

DOI: 10.13376/j.cbils/2023067

文章编号: 1004-0374(2023)05-0569-07

Pgp3生物学特性与致病机制研究进展

方春霞¹, 周 辉², 李忠玉^{1*}

(1 南华大学衡阳医学院病原生物学研究所/特殊病原体防控湖南省重点实验室,
衡阳 421001; 2 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410021)

摘要: 衣原体具有广泛的致病谱, 能够引起多种疾病, 而分泌性蛋白在衣原体致病过程中发挥了重要的作用。Pgp3 (plasmid gene protein 3) 是由衣原体质粒基因编码的一种主要定位于宿主细胞质的分泌性蛋白, 具有调控炎症反应、细胞凋亡、自噬等多种生物学功能。Pgp3 也是一种免疫优势抗原, 可用于衣原体疾病的诊断和作为疫苗研制的靶点。全面、深入地研究该蛋白功能将有助于进一步了解衣原体的致病机制, 为衣原体感染的诊断和防治提供新的思路。

关键词: 衣原体; Pgp3; 致病机制; 生物学特性

中图分类号: R518 **文献标志码:** A

Research progress on the biological characteristics and pathogenesis of Pgp3

FANG Chun-Xia¹, ZHOU Hui², LI Zhong-Yu^{1*}

(1 Pathogenic Biology Institute & Hunan Provincial Key Laboratory for Special Pathogens Prevention and Control, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China; 2 The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China)

Abstract: *Chlamydia* has a wide pathogenic spectrum and can cause a variety of diseases, and secretory proteins play an important role in the pathogenesis of *Chlamydia*. Pgp3 (plasmid gene protein 3) is a secretory protein encoded by the plasmid gene of *Chlamydia*. It is mainly located in the host cytoplasm and has a variety of biological functions such as regulating inflammation, apoptosis and autophagy. Pgp3 is also an immunodominant antigen that can be used in the diagnosis of *Chlamydia* infection and as a target for vaccine development. Comprehensive and in-depth study of the function of this protein will be helpful to further understand the pathogenesis of *Chlamydia*, and provide a new idea for the diagnosis and prevention of *Chlamydia* infection.

Key words: *Chlamydia*; Pgp3; pathogenic mechanism; biological characteristics

衣原体是一类具有独特的双相发育周期、专性细胞内寄生的原核微生物, 能感染人和动物从而导致多种疾病^[1]。与人类疾病有关的衣原体有3种, 分别是鸚鵡热衣原体 (*Chlamydia psittaci*, Cps)、肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*, Cpn) 和沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*, Ct)。Cps 可通过鸟类感染人导致人畜共患病; Cpn 感染可引起咽炎、肺炎和支气管哮喘等呼吸道疾病; Ct 可引起眼部和生殖器感染, 是世界范围内最常见的性传播疾病病原体之一^[2], 感染后如未经治疗可反复迁延, 引发输卵管炎、盆腔炎、不孕等严重并发症^[3]。衣原体通过

具有感染能力的原体 (elementary body, EB) 感染上皮细胞, 在细胞内形成包涵体, 然后分化为无感染性但代谢活跃的网络体 (reticulate body, RB), RB 大量增殖后向 EB 分化, 在感染后期释放 EB 到宿主细胞外感染其他细胞, 实现衣原体的繁殖与传染^[4]。

收稿日期: 2022-12-07; 修回日期: 2023-02-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(82272383, 32070189); 湖南省自然科学基金项目(2021JJ30594); 湖南省教育厅项目(20A421, 20C1390); 湖南省卫健委项目(C202304127239, 2021110000475)

*通信作者: E-mail: lzhy1023@hotmail.com

除 Cps 和 Cpn 的个别分离株, 其余的衣原体均携带一个 7.5 kb 的隐蔽性质粒, 共有 8 个开放阅读框, 编码 8 种质粒蛋白 (plasmid gene protein, Pgp), 即 Pgp1~8。各质粒编码蛋白的功能不同, Pgp1 和 Pgp2 是质粒维持的必要条件; Pgp5 和 Pgp6 参与分区和拷贝数的调控; Pgp7 和 Pgp8 参与质粒复制; 而 Pgp4 调控 Pgp3 和染色体糖原合酶 (GlgA) 的表达, 此外还参与将毒力因子从衣原体包涵体运输到宿主细胞质^[5-6]。Pgp3 是由衣原体质粒编码的重要毒力蛋白, 也是唯一一个分泌到宿主细胞胞质的质粒蛋白, 提示该蛋白可能在衣原体与宿主细胞的互动中发挥重要作用。本文就衣原体 Pgp3 蛋白的研究现状做一综述。

