



专论与综述

裂解或溶源-细菌遭遇噬菌体后的命运抉择

商俊杰 张春婷 谢立国 魏云林*

昆明理工大学生命科学与技术学院 云南 昆明 650500

摘要: 噬菌体是地球上数量最丰富的有机体, 其在自然生态系统的塑造和细菌进化驱动中发挥着至关重要的作用。在与宿主的相互斗争中, 噬菌体可以选择以下 2 种方式决定其与宿主的命运: (1) 裂解: 通过裂解宿主细胞最终大量释放噬菌体颗粒; (2) 溶源: 将其染色体整合到宿主细胞基因组中, 与宿主建立一种潜在的互存关系。对于一些温和的噬菌体, 这种倾向进一步受到感染多样性的调节, 其中单一感染主要是裂解性的, 而多重感染则多是溶源性的。溶源性的噬菌体不仅可以根椐外界环境的理化因子, 还可以通过细菌自身的群体感应系统来启动裂解-溶源开关, 进而决定其宿主菌的命运。与此同时, 宿主细菌在与噬菌体长时间的斗争中也进化出了针对噬菌体的手段。总而言之, 噬菌体深刻影响着细菌的群落动态、基因组进化和生态系统等, 而这一切都取决于噬菌体与宿主间的斗争模式(裂解/溶源性感染)。本文探讨了导致温和噬菌体对宿主菌进行裂解-溶源命运抉择的影响因素并系统性总结了细菌在面对噬菌体侵染时的应对策略的最新研究进展, 以期能为噬菌体与宿主的研究提供建议和帮助。

关键词: 噬菌体, 裂解-溶源, 细菌宿主, 群体感应, 进化

Lysis or lysogen: the fate decision when bacteria encounter phages

SHANG Junjie ZHANG Chunting XIE Liguó WEI Yunlin*

Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China

Abstract: Phage, the most abundant organisms on the earth, play a vital role in the shaping of natural ecosystems and the driving of bacterial evolution. In the struggle with the host, phage can choose the following two ways to determine fate of itself and the host: (1) Lysis: lysing the host cell, and finally releasing a large amount of phage particles; (2) Lysogen: integrating its chromosome into the host cell, then establishing a potential coexistence relationship with the host. For some temperate phages, this tendency is further regulated by the diversity of infections, where single infections are mainly lytic, while multiple infections are mostly lysogenic. Lysogenic phage can not only activate the lysis-lysogen switch based on the physical and chemical factors of the external environment, but also use the bacteria's own quorum sensing system to initiate the lysis-lysogen switch, and then determine the fate of its host bacteria. Meanwhile, the host bacteria have evolved means to target phage during the long-term struggle. In general, phage profoundly affects bacterial community dynamics, genome evolution, and ecosystems, etc., and all

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (31960232)

***Corresponding author:** Tel: 86-871-65920148; E-mail: homework18@126.com

Received: 28-05-2021; **Accepted:** 17-08-2021; **Published online:** 23-08-2021

基金项目: 国家自然科学基金(31960232)

***通信作者:** Tel: 0871-65920148; E-mail: homework18@126.com

收稿日期: 2021-05-28; **接受日期:** 2021-08-17; **网络首发日期:** 2021-08-23

of this depends on the mode of struggle between phages and host (lysis/lysogenic infection). This paper discusses the influencing factors that cause temperate phage to lyse the host bacteria-lysogenic fate, and systematically summarizes the latest research on coping strategies of bacteria facing phage infection, hoping to provide help and suggestions for the follow-up study on the interaction between phage and host.

Keywords: phage, lysis-lysogen, bacterial host, quorum sensing, evolution

噬菌体是一类感染细菌的病毒的总称。据估计,在整个生物圈中存在的噬菌体数量已超过 10^{31} 个^[1],而每天导致细菌20%–40%死亡率的原因均由噬菌体所造成^[2],这一生物过程对地球的物理、化学循环也具有重大的影响^[3–4]。噬菌体感染对细菌的压力导致了细菌多种免疫系统的进化,它们在噬菌体生活周期的不同阶段发挥着作用,目的就是阻止噬菌体的裂解性增殖^[5–6]。同样地,为对抗宿主的防御,噬菌体也针锋相对地进化出多种方法来突破细菌的这些防御措施^[6–7],最终促成了细菌免疫机制以及噬菌体逃逸性进化的多样性^[8]。

