

## 噬藻体辅助代谢基因(AMGs)研究进展

高恶斌 宁德刚\*

(江苏大学 环境与安全工程学院 江苏 镇江 212013)

**摘要：**噬藻体是一类广泛存在于海洋及淡水环境中以蓝藻为感染宿主的病毒，对蓝藻种群结构与多样性以及水生态环境具有重要的影响。噬藻体携带一系列与宿主新陈代谢相关的同源基因被称为辅助代谢基因。它们编码的蛋白在噬藻体感染蓝藻过程中，可参与宿主的光合作用、戊糖磷酸循环、营养物质摄取以及核苷酸生物合成等代谢活动。近年来，一些辅助代谢基因被作为噬藻体分子检测的靶标基因，并用于噬藻体遗传多样性及其与蓝藻间相互关系的研究。本文综述了国内外有关噬藻体辅助代谢基因的来源、生物学功能及其多样性等方面的研究进展。

**关键词：**辅助代谢基因，生物学功能，遗传多样性，噬藻体

## Advances in researches on cyanophage auxiliary metabolic genes

GAO E-Bin NING De-Gang\*

(School of the Environment and Safety Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China)

**Abstract:** Cyanophages are a group of viruses infecting the cyanobacteria, and are widespread in both marine and freshwater environments. As important components of microbial communities, cyanophages play significant roles in cyanobacterial population structure and diversity and aquatic ecological environments. Cyanophages contain some host-like metabolic genes, as to auxiliary metabolic genes, which encode proteins involved in the light reactions of photosynthesis, pentose phosphate pathway, nutrient acquisition and DNA biosynthesis during the process of infecting cyanobacteria. Recently, some auxiliary metabolic genes have been used as target genes for investigating cyanophage diversity, and the interactions between cyanophages and cyanobacteria. In this review, we summarized advances in studying the origin, biological function and genetic diversity of cyanophage auxiliary metabolic genes at home and abroad.

**Keywords:** Auxiliary metabolic gene, Biological function, Genetic diversity, Cyanophage

基金项目：国家自然科学基金项目(No. 31200019)；江苏大学高级专业人才启动基金项目(No. 11JDG151)

\*通讯作者：✉：gaofei7908@126.com

收稿日期：2013-10-12；接受日期：2013-11-18；优先数字出版日期(www.cnki.net)：2013-11-26

噬藻体(Cyanophage)是一类特异感染蓝藻的病毒类群,具有丰富的遗传多样性<sup>[1-3]</sup>。它们广泛存在于海洋及淡水环境中,数量异常丰富,是水生微生物群落的重要组成部分<sup>[4-5]</sup>。它们作为水体环境中的活跃动态因子,在调控水体初级生产力、蓝藻种群结构及多样性、生物地球化学循环以及介导微生物之间水平基因转移等方面具有重要的作用<sup>[6-9]</sup>。

近年来,DNA 测序技术的发展促进了噬藻体基因组学与分子生物学的研究。随着越来越多海洋与淡水噬藻体基因组序列的测定<sup>[10-15]</sup>,噬藻体的生物学特征及其与宿主蓝藻之间的相互关系逐渐被人们认识。噬藻体基因组中发现的一系列与细胞功能相关的基因,表明噬藻体与宿主蓝藻的新陈代谢和生命循环有着密切的联系<sup>[16-17]</sup>,并对蓝藻种群分布与遗传多样性有重要的影响。噬藻体基因组中与宿主新陈代谢功能有关的同源基因被称为“辅助代谢基因”(Auxiliary metabolic genes, AMGs)<sup>[18-19]</sup>。它们在噬藻体感染过程中表达的产物与宿主新陈代谢利用的蛋白或酶具有非常相似的生理作用<sup>[20]</sup>。相关研究认为<sup>[21-22]</sup>,噬藻体编码的 AMGs 可能是噬藻体感染蓝藻的一种特殊适应生理机制,并赋予了噬藻体独特的生物学特性以及与蓝藻之间奇妙的相互关系。本文将综述近年来有关噬藻体 AMGs 的来源及其在噬藻体感染过程中对宿主光合作用、戊糖磷酸循环、营养物质摄取以及核苷酸生物合成等的重要影响,以及作为靶标基因用于噬藻体遗传多样性及其与宿主相互关系的研究。

## 1 噬藻体 AMGs 的来源

病毒与宿主之间的相互斗争从来没有停止,它们之间通过水平基因交换形成了一套互惠互利的进化机制。一方面,在生存压力下,宿主通过获取针对病毒等外源基因而进化出多种病毒抵抗机制,如规律成簇的间隔短回文重复(Clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPRs)<sup>[23]</sup>;另一方面,病毒裂解宿主时,由于错误剪切使病毒