1 Pgp3 的生物学特性

1.1 Pgp3 的分泌特点和结构特征

Pgp3 是衣原体质粒编码的相对分子质量约 28 kDa 的分泌性蛋白, 能被衣原体感染患者的免疫血清识别^[7]。Li 等^[8]发现 Pgp3 主要存在于衣原体感染细胞的胞质中, 而质粒编码的其他 7 种蛋白仅存在于包涵体中。Pgp3 的分泌机制不同于其他的毒力因子, 不依赖传统的 II 型和 III 型分泌系统。Lei 等^[5]发现 Pgp3 从衣原体包涵体运输到细胞质中受到一种新的衣原体质粒依赖的分泌系统调控, 分泌系统可能由衣原体 RB 分离出来的球状结构组成, 球状结构中除了 Pgp3 外, 还有 GlgA 和 Pgp4 等蛋白。Pgp4 调控球状结构的形成, 并运输 Pgp3 和 GlgA 至胞质。

Pgp3 以三聚体形式存在, 感染期间特异性抗体对 Pgp3 的识别依赖于 Pgp3 的天然构象, 其三聚体化是抗体识别 Pgp3 所必需的^[9]。Galaldeen 等^[10]利用单晶 X 线衍射技术确定了 Ct Pgp3 的空间构象, 发现其球状的 C 端结构域 (C-terminal domain, CTD) 与 N 端结构域 (N-terminal domain, NTD) 由三重卷曲螺旋连接而成, CTD 具有与细胞因子 TNF 家族成员相似的折叠结构, 提示 Pgp3 能通过刺激 TNFR1 通路诱导产生炎症。CTD 高度同源物包括来自新洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cenocepacia*) 的凝集素、补体的 C1q 成分和部分炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*) 孢子表面蛋白 BclA, 这些均具有生物黏附作用。NTD 与病毒纤维蛋白在氨基酸结构基序上具有相似性, 可能与衣原体的细胞侵袭相关。

1.2 Pgp3 的抗原特性和诊断应用

Li 等^[11]将 Pgp3 以 GST 融合蛋白的形式表达,

通过 ELISA 实验发现, 融合蛋白可被 15 个衣原体阳性患者血清标本识别, 具有免疫反应性; Western blot 实验检测到 15 份患者血清与 Pgp3 融合蛋白结合可表现出极高的抗体滴度, 与蛋白酶样活性因子 (chlamydial protease-like activity factor, CPAF) 相似, 表明 Pgp3 是一种免疫优势抗原。人抗体对 Pgp3 的高亲和识别提示, Pgp3 可用于衣原体感染患者的诊断和监测。Horner 等^[12]发明了 Pgp3 双抗原夹心法, 通过 Pgp3 双抗原夹心法 ELISA 和间接 ELISA 对 800 多份血清进行检测, 发现前者比后者更敏感, Pgp3 血清阳性检出率更高; Pgp3 双抗原夹心法 ELISA 检测发现, 83 名在 26 岁首次检测为阳性的患者的血清在 12 年后仍呈阳性, 说明 Pgp3 抗体在人体中持续存在。Danavall 等^[13]通过比较 Pgp3-ELISA 和 Pgp3-MBA (multiplex bead assay) 评估了 2013—2016 年参加美国健康和营养检查调查的 14~39 岁女性的 Ct 血清阳性情况, 发现两种方法的检出率一致, 但 Pgp3-MBA 更适用于大样本高通量的应用。

Pgp3 的强免疫原性提示其可以作为潜在的疫苗候选抗原, 在预防衣原体感染中发挥重要作用。Li 等^[14]通过构建 Pgp3-DNA 疫苗建立了 Ct 感染小鼠模型, 发现接种该疫苗的小鼠输卵管病理情况较轻, 输卵管壁增厚但未见明显充血, 未见输卵管积水, 说明 Pgp3-DNA 疫苗接种后可加强小鼠对 Ct 的抗感染能力。由于 DNA 疫苗在大动物和人类中的低免疫原性以及细胞外 DNA 的易降解性, DNA 疫苗仍然难以应用于临床。Luan 等^[15]应用 Pgp3 蛋白进行小鼠滴鼻免疫, 发现 Pgp3 能诱导小鼠产生特异性血清抗体和显著的 Th1 细胞免疫应答, 并且能促进小鼠生殖道鼠衣原体 (*Chlamydia muridarum*, Cm) 的清除和减轻输卵管积水。因此, 质粒编码的毒力因子 Pgp3 可作为亚单位疫苗的潜在候选抗原。

2 Pgp3 的致病作用及其机制

2.1 Pgp3 致输卵管病变作用

多数女性感染衣原体都是通过生殖道, 经由输卵管导致炎症和纤维化, 最终导致输卵管积水、阻塞和不孕。Sigar 等^[16]采用不同的衣原体菌株感染小鼠, 发现野生型 Ct 菌株比质粒缺失株更具毒性, 质粒依赖的毒力因子可能通过促进衣原体上升至生殖道和输卵管炎症来增强衣原体的致病性。Liu 等^[17]通过动物实验证明, Pgp3 缺失菌株感染不能诱导小鼠输卵管积水, 提示 Pgp3 是衣原体感染导致输卵管病变的重要毒力因子。Huang 等^[18]采用 Pgp3