对细菌-噬菌体相互作用的研究,特别是细菌对噬菌体防御机制的研究是一项非常重要的工作,也是研究病毒与宿主相互作用的良好模型。首先,尽管这些相互作用对全球生态的重要性已被广泛报道并为大众所接受,但规模化的测序工作揭示出噬菌体每天在细菌间可以成功完成约 10^{29} 次的基因转移,这一过程显著推动了整个生物界的快速进化,这一结果进一步加强了我们对噬菌体在生物进化中所起作用的理解^[9]。其次,由于细菌抗生素耐药性的增加,供人类所能利用的抗生素越来越有限,而以噬菌体为基础的噬菌体疗法正在成为未来的一种可行性替代疗法^[10]。最后,由于噬菌体对发酵产业不可忽视的影响,发酵行业的生产菌株也需获得对噬菌体的足够抗性^[11]。宿主对噬菌体防御机制的基础研究无疑将为人类认识细菌与噬菌体的相互作用及其应用奠定基础,这些应用包括了诸如基因编辑和诊断等与人类健康密切相关的领域^[12],而且研究噬菌体与宿主相互作用的机制对进一步理解微生物生态学和细菌进化过程同样至关重要。本文主要对细菌宿主遭遇温和噬菌体时的抵抗方式及温和噬菌体是如何切换裂解-溶源方式从而决定

宿主的命运方面进行一个初步的总结与归纳。

1 宿主菌的抵御

越来越多的证据表明噬菌体的捕食压力是决定微生物群落组成、结构和发展的关键因素之一^[13]。细菌在与噬菌体的长期斗争中,已进化出一系列的抵抗噬菌体的防御策略,目前一些最新的研究进展包括以下3个方面。

1.1 群体感应系统

细菌利用一种叫作群体感应(Quorum Sensing, QS)的细胞间通讯过程来协调群体行为^[14]。目前的研究发现大肠杆菌在遭遇到 λ 噬菌体时,能够通过信号分子N-酰基-L-高丝氨酸内酯(N-Acyl-L-Homoserine Lactone, AHL)激活大肠杆菌的群体感应系统,进而抑制细胞表面编码噬菌体吸附受体*lamB*基因的转录,从而减少细胞表面的受体数量最终导致噬菌体对宿主的吸附率下降50%,这一机理与 λ 噬菌体侧尾纤维的*stf*基因突变导致感染的失败率上升类似^[15]。噬菌体吸附率的适度降低导致细菌细胞在受到噬菌体攻击后未受感染的细胞或感染效率降低的细菌数量增加,从而使宿主菌的存活数量显著增加^[16]。AHL由Lux合成酶家族产生,同时可激活Lux家族所编码的相应受体^[17]。在大肠杆菌可以通过SdiA受体(一种LuxR型转录调控因子)检测到群体感应信号分子AHLs^[18],该受体能够被多种不同类型的AHLs结合并激活。然而,大肠杆菌自身却不能产生AHLs,由于大肠杆菌缺乏Lux家族的AHL合成酶却有SdiA受体,因此可以检测到其他细菌释放的AHLs^[19]。这表明大肠杆菌等肠道细菌虽然本身并不能产生群体感应信号分子,但是进化出了利用其他细菌群体感应信号分子的能力,这使得大肠杆菌等肠道细菌在复杂的微生物环境中的存活率得到提升。

1.2 限制-修饰和相关防御

限制-修饰(Restriction-Modification, RM)系统在生物技术上的应用导致该系统成为最具特征的噬菌体抗性机制。这一系统具有非常丰富的多样性和普遍性,据统计该系统存在于约 90%细菌的基因组中,携带有特定的抗噬菌体 DNA 序列,是许多细菌中普遍存在的抗噬菌体系统特征^[20]。RM 系统可以将细菌自身 DNA 与非自身 DNA 区分开来,以便在噬菌体 DNA 注射后识别和破坏噬菌体的 DNA 而不会误伤自身的 DNA; RM 系统中通常存在 2 种组分:甲基转移酶和限制性内切酶;两者都可以特异性地识别限制性位点序列,甲基转移酶通过甲基化特定 DNA 的碱基,而限制性内切酶则通过切割非甲基化的 DNA 序列来特异性地破坏噬菌体的 DNA 片段,从而最终达到阻止噬菌体侵染宿主的目的,细菌利用该系统特异性地修饰和切割噬菌体 DNA 来达到抵抗其侵染的目的^[21]。首次被甲基化修饰后的噬菌体依然会被包装和释放,而且这些噬菌体依然可以感染其他细菌;但在随后的感染中,这些已经被修饰过的噬菌体 DNA 会被宿主菌识别并快速降解;因此,尽管最初被感染的细菌细胞不能在噬菌体感染下存活,但其能够通过标记噬菌体来“警告”邻近的细胞使菌群内其他细菌得以存活^[22]。

