

· 综 述 ·

# 病毒感染影响宿主细胞代谢研究进展

李艳梅<sup>1</sup>, 魏云林<sup>1</sup>, 李海燕<sup>2</sup>, 季秀玲<sup>2\*</sup>

1 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650500

2 昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650500

李艳梅, 魏云林, 李海燕, 季秀玲. 病毒感染影响宿主细胞代谢研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(9): 3566-3578.

LI Yanmei, WEI Yunlin, LI Haiyan, JI Xiuling. Effect of viral infection on host cell metabolism: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(9): 3566-3578.

**摘 要:** 作为专性的细胞内寄生物, 病毒没有独立代谢的能力, 因此完全依赖于宿主细胞的代谢机制。病毒利用宿主细胞代谢网络提供的能量和生物合成前体物质来驱动其复制、装配和释放。因此, 病毒挟持宿主细胞代谢以实现自身的复制和增殖。此外, 病毒还可以通过编码辅助代谢基因(auxiliary metabolic genes, AMGs)调控宿主的细胞代谢, 影响碳、氮、磷、硫循环, 参与微生物驱动的生物地球化学循环。本文主要从细胞葡萄糖代谢、谷氨酰胺代谢、脂肪酸代谢、病毒 AMGs 调控宿主代谢影响生物地球化学循环 4 个方面总结病毒感染对宿主核心代谢途径影响的研究, 以期为深入理解病毒-宿主相互作用提供参考, 也将为通过代谢干预治疗病毒性疾病提供一定的理论依据。

**关键词:** 病毒感染; 辅助代谢基因; 糖酵解; 谷氨酰胺代谢; 脂肪酸代谢

## Effect of viral infection on host cell metabolism: a review

LI Yanmei<sup>1</sup>, WEI Yunlin<sup>1</sup>, LI Haiyan<sup>2</sup>, JI Xiuling<sup>2\*</sup>

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

2 Medical College, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China

**Abstract:** As specialized intracellular parasite, viruses have no ability to metabolize independently, so they completely depend on the metabolic mechanism of host cells. Viruses use the energy and precursors provided by the metabolic network of the host cells to drive their replication, assembly and release. Namely, viruses hijack the host cells metabolism to achieve their own replication and proliferation. In addition, viruses can also affect host cell metabolism

资助项目: 国家自然科学基金(32160294, 31860147)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32160294, 31860147).

\*Corresponding author. Tel: +86-871-65920147, E-mail: jixiuling1023@126.com

Received: 2022-11-09; Accepted: 2023-02-09

by the expression of auxiliary metabolic genes (AMGs), affecting carbon, nitrogen, phosphorus, and sulfur cycles, and participate in microbial-driven biogeochemical cycling. This review summarizes the effect of viral infection on the host's core metabolic pathway from four aspects: cellular glucose metabolism, glutamine metabolism, fatty acid metabolism, and viral AMGs on host metabolism. It may facilitate in-depth understanding of virus-host interactions, and provide a theoretical basis for the treatment of viral diseases through metabolic intervention.

**Keywords:** viral infections; auxiliary metabolic genes (AMGs); glycolysis; glutamine metabolism; fatty acid metabolism

病毒个体微小、结构简单,是只含有一种核酸的非细胞型生物。作为专性细胞内寄生的生物,病毒没有独立代谢的能力,完全依赖于宿主细胞的代谢机制来产生能量和大分子以实现高效复制。因此,病毒进化出不同的机制来调控宿主细胞新陈代谢,且病毒诱导的代谢调控可以显著影响感染效果<sup>[1]</sup>。病毒感染宿主后,通过宿主死亡率、基因转移和代谢重编程来影响宿主细胞的代谢。越来越多的研究表明,由于病毒复制需要能量和材料来合成大分子,包括蛋白质、核酸,有时还需要脂质,病毒感染引发许多核心细胞代谢途径的重要变化,如葡萄糖<sup>[2-4]</sup>、脂肪酸<sup>[5]</sup>、谷氨酰胺<sup>[6]</sup>等代谢(图 1)<sup>[7]</sup>,从而改变宿主细胞的代谢通量和能量稳态,以支持病毒在不同感染阶段的复制和繁殖<sup>[8-10]</sup>。此外,病毒还可以通过编码辅助代谢基因(auxiliary metabolic genes, AMGs)的表达来调控宿主的中心代谢,改变生态系统的生产力,进而影响生物地球化学循环<sup>[11-12]</sup>。

宿主细胞的代谢主要受到两类病毒的影响,一类是常见哺乳动物细胞易感病毒,如:单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)、冠状病毒病 2019 (corona virus disease 2019, COVID-19)和卡波氏肉瘤病毒(Kaposi's sarcoma virus, KSHV)等;另一类是噬菌体或噬藻体等自然生态环境中的病毒。噬菌体是地球上物种丰富度最高的一类特殊生物体,通过溶原或裂解机制,实现对活体宿主细菌的专性“捕食”。噬菌体

可以编码 AMGs,目前 AMGs 主要分为两类:第一类编码具有中心代谢功能的蛋白质,出现在 Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG)代谢途径,例如核苷酸合成/代谢、碳、氮和硫代谢、光合作用等;第二类仅编码具有普遍、无明确代谢作用的蛋白质,参与组装及膜转运功能的外周蛋白质,不出现在 KEGG 代谢途径中。

虽然病毒会引起常见的代谢变化,但精确的代谢调控却因病毒而异。病毒诱导的整体代谢往往高度依赖于环境,不仅在特定的病毒家族中可能不同,而且在受感染的细胞类型中也可能不同。此外, DNA 和 RNA 病毒之间的宿主细胞代谢过程的重构也有所不同。

## 1 病毒感染影响宿主细胞代谢

### 1.1 病毒和糖酵解

葡萄糖是动物体内主要供能物质,是核酸、氨基酸、脂类等大分子物质合成的重要前体物质<sup>[13]</sup>。病毒感染影响细胞对葡萄糖的吸收、转运以及代谢,为病毒基因合成、病毒粒子装配及释放提供能量和原料(图 1)<sup>[7]</sup>。存在氧气时,葡萄糖通过糖酵解转化为丙酮酸,丙酮酸转运到线粒体后,在三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中被分解,并驱动电子传递链产生大量的 ATP。此外,糖酵解产物 6-磷酸葡萄糖进入磷酸戊糖途径,通过增强的代谢通量增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide

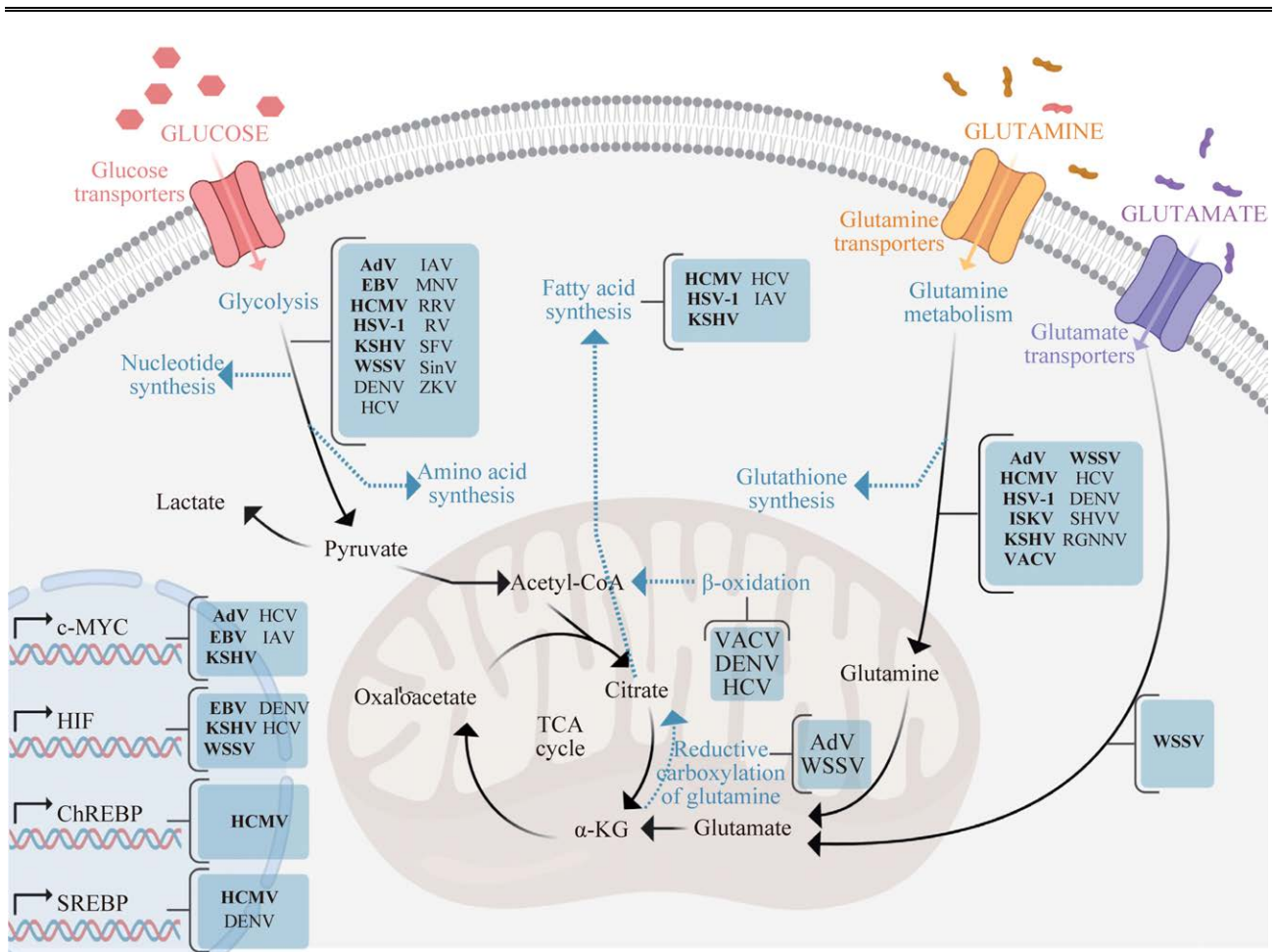


图1 病毒对宿主细胞核心代谢的影响<sup>[7]</sup>

Figure 1 Effect of virus on core metabolism of host cells<sup>[7]</sup>.

adenine dinucleotide phosphate, NADH)和5-磷酸核糖的产生,从而驱动DNA合成进行病毒复制<sup>[13]</sup>。然而,在缺氧或需要快速获得能量的情况下,部分葡萄糖分流到乳酸发酵过程。

### 1.1.1 DNA病毒感染对糖酵解的影响

最近的研究报道了与葡萄糖代谢相关的分子机制以及其在病毒感染过程中的作用。Abrantes等<sup>[14]</sup>发现:单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)增加葡萄糖摄取、乳酸产生和ATP含量,以及磷酸果糖激酶-1(phosphofructokinase-1, PFK-1)的活性和表达;敲除PFK-1会影响HSV-1的生命周期,因此,PFK-1对HSV-1的复制至关重要。代谢组学研究揭示

HSV-1不会显著影响糖酵解,但会诱导丙酮酸羧化,以回补TCA循环代谢物,同时将其他TCA循环中间产物重定向至嘧啶生物合成<sup>[15]</sup>。Rodríguez-Sánchez等<sup>[16]</sup>揭示人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)蛋白UL38对于病毒介导的代谢重编程的重要性,发现UL38是必要的,通过抑制蛋白激酶mTOR的负调节因子TSC2来驱动许多代谢变化,包括糖酵解流量。Sanchez等<sup>[17]</sup>发现抑制糖酵解可以在早期阻断病毒复制,糖酵解对于早期病毒的复制是必要的。

### 1.1.2 RNA病毒感染对糖酵解的影响

与大型DNA病毒相比,RNA病毒对宿主细胞代谢的影响变化更大。鼻病毒(rabies virus, RV)

是小核糖核酸病毒科的成员,它以磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinases, PI3K)依赖的方式快速增加感染细胞中的葡萄糖摄取和葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter type 1, GLUT1) 的表达<sup>[18]</sup>。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是一种单链 RNA 病毒,是儿童下呼吸道感染的主要原因。蛋白质组学分析发现在 RSV 感染期间,二磷酸甘油酸变位酶(diphosphoglycerate mutase, BPGM)和磷酸丙糖异构酶 1 (triose phosphate isomerase 1, TPI1)显著上调, BPGM 和 TPI1 主要参与糖酵解,表明 RSV 感染与糖酵解代谢途径之间存在关联<sup>[19]</sup>。呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是人畜共患传染病,随后的人际传播引发大流行,导致全球健康危机,称为冠状病毒病 2019 (COVID-19),研究表明葡萄糖可通过促进糖酵解作用进而增强新冠病毒感染,而糖酵解抑制剂 2-脱氧葡萄糖可以抑制新冠病毒感染宿主细胞,同时发现与血糖控制较差的患者相比,住院期间血糖控制良好的患者死亡率显著降低<sup>[20]</sup>。SARS-CoV-2 为具有包膜正链 RNA 的病毒,具有感染跨物种的能力<sup>[21]</sup>。miR-2392 的存在可以增加糖酵解,并且 miR-2392 可以在 COVID-19 患者中循环,其浓度随病毒载量增加而增加,表明 SARS-CoV-2 感染后增加患者的糖酵解<sup>[22]</sup>。

## 1.2 病毒和谷氨酰胺代谢

氨基酸是蛋白质的组成成分,分为必需氨基酸、非必需氨基酸和条件性必需氨基酸。在某些情况下合成代谢仍可能无法满足细胞的需求,当氨基酸过量时,不能像葡萄糖和脂肪酸一样积累,但可以根据细胞代谢通量和调节转化为碳骨架,用作燃料或生物合成前体。如色氨酸降解生成乙酰乙酸,然后转化为乙酰辅酶 A,直接进入 TCA 循环或转化为柠檬酸。谷氨酰胺在细胞增

