



# His-ADPR: 揭示免疫信号进化的化学里程碑\*

卢强 成锐\*\*

(华中农业大学, 生物医学与健康学院、生命科学技术学院, 农业微生物资源发掘与利用全国重点实验室, 武汉 430070)

**摘要** 生命与病原体间的进化军备竞赛推动了免疫系统信号机制的多样化。近期研究发现, 细菌 II 型 Thoeris 防御系统的 TIR 蛋白能产生一种新型“杂合”免疫信号分子——组氨酸-ADP-核糖 (His-ADPR), 该分子由氨基酸与核苷酸直接连接而成, 打破了 TIR 仅生成纯核苷酸衍生物的传统认知。该信号可被效应蛋白的 Macro 结构域特异性识别, 触发跨膜结构域执行膜破坏功能以实现防御。研究还揭示, 噬菌体可通过表达“信号海绵”蛋白结合并隔离 His-ADPR 以逃避免疫, 这种攻防博弈压力促使 TIR 不断扩展其信号分子“化学武器库”。该发现不仅证实了细菌 TIR 信号分子的统一生化核心 (基于 NAD<sup>+</sup> 修饰), 也彰显了其惊人的化学可塑性与进化创新能力, 为理解免疫信号的起源与多样性提供了新视角。

**关键词** TIR 蛋白, Thoeris 防御系统, His-ADPR

**中图分类号** Q936

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2026.0002

**CSTR:** 32369.14.pibb.20260002

生命与病原体的军备竞赛, 催生了复杂的免疫系统<sup>[1-3]</sup>。传统上, TIR 结构域被视为蛋白质相互作用的支架。然而, 在植物和细菌中, 它展现了全新的角色: 一种能利用 NAD<sup>+</sup> 等底物, 催化合成特定信号小分子的酶——一旦识别到病原体, 它会产生一种小信号分子, 激活下游免疫蛋白<sup>[4]</sup>。植物中的 TIR 产生信号是 1"-2' gcADPR (2'cADPR)<sup>[5]</sup>, 而在细菌中, TIR 免疫信号传递由一个名为 Thoeris 的防御系统家族执行<sup>[6]</sup>。已知的 I 型 Thoeris 利用 TIR 产生环状 1"-3' gcADPR (简称 3'cADPR) 来激活效应蛋白<sup>[7]</sup>。而关于 II 型 Thoeris 的信号分子尚不明确。近期, 立陶宛维尔纽斯大学 Giedre Tamulaitiene 研究团队联合以色列魏茨曼科学研究所 Rotem Sorek 团队<sup>[8]</sup> 最新发现表明, 细菌 II 型 Thoeris 防御系统的 TIR 蛋白能产生组氨酸-ADP-核糖 (His-ADPR) 这种独特的“杂合”免疫信号分子。该研究结果于 2025 年发表于《自然》(Nature) 杂志。这一发现不仅突破了对原核免疫复杂性的认知, 更为了解生命免疫信号的起源与创新提供了新的见解。

## 1 一种新型“杂合”信号的诞生

该研究发现, II 型 Thoeris 的 TIR 蛋白在感知噬

菌体后, 合成了组氨酸-ADP-核糖 (His-ADPR)。这是首次发现 TIR 能产生由氨基酸 (组氨酸) 与核苷酸 (ADPR) 直接连接而成的信号分子, 打破了其仅产生纯核苷酸衍生物的旧有认知。该系统的精妙之处在于严格的“锁-钥”对应。嵌合实验证明, I 型与 II 型系统的信号分子 (3'cADPR 与 His-ADPR) 不能交叉激活, 确保了信号通路的保真度。效应蛋白 ThsA 通过其 C 端的 Macro 结构域特异性识别 His-ADPR。结构分析表明, 组氨酸通过特定化学键连接到 ADPR 上, 并被 Macro 结构域口袋中的密集氢键网络精确捕获。结合信号后, Macro 结构域发生寡聚化, 从而触发其 N 端跨膜结构域执行膜破坏功能, 实现防御。

## 2 攻防博弈驱动信号多样化

这项研究生动展现了宿主与噬菌体间的进化军备竞赛。噬菌体演化出称为 MoTad2 的“信号海绵”蛋白, 能高亲和力和结合并隔离 His-ADPR, 从

\* 国家自然科学基金 (32470036, 32100025) 和中央高校基本科研业务费专项 (2662025SYPY003) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 18071040841, E-mail: ruicheng@mail.hzau.edu.cn

