



抗噬菌体研究: 细菌和噬菌体军备竞赛 催生新型抗菌疗法*

李 柔^{ID 1,2,3}, 万 芳^{1,3}, 韦吉霞^{3,4}, 温亚锦^{3,5}, 贾盼红^{3,6}, 林 平⁷, 刘 琳^{ID 2 Δ} , 吴 敏^{ID 3,8 Δ}

1. 贵州大学医学院(贵阳 550025); 2. 贵州省人民医院 呼吸与危重症医学科 国家卫健委肺脏免疫性疾病诊治重点实验室(贵阳 550005);
3. 国科温州研究院(温州生物材料与工程研究所)(温州 325001); 4. 遵义医科大学基础医学院(遵义 563006);
5. 上海交通大学医学院附属瑞金医院(上海 200025); 6. 北海市人民医院 呼吸与危重症医学科(北海 536000);
7. 西南大学前沿交叉学科研究院(重庆 400715); 8. 天府锦城实验室(前沿医学中心)(成都 610041)

【摘要】 随着病原微生物的耐药性威胁增加,寻找新的治疗策略/药物至关重要。噬菌体可特异性识别并裂解细菌,因此噬菌体治疗不失为一种潜在替代疗法。噬菌体的普遍存在导致细菌持续面临进化压力,从而进化出可防御噬菌体感染的系统。与噬菌体防御相关的基因库涵盖了多种功能,如核酸酶、解旋酶和ATP酶等。细菌-噬菌体的相互作用是一个复杂和多方面的过程,细菌从初始天然防御水平抑制噬菌体吸附、阻断噬菌体核酸注射和干扰噬菌体结构组装,到靶向噬菌体核酸的早期囊泡破裂、噬菌体DNA和RNA的系统,以及通过流产感染导致细菌核酸降解, NAD⁺消耗及细胞膜结构改变,以细菌死亡为代价从而阻止噬菌体感染。尽管目前已有细菌防御系统经过鉴定和预测,但其中大部分防御系统的确切作用机制和具体防御过程尚不清楚。未来研究需深入阐明新发现及已知防御系统的精确分子机制、调控网络、分布特征及其在细菌适应性中的作用,以便为治疗细菌感染提供新的思路。本文围绕细菌抗噬菌体防御的核心机制与应用潜力展开综述,从感染早期防御、靶向噬菌体核酸防御、流产感染防御及可转移性防御策略四个核心方面,系统梳理了细菌的抗噬菌体防御体系,同时指出当前领域存在防御机制不明、临床转化技术不足、防御系统可转移性引发风险等瓶颈,并针对性提出深化机制研究、构建病原菌防御图谱、开发工程噬菌体与协同疗法等对策建议,为噬菌体疗法的优化与细菌感染治疗创新提供参考,旨在为细菌感染治疗开拓新的研究视野与潜在发展方向。

【关键词】 细菌 感染 噬菌体 防御系统 流产感染 综述

Research on Bacteriophage Resistance: Coevolutionary Arms Race Between Bacteria and Phages Drives Novel Antibacterial Therapies

LI Rou^{ID 1,2,3}, WAN Fang^{1,3}, WEI Jixia^{3,4}, WEN Yajin^{3,5}, JIA Panhong^{3,6}, LIN Ping⁷, LIU Lin^{ID 2 Δ} , WU Min^{ID 3,8 Δ}

1. Medical School, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, NHC Key Laboratory of Pulmonary Immunological Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550005, China; 3. Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences, Wenzhou 325001, China; 4. School of Preclinical Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China; 5. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 6. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beihai People's Hospital, Beihai 536000, China; 7. Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Southwest University, Chongqing 400715, China; 8. Frontiers Medical Center, Tianfu Jincheng Laboratory, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, LIU Lin, E-mail: Liulin0956@163.com; WU Min, E-mail: minwoo2022@126.com

This work was supported by the Major Science and Technology Special Project of the Ministry of Science and Technology of China (No. 2024ZD0529701, No. 2023YFA0915000), the General Program of the National Natural Science Foundation of China (No. 82470005), the Science and Technology Support Program of Guizhou Province (Qiankehe Support [2025] General 148), the Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences Startup Fund (No. WIUCASQD2022020), and the Tianfu Jincheng Laboratory Startup Fund (No. TFJCPI20250014).

* 科技部重大专项(No. 2024ZD0529701)、科技部重点研发项目(No. 2023YFA0915000)、国家自然科学基金面上项目(No. 82470005)、贵州省科技支撑计划项目(黔科合支撑【2025】一般148)、国科温州研究院启动基金(No. WIUCASQD2022020)和天府锦城实验室(前沿医学中心)启动基金(No. TFJCPI20250014)资助

Δ 通信作者, 刘琳, E-mail: Liulin0956@163.com; 吴敏, E-mail: minwoo2022@126.com

出版日期: 2026-01-20

[Abstract] The growing threat of antimicrobial resistance requires the urgent development of new therapeutic strategies and agents. Bacteriophage therapy offers a promising alternative, utilizing phages' ability to specifically recognize and lyse bacterial cells. The ubiquity of bacteriophages subjects bacteria to constant evolutionary pressure, driving the emergence of diverse systems that defend against phage infection. The repertoire of phage defense genes includes a wide range of functions, such as nucleases, helicases, and ATPases. Host-phage interactions are complex and multifaceted. Bacterial defense mechanisms operate at various levels: initial innate defenses that inhibit phage adsorption, block nucleic acid injection, and interfere with virion assembly; early vesicle rupture targeting phage nucleic acids; systems that specifically target phage DNA and RNA; and abortive infection, which results in the degradation of bacterial nucleic acids, depletion of NAD^+ , and changes in cell membrane integrity. Notably, abortive infection prevents phage propagation, though at the cost of bacterial cell death. Although many defense systems have been predicted and identified through bioinformatics, the precise molecular mechanisms and detailed pathways of most systems remain poorly understood. Future research should focus on clarifying the exact molecular mechanisms, regulatory networks, distribution patterns, and roles in bacterial fitness for both newly discovered and established defense systems. Such insights are essential for developing innovative strategies to combat bacterial infections. This review examines the core mechanisms and application potential of bacterial antiphage defense. It systematically summarizes four key aspects of the bacterial antiphage defense system: early infection defense, phage nucleic acid-targeted defense, abortive infection defense, and transferable defense strategies. It also highlights current bottlenecks in the field, such as unclear defense mechanisms, insufficient clinical transformation technologies, and risks associated with the transferability of defense systems. Corresponding countermeasures and suggestions are proposed, including in-depth mechanistic research, construction of defense profiles for pathogenic bacteria, and development of engineered phages and synergistic therapies, to provide references for optimizing phage therapy and innovating bacterial infection treatment, thereby offering new perspectives for treating bacterial infections.

[Key words] Bacteria Infection Bacteriophages Defense systems Abortive infection Review

由于抗生素的过度使用和滥用,病原微生物的耐药性威胁快速递增^[1],每年至少有70万人死于抗生素耐药^[2]。面对这一全球性难题,人类迫切需要寻找新的抗生素或替代疗法。目前,噬菌体治疗已成为重要的替代疗法之一^[3],噬菌体是自然界中数量最丰富的细菌捕食者。通过特异性识别宿主菌表面的受体来启动感染生命周期,这种高度特异性使得噬菌体能够精准靶向致病菌,从而避免对有益菌群造成干扰^[4]。然而,噬菌体的普遍存在对细菌构成了极大进化压力,驱使它们进化出多种多样的抗噬菌体防御系统,以限制噬菌体感染和复制。长期以来,限制性修饰系统(restriction-modification, R-M)^[5]和聚集的规则间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)-CRISPR相关蛋白(CRISPR-associated, Cas)系统^[6]是最为熟知的防御系统。细菌的防御系统会削弱噬菌体应用的有效性,更重要的是,编码防御系统的基因显示出可转移性^[7],目前我们对抗噬菌体武器库的认识刚刚起步。基因组测序、生物信息学和实验分析的最新进展有助于发掘新的防御系统^[8-9]。这种已知的抗噬菌体防御系统的扩展,超越了R-M和CRISPR-Cas系统,揭示了细菌在对抗噬

菌体的进化战斗中所使用的机制和策略的多样性^[10]。为系统理解这一复杂的武器库,我们依据其作用机制和免疫特异性进行逐级分类,从初始天然防御水平抑制噬菌体吸附、阻断噬菌体核酸注射和干扰噬菌体结构组装,到靶向噬菌体核酸的早期囊泡、噬菌体DNA和RNA的系统,以及通过流产感染导致细菌核酸降解, NAD 消耗及细胞膜结构改变,以细菌死亡为代价从而阻止噬菌体感染。细菌和噬菌体之间的军备竞赛推动细菌防御系统进化以抵御噬菌体感染,宿主-噬菌体的相互作用是一个复杂和多方面的过程,本文旨在总结细菌主要的抗噬菌体防御策略最新进展,为治疗细菌感染提供新的思路。

1 细菌防御系统的发现

对新的抗噬菌体防御系统识别有望为病毒与其宿主之间古老的共同进化冲突提供新的见解。许多防御系统在真核生物先天免疫中具有相似功能的同源物,表明这些免疫系统可能存在共同的古老起源和跨界防御^[11]。防御系统协同定位细菌和古细菌基因组的倾向,形成了所谓的“防御岛”(defense island),病毒防御系统和基因组岛中移动基因和元件发生显著聚集,目前它们聚集的确切

