组变化,发现相较于未感染组,在受感染细胞的线粒体中约有 125 个宿主蛋白显著减少或缺失,这些蛋白中包含促凋亡因子和线粒体裂变/融合相关因子;同时,有 82 种宿主蛋白在受感染细胞的线粒体中增加,其中大多数蛋白是抗凋亡因子和参与细胞新陈代谢的激活因子。另外,在受感染细胞组特有的蛋白质中,有 37 种蛋白是细胞质蛋白,这些蛋白参与了细胞凋亡、RNA 结合和代谢,进一步表明衣原体感染会导致宿主细胞质中的蛋白转位至线粒体中介导细胞信号途径^[15]。以上研究表明衣原体能分泌含 MTS 序列的蛋白靶向线粒体,诱导线粒体蛋白质组的变化,以操纵宿主细胞命运和代谢功能,这为衣原体操纵线粒体以创造有利的复制生态位提供了直接的依据。

2 衣原体能量代谢与线粒体

衣原体在进化过程中,其独特的胞内生活方式使得自身的基因组减少到 1.04 Mb,该基因组缺乏合成核苷酸及相关代谢辅助因子所必需的基因,不能进行高能化合物 ATP、UTP 和 GTP 的从头生物合成,完全依赖于宿主细胞线粒体提供能量^[17]。Fisher 等^[18]发现沙眼衣原体具有 2 个核苷酸转运体——Npt1 和 Npt2,前者作为 ATP/ADP 易位酶催化 ATP 和 ADP 的转换,后者作为核苷酸转运体可运输所有的核糖核苷酸,使得该病原体能够从宿主细胞中直接摄取能量,因此衣原体被称为“能量寄生虫”。线粒体是氧化磷酸化合成 ATP 的重要场所,被称为真核细胞的“能量工厂”^[10]。沙眼衣原体保护线

粒体完整性的主要原因之一是确保代谢产物 ATP 的供应, Liang 等^[17]为了研究 Ct 对宿主细胞的能量依赖性,分别在感染早期(1 h)和感染中期即 EBs 分化成 RBs 并开始分裂时(12 h),用线粒体呼吸链抑制剂寡霉素 A 处理 Hela 细胞,抑制线粒体 ATP 合成,结果表明,在衣原体感染早期,寡霉素 A 处理组衣原体感染率降低了 69%,包涵体体积减小了 76%–84%,衣原体的复制受到明显抑制,而感染 12 h 后,衣原体感染率未明显下降,包涵体体积减小了 39%–42%,说明衣原体 EBs 对线粒体产生的 ATP 有很强的依赖性,尤其是感染早期。Chowdhury 等^[19]通过无水四环素(anhydrous tetracycline, AHT)诱导沉默 Hela 细胞中线粒体 F1-F0-ATP 酶(利用线粒体跨膜电势催化 ATP 合成)的 F1 β 亚基,研究者将该细胞培养在含有半乳糖的培养基中以抑制糖酵解途径,导致 ATP 急剧减少,在这种生存环境下,沙眼衣原体的生长受到严重影响。以上研究均表明线粒体 ATP 是衣原体正常发育的必要代谢产物。

众所周知,线粒体作为真核细胞的主要发电厂,以依赖 O₂ 的方式产生 ATP,当 O₂ 浓度下降,细胞产生 ATP 的模式从线粒体氧化磷酸化转换至糖酵解,相应地,衣原体获取宿主 ATP 的来源也随着环境 O₂ 含量的改变而发生变化。Thapa 等^[20]研究了不同 O₂ 浓度(21% O₂ 和 2% O₂)下, Ct 对线粒体 ATP 的依赖性及具体机制,建立了线粒体功能失调 Mtd-HEp-2 细胞,并发现在正常氧浓度下, Mtd-HEp-2 细胞中的 Ct 胞内生长受到明显抑制,而缺氧条件下, Ct 生长未受到明显抑制,说明在正常氧气条件下, Ct 依赖于功能性线粒体作为 ATP 的来源。此外, NADPH 氧化酶(NADPH oxidases, NOXs)中 NOX4 依赖的活性氧途径能激活宿主细胞内多种信号通路调节线粒体产生 ATP,其中 NOX4/MAPK 信号通路可