N端、C端或中间结构域缺失的Cm感染小鼠, 结果表明Pgp3 N端和中间结构域缺失不能诱导输卵管积水, 而C端缺失可诱导小鼠轻度输卵管积水, 说明Pgp3的结构完整性对于衣原体感染导致输卵管积水非常重要。综上, Pgp3可促进衣原体对输卵管的损害, 是导致输卵管炎症、积水和阻塞等病变而造成破坏性疾病的关键, 研究Pgp3的致病机制对于进一步控制衣原体感染有着十分重要的意义。

2.2 Pgp3辅助衣原体定植于胃肠道

近年来越来越多的实验证明, 衣原体感染生殖道后可跨越屏障感染胃肠道。Shao等^[19]通过Pgp3缺失株和Pgp4缺失株阴道接种或者腹腔接种小鼠后发现, 菌株未扩散到胃肠道。Pgp4调控Pgp3, 而Pgp3不影响Pgp4的表达, 表明Pgp3是衣原体上行至生殖道并定植到胃肠道的重要毒力因子。Zhang等^[20]通过Pgp3缺失株灌胃接种胃泌素基因缺陷小鼠和C57BL小鼠, 发现在胃泌素基因缺陷小鼠中采集的直肠拭子中能检测到菌株, 而在C57BL小鼠中未检测到。胃泌素是胃酸产生的关键调节因子, 而Pgp3能够抵抗胃酸, 从而使得衣原体定植于小鼠的胃肠道。上述研究表明, Pgp3可以克服酸性屏障, 促进Cm感染胃肠道。尽管胃肠道内Cm的致病危害还不清楚, 但胃肠道中的Cm可能会通过一种间接模式影响生殖道Cm的致病性^[21]: 既可以引起持续性感染, 还可以诱导宿主炎症反应, 加剧生殖道的衣原体致病性。

2.3 Pgp3的促炎作用

衣原体感染宿主之后可引起持续感染, 导致破坏性炎症反应^[22]。Ct感染引起的泌尿生殖道炎症反应可致不孕症和异位妊娠^[23]。有研究表明, 多种炎症细胞因子和趋化因子, 包括IL-1 α 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α , 均有助于衣原体诱导炎症形成^[24]。衣原体通过激活多个炎症信号通路诱导炎症因子的产生从而引起输卵管炎症反应。Zhou等^[25]研究发现, Pgp3可诱导THP-1细胞产生TNF- α 、IL-1 β 和IL-8等细胞因子, 但在使用特异性的抗TLR-2抗体后, Pgp3诱导产生的细胞因子显著减少, 提示Pgp3对炎症因子的诱导作用与TLR-2信号通路的激活有关。Cao等^[26]研究证实, Pgp3通过激活p38/MAPK信号通路和NALP3炎症小体诱导IL-1 β 和IL-18的产生(图1)。Dong等^[27]用Cm分别感染TLR2基因缺陷小鼠和TNFR1基因缺陷小鼠, 发现TNFR1基因缺陷小鼠输卵管积水的发生率和严重程度评分均更低, TNFR1信号通路具体的促炎

机制尚未阐明, 仍有待进一步深入研究。

2.4 Pgp3的抗凋亡作用

细胞凋亡能够限制衣原体生长复制, 激活免疫和炎症反应, 甚至导致组织损伤^[28]。为顺利完成细胞内的发育周期, 衣原体已进化出了多种抑制宿主细胞凋亡的策略^[29-30]。研究发现, Pgp3可通过激活PI3K/AKT信号通路, 促进鼠双微粒体基因2(mouse double-microsomal gene 2, MDM2)磷酸化并从细胞质入核, 加速P53泛素化降解从而抑制细胞凋亡(图1)。使用PI3K特异性抑制剂LY294002和MDM2抑制剂Nutlin-3a抑制PI3K/AKT通路和MDM2-p53相互作用, 发现Bax表达上调和Bcl-2表达下调, 凋亡率显著增加, 证实Pgp3通过激活PI3K/AKT通路介导MDM2-P53轴抑制线粒体介导的细胞凋亡^[31]。Pgp3的抗凋亡作用有助于衣原体在宿主细胞内生长发育, 完成EB到RB的转变从而增殖分化出更多EB, 提高衣原体的感染率, 增加衣原体致病的可能性。

