

# 发酵食品中噬菌体多样性、辅助代谢功能及宿主互作研究进展

戚少含<sup>1</sup>, 谭贵良<sup>2,\*</sup>, 陈穗<sup>3</sup>, 李向丽<sup>4</sup>, 李琳<sup>2</sup>, 赵力超<sup>1,\*</sup>, 董修涛<sup>5</sup>

(1.华南农业大学食品学院, 广东 广州 510642; 2.电子科技大学中山学院, 广东 中山 528402; 3.珠海科技学院, 广东 珠海 519040; 4.中山火炬职业技术学院, 广东 中山 528436; 5.广东厨邦食品有限公司, 广东 阳江 529500)

**摘要:**噬菌体是地球上多样性最高和最丰富的生物实体。近年来,随着高通量测序技术的不断发展,人们对各种生境中噬菌体组成和功能的研究日渐增多,发酵食品中噬菌体组的研究也越来越受到关注。发酵食品中的噬菌体通过裂解循环和溶原循环两个生命周期与细菌宿主之间发生相互作用、扮演重要生态角色,影响微生物群落结构演替。噬菌体也具有潜在辅助代谢功能,并在一定程度上影响发酵食品风味物质形成。本文对发酵食品噬菌体研究现状和热点进行了综述,重点介绍了发酵食品中噬菌体组成及多样性、噬菌体基因组DNA提取方法、辅助代谢功能以及噬菌体与宿主相互作用及机制(如规律间隔成簇回文重复序列、结合受体),最后对发酵食品领域噬菌体研究未来发展方向作出了展望,以期对噬菌体在发酵食品领域的进一步研究和应用提供参考。

**关键词:**噬菌体; 多样性; 辅助代谢功能; 相互作用; 宿主; 发酵食品

## Research Progress on Phage Diversity, Auxiliary Metabolic Functions and Host Interactions in Fermented Foods

QI Shaohan<sup>1</sup>, TAN Guiliang<sup>2,\*</sup>, CHEN Sui<sup>3</sup>, LI Xiangli<sup>4</sup>, LI Lin<sup>2</sup>, ZHAO Lichao<sup>1,\*</sup>, DONG Xiutao<sup>5</sup>

(1. College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;

2. University of Electronic Science and Technology of China, Zhongshan Institute, Zhongshan 528402, China;

3. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519040, China; 4. Zhongshan Torch Polytechnic, Zhongshan 528436, China;

5. Guangdong Chubang Foods Co. Ltd., Yangjiang 529500, China)

**Abstract:** Phages are the most diverse and abundant biological entities on earth. In recent years, the proliferation of high-throughput sequencing technology has led to a surge in research on the composition and functions of phages in diverse ecological niches. Particularly, phages in fermented foods have been receiving increasing attention from researchers, which interact with their bacterial hosts through the lytic and lysogenic life cycles, playing important ecological roles and influencing the succession of microbial communities. Additionally, phages also exhibit potential auxiliary metabolic functions, which in turn affects the formation of flavor substances in fermented foods to a certain extent. This paper provides a comprehensive review of the present status and hot topics of research on phages in fermented foods, with a specific focus on the composition, diversity, genomic DNA extraction techniques and auxiliary metabolic functions of phages as well as their interactions with the host and the underlying mechanism (e.g., clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) and binding receptors). Finally, this review concludes with a discussion of future research directions, aiming to provide a reference for further research and application of phages in fermented foods.

**Keywords:** phages; diversity; auxiliary metabolic function; interaction; host; fermented food

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20240417-164

中图分类号: TS201.3

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2024) 22-0300-11

收稿日期: 2024-04-17

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目 (2022A1515012158);

广东省教育厅重点项目 (2021ZDZX4072; 2021KCXTD070); 中山市社会公益重大项目 (2020B2010);

广东省教学质量与教学改革工程建设项目 (SJD202001); 广东省“大专项+任务清单”专项 (SDZX2023025)

第一作者简介: 戚少含 (2000—) (ORCID: 0009-0003-6885-8839), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品微生物。

E-mail: qishaohan2022@163.com

\*通信作者简介: 谭贵良 (1977—) (ORCID: 0000-0001-9172-5055), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品微生物、食品质量与安全检测。E-mail: joe88tan@126.com

赵力超 (1979—) (ORCID: 0000-0002-2955-3739), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品安全与营养。

E-mail: zlc@scau.edu.cn

引文格式:

戚少含, 谭贵良, 陈穗, 等. 发酵食品中噬菌体多样性、辅助代谢功能及宿主互作研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(22): 300-310. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20240417-164. <http://www.spkx.net.cn>

QI Shaohan, TAN Guiliang, CHEN Sui, et al. Research progress on phage diversity, auxiliary metabolic functions and host interactions in fermented foods[J]. Food Science, 2024, 45(22): 300-310. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20240417-164. <http://www.spkx.net.cn>