原因尚不清楚^[12]。抗噬菌体系统的基因组特征反映了其多样性。噬菌体防御相关的基因库涵盖了多种功能(核酸酶、解旋酶和ATP酶等)和结构域(如沉默信息调节蛋白复合物2(silent information regulator 2, SIR2)、Toll/白细胞介素-1受体(toll/interleukin-1 receptor, TIR)和跨膜结构域)。一些防御系统仅由单个基因组成,而其他系统可能编码更多基因,此外,不同防御系统在细菌中的丰度差异很大,这些系统在各个类群中分布也不均匀^[13]。防御系统与噬菌体^[14]、整合结合元件^[15]、噬菌体卫星^[16]、和质粒^[17]的频繁关联表明,基因组聚类可能有助于防御系统的水平传播^[18]。此外,防御岛可能由于防御系统之间的协同作用和/或需要协调监管而出现^[19]。目前急需用于发现细菌中的防御系统工具,TESSON等和PAYNE等分别开发了免费的开源工具和网络服务DefenseFinder和PADLOC,可以检测防御系统^[20-21]。尽管防御系统经过鉴定和预测,但其中大部分防御系统的确切机制和具体防御过程尚未明确。

2 感染早期的细菌防御

2.1 抑制噬菌体吸附

外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMVs)在细菌的生长过程中释放,携带多种多样的生物分子。XUAN等^[22]以大肠杆菌为模型设计了过量产OMVs的突变株,发现抑制噬菌体吸附是OMVs保护噬菌体被捕食的关键途径。鼠伤寒沙门氏菌的*rfbN*基因可以通过调节脂多糖合成来影响噬菌体吸附^[23],嗜麦芽链球菌可以通过细胞膜蛋白突变抵抗噬菌体感染^[24]。溶藻弧菌通过上调*ugd*表达利用群体感应促进荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)特异性噬菌体感染,尽管CPS特异性噬菌体易感性增加是群体感应(quorum sensing, QS)介导的一种新颖的权衡,但它可导致毒力因子上调,促进生物膜形成并增强溶藻弧菌中的CPS产生,抑制QS可能会提高抗生素治疗有效性,但也可降低噬菌体的疗效^[25]。RapZ是由*rapZ*基因编码的RNase衔接蛋白,具vB_EcoM_JS09噬菌体抗性的产肠毒素大肠杆菌*rapZ*基因发生过早终止突变,抑制了噬菌体的感染性。此外,通过突变*rapZ*基因、上调*glmS*的表达和改变噬菌体受体-脂多糖谱来抵抗噬菌体JS09的吸附和感染^[26]。XUAN等^[27]发现IV型菌毛(type IV pili, T4P)是铜绿假单胞菌噬菌体vB_Pae_S1和vB_Pae_TR的重要受体,并通过降低T4P介导的噬菌体吸附来保护铜绿假单胞菌免受噬菌体感染。进一步的研究表明,Indole下调了*pilA*、*pilB*和*pilQ*基因的表达,这些基因对T4P的组装和活性至关重要。噬菌体蛋白pVII通过与T4P的*PilC*和*PilJ*相

互作用来抑制噬菌体的吸附,次要衣壳蛋白pIII提供部分重叠感染排除并与*PilJ*和*TolR/TolA*蛋白相互作用,此外,pVII提供完全宿主保护,防止菌毛依赖性裂解噬菌体感染,pIII提供部分保护,防止菌毛非依赖性裂解噬菌体感染^[28]。补体系统也是一种可能与噬菌体相互作用的重要免疫系统,识别并靶向入侵微生物的蛋白酶级联反应。EGIDO等^[29]表明经典补体途径的激活是噬菌体抑制的驱动因素,在活性补体存在的情况下,铜绿假单胞菌噬菌体吸附受到阻碍,与补体的相互作用可能会影响治疗性噬菌体的体内活性。

2.2 阻断噬菌体核酸注射

当病毒染色体作为原噬菌体整合到细菌基因组中时,病毒也可以通过表达其产物抵御其他病毒感染的基因来保护宿主细菌,称为“超级感染排除”。沙门氏菌噬菌体P22编码的内膜SicA超级感染排除蛋白保护其宿主细菌免受其他P22样噬菌体感染,通过在注射过程中阻断重叠感染噬菌体DNA跨内膜转运来防止感染^[30]。SHI等^[31]发现,Spackle蛋白可以与T4噬菌体尾刺突蛋白gp5的溶菌酶结构域形成稳定复合物,有效抑制溶菌酶活性,防止溶菌酶易位到宿主细胞的细胞质中,从而保护宿主菌。

2.3 干扰噬菌体结构组装

噬菌体诱导的染色体岛(phage-induced chromosomal island, PICI)是广泛存在于细菌中的可移动的遗传元件。革兰阳性菌在噬菌体感染时,PICI从细菌基因组中分离出来改变噬菌体衣壳的大小,允许PICI基因簇优先打包,阻碍噬菌体正常组装。而革兰氏阴性菌中的PICI是由PICI本身编码的激活剂诱导^[32-33]。HÖR等^[34]研究表明,Bil系统通过将类似泛素的蛋白共价连接到噬菌体的关键结构蛋白——中央尾纤维上,干扰噬菌体的组装,阻止其感染细菌。HE等^[35]发现了一个细菌免疫系统家族——Tai(意为“尾部组装抑制”),普遍存在于PICI、噬菌体和p4样噬菌体卫星中。Tai系统通过阻止尾部组装步骤来保护细菌宿主种群免受其他噬菌体的影响,从而导致无法感染新宿主的无尾噬菌体释放。为了防止自身免疫,一些Tai阳性噬菌体有对应的反防御机制,在噬菌体裂解周期中表达,促进尾部形成,Tai防御和反防御基因定位在一个非连续的操纵子中,使其能够协调表达^[35]。

综上所述,通过改变表面受体或分泌胞外多糖等策略,细菌构建了抵御噬菌体吸附和核酸注入的第一道屏障。然而,这道前沿防线并非坚不可摧。一旦噬菌体成功突破这些早期障碍,将其基因组注入细菌细胞内部,军备竞赛便进入了新的阶段。此时,细菌必须启动一系列

针对细胞内入侵者的精密防御机制, 其中最为核心和多样的, 便是直接靶向噬菌体核酸的防御系统。

3 靶向噬菌体核酸

3.1 噬菌体感染早期囊泡破裂

ϕ KZ样家族的巨型噬菌体(基因组> 为200 kb)对已知的DNA靶向免疫系统具有泛抗性。该家族感染初期组装一个膜结合的早期噬菌体感染(early phage infection, EPI)囊泡, 随后构建一个类似蛋白质核的结构^[36-37]。噬菌体mRNA可能从EPI囊泡和噬菌体核中被释放, 并在细菌细胞质中翻译, 以完成生命周期。LI等^[38]鉴定出一种名为“巨型噬菌体杀手”(Jumbo phage killer, Juk)的广泛免疫系统, Juk由保守传感器JukA和可变效应子JukB组成。其作用机制始于JukA对 ϕ KZ样噬菌体特有的、在感染早

期表达的某种特定蛋白的直接识别与结合。该结合事件触发JukA-JukB复合物的构象变化, 进而激活JukB的酶活性。活化的JukB随后靶向并降解构成EPI囊泡的关键蛋白组分, 导致囊泡结构破裂, 从而将噬菌体基因组暴露于细胞质中已有的核酸酶等防御因素之下, 最终在感染早期有效阻止噬菌体复制, 实现对宿主细胞的拯救(图1)。

3.2 与甲基化修饰有关的噬菌体DNA限制或降解

甲基化修饰在细胞中很普遍, 在细菌的抗噬菌体防御中, 细菌通过甲基转移酶(methyltransferase, MTase)修饰其DNA来保护其基因组免受识别。R-M系统在细菌中起着先天免疫机制的作用, 抵御外源DNA(图1)。这些系统出现在超过95%的已测序的细菌和古细菌基因组中^[39]。R-M系统中含有MTase和限制性内切酶(restriction endonuclease, REase)^[40]。MTase将甲基转移到两条链上,