殖期间作为生物能和生物合成底物起着重要作用<sup>[6]</sup>。虽然谷氨酰胺为非必需氨基酸,但在合成代谢增强的增殖期间,其进入细胞的量迅速增加,转变为条件性必需氨基酸<sup>[23]</sup>。作为一种回补 TCA 循环中耗尽代谢物的碳源,谷氨酰胺主要通过谷氨酰胺分解途径进行代谢<sup>[13,24]</sup>。在增殖细胞中,谷氨酰胺还用于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的产生,脂质、氨基酸和核苷酸的生物合成,也可以作为氨基酸摄入的逆向转运底物<sup>[24]</sup>。在与宿主的共进化过程中,病毒发展了各种策略和机制来改变宿主细胞的谷氨酰胺代谢,例如 <sup>13</sup>C 标记的谷氨酰胺实验揭示了其对天冬氨酸产生的直接贡献,以支持嘧啶与葡萄糖的生物合成<sup>[15]</sup>。此外,外源性谷氨酰胺是一种关键的碳源,其摄入在一些病毒的复制过程中必不可少(图 1)。例如 HCMV 的复制是谷氨酰胺依赖的,因为在无谷氨酰胺培养基中培养完全消除了传染性病毒的产生<sup>[25]</sup>。

### 1.2.1 DNA 病毒感染对谷氨酰胺代谢的影响

Chambers 等<sup>[25]</sup>开展了 HCMV 诱导的谷氨酰胺代谢变化的分子机制研究,发现将谷氨酰胺转化为  $\alpha$ -酮戊二酸的谷氨酰胺水解酶活性增加,即谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)和谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)。外源谷氨酰胺的存在对于早期基因翻译、后续基因组复制和晚期基因表达最为重要<sup>[26]</sup>。此外,“谷氨酰胺成瘾”也被证明是溶瘤腺病毒的特征,表明其对肿瘤环境的选择性<sup>[27]</sup>。研究发现谷氨酸驱动的回补模型对于复制必不可少<sup>[28]</sup>。牛痘病毒(vacuolating cytotoxin, VACV)感染期间谷氨酰胺摄入的上调对于蛋白合成尤其重要,因为早期和晚期病毒蛋白的合成在无谷氨酰胺的条件下减少<sup>[29]</sup>。卡波氏肉瘤病毒(Kaposi's sarcoma virus, KSHV)感染后,全面诱导宿主细胞的有氧糖酵

解和脂肪酸(fatty acid, FA)合成, 同时代谢组学研究发现 KSHV 感染期间谷氨酰胺水平显著增加<sup>[30-31]</sup>。然而, 代谢示踪表明谷氨酰胺也是一种底物, 在白斑综合症病毒(white spot syndrome virus, WSSV)感染期间被血细胞吸收<sup>[32]</sup>。WSSV 感染不仅触发了氧化谷氨酰胺分解途径, 还触发了谷氨酰胺的还原羧化<sup>[32]</sup>。

### 1.2.2 RNA 病毒感染对谷氨酰胺代谢的影响

RV 是一种干扰谷氨酰胺代谢的小核糖核酸病毒, RV 感染细胞导致高度合成代谢状态, 以支持病毒生产<sup>[18]</sup>。尽管葡萄糖摄取和增强糖原分解是 RV 感染过程中观察到的主要特征, 但谷氨酰胺也发挥着特别重要的功能。培养基中缺乏葡萄糖或谷氨酰胺会减少病毒复制, 表明这两种碳源对 RV 生命周期的重要性<sup>[18]</sup>。在无谷氨酰胺条件下, 蛇头囊泡病毒(snakehead vesiculovirus, SHVV)复制的抑制是由 GSH 合成的减少引起的<sup>[33]</sup>。与 SHVV 类似, 赤点石斑鱼神经坏死病毒(red-spotted grouper NNV, RGNNV)感染也会干扰宿主细胞的谷氨酰胺代谢。谷氨酰胺缺乏和 GLS 抑制均显著抑制 RGNNV 的复制<sup>[34]</sup>, 但其具体代谢途径尚不清楚, 也有研究报道 RGNNV 感染细胞中谷氨酰胺的功能之一是为 TCA 提供碳供应<sup>[35]</sup>。

### 1.3 病毒和脂肪酸代谢

脂肪酸氧化对细胞增殖和功能平衡非常重要, 因为脂肪酸的碳素大量补充 TCA, 用于合成天冬氨酸(一种核苷酸前体)和单磷酸尿苷(嘧啶核苷三磷酸的前体), 最后合成 DNA。脂肪酸氧化的减少将耗尽细胞储存的脱氧核苷三磷酸(deoxy-ribonucleoside triphosphate, dNTP), 并进一步损害 DNA 复制的新核苷酸合成<sup>[35]</sup>。此外, 作为细胞成分, 脂质在病毒生命周期各个阶段都是必需的, 它作为病毒的一部分进入细胞, 用于病毒的复制(例如: 细胞膜的结构重塑; 修饰病毒蛋白

成熟, 以及产生包膜病毒的成熟颗粒及其传染性)脂质还可以通过脂肪酸的氧化为病毒的复制提供能量来源。为了利用宿主的脂肪酸的代谢, 病毒采取不同的方式影响脂肪酸的生物合成(图 1)。

#### 1.3.1 DNA 病毒感染对脂肪酸的影响

FA 的合成是病毒子代生产所必需的。电子显微镜发现, 抑制 FA 合成导致病毒粒子组装和释放阶段的病毒产生受阻<sup>[17]</sup>。增强 FA 的合成和延伸是超长链脂肪酸(very-long-chain fatty acids, VLCFA)合成的先决条件, 而这是病毒包膜形成所必需的<sup>[36]</sup>。下游代谢物(棕榈酸)的加入提高了受感染细胞的存活率, 表明 KSHV 感染的细胞需要增加脂肪生成来存活和维持 KSHV 潜伏期<sup>[31]</sup>。FA 的从头合成是 VACV 成功复制的必要条件<sup>[37]</sup>。分析表明抑制 FA 进入线粒体或抑制线粒体  $\beta$ -氧化会导致病毒产量降低, 因此, VACV 感染可以调节 FA 的合成, 为线粒体中的  $\beta$ -氧化提供底物<sup>[37]</sup>。

#### 1.3.2 RNA 病毒感染对脂肪酸的影响

脂肪酸代谢对于许多病毒的复制非常重要。有些病毒核衣壳外存在包膜和包膜子粒(也叫刺突), 如流感病毒、急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)-2003、新型冠状病毒, 因此这些病毒控制宿主代谢的机制受到高度关注。甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染可损害脂肪酸氧化<sup>[38-39]</sup>, 并通过增加乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl coA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)的水平来上调脂肪酸生物合成, 而 ACC 和 FAS 是从头脂肪酸生物合成的两种重要酶。研究表明, 病态肥胖个体的异常脂质代谢对 COVID-19 免疫反应产生不利影响, 并加重疾病严重程度<sup>[40-41]</sup>。在病毒复制和组装过程中, 复杂脂质膜的形成和冠状病毒蛋白的棕榈酰化至关重要, 表明脂质代谢在 COVID-19 中的重要性。以丙型肝炎病毒(hepatitis C Virus,

HCV)为例,包膜 RNA 病毒可以改变脂质稳态,增强病毒复制并增加感染性<sup>[42]</sup>。虫媒病毒(flaviviruses)感染的一个共同特征是感染后胞内膜的重构,导致特征性膜囊泡的形成,成为复制中心的“支架”<sup>[43]</sup>。