通过稳定线粒体功能,以维持 ATP 的持续供应。Thapa 等^[20]用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)敲除细胞中的 NOX4,并使用 p38 MAPK 抑制剂处理细胞,结果显示,相较于缺氧组,正常氧气条件下 Ct L2 的生长均受到显著抑制。该研究揭示了正常氧浓度下线粒体产生的 ATP 在衣原体生长发育中的作用及具体分子机制。

3 衣原体调控线粒体动力学

线粒体是一种高度动态的细胞器,通过持续性地融合和分裂维持线粒体网络的动态平衡,这个生物学过程称为线粒体动力学。线粒体动力学与细胞内稳态直接相关,并在代谢、先天性免疫途径中发挥着重要作用^[12,21]。近年来越来越多的研究发现细菌在入侵宿主细胞后能通过改变线粒体动力学以逃避免疫清除,以促进自身繁殖,说明线粒体动力学在细菌感染过程中发挥着重要作用,是感染性疾病研究的一个新方向^[22]。

最近多项研究表明衣原体可靶向线粒体动力学,Chowdhury 等^[19]应用高通量 miRNA 测序方法研究沙眼衣原体感染对人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) miRNA 表达谱的影响,发现 miRNA 表达谱中 miRNA-30c-5p 显著上调,miRNA-30c-5p 可直接靶向 p53 mRNA 抑制其蛋白表达,从而减少了下游线粒体裂变主要调控因子——动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein, Drp1)在线粒体表面的表达和聚集,最终抑制线粒体分裂。过表达 Drp1 不仅诱导了大量线粒体碎裂,还严重影响沙眼衣原体的生长及感染性子代的产生。此外,Chowdhury 等^[19]还发现,与未感染细胞组相比,沙眼衣原体感染的细胞线粒体融合/裂变比率增加,导致线粒体长度增加并形成交联网络,而线粒体伸长与线粒体呼吸活性和

ATP 合成能力密切相关,这对衣原体的增殖至关重要。表明沙眼衣原体可通过改变线粒体动力学增加宿主细胞的能量输出促进自身感染。随后,有学者^[23]进一步分析了 Ct 感染 Hela 细胞过程中线粒体的形态变化,发现在感染早期和晚期分别有线粒体延伸和断裂现象。该学者发现沙眼衣原体感染早期可通过诱导环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)升高,进而介导 Drp1 丝氨酸残基(S637)磷酸化以促进线粒体延伸,沉默线粒体融合蛋白或腺苷酸环化酶抑制剂处理可抑制衣原体的增殖。此外,研究表明线粒体分裂是启动细胞凋亡的关键环节^[24],Drp1 作为主要的线粒体分裂蛋白,去磷酸化后会被募集到线粒体外膜参与细胞凋亡,且无论是下调 Drp1 的表达还是过表达 Drp1 突变体,均会影响细胞凋亡的进程^[25]。衣原体感染可能通过抑制 Drp1 的表达与激活阻断线粒体分裂,从而避免凋亡途径的早期启动^[26-27]。以上研究进一步说明衣原体可通过修饰线粒体动力学为其存活和繁殖提供有利的环境。因此,干扰衣原体调控线粒体动力学的分子过程可能是治疗衣原体感染的潜在靶点,但其具体分子机制还有待进一步研究。

4 衣原体介导线粒体途径凋亡

细胞凋亡是基因控制的程序性死亡方式,也是宿主抵抗病原体的关键防御机制^[28]。线粒体是细胞内源性凋亡途径的控制中心,它主要通过调节 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族与其他凋亡蛋白的协同作用来执行凋亡程序^[29]。当细胞受到非受体介导的凋亡信号如 DNA 损伤、生长因子剥夺等刺激,可激活 Bcl-2 家族促凋亡蛋白 Bax 和 Bak,激活后的 Bax 和 Bak 从细胞质中易位至线粒体外膜形成寡聚复合物,导致线粒体外膜通透性发生改变,从而介导促凋亡因子如 CytC、Smac/DLABLO、