1.3 CRISPR-Cas 适应性免疫

RM 系统和 CRISPR-Cas 系统可以共享以序列特异性的方式来定点切割噬菌体 DNA 的能力。然而,CRISPR-Cas 通过曾经遭遇过的噬菌体的记忆来产生相应的措施以提供“适应性”免疫,从而指导噬菌体序列特异性免疫的产生^[23]。CRISPR-Cas 免疫存在于细菌与古细菌中,其起效包括了按顺序排列的 3 个阶段:适应、表达和干扰^[24],由于噬菌体 DNA 序列的多样性,也造成了 CRISPR-Cas 系统多样性,其作用机制的多样性也非常丰富。根据已有研究结果,可以大致将它们分为两大类,其下又包括 6 种类型和 30 多种亚型^[25]。

第一大类系统包括 I、III 和 IV 型。各种 I 型

CRISPR-Cas 亚型已被明确证明能够提供噬菌体抗性^[25],而与 I 型关系最密切的 IV 型系统则特征不明显,它们在噬菌体抗性中的作用目前仍未完全清楚^[26]。III 型系统则可以同时针对 RNA 型和 DNA 型的噬菌体^[27]。第二大类的 CRISPR-Cas 系统包括 II 型、V 型和 VI 型系统。在 I 型系统中已证明具有一种反馈抑制机制,其可以通过针对逃逸噬菌体的特征来迅速恢复或增强细菌对噬菌体的免疫力,而根据现有生物信息学和其他的实验研究证据表明, I 型系统的启动往往依赖于 II 型系统^[28]。V 型和 VI 型系统则能够非特异性地降解外来的单链 DNA (V 型)或 RNA (VI 型),从而赋予细菌非特异性的抗噬菌体能力^[29]。

2 噬菌体的支配作用

细菌细胞被噬菌体感染后将立即面临自身死亡(裂解)或让病毒休眠(溶源)的抉择,此决定过程是病毒与宿主相互斗争与妥协的过程。该过程不但由病毒基因编码的蛋白所决定,也由细菌细胞本身的代谢状态来左右,这一过程涉及了噬菌体与细菌的多个代谢及调节通路,在此过程中又整合了细菌自身的多种生理和环境信号,以及感染病毒的数量和细胞的代谢状态,以便作出最后的抉择。

2.1 病毒基因编码蛋白的自调节

以溶源性的噬菌体 λ 噬菌体为例,在 λ 噬菌体的生命周期中的一个重要事件是在其 2 种交替生存模式之间进行选择,即裂解或溶源^[30]。 λ CII 是建立溶源所必需的转录因子, λ 噬菌体的 CIII 蛋白通过稳定 λ CII 在溶源过程中发挥重要作用^[31]。当缺乏 λ CIII 的情况下, λ CII 被依赖于 ATP 的宿主金属蛋白酶 HflB (FtsH)迅速降解,则 λ 噬菌体的生命周期开始向裂解循环推进。反之,当 λ CIII 过度表达时则可促进噬菌体向溶源模式的方向发展;另一方面,从宿主方面来看,大肠杆菌 σ^{32} 蛋白是 HflB (FtsH)的另一种底物,在细胞中产生热休克反应,也会受到 λ CIII 的保护^[32]。因此,在溶源发展阶段, λ CIII 的主要功能就是抑制 HflB 的蛋白酶活性,从

而阻止噬菌体向裂解方向发展。

2.2 生理信号

2.2.1 宿主群体感应信号

群体感应系统对细菌产生的影响,取决于信号分子的产生、释放以及细菌对信号分子的响应,噬菌体也一样可以利用该系统为自己服务^[33]。噬菌体可以在自身的基因组内编码细菌的群体感应组件,从而使它们能够将宿主细胞密度等信息集成到裂解-溶源决策体系中^[14]。噬菌体的繁殖严格依赖于细菌的宿主细胞,因此温和噬菌体通过调节其自身的繁殖策略来适应宿主细胞的密度是至关重要的。近期的一项研究阐明了霍乱弧菌噬菌体根据宿主群体感应系统信号分子体现的宿主细胞密度来启动裂解-溶源决定的调控机制;研究表明温和的噬菌体既能检测到宿主产生的 QS 自诱导剂 3,5-二甲基吡嗪-2-醇(3,5-Dimethylpyrazine-2-Ol, DPO),也能对其作出反应^[33]。VP882 (一种线性质粒原噬菌体)编码一种宿主同源 DPO 受体 VqmA_{phage},该受体通过刺激 Qtip (裂解阻遏因子 cI 的阻遏物)的产生对细胞外的 DPO 作出响应;DPO 的作用主要是抑制霍乱弧菌生物膜的形成,从而导致生物膜的解体;然而由 DPO 刺激产生的 Qtip 可使 cI 失活,从而激活噬菌体的裂解途径,进而产生和释放新的 VP882 病毒粒子^[34]。当温和噬菌体通过检测宿主产生的群体感应信号察觉到宿主的群落数量达到一定的阈值水平就会启动噬菌体的裂解程序,从而杀死宿主,释放大量子代噬菌体^[34]。