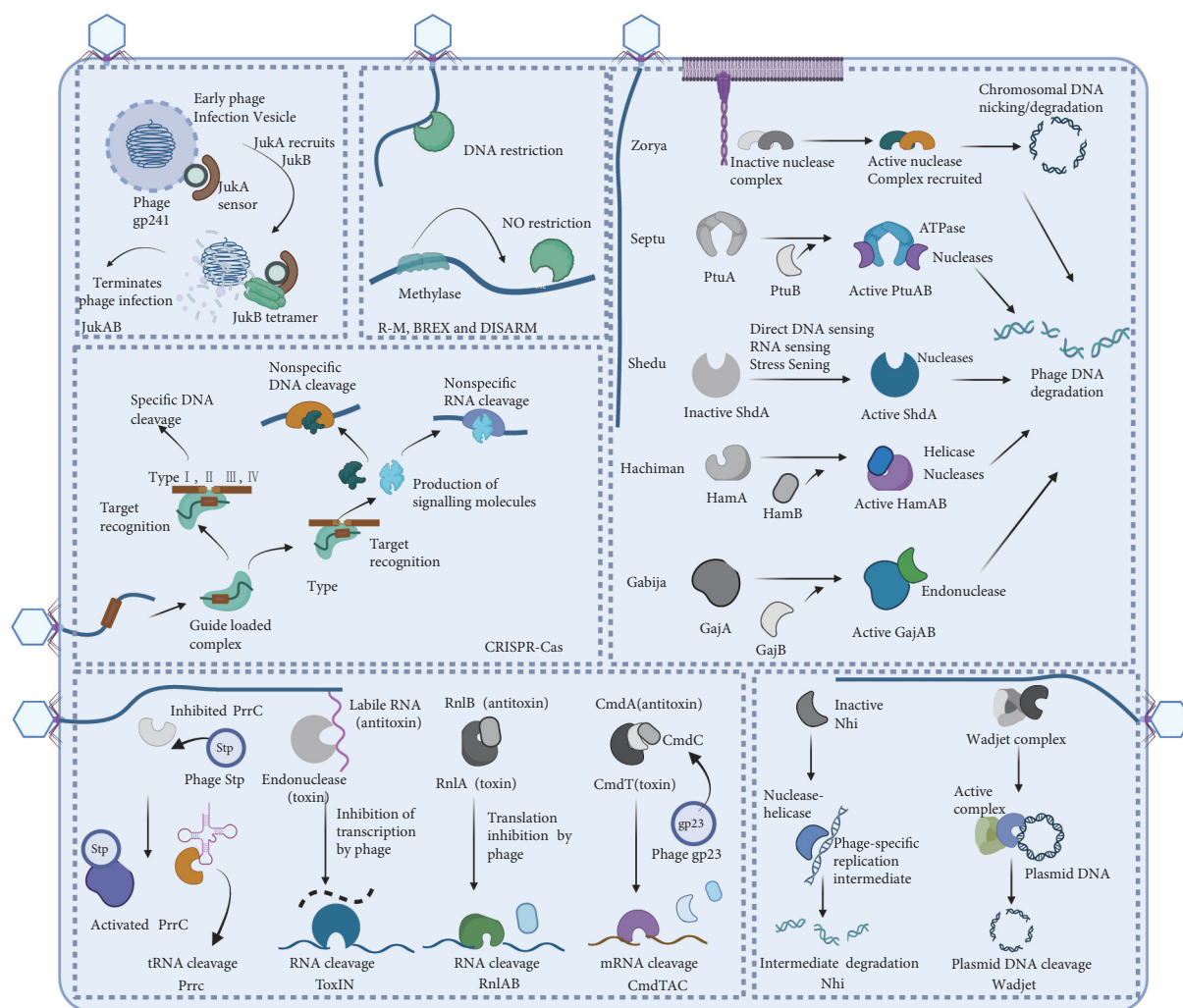


图1 靶向噬菌体核酸的防御系统

Fig 1 Defense system targeting bacteriophage nucleic acids

Juk: Jumbo phage killer; RM: restriction modification; ATPase: adenosine triphosphatase; CRISPR-Cas: clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR-associated; Nhi: nuclease-helicase immunity.

并将其自身DNA的腺嘌呤或胞嘧啶残基甲基化。随后, REase识别并切割相同的非甲基化DNA序列。R-M系统根据亚基组成、识别序列、DNA切割位置、辅因子要求和底物特异性分为四种类型, I型和II型R-M系统切割并甲基化远离识别位点的DNA。II型最普遍, 在识别位点或其附近切割DNA。IV型系统含有切割修饰或未修饰DNA的REases或甲基化酶^[41]。细菌中还存在其他具有类似R-M功能的防御系统, BREX系统特异性地对BREX位点进行DNA甲基化来区分宿主和噬菌体DNA, 因此噬菌体DNA会被BREX系统识别为“非自我”DNA降解^[42]。OFIR等^[43]报道了类似的防御系统, 称为DISARM系统, 其中的MTases可以识别并修饰宿主DNA上的CCWGG序列, 将其中的胞嘧啶甲基化, 未甲基化的噬菌体DNA则被识别从而被限制或降解。BREX和DISARM系统都只靶向噬菌体DNA, 对将外源质粒DNA注入宿主细胞没有限制^[42-43]。然而这两个系统的确切防御机制很大程度上仍不清楚。

3.3 降解噬菌体DNA

细菌抗噬菌体系统还可以直接针对噬菌体DNA进行降解(图1)。CRISPR-Cas系统是最普遍的防御系统之一, 存在于42%的细菌和85%的古菌^[44]中。该系统驱动免疫反应, 可分为三个步骤: 适应(获得外源基因)、表达(CRISPR阵列的转录、转录本的成熟和效应复合物的形成)和干扰(外源基因的靶向和切割)。CRISPR系统主要根据Cas蛋白^[44]的组成, 分为2个类型和6个亚型, 不同的Cas蛋白发挥着不同的作用, II型、III型、IV型可降解外源DNA, 外源DNA被选择、加工并整合到CRISPR间隔序列中建立对既往感染的记忆, 在外源DNA重新出现时, 通过间隔序列的转录产生crRNA, 与Cas蛋白协同识别外源DNA, 通过碱基互补配对降解外源DNA^[45]。GabiJA防御系统由GajA和GajB成分组成, 在超过8.5%的原核基因组中被发现^[46]。GajB被预测为UvrD样解旋酶, GajA与克服溶原缺陷核酸酶具有同源性^[47]。GajA和GajB组成一个超分子复合物GajAB^[48]。GajA作为一种位点特异性内切酶, 切割双链DNA, 通过降解噬菌体DNA触发防御反应^[48]。同样的双蛋白Septu系统有两个组件: PtuA和PtuB分别是ATP酶和核酸酶, 是一种基于炎症小体样寡聚体组装的噬菌体DNA切割策略^[49]系统。Shedu系统由N端结构域和C端核酸酶结构域, N端结构域识别噬菌体DNA特定结构或信号触发构象变化, 激活C端核酸酶结构域特异性切割噬菌体DNA末端。Hachiman系统形成非特异性切割DNA的异二聚体HamAB, 降解多种DNA底物, 这种广泛切割能力使得Hachiman系统有效防御多种

噬菌体。Zorya系统通过感知噬菌体感染引起的细胞壁结构变化, 通过其细胞质尾部传递信号, 招募效应蛋白降解噬菌体DNA, 不依赖于宿主细胞的死亡或休眠。这种机制被称为“第一线防御”或“直接防御”。在某些情况下, Zorya系统也通过诱导宿主细胞内的DNA损伤来限制噬菌体的传播。这些机制会导致宿主细胞的生长停滞或死亡, 但能够保护整个细菌群体免受噬菌体的感染, 从而实现对噬菌体的直接防御和群体免疫。

3.4 降解噬菌体RNA

几种毒素-抗毒素系统通过降解RNA阻止噬菌体蛋白翻译, 进而防御其感染(图1)。毒素-抗毒素系统已被证明在噬菌体感染时被激活, 导致细胞死亡或生长停滞。通过编码一种毒素成分来监测细胞过程的必要成分, 以及一种不稳定的RNA或蛋白质抗毒素来监测宿主机制的完整性, 噬菌体感染时不稳定抗毒素的降解会释放出毒素, 导致宿主细胞死亡^[50]。CmdTAC系统^[51]通过阻止翻译防御噬菌体感染, 抗毒蛋白CmdA和分子伴侣CmdC共同作用, 使毒蛋白CmdT保持非活性状态。噬菌体感染时新合成的噬菌体主要衣壳蛋白Gp23与分子伴侣CmdC结合。触发抗毒蛋白CmdA从复合物中释放并被ClpP蛋白酶降解, 从而释放出毒蛋白CmdT。CmdT通过ADP-核糖基化修饰mRNA, 阻止其翻译, 最终抑制噬菌体的复制。III型毒素-抗毒素系统ToxIN^[52]中, 噬菌体对转录的抑制会导致该系统不稳定的抗毒素耗尽。一旦从抑制状态释放, 该系统的毒性效应因子会通过非特异性RNA切割介导流产感染。II型毒素-抗毒素系统RnlAB^[53]噬菌体感染后不稳定的RnlB抗毒素降解会激活毒素RnlA, 进而介导非特异性RNA切割。PrrC蛋白在正常情况下会与其宿主的一种限制性内切酶结合并受其抑制^[54]。噬菌体感染期间, 噬菌体编码的抗限制蛋白Stp与该限制性内切酶结合后, 会释放出PrrC蛋白。被释放的PrrC随即切割tRNA, 从而中断蛋白质合成, 最终阻止噬菌体感染循环。CRISPR-Cas系统除了降解DNA外, 还可以对RNA进行降解, III型CRISPR-Cas就是这类系统的独特代表, 具有独特既能降解DNA又能降解RNA, V型CRISPR-Cas中的Cas12a蛋白作为RNase将pre-crRNA加工成crRNA, 而VI型CRISPR-Cas中的Cas13可以发挥靶向和切割单链RNA的功能^[55](图1)。

3.5 序列独立的DNA靶向系统

核酸序列独立的系统代表了另一种类型的细菌防御机制。例如, 最近发现反质粒Wadjet系统可以通过拓扑感知来识别小的入侵质粒, 并切割封闭的环状DNA^[56-57]。因此, 对新注射的噬菌体DNA结构特征的感知也可以用

于抗噬菌体防御, 尽管目前还缺乏支持这种机制的坚实证据。类似地, 核酸酶-解旋酶免疫(nuclease-helicase immunity, Nhi)系统的另一种序列独立的防御机制已经被阐明, 该系统依赖于一种能够检测和降解噬菌体特异性DNA复制中间体的多功能酶^[58]。

4 流产感染

4.1 细菌核酸降解

细菌的流产感染(abortive infection, Abi)机制中降解

细菌DNA很常见(图2), Hailibu^[59]通过DUF4297和HerA蛋白组装成流产体, 流产体的结构类似于动物中的凋亡体、炎症体和植物中的抗性体。利用其核酸酶和ATP酶活性高效降解DNA, 从而诱导细胞死亡。Lamassu在未感染状态下, LmuA 的核酸酶活性被抑制, LmuB 感知噬菌体感染产生的 DNA 末端或发夹结构, 诱导 LmuB 构象变化, 促进 ATP 结合, 导致 LmuA 释放获得切割 DNA 的能力, 随机切割宿主和噬菌体 DNA。Retron系统是建立在监测细菌细胞机制的完整性的基础上的, 它们由逆转录酶