HtrA2/Omi、AIF 等释放到细胞质中,进而激活 Caspases 级联反应,启动线粒体依赖的内源性凋亡途径^[30]。

衣原体已进化出多种策略抑制内源性凋亡途径来逃避机体免疫反应维持自身生长发育,可抵御如陶孢霉素、依托泊苷、CD95 信号、紫外线和 dsRNA 所诱导的线粒体凋亡。衣原体感染抑制宿主细胞线粒体凋亡的方式主要有:降解 BH-only 促凋亡启动蛋白 Bad、Puma、Bik 和 Bim 阻断死亡信号传递至线粒体^[31]、上调抗凋亡蛋白 Bag-1^[32]、灭活 BH-only 效应蛋白 Bak 和 Bax^[33]、活化 NF- κ B 上调凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis, IAPs) 家族 cIAP2^[34]、结合酪氨酸激酶 EphrinA2 受体 (EphA2) 激活 PI3K/AKT 信号通路干预 Bad 的线粒体易位^[35]、激活 MAPK/ERK 通路和 PI3K/AKT 通路稳定 Mcl-1 的表达^[36]、介导 HDM2/MDM2-p53 相互作用轴促进 p53 的降解^[37]。此外,研究表明 Ct 可通过合成和分泌效应蛋白与宿主发生相互作用进而操纵宿主信号途径^[38]。衣原体蛋白酶样活性因子 (chlamydial protease-like activity factor, CPAF)^[39] 是衣原体编码分泌至宿主细胞中的效应蛋白,在衣原体致病机制中发挥着重要的作用,它可通过切割 BH3-only 蛋白如 Bik、Bim 和 Puma 发挥抗凋亡活性。杨晓玉^[40] 发现衣原体质粒编码的分泌蛋白 pORF5 也具有抗凋亡活性,通过构建 pORF5 慢病毒表达载体转染 Hela 细胞,并用凋亡诱导剂 TNF- α 处理后发现,相较于对照组, pORF5 稳转株凋亡率下降了 29.4%,且 Bax 和 Caspase-3 的 mRNA 表达水平也明显降低。随后陆续有研究证实 pORF5 可通过多种途径抑制宿主线粒体凋亡,如上调 HMGB1^[41] 和 DJ-1^[42]、调控 PI3K/AKT 介导的 MDM2-p53 途径^[43] 以及 Nrf2/HO-1 信号通路^[44] 等,由此可见,衣原体可分泌效应蛋白至细胞

中操纵线粒体凋亡途径,其具体机制还有待进一步阐明。

5 衣原体与线粒体活性氧

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是一类含氧的活性分子,包括过氧化氢、超氧化物、纯态氧和羟基自由基等^[45]。线粒体 ROS (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 约占细胞内总 ROS 的 90%^[46]。据报道,ROS 可作为机体的一种防御机制,参与清除胞内菌,相对地,病原体也能操纵宿主细胞来调节 ROS 的产生以利于胞内生存^[47]。Abdul-Sater 等^[48] 研究发现 Ct 感染上皮细胞后能诱导 ROS 的产生,且过表达线粒体外膜的 NOD 样受体家族成员 X1 (NOD-like receptor X1, NLRX1) 会促进 Ct 诱导的 ROS 含量增加,而利用 shRNA 沉默 NLRX1 的表达不仅会显著降低 ROS 的产量,而且还会影响衣原体的生长,充分说明衣原体可通过线粒体 NLRX1 提高 ROS 含量促进自身感染。近年来,有研究^[49] 发现 Cpn 感染原代血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 会导致其表型转变,并由血管中膜迁移至内膜,进而参与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 病变形成,而 mtROS 含量增加与诱导细胞迁移密切相关。Zhao 等^[50] 发现 Cpn 感染 VSMC 后会诱导线粒体功能紊乱和 mtROS 含量明显增加,用 Mito-TEMPO (mtROS 特异性清除剂) 处理后, Cpn 感染诱导的 VSMC 迁移能力增强被显著抑制,说明 Cpn 感染可通过 mtROS 促进 VSMC 迁移进而参与 AS 病变形成,其具体机制与 TLR2 介导的 JunB/Fra-1/MMP2 信号轴有关。此外,ROS 作为重要的信号分子,参与调控 NF- κ B、PI3K/AKT、MAPKs 等多条信号通路^[51],而这些信号途径在衣原体感染过程中发挥重要的作用,也充分说明 ROS 在衣原体感染中的作用。