获得某些宿主基因,从而改变其自身的基因组结构与功能多样性。噬藻体在与蓝藻相互作用过程中,一方面充当蓝藻水平基因转移的一个生物媒介<sup>[24]</sup>,可提供蓝藻新的遗传物质,另一方面从蓝藻基因组中不断获得部分 DNA 片段使自身遗传物质结构发生改变,为逃避宿主免疫机制系统或提高自身生态适应性提供遗传基础<sup>[25-26]</sup>。因此,这种基因传递促进了噬藻体与蓝藻之间的协同进化,并对各自的遗传多样性产生了重要影响。

研究表明<sup>[15,18]</sup>,噬藻体存在丰富的独特基因资源,60%以上的基因序列与已知病毒序列存在很大差异。以往研究认为它们是噬藻体基因组复制非必需或不存在的酶类与蛋白,或许与宿主蓝藻特殊的生活方式有关。然而,研究发现大部分与已知病毒不同的噬藻体基因序列与宿主基因之间存在很高的相似度,它们可能是在噬藻体与蓝藻相互作用过程中通过水平基因转移而获得<sup>[9]</sup>。Sullivan 等<sup>[27]</sup>对另外 3 株海洋噬藻体 P-SSP7、P-SSM2 和 P-SSM4 全基因组序列进行分析,发现它们基因组中分别编码 7%、11%、12%的蓝藻同源基因,而且它们都编码转醛醇酶(*talC*)以及与光合系统有关的基因,包括光合系统 II 核心蛋白 D1、D2 (*psbA*、*psbD*),强光诱导蛋白(*hli*),质体蓝素蛋白(*petE*),铁氧化还原蛋白(*petF*),藻胆红素合成酶(*pebA*),血红素氧合酶(*hoI*),聚胺合成酶(*speD*),藻胆蓝素:铁氧还蛋白氧化还原酶(*pcyA*)等,其中噬藻体 P-SSM2 和 P-SSM4 还含有磷酸盐诱导基因(*phoH*, *pstS*)和催化维生素 B<sub>12</sub> 合成蛋白基因(*cobS*)。目前已知病毒基因组序列中,几乎所有噬藻体都携带与蓝藻光电子传递链阶段(光合系统 I,质体蓝素,光合系统 II 等)有关的基因<sup>[28-29]</sup>,80%噬藻体携带戊糖磷酸途径中的转醛醇酶基因<sup>[19]</sup>。Sullivan 等<sup>[8]</sup>对夏威夷海噬藻体群落分析过程中,发现 88%的噬藻体含有 *psbA* 基因,50%的噬藻体同时含有 *psbA* 和 *psbD* 基因,而且所有的肌病毒科噬藻体和感染原绿球藻的短尾病毒科噬藻体中均含有 *psbA* 基因。此外,研究人员在一些淡水噬藻体基因组序列中还发现

一个可降解蓝藻藻胆蛋白体光捕复合物的 *nbla* 必需基因<sup>[14-15]</sup>。这些研究表明,噬藻体辅助代谢基因可能来源于宿主,且广泛存在、丰富多样。

研究认为<sup>[27,30]</sup>,噬藻体编码 AMGs 可能是在特殊环境压力下的一种选择结果,有助于提高噬藻体的生存适应性。在选择压力作用下,噬藻体通过整合方式与蓝藻基因组不断发生基因转移,从而影响各自的生物学功能与遗传多样性。在感染蓝藻过程中,噬藻体通过利用获得的 AMGs 修饰宿主代谢系统的关键过程,或获得宿主抗性来逃避蓝藻的免疫机制系统,为其能够快速适应环境提供了遗传基础。Mann 等<sup>[31]</sup>在实验的基础上预测噬藻体光合作用基因 *psbA* 因适应宿主感染机制演变而来,并指出噬藻体光合作用基因在感染蓝藻过程中可维持宿主细胞光合作用。戊糖磷酸途径有关的基因可能在感染过程中有助于光合作用储存的碳源转成核酸糖,并产生 NADPH 与 ATP,进一步被噬藻体

DNA 生物合成利用<sup>[19]</sup>。

## 2 噬藻体 AMGs 的生物学功能

到目前为止,大部分已知噬藻体 AMGs 主要是与宿主蓝藻的光合作用、戊糖磷酸循环、营养吸收及 DNA 合成等代谢活动有关(图 1)。由于这些基因可能是蓝藻产能与生物合成的关键基因,当它们在噬藻体感染过程中表达后,可打开蛋白或核苷酸生物合成的潜在瓶颈,有助于噬藻体基因组 DNA 复制与病毒粒子组装,对噬藻体种群的繁衍具有重要作用。研究认为<sup>[20,32]</sup>,在噬藻体感染蓝藻过程中,AMGs 对宿主关键代谢反应的维持或抑制有利于噬藻体获得较多的感染复制机率,如释放更多的子代噬藻体。在特定环境下,AMGs 可能对噬藻体与其宿主蓝藻相互作用具有决定性的作用,使得噬藻体应对生态环境造成的选择压力<sup>[33]</sup>。假如由宿主酶催化基质转变成某产物 P 的反应在噬藻