目前对于病毒调控低温宿主代谢的研究相对较少,本实验室开展了低温噬菌体劫持低温宿主菌并调控其代谢机制的研究。前期以从纳帕海高原湿地分离得到的一株低温荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*) W-6 及长尾噬菌体 VW6S 为材料,通过对感染的噬菌体与未感染的噬菌体开展转录组分析,发现与噬菌体接触后,宿主菌吸附期时共有 15 个基因参与 26 个代谢通路的富集,但只有双组分系统中的信号转导显著富集( $P < 0.05$ ,  $Q < 0.05$ ),由 9 个基因协作引起;裂解期共有 49 个基因参与 39 个代谢通路的富集,但显著富集的只有磷酸戊糖途径中的碳水化合物代谢(8 个基因参与)。裂解期与吸附期相比,7 个基因变化,氨基酸代谢显著富集,4 个基因差异变化,导致萜类化合物的代谢显著富集(数据未发表)。研究表明宿主被噬菌体感染后,参与了磷酸戊糖途径,可能用于糖酵解、TCA 相互补充、相互配合,增加机体的适应能力,产生大量的 NADPH,为细胞的各种合成反应提供还原剂。其次,氨基酸的代谢也显著富集,可能用于自身复制和补充中间代谢途径产物。后期将通过非靶向代谢组和靶向代谢组探索噬菌体调控低温宿主菌代谢的机制。

## 2 病毒编码 AMGs 在自然生态环境下参与驱动生物地球化学循环

病毒是易感宿主中的基因载体,通过病毒引入新宿主的 AMGs 可以增强病毒复制和/或影响生物地球化学周期关键微生物代谢途径<sup>[44-45]</sup>。病毒基因组中携带的一系列与宿主新陈代谢相关的同源基因,称为 AMGs<sup>[46]</sup>。AMGs 包含各种代

谢功能,包括氨基酸和碳水化合物代谢、能量产生以及铁硫簇的组装和修饰,在营养循环和网络中扮演关键角色<sup>[47]</sup>。研究土壤微生物如何吸收碳(C)、氮(N)、磷(P)和硫(S)是理解陆地生态系统养分循环的基础。土壤微生物对营养元素的同化将为植物-微生物-土壤系统中 C: N: P: S 化学计量模拟提供更好的解决方案。目前,主要利用 Phyre2、AlphaFold 和 RoseTTAFold 等软件预测蛋白质结构或验证 AMGs;采用 VIBRANT 和 DRAM-v 软件来区分 AMGs 的来源,即病毒编码还是宿主编码。

本实验室利用宏基因组和宏病毒组开展纳帕海高原湿地微生物群落组成及功能研究,分析发现病毒 AMGs 调控宿主代谢,并影响碳、氮、硫、磷循环。对病毒 AMGs 的分布状况进行初步调查,并构建不同样本病毒 AMGs 相对丰度热图(图 2),结果显示:病毒 AMGs 主要包括光合作用基因 *psbA*, 光合电子传递基因 *ATPase*, 碳代谢相关基因 *pfk*、*pgk*、*tpiA* 和 *pyk*, 氮代谢相关基因 *nifU* 和 *nifR*, DNA 生物合成相关基因 *cobS*、*mazG* 和 *purM*, 硫代谢相关基因 *tus*、*moa*、*thiS*、*thiF* 和 *nifS*, 磷酸盐代谢相关基因 *phoH* 和 *pstS*, 热激基因 *hsp*, UDP-硫喹诺糖合成酶 UDP-SQ 等。纳帕海高原湿地存在丰富的噬菌体,已有研究表明噬菌体基因组中的 AMGs 能够在感染过程中进入宿主细胞进行转录和翻译,并对宿主代谢产生重要作用<sup>[45]</sup>,而 AMGs 也能够调控宿主代谢进而影响生物地球化学循环<sup>[7,44]</sup>。

### 2.1 病毒编码 AMGs 调控碳代谢

病毒 AMGs 调控碳代谢的机制。Hurwitz 等<sup>[50]</sup>在太平洋发现的 35 个碳代谢基因中 14 个为病毒所编码的辅助代谢基因,包括 4 个已知基因(*fba*、*gnd*、*zwf*、*tal*)和 10 个新基因(复合物 V、复合 IV、*fadL*、*gap*、*glgA*、*mcm*、*pfk*、*prs*、*tki* 和 *manA*)。此外,在蓝藻基因组(*talC*、*zwf*、*gnd*)、荚膜病毒(*talC*<sup>[12,51-52]</sup>)和宏基因组中(*fba*<sup>[53]</sup>)鉴定出与碳代

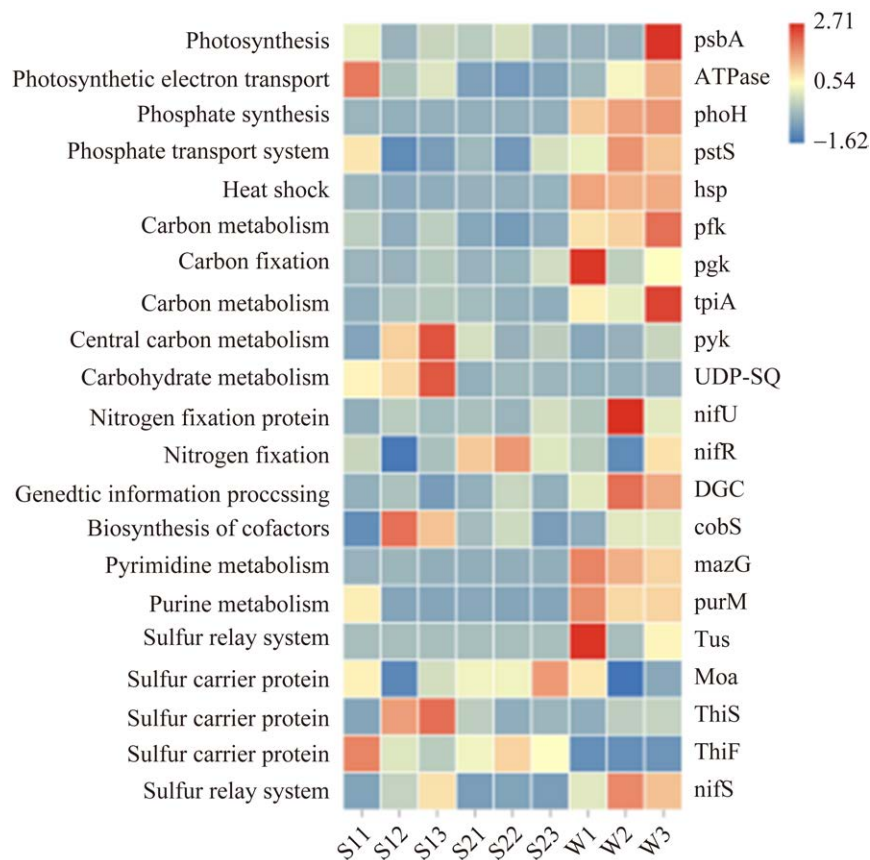


图2 纳帕海高原湿地不同样本病毒编码 AMGs 相对丰度热图<sup>[49]</sup>

Figure 2 Heat map of the relative abundance of viral AMGs in different samples of the Napahai plateau wetland<sup>[49]</sup>.

