2026, 66(10): 4773-4790
CSTR: 32112.14.j.AMS.20260219
DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20260219

微生物学报
Acta Microbiologica Sinica
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn

Review 综述

基于核苷酸稳态调控的原核生物抗噬菌体机制研究进展

李国伦，黄勃诚，张丹丹*，甄向凯*

福建师范大学 生命科学学院，福建 福州

李国伦, 黄勃诚, 张丹丹, 甄向凯. 基于核苷酸稳态调控的原核生物抗噬菌体机制研究进展[J]. 微生物学报, 2026, 66(10): 4773-4790.
LI Guolun, HUANG Bocheng, ZHANG Dandan, ZHEN Xiangkai. Research progress in prokaryotic antiphage mechanisms based on nucleotide homeostasis regulation[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2026, 66(10): 4773-4790.

摘　要：细菌与噬菌体之间的“军备竞赛”驱动了多种抗噬菌体防御系统的演化。近年来，一系列以核苷酸为核心的防御机制被相继发现，揭示了作为生命代谢基本分子的核苷酸也是细菌免疫系统中的关键信号载体、效应底物和毒性武器。本文根据防御机制与核苷酸的相互作用方式系统综述了7种代表性抗噬菌体系统，并将其归纳为三大类别：(1)作为信号分子发挥功能的系统[如基于环状寡核苷酸的抗噬菌体信号系统(cyclic oligonucleotide-based antiphage signaling system, CBASS)、抗噬菌体抗性嘧啶环化酶系统(pyrimidine cyclase system for antiphage resistance, Pycsar)、Panoptes系统]，它们通过核苷酸环化酶合成环状寡核苷酸第二信使，激活下游效应蛋白引发流产感染；(2)核苷酸耗竭引起宿主流产感染的系统[如脱氧胞苷三磷酸脱氨酶(deoxycytidine triphosphate deaminase, dCTP deaminase)及脱氧鸟苷三磷酸酶(deoxyguanosine triphosphatase, dGTPase)、Nezha系统]，通过特异性水解或修饰三磷酸脱氧核糖核苷(deoxyribonucleoside triphosphate, dNTPs)或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+)，导致核苷酸失衡与能量危机，阻滞噬菌体复制；(3)核苷酸异常转化介导的系统[如基于RNA腺苷脱氨酶的限制系统(restriction by an adenosine deaminase acting on RNA, RADAR)、三型CRISPR-Cas关联脱氨酶(type III CRISPR-Cas-associated deaminase, CAAD)]，通过将正常核苷酸转化为具有毒性的类似物[如肌苷三磷酸(inosine triphosphate, ITP)、脱氧肌苷三磷酸(deoxyinosine triphosphate, dITP)]，有毒的代谢物诱导流产感染。本文重点阐述了各系统的核心组分、蛋白结构特征、组装机制及抗噬菌体调控策略，并探讨了噬菌体针对上述系统的逃逸机制。综合表明，核苷酸稳态调控已成为细菌免疫的核心策略之一，对这些系统的深入研究不仅有助于揭示原核生物与噬菌体共进化的分子基

资助项目：国家自然科学基金(82570035)；福建省自然科学基金(2025J01638)
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82570035) and the Fujian Provincial Natural Science Foundation (2025J01638).
*Corresponding authors. E-mail: ZHANG Dandan, zhangdandan@fjnu.edu.cn; ZHEN Xiangkai, zhenxk@fjnu.edu.cn
Received: 2026-03-13; Accepted: 2026-04-11; Published online: 2026-05-06

础，也为开发新型抗菌策略和合成生物学元件提供了重要启示。

关键词：核苷酸池；抗噬菌体防御；流产感染；环状核苷酸；核苷酸耗竭；核苷酸脱氨

Research progress in prokaryotic antiphage mechanisms based on nucleotide homeostasis regulation

LI Guolun, HUANG Bocheng, ZHANG Dandan*, ZHEN Xiangkai*

College of Life Science, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian, China

Abstract: The arms race between bacteria and phages has driven the evolution of diverse antiphage defense systems. In recent years, a series of defense mechanisms targeting the nucleotide pool have been discovered, revealing that nucleotides are not only fundamental molecules for metabolism but also serve as key signaling carriers, effector substrates, and toxic weapons in bacterial immunity. According to the interaction modes between defense mechanisms and the nucleotide pool, this review systematically summarizes seven representative antiphage systems and categorizes them into three major classes: (1) Systems mediated by nucleotide cyclization into signaling molecules [e.g., cyclic oligonucleotide-based antiphage signaling system (CBASS), pyrimidine cyclase system for antiphage resistance (Pycsar), and Panoptes], which utilize nucleotidyltransferases to synthesize cyclic oligonucleotide second messengers that activate downstream effector proteins, leading to abortive infection; (2) Systems mediated by nucleotide depletion [e.g., deoxycytidine triphosphate (dCTP) deaminase, deoxyguanosine triphosphatase (dGTPase), and Nezha], which specifically hydrolyze or modify dNTPs or NAD^+, resulting in a nucleotide pool imbalance and an energy crisis that block phage replication; (3) Systems mediated by aberrant nucleotide conversion [e.g., restriction by an adenosine deaminase acting on RNA (RADAR) and type III CRISPR-Cas-associated deaminase (CAAD)], which convert canonical nucleotides into toxic analogs [e.g., inosine triphosphate (ITP) and deoxyinosine triphosphate (dITP)], poisoning the nucleotide pool and inducing abortive infection. This review focuses on the core components, protein structural features, assembly mechanisms, and antiphage regulatory strategies of each category of system and discusses the escape mechanisms evolved by phages against these systems. In summary, the regulation of nucleotide pool homeostasis has emerged as a core strategy in bacterial immunity. In-depth investigation of these systems not only helps elucidate the molecular basis of prokaryote-phage co-evolution but also provides important insights for developing novel antimicrobial strategies and tools in synthetic biology.

Keywords: nucleotide pool; antiphage defense; abortive infection; cyclic nucleotide; nucleotide depletion; nucleotide deamination

细菌、古菌与噬菌体之间的“军备竞赛”被认为是自然界中最为广泛且持久的演化驱动力之一，为抵御噬菌体的持续侵染，细菌与古菌演化出了多种多样的抗噬菌体防御系统[1-2]。根

✉ actamicro@im.ac.cn, ☏ 010-64807516

据作用方式，这些系统可分为非流产感染与流产感染两大类。非流产感染型系统，如限制性修饰(restriction-modification, RM)系统和成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白(clustered regularly interspaced short palindromic repeats and CRISPR-associated proteins, CRISPR-Cas)系统，通过特异性识别并降解外源遗传物质来实现防御[3-4]。流产感染型系统则通过触发受感染细胞的程序性死亡或生长停滞来阻断噬菌体传播，常见的如 Thoeris、抗噬菌体信号系统(cyclic oligonucleotide-based antiphage signaling system, CBASS)和抗噬菌体抗性嘧啶环化酶系统(pyrimidine cyclase system for antiphage resistance, Pycsar)等系统，它们通过识别噬菌体入侵信号产生特定的第二信使，进而激活执行细胞自杀的效应蛋白[5-11]。近年来发现，通过靶向宿主的核苷酸最终引起宿主的流产感染是抵御噬菌体感染的重要策略之一。本文根据防御机制是否通过消耗或扰动宿主核苷酸来实现免疫效应进行分类，重点总结了目前报道的 7 种与核苷酸稳态调控相关的抗噬菌体系统的作用机制[12]。

1 细菌核苷酸的稳态组成及其抗噬菌体防御功能

细菌体内核苷酸处于动态平衡，作为核酸的基本组成单元，包括作为 RNA 合成原料的三磷酸核糖核苷[ribonucleoside triphosphate (NTPs)，如 ATP、GTP、UTP、CTP]，以及作为 DNA 合成前体的三磷酸脱氧核糖核苷[deoxyribonucleoside triphosphate (dNTPs)，如 dATP、dGTP、dCTP、dTTP]，还包含一系列核苷酸衍生物，如作为经典辅酶和信号分子的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+)及其代谢产物二磷酸腺苷核糖(adenosine diphosphate ribose, ADPR)等[13]。在已报道的原核抗噬菌体系统中核苷酸代谢成为原核生物抗噬菌体系统发挥功能的核心[14]。

近年来，一系列基于宿主核苷酸代谢与稳态调控的新型抗噬菌体机制被相继发现[15]，当噬菌体入侵细菌时细菌体内核苷酸稳态随之受到剧烈扰动，进而转化为启动自身防御的预警信号[16]。上述系统共同构成了一个以核苷酸为核心的防御网络。根据其核心作用机制可将其归纳为三大类别(表 1)。(1)核苷酸作为信号分子的抗噬菌体系统(如 CBASS、Pycsar、Panoptes 等)。此类系统通过合成多种形式的环状核苷酸，作为信号分子，激活下游的效应蛋白，诱导细菌发生流产感染，从而保护细菌群体[14]。(2)耗竭核苷酸的抗噬菌体系统[如 Nezha、脱氧鸟苷三磷酸酶(deoxyguanosine triphosphatase, dGTPase)、脱氧胞苷三磷酸脱氨酶(deoxycytidine triphosphate deaminase, dCTP deaminase)等]。在此类系统核苷酸直接被消耗，使细菌因缺乏无法完成复制等生命历程，因而能够抗击噬菌体入侵[21,26-27]。(3)催化核苷酸转化为核苷酸衍生物介导的抗噬菌体系统[如基于 RNA 腺苷脱氨酶的限制系统(restriction by an adenosine deaminase acting on RNA, RADAR)、三型 CRISPR-Cas 关联脱氨酶(type III CRISPR-Cas-associated deaminase, CAAD)等]。此类系统将核苷酸转化为对细菌有毒的核苷酸衍生物[如肌苷三磷酸(inosine triphosphate, ITP)、脱氧肌苷三磷酸(deoxyinosine triphosphate, dITP)][23]。这类物质会被噬菌体或细菌自身错误利用，干扰 DNA 或 RNA 合成，最终通过流产感染方式保护细菌群体[24,28]。近年来，关于核苷酸在细菌免疫系统中核心作用的研究不断涌现，表明细菌通过操纵体内核苷酸是其免疫防御的重要策略。

2 核苷酸作为信号分子介导的抗噬菌体系统

在核苷酸作为信号分子介导的抗噬菌体防御系统中，噬菌体入侵后细菌通过特定的核苷

表1　基于核苷酸稳态调控的3类抗噬菌体防御系统特征比较

Table 1　Comparison of three classes of antiphage defense systems based on nucleotide homeostasis regulation