2.5 Pgp3的促自噬作用

自噬是细胞在应激状态下维持内环境稳态的一种重要机制。细胞通过溶酶体将细胞内受损变性的蛋白质降解, 降解后的一些成分可为细胞提供营养, 提高细胞在应激条件下的耐受性, 维持细胞内环境稳态^[32]。以往研究表明, 衣原体可以诱导宿主细胞发生自噬^[33-34], Pgp3在衣原体诱导的宿主细胞自噬过程中发挥重要作用: 杨晓玉等^[35]发现, Pgp3刺激HeLa细胞后, 自噬相关的微管相关蛋白1轻链3(LC3)、Beclin-1和LC3-II/LC3-I比率均高于对照组。Pgp3可激活蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK), 促进MAPK/ERK磷酸化, 最终诱导未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)^[36](图1)。UPR可以通过IRE1 α 、PERK和ATF4三种感受器激活各自的信号通路, 从而激活自噬关键分子, 诱导细胞发生自噬^[37]。靶向Pgp3感染宿主细胞后激活的UPR作用机制有利于识别与治疗衣原体疾病。

线粒体自噬是指通过选择性地消除多余或受损的线粒体来控制线粒体质量的一种自噬机制^[38]。有研究发现, Pgp3感染HeLa细胞后, 高迁移率族蛋白B1(high-mobility group protein B1, HMGB1)表达增加, 线粒体膜电位上升, 并且LC3和自噬小体定位于线粒体中, 靶向敲除HMGB1可以抑制Pgp3诱导的自噬^[39](图1)。Pgp3感染宿主细胞通过UPR和HMGB1使宿主细胞发生自噬, 来获取更多的营