收稿日期: 2026-01-02, 接受日期: 2026-02-10

而逃逸防御。结构分析显示, MoTad2 虽与结合 cADPR 的同类蛋白质同源, 但通过局部残基重塑, 进化出了对 His-ADPR (尤其是其组氨酸部分) 的特异识别能力。这种反制策略构成了强大的选择压力, 很可能驱动了宿主 TIR 信号的持续创新。从产生各种环状 ADPR 异构体, 如 3'cADPR<sup>[7]</sup>、2'cADPR<sup>[5]</sup>、N7-cADPR<sup>[9]</sup>, 到如今合成核苷-氨基酸杂合体 (His-ADPR), TIR 不断扩展其“化学武器库”, 以应对噬菌体的拦截。防御与反防御的螺旋式升级, 是 TIR 信号网络多样化的核心动力。

### 3 进化启示: 统一核心下的无限创新

His-ADPR 的发现, 与其他细菌 TIR 信号研究共同勾勒出免疫信号的进化图景, 具体来说包括如下几个方面。

a. 统一的生化核心: 所有已知细菌 TIR 信号分子的核心都是对 NAD<sup>+</sup> (含 ADPR) 的修饰<sup>[10-11]</sup>。这强烈支持真核生物 TIR 免疫信号通路起源于细菌

的假说, 体现了深刻的进化同源性。

b. 惊人的化学可塑性: 在统一的核心之上, TIR 展现出了催化多样性。它能环化核糖、连接核苷酸, 甚至嫁接氨基酸<sup>[7, 9]</sup>。这种可塑性使有限的基因模块能产生庞大的信号分子阵列。

c. “信号工具包”与“受体创新”模型: 进化可能保留了一些核心信号化学结构作为“古老工具包”。而感知这些信号的受体 (效应蛋白), 则在各谱系中独立演化, 形成多样执行机制<sup>[12]</sup>。例如, 经典 cADPR 在动物中调节钙离子<sup>[13]</sup>, 在细菌中则可激活水解酶<sup>[9]</sup>。His-ADPR 则特异地被一类 Macro 结构域识别。这体现了“信号相对保守, 效应器高度创新”的模式。

### 4 讨论

His-ADPR 的发现是免疫信号化学领域的里程碑 (图 1)。它证明了免疫信号可超越纯核苷酸形式, 揭示了 TIR 酶活性的卓越可塑性, 并凸显了宿主-病原体博弈作为进化创新引擎的作用。