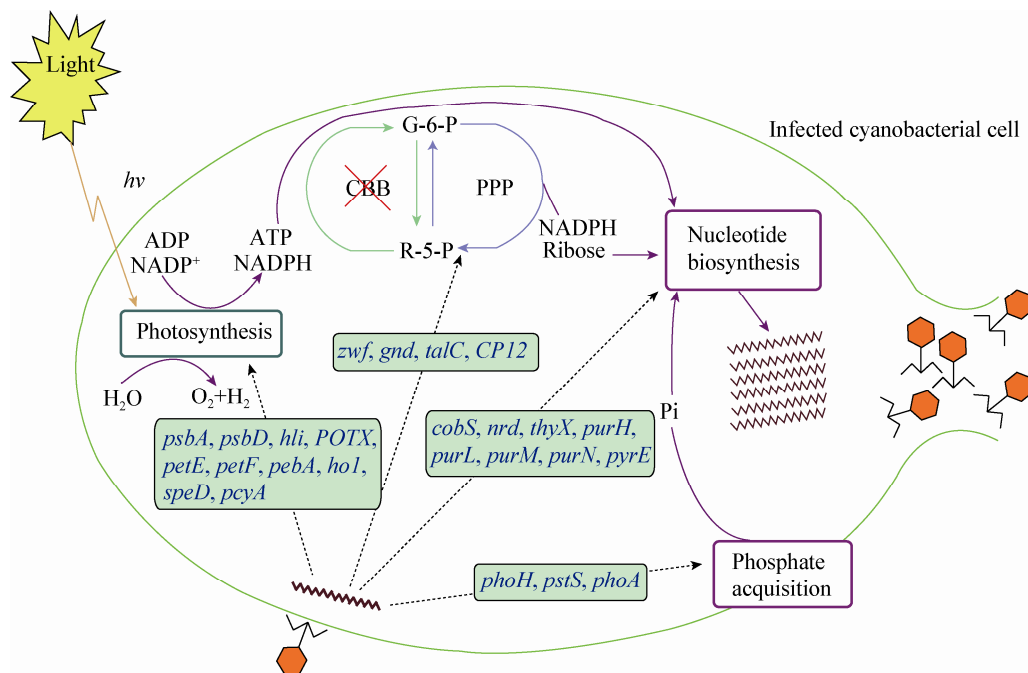


图 1 噬藻体感染的蓝藻细胞代谢示意图<sup>[19]</sup>

Figure 1 Model of cyanobacterial metabolism during cyanophage infection<sup>[19]</sup>

注: CBB: 卡尔文循环; PPP: 戊糖磷酸途径; G-6-P: 葡萄糖-6-磷酸; R-5-P: 核糖-5-磷酸。

Note: CBB: Calvin benson bassham; PPP: Pentose phosphate pathway; G-6-P: Glucose-6-phosphate; R-5-P: Ribose-5-phosphate.

体感染过程中受到限制,而噬藻体复制又依赖于足够的产物 P,那么噬藻体就很可能编码自己的酶来维持生成产物 P 的反应。一旦宿主缺乏有关酶而导致该代谢反应受限制,噬藻体就会增加相应酶量,或者在某种条件下宿主酶的活性受到抑制,而噬藻体在相同条件下能够激活相应酶的活性。