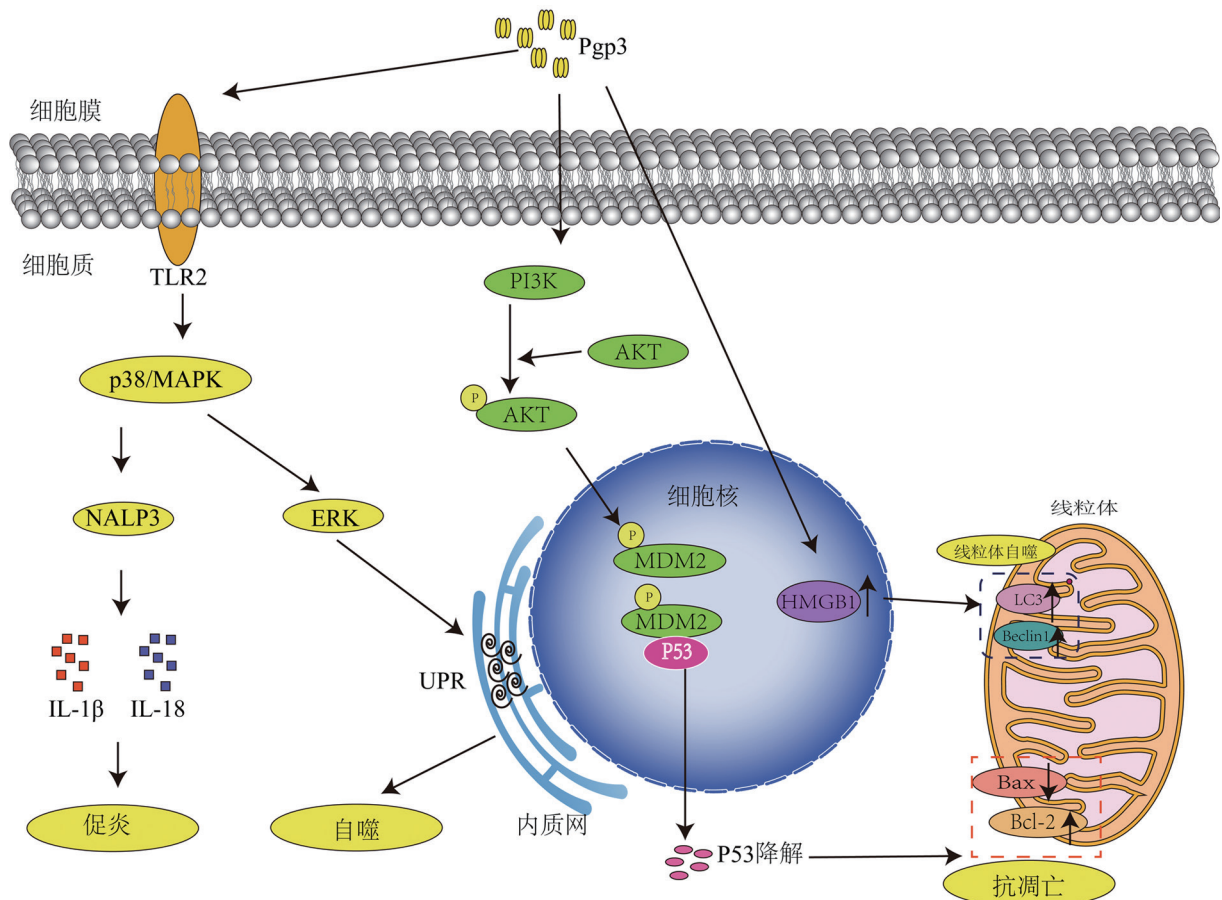


图1 Pgp3调控炎症反应、细胞凋亡和自噬

养从而促进感染。

2.6 拮抗LL-37抗菌肽活性

LL-37是唯一存在于人体的抗菌肽，由生殖道上皮细胞和浸润性中性粒细胞分泌，可以直接杀死细菌、真菌和病毒^[40]。Hou等^[41]研究发现，Pgp3通过与LL-37结合并形成稳定的复合物，从而中和LL-37的抗衣原体活性(图2)。蛋白质结构分析发现，Pgp3的中间片段为三重螺旋结构，与LL-37相似，提示Pgp3通过中间片段三螺旋结构与LL-37形成稳定复合物，从而抑制LL-37的抗衣原体活性。LL-37除了抗衣原体活性外，还可以调节免疫反应，包括刺激上皮细胞分泌促炎细胞因子和招募炎症细胞。研究发现，Pgp3可以阻断LL-37刺激的人子宫内膜上皮细胞中IL-6、IL-8的产生和LL-37诱导的中性粒细胞趋化过程^[42]。Pgp3拮抗LL-37抗菌肽活性有利于衣原体逃避机体的清除，导致持续性感染从而造成破坏性疾病。

3 Pgp3对宿主蛋白和lncRNA表达的调控作用

Ct感染HeLa细胞会导致宿主蛋白的表达发生

变化^[43]，而病原体蛋白与宿主蛋白的相互作用能够导致疾病的发生^[44]。Pgp3是衣原体质粒编码的一种分泌性蛋白，Zou等^[45]通过蛋白质质谱发现慢病毒转染Pgp3蛋白至HeLa细胞后有314个蛋白差异表达，qRT-PCR和Western blot实验证实其中9种蛋白存在差异表达，其中HMGB1表达上调并抑制宿主细胞凋亡。Pgp3对宿主蛋白表达具有调控作用，这些差异表达的蛋白参与代谢、调控及定位等生物学过程，研究其具体作用机制有利于进一步阐明Pgp3在衣原体疾病中的致病机制。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是新发现且广泛表达于人体各种组织的一种不参与编码蛋白质且长度均大于200 nt的转录本，在细菌感染过程中发挥重要作用^[46]。Wen等^[47]研究证实，Ct感染HeLa后lncRNA FGD5-AS1表达上调，并通过Wnt/ β -Catenin信号通路抑制细胞凋亡。Luo等^[48-49]研究发现，lncRNA MIAT和ZEB1-AS1通过竞争性结合miRNA影响宿主mRNA的表达，抵抗宿主细胞凋亡从而促进Ct持续性感染。Pgp3是衣原体质粒编码的一种重要毒力因子，Wen等^[50]