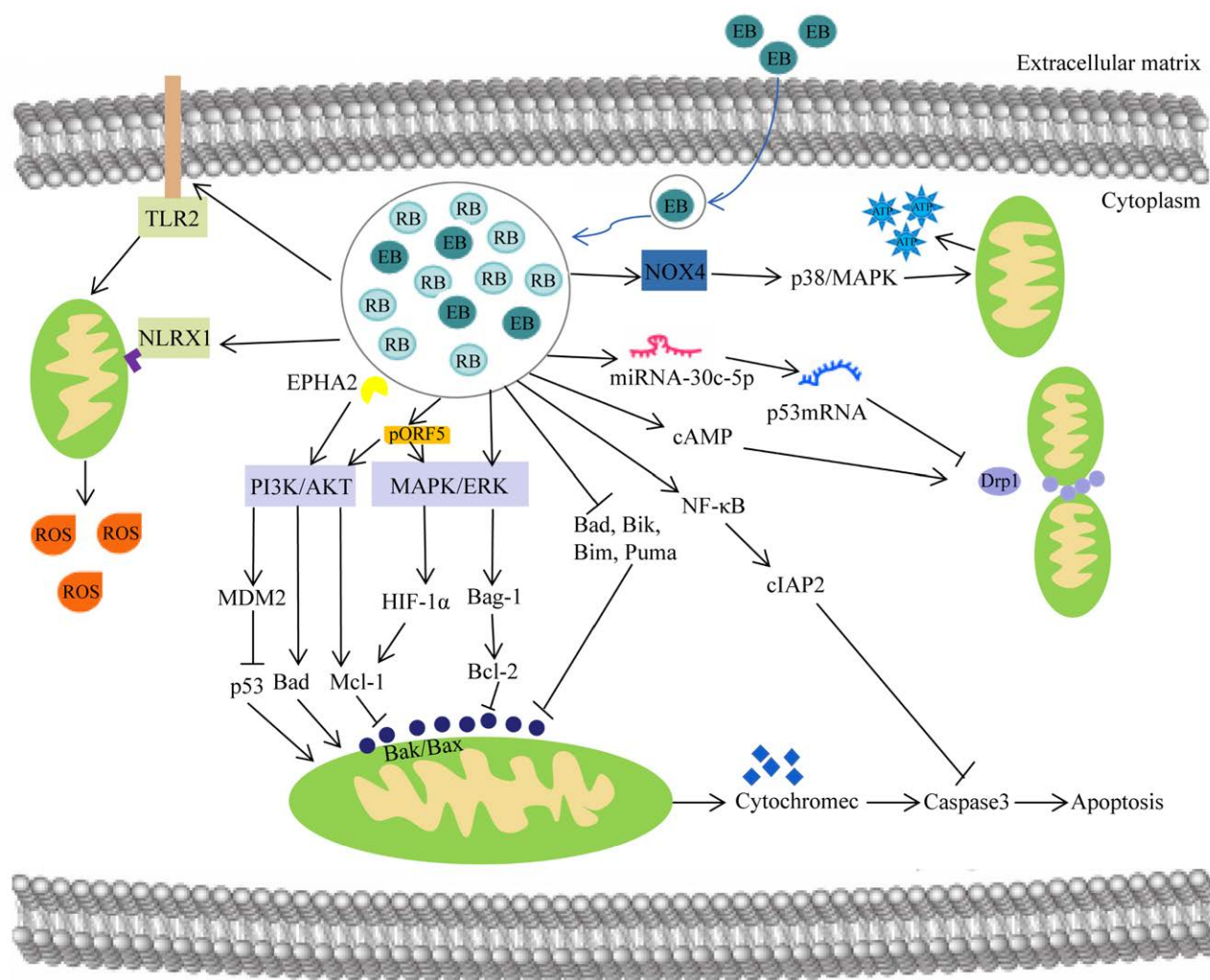


图 1 衣原体与线粒体相互作用机制图 衣原体 EBs 入侵宿主细胞后,经受体介导的内吞作用侵入胞内形成包涵体,并在包涵体内转化成 RB;在细胞内,衣原体依赖于线粒体产生的 ATP,并在有氧环境中通过激活 NOX4/p38/MAPK 信号途径维持 ATP 供应;同时衣原体还可通过激活宿主细胞 TLR2 受体及线粒体外膜受体 NLRX1 调控 ROS 的产生;此外,衣原体通过激活 miRNA-30c-5p/p53mRNA 及环磷酸腺苷 cAMP,靶向 Drp1 调控线粒体动力学;线粒体是内源性凋亡途径的控制中心,衣原体通过激活 PI3K/AKT、MAPK/ERK、NF-κB 等多种途径抑制 Bak/Bax 的激活,干扰 caspases 级联反应及凋亡的启动,其中衣原体质粒蛋白 pORF5 可调控 PI3K/AKT 及 MAPK/ERK 途径发挥抗凋亡活性

Figure 1 Mechanism diagram of interactions between *Chlamydia* and mitochondria. *Chlamydia* EBs invade host cells, then form inclusion bodies through receptor-mediated endocytosis and transform into RB. Within the cell, *Chlamydia* relies on ATP produced by mitochondria and maintains ATP supply by activating the NOX4/p38/MAPK signaling pathway in an aerobic environment. Meanwhile, *Chlamydia* can regulate the generation of ROS by activating host cell TLR2 receptors and mitochondrial outer membrane receptor NLRX1. In addition, *Chlamydia* regulates mitochondrial