## 2.1 参与宿主光合作用

目前,在噬藻体基因组中发现的与光合系统有关的基因主要包括 *psbA*、*psbD* 和 *hli*,以及 *PTOX*、*petE* 与 *petF* 等,其中 *psbA*、*psbD* 基因分别编码光合反应系统 II (PS II) 反应中心蛋白 D1、D2<sup>[20]</sup>, *hli* 编码强光诱导蛋白 HLIPs<sup>[34]</sup>, *PTOX*、*petE* 与 *petF* 分别编码光合电子传递途径中的质体醌末端氧化酶(Plastoquinol terminal oxidase)、质体蓝素蛋白(Plastocyanin)和铁氧化还原蛋白(Ferredoxin)<sup>[25,27,35]</sup>。此外,噬藻体还编码几种其它光合色素的生物合成基因<sup>[36-37]</sup>,包括藻胆素还原酶(*hol*, *pebS*, *pcyA*)和藻红蛋白裂合酶(*cpeT*)。通过实验研究,结果表明这些基因在噬藻体感染过程中能够在宿主细胞中转录与翻译,并对相应的宿主代谢途径发挥重要的生理作用。如 Dammeyer 等<sup>[37]</sup>在 mRNA 水平上证实了噬藻体编码的 *pebS*、*petF*、*hol* 等藻胆素合成基因的转录,Shan 等<sup>[22]</sup>揭示了噬藻体光合作用基因与宿主蓝藻藻红蛋白表达量之间的相关性。Lindell 等<sup>[20]</sup>发现噬藻体 *psbA* 基因表达的蛋白与宿主蛋白有同样的功能,Mann 等<sup>[31]</sup>研究发现噬藻体感染过程中,宿主 *psbA* 编码的 D1 蛋白会明显下降而导致光抑制,而噬藻体在被感染宿主中表达 *psbA* 基因可增加宿主 D1 蛋白的含量。2012 年,本文作者通过实验<sup>[15]</sup>对噬藻体 PaV-LD 基因组编码的蓝藻 *nblA* 同源基因进行功能研究,并证实了该基因与蓝藻同源基因具有类似的生物学功能,具有降解宿主藻蓝蛋白的作用。

噬藻体携带与宿主光合系统有关的功能基因,可能意味着噬藻体的生命过程与宿主蓝藻的光合能力存在着密切的联系。由于蓝藻主要是利用光合系统 II (PS II) 反应中心蛋白 D1、D2,并结合光合

色素及必要的辅助因子进行光化学反应与能量传递<sup>[38]</sup>,在正常的蓝藻细胞内,D1 蛋白易遭受光损伤而导致光合作用受到抑制,或过量光电流产生的活性氧而导致 D1 蛋白合成被抑制<sup>[39]</sup>,损伤 D1 的去除以及新 D1 的合成都是通过 D1 修复循环完成。当损伤速率超过修复速率,细胞就会遭受光抑制使其光合效率大大降低。光损伤一旦发生在噬藻体感染的蓝藻细胞内,宿主蛋白 D1 修复循环将会停止以及光合活性逐渐降低,会明显削弱成熟子代噬藻体的释放量,因此噬藻体通过表达光合作用基因将会继续维持 D1 蛋白修复循环。

## 2.2 参与戊糖磷酸途径

噬藻体辅助代谢基因中有一些可以编码参与戊糖磷酸途径(Pentose phosphate pathway, PPP)有关的酶,即葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(*zwf*)、磷酸葡萄糖酸脱氢酶(*gnd*)和转醛醇酶(*talC*)。在感染过程中,这些酶具有增强戊糖磷酸途径的活性,在黑暗或昼夜交替的条件下能够调控宿主的碳源流向。此外,许多噬藻体还携带一个与卡尔文循环抑制有关的基因 *CP12*<sup>[40]</sup>。该基因表达的蛋白具有抑制磷酸核酮糖激酶和磷酸甘油醛脱氢酶的活性<sup>[41]</sup>,从而影响被感染蓝藻宿主的卡尔文循环。

噬藻体编码戊糖磷酸途径有关的基因,可能与噬藻体感染过程中的 DNA 生物合成及病毒粒子复制所需要的物质和能量有关。由于蓝藻是具有明显的昼夜交替生长的自养光合生物,在白天它们通过光合作用产生 NADPH (电子载体)与 ATP (能量载体),并利用这些代谢产物进行卡尔文循环将 CO<sub>2</sub> 变成葡萄糖;晚间,将合成的葡萄糖通过戊糖磷酸途径氧化分解 NADPH 与核糖-5-磷酸,并为 DNA 生物合成提供重要前体。在感染的细胞内,光合作用产生的 ATP 与 NADPH 以及戊糖磷酸途径产生的 NADPH 与核糖-5-磷酸由于遭到噬藻体编码的 *CP12* 抑制而不能进行卡尔文循环,因而它们大部分能量通过戊糖磷酸途径为核苷生物合成所利用。

## 2.3 参与磷代谢

噬藻体基因组中存在一些与磷酸盐调节单元

(Pho regulon)有关的辅助代谢基因<sup>[25,27,35]</sup>, 包括具有高亲和力的周质磷酸盐结合蛋白基因(*pstS*)、碱性磷酸酶基因(*phoA*)以及功能未知的 ATP 结合蛋白基因(*phoH*)。这些基因能够适应磷胁迫而上调表达, 对于宿主细胞在低磷浓度或缺磷的营养状况下调控磷的吸收与转运具有重要的辅助作用<sup>[40,42]</sup>。*pstS* 与 *phoA* 是细胞磷酸盐转运系统的重要基因, 在缺磷状态下调控磷酸盐的吸收与同化。噬藻体编码的 *pstS* 可能通过增加宿主细胞磷酸盐的供应而有助于促进高效的裂解循环, 而 *phoA* 可能有助于获取有机磷, 以供噬藻体在缺磷条件下进行复制。虽然 *phoH* 是噬藻体基因组中最普遍的磷酸盐调节单元基因, 但其功能还不清楚。该基因广泛存在于海洋噬藻体, 而极少存在于淡水噬藻体, 这可能与海洋低磷浓度环境的选择压力有关。