Category	Representative system	Core components	Key nucleotide changes	Core role of nucleotides	References
Nucleotides as signaling molecules	CBASS	CD-Ntase (cGAS/DncV-like nucleotidyltransferase), effector	ATP/GTP/UTP/CTP→cOA (cyclic oligonucleotides, e.g., 3′3′-cGAMP, 3′3′3′-cAMP-AMP-AMP)	Cyclic oligonucleotides act as second messengers, binding to effectors to activate membrane perforation, NADase, or nuclease activities	[17-18]
	Pycsar	PycC (pyrimidine cyclase), PycE (pyrimidine cyclase effector)	UTP/CTP→cUMP/cCMP	cUMP/cCMP activate PycE to exert NADase and membrane-disrupting functions	[19]
	Panoptes	OptS (nucleotide second-messenger synthase), OptE (nucleotide-binding effector protein)	ATP/GTP/UTP→cyclic dinucleotides (e.g., 2′,3′-c-di-AMP, 3′,2′-cGAMP)	Cyclic dinucleotides suppress OptE; their sequestration by phage Acb2 relieves this inhibition, activating OptE and triggering membrane damage	[20]
Nucleotide depletion	dCTP deaminase/ dGTPase	dCTP deaminase, dGTPase	dCTP→dUTP, dGTP→dG	dCTP and dGTP are consumed *via* deamination and hydrolysis, respectively, depleting two key dNTPs from the host nucleotide pool	[21]
	Nezha	Sir2 (NADase), HerA (RecA-like ATPase)	NAD^+→ADPR+NAM, ATP→ADP+Pi	The NADase activity of Sir2 and the ATPase activity of HerA function synergistically, eliminating phage genomes through NAD^+ depletion and ATP-dependent DNA unwinding	[22]
Aberrant nucleotide conversion	RADAR	RdrA (AAA+ATPase), RdrB (adenosine deaminase)	ATP/dATP→ITP/dITP	RdrB utilizes its adenosine deaminase activity to convert ATP/dATP into toxic ITP/dITP, which are misincorporated into DNA/RNA, disrupting genetic information transfer	[23-24]
	Type III CRISPR-Cas-associated deaminase	CAAD	ATP/dATP→ITP/dITP	Cyclic oligoadenylates (cA_4, cA_6) activate CAAD, which converts ATP/dATP into ITP/dITP, poisoning the nucleotide pool	[25]

酸环化酶将细胞内的常规核苷酸(如 ATP、GTP、UTP、CTP 或 NAD^+等)反应为环状寡核苷酸信号分子(包括环状单核苷酸、环状二核苷酸、环状三核苷酸等)[26]。这些环状核苷酸作为第二信使，通过结合下游效应蛋白的感应结构域[如 CRISPR 相关 Rossmann 折叠结构域，(CRISPR-associated Rossmann fold, CARF)、SMODS-associated and fused to various effector domains (SAVED)等]解除其自抑制状态，激活效应蛋白的毒力功能；被激活的效应蛋白可通过破坏细

胞膜完整性、降解 NAD^+、水解磷脂或切割核酸等方式最终触发流产感染，使被感染细胞死亡，从而保护细菌群体[27]。根据环化酶类型、信号分子特征及效应蛋白差异，目前已被鉴定的该类系统主要包括 CBASS、Pycsar 和 Panoptes 系统等。

2.1 CBASS 系统

2.1.1 CBASS 系统的组成

CBASS 是一类基于环状寡核苷酸的抗噬菌体信号系统，广泛存在于原核生物中[26]。CBASS 系统最初是通过发现霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)中的寡核苷酸环化酶与人类环状 GMP-AMP 合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)属于结构同源物而被鉴定出来的[29]。CBASS 系统主要由 2 个核心组分构成(图 1A)：(1)寡核苷酸环化酶(cGAS/DncV-like nucleotidyltransferase, CD-NTase)，该酶能够在感知噬菌体入侵后将单核苷酸环化为寡核苷酸信号分子(3′3′-cGMP-AMP、3′3′3′-cAMP-AMP-AMP 等)，从而传递噬菌体入侵信号；(2)效应蛋白，该类蛋白能够接受环状寡核苷酸信号分子并被激活，对细胞产生毒害作用[23]。此外，在不同类型的 CBASS 系统中还存在具有调控作用的辅助蛋白，能对 CBASS 系统进行高效调节[30]。

根据组成差异，目前已被鉴定的 CBASS 系统可分为 4 种类型：(1) I型 CBASS，结构最为简单，仅包含上述 2 个核心组分[30]；(2) II型 CBASS，除 2 个核心组分外，还包含 2 个与真核经典泛素化途径相关的结构域蛋白，参与系统调控[31-32]；(3) III型 CBASS，由含有 HORMA (Hop1、Rev7、Mad2)结构域和甲状腺激素受体相互作用蛋白 13 (thyroid hormone receptor interacting protein 13, TRIP13)结构域的辅助蛋白以及 2 个核心组分共同构成[33]；(4) IV型 CBASS，由 2 个核心组分以及含有核苷酸修饰结构域的辅助蛋白组成。尽管不同类型的 CBASS 系统已被充分发现，但其中许多辅助蛋白的具体调控机制尚未被完全阐明[34-35]。

2.1.2 CBASS 系统相关蛋白的结构特征及核苷酸信号分子的生成

寡核苷酸环化酶作为 CBASS 系统的核心组分，含有 Pol-β 样核苷酸转移酶折叠结构；该核苷酸转移酶折叠形成的笼状结构主要由 N 端的长棘状螺旋以及 C 端的 α 螺旋共同构成，笼状结构内部存在能够催化核苷酸信号分子生成的酶活口袋，以维持其 NTase 核心功能[18]。在 CD-NTase 的背面存在一个 α 螺旋区域，该区域被认为参配体结合，进而调控 CD-NTase 的酶活性[36]。例如，在霍乱弧菌寡核苷酸环化酶(dinucleotide cyclase in *Vibrio*, DncV)与叶酸类似物的复合物结构中，DncV 的 C 端存在一个特殊的变构口袋，该口袋可通过结合叶酸代谢的中间产物二氢叶酸，进而使 DncV 催化结构域处的 α5 螺旋发生 12°旋转，这种构象改变会导致酶活性丧失[37]。此外，CD-Ntase 的活性依赖于金属离子，其酶活中心存在金属离子结合区域，协助供体和受体核苷酸的定位以及反应中间体的稳定[37]。在 CD-NTase 的酶活口袋中受体核苷酸与供体核苷酸分别结合于相应位点，受体核苷酸的 2′和 3′羟基经过去质子化后对供体核苷酸的 α 磷酸基团发起亲核攻击，从而生成环状二核苷酸或环状三核苷酸[18,37-39]。

效应蛋白作为 CBASS 系统的第 2 个核心组分，承担着执行细胞杀伤功能的关键作用。4 类不同的 CBASS 操纵子共同拥有 6 种效应蛋白类型(图 1B)，分别为：(1)含有跨膜螺旋结构域的效应蛋白；(2)核酸酶效应蛋白；(3)含有 TIR 结构域的 NADase 效应蛋白；(4)含有 patatin 样磷脂酶结构域的效应蛋白；(5)磷酸化酶/核苷酶超家族效应蛋白；(6)含有肽酶结构域的效应蛋白[14]。目前已被解析的 CBASS 效应蛋白研究表明，不同的效应蛋白能够通过其感应结构域识别并结合特定的环状寡聚核苷酸，从而从静息

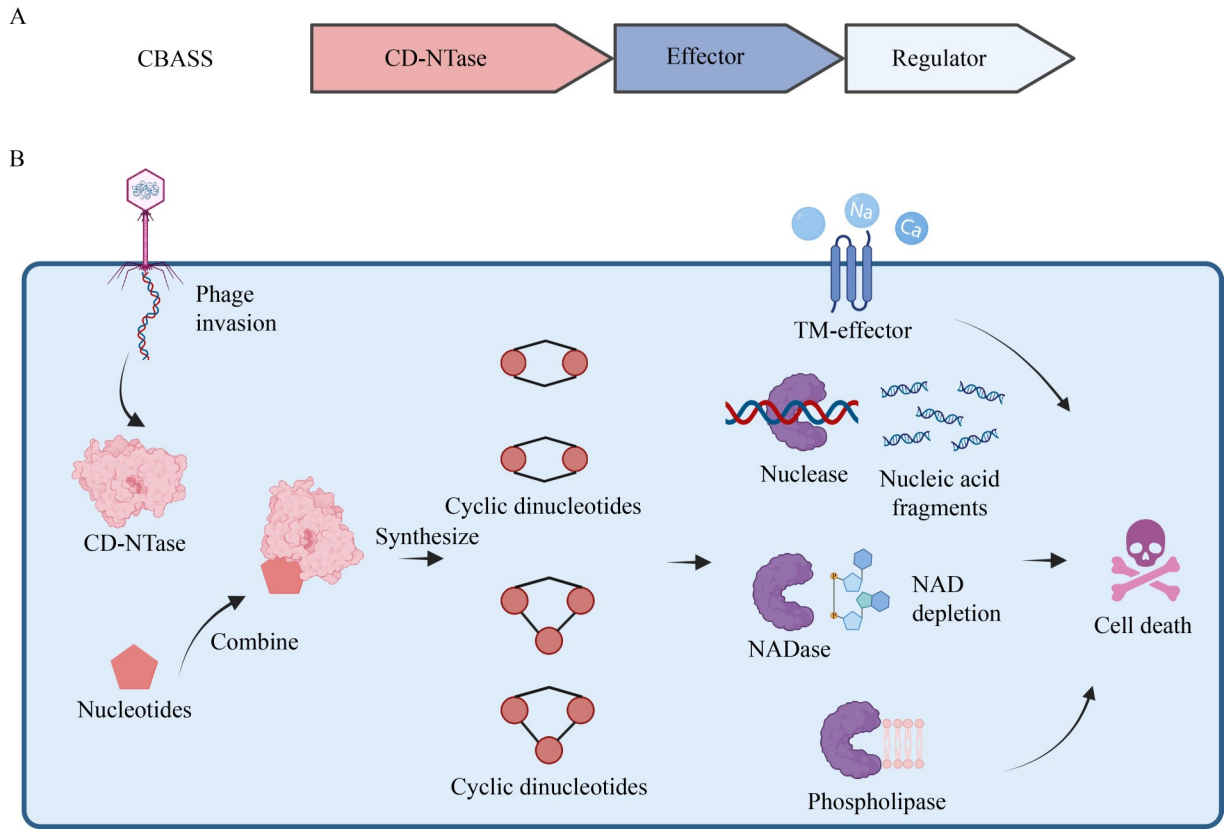


图1　CBASS系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[14]修改)

Figure 1　Antiphage model diagram of the CBASS system (modified from the reference [14]). A: Composition of the CBASS system; B: Molecular mechanism of the CBASS system.