2.2.2 噬菌体自有通讯信号

以枯草芽孢杆菌噬菌体 phi3T 为模型,在这个系统中,噬菌体产生一种多肽 AimP 作为噬菌体感染期间进行信号交流的信号分子:这个系统被称为“裁决系统”(Arbitrium),研究证明这个系统主要由 3 个基因组成: *aimP*, 编码裁决肽; *aimR*, 编码与 *aimP* 相互作用的转录因子;还有一个 *aimX*, 产生一个小的对溶源性产生负调节作用的非编码 RNA;在细菌细胞质中,裁决肽与 AimR 受体结合并调节其与 DNA 结合, AimR 则是一种转录因子,在其无

载脂蛋白肽形式中,其可以促进 *aimX* 的表达^[35]。在噬菌体 phi3T 中, AimP 与 AimR 的结合诱导了 AimR 活性二聚体的解离,从而形成了不再促进 *aimX* 转录的非活性单体^[36]。在感染的初始阶段,当噬菌体的数量较少时,裁决肽缺失, AimR 激活 *aimX* 表达促进 phi3T 向裂解的方向发展;随着裂解的不断扩大,由于噬菌体过度增殖,其表达产物 AimP 在培养基中逐渐积累,直到其浓度达到与同源 AimR 受体结合所需的阈值时,就可以启动 phi3T 向溶源状态转化,并削弱了噬菌体对整个细菌群的杀灭作用;这种重要的相互作用不仅使 phi3T 得以快速增殖,同时也不至于将噬菌体宿主全部杀灭,使得噬菌体与宿主菌之间保持一种动态的平衡,使二者都得以存活^[37]。

2.2.3 噬菌体的自我调节

现有研究表明,噬菌体的裂解-溶源抉择在细菌与噬菌体的斗争中是同时发生的。一方面噬菌体侵染细菌并裂解进而释放大量子代噬菌体。另一方面,部分噬菌体会选择将自身 DNA 整合到宿主的基因组中与宿主共存。当 λ 噬菌体侵染宿主后会大量复制自身的 DNA,但是过多 DNA 的产生并不能保证具有足够的资源保证这些 DNA 都能够得以组装并产生活的噬菌体;因此,溶源也会是一个噬菌体保持生存的不错选择;于是在经过宿主内噬菌体的 DNA 对于溶源趋向一致性的“投票”后^[38],最后的结果就是这些宿主内的噬菌体裂解失败并转变为溶源状态,与宿主共存,以待时机^[39]。

2.3 非生物因素的环境信号

在广泛应用单细胞技术研究噬菌体-宿主的关系之前,从群体水平的研究中已经清楚地看到生物因素在裂解-溶源决定中起着重要作用。例如,增加感染的感染复数(Multiplicity of Infection, MOI)或每个细胞感染噬菌体的数量和细胞大小等,这些都被认为是影响裂解-溶源决策的关键因素^[40]。同时,除了这些生物因素外,还有许多非生物因素也在其中起到重要的作用。

2.3.1 温度

噬菌体 Mu 可以感染革兰氏阴性细菌并在其中大量繁殖和释放病毒颗粒^[41]。Mu 通过多轮复制转位来扩增其基因组。Mu 可以作为潜伏的前噬菌体存在,在宿主基因组的随机位置整合。在裂解程序中,复制功能从裂解启动子 *pE* 中表达。在 Mu 溶源体中,前噬菌体合成抑制因子 Rep。Rep 结合一个复合操纵子阻断 *pE* 的转录;高浓度时,Rep 也阻断了自身启动子的转录;此时,Mu 噬菌体以较低的频率自发地裂解宿主^[42]。然而,目前还没有任何已知的化学或物理处理方法能够大量诱导 Mu 噬菌体,只能通过使用病毒的突变体来实现(*cts* 和 *vir* 突变)。*cts* 阻遏因子突变修饰 Rep 的 N 端 DNA 结合域,使该蛋白具有热敏性,Mu 溶源性的细菌在 42 °C 时转变为可诱导;*vir* 阻遏因子携带一个移位突变,改变 Rep 的 C 末端 DNA 结合域,使 Rep 对宿主的 ClpXP 蛋白酶高度敏感,因此含有 *cts* 和 *vir* 突变的 Mu 噬菌体则不能形成溶源^[43]。