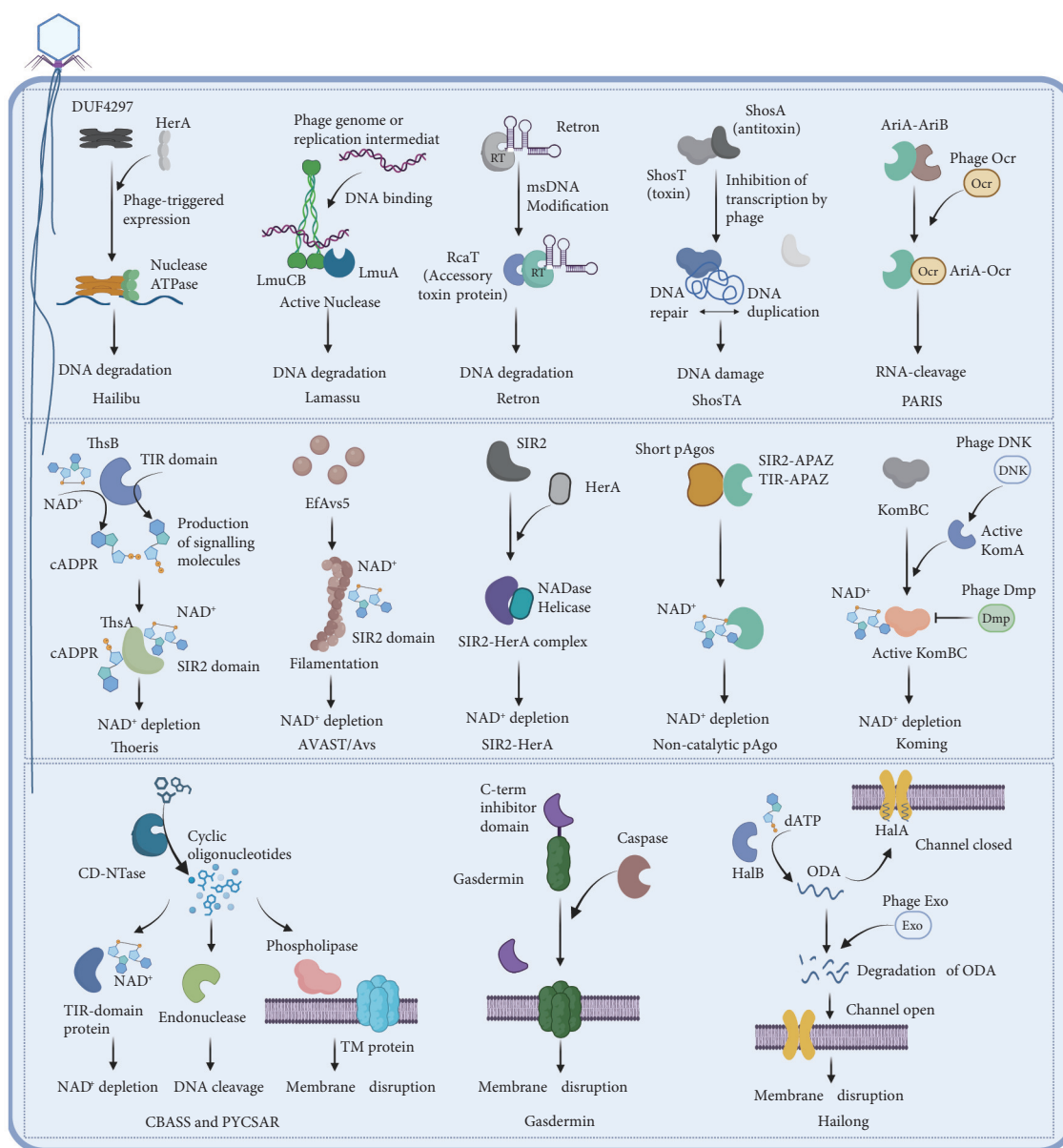


图 2 细菌的流产感染可作为一种防御策略保护种群

Fig 2 Bacterial abortive infection protects the population as a defense strategy

ATPase: adenosine triphosphatase; TIR: toll/interleukin-1 receptor; SIR2: silent information regulator 2; NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide; RT: reverse transcriptase; msDNA: multicopy single-stranded DNA; cADPR: cyclic ADP-ribose; Avs: antiviral STAND; CD-NTases: cGAS/DncV-like nucleotidyltransferases; TM: transmembrane protein; ODA: oligodeoxyadenylate.

(reverse transcriptase, RT)、非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)和辅助效应蛋白组成。Retron利用ncRNA生成msDNA,与RT和效应蛋白结合,保护细胞成分^[60],可能是噬菌体感染破坏了反转录子复合物,通过与msDNA成分的相互作用,最终导致细胞死亡^[61]。ShosTA系统是一种基于DNA损伤与修复的毒素-抗毒素系统,ShosA结构与DNA处理蛋白DprA同源,通过其表面正电荷区域结合单链DNA,ShosA与重组蛋白相互作用。通过同源重组修复ShosT引起的DNA重复损伤,ShosT毒素因ShosA降解而释放毒性,单独诱导表达ShosT毒素,可导致菌落形成单位急剧下降,表现出强烈的细胞毒性;而当ShosA抗毒素与ShosT共表达时,则能完全中和这种毒性,细胞存活率与未诱导对照组无显著差异^[62]。在没有噬菌体感染时,PARIS系统的AriA与AriB相互作用并将其保持在非活性状态,保护细菌正常生理功能。T7噬菌体感染的反限制蛋白Ocr与AriA-AriB复合物相互作用触发AriB的释放,激活后的AriB通过切割细胞内的重要RNA抑制蛋白质合成,从而阻止噬菌体的传播并导致细菌生长停滞。

4.2 细菌NAD⁺耗竭

细菌利用多种机制消耗细胞内NAD⁺以抵御噬菌体侵染,其中依赖于SIR2结构域的NAD⁺酶(NADase)活性是引发Abi的关键策略之一(图2)。Thoeris系统通过识别感染刺激TIR结构域包含蛋白ThsB产生一个信号分子,该分子结合并激活系统的毒性效应物ThsA,该系统包含一个SIR2结构域,负责耗尽NAD⁺的细胞,从而触发Abi^[63]。作为一类重要的细菌先天免疫受体,抗病毒STAND(antiviral STAND, Avs)系统在结构上与真核生物的NLRs高度相似,具有典型的三域结构:中央核苷酸结合寡聚化结构域(central nucleotide binding oligomerization domain, NOD)、C端传感器结构域和N端效应器结构域^[64]。Avs家族中的一个特殊分支——Avs5, Avs5系统在结构和激活机制上与此前报道的Avs1-4系统存在根本区别,Avs1-4系统的效应结构域主要为核酸酶,通过识别噬菌体包装机器组件(如终止酶、门户蛋白)后形成四聚体,进而激活其DNA切割活性^[64]。Avs5包含一个N端SIR2效应器和一个不寻常的短C端传感器域,也被称为SIR2-STAND, Avs5的纤维束组装是其酶活性的关键激活开关,其基本功能单元是EfAvs5二聚体,这些二聚体通过SIR2结构域和NOD结构域之间的分子内和分子间相互作用,进一步螺旋组装成单个纤维丝。SIR2二聚化稳定了NAD⁺结合口袋的构象,为底物结合创造了理想环境;而向外伸展的C端传感器结构域则通过正负电荷互

补介导相邻纤维丝之间的捆绑聚集。不仅提供了空间上的有序组装,更通过变构调节将SIR2结构域锁定于活性构象,从而显著增强其NAD⁺水解能力。破坏二聚化、纤维丝形成或纤维束聚集界面的突变均会完全消除Avs5的抗噬菌体功能^[8]。WANG等^[65]发现噬菌体中的核苷酸激酶gp1.7能够激活*E. fergusonii*的EfAvs5形成纤维束结构发挥NADase活性。ZENG等^[66]发现并表征了一个由三个基因组成的细菌抗噬菌体防御系统,特异性地产生脱氧肌苷5'-三磷酸作为免疫信号分子,激活免疫效应复合体以耗尽细胞内的NAD⁺。SIR2和HerA动态组装成一个超分子复合物,此时HerA形成六聚体,并将SIR2从核酸酶转化为NADase,这种转变使得Sir2-HerA复合物能够高效地水解NAD⁺触发细胞死亡^[67]。非催化pAgos保留了介导核酸结合的能力,并与各种效应蛋白结合,在靶标检测时诱导细胞死亡^[68-69]。在噬菌体感染时从入侵者转录本中获得引导RNA,以促进对入侵DNA的识别,从而导致效应域的催化激活。SIR2或TIR激活导致NAD⁺消耗和随后的细胞死亡^[69-70]。