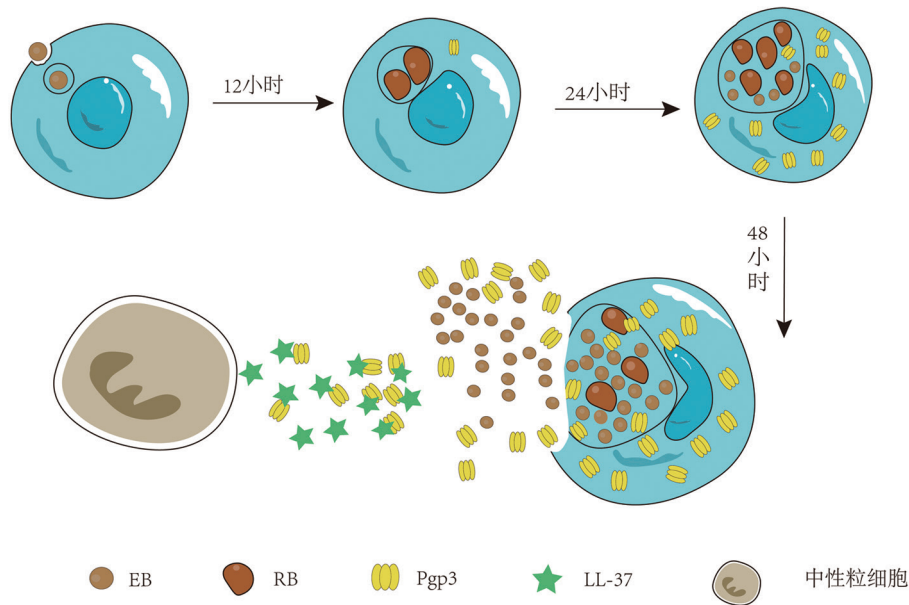


图2 Pgp3拮抗LL-37示意图

使用 lncRNA 芯片检测转染了 Pgp3 质粒蛋白的 HeLa 细胞中 lncRNA 的表达谱, 并通过生物信息学分析和干扰实验发现, lncRNA ZFAS1 表达上调参与 MAPK/p38 信号通路抵抗宿主细胞凋亡。表达谱显示差异表达的 lncRNA 多达 271 种, 但其在 Ct 致病机制中发挥的作用还不清楚。根据 Ct 感染 HeLa 时间的不同, 差异表达的 lncRNA 也不同, 而且 lncRNA 在细胞中的定位也不同, 其发挥的功能也不一致^[51]。目前的研究成果仅仅表明 Pgp3 调控 lncRNA 抗凋亡的作用, 但 Pgp3 的致病机制有很多, lncRNA 在细胞中所起的作用也很多, 目前的研究水平还不足以说明 Pgp3 靶向调控不同的 lncRNA 从而发挥不同的功能进而促进 Ct 感染。

lncRNA 和 mRNA 表达谱被广泛用于探索疾病发病的分子机制, 如癌症、病毒感染和细菌感染等^[52-54]。lncRNA 通过调控 mRNA 的转录和翻译, 进而参与多个重要的生物学过程, 如细胞分化、增殖和细胞保护 (cytoprotection) 等^[55]。利用 Pgp3 刺激 HeLa 细胞调控其 mRNA 和 lncRNA 的表达, 通过生物信息学软件预测 lncRNA 和 mRNA 之间的关系, 全面解析 Pgp3-lncRNA-mRNA 相互作用网络有利于拓宽对 Pgp3 在衣原体感染中的致病机制的认识, 为 Ct 感染的诊断和治疗提供新的思路。

4 展望

近年来, 衣原体感染导致的疾病越来越普遍。抗生素可治疗衣原体感染疾病, 但耐药菌株逐年增

加, 而过量使用抗生素会导致机体免疫力下降, 难以避免再次感染。Pgp3 是质粒编码的唯一一种分泌到细胞胞质的蛋白, 是衣原体致病过程中重要的毒力因子: Pgp3 的促炎作用能够导致生殖道炎症; Pgp3 的抗凋亡、促自噬和中和抗菌肽的特性, 有利于衣原体在机体中定植和生长, 能够引发持续性感染, 导致破坏性的疾病, 如输卵管堵塞和不孕等。目前研究表明, Pgp3 刺激宿主细胞可导致 mRNA 和 lncRNA 表达发生变化, 从而调控细胞抵抗凋亡。但是, Pgp3 其他的功能是否和 lncRNA 相关还需进一步研究。尽管已有研究表明可以通过将衣原体质粒编码的 Pgp3 作为靶点研制口服减毒活疫苗, 目前还未有成功的疫苗问世。充分了解 Pgp3 的致病机制, 利用 Pgp3 制作出诊断抗原和研制出有效安全的疫苗, 可为衣原体诊断和防治提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Cosse MM, Hayward RD, Subtil A. One face of *Chlamydia trachomatis*: the infectious elementary body. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 412: 35-58
- [2] Bachmann NL, Polkinghorne A, Timms P. *Chlamydia* genomics: providing novel insights into chlamydial biology. *Trends Microbiol*, 2014, 22: 464-72
- [3] Bayramova F, Jacquier N, Greub G. Insight in the biology of *Chlamydia*-related bacteria. *Microbes Infect*, 2018, 20: 432-40
- [4] Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. *Chlamydia* cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14: 385-400
- [5] Lei L, Yang C, Patton MJ, et al. A chlamydial plasmid-dependent secretion system for the delivery of virulence