dynamics by targeting Drp1 through activating miRNA-30c-5p/p53mRNA and cyclic adenosine monophosphate cAMP. Mitochondria are the control center of endogenous apoptotic pathways. *Chlamydia* inhibits the activation of Bak/Bax through various pathways, such as PI3K/AKT, MAPK/ERK, and NF-κB, and interferes with the caspases cascade reaction and the initiation of apoptosis. In these processes, the plasmid protein pORF5 of *Chlamydia* can regulate the anti-apoptotic activity of PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways.

6 总结与展望

综上所述,衣原体作为专性胞内菌,可针对性地操纵宿主细胞内线粒体获取能量并调节免疫反应,以创造利于自身生存与复制的胞内环境。揭示衣原体与宿主细胞线粒体相互作用的分子机制,有助于我们深入了解衣原体的致病机制,为预防和治疗衣原体感染提供新的方向。然而,仍有一些疑问:衣原体是否与其他细菌一样产生专门的毒力因子与线粒体发生相互作用;文中提及衣原体可改变线粒体蛋白质组成影响线粒体功能,但具体是由衣原体哪些效应蛋白在其中发挥着关键的作用;已有研究证实,pORF5 作为衣原体重要的毒力因子,能改变宿主细胞蛋白组学并操纵多种信号途径^[40-44,52],它是否能影响线粒体蛋白组学;近年来越来越多的研究表明线粒体动力学、凋亡与 ROS 这三者之间也存在紧密的联系,线粒体分裂/融合参与了凋亡调控,而 ROS 作为细胞内氧化应激的重要分子,不仅能通过多条途径调控凋亡,还与线粒体功能障碍及线粒体分裂息息相关,衣原体如何精细调控这些信号途径逃避机体免疫应答。这些疑问均需要我们进一步探究。