4.3 与细胞膜有关的系统

CBASS系统与动物中干扰素基因先天免疫通路的环状GMP-AMP合成酶刺激因子共享祖先^[71]。在CBASS系统中, cGAS/DncV样核苷酸转移酶(nucleotidyltransferase, NTase)家族的酶在检测噬菌体感染时产生环状寡核苷酸作为信号分子,包括特定的结构组成成分,如噬菌体衣壳^[61, 72]。这些信号激活效应器,通过多种机制促进Abi,包括膜损伤和DNA降解(图2)^[73-74]。Gasdermin蛋白是一种含有与人类细胞中同源的孔形成结构域的蛋白质,它在抑制脂质修饰后保持稳定处在非活性状态。然而,在噬菌体感染时,被Caspase样蛋白酶激活,触发细胞膜形成大的和不均匀的孔隙,导致膜完整性的破坏。这一过程反映了细菌和动物之间共享的一种古老的调节细胞死亡形式,在动物细胞中称为焦亡^[75]。Hailong系统^[76]的HalB蛋白为NTase,通过组成型合成寡脱氧腺苷酸(oligodeoxyadenylate, ODA)抑制HalA离子通道;噬菌体感染时,其编码的DNA外切酶降解ODA,从而解除ODA对HalA的抑制,导致HalA离子通道激活,引发细胞膜去极化和细胞生长停滞。类似地,Pyrcsar系统在噬菌体感染时产生环CMP或环UMP,通过膜损伤或消耗NAD⁺激活效应物来执行Abi^[77]。

5 细菌可转移性防御策略

细菌抗噬菌体防御系统处于动态进化与传播网络中。除垂直遗传外,CRISPR-Cas、限制修饰系统等关键

防御系统常与质粒、噬菌体、基因组岛等可移动遗传元件紧密关联^[78-79]。这些可转移防御系统由防御模块与移动元件组合而成,能够通过水平基因转移在不同细菌细胞间传播。是实现水平传播与快速进化的一种重要形式,使受体菌能够迅速获得成熟的免疫武器,极大地丰富了细菌群体的防御多样性。然而,这种可转移性也带来了潜在的临床风险。如同水平基因转移能够播散抗生素耐药性和毒力基因一样^[80-81]。防御系统的传播也可能导致抗多种噬菌体的“超级细菌”出现,威胁人类健康^[82]。例如,噬菌体感染霍乱弧菌可促进SXT元件转移,进而传播噬菌体与抗生素抗性^[78]。因此,如果噬菌体作为一种长期的抗菌手段,就需要控制噬菌体防御系统的可转移性。

在复杂的防御生态中,噬菌体卫星参与构成了“细菌-噬菌体-卫星”三方军备竞赛的动态平衡。噬菌体卫星是依赖于辅助噬菌体进行复制和传播的移动遗传元件。如金黄色葡萄球菌的PICI在被辅助噬菌体感染后激活,通过劫持噬菌体包装机制包装自身DNA,干扰正常噬菌体产生,并实现在不同宿主间的水平转移^[83]。这一过程不仅保护了当前宿主菌,也促进了卫星的传播,形成了一种“劫持-防御-传播”的策略。霍乱弧菌的噬菌体诱导染色体岛样元件是一种已知的噬菌体卫星,可以抑制强毒性噬菌体ICP1的感染,这一抑制过程伴随着卫星向邻近细胞的自我复制和转移^[84]。同样,溶原性噬菌体本身也是可转移的防御载体。其自身基因组整合进宿主染色体,与宿主共生,保护宿主实则也是维持自己的生存^[79]。噬菌体编码的蛋白BstA,由于抗BstA元件赋予的自我免疫机制,编码BstA的原噬菌体不会被BstA抑制^[79]。与其他细菌编码的防御系统相比,这种新系统具有选择性防御的功能,可以帮助宿主在没有BstA标签的情况下防御噬菌体。溶原性噬菌体也编码多种防御系统,包括R-M或Abi系统。然而,有一类新发现的系统可以被认为是对抗噬菌体的第二道防线。在限制性修饰系统的研究中发现了编码Ocr蛋白的噬菌体,它可以有效地克服防御效应^[85]。综上所述,从可转移的防御系统到噬菌体卫星与原噬菌体,细菌利用一个动态且可共享的“武器库”来对抗噬菌体。而噬菌体则通过不断进化反防御机制予以回击。这种多层次、可移动的防御策略,以及随之而来的协同进化军备竞赛,共同确保了微生物群落中既无绝对的胜利者,也无永恒的和平,从而维持了复杂的生态平衡。

6 细菌抗噬菌体防御的代价

在细菌与噬菌体的长期进化军备竞赛中,细菌演化

出了涵盖CRISPR-Cas、R-M、Abi系统等在内的多元化防御机制。这些系统虽能有效抵御噬菌体入侵以保障种群存续,但同时也会引发一系列生理代谢、生态适应及进化层面的代价。细菌抗噬菌体防御的核心代价体现在能量代谢的高度消耗与自身毒性风险。防御系统的持续表达与维持需要占用大量核心代谢资源,例如R-M系统中MTase的合成、CRISPR-Cas系统中Cas蛋白的表达及crRNA的加工过程,都会显著消耗细菌的ATP和氨基酸储备,导致其在无噬菌体压力的环境中生长速率显著下降^[86-87]。最新研究发现,防御系统的表达水平与保护范围及自身毒性之间存在严格的权衡关系:提高GabiJa等系统的表达量可显著拓宽其防御谱,通过突破噬菌体的规避和中和策略增强保护效果,但同时也会引发自免疫毒性,导致细胞生长抑制^[88]。此外,Abi系统的非特异性激活可能导致无辜细胞的程序性死亡,CRISPR-Cas系统的脱靶切割则可能造成自身基因组损伤,这些自身毒性风险进一步加剧了细菌的生存压力^[89-90]。抗噬菌体系统还通过限制基因交流与降低环境适应性影响细菌的进化潜力。R-M和CRISPR-Cas系统在识别外源噬菌体核酸的同时,会阻碍有益质粒的摄取和水平基因转移,降低细菌获取抗生素抗性基因、毒力因子等适应性性状的概率^[86]。携带高活性限制酶的沙门氏菌菌株获得耐多药质粒的效率仅为无限制系统菌株的10%~30%,而CRISPR-Cas系统对水平基因转移的抑制的还可能导致细菌在复杂环境中的适应性下降^[91]。长期依赖单一防御机制会使细菌对新型噬菌体的敏感性增加,当噬菌体通过基因突变产生抗防御能力时,依赖传统防御系统的细菌种群易发生防御失效^[88,92]。此外,部分防御机制需通过牺牲个体存活来保障群体利益,如Thoeris系统通过消耗关键代谢物质NAD⁺诱导感染细胞死亡,这种“利他性自杀”虽能阻止噬菌体扩散,但会导致局部种群数量下降,在低种群密度环境中可能影响物种延续^[93]。

细菌抗噬菌体防御的代价为解决当前抗菌耐药危机提供了重要启示。防御系统的代谢负担与自身毒性为噬菌体疗法的优化提供了新方向。通过人工改造噬菌体以规避细菌防御系统,或利用防御系统的表达依赖性毒性设计靶向策略,可在不施加强烈选择压力的情况下精准清除致病菌^[88,94]。例如,针对防御系统的自免疫特性,可筛选能诱导防御系统过度表达的小分子化合物,通过增强其自身毒性实现对致病菌的特异性杀伤。此外,基于防御系统的权衡关系可开发新型干预技术,如利用抗CRISPR蛋白抑制细菌防御系统活性,再联合噬菌体或抗生素实现协同杀菌^[86,95]。在合成生物学领域,解析防御系

统的表达调控机制有助于优化基因编辑工具,如改造 CRISPR-Cas 系统以降低脱靶效应和代谢消耗,提升其在基因组编辑中的安全性与有效性^[95]。

细菌进化产生了多种策略来缓解防御代价,如通过 QS 调控防御系统的表达水平,在噬菌体威胁较高时增强表达,而在无威胁时降低表达以减少代谢消耗^[96]。同时,多种防御系统的共存可通过功能互补实现广谱防御,避免单一系统高表达带来的巨大代价,这种策略被认为是细菌应对防御权衡的重要进化适应^[88, 97]。细菌抗噬菌体防御的代价是其在长期进化中形成的适应性权衡,深刻反映了微生物生存策略的复杂性。

7 总结与展望

本综述揭示,细菌通过部署靶向感染不同阶段的、多样化的抗噬菌体系统,并非进行简单的“单兵作战”,而是极有可能构建高效的“纵深防御”体系。系统间可能存在复杂的协同、冗余甚至交叉调控关系。这一认识对噬菌体疗法,特别是旨在长期抑制细菌的长效型噬菌体鸡尾酒制剂,提出了根本性的挑战。它意味着,传统的一种细菌对应一种噬菌体的简单思维必须被摒弃,未来的疗法设计必须将细菌防御系统作为一个动态的、整体的网络来评估和应对,否则极易引发因防御系统协同作用而导致的治疗失败。未来研究不应孤立看待某一种抗噬菌体系统,而应着重于揭示多种防御系统在细菌体内如何形成网络、协同作战的机制,这对于预测和克服噬菌体治疗中的细菌耐药性至关重要。在这一过程中,那些天然携带或通过基因工程引入的“抗-防御”噬菌体,无疑是最具应用前景的武器。我们预见,构建一个覆盖各类重要病原菌的、包含多种“抗-防御”机制的噬菌体武器库,并建立快速匹配病原体防御谱与特效噬菌体的临床路径,将是推动噬菌体治疗走向临床的核心任务。基于对特定病原体全部抗性机制的深入了解,未来有望开发出高度个性化的噬菌体鸡尾酒疗法。同时,在临床应用层面,如何快速鉴定细菌防御系统并匹配有效噬菌体是实现这一愿景的主要技术瓶颈。未来研究不仅满足于对新发现防御系统的基因鉴定,更需利用结构生物学、生物化学等手段阐明其精确的分子机制,这是设计干预策略的基石。重点揭示在单一细菌细胞内及多菌种群体环境中,不同防御系统如何形成调控网络,以及这种网络如何影响细菌的适应性与进化轨迹。系统性地调查重要临床病原体中抗噬菌体防御系统的分布图谱,评估其介导临床治疗失败的潜在风险。这些基础研究的突破,将直接催生颠覆性的抗菌策略。例如,设计可规避特定防御系统的工程