2.3.2 营养元素

锰是氧化应激和铁饥饿条件下几种重要酶活性所需的微量营养元素。在大肠杆菌中,锰稳态网络主要由 *mntH* 和 *mntP* 组成,由 MntR 双调节器调节^[44]。研究已表明,大肠杆菌 *hflX* 基因缺失时 ($\Delta hflX$),锰的摄入会不受控制,此时大肠杆菌表现为细胞生长停滞、丝状化、复制率低和 DNA 损伤;与野生型大肠杆菌相比,在缺陷型菌株中锰的摄入不受控制,使得细胞中锰元素大量流入,进而导致了锌的大量内流,从而抑制了铁在 $\Delta hflX$ 细胞中的导入,溶源分析发现锰稳态失衡的菌株降低了噬菌体的溶源频率^[45]。这是因为锰稳态失衡的 $\Delta hflX$ 菌株中锌被诱导大量涌入,激活了锌蛋白酶 HflB 的活性,而 HflB 是噬菌体决定裂解-溶源开关的关键因素之一^[46]。

2.3.3 金属盐类型与浓度

已有研究结果表明盐胁迫也可以影响噬菌体裂解-溶源的决策^[47]。蛋白质-DNA 复合物的稳定性和特异性显著依赖于环境中离子的类型和浓度^[48]。

与 λ 噬菌体类似, λ^{imm434} 是一种温和的噬菌体,其生命周期在裂解和溶源之间交替进行^[49]。噬菌体的 cI 阻遏蛋白的活性决定了从溶源到裂解的转变^[34]。阻遏因子通过同时抑制裂解噬菌体生长所需基因的转录和激活溶源所需基因的转录来介导溶源状态的建立和维持^[36]。与大多数蛋白质-DNA 复合物一样,434 阻遏因子对其结合位点的亲和力随盐浓度的变化而变化^[50]。噬菌体基因组包含 2 个操作区:OL 和 OR;这 2 个区域都包含启动子,其表达受阻遏因子结合到多个紧密间隔的结合位点的调控,而改变一价阳离子的类型可以显著影响 434 阻遏子对 O(R)1 的亲和力,但不影响阻遏因子对 O(R)3 的亲和力^[51]。所以阻遏因子介导裂解-溶源决策的能力取决于其对 DNA 的整体亲和力以及其对 O(R)1 和 O(R)3 的相对亲和力的大小。这些发现表明细胞溶质中阳离子类型和浓度都可能在调节噬菌体 434 的裂解-溶源决定中起重要作用。

此外,即使是最简单的细胞生命形式,细菌也能表现出复杂的内部组织结构以及分布情况。例如,在杆状细菌中,类核位于细胞质的中心,细胞两极基本上没有 DNA。某些功能蛋白,如蛋白酶 HflB 和核糖体在细胞两极聚集^[43]。因此,当噬菌体 DNA 在不同位置注入细胞时,噬菌体 DNA 将暴露于不同的细胞内环境中,这可能导致稳定性、复制、基因表达和 DNA 动力学的改变。但经过研究发现对于不同噬菌体吸附部位的感染成功率是相同的,吸附部位与细胞命运并没有非常显著的相关性^[52]。同时值得注意的是,不同的信号分子作用的时间也能够左右裂解-溶源决策^[53]。在某种信号分子的作用下,一旦单个细胞启动了某个程序(裂解或溶源)就会严格执行,不再受到后续的信号分子的调控^[53]。

3 展望

在历史的长河中,细菌宿主的抗噬菌体机制和噬菌体逃逸系统的相互制约和进化,导致了主导宿主命运走向的方式呈现出丰富的多样性。本文对这些多样性机制研究中的一部分进行了科学地阐述