研究表明, 噬藻体在感染过程中, 其基因组的复制很大程度上依赖于 DNA 生物合成, 而磷可能是核苷酸生物合成的一个重要的营养限制因子<sup>[43]</sup>。特别是噬藻体感染的一些宿主蓝藻生长在贫营养和磷缺乏的环境内, 水体磷的含量很可能对它们具有一定的选择作用<sup>[42]</sup>, 噬藻体编码磷吸收和转运系统有助于缓解宿主体内磷的限制。因此, 噬藻体编码的磷代谢调控有关基因可能与噬藻体适应低磷浓度环境的选择压力有密切联系。

#### 2.4 参与核苷酸生物合成

噬藻体基因组编码参与核苷酸生物合成的基因, 其中核糖核苷酸还原酶 RNR (*nrd*)是最广泛的一种核苷酸合成基因<sup>[25,35]</sup>, 它能将核糖核苷酸还原、生成相应的脱氧核糖核苷酸。Sullivan 等<sup>[27]</sup>在他们分离的类 T4 噬藻体基因组中发现一个可催化细菌维生素 B<sub>12</sub> 生物合成的辅酶 *cobS*。维生素 B<sub>12</sub> 是蓝藻 RNR 重要的辅助因子<sup>[44]</sup>, 噬藻体 *cobS* 基因在感染过程中可促进维生素 B<sub>12</sub> 的生物合成, 从而有助于提高 RNR 的活性。噬藻体编码的核糖核苷酸还原酶不需要维生素 B<sub>12</sub> 作为辅助因子, 在感染过程中既可利用自身编码 RNR, 又可利用宿主 RNR 进行 DNA 生物合成, 从而提高噬藻体复

制能力。此外, 噬藻体基因组还编码多种其它 DNA 生物合成基因<sup>[27]</sup>, 如嘌呤合成酶(*purH*, *purL*, *purM*, *purN*)和嘧啶合成酶(*pyrE*, *thyX*), 其中胸苷酸合成酶(*thyX*)是 DNA 合成和修复的关键酶和限速酶。在感染过程中, 噬藻体在不同的嘌呤、嘧啶合成酶以及核糖核苷酸还原酶作用下, 催化 DNA 生物合成的重要阶段从而为噬藻体基因组复制以及自身基因组 DNA 合成提供核苷。

### 3 噬藻体多样性的遗传标记

噬藻体是高度差异性病毒类群, 缺少统一的保守序列, 在遗传多样性研究方面还存在一定的局限性。尽管一些研究采用 DNA 聚合酶基因与结构蛋白基因作为噬藻体分子标记<sup>[45-47]</sup>, 但获得噬藻体遗传多样性信息数据不够完全、研究范围比较窄, 而且在 PCR 扩增过程中很容易将噬菌体的相关片段扩增出来而产生假阳性。因此, 寻找较为广泛的靶基因成为噬藻体分子生态学研究的关键。

噬藻体辅助代谢基因 AMGs 的广泛存在是噬藻体与宿主蓝藻之间遗传物质交换的结果<sup>[29]</sup>, 是导致噬藻体具有丰富的遗传多样性的重要因素。近年来, AMGs 成为一种辅助方法, 被作为靶标基因用于研究噬藻体遗传多样性及其在进化过程中与蓝藻之间的相互关系。如光合作用基因 *psbA*、焦磷酸核苷酸水解酶基因 *MazG* 及磷酸盐诱导基因 *phoH* 等被用于不同水域中噬藻体的分子检测及其遗传多样性分析<sup>[48-50]</sup>。由于 AMGs 是噬藻体编码的一类特殊功能基因, 且不属于某一特定形态噬藻体, 将其作为噬藻体检测的分子标记, 不仅有助于全面认识环境中噬藻体种群结构及遗传多样性, 而且有助于了解噬藻体的感染复制机制及其与水华蓝藻生理状况的密切联系。Millard 等<sup>[48]</sup>对感染海洋聚球藻噬藻体中光合作用基因 *psbA* 和 *psbD* 研究发现, 肌病毒科噬藻体普遍存在光合作用基因。Sullivan 等<sup>[8]</sup>利用光合基因 *psbA* 对海洋及淡水噬藻体的遗传多样性进行研究, 发现海洋噬藻体具有不同于淡水噬藻体的进化过程, 同一地理区域的噬藻