化噬菌体,改造噬菌体以避免被关键防御系统识别。开发小分子抑制剂,特异性钝化核心防御系统(如 Anti-CRISPR 蛋白的应用),与噬菌体“协同作战”,化“耐药菌”为“敏感菌”、或借鉴细菌防御系统(如 CRISPR-Cas, Thoeris)的原理,将其改造为针对病原菌的特异性基因编辑工具或感应杀伤系统。综上所述,对细菌与噬菌体相互作用,特别是抗噬菌体防御机制的持续研究,具有深远意义。该领域不仅为理解微生物共进化规律提供了窗口,也为应对抗生素耐药性提供了新的理论基础。更重要的是,这些天然防御机制本身已成为一系列革命性生物技术(如基因编辑)的源头。因此,对该领域的深入探索,将持续为基础生物学发展和新型抗菌策略的开发提供关键动力。

* * *

作者贡献声明 李柔负责数据审编、初稿写作和审读与编辑写作,万芳负责正式分析和可视化,韦吉霞负责调查研究和初稿写作,温亚锦负责研究方法和软件,贾盼红负责提供资源和验证,林平负责研究项目管理和可视化,刘琳负责论文构思、经费获取和监督指导,吴敏负责论文构思、经费获取和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution LI Rou is responsible for data curation, writing--original draft, and writing--review and editing. WAN Fang is responsible for formal analysis and visualization. WEI Jixia is responsible for investigation and writing--original draft. WEN Yajin is responsible for methodology and software. JIA Panhong is responsible for resources and validation. LIN Ping is responsible for project administration and visualization. LIU Lin is responsible for conceptualization, funding acquisition, and supervision. WU Min is responsible for conceptualization, funding acquisition, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] AGGARWAL R, MAHAJAN P, PANDIYA S, *et al.* Antibiotic resistance: a global crisis, problems and solutions. *Crit Rev Microbiol*, 2024, 50(5): 896-921. doi: 10.1080/1040841x.2024.2313024.
- [2] BIONDO C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*, 2023, 12(1): 116. doi: 10.3390/pathogens12010116.
- [3] KHAN A, RAO T S, JOSHI H M. Phage therapy in the Covid-19 era: advantages over antibiotics. *Curr Res Microb Sci*, 2022, 3: 100115. doi: 10.1016/j.crmicr.2022.100115.
- [4] ZHANG M, ZHANG T, YU M, *et al.* The life cycle transitions of temperate phages: regulating factors and potential ecological implications. *Viruses*, 2022, 14(9): 1904. doi: 10.3390/v14091904.
- [5] SEONG H J, HAN S W, SUL W J. Prokaryotic DNA methylation and its functional roles. *J Microbiol*, 2021, 59(3): 242-248. doi: 10.1007/s12275-

- 021-0674-y.
- [6] HAMPTON H G, WATSON B N J, FINERAN P C. The arms race between bacteria and their phage foes. *Nature*, 2020, 577(7790): 327-336. doi: [10.1038/s41586-019-1894-8](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1894-8).
 - [7] PIEL D, BRUTO M, LABREUCHE Y, *et al.* Phage-host coevolution in natural populations. *Nat Microbiol*, 2022, 7(7): 1075-1086. doi: [10.1038/s41564-022-01157-1](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01157-1).
 - [8] GAO L, ALTAE-TRAN H, BÖHNING F, *et al.* Diverse enzymatic activities mediate antiviral immunity in prokaryotes. *Science*, 2020, 369(6507): 1077-1084. doi: [10.1126/science.aba0372](https://doi.org/10.1126/science.aba0372).
 - [9] VASSALLO C N, DOERING C R, LITTLEHALE M L, *et al.* A functional selection reveals previously undetected anti-phage defence systems in the *E. coli* pangenome. *Nat Microbiol*, 2022, 7(10): 1568-1579. doi: [10.1038/s41564-022-01219-4](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01219-4).
 - [10] HOCHHAUSER D, MILLMAN A, SOREK R. The defense island repertoire of the *Escherichia coli* pan-genome. *PLoS Genet*, 2023, 19(4): e1010694. doi: [10.1371/journal.pgen.1010694](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010694).
 - [11] CURY J, HAUDIQUET M, HERNANDEZ TREJO V, *et al.* Conservation of antiviral systems across domains of life reveals immune genes in humans. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(9): 1594-1607. e5. doi: [10.1016/j.chom.2024.08.002](https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.08.002).
 - [12] MAKAROVA K S, WOLF Y I, SNIR S, *et al.* Defense islands in bacterial and archaeal genomes and prediction of novel defense systems. *J Bacteriol*, 2011, 193(21): 6039-6056. doi: [10.1128/jb.05535-11](https://doi.org/10.1128/jb.05535-11).
 - [13] MILLMAN A, MELAMED S, LEAVITT A, *et al.* An expanded arsenal of immune systems that protect bacteria from phages. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(11): 1556-1569. e5. doi: [10.1016/j.chom.2022.09.017](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.09.017).
 - [14] AL-SHAYEB B, SKOPINTSEV P, SOCZEK K M, *et al.* Diverse virus-encoded CRISPR-Cas systems include streamlined genome editors. *Cell*, 2022, 185(24): 4574-4586. e16. doi: [10.1016/j.cell.2022.10.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.020).
 - [15] BOTELHO J. Defense systems are pervasive across chromosomally integrated mobile genetic elements and are inversely correlated to virulence and antimicrobial resistance. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(9): 4385-4397. doi: [10.1093/nar/gkad282](https://doi.org/10.1093/nar/gkad282).
 - [16] ROUSSET F, DEPARDIEU F, MIELE S, *et al.* Phages and their satellites encode hotspots of antiviral systems. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(5): 740-753. e5. doi: [10.1016/j.chom.2022.02.018](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.018).
 - [17] PINILLA-REDONDO R, RUSSEL J, MAYO-MUÑOZ D, *et al.* CRISPR-Cas systems are widespread accessory elements across bacterial and archaeal plasmids. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(8): 4315-4328. doi: [10.1093/nar/gkab859](https://doi.org/10.1093/nar/gkab859).
 - [18] BERNHEIM A, SOREK R. The pan-immune system of bacteria: antiviral defence as a community resource. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(2): 113-119. doi: [10.1038/s41579-019-0278-2](https://doi.org/10.1038/s41579-019-0278-2).
 - [19] TESSON F, BERNHEIM A. Synergy and regulation of antiphage systems: toward the existence of a bacterial immune system? *Curr Opin Microbiol*, 2023, 71: 102238. doi: [10.1016/j.mib.2022.102238](https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102238).
 - [20] TESSON F, HUITING E, WEI L, *et al.* Exploring the diversity of anti-defense systems across prokaryotes, phages and mobile genetic elements. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(1): gkae1171. doi: [10.1093/nar/gkae1171](https://doi.org/10.1093/nar/gkae1171).
 - [21] PAYNE L J, MEADEN S, MESTRE M R, *et al.* PADLOC: a web server for the identification of antiviral defence systems in microbial genomes. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W541-W550. doi: [10.1093/nar/gkac400](https://doi.org/10.1093/nar/gkac400).
 - [22] XUAN G, LU D, LIN H, *et al.* Outer membrane vesicle production by *Escherichia coli* enhances its defense against phage infection. *Microorganisms*, 2024, 12(9): 1836. doi: [10.3390/microorganisms12091836](https://doi.org/10.3390/microorganisms12091836).
 - [23] GE H, ZHANG K, GU D, *et al.* The *rfbN* gene of *Salmonella Typhimurium* mediates phage adsorption by modulating biosynthesis of lipopolysaccharide. *Microbiol Res*, 2021, 250: 126803. doi: [10.1016/j.micres.2021.126803](https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126803).
 - [24] HAN P, LIN W, FAN H, *et al.* Characterization of phage evolution and phage resistance in drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Virol*, 2024, 98(2): e0124923. doi: [10.1128/jvi.01249-23](https://doi.org/10.1128/jvi.01249-23).
 - [25] LI X, ZHANG C, LI S, *et al.* Quorum sensing positively regulates CPS-dependent autographiviridae phage infection in *Vibrio alginolyticus*. *Appl Environ Microbiol*, 2024, 90(8): e0221023. doi: [10.1128/aem.02210-23](https://doi.org/10.1128/aem.02210-23).
 - [26] ZHOU Y, BAO H, ZHANG H, *et al.* A spontaneous rapZ mutant impairs infectivity of lytic bacteriophage vB_EcoM_JS09 against enterotoxigenic *Escherichia coli*. *mSphere*, 2021, 6(2): e01286-20. doi: [10.1128/mSphere.01286-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.01286-20).
 - [27] XUAN G, DOU Q, KONG J, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* resists phage infection via eavesdropping on indole signaling. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0391122. doi: [10.1128/spectrum.03911-22](https://doi.org/10.1128/spectrum.03911-22).
 - [28] WANG W, LI Y, TANG K, *et al.* Filamentous prophage capsid proteins contribute to superinfection exclusion and phage defence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol*, 2022, 24(9): 4285-4298. doi: [10.1111/1462-2920.15991](https://doi.org/10.1111/1462-2920.15991).
 - [29] EGIDO J E, DEKKER S O, TONER-BARTELDIS C, *et al.* Human complement inhibits myophages against *Pseudomonas aeruginosa*. *Viruses*, 2023, 15(11): 2211. doi: [10.3390/v15112211](https://doi.org/10.3390/v15112211).
 - [30] LEAVITT J C, WOODBURY B M, GILCREASE E B, *et al.* Bacteriophage P22 SieA-mediated superinfection exclusion. *mBio*, 2024, 15(2): e0216923. doi: [10.1128/mbio.02169-23](https://doi.org/10.1128/mbio.02169-23).
 - [31] SHI K, OAKLAND J T, KURNIAWAN F, *et al.* Structural basis of superinfection exclusion by bacteriophage T4 Spackle. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 691. doi: [10.1038/s42003-020-01412-3](https://doi.org/10.1038/s42003-020-01412-3).
 - [32] PENADÉS J R, CHRISTIE G E. The phage-inducible chromosomal islands: a family of highly evolved molecular parasites. *Annu Rev Virol*, 2015, 2(1): 181-201. doi: [10.1146/annurev-virology-031413-085446](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085446).
 - [33] TORMO-MÁS M A, MIR I, SHRESTHA A, *et al.* Moonlighting bacteriophage proteins derepress staphylococcal pathogenicity islands. *Nature*, 2010, 465(7299): 779-782. doi: [10.1038/nature09065](https://doi.org/10.1038/nature09065).
 - [34] HÖR J, WOLF S G, SOREK R. Bacteria conjugate ubiquitin-like proteins to interfere with phage assembly. *Nature*, 2024, 631(8022): 850-856. doi: [10.1038/s41586-024-07616-5](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07616-5).
 - [35] HE L, MIGUEL-ROMERO L, PATKOWSKI J B, *et al.* Tail assembly interference is a common strategy in bacterial antiviral defenses. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7539. doi: [10.1038/s41467-024-51915-4](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51915-4).
 - [36] MENDOZA S D, NIEWEGLOWSKA E S, GOVINDARAJAN S, *et al.* A bacteriophage nucleus-like compartment shields DNA from CRISPR nucleases. *Nature*, 2020, 577(7789): 244-248. doi: [10.1038/s41586-019-1786-y](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1786-y).
 - [37] MALONE L M, WARRING S L, JACKSON S A, *et al.* A jumbo phage that forms a nucleus-like structure evades CRISPR-Cas DNA targeting but is vulnerable to type III RNA-based immunity. *Nat Microbiol*, 2020, 5(1): 48-55. doi: [10.1038/s41564-019-0612-5](https://doi.org/10.1038/s41564-019-0612-5).
 - [38] LI Y, GUAN L, BECHER I, *et al.* Jumbo phage killer immune system targets early infection of nucleus-forming phages. *Cell*, 2025, 188(8): 2127-2140.e21. doi: [10.1016/j.cell.2025.02.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.02.016).
 - [39] ROBERTS R J, VINCZE T, POSFAI J, *et al.* REBASE: a database for DNA restriction and modification: enzymes, genes and genomes. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D629-D630. doi: [10.1093/nar/gkac975](https://doi.org/10.1093/nar/gkac975).
 - [40] ROSTØL J T, MARRAFFINI L. (Ph)ighting phages: how bacteria resist their parasites. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(2): 184-194. doi: [10.1016/j.chom.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.009).
 - [41] TEKLEMARIAM A D, AL-HINDI R R, QADRI I, *et al.* The battle between bacteria and bacteriophages: a conundrum to their immune system. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(2): 381. doi: [10.3390/antibiotics12020381](https://doi.org/10.3390/antibiotics12020381).
 - [42] GOLDFARB T, SBERRO H, WEINSTOCK E, *et al.* BREX is a novel phage