- factors to the host cytosol. *mBio*, 2021, 12: e0117921
- [6] Zhong G. Chlamydial plasmid-dependent pathogenicity. *Trends Microbiol*, 2017, 25: 141-52
- [7] Comanducci M, Cevenini R, Moroni A, Giuliani MM, et al. Expression of a plasmid gene of *Chlamydia trachomatis* encoding a novel 28 kDa antigen. *J Gen Microbiol*, 1993, 139: 1083-92
- [8] Li Z, Chen D, Zhong Y, et al. The chlamydial plasmid-encoded protein pgp3 is secreted into the cytosol of *Chlamydia*-infected cells. *Infect Immun*, 2008, 76: 3415-28
- [9] Chen D, Lei L, Lu C, et al. Characterization of Pgp3, a *Chlamydia trachomatis* plasmid-encoded immunodominant antigen. *J Bacteriol*, 2010, 192: 6017-24
- [10] Galaleldeen A, Taylor AB, Chen D, et al. Structure of the *Chlamydia trachomatis* immunodominant antigen Pgp3. *J Biol Chem*, 2013, 288: 22068-79
- [11] Li Z, Zhong Y, Lei L, et al. Antibodies from women urogenitally infected with *C. trachomatis* predominantly recognized the plasmid protein pgp3 in a conformation-dependent manner. *BMC Microbiol*, 2008, 8: 90
- [12] Horner PJ, Wills GS, Righarts A, et al. *Chlamydia trachomatis* Pgp3 antibody persists and correlates with self-reported infection and behavioural risks in a blinded cohort study. *PLoS One*, 2016, 11: e0151497
- [13] Danavall DC, Gwyn S, Anyalechi GE, et al. Assessment and utility of 2 *Chlamydia trachomatis* Pgp3 serological assays for seroprevalence studies among women in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 101: 115480
- [14] Li Z, Wang S, Wu Y, et al. Immunization with chlamydial plasmid protein pORF5 DNA vaccine induces protective immunity against genital chlamydial infection in mice. *Sci China C Life Sci*, 2008, 51: 973-80
- [15] Luan X, Peng B, Li Z, et al. Vaccination with MIP or Pgp3 induces cross-serovar protection against chlamydial genital tract infection in mice. *Immunobiology*, 2019, 224: 223-30
- [16] Sigar IM, Schripsema JH, Wang Y, et al. Plasmid deficiency in urogenital isolates of *Chlamydia trachomatis* reduces infectivity and virulence in a mouse model. *Pathog Dis*, 2014, 70: 61-9
- [17] Liu Y, Huang Y, Yang Z, et al. Plasmid-encoded Pgp3 is a major virulence factor for *Chlamydia muridarum* to induce hydrosalpinx in mice. *Infect Immun*, 2014, 82: 5327-35
- [18] Huang Y, Sun Y, Qin T, et al. The structural integrity of plasmid-encoded Pgp3 is essential for induction of hydrosalpinx by *Chlamydia muridarum*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 13
- [19] Shao L, Zhang T, Melero J, et al. The genital tract virulence factor pGP3 is essential for *Chlamydia muridarum* colonization in the gastrointestinal tract. *Infect Immun*, 2018, 86: e00429-17
- [20] Zhang T, Huo Z, Ma J, et al. The plasmid-encoded pGP3 promotes *Chlamydia* evasion of acidic barriers in both stomach and vagina. *Infect Immun*, 2019, 87: e00844-18
- [21] Tian Q, Zhou Z, Wang L, et al. Gastrointestinal coinfection promotes chlamydial pathogenicity in the genital tract. *Infect Immun*, 2020, 88: e00905-19
- [22] Yang C, Kari L, Lei L, et al. *Chlamydia trachomatis* plasmid gene protein 3 is essential for the establishment of persistent infection and associated immunopathology. *mBio*, 2020, 11: e01902-20
- [23] Menon S, Timms P, Allan JA, et al. Human and pathogen factors associated with *Chlamydia trachomatis*-related infertility in women. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28: 969-85
- [24] Stephens RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol*, 2003, 11: 44-51
- [25] Zhou H, Huang Q, Li Z, et al. PORF5 plasmid protein of *Chlamydia trachomatis* induces MAPK-mediated pro-inflammatory cytokines via TLR2 activation in THP-1 cells. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 460-6
- [26] Cao W, Zhou Y, Su S, et al. Chlamydial plasmid-encoded protein pORF5 induces production of IL-1 β and IL-18 via NALP3 inflammasome activation and p38 MAPK pathway. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 20368-79
- [27] Dong X, Liu Y, Chang X, et al. Signaling via tumor necrosis factor receptor 1 but not Toll-like receptor 2 contributes significantly to hydrosalpinx development following *Chlamydia muridarum* infection. *Infect Immun*, 2014, 82: 1833-9
- [28] Al-Zeer MA, Xavier A, Abu Lubad M, et al. *Chlamydia trachomatis* prevents apoptosis via activation of PDPK1-MYC and enhanced mitochondrial binding of hexokinase II. *EBioMedicine*, 2017, 23: 100-10
- [29] Du K, Cheng XL, Zhou M, et al. *Chlamydia* inhibit host cell apoptosis by inducing Bag-1 via the MAPK/ERK survival pathway. *Apoptosis*, 2013, 18: 1083-92
- [30] Wong WF, Chambers JP, Gupta R, et al. *Chlamydia* and its many ways of escaping the host immune system. *J Pathog*, 2019, 2019: 8604958
- [31] Zou Y, Lei W, Su S, et al. *Chlamydia trachomatis* plasmid-encoded protein Pgp3 inhibits apoptosis via the PI3K-AKT-mediated MDM2-p53 axis. *Mol Cell Biochem*, 2019, 452: 167-76
- [32] Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, et al. *Chlamydia trachomatis*: the persistent pathogen. *Clin Vaccine Immunol*, 2017, 24: e00203-17
- [33] Wang F, Zhang H, Lu X, et al. *Chlamydia trachomatis* induces autophagy by p62 in HeLa cell. *World J Microbiol Biotechnol*, 2021, 37: 50
- [34] Wang F, Zhang L, Lu X, et al. Inflammatory mechanism of *Chlamydia trachomatis*-infected HeLa229 cells regulated by Atg5. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520: 205-10
- [35] 杨晓玉, 雷文波, 粟盛梅, 等. 沙眼衣原体pORF5质粒蛋白对HeLa细胞自噬的影响. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12: 311-6
- [36] Wen Y, Luo F, Zhao Y, et al. *Chlamydia trachomatis* plasmid-encoded protein pORF5 activates unfolded protein response to induce autophagy via MAPK/ERK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020,