体 *psbA* 基因结构也存有差异。Chénard 等<sup>[32]</sup>根据 *psbA* 基因序列构建了系统树,发现噬藻体与蓝藻归属于同一进化支,推测噬藻体通过与其宿主之间不断进行基因交换,从其宿主基因组中获得了光合作用基因。Bryan 等<sup>[49]</sup>利用焦磷酸核苷酸水解酶基因 *mazG* 基因证明了噬藻体呈全球性分布,并根据 *mazG* 基因构建了噬藻体与其宿主蓝藻的进化发育树,推测噬藻体的 *MazG* 基因可能不是从其宿主中获得,不同噬藻体间可能通过水平基因转移的方式频繁进行基因交换。Goldsmith 等<sup>[50]</sup>采用磷酸盐诱导基因 *phoH* 作为分子标记用于海洋病毒多样性分析,发现在所研究的 6 个位点中 *phoH* 基因具有丰富的序列多样性,而且大多数序列与已知序列不同。此外,他们还发现海洋病毒似乎依据它们宿主的不同营养方式进行相似聚类,其中噬藻体具有独立的系统进化支,明显有别于海洋噬菌体及藻病毒。

尽管噬藻体基因组中普遍存在辅助代谢基因,但不同种类噬藻体所携带的 AMGs 类型具有很大的差异。因而采用单一的 AMGs 作为噬藻体遗传标记,对环境中噬藻体遗传多样性的认识还存在不确定性,其所获得的相关数据还不够全面。因此,将不同噬藻体 AMGs 联合起来,并综合应用各种微生物分子生态学技术,通过分析特定环境中的辅助代谢基因类型及其组成变化,得到有关噬藻体遗传多样性的数据将更为全面可靠。

## 4 展望

噬藻体被发现以来,其生物学功能与生态学意义一直倍受研究人员的高度关注,尤其是与宿主蓝藻之间的相互关系成为环境科学与病毒学研究的重要方向。近年来,运用各种分子生物学方法研究噬藻体多样性及其与宿主和环境之间的相互关系,以及噬藻体的基因组与功能基因,并取得了一定阶段性成果。然而,目前对噬藻体 AMGs 的认识主要基于少数环境样品和已知噬藻体基因组及功能基因的研究,有关它们的来源及其与宿主的相互作用机制还需要进一步研究证实。此外,噬藻体遗传

多样性的研究是以大量的噬藻体遗传信息为基础,而目前已知噬藻体的全基因组序列还比较少。要获得噬藻体及其全基因组序列,必须利用传统的病毒分离纯化方法,而现有微生物分离培养技术的局限,天然水体环境中可能蕴含的未知噬藻体及其基因组序列难以获得,这在一定程度上限制了噬藻体与蓝藻之间的相互关系研究。

尽管如此,噬藻体 AMGs 的发现为我们认识噬藻体的生理生态学特征提供了一个新的途径。在今后的噬藻体研究中,我们一方面需要加强优化与改进微生物分离培养技术,建立更多的不同噬藻体培养系统,充分了解它们的生理特征与基因组序列信息,并鉴定相关噬藻体 AMGs 及其生物学功能;另一方面,需要综合运用现代微生物分子识别技术,如蛋白质组学、宏基因组学及基因芯片等,深入发掘海洋及淡水环境中蕴含的噬藻体 AMGs,并阐明其多样性组成结构。因此,我们深入开展噬藻体 AMGs 的研究,不仅有助于了解噬藻体与宿主蓝藻相互作用的生理机制,而且还有助于深化对噬藻体种群结构与生态功能的认识,这将为开发噬藻体及其基因资源用于控制有害藻华与保护淡水资源提供可参考性数据。

## 参考文献

- [1] 汪岷, 闫群. 噬藻体遗传多样性的研究进展[J]. 中国海洋大学学报, 2010, 40(8): 73-79.
- [2] 刘腾腾, 刘丽, 魏大巧, 等. 噬藻体和蓝藻间的基因转移及协同进化作用[J]. 生物技术通报, 2011, 7: 12-17.
- [3] Zhong X, Jacquet S. Prevalence of viral photosynthetic and capsid protein genes from cyanophages in two large and deep Peri-Alpine Lakes[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2013, 79(23): 7169-7178.
- [4] 张奇亚, 桂建芳. 一类不可忽视的战略生物资源——淡水与海水中的病毒及其在生态系统中的作用[J]. 中国科学院院刊, 2009, 24(4): 414-420.
- [5] Gao EB, Yuan XP, Li RH, et al. Isolation of a novel cyanophage infectious to filamentous cyanobacterium *Planktothrix agardhii* (cyanophyceae) from Lake Donghu in China[J]. Aquatic Microbial Ecology, 2009, 54(2): 63-170.
- [6] 高恶斌, 李三华, 吕波, 等. 水华蓝藻噬藻体对不同条件培养的宿主细胞感染性分析[J]. 水生生物学报, 2012, 36(3): 420-425.