状态转变为活性状态，发挥对细胞的毒害效应[14]。跨膜螺旋效应蛋白 Cap15 的晶体结构显示，当 3′3′-cGAMP 核苷酸第二信使存在时该蛋白从静息状态转变为寡聚化的活性状态，诱导细胞内膜破裂[30]；Cap4 核酸内切酶效应蛋白依赖其 CARF 结构域感知环状寡聚核苷酸，激活其核酸内切酶活性，对细胞内的 DNA 进行非特异性降解[32,40]；含有 TIR 结构域的效应蛋白通过融合 CARF 相关结构域感知信号分子，相邻的 TIR 亚基就会组装成纤维状超分子复合物，获得 NAD^+降解活性[41-43]；大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*) CBASS 系统中的磷脂酶效应蛋白 CapE 在静息状态下以紧密的二聚体形式存在，当 cUMP-AMP 结合于其闭合口袋后 CapE 发生构象变化并形成纤维状超分子复合物，从而打开其酶活中心的底物通道[44]。

2.2　PYCSAR 系统

2.2.1　PYCSAR 系统的组成

Pycsar 是一类广泛存在于数百种细菌基因组中的抗噬菌体系统，常与其他已知防御系统共定位[19]。Pycsar 系统由嘧啶环化酶(pyrimidine cyclase, PycC)和环状单磷酸核苷受体效应蛋白共同组成(图 2A)，其功能依赖于嘧啶环化酶以 UTP 或 CTP 为底物，生成 cUMP 或 cCMP 信号分子，导致细胞内核苷酸发生显著变化，这类信号分子进而激活效应蛋白，通过消耗 NAD^+或破坏细胞膜引发细胞死亡(图 2B)，从而抵抗 T5 等噬菌体的侵染[4]。PycC 虽与腺苷酸环化酶具有序列相似性，但其底物特异性使其仅能合成环状单磷酸嘧啶核苷。Pycsar 系统的效应蛋白由

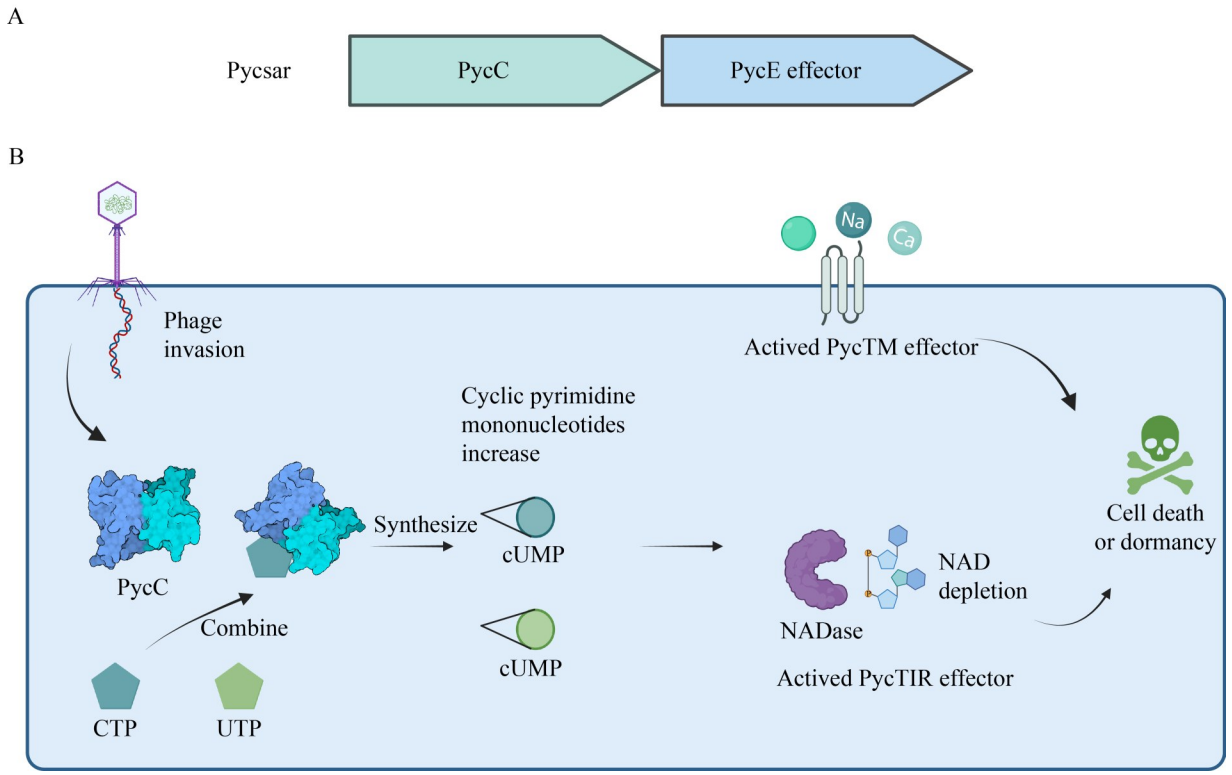


图2 Pycsar系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[19]修改)

Figure 2 Antiphage model diagram of the Pycsar system (modified from the reference [19]). A: Composition of the Pycsar system; B: Molecular mechanism of the Pycsar system.

与其相关联的 *pap* 基因表达，这些基因编码的蛋白分别含有 TIR 结构域或 TM 跨膜结构域，负责执行细胞杀伤功能[14]。Pycsar 系统的核苷酸信号分子与 CBASS 系统的差异表明了核苷酸信号分子具有较高的多样性。

2.2.2 PycC 嘧啶环化酶及效应蛋白的结构特征

来自洋葱伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia cepacia*)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的 PycC 已通过晶体学手段获得结构解析。该类嘧啶环化酶通常以同源二聚体或单链伪异源二聚体的形式存在；在二聚体结构中，一个原聚体提供金属配位残基，而对侧原聚体则构成核苷酸碱基结合口袋[45-46]。该结合口袋中存在多个酪氨酸、苯丙氨酸和精氨酸残基，空间结构较为紧凑，因此能够限制嘌呤碱基的进入，倾向于结合体积较小的胞嘧啶或尿嘧啶核苷酸底物[45]。

嘧啶环化酶 TIR 效应蛋白(pyrimidine cyclase TIR effector protein, PycTIR)和嘧啶环化酶跨膜效应蛋白(pyrimidine cyclase transmembrane effector protein, PycTM)蛋白的 N 端均含有能够特异性识别 cCMP 或 cUMP 信号分子的核苷酸结合结构域，二者的 C 端则存在差异：PycTIR 的 C 端融合了一个 TIR 结构域，而 PycTM 的 C 端则融合了跨膜相关结构域；通过解析 PycTIR-环核苷酸结合结构域(cyclic nucleotide-binding domain, CNBD)-cCMP 复合物结构可知，cUMP 结合于 PycTIR 的 N143 位点后，蛋白 C 端的茎螺旋向配体结合口袋方向发生显著位移，从而促进 PycTIR (CNBD)的二聚化[19,45]。这种激活方式与 CBASS 系统中的效应蛋白类似：效应蛋白在结合特异性环核苷酸信号分子后发生聚合，

从而获得细胞死亡效应功能。这表明不同环核苷酸信号分子对效应蛋白的激活机制具有相似性[45,47]。

2.3 Panoptes 系统

2.3.1 Panoptes 系统组成

Panoptes 抗噬菌体系统能够特异性防御斯特拉波噬菌体科(Straboviridae)家族的噬菌体[20]。Panoptes 系统与 CBASS、Pycsar 等依赖环状核苷酸信号分子的系统具有高度相关性，但其独特之处在于能够通过监测噬菌体的抗防御行为来触发系统启动[14]。

该系统已经在创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)及肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)中被鉴定探究，整个系统由一对保守的双基因操纵子 optSE 组成，分别编码能够将核苷酸合成为环状核苷酸信号分子的 OptS 核苷酸环化酶，以及含有跨膜结构域的 OptE 效应蛋白(图 3A)[20]。在稳态下，Panoptes 系统依靠 OptS 组成性合成的环状二核苷酸信号分子，并抑制 OptE 效应蛋白的毒性，只有当噬菌体感染并编码能够结合环状核苷酸的“海绵蛋白” [如噬菌体抗 CBASS 蛋白 Acb2 (phage anti-CBASS protein 2, Acb2)]时信号分子才会被清除，从而解除对 OptE 效应蛋白的抑制(图 3B)，使其对细胞产生毒害作用，实现防御功能[14,20,46]。

2.3.2 Panoptes 系统的核苷酸环化酶及效应蛋白的结构特征

OptS 是 Panoptes 系统中负责合成环状二核

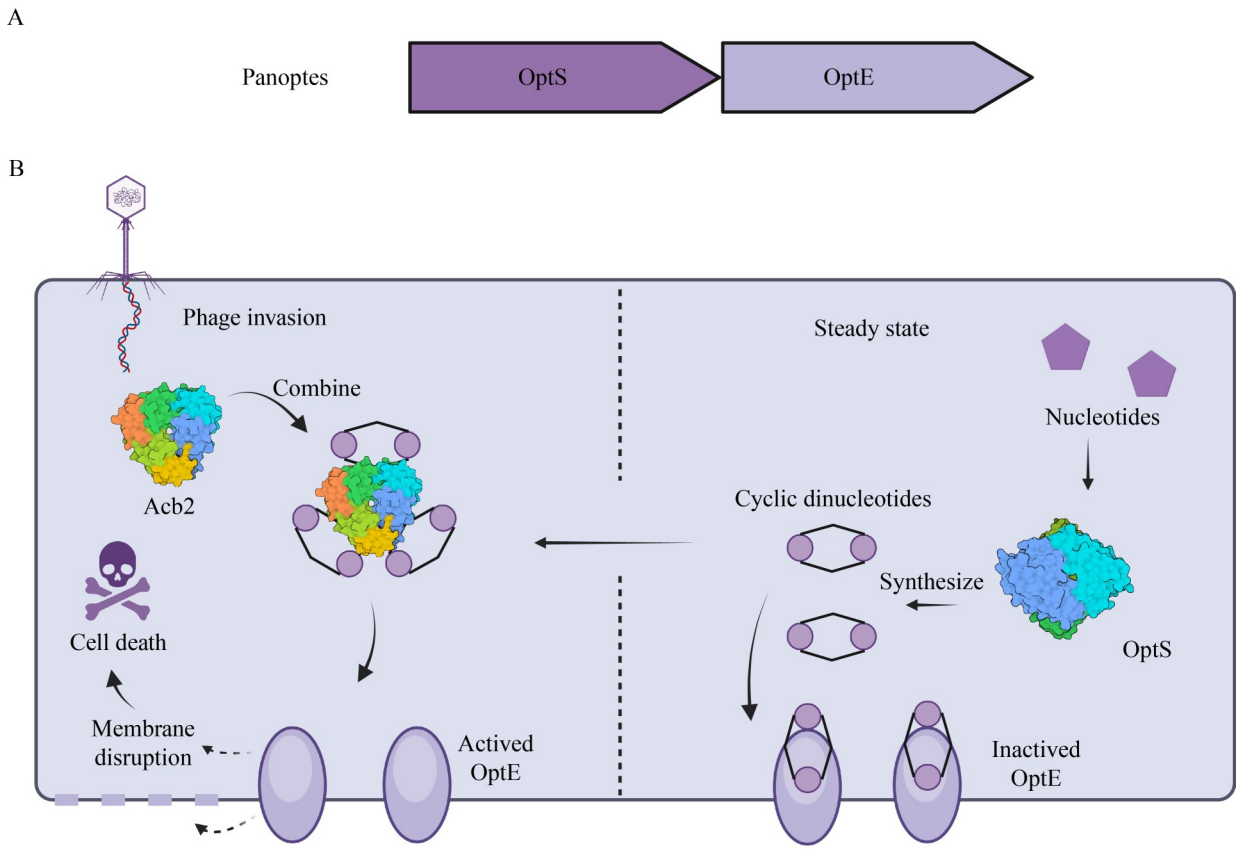


图3 Panoptes系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[20]修改)

Figure 3 Antiphage model diagram of the Panoptes system (modified from the reference [20]). A: Composition of the Panoptes system; B: Molecular mechanism of the Panoptes system.