谢相关的病毒 AMGs。在病毒感染早期,通过 *cp12* 基因编码的叶绿体蛋白-12 抑制卡尔文循环,单向将 *talC* 基因编码的甘油醛-3P 转化为果糖-6P,将碳转移到磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)<sup>[51]</sup>。在马里亚纳海沟发现高置信度病毒 AMGs 中有一半(22 个中的 11 个)参与碳代谢,其中 7 种病毒 AMGs 参与有机碳降解,包括糖苷水解酶(GH6、GH9、GH39 和 GH87)、多糖裂解酶(polysaccharide lyase, PL1)和碳水化合物结合模块(carbohydrate-binding module, CBM)基因<sup>[54]</sup>。这些病毒碳水化合物代谢酶可能有助于深海沉积物中多糖的降解。此外,在海洋中还发现了两种编码丙酮酸磷酸二激酶(pyruvate orthophosphate dikinase, PPK)的病毒 AMGs 和一种编码 ACC 的病毒 AMG,

它们可能参与无机碳固定<sup>[55]</sup>。

## 2.2 病毒编码 AMGs 调控氮代谢

氮代谢受多种微生物的影响,病毒可以通过表达 AMGs 来调节宿主氮代谢途径,如硝化、反硝化、氨气和氮跨膜转运,从而参与氮循环。Vik 等<sup>[56]</sup>在东热带南太平洋氧气最低区鉴定出 6 个 N 循环相关病毒 AMGs (*focA*、*nirA*、*norB*、*nirK*、*amoC*、*glnK*),参与反硝化、硝化、同化硝酸盐还原和亚硝酸盐转运。马里亚纳海沟宏基因组分析发现病毒含有各种 AMGs,可能参与反硝化过程<sup>[54]</sup>。土壤噬菌体可以通过携带的 AMGs 裂解固氮宿主菌,降低土壤的固氮能力,改变土壤细菌多样性和群落结构<sup>[57]</sup>。Roux 等<sup>[58]</sup>开展一项全球病毒宏基因组学研究,发现 243 个可能的病毒 AMGs,包含铵盐转运基因 *amt* 和编码氨单加氧酶的 *amoC* 等。

### 2.3 病毒编码 AMGs 调控磷代谢

磷是自然界中的主要元素,也是构成生命有机体的主要物质,磷代谢保证了生态系统的稳定性。磷代谢受多种因素调控,其中病毒编码的 AMGs 可以调控磷代谢。磷通常限制寡营养海洋系统中的生产力,噬藻体细胞中通常含有磷酸盐胁迫基因 *pstS*<sup>[52]</sup>, 其将磷酸盐从蓝藻的外膜穿梭到内膜。Sullivan 等<sup>[51]</sup>鉴定了磷酸盐胁迫病毒粒子结构蛋白质 PstS, 其功能与噬藻体生活方式一致。在 *pstS* 附近含有编码碱性磷酸酶的 *phoA* 基因, 其中 *pstS* 通过增加宿主细胞内磷酸盐利用率以增强噬菌体的感染周期; *phoA* 有利于宿主细胞在低磷环境下增强磷元素的吸收与运输<sup>[51]</sup>。在噬藻体以及海洋 T4 样噬菌体中还发现了磷酸节蛋白相关基因 *phoH*, 而 *phoH* 编码一种假定的 ATP 酶<sup>[59]</sup>, 具有磷脂代谢的功能<sup>[60]</sup>; *phoH* 普遍存在于病毒基因组中,通常作为病毒遗传多样性的标志基因。

### 2.4 病毒编码 AMGs 调控硫代谢

硫元素循环是地球化学循环的重要组成部分。病毒调节微生物群落并改变生态系统功能,微生物能够利用硫化物在不同氧化状态进行转换获取能量<sup>[61]</sup>。硫代谢过程相关 AMGs *dsrA* 和 *dsrC* 编码反向亚硫酸盐还原酶亚基 A 和 C, *tusE* 和 *dsrC* 编码硫脲合酶亚基 E, *soxC* 和 *soxD* 编码磺烷脱氢酶亚基 C 和 D, 以及 *soxYZ* 编码用于硫代硫酸盐氧化的硫载体蛋白 Y 和 Z<sup>[62]</sup>。在厌氧和富氧海水中的细菌硫循环中发现了“Sox”硫代硫酸盐氧化途径(*soxXABYZ*)和 rDsr 硫氧化途径(*sat*、*aprBA*、*dsrABCMK*、*dsrEFH*)<sup>[63]</sup>。

自然界中的物质由各种化学元素组成,这些物质在生态系统各组间不断循环,其中,碳、氮、磷、硫是自然界中的主要元素,也是构成生命有机体的主要物质。它们在自然界的良性循环,保证了生态系统的稳定性。目前报道的病毒 AMGs 参与碳、氮、硫代谢的主要通路见图 3。

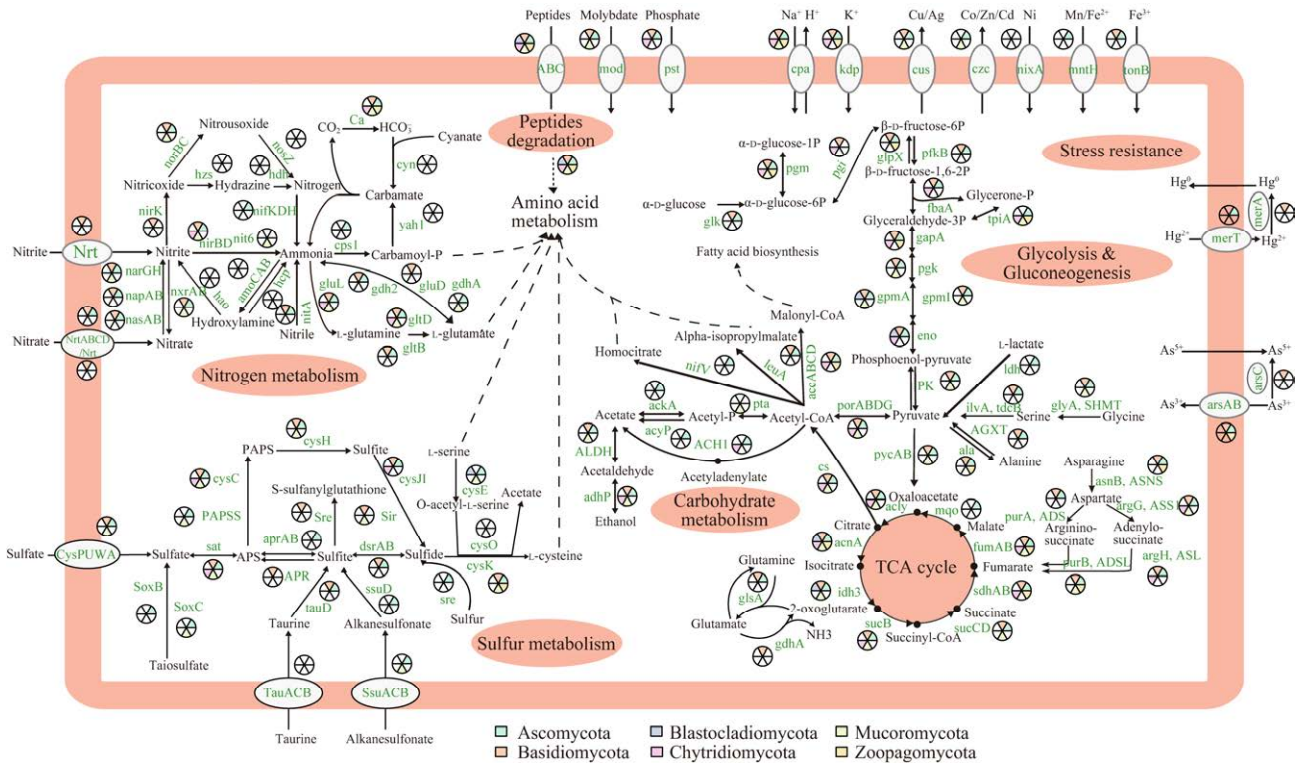


图 3 病毒 AMGs 参与碳、氮、硫代谢的主要通路图<sup>[64]</sup>

Figure 3 The main pathways in which viral AMGs are involved in carbon, nitrogen and sulfur metabolism<sup>[64]</sup>.