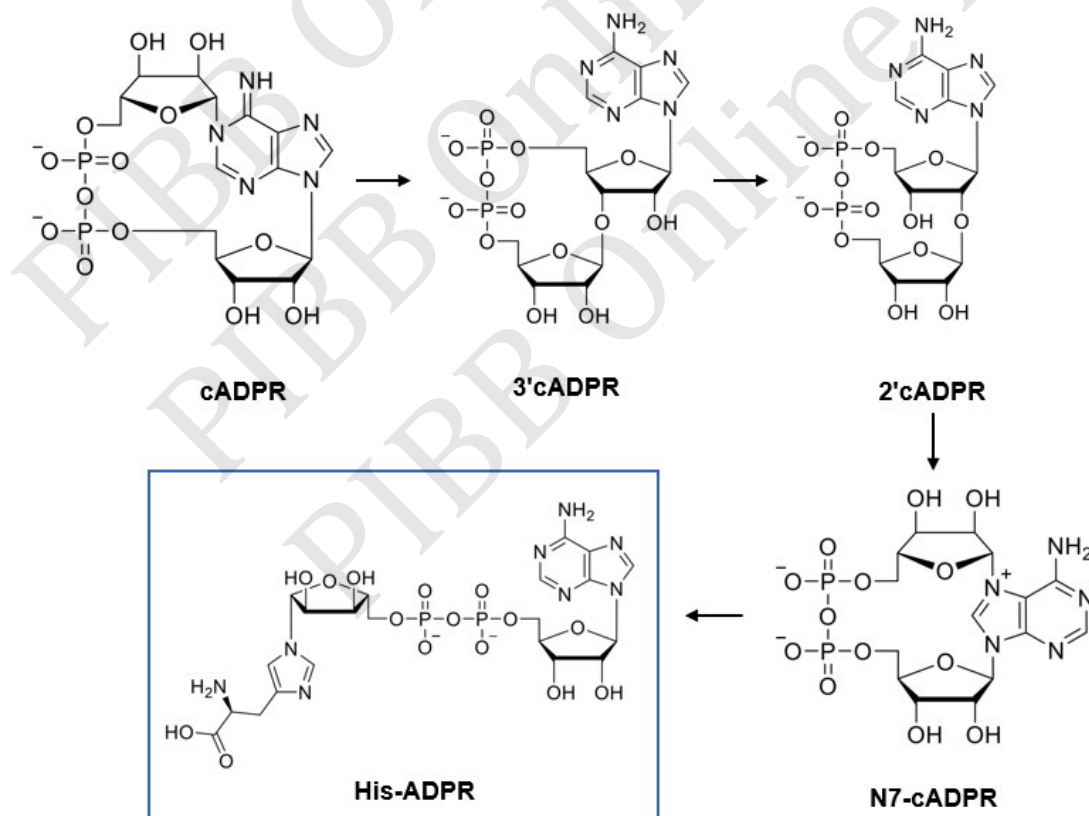


Fig. 1 Discovery timeline of cADPR and its derivatives as signaling molecules

图1 cADPR及其衍生物作为信号分子的发现历程

TIR 结构域已被证明能够将 ADPR 与多种受体连接<sup>[14]</sup>。将 ADPR 转移至一个氨基酸 (组氨酸) 的侧链, 进一步拓展了其催化潜力的边界。理论上, TIR 或其他类似酶 (如某些 CRISPR-Cas 系统中的信号合成酶) 可能利用不同的氨基酸 (如丝氨酸、苏氨酸、赖氨酸) 甚至其他代谢物 (如有机酸、多胺) 作为受体<sup>[15-16]</sup>, 产生一系列结构各异的杂合信号。值得注意的是, 真核生物基因组编码大量 Macro 结构域蛋白, 它们作为“读者”识别 ADPR 及其衍生物 (如 MARylation、PARylation 修饰), 在 DNA 损伤修复、转录调控、固有免疫中发挥核心作用<sup>[17]</sup>。细菌 ThsA-Macro 对 His-ADPR 的识别, 证明 Macro 结构域具有结合非典型、特定修饰 ADPR 的能力。提示真核生物中某些未知配体或内源性修饰信号, 可能正是类似 His-ADPR 的杂合分子, 通过特定 Macro 蛋白介导尚未被揭示的生理或免疫通路。最后, His-ADPR 的明确化学结构和明确的“信号-激活”对应关系, 为合成生物学和免疫工程提供了极具吸引力的新元件。例如, 可以基于 His-ADPR 的化学结构, 设计其非天然类似物 (如改变氨基酸种类、修饰核苷酸部分)。同时, 通过定向进化或理性设计, 改造 ThsA 的 Macro 结构域, 使其只能被这种人造类似物激活, 而对天然信号无响应。这样, 便构建了一套与天然免疫系统完全“正交”、可由人工给予小分子精确控制的细胞死亡或免疫激活开关。

未来, 探索更多未知 TIR 信号、解析其精确合成机制、追溯它们如何塑造真核免疫, 将继续深化对生命防御系统创造性进化的理解。

cADPR: 腺嘌呤的 N1 位点与游离核糖的 C1 位点相连; 3' cADPR: 腺嘌呤核糖的 3' -OH 位点与游离核糖的 C1 位点相连; 2' cADPR: 腺嘌呤核糖的 2' -OH 位点与游离核糖的 C1 位点相连; N7-cADPR: 腺嘌呤的 N7 位点与游离核糖的 C1 位点相连; His-ADPR: 组氨酸的 N1 位点与游离核糖的 C1 位点相连。