- [7] Dai W, Fu C, Raytcheva D, et al. Visualizing virus assembly intermediates inside marine cyanobacteria[J]. *Nature*, 2013, 502(7473): 707-710.
- [8] Sullivan MB, Lindell D, Lee JA, et al. Prevalence and evolution of core photosystem II genes in marine cyanobacterial viruses and their hosts[J]. *PLoS Biology*, 2006, 4(8): 1344-1357.
- [9] Coleman ML, Sullivan MB, Martiny AC, et al. Genomic islands and the ecology and evolution of *Prochlorococcus*[J]. *Science*, 2006, 311(5768): 1768-1770.
- [10] Sullivan MB, Krastins B, Hughes JL, et al. The genome and structural proteome of an ocean cyanobacterial siphovirus: A new window into the cyanobacterial 'mobilome'[J]. *Environmental Microbiology*, 2009, 11(11): 2935-2951.
- [11] Chen F, Lu J. Genomic sequence and evolution of marine cyanophage P60: A new insight on lytic and lysogenic phages[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2002, 68(5): 2589-2594.
- [12] Mann NH, Clokie MR, Millard A, et al. The genome of S-PM2, a "Photosynthetic" T4-type bacteriophage that infects marine *Synechococcus* strains[J]. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(9): 3188-3200.
- [13] Pope WH, Weigle PR, Chang J, et al. Genome sequence, structural proteins, and capsid organization of the cyanophage Syn5: a 'horned' bacteriophage of marine *Synechococcus*[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2007, 368(4): 966-981.
- [14] Yoshida T, Nagasaki K, Takashima Y, et al. Ma-LMM01 infecting toxic *Microcystis aeruginosa* illuminates diverse cyanophage genome strategies[J]. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(5): 1762-1772.
- [15] Gao EB, Gui JF, Zhang QY. A novel cyanophage with cyanobacterial non-bleaching protein a gene in the genome[J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(1): 236-245.
- [16] Wang K, Chen F. Prevalence of highly host specific cyanophages in the estuarine environment[J]. *Environmental Microbiology*, 2008, 10(2): 300-312.
- [17] 李三华, 高恶斌, 欧铜, 等. 噬藻体 PaV-LD 主要衣壳蛋白、穿孔素和内肽酶基因的克隆及表达分析[J]. *水生生物学报*, 2013, 37(2): 252-259.
- [18] Breitbart M, Thompson LR, Suttle CA, et al. Exploring the vast diversity of marine viruses[J]. *Oceanography*, 2007, 20(2): 135-139.
- [19] Thompson LR, Zeng QL, Kelly L, et al. Phage auxiliary metabolic genes and the redirection of cyanobacterial host carbon metabolism[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(39): 757-764.
- [20] Lindell D, Jaffe JD, Johnson ZI, et al. Photosynthesis genes in marine viruses yield proteins during host infection[J]. *Nature*, 2005, 438(7064): 86-89.
- [21] Bragg JG, Chisholm SW. Modeling the fitness consequences of a cyanophage encoded photosynthesis gene[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3550.
- [22] Shan J, Jia Y, Clokie MR, et al. Infection by the 'photosynthetic' phage S-PM2 induces increased synthesis of phycoerythrin in *Synechococcus* sp. WH7803[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2008, 283(2): 154-161.
- [23] Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea[J]. *Science*, 2010, 327(5962): 167-170.
- [24] Zeidner G, Bielawski JP, Shmoish M, et al. Potential photosynthesis gene recombination between between *Prochlorococcus* and *Synechococcus* via viral intermediates[J]. *Environmental Microbiology*, 2005, 7(10): 1505-1513.
- [25] Millard AD, Zwirgmaier K, Downey MJ, et al. Comparative genomics of marine cyanomyoviruses reveals the widespread occurrence of *Synechococcus* host genes localized to a hyperplastic region: Implications for mechanisms of cyanophage evolution[J]. *Environmental Microbiology*, 2009, 11(9): 2370-2387.
- [26] Huang S, Wang K, Jiao N, et al. Genome sequences of siphoviruses infecting marine *Synechococcus* unveil a diverse cyanophage group and extensive phage-host genetic exchanges[J]. *Environmental Microbiology*, 2012, 14(2): 540-558.
- [27] Sullivan MB, Coleman ML, Weigle PR, et al. Three *Prochlorococcus* cyanophage genomes: Signature features and ecological interpretations[J]. *PLoS Biology*, 2005, 3(5): e144.
- [28] Sharon I, Alperovitch A, Rohwer F, et al. Photosystem I gene cassettes are present in marine virus genomes[J]. *Nature*, 2009, 461(7261): 258-262.
- [29] Alperovitch-Lavy A, Sharon I, Rohwer F, et al. Reconstructing a puzzle: Existence of cyanophages containing both photosystem-I and photosystem-II gene suites inferred from oceanic metagenomic datasets[J]. *Environmental Microbiology*, 2011, 13(1): 24-32.
- [30] Lindell D, Jaffe JD, Coleman ML, et al. Genome-wide expression dynamics of a marine virus and host reveal features of co-evolution[J]. *Nature*, 2007, 449(7158): 83-86.
- [31] Mann NH, Cook A, Millard A, et al. Marine ecosystems: Bacterial photosynthesis genes in a virus[J]. *Nature*, 2003, 424(6950): 741.
- [32] Chénard C, Suttle CA. Phylogenetic diversity of sequences of cyanophage photosynthetic gene *psbA* in marine and freshwaters[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(17): 5317-5324.
- [33] Zeng Q, Chisholm SW. Marine viruses exploit their host's two-component regulatory system in response to resource limitation[J]. *Current Biology*, 2012, 22(2): 124-128.