苷酸信号分子的核苷酸环化酶，含有一个最小型 CRISPR 聚合酶(minimal CRISPR polymerase, mCpol)结构域[48]。通过晶体学手段，肺炎克雷伯菌中的 OptS 蛋白结构已被解析。OptS 以四聚体的形式存在，每个单体包含一个聚合酶掌状结构域折叠，由 4 个主要 α 螺旋环绕 5 股 β 折叠片层及 1 个含有催化位点的环状区域构成[20]。该原聚体结构与 CRISPR-Cas10 蛋白的聚合酶掌状结构域高度保守[20,49]。通过解析 OptS 与 α,β-亚甲基三磷酸腺苷(alpha,beta-methylene adenosine 5′-triphosphate, ApCpp)的复合物结构可知，OptS 合成环状核苷酸信号分子的活性中心关键氨基酸为第 6 位和第 57 位的天冬酰胺，二者共同形成核苷酸的催化和结合口袋。OptS 合成的环状二核苷酸主要包括 2′,3′-c-di-AMP、3′,2′-cGAMP 和 3′,2′-cUAMP 等；于 CRISPR-Cas10 蛋白的主要产物是环状寡聚腺苷酸，结构域的高度保守性决定了 OptS 所合成的环状二核苷酸信号分子都必须至少含有一个腺苷酸[50-51]。

OptE 作为 Panoptes 系统的效应蛋白，由 2 个主要结构域组成：2 个连续的跨膜结构域，以及一个能够特异性识别并结合环状二核苷酸信号分子的 S-2TMβ 结构域[20,48,52]。在稳态条件下，其 S-2TMβ 结构域结合环状二核苷酸信号分子，从而维持抑制状态；只有当环状二核苷酸信号分子被解除后 OptE 才会从抑制态转变为激活态，通过其跨膜结构域对细胞膜造成损伤，以对抗噬菌体入侵[20]。目前，OptE 的具体结构基础尚未被解析，其解除环状二核苷酸信号分子后如何实现构象转变的详细机制仍有待进一步研究。

3 核苷酸耗竭介导的抗噬菌体系统

目前多个抗噬菌体系统通过激活特定的效应酶，主动水解或修饰细胞内的脱氧核苷三磷酸、核糖核苷三磷酸或能量货币 NAD^+，造成细菌核苷酸库发生失衡与耗竭。核苷酸池的耗竭导致噬菌体无法依赖宿主核苷酸池提供 DNA 合成原料和能量来源，而且宿主细胞自身也因能量危机或原料短缺而进入生长停滞状态，最终通过流产感染方式清除噬菌体。

3.1 防御型 dCTP deaminase及 dGTPase 抗噬菌体系统

3.1.1 防御型 dCTP deaminase 及 dGTPase 抗噬菌体系统的组成

由防御型脱氧胞苷三磷酸脱氨酶(dCTP deaminase)和脱氧鸟苷三磷酸酶(dGTPase)共同介导的抗噬菌体系统是近期发现的一类通过耗竭脱氧核苷酸来抵御噬菌体感染的防御机制[21]。这类防御基因广泛分布于假单胞菌门(*Pseudomonadota*)、放线菌门(*Actinomycetota*)和拟杆菌门(*Bacteroidota*)等多个细菌门类的基因组防御岛附近[1]。2 个核心酶在抵御噬菌体过程中发挥关键作用(图 4A)：(1) dCTP deaminase，该类酶在噬菌体感染时能够特异性作用于细菌核苷酸池中的 dCTP，将其脱氨生成 dUTP，dUTP 进一步被细菌内组成型表达的三磷酸脱氧尿苷酶迅速转化为 dUMP[21,53-54]；(2) dGTPase，该类酶在噬菌体感染时能够将细菌核苷酸池中的 dGTP 特异性降解为不含磷酸基团的脱氧鸟苷[21,55]。然而，只有当噬菌体入侵后 dCTP 脱氨酶和 dGTPase 才会被激活耗竭细菌内部的 dCTP 或 dGTP 分子达到防御功能(图 4B)。

3.1.2 防御型 dCTP deaminase 及 dGTPase 的结构特征

通过 AlphaFold 预测的大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*) dCTP 脱氨酶与变异链球菌(*Streptococcus mutans*)嘧啶脱氨酶的结构比对显示，dCTP 脱氨酶由 N 端的激酶结构域和 C 端的脱氨酶结构域共同构成[21]。其中，N 端激酶结构域是防御型 dCTP 脱氨酶所特有的结构特

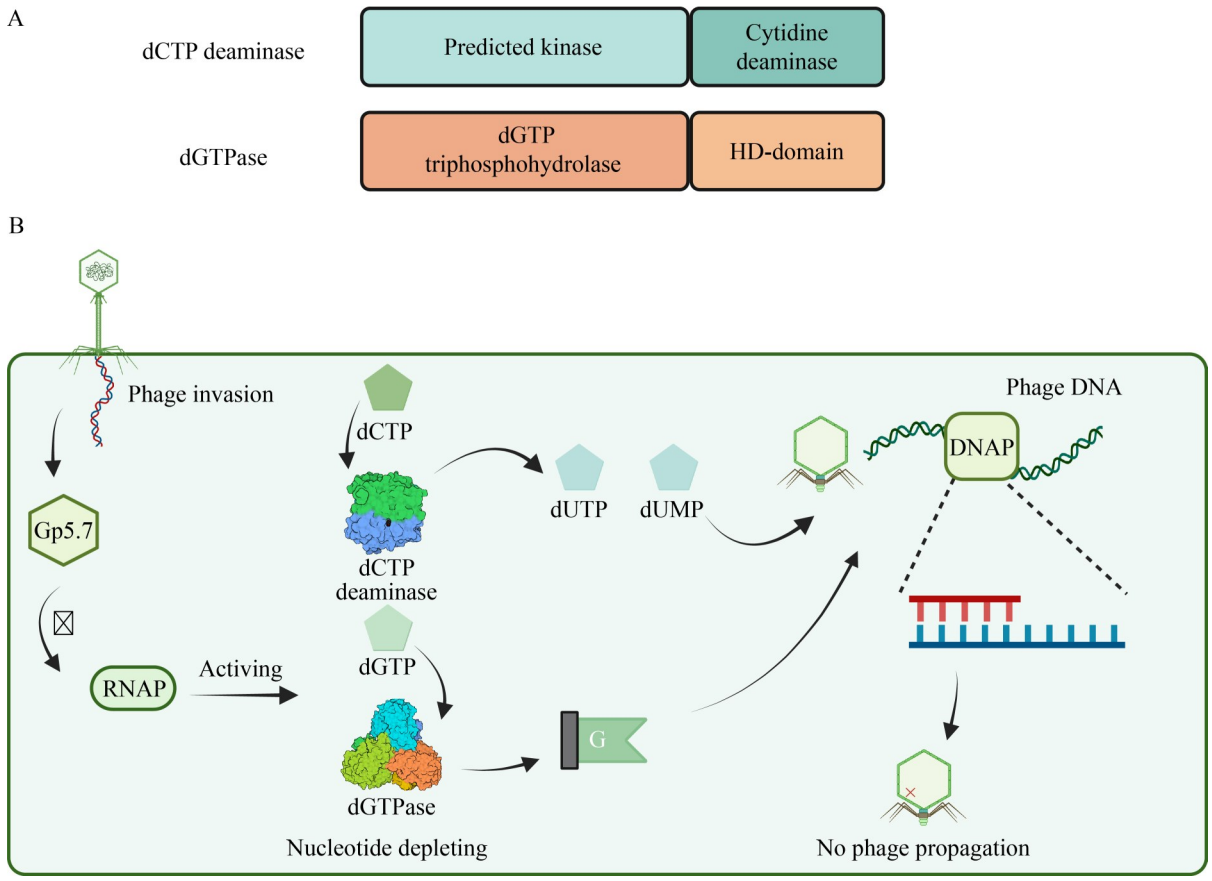


图4　防御型dCTP deaminase和dGTPase系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[21]修改)

Figure 4　Antiphage model diagram of the defense-type dCTP deaminase and dGTPase system (modified from the reference [21]). A: Domain organization of dCTP deaminase and dGTPase; B: Molecular mechanism of defense-type dCTP deaminase and dGTPase in antiphage immunity.

征，该结构域被认为可能参与 dCTP 脱氨酶识别噬菌体感染的过程[54]。脱氨酶结构域中第 370 位和第 410 位的半胱氨酸通过结合锌离子参与脱氨酶的催化反应[21]。

通过 AlphaFold 预测的希瓦氏菌(*Shewanella*) dGTPase 与人类 SAM 结构域和 histidine-aspartate (HD)结构域抗病毒蛋白 1 (sterile alpha motif and histidine-aspartate domain-containing protein 1, SAMHD1)的结构比对表明，二者具有高度同源性，均含有脱氧鸟苷酸水解酶所必需的 HD 基序[21,56]。与 dCTP 脱氨酶类似，dGTPase 的 HD 酶活中心同样需要结合二价金属离子来协助其发挥酶活功能[21]。

3.2　Nezha 系统

3.2.1　Nezha 系统的分子组成及特征

Nezha 系统(也称 Sir2-HerA 系统或 PD-T7-2 系统)广泛分布于金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、大肠埃希氏菌和芽孢杆菌(*Bacillus*)等多种细菌及古菌的防御岛中[57-58]。已有研究证实该系统能够有效抵御 T4、T5 和 T7 噬菌体的侵染[22]。Nezha 系统由 2 个核心组分构成(图 5A): (1) 沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, Sir2)蛋白，该蛋白属于 Sirtuin 家族，是一类 NAD^+依赖性组蛋白去乙酰化酶，在 Nezha 系统中主要依赖其 NAD^+水解酶活性参与抗噬菌体防御[22,58-59]；(2) HerA 蛋白，属于

P-loop ATP 酶超家族的解旋酶，该蛋白在 Nezha 系统中集 ATP 酶活性、解螺旋酶活性及核酸酶活性于一体[26,60]。值得注意的是，HerA 蛋白除与 Sir2 蛋白协同发挥抗噬菌体功能外，还可与 DUF4297 蛋白共同组成 Hailibu 防御系统[61]，这种功能多样性表明 HerA 是一个多功能组件蛋白，能够与多种不同功能蛋白偶联发挥作用。