噬菌体是特异性感染细菌的病毒, 是地球上多样性最高和最丰富的生物实体, 其总数可达 $10^{31}$ 个, 广泛存在于水、土壤、动植物和发酵食品中<sup>[1-3]</sup>。1915年, 英国病理学家Frederick William Twort首次描述了一种可传播的病原体对“微球菌”菌落的玻璃状转化, 这种病原体本质上是病毒; 1917年, 法裔加拿大人Félix Hubert d'Hérelle观察到志贺氏菌培养物在肉汤中的裂解, 首次提出了“噬菌体”这个专业术语<sup>[4]</sup>。噬菌体存在裂解循环和溶原循环两个生命周期(图1), 处于裂解循环的噬菌体称为裂解性噬菌体, 一旦其基因组注射到宿主中, 便会劫持宿主的代谢系统, 分解并破裂宿主细胞, 释放多个新的子代噬菌体, 并能继续感染新宿主进行新的裂解循环; 处于溶原循环的噬菌体被称为溶原性噬菌体、温和噬菌体或前噬菌体, 它可整合自身遗传物质到宿主基因组中, 或在宿主细胞质内形成环状或线性质粒, 与宿主基因组同步复制, 溶原性噬菌体不对宿主造成任何致命伤害, 但在外界环境刺激下可进入裂解循环<sup>[3,5]</sup>。除此之外, 噬菌体还具有伪溶原循环和慢性循环两个极少被描述的生命周期。前者为噬菌体基因组既不整合到宿主基因组也不进入裂解周期的状态, 后者则是病毒对细菌的持续慢性感染, 在不引发细胞裂解的情况下, 通过出芽的方式释放子代噬菌体<sup>[6]</sup>。噬菌体没有完整的细胞结构, 由单一类型核酸(单链或双链DNA或RNA)和蛋白质外壳组成, 其基因组较小, 大多为3.5(如大肠杆菌噬菌体)~540 kb(如雷沃菌属噬菌体), 平均长度仅为50 kb<sup>[7-8]</sup>。

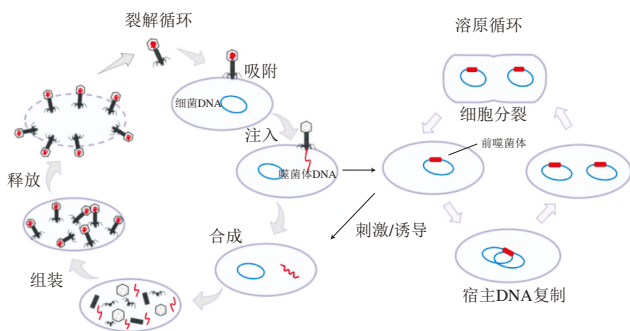


图1 噬菌体的生命周期  
Fig. 1 Life cycles of phages

噬菌体具有有尾、多面体、丝状或多形等特征<sup>[4]</sup>, 可根据形态对其进行分类。截至2012年, 已被进行形态学描述的原核病毒有近6 300种, 其中细菌病毒6 196种, 古细菌病毒88种, 它们绝大多数是有尾噬菌

体(96.3%), 极少部分是多面体、丝状或多形噬菌体(3.7%)<sup>[1]</sup>。有尾噬菌体目(Caudovirales)最早被命名为Urovirales, 其起源于希腊语uros, 在电子显微镜下通过其多面体头和管状尾被识别<sup>[9]</sup>。1967年, Bradley<sup>[10]</sup>将有尾噬菌体分为3种基本形态, 即具有可收缩尾巴的病毒(A)、具有长的不可收缩尾巴的病毒(B)和具有短的不可收缩尾巴的病毒(C), 后来在1981年和1984年被国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)正式采用并更名为肌尾噬菌体科(Myoviridae)、长尾噬菌体科(Siphonviridae)和短尾噬菌体科(Podoviridae)<sup>[11]</sup>。多面体、丝状或多形噬菌体则按科分类。当前, 下一代测序技术的发展刺激了噬菌体序列的爆炸式增长, 基于形态学的分类法已不满足当前噬菌体分类的新需求。为了更好地完善和维护通用病毒分类法, ICTV在2022年更新的最新分类法中删除了有尾噬菌体目, 废除了基于形态学的Myoviridae、Podoviridae和Siphoviridae 3个科, 改用有尾噬菌体纲(Caudoviricetes)取代有尾病毒目以区分具有二十面体衣壳和双链DNA基因组的所有有尾细菌和古细菌病毒<sup>[12]</sup>。在当前的分类法中, 有尾噬菌体纲包含Crassvirales、Kirjokansivirales、Thumleimavirales、Methanobavirales 4个目及下设Steigviridae、Intestiviridae、Crevaviridae等14个科<sup>[12-13]</sup>。另外还有33个噬菌体科已建立, 但尚未归入任何目; 且37个亚科和631个属尚未按科或目分类<sup>[12]</sup>。近年来, 噬菌体在环境、医学、食品等领域的研究已经成为一个重要热点。本文系统地综述了发酵食品中噬菌体多样性、基因组DNA提取方法、辅助代谢功能以及噬菌体与宿主相互作用及机制, 以期为噬菌体在发酵食品领域的进一步研究和应用提供借鉴思路和参考。