- resistance system widespread in microbial genomes. *Embo J*, 2015, 34(2): 169-183. doi: [10.15252/embj.201489455](https://doi.org/10.15252/embj.201489455).
- [43] OFIR G, MELAMED S, SBERRO H, *et al*. DISARM is a widespread bacterial defence system with broad anti-phage activities. *Nat Microbiol*, 2018, 3(1): 90-98. doi: [10.1038/s41564-017-0051-0](https://doi.org/10.1038/s41564-017-0051-0).
- [44] MAKAROVA K S, WOLF Y I, IRANZO J, *et al*. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(2): 67-83. doi: [10.1038/s41579-019-0299-x](https://doi.org/10.1038/s41579-019-0299-x).
- [45] HILLE F, RICHTER H, WONG S P, *et al*. The biology of CRISPR-Cas: backward and forward. *Cell*, 2018, 172(6): 1239-1259. doi: [10.1016/j.cell.2017.11.032](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.032).
- [46] DORON S, MELAMED S, OFIR G, *et al*. Systematic discovery of antiphage defense systems in the microbial pangenome. *Science*, 2018, 359(6379): eaar4120. doi: [10.1126/science.aar4120](https://doi.org/10.1126/science.aar4120).
- [47] CHENG R, HUANG F, WU H, *et al*. A nucleotide-sensing endonuclease from the Gabija bacterial defense system. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(9): 5216-5229. doi: [10.1093/nar/gkab277](https://doi.org/10.1093/nar/gkab277).
- [48] ANTINE S P, JOHNSON A G, MOONEY S E, *et al*. Structural basis of Gabija anti-phage defence and viral immune evasion. *Nature*, 2024, 625(7994): 360-365. doi: [10.1038/s41586-023-06855-2](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06855-2).
- [49] LI Y, SHEN Z, ZHANG M, *et al*. PtuA and PtuB assemble into an inflammasome-like oligomer for anti-phage defense. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(3): 413-423. doi: [10.1038/s41594-023-01172-8](https://doi.org/10.1038/s41594-023-01172-8).
- [50] LEROUX M, LAUB M T. Toxin-antitoxin systems as phage defense elements. *Annu Rev Microbiol*, 2022, 76: 21-43. doi: [10.1146/annurev-micro-020722-013730](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020722-013730).
- [51] VASSALLO C N, DOERING C R, LAUB M T. Anti-viral defence by an mRNA ADP-ribosyltransferase that blocks translation. *Nature*, 2024, 636(8041): 190-197. doi: [10.1038/s41586-024-08102-8](https://doi.org/10.1038/s41586-024-08102-8).
- [52] GUEGLER C K, LAUB M T. Shutoff of host transcription triggers a toxin-antitoxin system to cleave phage RNA and abort infection. *Mol Cell*, 2021, 81(11): 2361-2373. e9. doi: [10.1016/j.molcel.2021.03.027](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.027).
- [53] KOGA M, OTSUKA Y, LEMIRE S, *et al*. *Escherichia coli* rnlA and rnlB compose a novel toxin-antitoxin system. *Genetics*, 2011, 187(1): 123-130. doi: [10.1534/genetics.110.121798](https://doi.org/10.1534/genetics.110.121798).
- [54] KAUFMANN G. Anticodon nucleases. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25(2): 70-74. doi: [10.1016/s0968-0004\(99\)01525-x](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(99)01525-x).
- [55] ZHANG N, JING X, LIU Y, *et al*. Interfering with retrotransposition by two types of CRISPR effectors: Cas12a and Cas13a. *Cell Discov*, 2020, 6: 30. doi: [10.1038/s41421-020-0164-0](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0164-0).
- [56] DEEP A, GU Y, GAO Y Q, *et al*. The SMC-family Wadjet complex protects bacteria from plasmid transformation by recognition and cleavage of closed-circular DNA. *Mol Cell*, 2022, 82(21): 4145-4159. e7. doi: [10.1016/j.molcel.2022.09.008](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.09.008).
- [57] LIU H W, ROISNÉ-HAMELIN F, BECKERT B, *et al*. DNA-measuring Wadjet SMC ATPases restrict smaller circular plasmids by DNA cleavage. *Mol Cell*, 2022, 82(24): 4727-4740. e6. doi: [10.1016/j.molcel.2022.11.015](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.11.015).
- [58] BARI S M N, CHOU-ZHENG L, HOWELL O, *et al*. A unique mode of nucleic acid immunity performed by a multifunctional bacterial enzyme. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(4): 570-582. e7. doi: [10.1016/j.chom.2022.03.001](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.001).
- [59] TANG D, LIU T, CHEN Y, *et al*. DUF4297 and HerA form abortosome to mediate bacterial immunity against phage infection. *Mol Cell*, 2025, 85(6): 1176-1188.e5. doi: [10.1016/j.molcel.2024.12.010](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.12.010).
- [60] BOBONIS J, MITOSCH K, MATEUS A, *et al*. Bacterial retrons encode phage-defending tripartite toxin-antitoxin systems. *Nature*, 2022, 609(7925): 144-150. doi: [10.1038/s41586-022-05091-4](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05091-4).
- [61] STOKAR-AVIHAIL A, FEDORENKO T, HÖR J, *et al*. Discovery of phage determinants that confer sensitivity to bacterial immune systems. *Cell*, 2023, 186(9): 1863-1876. e16. doi: [10.1016/j.cell.2023.02.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.029).
- [62] PU H, CHEN Y, ZHAO X, *et al*. A toxin-antitoxin system provides phage defense via DNA damage and repair. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3141. doi: [10.1038/s41467-025-58540-9](https://doi.org/10.1038/s41467-025-58540-9).
- [63] LEAVITT A, YIRMIYA E, AMITAI G, *et al*. Viruses inhibit TIR gcADPR signalling to overcome bacterial defence. *Nature*, 2022, 611(7935): 326-331. doi: [10.1038/s41586-022-05375-9](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05375-9).
- [64] GAO L A, WILKINSON M E, STRECKER J, *et al*. Prokaryotic innate immunity through pattern recognition of conserved viral proteins. *Science*, 2022, 377(6607): eabm4096. doi: [10.1126/science.abm4096](https://doi.org/10.1126/science.abm4096).
- [65] WANG Y, TIAN Y, YANG X, *et al*. Filamentation activates bacterial Avs5 antiviral protein. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2408. doi: [10.1038/s41467-025-57732-7](https://doi.org/10.1038/s41467-025-57732-7).
- [66] ZENG Z, HU Z, ZHAO R, *et al*. Base-modified nucleotides mediate immune signaling in bacteria. *Science*, 2025, 388(6745): eads6055. doi: [10.1126/science.ads6055](https://doi.org/10.1126/science.ads6055).
- [67] SHEN Z, LIN Q, YANG X Y, *et al*. Assembly-mediated activation of the SIR2-HerA supramolecular complex for anti-phage defense. *Mol Cell*, 2023, 83(24): 4586-4599.e5. doi: [10.1016/j.molcel.2023.11.007](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.007).
- [68] GARB J, LOPATINA A, BERNHEIM A, *et al*. Multiple phage resistance systems inhibit infection via SIR2-dependent NAD(+) depletion. *Nat Microbiol*, 2022, 7(11): 1849-1856. doi: [10.1038/s41564-022-01207-8](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01207-8).
- [69] KOOPAL B, POTOČNIK A, MUTTE S K, *et al*. Short prokaryotic Argonaute systems trigger cell death upon detection of invading DNA. *Cell*, 2022, 185(9): 1471-1486. e19. doi: [10.1016/j.cell.2022.03.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.012).
- [70] ZAREMBA M, DAKINEVICIENE D, GOLOVINAS E, *et al*. Short prokaryotic Argonautes provide defence against incoming mobile genetic elements through NAD(+) depletion. *Nat Microbiol*, 2022, 7(11): 1857-1869. doi: [10.1038/s41564-022-01239-0](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01239-0).
- [71] BURROUGHS A M, ZHANG D, SCHÄFFER D E, *et al*. Comparative genomic analyses reveal a vast, novel network of nucleotide-centric systems in biological conflicts, immunity and signaling. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(22): 10633-10654. doi: [10.1093/nar/gkv1267](https://doi.org/10.1093/nar/gkv1267).
- [72] HUITING E, CAO X, REN J, *et al*. Bacteriophages inhibit and evade cGAS-like immune function in bacteria. *Cell*, 2023, 186(4): 864-876. e21. doi: [10.1016/j.cell.2022.12.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.041).
- [73] LAU R K, YE Q, BIRKHOLZ E A, *et al*. Structure and mechanism of a cyclic trinucleotide-activated bacterial endonuclease mediating bacteriophage immunity. *Mol Cell*, 2020, 77(4): 723-733. e6. doi: [10.1016/j.molcel.2019.12.010](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.12.010).
- [74] LOWEY B, WHITELEY A T, KESZEI A F A, *et al*. CBASS immunity uses CARF-related effectors to sense 3'-5' and 2'-5'-linked cyclic oligonucleotide signals and protect bacteria from phage infection. *Cell*, 2020, 182(1): 38-49. e17. doi: [10.1016/j.cell.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.019).
- [75] JOHNSON A G, WEIN T, MAYER M L, *et al*. Bacterial gasdermins reveal an ancient mechanism of cell death. *Science*, 2022, 375(6577): 221-225. doi: [10.1126/science.abj8432](https://doi.org/10.1126/science.abj8432).
- [76] TAN J M J, MELAMED S, COFSKY J C, *et al*. A DNA-gated molecular guard controls bacterial Hailong anti-phage defence. *Nature*, 2025, 643(8072): 794-800. doi: [10.1038/s41586-025-09058-z](https://doi.org/10.1038/s41586-025-09058-z).
- [77] TAL N, MILLMAN A, STOKAR-AVIHAIL A, *et al*. Bacteria deplete deoxynucleotides to defend against bacteriophage infection. *Nat Microbiol*, 2022, 7(8): 1200-1209. doi: [10.1038/s41564-022-01158-0](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01158-0).
- [78] LEGAULT K N, HAYS S G, ANGERMEYER A, *et al*. Temporal shifts in antibiotic resistance elements govern phage-pathogen conflicts. *Science*, 2021, 373(6554): eabg2166. doi: [10.1126/science.abg2166](https://doi.org/10.1126/science.abg2166).
- [79] OWEN S V, WENNER N, DULBERGER C L, *et al*. Prophages encode phage-defense systems with cognate self-immunity. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(11): 1620-1633. e8. doi: [10.1016/j.chom.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.09.002).
- [80] BAKKEREN E, GÜL E, HUISMAN J S, *et al*. Impact of horizontal gene transfer on emergence and stability of cooperative virulence in *Salmonella*