- [34] Lindell D, Sullivan MB, Johnson ZI, et al. Transfer of photosynthesis genes to and from *Prochlorococcus* viruses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(30): 11013-11018.
- [35] Weigele PR, Pope WH, Pedulla ML, et al. Genomic and structural analysis of Syn9, a cyanophage infecting marine *Prochlorococcus* and *Synechococcus*[J]. Environmental Microbiology, 2007, 9(7): 1675-1695.
- [36] Busch AW, Reijerse EJ, Lubitz W, et al. Radical mechanism of cyanophage phycoerythrobilin synthase (PebS)[J]. Biochemical Journal, 2011, 433(3): 469-476.
- [37] Dammeyer T, Bagby SC, Sullivan MB, et al. Efficient phage-mediated pigment biosynthesis in oceanic cyanobacteria[J]. Current Biology, 2008, 18: 442-448.
- [38] Adir N, Zer H, Shochat S, et al. Photoinhibition a historical perspective[J]. Photosynthesis Research, 2003, 76(1/3): 343-370.
- [39] Latifi A, Ruiz M, Zhang CC. Oxidative stress in cyanobacteria[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2009, 33(2): 258-278.
- [40] Sullivan MB, Huang KH, Ignacio-Espinoza JC, et al. Genomic analysis of oceanic cyanobacterial myoviruses compared to T4-like myoviruses from diverse hosts and environments[J]. Environmental Microbiology, 2010, 12(11): 3035-3056.
- [41] Gontero B, Maberly SC. An intrinsically disordered protein, CP12: Jack of all trades and master of the Calvin Cycle[J]. Biochemical Society Transactions, 2012, 40(5): 995-999.
- [42] Kelly L, Ding H, Huang KH, et al. Genetic diversity in cultured and wild marine cyanomyoviruses reveals phosphorus stress as a strong selective agent[J]. The ISME Journal, 2013, 7(9): 1827-1841.
- [43] Martiny AC, Coleman ML, Chisholm SW. Phosphate acquisition genes in *Prochlorococcus* ecotypes: Evidence for genome-wide adaptation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(33): 12552-12557.
- [44] Gleason FK, Olszewski NE. Isolation of the gene for the B12-dependent ribonucleotide reductase from *Anabaena* sp. strain PCC 7120 and expression in *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 2002 184(23): 6544-6550.
- [45] Chen F, Wang K, Huang S, et al. Diverse and dynamic populations of cyanobacterial podoviruses in the Chesapeake Bay unveiled through DNA polymerase gene sequences[J]. Environmental Microbiology, 2009, 11(11): 2884-2892.
- [46] Wang G, Asakawa S, Kimura M, et al. Spatial and temporal changes of cyanophage communities in paddy field soils as revealed by the capsid assembly protein gene g20[J]. FEMS Microbiology Ecology, 2011, 76(2): 352-359.
- [47] Xia H, Wang M, Ge X, et al. Study of the dynamics of *Microcystis aeruginosa* and its cyanophage in East Lake using quantitative PCR[J]. Virologica Sinica, 2013, 28(5): 309-311.
- [48] Millard A, Clokie MR, Shub DA, et al. Genetic organization of the *psbAD* region in phages infecting marine *Synechococcus* strains[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(3): 11007-11012.
- [49] Bryan MJ, Burroughs NJ, Spence EM, et al. Evidence for the intense exchange of *MazG* in marine cyanophages by horizontal gene transfer[J]. PLoS One, 2008, 3(4): e2048.
- [50] Goldsmith DB, Crosti G, Dwivedi B, et al. Development of *phoH* as a novel signature gene for assessing marine phage diversity[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(21): 7730-7739.