- 527: 805-10
- [37] Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of ER stress-mediated autophagy and ER-phagy: involvement of UPR and the core autophagy machinery. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 3867-74
- [38] Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease. *Circ Res*, 2017, 120: 1812-24
- [39] Lei W, Li Q, Su S, et al. *Chlamydia trachomatis* plasmid-encoded protein pORF5 protects mitochondrial function by inducing mitophagy and increasing HMGB1 expression. *Pathog Dis*, 2017, 75: 10
- [40] Korting HC, Schollmann C, Stauss-Grabo M, et al. Antimicrobial peptides and skin: a paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol*, 2012, 25: 323-34
- [41] Hou S, Dong X, Yang Z, et al. Chlamydial plasmid-encoded virulence factor Pgp3 neutralizes the antichlamydial activity of human cathelicidin LL-37. *Infect Immun*, 2015, 83: 4701-9
- [42] Hou S, Sun X, Dong X, et al. Chlamydial plasmid-encoded virulence factor Pgp3 interacts with human cathelicidin peptide LL-37 to modulate immune response. *Microbes Infect*, 2019, 21: 50-5
- [43] Ohmer M, Tzivelekidis T, Niedenfuhr N, et al. Infection of HeLa cells with *Chlamydia trachomatis* inhibits protein synthesis and causes multiple changes to host cell pathways. *Cell Microbiol*, 2019, 21: e12993
- [44] Rabbani G, Baig MH, Ahmad K, et al. Protein-protein interactions and their role in various diseases and their prediction techniques. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19: 948-57
- [45] Zou Y, Dai W, Lei W, et al. Identification of proteins interacting with pORF5 in the pathogenesis of *C. trachomatis*. *Am J Transl Res*, 2018 10: 1633-47
- [46] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol*, 2021, 220: e202009045
- [47] Wen Y, Luo F, Zhao L, et al. Long non-coding RNA FGD5-AS1 induced by *Chlamydia trachomatis* infection inhibits apoptosis via Wnt/ β -Catenin signaling pathway. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 701352
- [48] Luo F, Wen Y, Zhao L, et al. LncRNA ZEB1-AS1/miR-1224-5p/MAP4K4 axis regulates mitochondria-mediated HeLa cell apoptosis in persistent *Chlamydia trachomatis* infection. *Virulence*, 2022, 13: 444-57
- [49] Luo F, Wen Y, Zhao L, et al. *Chlamydia trachomatis* induces lncRNA MIAT upregulation to regulate mitochondria-mediated host cell apoptosis and chlamydial development. *J Cell Mol Med*, 2022, 26: 163-77
- [50] Wen Y, Chen H, Luo F, et al. *Chlamydia trachomatis* plasmid protein pORF5 up-regulates ZFAS1 to promote host cell survival via MAPK/p38 pathway. *Front Microbiol*, 2020, 11: 593295
- [51] Carlevaro-Fita J, Johnson R. Global positioning system: understanding long noncoding RNAs through subcellular localization. *Mol Cell*, 2019, 73: 869-83
- [52] Liu S, Yin H, Zheng S, et al. Differentially expressed mRNAs and their long noncoding RNA regulatory network with *Helicobacter pylori*-associated diseases including atrophic gastritis and gastric cancer. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3012193
- [53] Samaloty NME, Shabayek MI, Ghait RS, et al. Assessment of lncRNA GAS5, lncRNA HEIH, lncRNA BISPR and its mRNA BST2 as serum innovative non-invasive biomarkers: recent insights into Egyptian patients with hepatitis C virus type 4. *World J Gastroenterol*, 2020, 26: 168-83
- [54] Wang L, Cho KB, Li Y, et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5758
- [55] Zhang J, Le TD, Liu L, et al. Inferring and analyzing module-specific lncRNA-mRNA causal regulatory networks in human cancer. *Brief Bioinform*, 2019, 20: 1403-19