和总结, 为以细菌和噬菌体为材料和工具的新生物技术的开发提供了重要信息。虽然该领域目前已取得了相当大的进展, 但是从分子、单细胞、群落、生态系统到全球范围来看, 人类依然没有完全了解细菌防御和噬菌体免疫逃逸的机制。此外, 最新发现的一些机制也表明, 人们对细菌抗噬菌体的防御机制的认识依然是不够完整的, 对它们的鉴定和认识还需要借助更系统的方法和手段。虽然我们已经在发现并阐明了多种细菌抗噬菌体的体系, 但是考虑到噬菌体的全球性广泛分布与细菌宿主的多样性, 以及双方的快速进化, 相信还有很多现象和机制我们依然不曾发现, 等待着我们继续去挖掘和发现。比如: (1) 细菌宿主是否会通过群体感应的方式, 通过信号分子来“警告”周围的同类, 让它们及时作出防御; (2) 某些宿主细菌拥有一个新系统来抵御那些逃逸的噬菌体以保全自身; (3) 宿主细菌是否具有发觉自身处于危险状态下采取一些措施让噬菌体“妥协”进而由裂解转变为溶源从而达到生存、繁殖的目的的能力。这些问题, 我们可以参考 CRISPR 系统的发现方式, 以此作为出发点, 利用宏基因组文库, 从中筛选出基于宿主的新的抗噬菌体系统^[54]。为了探索这些规律和机制, 关于这场“军备竞赛”的双方, 即细菌和噬菌体, 我们都必须加以考虑。在细菌防御方面, 我们对新旧系统分子机制的理解目前还存在一些局限性, 将来应采用新的技术从宏观和群体观念来探索其作用方式。确定不同防御类型的分子机制, 无疑将带来新的基础生物学知识和新技术(如 CRISPR-Cas 和 RM 系统)的开发与应用。

虽然因为测序技术的不断进步, 我们对噬菌体的了解正在提高, 但考虑到噬菌体在全球的广泛分布, 我们对这个不断变化的群体仍然只有一个极少地、片面地了解。初级的功能基因注释阻碍了我们理解它们与细菌免疫系统相互作用脚步。我们可以关注可能影响细菌免疫的基因, 例如, 前噬菌体编码的防御和抗防御的 DNA 序列通常存在于特定的基因组位置, 噬菌体家族的比较基因组学促进了它们被逐步地发现和鉴定。此外, 早期表达的基因

通常在抗防御或接管细菌的过程中发挥着重要作用; 然而, 针对这些基因的研究一直进展缓慢。令人欣慰的是, 由于 CRISPR-Cas 方法的出现, 针对噬菌体基因组的遗传操作将逐步变得容易, 这使得噬菌体与其宿主间的相互作用研究得以深入。阐明细菌免疫系统在全球生态系统中的重要性以及生物技术本身发展的需求都促使我们不得不立足于细菌和噬菌体这一模型来进一步地研究病毒与宿主的相互作用机制, 通过这一模型也更能提升人类在面临病毒感染时针对性采取合适的治疗和防疫模式的能力。这些研究在如今人类身体健康面临新型冠状病毒严重威胁时, 其意义尤为重大。

REFERENCES

- [1] Fortier LC, Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens[J]. *Virulence*, 2013, 4(5): 354-365
- [2] Ji XL, Zhang CJ, Fang Y, Zhang Q, Lin LB, Tang B, Wei YL. Isolation and characterization of glacier VMY22, a novel lytic cold-active bacteriophage of *Bacillus cereus*[J]. *Virologica Sinica*, 2015, 30(1): 52-58
- [3] Suttle CA. Marine viruses—major players in the global ecosystem[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, 5(10): 801-812
- [4] Hurwitz BL, Hallam SJ, Sullivan MB. Metabolic reprogramming by viruses in the sunlit and dark ocean[J]. *Genome Biology*, 2013, 14(11): 1-14
- [5] Dy RL, Richter C, Salmond GPC, Fineran PC. Remarkable mechanisms in microbes to resist phage infections[J]. *Annual Review of Virology*, 2014, 1(1): 307-331
- [6] Van Houte S, Buckling A, Westra ER. Evolutionary ecology of prokaryotic immune mechanisms[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2016, 80(3): 745-763
- [7] Samson JE, Magadán AH, Sabri M, Moineau S. Revenge of the phages: defeating bacterial defences[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(10): 675-687
- [8] Trinh JT, Székely T, Shao QY, Balázs G, Zeng LY. Cell fate decisions emerge as phages cooperate or compete inside their host[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14341
- [9] Gregory AC, Zayed AA, Conceição-Neto N, Temperton B, Bolduc B, Alberti A, Ardyna M, Arkhipova K, Carmichael M, Cruaud C, et al. Marine DNA viral macro- and microdiversity from pole to pole[J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1109-1123
- [10] Xiang YY, Li W, Song F, Yang XH, Zhou J, Yu HB, Ji XL, Wei YL. Biological characteristics and whole-genome analysis of the *Enterococcus faecalis* phage PEf771[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2020, 66(9): 505-520