- Typhimurium*. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1939. doi: [10.1038/s41467-022-29597-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29597-7).
- [81] MCINNES R S, MCCALLUM G E, LAMBERTE L E, *et al*. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 53: 35-43. doi: [10.1016/j.mib.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.002).
- [82] ZHANG Z, ZHANG Q, WANG T, *et al*. Assessment of global health risk of antibiotic resistance genes. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1553. doi: [10.1038/s41467-022-29283-8](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29283-8).
- [83] FILLOL-SALOM A, MIGUEL-ROMERO L, MARINA A, *et al*. Beyond the CRISPR-Cas safeguard: PICI-encoded innate immune systems protect bacteria from bacteriophage predation. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 56: 52-58. doi: [10.1016/j.mib.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.06.002).
- [84] MCKITTERICK A C, HAYS S G, JOHURA F T, *et al*. Viral satellites exploit phage proteins to escape degradation of the bacterial host chromosome. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(4): 504-514. e4. doi: [10.1016/j.chom.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.006).
- [85] ISAEV A, DROBIAZKO A, SIERRO N, *et al*. Phage T7 DNA mimic protein Ocr is a potent inhibitor of BREX defence. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(13): 7601-7602. doi: [10.1093/nar/gkaa510](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa510).
- [86] MAYO-MUÑOZ D, PINILLA-REDONDO R, CAMARA-WILPERT S, *et al*. Inhibitors of bacterial immune systems: discovery, mechanisms and applications. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(4): 237-254. doi: [10.1038/s41576-023-00676-9](https://doi.org/10.1038/s41576-023-00676-9).
- [87] KOONIN E V, MAKAROVA K S. Origins and evolution of CRISPR-Cas systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2019, 374(1772): 20180087. doi: [10.1098/rstb.2018.0087](https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0087).
- [88] AFRAMIAN N, OMER BENDORI S, HEN T, *et al*. Expression level of anti-phage defence systems controls a trade-off between protection range and autoimmunity. *Nat Microbiol*, 2025, 10(8): 1954-1962. doi: [10.1038/s41564-025-02063-y](https://doi.org/10.1038/s41564-025-02063-y).
- [89] LOPATINA A, TAL N, SOREK R. Abortive infection: bacterial suicide as an antiviral immune strategy. *Annu Rev Virol*, 2020, 7(1): 371-384. doi: [10.1146/annurev-virology-011620-040628](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-011620-040628).
- [90] BONDY-DENOMY J, PAWLUK A, MAXWELL K L, *et al*. Bacteriophage genes that inactivate the CRISPR/Cas bacterial immune system. *Nature*, 2013, 493(7432): 429-432. doi: [10.1038/nature11723](https://doi.org/10.1038/nature11723).
- [91] TOUCHON M, BERNHEIM A, ROCHA E P. Genetic and life-history traits associated with the distribution of prophages in bacteria. *ISME J*, 2016, 10(11): 2744-2754. doi: [10.1038/ismej.2016.47](https://doi.org/10.1038/ismej.2016.47).
- [92] WANG X, LEPTIHN S. Defense and anti-defense mechanisms of bacteria and bacteriophages. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(3): 181-196. doi: [10.1631/jzus.B2300101](https://doi.org/10.1631/jzus.B2300101).
- [93] OFIR G, HERBST E, BAROZ M, *et al*. Antiviral activity of bacterial TIR domains via immune signalling molecules. *Nature*, 2021, 600(7887): 116-120. doi: [10.1038/s41586-021-04098-7](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04098-7).
- [94] MEESKE A J, JIA N, CASSEL A K, *et al*. A phage-encoded anti-CRISPR enables complete evasion of type VI-A CRISPR-Cas immunity. *Science*, 2020, 369(6499): 54-59. doi: [10.1126/science.abb6151](https://doi.org/10.1126/science.abb6151).
- [95] KOONIN E V, MAKAROVA K S, ZHANG F. Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. *Curr Opin Microbiol*, 2017, 37: 67-78. doi: [10.1016/j.mib.2017.05.008](https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.05.008).
- [96] SEVERIN G B, RAMLIDEN M S, HAWVER L A, *et al*. Direct activation of a phospholipase by cyclic GMP-AMP in El Tor *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26): E6048-E6055. doi: [10.1073/pnas.1801233115](https://doi.org/10.1073/pnas.1801233115).
- [97] WU Y, GARUSHYANTS S K, Van den HURK A, *et al*. Bacterial defense systems exhibit synergistic anti-phage activity. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(4): 557-572. e6. doi: [10.1016/j.chom.2024.01.015](https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.01.015).

(2025-07-20收稿, 2026-01-09修回)

编辑 吕 熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部
Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*