### 3 结语与展望

病毒感染调控宿主细胞的新陈代谢,为其自身复制创造条件和营养物质。因此,病毒感染细胞后,为了实现自身的复制增殖,挟持细胞代谢以满足自身复制增殖对大量中间代谢产物和能量的需求,而糖代谢、谷氨酰胺代谢、脂肪酸代谢作为细胞代谢中心,成为病毒调控细胞代谢的主要靶标。目前针对病毒感染调控细胞核心代谢的机制仍未阐释清晰。

病毒是地球上数量最多的生物实体,在调控宿主群落组成、促进宿主进化及影响生物地球化学循环等方面起着非常重要的作用。研究病毒感染宿主的新陈代谢具有实际应用价值,微生物种群结构的变化往往反映出生态环境的变化。近年来,随着畜牧业和旅游业的发展以及人为的破坏,生态环境受到严重的影响。通过微生物种群变化指导生态环境的治理是一条有效的途径,随着科技发展,今后对生态环境的治理会推动微生物研究,而病毒调控宿主的代谢研究有利于指导生态环境的治理。

病毒利用专一性来调控宿主的特定代谢通路。尽管靶向代谢也具有独特性,但其代谢途径大多是病毒共享的,包括糖酵解、谷氨酰胺代谢和脂肪酸代谢的中心碳代谢途径。目前,关于病毒诱导碳代谢变化的报道相对较多,但对于其精确的分子机制尚不明晰。随着代谢组与代谢流分析技术的不断发展,病毒感染影响细胞代谢研究的通量和精度将会大大提高。越来越多病毒调控细胞核心代谢途径的研究被报道,并初步阐明了核心代谢的调控靶点。从细胞代谢全局认识病毒调控细胞核心代谢途径的机制,将为代谢干预治疗病毒性疾病提供理论依据。

自 AMGs 发现以来,其生物学功能与生态作用倍受关注,尤其是 AMGs 介导的 C、N、S、

P 生物地球化学循环。AMGs 如何影响微生物群落组成和多样性成为研究的重要方向。未来将深入开展病毒 AMGs 如何推动生态系统有机物的营养循环研究,病毒与宿主相互作用的生理机制,以及 AMGs 所导致的能量重新分配对整个生物地球的影响及生态作用的认识。在今后病毒 AMGs 相关研究中,一方面需要着重加强相关病毒的生态、功能研究,整体理解物质转化和代谢机制,并鉴定相关病毒 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、宏病毒组学、宏病毒组生物信息学分析和病毒的分子标记基因多样性等,深入挖掘环境中蕴含的病毒 AMGs,并阐明其多样性组成、结构及生态功能。

### REFERENCES

- [1] GOODWIN CM, XU SH, MUNGER J. Stealing the keys to the kitchen: viral manipulation of the host cell metabolic network[J]. *Trends in Microbiology*, 2015, 23(12): 789-798.
- [2] JIN QW, ALKHATIB B, CORNETTA K, ALKHATIB G. Alternate receptor usage of neuropilin-1 and glucose transporter protein 1 by the human T cell leukemia virus type 1[J]. *Virology*, 2010, 396(2): 203-212.
- [3] HUANG HT, CHAN HL, SHIH TY, CHEN LL. A study of the role of glucose transporter 1 (Glut1) in white spot syndrome virus (WSSV) infection[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, 46(2): 305-314.
- [4] GONNELLA R, SANTARELLI R, FARINA A, GRANATO M, D'ORAZI G, FAGGIONI A, CIRONE M. Kaposi sarcoma associated herpesvirus (KSHV) induces AKT hyperphosphorylation, bortezomib-resistance and GLUT-1 plasma membrane exposure in THP-1 monocytic cell line[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2013, 32(1): 1-8.
- [5] KOYUNCU E, PURDY JG, RABINOWITZ JD, SHENK T. Saturated very long chain fatty acids are required for the production of infectious human cytomegalo virus progeny[J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(5): e1003333.
- [6] NEWSHOLME P, PROCOPIO J, LIMA MMR, PITHON-CURI TC, RUI CR. Glutamine and glutamate?

- Their central role in cell metabolism and function[J]. *Cell Biochemistry and Function*, 2003, 21(1): 1-9.
- [7] POLCICOVA K, BADUROVA L, TOMASKOVA J. Metabolic reprogramming as a feast for virus replication[J]. *Acta Virologica*, 2020, 64(2): 201-215.
- [8] RITTER JB, WAHL AS, FREUND S, GENZEL Y, REICHL U. Metabolic effects of influenza virus infection in cultured animal cells: intra- and extracellular metabolite profiling[J]. *BMC Systems Biology*, 2010, 4(1): 1-22.
- [9] JANKE R, GENZEL Y, WETZEL M, REICHL U. Effect of influenza virus infection on key metabolic enzyme activities in MDCK cells[J]. *BMC Proceedings*, 2011, 5(8): 1-4.
- [10] DIAMOND DL, SYDER AJ, JACOBS JM, SORENSEN CM, WALTERS KA, PROLL SC, McDERMOTT JE, GRITSENKO MA, ZHANG QB, ZHAO R, METZ TO, CAMP DG, WATERS KM, SMITH RD, RICE CM, KATZE MG. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics[J]. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(1): e1000719.
- [11] COUTINHO FH, GREGORACCI GB, WALTER JM, THOMPSON CC, THOMPSON FL. Metagenomics sheds light on the ecology of marine microbes and their viruses[J]. *Trends in Microbiology*, 2018, 26(11): 955-965.
- [12] THOMPSON LR, ZENG QL, KELLY L, HUANG KH, SINGER AU, STUBBE J, CHISHOLM SW. 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): E757-E764.
- [13] DEBERARDINIS RJ, CHANDEL NS. Fundamentals of cancer metabolism[J]. *Science Advances*, 2016, 2(5): e1600200.
- [14] ABRANTES JL, ALVES CM, COSTA J, ALMEIDA FCL, SOLA-PENNA M, FONTES CFL, SOUZA TML. Herpes simplex type 1 activates glycolysis through engagement of the enzyme 6-phosphofructo-1-kinase (PFK-1)[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2012, 1822(8): 1198-1206.
- [15] VASTAG L, KOYUNCU E, GRADY SL, SHENK TE, RABINOWITZ JD. Divergent effects of human cytomegalovirus and herpes simplex virus-1 on cellular metabolism[J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(7): e1002124.
- [16] RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ I, SCHAFFER XL, MONAGHAN M, MUNGER J. The human cytomegalovirus UL38 protein drives mTOR-independent metabolic flux reprogramming by inhibiting TSC2[J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15(1): e1007569.
- [17] SANCHEZ EL, PULLIAM TH, DIMAIO TA, THALHOFER AB, DELGADO T, LAGUNOFF M. Glycolysis, glutaminolysis, and fatty acid synthesis are required for distinct stages of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(10): e02237-16.
- [18] GUALDONI GA, MAYER KA, KAPSCH AM, KREUZBERG K, PUCK A, KIENZL P, OBERNDORFER F, FRÜHWIRTH K, WINKLER S, BLAAS D, ZLABINGER GJ, STÖCKL J. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(30): E7158-E7165.
- [19] YIN GQ, ZENG HX, LI ZL, CHEN C, ZHONG JY, XIAO MS, ZENG Q, JIANG WH, WU PQ, ZENG JM, HU XY, CHEN HH, RUO-HU, ZHAO HJ, GAO L, LIU C, CAI SX. Differential proteomic analysis of children infected with respiratory syncytial virus[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2021, 54(4): 1414-431X.
- [20] ZHU N, ZHANG DY, WANG WL, LI XW, YANG B, SONG JD, ZHAO X, HUANG BY, SHI WF, LU RJ, NIU PH, ZHAN FX, MA XJ, WANG DY, XU WB, WU GZ, GAO GF, TAN WJ. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(8): 727-733.
- [21] V'KOVSKI P, KRATZEL A, STEINER S, STALDER H, THIEL V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(3): 155-170.
- [22] MCDONALD JT, ENGUITA FJ, TAYLOR D, GRIFFIN RJ, PRIEBE W, EMMETT MR, SAJADI MM, HARRIS AD, CLEMENT J, DYBAS JM, AYKIN-BURNS N, GUARNIERI JW, SINGH LN, GRABHAM P, BAYLIN SB, YOUSEY A, PEARSON AN, CORRY PM, SARAVIA-BUTLER A, AUNINS TR, et al. Role of miR-2392 in driving SARS-CoV-2 infection[J]. *Cell Reports*, 2021, 37(3): 109839.
- [23] SCALISE M, POCHINI L, GALLUCCIO M, CONSOLE L, INDIVERI C. Glutamine transport and