- [11] O'Sullivan L, Bolton D, McAuliffe O, Coffey A. Bacteriophages in food applications: from foe to friend[J]. Annual Review of Food Science and Technology, 2019, 10: 151-172
- [12] Foss DV, Hochstrasser ML, Wilson RC. Clinical applications of CRISPR-based genome editing and diagnostics[J]. Transfusion, 2019, 59(4): 1389-1399
- [13] Hampton HG, Watson BNJ, Fineran PC. The arms race between bacteria and their phage foes[J]. Nature, 2020, 577(7790): 327-336
- [14] Silpe JE, Bridges AA, Huang XL, Coronado DR, Duddy OP, Bassler BL. Separating functions of the phage-encoded quorum-sensing-activated antirepressor qtip[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(4): 629-641
- [15] Guan JW, Ibarra D, Zeng LY. The role of side tail fibers during the infection cycle of phage lambda[J]. Virology, 2019, 527: 57-63
- [16] Høyland-Kroghsbo NM, Maerkedahl RB, Svenningsen SL. A quorum-sensing-induced bacteriophage defense mechanism[J]. mBio, 2013, 4(1): e00362-e00312
- [17] Ng WL, Bassler BL. Bacterial quorum-sensing network architectures[J]. Annual Review of Genetics, 2009, 43(1): 197-222
- [18] Sitnikov DM, Schineller JB, Baldwin TO. Control of cell division in *Escherichia coli*: regulation of transcription of *ftsQ4* involves both *rpoS* and SdiA-mediated autoinduction[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(1): 336-341
- [19] Soares JA, Ahmer BM. Detection of acyl-homoserine lactones by *Escherichia* and *Salmonella*[J]. Current Opinion in Microbiology, 2011, 14(2): 188-193
- [20] Oliveira PH, Touchon M, Rocha EPC. The interplay of restriction-modification systems with mobile genetic elements and their prokaryotic hosts[J]. Nucleic Acids Research, 2014, 42(16): 10618-10631
- [21] Loenen WAM, Dryden DTF, Raleigh EA, Wilson GG, Murray NE. Highlights of the DNA cutters: a short history of the restriction enzymes[J]. Nucleic Acids Research, 2014, 42(1): 3-19
- [22] Hoskisson PA, Sumby P, Smith MCM. The phage growth limitation system in *Streptomyces coelicolor* A(3)₂ is a toxin/antitoxin system, comprising enzymes with DNA methyltransferase, protein kinase and ATPase activity[J]. Virology, 2015, 477: 100-109
- [23] Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes[J]. Science, 2007, 315(5819): 1709-1712
- [24] Jackson SA, McKenzie RE, Fagerlund RD, Kieper SN, Fineran PC, Brouns SJJ. CRISPR-Cas: adapting to change[J]. Science, 2017, 356(6333): eaal5056
- [25] Makarova KS, Wolf YI, Koonin EV. Classification and nomenclature of CRISPR-Cas systems: where from here? [J]. The CRISPR Journal, 2018, 1(5): 325-336
- [26] Taylor HN, Warner EE, Armbrust MJ, Crowley VM, Olsen KJ, Jackson RN. Structural basis of Type IV CRISPR RNA biogenesis by a Cas6 endoribonuclease[J]. RNA Biology, 2019, 16(10): 1438-1447
- [27] Samai P, Pyenson N, Jiang WY, Goldberg GW, Hatoum-Aslan A, Marraffini LA. Co-transcriptional DNA and RNA cleavage during type III CRISPR-Cas immunity[J]. Cell, 2015, 161(5): 1164-1174
- [28] Nicholson TJ, Jackson SA, Croft BI, Staals RHJ, Fineran PC, Brown CM. Bioinformatic evidence of widespread priming in type I and II CRISPR-Cas systems[J]. RNA Biology, 2019, 16(4): 566-576
- [29] Varble A, Marraffini LA. Three new Cs for CRISPR: collateral, communicate, cooperate[J]. Trends in Genetics, 2019, 35(6): 446-456
- [30] Stokar-Avihail A, Tal N, Erez Z, Lopatina A, Sorek R. Widespread utilization of peptide communication in phages infecting soil and pathogenic bacteria[J]. Cell Host & Microbe, 2019, 25(5): 746-755
- [31] Shin H, Lee JH, Yoon H, Kang DH, Ryu S. Genomic investigation of lysogen formation and host lysis systems of the *Salmonella* temperate bacteriophage SPN9CC[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2014, 80(1): 374-384
- [32] Bahl H, Echols H, Straus DB, Court D, Crowl R, Georgopoulos CP. Induction of the heat shock response of *E. coli* through stabilization of *Sigma* 32 by the phage lambda cIII protein[J]. Genes & Development, 1987, 1(1): 57-64
- [33] Silpe JE, Bassler BL. A host-produced quorum-sensing autoinducer controls a phage lysis-lysogeny decision[J]. Cell, 2019, 176(1/2): 268-280
- [34] Papenfort K, Silpe JE, Schramma KR, Cong JP, Seyedsayamdost MR, Bassler BL. A *Vibrio cholerae* autoinducer-receptor pair that controls biofilm formation[J]. Nature Chemical Biology, 2017, 13(5): 551-557
- [35] Trinh JT, Zeng LY. Structure regulates phage lysis-lysogeny decisions[J]. Trends in Microbiology, 2019, 27(1): 3-4
- [36] Fang XN, Liu Q, Bohrer C, Hensel Z, Han W, Wang J, Xiao J. Cell fate potentials and switching kinetics uncovered in a classic bistable genetic switch[J]. Nature Communications, 2018, 9: 2787
- [37] Erez Z, Steinberger-Levy I, Shamir M, Doron S, Stokar-Avihail A, Peleg Y, Melamed S, Leavitt A, Savidor A, Albeck S, et al. Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions[J]. Nature, 2017, 541(7638): 488-493
- [38] Zeng LY, Skinner SO, Zong CH, Sippy J, Feiss M, Golding I. Decision making at a subcellular level determines the outcome of bacteriophage infection[J]. Cell, 2010, 141(4): 682-691
- [39] Shao QY, Trinh JT, McIntosh CS, Christenson B, Balázs G, Zeng LY. Lysis-lysogeny coexistence: prophage integration during lytic development[J]. MicrobiologyOpen, 2017, 6(1):