REFERENCES

- [1] WONG WF, CHAMBERS JP, GUPTA R, ARULANANDAM BP. *Chlamydia* and its many ways of escaping the host immune system[J]. *Journal of Pathogens*, 2019, 2019: 8604958.
- [2] RODRIGUES R, SOUSA C, VALE N. *Chlamydia trachomatis* as a current health problem: challenges and opportunities[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(8): 1795.
- [3] GARGIULO ISACCO C, BALZANELLI MG, GARZONE S, LORUSSO M, INCHINGOLO F, NGUYEN KCD, SANTACROCE L, MOSCA A, del PRETE R. Alterations of vaginal microbiota and *Chlamydia trachomatis* as crucial co-causative factors in cervical cancer genesis procured by HPV[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 662.
- [4] GHASEMIAN E, HARDING-ESCH E, MABEY D, HOLLAND MJ. When bacteria and viruses collide: a tale of *Chlamydia trachomatis* and sexually transmitted viruses[J]. *Viruses*, 2023, 15(9): 1954.
- [5] PREMACHANDRA NM, JAYAWEERA JAAS. *Chlamydia pneumoniae* infections and development of lung cancer: systematic review[J]. *Infectious Agents and Cancer*, 2022, 17(1): 11.
- [6] ZHANG ZJ, ZHOU H, CAO HE, JI JK, ZHANG RQ, LI WX, GUO HF, CHEN L, MA CM, CUI MX, WANG J, CHEN H, DING GY, YAN CX, DONG L, HOLMES EC, MENG L, HOU PQ, SHI WF. Human-to-human transmission of *Chlamydia psittaci* in China, 2020: an epidemiological and aetiological investigation[J]. *The Lancet Microbe*, 2022, 3(7): e512-e520.
- [7] JURY B, FLEMING C, HUSTON WM, LUU LDW. Molecular pathogenesis of *Chlamydia trachomatis*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1281823.
- [8] ELWELL C, MIRRAHIDI K, ENGEL J. *Chlamydia* cell biology and pathogenesis[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14: 385-400.
- [9] STELZNER K, VOLLMUTH N, RUDEL T. Intracellular lifestyle of *Chlamydia trachomatis* and host-pathogen interactions[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2023, 21: 448-462.
- [10] BOYMAN L, KARBOWSKI M, LEDERER WJ. Regulation of mitochondrial ATP production: Ca^{2+} signaling and quality control[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2020, 26(1): 21-39.
- [11] CHAKRABARTY RP, CHANDEL NS. Mitochondria as signaling organelles control mammalian stem cell fate[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3): 394-408.
- [12] ANDRIEUX P, CHEVILLARD C, CUNHA-NETO E, NUNES JPS. Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21): 11338.
- [13] LUCATTINI R, LIKIĆ VA, LITHGOW T. Bacterial proteins predisposed for targeting to mitochondria[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2004, 21(4): 652-658.
- [14] KENNY B, JEPSON M. Targeting of an enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) effector protein to host mitochondria[J]. *Cellular Microbiology*, 2000, 2(6): 579-590.
- [15] DIMOND Z, BAULER LD, ZHANG YX, CARMODY A, HACKSTADT T. *Chlamydia trachomatis* alters mitochondrial protein composition and secretes effector