3.2.2 Nezha 系统的复合物组装及结构特征

通过对已解析的 Sir2、HerA 及 Sir2-HerA 复合物结构进行分析可知，Sir2 具有典型的双叶结构，单独的 Sir2 会形成无 NAD^+水解酶活性的同源二聚体；HerA 则由 N 端 β-桶结构域、中央 RecA 样 ATP 酶结构域以及 C 端螺旋束结构域组成，单独存在的 HerA 会形成无 ATP 酶活性的同源三聚体[26,60]。当 Sir2 和 HerA 同时存在时二者会组装形成约 1 MDa 的十八聚体复合物(图 5B)。在此复合物中，每个 Sir2 同源二聚体被 HerA 固定，同时 HerA 分子在此过程中完成重组，形成六聚体状态[26,60,62]。完成组装后的 Sir2 获得了 NAD^+水解酶活性。NAD^+水解酶活性受到 ATP 水平的调控，当 ATP 水平上升时其活性受到抑制，此时 HerA 通过其 ATP 酶活性水解 ATP，降低 ATP 水平，从而激活 Sir2 的 NAD^+水解酶活性[26]。

4 催化核苷酸异常转化介导的抗噬菌体系统

细菌将内部常规核苷酸(NTPs 或 dNTPs 等)通过脱氨等修饰行为被转化为异常核苷酸(如 ITP、dITP 等)应对噬菌体等外源威胁，在这类系统中异常核苷酸分子直接影响宿主或噬菌体的复制等过程，从而产生防御效应；这一策略的共同特点是核苷酸直接能够作为杀伤细胞的毒性分子[23-24]。现阶段被鉴定的这种类型抗噬

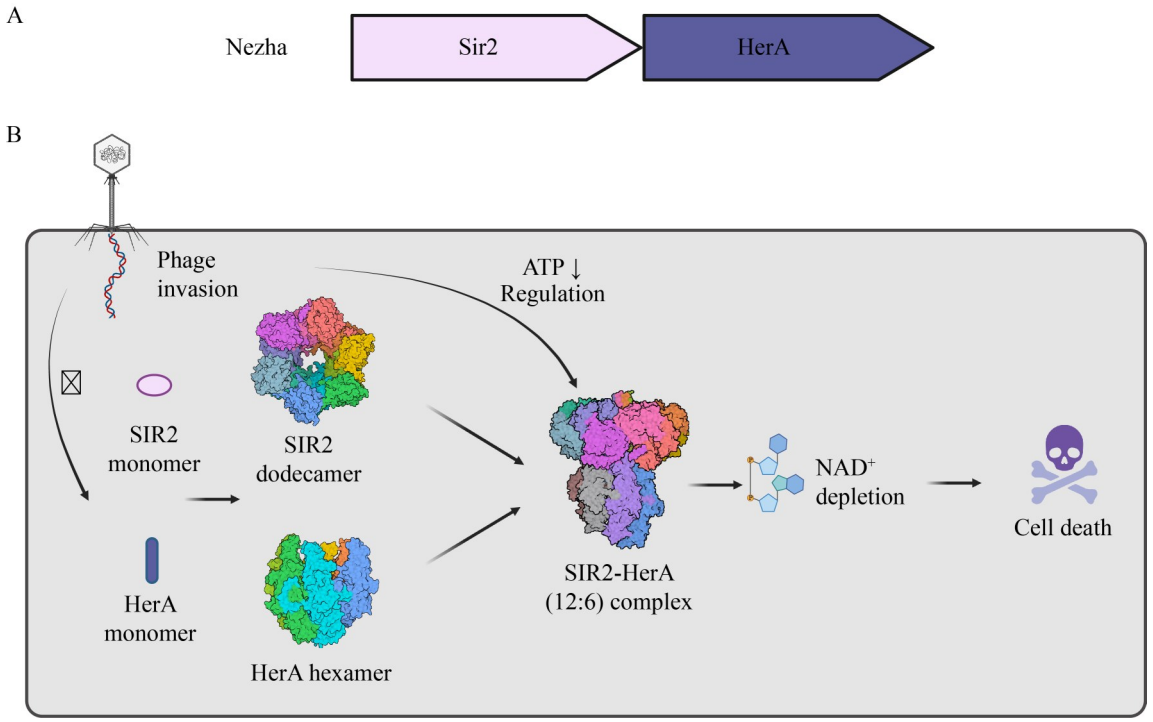


图5 Nezha系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[26]修改)

Figure 5 Antiphage model diagram of the Nezha system (modified from the reference [26]). A: Composition of the Nezha system; B: Molecular mechanism of the Nezha system in antiphage immunity.

菌体有 RADAR 系统和 CAAD 系统等。这种通过毒害细胞核苷酸池来触发免疫效应的机制与动物细胞中利用蝰蛇蛋白酶合成核苷酸类似物以破坏病毒复制的策略极为相似，为理解原核与真核生物免疫机制的进化关联提供了有力证据[63]。

4.1 RADAR

4.1.1 RADAR 系统的组分

RADAR 系统是一类由双蛋白组分构成的核苷酸异常转化介导型细菌防御系统[23-24]。该系统的 2 个核心蛋白分别为(图 6A)：(1) RdrA，属于 AAA+ATP 酶家族，发挥水解 ATP 提供能量的功能，并参与噬菌体的识别[23,64]；(2) RdrB，是腺苷酸脱氨酶家族的一员，能够特异性地将 ATP 或 dATP 脱氨基生成 ITP 或 dITP，进而毒害细菌内核苷酸池[23,65]。RADAR 系统通过二者组装形成 RdrA-B 复合物对 ATP 和 dATP 进行高效脱氨(图 6B)，生成 ITP 和 dITP 肌苷衍生物快速积累，进而毒化了细菌核苷酸池，抑制细菌生长发育。该系统在细菌基因组中较为少见，仅占细菌基因组的 1% 左右，但其分布较为广泛，已在包括假单胞菌门(*Pseudomonadota*)和芽孢杆菌门(*Bacillota*)在内的至少 7 个细菌门、75 个属中被发现[57]。研究证实，大肠埃希氏菌中的 RADAR 系统能够有效防御 T-even 类噬菌体(如 T2、T4、T6)的侵染[23,57]。

4.1.2 RADAR 系统的复合物聚合及酶活特征

RdrA 蛋白包含 2 个结构域，分别为 N 端的 AAA+ATP 酶结构域和 C 端的 α 螺旋结构域。通过冷冻电镜解析的大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*) RdrA 蛋白结构显示，RdrA 蛋白会聚合形成双层环状的七聚体结构，上层为 N 端 ATP 酶结构域，下层为 C 端 α 螺旋结构域；其顶部形成一个 Crown 结构域，负责与 RdrB 的相互作用。该七聚体内部不同亚基之间可形成不同的

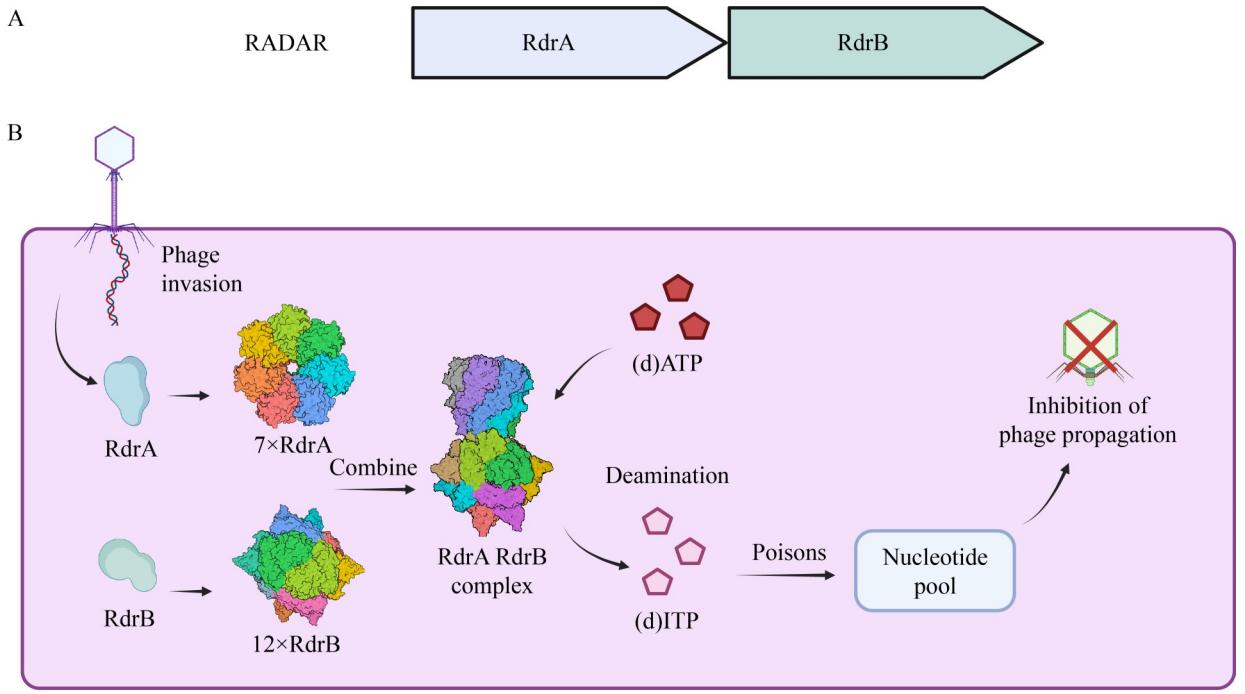


图6 RADAR系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[23]修改)

Figure 6 Antiphage model diagram of the RADAR system (modified from the reference [23]). A: Composition of the RADAR system; B: Molecular mechanism of the RADAR system in antiphage immunity.

断裂界面，并可依靠其 ATP 酶活性通过水解 ATP 来调控七聚体的构象变化[23]。

RdrB 蛋白含有腺苷脱氨酶结构域。来源于大肠埃希氏菌的 RdrB 蛋白冷冻电镜结构表明，RdrB 通过 12 个原聚体组装形成直径约 160 Å 的中空十二聚体壳状结构，这是目前已知的唯一一种具有十二聚体结构的腺苷脱氨酶[23]。

RdrA-RdrB 超分子复合体的冷冻电镜结构显示，RdrB 十二聚体构成该复合体的中心枢纽，最多可容纳 12 个 RdrA 七聚体通过其 Crown 结构结合于 RdrB 表面，整体呈现花朵状结构。完成组装后的 RdrA-RdrB 超分子复合物中 RdrB 的腺苷脱氨酶活性显著上升，高效催化 ATP 和 dATP 的脱氨反应[23-24]。RdrB 的腺苷脱氨酶结构呈现出独特的十二聚体组装形式，体现了其结构多样性；而 RdrA 与 RdrB 形成复合物后发生的结构与功能偶联，表明二者在激活与效应阶段协同运作，为理解细菌防御系统的演化提供了新视角。