e0395

- [40] Shao QY, Trinh JT, Zeng LY. High-resolution studies of lysis-lysogeny decision-making in bacteriophage lambda[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(10): 3343-3349
- [41] Cui ZH, Xu ZW, Wei YL, Zhang Q, Qin KH, Ji XL. Characterization and genome analysis of a novel mu-like phage VW-6B isolated from the napahai plateau wetland of China[J]. *Current Microbiology*, 2021, 78(1): 150-158
- [42] Díaz-Muñoz SL, Sanjuán R, West S. Sociovirology: conflict, cooperation, and communication among viruses[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 22(4): 437-441
- [43] Ranquet C, Toussaint A, De De Jong H, Maenhaut-Michel G, Geiselmann J. Control of bacteriophage mu lysogenic repression[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2005, 353(1): 186-195
- [44] Waters LS, Sandoval M, Storz G. The *Escherichia coli* MntR miniregulon includes genes encoding a small protein and an efflux pump required for manganese homeostasis[J]. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(21): 5887-5897
- [45] Kaur G, Sengupta S, Kumar V, Kumari A, Ghosh A, Parrack P, Dutta D. Novel MntR-independent mechanism of manganese homeostasis in *Escherichia coli* by the ribosome-associated protein HflX[J]. *Journal of Bacteriology*, 2014, 196(14): 2587-2597
- [46] Bandyopadhyay K, Parua PK, Datta AB, Parrack P. *Escherichia coli* HflK and HflC can individually inhibit the HflB (FtsH)-mediated proteolysis of λ CII *in vitro*[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2010, 501(2): 239-243
- [47] Shkilnyj P, Koudelka GB. Effect of salt shock on stability of λ imm434 lysogens[J]. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(8): 3115-3123
- [48] Thomas Record M Jr, Zhang WT, Anderson CF. Analysis of effects of salts and uncharged solutes on protein and nucleic acid equilibria and processes: a practical guide to recognizing and interpreting polyelectrolyte effects, hofmeister effects, and osmotic effects of salts[A]//*Advances in Protein Chemistry*[M]. Amsterdam: Elsevier, 1998: 281-353
- [49] Pirrotta V. Operators and promoters in the OR region of phage 434[J]. *Nucleic Acids Research*, 1979, 6(4): 1495-1508
- [50] Bell AC, Koudelka GB. Operator sequence context influences amino acid-base-pair interactions in 434 repressor-operator complexes[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1993, 234(3): 542-553
- [51] Mauro SA, Koudelka GB. Monovalent cations regulate DNA sequence recognition by 434 repressor[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2004, 340(3): 445-457
- [52] Zhang KL, Young R, Zeng LY. Bacteriophage P1 does not show spatial preference when infecting *Escherichia coli*[J]. *Virology*, 2020, 542: 1-7
- [53] Cortes MG, Trinh JT, Zeng LY, Balázs G. Late-arriving signals contribute less to cell-fate decisions[J]. *Biophysical Journal*, 2017, 113(9): 2110-2120
- [54] Uribe RV, Van Der Helm E, Misiakou MA, Lee SW, Kol S, Sommer MOA. Discovery and characterization of Cas9 inhibitors disseminated across seven bacterial phyla[J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 26(5): 702