- mitochondrial metabolism in cancer cell growth[J]. *Frontiers in Oncology*, 2017, 7: 306.
- [24] LUNT SY, VANDER HEIDEN MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2011, 27: 441-464.
- [25] CHAMBERS JW, MAGUIRE TG, ALWINE JC. Glutamine metabolism is essential for human cytomegalovirus infection[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(4): 1867-1873.
- [26] SANCHEZ EL, CARROLL PA, THALHOFER AB, LAGUNOFF M. Latent KSHV infected endothelial cells are glutamine addicted and require glutaminolysis for survival[J]. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(7): e1005052.
- [27] DYER A, SCHOEPS B, FROST S, JAKEMAN P, SCOTT EM, FREEDMAN J, JACOBUS EJ, SEYMOUR LW. Antagonism of glycolysis and reductive carboxylation of glutamine potentiates activity of oncolytic adenoviruses in cancer cells[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(2): 331-345.
- [28] LI CY, WANG YJ, HUANG SW, CHENG CS, WANG HC. Replication of the shrimp virus WSSV depends on glutamate-driven anaplerosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146902.
- [29] FONTAINE KA, CAMARDA R, LAGUNOFF M. Vaccinia virus requires glutamine but not glucose for efficient replication[J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(8): 4366-4374.
- [30] DELGADO T, CARROLL PA, PUNJABI AS, MARGINEANTU D, HOCKENBERY DM, LAGUNOFF M. Induction of the Warburg effect by Kaposi's sarcoma herpesvirus is required for the maintenance of latently infected endothelial cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(23): 10696-10701.
- [31] DELGADO T, SANCHEZ EL, CAMARDA R, LAGUNOFF M. Global metabolic profiling of infection by an oncogenic virus: KSHV induces and requires lipogenesis for survival of latent infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(8): e1002866.
- [32] HE ST, LEE DY, TUNG CY, LI CY, WANG HC. Glutamine metabolism in both the oxidative and reductive directions is triggered in shrimp immune cells (hemocytes) at the WSSV genome replication stage to benefit virus replication[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2102.
- [33] LI C, SUN LD, LIN HZ, QIN ZD, TU JG, LI J, CHEN KP, BABU V S, LIN L. Glutamine starvation inhibits snakehead vesiculovirus replication *via* inducing autophagy associated with the disturbance of endogenous glutathione pool[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 86: 1044-1052.
- [34] ASIM M, JIANG SJ, YI LZ, CHEN WJ, SUN LD, ZHAO LJ, KHAN KHATTAK MN, TU JG, LIN L. Glutamine is required for red-spotted grouper nervous necrosis virus replication *via* replenishing the tricarboxylic acid cycle[J]. *Virus Research*, 2017, 227: 245-248.
- [35] SCHOORS S, BRUNING U, MISSIAEN R, QUEIROZ KCS, BORGERS G, ELIA I, ZECCHIN A, CANTELMO AR, CHRISTEN S, GOVEIA J, HEGGERMONT W, GODDÉ L, VINCKIER S, van VELDHoven PP, EELEN G, SCHOONJANS L, GERHARDT H, DEWERCHIN M, BAES M, de BOCK K, et al. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells[J]. *Nature*, 2015, 520(7546): 192-197.
- [36] PURDY JG, SHENK T, RABINOWITZ JD. Fatty acid elongase 7 catalyzes lipidome remodeling essential for human cytomegalovirus replication[J]. *Cell Reports*, 2015, 10(8): 1375-1385.
- [37] GRESETH MD, TRAKTMAN P. *De novo* fatty acid biosynthesis contributes significantly to establishment of a bioenergetically favorable environment for vaccinia virus infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(3): e1004021.
- [38] WANG JR, NIKRAD MP, TRAVANTY EA, ZHOU B, PHANG T, GAO BF, ALFORD T, ITO Y, NAHREINI P, HARTSHORN K, WENTWORTH D, DINARELLO CA, MASON RJ. Innate immune response of human alveolar macrophages during influenza A infection[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e29879.
- [39] BEI YF, TIA BY, LI YZ, GUO YZ, DENG SF, HUANG RY, ZENG HL, LI R, WANG GF, DAI JP. Anti-influenza A virus effects and mechanisms of emodin and its analogs *via* regulating PPAR $\alpha$ / $\gamma$ -AMPK-SIRT1 pathway and fatty acid metabolism[J]. *BioMed Research International*, 2021, 2021: 1-17.
- [40] PETRILLI CM, JONES SA, YANG J, RAJAGOPALAN H, O'DONNELL L, CHERNYAK Y, TOBIN KA, CERFOLIO RJ, FRANCOIS F, HORWITZ LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5 279 people with coronavirus disease 2019 in New York City:

- prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2020: m1966.
- [41] MANCUSO P. Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defense?[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 26(4): 412-419.
- [42] BEILSTEIN F, LEMASSON M, PÈNE V, RAINTEAU D, DEMIGNOT S, ROSENBERG AR. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 is downregulated by hepatitis C virus: impact on production of lipo-viro-particles[J]. *Gut*, 2017, 66(12): 2160-2169.
- [43] APTE-SENGUPTA S, SIROHI D, KUHN RJ. Coupling of replication and assembly in flaviviruses[J]. *Current Opinion in Virology*, 2014, 9: 134-142.
- [44] MARA P, VIK D, PACHIADAKI MG, SUTER EA, POULOS B, TAYLOR GT, SULLIVAN MB, EDGCOMB VP. Viral elements and their potential influence on microbial processes along the permanently stratified Cariaco Basin redoxcline[J]. *The ISME Journal*, 2020, 14(12): 3079-3092.
- [45] FRIDMAN S, FLORES-URIBE J, LAROM S, ALALOUF O, LIRAN O, YACOBY I, SALAMA F, BAILLEUL B, RAPPAPORT F, ZIV T, SHARON I, CORNEJO-CASTILLOFM, PHILOSOF A, DUPONT CL, SÁNCHEZ P, ACINAS SG, ROHWER FL, LINDELL D, BÉJÀ O. A myovirus encoding both photosystem I and II proteins enhances cyclic electron flow in infected *Prochlorococcus* cells[J]. *Nature Microbiology*, 2017, 2(10): 1350-1357.
- [46] RUIZ-PEREZ CA, TSEMENTZI D, HATT JK, SULLIVAN MB, KONSTANTINIDIS KT. Prevalence of viral photosynthesis genes along a freshwater to saltwater transect in southeast USA[J]. *Environmental Microbiology Reports*, 2019, 11(5): 672-689.
- [47] HURWITZ BL, U'REN JM. Viral metabolic reprogramming in marine ecosystems[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2016, 31: 161-168.
- [48] XU XF, HUI DF, KING AW, SONG X, THORNTON PE, ZHANG LH. Convergence of microbial assimilations of soil carbon, nitrogen, phosphorus, and sulfur in terrestrial ecosystems[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 17445.
- [49] 徐志伟. 基于宏基因组纳帕海高原湿地细菌与病毒种群结构研究[D]. 昆明: 昆明理工大学硕士学位论文, 2021.
- XU ZW. Study on bacteria and virus population structure of Napahai plateau wetland based on metagenome[D]. Kunming: Master's Thesis of Kunming University of Science and Technology, 2021(in Chinese).
- [50] HURWITZ BL, HALLAM SJ, SULLIVAN MB. Metabolic reprogramming by viruses in the sunlit and dark ocean[J]. *Genome Biology*, 2013, 14(11): 1-14.
- [51] SULLIVAN MB, HUANG KH, IGNACIO-ESPINOZA JC, BERLIN AM, KELLY L, WEIGELE PR, DeFRANCESCO AS, KERN SE, THOMPSON LR, YOUNG S, YANDAVA C, FU R, KRASTINS B, CHASE M, SARRACINO D, OSBURNE MS, HENN MR, CHISHOLM SW. Genomic analysis of oceanic cyanobacterial myoviruses compared with T4-like myoviruses from diverse hosts and environments[J]. *Environmental Microbiology*, 2010, 12(11): 3035-3056.
- [52] SULLIVAN MB, COLEMAN ML, WEIGELE P, ROHWER F, CHISHOLM SW. Three *Prochlorococcus* cyanophage genomes: signature features and ecological interpretations[J]. *PLoS Biology*, 2005, 3(5): e144.
- [53] SHARON I, BATTCHIKOVA N, ARO EM, GIGLIONE C, MEINNEL T, GLASER F, PINTER RY, BREITBART M, ROHWER F, BÉJÀ O. Comparative metagenomics of microbial traits within oceanic viral communities[J]. *The ISME Journal*, 2011, 5(7): 1178-1190.
- [54] ZHAO JL, JING HM, WANG ZM, WANG L, JIAN HH, ZHANG R, XIAO X, CHEN F, JIAO NZ, ZHANG YY. Novel viral communities potentially assisting in carbon, nitrogen, and sulfur metabolism in the upper slope sediments of Mariana trench[J]. *mSystems*, 2022, 7(1): 01358-21.
- [55] HÜGLER M, SIEVERT SM. Beyond the Calvin cycle: autotrophic carbon fixation in the ocean[J]. *Annual Review of Marine Science*, 2011, 3: 261-289.
- [56] GAZITÚA MC, VIK DR, ROUX S, GREGORY AC, BOLDUC B, WIDNER B, MULHOLLAND MR, HALLAM SJ, ULLOA O, SULLIVAN MB. Potential virus-mediated nitrogen cycling in oxygen-depleted oceanic waters[J]. *The ISME Journal*, 2021, 15(4): 981-998.
- [57] WANG YJ, LIU Y, WU YX, WU N, LIU WW, WANG XF. Heterogeneity of soil bacterial and bacteriophage communities in three rice agroecosystems and potential impacts of bacteriophage on nutrient cycling[J]. *Environmental Microbiome*, 2022, 17(1): 1-17.
- [58] ROUX S, HAWLEY AK, TORRES BELTRAN M, SCOFIELD M, SCHWIENK P, STEPANAUSKAS R, WOYKE T, HALLAM SJ, SULLIVAN MB. Ecology and evolution of viruses infecting uncultivated

SUP05 bacteria as revealed by single-cell- and meta-genomics[J]. *eLife*, 2014, 3: e03125.

- [59] MILLER ES, HEIDELBERG JF, EISEN JA, NELSON WC, DURKIN AS, CIECKO A, FELDBLYUM TV, WHITE O, PAULSEN IT, NIERMAN WC, LEE J, SZCZYPINSKI B, FRASER CM. Complete genome sequence of the broad-host-range vibriophage KVP40: comparative genomics of a T4-related bacteriophage[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(17): 5220-5233.
- [60] KAZAKOV AE, VASSIEVA O, GELFAND MS, OSTERMAN A, OVERBEEK R. Bioinformatics classification and functional analysis of PhoH homologs[J]. *In Silico Biology*, 2003, 3(1/2): 3-15.
- [61] WEGNER CE, GASPAR M, GEESINK P, HERRMANN M, MARZ M, KÜSEL K. Biogeochemical regimes in shallow aquifers reflect the metabolic coupling of the elements nitrogen, sulfur, and carbon[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85(5): e02346-18.
- [62] KIEFT K, ZHOU ZC, ANDERSON RE, BUCHAN A, CAMPBELL BJ, HALLAM SJ, HESS M, SULLIVAN MB, WALSH DA, ROUX S, ANANTHARAMAN K. Ecology of inorganic sulfur auxiliary metabolism in widespread bacteriophages[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 3503.
- [63] van VLIET DM, von MEIJENFELDT FV, DUTILH B, VILLANUEVA L, SINNINGHE DAMSTÉ JS, STAMS A, SÁNCHEZ-ANDREA I. The bacterial sulfur cycle in expanding dysoxic and euxinic marine waters[J]. *Environmental Microbiology*, 2020, 23: 2834 - 2857.
- [64] CHEN P, ZHOU H, HUANG YY, XIE Z, ZHANG MJ, WEI YL, LI J, MA YW, LUO M, DING WY, CAO JW, JIANG T, NAN P, FANG JS, LI X. Revealing the full biosphere structure and versatile metabolic functions in the deepest ocean sediment of the Challenger Deep[J]. *Genome Biology*, 2021, 22(1): 207.

(本文责编 郝丽芳)