4.2 三型 CRISPR-Cas 关联脱氨酶抗噬菌体系统

4.2.1 三型 CRISPR-Cas 关联脱氨酶抗噬菌体系统组分

三型 CRISPR-Cas 系统关联的腺苷脱氨酶是近年来被发现的一类新型抗噬菌体系统，其免疫效应与细菌核苷酸池高度相关，该系统不依赖传统 CRISPR-Cas 系统的核酸切割功能，而是通过消耗细菌核苷酸池发挥免疫功能[28]。三型 CRISPR-Cas 效应复合体通过 crRNA (CRISPR RNA)识别噬菌体入侵，引导 Cas10 核苷酸环化酶合成环状寡腺苷酸信号分子(cA_6、cA_4)，形成噬菌体入侵信号[51,66-67]；而 CAAD 蛋白是该系统的核心组分，它是一个融合蛋白，分别由 N 端感知第二信使 cA_6 或 cA_4 的 CARF 结构域和 C 端腺苷脱氨酶结构域组成，可将腺苷酸脱氨形成肌苷三磷酸(图 7A)[68]；此外，Nudix 水解酶是这个系统辅助组分，可以水解肌苷三磷酸，与 CAAD 协同发挥防御功能[28,69]。

4.2.2 三型 CRISPR-Cas 关联脱氨酶蛋白结构与构象变化

通过冷冻电镜手段发现，CAAD 蛋白在无 cOA 小分子信号存在下会形成自抑制的六聚体结构，通过其脱氨酶结构域之间的相互疏水界面组装形成“三叶草”形状，而 CARF 感知结构域则位于六聚体的顶点，与脱氨酶结构域通过 6 个组氨酸(6His, 6H)形成的铰链区域连接[28,68]。细菌在正常发育状态下，cOA 环状寡腺苷酸小分子呈现极低浓度，CAAD 酶的 CARF 结构域为无 cOA 结合状态，从而通过动态破坏 C 端的脱氨酶结构域酶活中心，导致 CAAD 处于自抑制状态；当细菌内部 cOA 浓度上升，CAAD 的 CARF 结构域便会通过其正电荷 cOA 结合口袋结合小分子信号，结合 3 个或以上的 cOA 信号分子(cA_4 或 cA_6)后诱导 CARF 发生约 60°的旋转变化，最终通过 6H 铰链区将 cOA 信号传递至脱氨酶结构域，重塑了 2 个原本高度无序的环状区域(402–411 和 439–456 位氨基酸)，从而稳定形成正确的 ATP 结合口袋，发挥腺苷酸脱氨酶活性，将 ATP 或 dATP 脱氨成 ITP 或 dITP[28,65,70]。

5 噬菌体逃逸核苷酸免疫系统的策略

细菌利用核苷酸为核心的防御系统构筑了强大的抗噬菌体屏障，然而噬菌体在共进化压力下也演化出多样化的逃逸策略。目前发现的逃逸机制主要靶向免疫系统的 2 个关键位点核苷酸信号分子或系统激活信号[46]。

针对 CBASS、Pycsar、Thoeris 等依赖环状核苷酸第二信使的系统，目前已被发现的噬菌体逃逸蛋白有以下 2 类。(1)信号分子降解酶：如抗 CBASS 蛋白 1 (anti-CBASS protein 1, Acb1)和抗 Pycsar 蛋白 1 (anti-Pycsar protein 1, Apyc1)可靶向降解 CBASS 和 Pycsar 系统的环状核苷酸

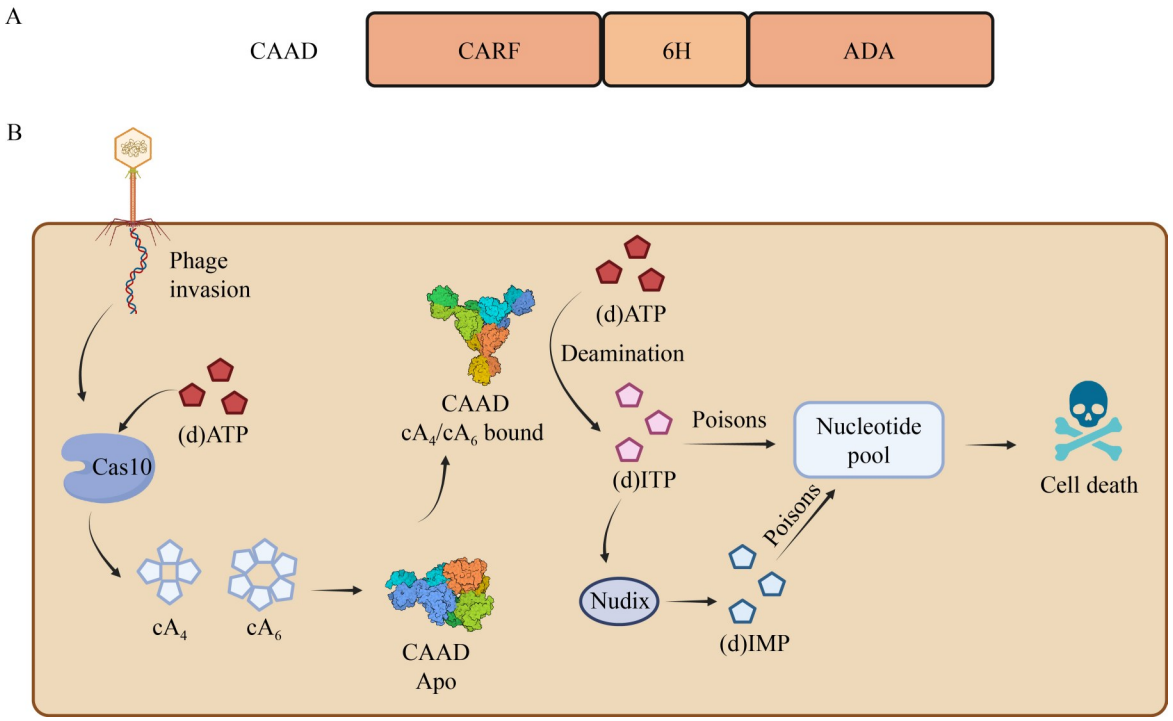


图7　三型CRISPR-Cas关联脱氨酶系统抗噬菌体模型图(根据参考文献[28]修改)

Figure 7　Antiphage model diagram of the type III CRISPR-Cas-associated deaminase system (modified from the reference [28]). A: Domain organization of CAAD in the type III CRISPR-Cas-associated deaminase system; B: Molecular mechanism of the type III CRISPR-Cas-associated deaminase system in antiphage immunity.

信号[46,71]；而最新发现的抗 CBASS 蛋白 5 (anti-CBASS protein 5, Acb5)则能切割 3′,3′-cGAMP 信号分子，形成 2′,3′-cyclic AMP 和 2′,3′-cyclic GMP，以此来阻止 CBASS 系统的激活[72]。(2)信号分子海绵蛋白：如 Acb2 通过六聚体结构隔离 cGAMP，此外还有最新发现的 Sequestin 和 Lockin 蛋白能通过自身聚合形成的正电荷口袋结合 3′-cADPR 或 His-ADPR，阻断 Thoeris 系统效应蛋白的激活[72]。这类针对环状核苷酸信号的噬菌体逃逸蛋白通常由约 100 个氨基酸残基构成，需通过聚合形成特定的正电荷口袋，从而降解或捕捉环状核苷酸信号分子，最终抑制宿主免疫应答。

对于通过感知噬菌体蛋白来激活的防御的 dCTP deaminase/dGTPase 系统，噬菌体则采取关键蛋白突变的策略。例如，Gp5.7 蛋白突变后无法被系统识别，导致免疫激活失败[21]；类似地，噬菌体的 Acb2 突变可影响 Panoptes 系统的 OptE 蛋白激活[20]。逃逸机制的多样性揭示了噬菌体与细菌之间军备竞赛的复杂性，而绝大多数策略均围绕核苷酸信号分子的清除或隔离展开，这进一步印证了核苷酸在细菌免疫系统中的核心地位。

目前关于噬菌体逃逸核苷酸免疫系统的研究仍处于起步阶段，已报道的逃逸蛋白主要集中在 CBASS 系统(如 Acb1、Acb2、Acb5)和 Thoeris 系统(如 Sequestin、Lockin)等少数系统中。对于 dCTP deaminase/dGTPase、Nezha、RADAR、CAAD 等系统，噬菌体是否编码相应的抗防御蛋白、其作用机制如何，仍缺乏系统性研究。这一领域的研究空白主要源于噬菌体基因组多样性极高，传统同源比对方法难以发现结构新颖的逃逸蛋白。

未来该领域的研究可从以下方向展开：(1)

利用宏基因组数据库(如 NCBI RefSeq、IMG/VR)结合结构预测工具(如 AlphaFold3、ESMFold)对噬菌体编码的未知蛋白进行高通量结构比对，识别可能具有核苷酸结合口袋或水解酶活性位点的候选逃逸蛋白，再通过体外生化验证(如核苷酸结合/降解活性测定)确认功能；(2)利用冷冻电镜或 X 射线晶体学解析逃逸蛋白与宿主核苷酸信号分子(如 cGAMP、cUMP、cA_4 等)的复合物结构，并且结合等温滴定量热法(isothermal titration calorimetry, ITC)或表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)测定结合亲和力与动力学参数，定量评估逃逸效率；(3)采用噬菌体-细菌共进化实验，通过长期共培养结合全基因组测序，追踪噬菌体逃逸突变体的出现规律，鉴定新型逃逸基因；利用系统发育分析揭示逃逸蛋白家族在不同噬菌体类群中的分布与演化历史。

6 总结与展望

以上 7 种以核苷酸为核心的细菌抗噬菌体防御系统揭示了细菌通过精准操控自身核苷酸代谢来抵御外源入侵的重要策略，表明核苷酸不仅是生命遗传与能量的基本载体，更是细菌免疫系统中至关重要的信号分子、代谢底物和毒性武器。

CBASS、Pycsar、Panoptes 等系统将核苷酸转化为第二信使，激活下游效应蛋白引发流产感染，展现了原核生物中存在的级联放大免疫效应[17,19-20]。dGTPase、dCTP deaminase 和 Nezha 系统通过耗竭 dNTP 或 NAD^+剥夺噬菌体复制所需的原料与能量[21]。RADAR 和 CAAD 系统则采取“投毒”策略，将正常核苷酸转化为 ITP/dITP 等毒性类似物，通过错误掺入破坏遗传信息传递[24,28]。这些系统以核苷酸为核心枢纽，通过不同模块组合实现对噬菌体的多重打击。

从进化的视角审视，上述以核苷酸为核心的细菌防御系统与真核生物的先天免疫通路存在深远的关联。例如，CBASS 系统的核心 CD-NTase 与人类 cGAS 结构同源，二者均通过合成环状核苷酸第二信使激活下游免疫应答，真核内质网相关干扰素诱导型病毒抑制蛋白(virus inhibitory protein, endoplasmic reticulum-associated, interferon-inducible, Viperin)与原核 Viperin 同源，均能利用 S-腺苷甲硫氨酸辅因子将 NTP 转化为核苷酸类似物，通过竞争性抑制病毒/噬菌体 RNA 聚合酶阻断遗传物质合成，展现了原核与真核免疫机制的保守性[73]；TIR 结构域作为 NADase 在细菌抗噬菌体防御与植物/动物免疫中功能保守[74]。这些进化上的保守性表明真核生物的先天免疫系统可能起源于原核生物的抗噬菌体防御机制，通过水平基因转移和功能创新逐步演化出更为复杂的免疫调控网络。对原核防御系统的深入研究，不仅有助于揭示免疫系统的进化起源，也为理解真核免疫的分子机制提供了重要启示。