- proteins that target mitochondria[J]. *mSphere*, 2022, 7(6): e0042322.
- [16] RUCKS EA. Type III Secretion in Chlamydia[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2023, 87(3): e0003423.
- [17] LIANG PD, ROSAS-LEMUS M, PATEL D, FANG X, TUZ K, JUÁREZ O. Dynamic energy dependency of *Chlamydia trachomatis* on host cell metabolism during intracellular growth: Role of sodium-based energetics in chlamydial ATP generation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(2): 510-522.
- [18] FISHER DJ, FERNÁNDEZ RE, MAURELLI AT. *Chlamydia trachomatis* transports NAD via the Npt1 ATP/ADP translocase[J]. *Journal of Bacteriology*, 2013, 195(15): 3381-3386.
- [19] CHOWDHURY SR, REIMER A, SHARAN M, KOZJAK-PAVLOVIC V, EULALIO A, PRUSTY BK, FRAUNHOLZ M, KARUNAKARAN K, RUDEL T. *Chlamydia* preserves the mitochondrial network necessary for replication via microRNA-dependent inhibition of fission[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2017, 216(4): 1071-1089.
- [20] THAPA J, YOSHIIRI G, ITO K, OKUBO T, NAKAMURA S, FURUTA Y, HIGASHI H, YAMAGUCHI H. *Chlamydia trachomatis* requires functional host-cell mitochondria and NADPH oxidase 4/p38MAPK signaling for growth in normoxia[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 902492.
- [21] CHEN W, ZHAO HK, LI YS. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8: 333.
- [22] KHAN S, RAJ D, JAISWAL K, LAHIRI A. Modulation of host mitochondrial dynamics during bacterial infection[J]. *Mitochondrion*, 2020, 53: 140-149.
- [23] KURIHARA Y, ITOH R, SHIMIZU A, WALENNA NF, CHOU B, ISHII K, SOEJIMA T, FUJIKANE A, HIROMATSU K. *Chlamydia trachomatis* targets mitochondrial dynamics to promote intracellular survival and proliferation[J]. *Cellular Microbiology*, 2019, 21(1): e12962.
- [24] TILOKANI L, NAGASHIMA S, PAUPE V, PRUDENT J. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms[J]. *Essays in Biochemistry*, 2018, 62(3): 341-360.
- [25] ZHANG ZZ, LIU L, WU SN, XING D. Drp1, Mff, Fis1, and MiD51 are coordinated to mediate mitochondrial fission during UV irradiation-induced apoptosis[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2016, 30(1): 466-476.
- [26] YANG YW, LEI WB, ZHAO LH, WEN YT, LI ZY. Insights into mitochondrial dynamics in chlamydial infection[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 835181.
- [27] HU CX, HUANG Y, LI LJ. Drp1-dependent mitochondrial fission plays critical roles in physiological and pathological progresses in mammals[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(1): 144.
- [28] BEHAR SM, BRIKEN V. Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2019, 60: 103-110.
- [29] ABATE M, FESTA A, FALCO M, LOMBARDI A, LUCE A, GRIMALDI A, ZAPPAVIGNA S, SPERLONGANO P, IRACE C, CARAGLIA M, MISSO G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2020, 98: 139-153.
- [30] ADAMS JM, CORY S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(1): 27-36.
- [31] FISCHER SF, VIER J, KIRSCHNEK S, KLOS A, HESS S, YING SM, HÄCKER G. *Chlamydia* inhibit host cell apoptosis by degradation of proapoptotic BH3-only proteins[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2004, 200(7): 905-916.
- [32] DU K, CHENG XL, ZHOU M, LI Q. *Chlamydia* inhibit host cell apoptosis by inducing Bag-1 via the MAPK/ERK survival pathway[J]. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 2013, 18(9): 1083-1092.
- [33] ZHONG YM, WEININGER M, PIRBHAI M, DONG F, ZHONG GM. Inhibition of staurosporine-induced activation of the proapoptotic multidomain Bcl-2 proteins Bax and Bak by three invasive chlamydial species[J]. *Journal of Infection*, 2006, 53(6): 408-414.
- [34] RAJALINGAM K, SHARMA M, PALAND N, HURWITZ R, THIECK O, OSWALD M, MACHUY N, RUDEL T. IAP-IAP complexes required for apoptosis resistance of *C. trachomatis*-infected cells[J]. *PLoS Pathogens*, 2006, 2(10): e114.
- [35] VERBEKE P, WELTER-STAHN L, YING SM, HANSEN J, HÄCKER G, DARVILLE T, OJCIUS DM.