### 参考文献

- [1] Yuan X, Huang Z, Zhu Z, *et al.* Recent advances in phage defense systems and potential overcoming strategies. *Biotechnol Adv*, 2023, **65**: 108152
- [2] Mariano G, Blower T R. Conserved domains can be found across distinct phage defence systems. *Mol Microbiol*, 2023, **120**(1): 45-53
- [3] Boyle T A, Hatoum-Aslan A. Recurring and emerging themes in prokaryotic innate immunity. *Curr Opin Microbiol*, 2023, **73**: 102324
- [4] Li S, Manik M K, Shi Y, *et al.* Toll/interleukin-1 receptor domains in bacterial and plant immunity. *Curr Opin Microbiol*, 2023, **74**: 102316
- [5] Bayless A M, Chen S, Ogden S C, *et al.* Plant and prokaryotic TIR domains generate distinct cyclic ADPR NADase products. *Sci Adv*, 2023, **9**(11): eade8487
- [6] Ofir G, Herbst E, Baroz M, *et al.* Antiviral activity of bacterial TIR domains *via* immune signalling molecules. *Nature*, 2021, **600** (7887): 116-120
- [7] Leavitt A, Yirmiya E, Amitai G, *et al.* Viruses inhibit TIR gcADPR signalling to overcome bacterial defence. *Nature*, 2022, **611** (7935): 326-331
- [8] Sabonis D, Avraham C, Chang R B, *et al.* TIR domains produce histidine-ADPR as an immune signal in bacteria. *Nature*, 2025, **642**(8067): 467-473
- [9] Rousset F, Osterman I, Scherf T, *et al.* TIR signaling activates caspase-like immunity in bacteria. *Science*, 2025, **387**(6733): 510-516
- [10] Li D, Xiao Y, Fedorova I, *et al.* Single phage proteins sequester signals from TIR and cGAS-like enzymes. *Nature*, 2024, **635** (8039): 719-727
- [11] Maruta N, Sorbello M, Lim B Y J, *et al.* TIR domain-associated nucleotides with functions in plant immunity and beyond. *Curr Opin Plant Biol*, 2023, **73**: 102364
- [12] Hobbs S J, Kranzusch P J. Nucleotide immune signaling in CBASS, pycsar, thoesis, and CRISPR antiphage defense. *Annu Rev Microbiol*, 2024, **78**(1): 255-276
- [13] Falanga A P, Mahal A, Marzano M, *et al.* The evolving chemistry of cADPR analogues: from marine discovery to calcium signaling tools. *Bioorg Chem*, 2025, **166**: 109055
- [14] Schreiber V, Dantzer F, Ame J C, *et al.* Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, **7**(7): 517-528
- [15] Cohen M S, Chang P. Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. *Nat Chem Biol*, 2018, **14**(3): 236-243
- [16] Leidecker O, Bonfiglio J J, Colby T, *et al.* Serine is a new target residue for endogenous ADP-ribosylation on histones. *Nat Chem Biol*, 2016, **12**(12): 998-1000
- [17] Rack J G, Perina D, Ahel I. Macrodomains: structure, function, evolution, and catalytic activities. *Annu Rev Biochem*, 2016, **85**: 431-454

## His-ADPR: Revealing The Chemical Milestones of Immune Signal Evolution\*

LU Qiang, CHENG Rui\*\*

(National Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Biomedicine and Health, College of Life Science and Technology,  
Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

**Abstract** The evolutionary arms race between life and pathogens drives diversification in immune system signaling mechanisms. Recent research has found that the TIR protein of the bacterial Type II Thois defense system can produce a novel “hybrid” immune signaling molecule—histidine-ADP-ribose (His-ADPR). This molecule, formed by the direct linkage of an amino acid and a nucleotide, challenges the traditional view that TIR enzymes generate only pure nucleotide derivatives. This signal is specifically recognized by the Macro domain of an effector protein, triggering the transmembrane domain to disrupt the membrane for defense. The study further reveals that phages can evade immunity by expressing “signal sponge” proteins that bind and sequester His-ADPR. This offensive-defensive pressure drives TIR enzymes to continuously expand their “chemical arsenal” of signaling molecules. The discovery not only confirms the shared biochemical core of bacterial TIR signaling molecules (based on NAD<sup>+</sup> modification), but also highlights their remarkable chemical plasticity and evolutionary innovative capacity. It provides a new perspective for understanding the origin and diversity of immune signaling.

**Key words** TIR protein, thois defense system, His-ADPR

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2026.0002

**CSTR:** 32369.14.pibb.20260002

---

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32470036, 32100025) and Fundamental Research Funds for the Central Universities (2662025SYPY003).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-18071040841, E-mail: ruicheng@mail.hzau.edu.cn

Received: January 2, 2026 Accepted: February 10, 2026