尽管上述研究已取得重要进展，但围绕核苷酸为核心的细菌防御系统仍有多项关键科学问题有待阐明。如防御系统间的协同互作网络尚不清晰。细菌基因组中通常同时携带多个防御系统，它们之间是否存在协同、互补或层级调控？未来可通过单细胞转录组学解析单个细菌在感染过程中多个防御系统的表达时序，结合荧光报告系统(如将不同防御系统启动子与不同荧光蛋白偶联)在微流控芯片中实时追踪单个细胞的防御响应动态，揭示系统间的协同与竞争关系。其次，噬菌体感染信号的感知机制尚未阐明。未来可结合光交联质谱技术，以防御系统的感知结构域为“诱饵”，捕获与之瞬时互作的噬菌体组分；或通过非靶向代谢组学比较感染前后宿主代谢物的动态变化，鉴定可能作为“危险信号”的代谢分子。

此外，基于核苷酸免疫原理的合成生物学应用尚处于起步阶段。目前对防御系统的研究多集中于机制解析，如何将其转化为可编程的工具仍有待探索。例如，利用逃逸蛋白的底物特异性开发基于核苷酸信号的生物传感器，用

于噬菌体污染的实时监测。这些探索将为工程菌株的噬菌体抗性改造、噬菌体治疗的精准调控提供新思路。

综上所述，对核苷酸免疫系统的深入研究不仅有助于揭示原核生物与噬菌体共进化的分子基础，也为开发新型抗菌策略和合成生物学元件提供了重要启示。

作者贡献声明

李国伦：文章初稿撰写，图表绘制等；黄勃诚：文献整理，辅助图表制作；张丹丹：论文审阅与修改；甄向凯：论文选题、论文框架搭建。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

[1] Doron S, Melamed S, Ofir G, Leavitt A, Lopatina A, Mai KR, Amitai G, Sorek R. Systematic discovery of antiphage defense systems in the microbial pangenome[J]. Science, 2018, 359(6379): eaar4120.

[2] Georjon H, Bernheim A. The highly diverse antiphage defence systems of bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21(10): 686-700.

[3] Lopatina A, Tal N, Sorek R. Abortive infection: bacterial suicide as an antiviral immune strategy[J]. Annual Review of Virology, 2020, 7: 371-384.

[4] Athukoralage JS, White MF. Cyclic nucleotide signaling in phage defense and counter-defense[J]. Annual Review of Virology, 2022, 9: 451-468.

[5] Tamulaitiene G, Sabonis D, Sasnauskas G, Ruksenaite A, Silanskas A, Avraham C, Ofir G, Sorek R, Zaremba M, Siksnys V. Activation of Thoeris antiviral system *via* SIR2 effector filament assembly[J]. Nature, 2024, 627(8003): 431-436.

[6] Hobbs SJ, Wein T, Lu A, Morehouse BR, Schnabel J, Leavitt A, Yirmiya E, Sorek R, Kranzusch PJ. Phage anti-CBASS and anti-Pycsar nucleases subvert bacterial immunity[J]. Nature, 2022, 605(7910): 522-526.

[7] 吴书娴, 张丹丹, 甄向凯. 细菌水解NAD$^+$抵御噬菌体感染的机制研究进展[J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 2025, 41(1): 95-101.
Wu SX, Zhang DD, Zhen XK. Progress in the study of the mechanism by which bacteria hydrolyze of NAD$^+$ to defend against bacteriophage infection[J]. Journal of Fujian Normal University (Natural Science Edition), 2025, 41(1): 95-101 (in Chinese).

[8] Pu H, Chen YX, Zhao XJ, Dai LZ, Tong AP, Tang DM, Chen Q, Yu YM. A toxin-antitoxin system provides phage defense *via* DNA damage and repair[J]. Nature Communications, 2025, 16: 3141.

[9] Sonika S, Singh S, Mishra S, Verma S. Toxin-antitoxin systems in bacterial pathogenesis[J]. Heliyon, 2023, 9(4): e14220.

[10] 朱青健, 欧阳松应, 王勖荣. 毒素-抗毒素系统抵抗噬菌体感染研究进展[J]. 微生物学报, 2025, 65(3): 1007-1016.
Zhu QJ, Ouyang SY, Wang XR. Toxin-antitoxin system resists phage infection: a review[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2025, 65(3): 1007-1016 (in Chinese).

[11] 叶乐, 甄向凯, 欧阳松应. 原核生物VII型毒素-抗毒素系统研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(3): 993-1007.
Ye L, Zhen XK, Ouyang SY. Progress of type VII toxin-antitoxin system in prokaryotes[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(3): 993-1007 (in Chinese).

[12] Tal N. Nucleotides on the frontline: nucleotide-centric defense systems reveal a core principle in bacterial antiviral immunity[J]. Science, 2025, 390(6774): 686.

[13] Leiva LE, Zegarra V, Bange G, Ibba M. At the crossroad of nucleotide dynamics and protein synthesis in bacteria[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2023, 87: e00044-22.

[14] Hobbs SJ, Kranzusch PJ. Nucleotide immune signaling in CBASS, Pycsar, Thoeris, and CRISPR antiphage defense[J]. Annual Review of Microbiology, 2024, 78: 255-276.

[15] Zeng ZF, Hu ZY, Zhao RL, Rao JK, Mestre MR, Liu YQ, Liu SH, Feng H, Chen Y, He H, Chen N, Zheng JS, Peng DH, Luo M, She QX, Pinilla-Redondo R, Han WY. Base-modified nucleotides mediate immune signaling in bacteria[J]. Science, 2025, 388(6745): eads6055.

[16] Zhen XK, Li Y, Liu ZH, Huang Y, Wang XR, Xu SY, Jiang YC, Li F, Su JF, Lai Q, Li SW, Xia NS, Zheng QB, Ouyang SY. Filament-driven activation of the Kongming antiviral system by deoxyinosine triphosphate[J]. Molecular Cell, 2026, 86(6): 1134-1147.e4.

[17] Slavik KM, Kranzusch PJ. CBASS to cGAS-STING: the origins and mechanisms of nucleotide second messenger immune signaling[J]. Annual Review of Virology, 2023, 10: 423-453.

[18] Whiteley AT, Eaglesham JB, de Oliveira Mann CC, Morehouse BR, Lowey B, Nieminen EA, Danilchanka O, King DS, Lee ASY, Mekalanos JJ, Kranzusch PJ. Bacterial cGAS-like enzymes synthesize diverse nucleotide signals[J]. Nature, 2019, 567(7747): 194-199.

[19] Tal N, Morehouse BR, Millman A, Stokar-Avihail A, Avraham C, Fedorenko T, Yirmiya E, Herbst E, Brandis A, Mehlman T, Oppenheimer-Shaanan Y, Keszei AFA, Shao SC, Amitai G, Kranzusch PJ, Sorek R. Cyclic CMP and cyclic UMP mediate bacterial immunity against phages[J]. Cell, 2021, 184(23): 5728-5739.e16.

[20] Sullivan AE, Nabhani A, Izrailevsky DS, Schinkel K, Hoffman CRK, Robbins LK, Nagy TA, Duncan ML, Ledvina HE, Erbse AH, Kibby EM, Tak U, Dinh DM, Ednacot EMQ, Nguyen CM, Burroughs AM, Aravind L, Whiteley AT, Morehouse BR. The Panoptes system uses decoy cyclic nucleotides to defend against phage[J]. Nature, 2025, 647(8091): 988-996.