- Recruitment of BAD by the *Chlamydia trachomatis* vacuole correlates with host-cell survival[J]. *PLoS Pathogens*, 2006, 2(5): e45.
- [36] RAJALINGAM K, SHARMA M, LOHMANN C, OSWALD M, THIECK O, FROELICH CJ, RUDEL T. Mcl-1 is a key regulator of apoptosis resistance in *Chlamydia trachomatis*-infected cells[J]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3102.
- [37] GONZÁLEZ E, ROTHER M, KERR MC, AL-ZEER MA, ABU-LUBAD M, KESSLER M, BRINKMANN V, LOEWER A, MEYER TF. *Chlamydia* infection depends on a functional MDM2-p53 axis[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 5201.
- [38] LEI L, YANG CF, PATTON MJ, SMELKINSON M, DORWARD D, MA L, KARANOVIC U, FIRDOUS S, McCLARTY G, CALDWELL HD. A chlamydial plasmid-dependent secretion system for the delivery of virulence factors to the host cytosol[J]. *mBio*, 2021, 12(3): e0117921.
- [39] CONRAD TA, YANG ZS, OJCIUS D, ZHONG GM. A path forward for the chlamydial virulence factor CPAF[J]. *Microbes and Infection*, 2013, 15(14/15): 1026-1032.
- [40] 杨晓玉. 沙眼衣原体 pORF5 质粒蛋白对 HeLa 细胞自噬与凋亡的影响[D]. 衡阳: 南华大学硕士学位论文, 2015.
- YANG XY. The influence on autophagy and apoptosis in HeLa caused by pORF5 plasmid protein of *Chlamydia trachomatis*[D]. Hengyang: Master's Thesis of University of South China, 2015 (in Chinese).
- [41] LEI WB, LI Q, SU SM, BU JC, HUANG QL, LI ZY. *Chlamydia trachomatis* plasmid-encoded protein pORF5 protects mitochondrial function by inducing mitophagy and increasing HMGB1 expression[J]. *Pathogens and Disease*, 2017, 75(9): ftx111.
- [42] LUO FZ, SHU MY, GONG SL, WEN YT, HE B, SU SM, LI ZY. Antiapoptotic activity of *Chlamydia trachomatis* Pgp3 protein involves activation of the ERK1/2 pathway mediated by upregulation of DJ-1 protein[J]. *Pathogens and Disease*, 2019, 77(9): ftaa003.
- [43] ZOU Y, LEI WB, SU SM, BU JC, ZHU SX, HUANG QL, LI ZY. *Chlamydia trachomatis* plasmid-encoded protein Pgp3 inhibits apoptosis via the PI3K-AKT-mediated MDM2-p53 axis[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2019, 452(1): 167-176.
- [44] 卜继常. 沙眼衣原体 pORF5 质粒蛋白激活 PI3K/AKT 通路上调 HO-1 抑制细胞凋亡[D]. 衡阳: 南华大学硕士学位论文, 2018.
- BU JC. *Chlamydial trachomatis* plasmid-encoded protein pORF5 inhibits apoptosis by up-regulation HO-1 expression via activation of PI3K/AKT pathway[D]. Hengyang: Master's Thesis of University of South China, 2015 (in Chinese).
- [45] FOYER CH, HANKE G. ROS production and signalling in chloroplasts: cornerstones and evolving concepts[J]. *The Plant Journal: for Cell and Molecular Biology*, 2022, 111(3): 642-661.
- [46] GRIVENNIKOVA VG, VINOGRADOV AD. Mitochondrial production of reactive oxygen species[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2013, 78(13): 1490-1511.
- [47] DICKSON KB, ZHOU J. Role of reactive oxygen species and iron in host defense against infection[J]. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 2020, 25(8): 1600-1616.
- [48] ABDUL-SATER AA, SAÏD-SADIER N, LAM VM, SINGH B, PETTENGILL MA, SOARES F, TATTOLI I, LIPINSKI S, GIRARDIN SE, ROSENSTIEL P, OJCIUS DM. Enhancement of reactive oxygen species production and chlamydial infection by the mitochondrial Nod-like family member NLRX1[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(53): 41637-41645.
- [49] Di PIETRO M, FILARDO S, de SANTIS F, MASTROMARINO P, SESSA R. *Chlamydia pneumoniae* and oxidative stress in cardiovascular disease: state of the art and prevention strategies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 16(1): 724-735.
- [50] ZHAO X, MIAO GL, ZHANG LJ, ZHANG YK, ZHAO HH, XU ZL, WANG BB, ZHANG LJ. *Chlamydia pneumoniae* infection induces vascular smooth muscle cell migration and atherosclerosis through mitochondrial reactive oxygen species-mediated JunB-Fra-1 activation[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 879023.
- [51] ZHANG JX, WANG XL, VIKASH V, YE Q, WU DD, LIU YL, DONG WG. ROS and ROS-mediated cellular signaling[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 4350965.
- [52] ZOU Y, DAI WT, LEI WB, SU SM, HUANG QL, ZHOU Z, CHEN CQ, LI ZY. Identification of proteins interacting with pORF5 in the pathogenesis of *C. trachomatis*[J]. *American Journal of Translational Research*, 2018, 10(6): 1633-1647.