[21] Tal N, Millman A, Stokar-Avihail A, Fedorenko T, Leavitt

A, Melamed S, Yirmiya E, Avraham C, Brandis A, Mehlman T, Amitai G, Sorek R. Bacteria deplete deoxynucleotides to defend against bacteriophage infection[J]. Nature Microbiology, 2022, 7(8): 1200-1209.
[22] Tang DM, Chen YJ, Chen H, Jia TT, Chen Q, Yu YM. Multiple enzymatic activities of a Sir2-HerA system cooperate for anti-phage defense[J]. Molecular Cell, 2023, 83(24): 4600-4613.e6.
[23] Duncan-Lowey B, Tal N, Johnson AG, Rawson S, Mayer ML, Doron S, Millman A, Melamed S, Fedorenko T, Kacen A, Brandis A, Mehlman T, Amitai G, Sorek R, Kranzusch PJ. Cryo-EM structure of the RADAR supramolecular anti-phage defense complex[J]. Cell, 2023, 186(5): 987-998.e15.
[24] Gao YN, Luo X, Li PP, Li ZL, Ye F, Liu SQ, Gao P. Molecular basis of RADAR anti-phage supramolecular assemblies[J]. Cell, 2023, 186(5): 999-1012.e20.
[25] Li YT, Li ZX, Yan PR, Hua CY, Kong JP, Wu WQ, Cui YR, Duan Y, Li SX, Li GL, Ji SL, Chen YJ, Zhao YC, Yang P, Hu CY, Lu ML, Chen MR, Xiao YB. Antiviral signaling of a type III CRISPR-associated deaminase[J]. Science, 2025, 387(6736): eadr0393.
[26] Zhen XK, Zhou B, Liu ZH, Wang XR, Zhao HY, Wu SX, Li ZK, liang JM, Zhang WY, Zhu QJ, He J, Xiong XL, Ouyang SY. Mechanistic basis for the allosteric activation of NADase activity in the Sir2-HerA antiphage defense system[J]. Nature Communications, 2024, 15: 9269.
[27] Chakravarti A, Patel DJ. Structure-guided insights into TIR-mediated bacterial and eukaryotic immunity[J]. Structure, 2025, 33(3): 421-434.
[28] Abolhassani N, Iyama T, Tsuchimoto D, Sakumi K, Ohno M, Behmanesh M, Nakabeppu Y. NUDT16 and ITPA play a dual protective role in maintaining chromosome stability and cell growth by eliminating dIDP/IDP and dITP/ITP from nucleotide pools in mammals[J]. Nucleic Acids Research, 2010, 38(9): 2891-2903.
[29] Cohen D, Melamed S, Millman A, Shulman G, Oppenheimer-Shaanan Y, Kacen A, Doron S, Amitai G, Sorek R. Cyclic GMP-AMP signalling protects bacteria against viral infection[J]. Nature, 2019, 574(7780): 691-695.
[30] Duncan-Lowey B, McNamara-Bordewick NK, Tal N, Sorek R, Kranzusch PJ. Effector-mediated membrane disruption controls cell death in CBASS antiphage defense[J]. Molecular Cell, 2021, 81(24): 5039-5051.e5.
[31] Jenson JM, Li T, Du FH, Ea CK, Chen ZJ. Ubiquitin-like conjugation by bacterial cGAS enhances anti-phage defence[J]. Nature, 2023, 616(7956): 326-331.
[32] Lowey B, Whiteley AT, Keszei AFA, Morehouse BR, Mathews IT, Antine SP, Cabrera VJ, Kashin D, Niemann P, Jain M, Schwede F, Mekalanos JJ, Shao SC, Lee ASY, Kranzusch PJ. CBASS immunity uses CARF-related effectors to sense 3′-5′- and 2′-5′-linked cyclic oligonucleotide signals and protect bacteria from phage infection[J]. Cell, 2020, 182(1): 38-49.e17.
[33] Vader G. Pch2TRIP13: controlling cell division through regulation of HORMA domains[J]. Chromosoma, 2015, 124(3): 333-339.
[34] 尹森, 高昂 . CBASS 系统的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(8): 1761-1769.
Yin S, Gao A. Research progress on the CBASS system[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2025, 47(8): 1761-1769 (in Chinese).
[35] Lau RK, Ye QZ, Birkholz EA, Berg KR, Patel L, Mathews IT, Watrous JD, Ego K, Whiteley AT, Lowey B, Mekalanos JJ, Kranzusch PJ, Jain M, Pogliano J, Corbett KD. Structure and mechanism of a cyclic trinucleotide-activated bacterial endonuclease mediating bacteriophage immunity[J]. Molecular Cell, 2020, 77(4): 723-733.e6.
[36] Kranzusch PJ. cGAS and CD-NTase enzymes: structure, mechanism, and evolution[J]. Current Opinion in Structural Biology, 2019, 59: 178-187.
[37] Zhu DY, Wang LJ, Shang GJ, Liu X, Zhu J, Lu DF, Wang L, Kan B, Zhang JR, Xiang Y. Structural biochemistry of a *Vibrio cholerae* dinucleotide cyclase reveals cyclase activity regulation by folates[J]. Molecular Cell, 2014, 55(6): 931-937.
[38] Kuchta K, Knizewski L, Wyrwicz LS, Rychlewski L, Ginalski K. Comprehensive classification of nucleotidyltransferase fold proteins: identification of novel families and their representatives in human[J]. Nucleic Acids Research, 2009, 37(22): 7701-7714.
[39] Davies BW, Bogard RW, Young TS, Mekalanos JJ. Coordinated regulation of accessory genetic elements produces cyclic di-nucleotides for *V. cholerae* virulence[J]. Cell, 2012, 149(2): 358-370.
[40] Fatma S, Chakravarti A, Zeng XK, Huang RH. Molecular mechanisms of the CdnG-Cap5 antiphage defense system employing 3′,2′-cGAMP as the second messenger[J]. Nature Communications, 2021, 12: 6381.
[41] Morehouse BR, Yip MCJ, Keszei AFA, McNamara-Bordewick NK, Shao SC, Kranzusch PJ. Cryo-EM structure of an active bacterial TIR-STING filament complex[J]. Nature, 2022, 608(7924): 803-807.
[42] Hogrel G, Guild A, Graham S, Rickman H, Grüschow S, Bertrand Q, Spagnolo L, White MF. Cyclic nucleotide-induced helical structure activates a TIR immune effector[J]. Nature, 2022, 608(7924): 808-812.
[43] Morehouse BR, Govande AA, Millman A, Keszei AFA, Lowey B, Ofir G, Shao SC, Sorek R, Kranzusch PJ. STING cyclic dinucleotide sensing originated in bacteria[J]. Nature, 2020, 586(7829): 429-433.
[44] Wang JG, Li Z, Lang H, Fu WF, Gao YN, Yin S, Sun PP, Li ZL, Huang JF, Liu SQ, Zhu Y, Sun F, Li D, Gao P, Gao A. Cyclic-dinucleotide-induced filamentous assembly of phospholipases governs broad CBASS immunity[J]. Cell, 2025, 188(14): 3744-3756.e16.
[45] Hou MH, Chen CJ, Yang CS, Wang YC, Chen Y. Structural and functional characterization of cyclic pyrimidine-regulated anti-phage system[J]. Nature Communications, 2024, 15: 5634.
[46] Duncan-Lowey B, Kranzusch PJ. CBASS phage defense and evolution of antiviral nucleotide signaling[J]. Current Opinion in Immunology, 2022, 74:156-163.
[47] Gomelsky M, Galperin MY. Bacterial second messengers, cGMP and c-di-GMP, in a quest for regulatory dominance[J]. The EMBO Journal, 2013, 32(18): 2421-2423.

[48] Burroughs AM, Zhang DP, Schäffer DE, Iyer LM, Aravind L. Comparative genomic analyses reveal a vast, novel network of nucleotide-centric systems in biological conflicts, immunity and signaling[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(22): 10633-10654.
[49] Jia N, Jones R, Sukenick G, Patel DJ. Second messenger cA4 formation within the composite Csm1 palm pocket of type III-a CRISPR-Cas Csm complex and its release path[J]. Molecular Cell, 2019, 75(5): 933-943.e6.
[50] Chan C, Paul R, Samoray D, Amiot NC, Giese B, Jenal U, Schirmer T. Structural basis of activity and allosteric control of diguanylate cyclase[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(49): 17084-17089.
[51] Huang FT, Zhu B. The cyclic oligoadenylate signaling pathway of type III CRISPR-Cas systems[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 11: 602789.
[52] Doherty EE, Adler BA, Yoon PH, Hsieh K, Loi K, Armbruster EG, Lahiri A, Bolling CS, Wilcox XE, Akkati A, Iavarone AT, Pogliano J, Doudna JA. A miniature CRISPR-Cas10 enzyme confers immunity by inhibitory signalling[J]. Nature, 2025, 647(8091): 997-1004.
[53] Vértessy BG, Tóth J. Keeping uracil out of DNA: physiological role, structure and catalytic mechanism of dUTPases[J]. Accounts of Chemical Research, 2009, 42(1): 97-106.
[54] Harris RS, Dudley JP. APOBECs and virus restriction[J]. Virology, 2015, 479: 131-145.
[55] Dunn JJ, Studier FW, Gottesman M. Complete nucleotide sequence of bacteriophage T7 DNA and the locations of T7 genetic elements[J]. Journal of Molecular Biology, 1983, 166(4): 477-535.
[56] Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, Groom HCT, Rice GI, Christodoulou E, Walker PA, Kelly G, Haire LF, Yap MW, de Carvalho LPS, Stoye JP, Crow YJ, Taylor IA, Webb M. HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase[J]. Nature, 2011, 480(7377): 379-382.
[57] Gao LY, Altae-Tran H, Böhning F, Makarova KS, Segel M, Schmid-Burgk JL, Koob J, Wolf YI, Koonin EV, Zhang F. Diverse enzymatic activities mediate antiviral immunity in prokaryotes[J]. Science, 2020, 369(6507): 1077-1084.
[58] Garb J, Lopatina A, Bernheim A, Zaremba M, Siksnys V, Melamed S, Leavitt A, Millman A, Amitai G, Sorek R. Multiple phage resistance systems inhibit infection *via* SIR2-dependent NAD^+ depletion[J]. Nature Microbiology, 2022, 7(11): 1849-1856.
[59] Kennedy BK, Austriaco NR, Zhang JS, Guarente L. Mutation in the silencing gene S/R4 can delay aging in *S. cerevisiae*[J]. Cell, 1995, 80(3): 485-496.
[60] Shen ZF, Lin QP, Yang XY, Fosuah E, Fu TM. Assembly-mediated activation of the SIR2-HerA supramolecular complex for anti-phage defense[J]. Molecular Cell, 2023, 83(24): 4586-4599.e5.
[61] Tang DM, Liu T, Chen YJ, Zhu ZX, Chen H, Chen Q, Yu YM. DUF_4297 and HerA form abortosome to mediate bacterial immunity against phage infection[J]. Molecular Cell, 2025, 85(6): 1176-1188.e5.
[62] Liao FM, Yu GM, Zhang CD, Liu ZK, Li X, He QQ, Yin H, Liu X, Li Z, Zhang H. Structural basis for the concerted antiphage activity in the SIR2-HerA system[J]. Nucleic Acids Research, 2024, 52(18): 11336-11348.
[63] Shomar H, Georjon H, Feng YL, Olympio B, Guillaume M, Tesson F, Cury J, Wu FB, Bernheim A. Viperin immunity evolved across the tree of life through serial innovations on a conserved scaffold[J]. Nature Ecology & Evolution, 2024, 8(9): 1667-1679.
[64] Kobakhidze G, Sethi A, Valimehr S, Ralph SA, Rouiller I. The AAA+ ATPase p97 as a novel parasite and tuberculosis drug target[J]. Trends in Parasitology, 2022, 38(7): 572-590.
[65] Larson ET, Deng W, Krumm BE, Napuli A, Mueller N, van Voorhis WC, Buckner FS, Fan EK, Lauricella A, DeTitta G, Luft J, Zucker F, Hol WGJ, Verlinde CLMJ, Merritt EA. Structures of substrate- and inhibitor-bound adenosine deaminase from a human malaria parasite show a dramatic conformational change and shed light on drug selectivity[J]. Journal of Molecular Biology, 2008, 381(4): 975-988.
[66] Niewoehner O, Garcia-Doval C, Rostøl JT, Berk C, Schwede F, Bigler L, Hall J, Marraffini LA, Jinek M. Type III CRISPR-Cas systems produce cyclic oligoadenylate second messengers[J]. Nature, 2017, 548(7669): 543-548.
[67] Stella G, Marraffini L. Type III CRISPR-Cas: beyond the Cas10 effector complex[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2024, 49(1): 28-37.
[68] Wilson DK, Rudolph FB, Quiocho FA. Atomic structure of adenosine deaminase complexed with a transition-state analog: understanding catalysis and immunodeficiency mutations[J]. Science, 1991, 252(5010): 1278-1284.
[69] Durbecq V. Crystal structure of isopentenyl diphosphate: dimethylallyl diphosphate isomerase[J]. The EMBO Journal, 2001, 20(7): 1530-1537.
[70] Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G, Vittori S, Volpini R, Camaioni E. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors[J]. Medicinal Research Reviews, 2001, 21(2): 105-128.
[71] Huiting E, Cao XL, Ren J, Athukoralage JS, Luo ZR, Silas S, An N, Carion H, Zhou Y, Fraser JS, Feng Y, Bondy-Denomy J. Bacteriophages inhibit and evade cGAS-like immune function in bacteria[J]. Cell, 2025, 188(18): 5118.
[72] Tal N, Hadary R, Chang RB, Osterman I, Jacobson R, Yirmiya E, Bechon N, Hochhauser D, López Rivera M, Madhala B, Garb J, Goldsmith M, Wein T, Kranzusch PJ, Amitai G, Sorek R. Structural modeling reveals phage proteins that manipulate bacterial immune signaling[J]. Science, 2026, 391(6789): eaea1761.
[73] Bernheim A, Millman A, Ofir G, Meitav G, Avraham C, Shomar H, Rosenberg MM, Tal N, Melamed S, Amitai G, Sorek R. Prokaryotic viperins produce diverse antiviral molecules[J]. Nature, 2021, 589(7840): 120-124.
[74] Locci F, Wang JL, Parker JE. TIR-domain enzymatic activities at the heart of plant immunity[J]. Current Opinion in Plant Biology, 2023, 74: 102373.