## 1 基于分离培养的噬菌体

在发酵食品的工业化生产背景下, 裂解性噬菌体感染发酵菌株是极不希望发生的现象。噬菌体裂解发酵菌株可能会导致发酵受阻或失败, 以至于生产终止并带来经济损失, 这种现象在发酵乳制品行业尤为常见<sup>[14-15]</sup>。前期大量研究集中在发酵食品噬菌体的分离, 本文将发酵食品或发酵食品环境中分离获得的噬菌体进行归纳总结(表1), 可以看出, 噬菌体的分离主要集中在酒类、乳制品、发酵蔬菜和酱醪等环境。

表 1 从发酵食品中分离的噬菌体  
Table 1 Phages isolated from fermented foods

大类	小类	年份	噬菌体	科	参考文献
酒类	葡萄酒	1986–1998	酒类酒球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[16-19]
	波亚克红酒	2016	酒类酒球菌噬菌体ΦOE33PA	长尾噬菌体科	[20]
	皮埃蒙特葡萄酒	2017	酒类酒球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[21]
	红、白干葡萄酒	2018	葡萄酒糖杆菌噬菌体GC1	复层噬菌体科	[22]
	葡萄酒	2020	植物乳杆菌噬菌体Tm1Lp、 希氏乳杆菌噬菌体Tm1Lh	长尾噬菌体科	[23]
			植物乳杆菌噬菌体Mos1 Lp和Char1Lp	肌尾噬菌体科	
			酒类酒球菌噬菌体Tm1Oo、Mos1Oo、 Char1Oo	复层噬菌体科	
	酿酒环境	2021	酒类酒球菌噬菌体Vinitor162	长尾噬菌体科	[24]
	法国苹果酒	2022	<i>Liquorilactobacillus mali</i> 噬菌体UCMA21115	长尾噬菌体科	[25]
	魁北克奶酪	1992	乳酸乳球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[26]
	爱尔兰切达干酪	1993	乳酸乳球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[27]
	丹麦切达干酪	1994	乳酸乳球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[28]
	酸奶、奶酪	1994	嗜热链球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[29]
	酸奶	1996	乳酸杆菌噬菌体phiy8	长尾噬菌体科	[30]
	阿根廷酸奶、奶酪	2002	嗜热链球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[31]
	乳清样品	2003	乳酸乳球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[32]
	奶酪乳清	2006	嗜热链球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[33]
	新西兰的奶酪乳清	2010	乳酸乳球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[34]
		2012	乳酸乳球菌噬菌体	长尾噬菌体科	[35]
乳制品	Laban jameed	2013	瑞士乳杆菌噬菌体PPUDV 解淀粉芽孢杆菌噬菌体PPURV	微病毒科 囊状噬菌体科	[36]
	发酵乳	2017	食窦魏斯氏菌噬菌体WP30	长尾噬菌体科	[37]
	发酵奶酪	2022	谷氨酸棒状杆菌噬菌体Montesquieu	长尾噬菌体科	[38]
			谷氨酸棒状杆菌噬菌体Voltair	短尾噬菌体科	
			<i>Leuconostoc falkenbergense</i> 噬菌体Diderot	长尾噬菌体科	
	尼日利亚发酵乳	2022	海水嗜冷杆菌噬菌体D'Alembert	肌尾噬菌体科	[39]
			德氏乳杆菌噬菌体PMBT4	长尾噬菌体科	
			德氏乳杆菌噬菌体PMBT4	长尾噬菌体科	
	工业酸菜	2002	诺许明串珠菌噬菌体ΦR01、ΦR09和ΦR19	长尾噬菌体科	[40]
			诺许明串珠菌噬菌体ΦR03、ΦR05和ΦR12	肌尾噬菌体科	
			肠膜明串珠菌噬菌体Φ1-A4、Φ1-F8、Φ3-A4	长尾噬菌体科	
	酸菜	2003	假肠膜明串珠菌噬菌体Φ3-B11	长尾噬菌体科	[41]
			植物乳杆菌噬菌体Φ14-C8	长尾噬菌体科	
			肠膜明串珠菌噬菌体Φ3-B1	肌尾噬菌体科	
	发酵黄瓜	2003	短乳杆菌噬菌体Φ7-E1	肌尾噬菌体科	[42]
			植物乳杆菌噬菌体Φ22-D10	肌尾噬菌体科	
			植物乳杆菌噬菌体ΦJL-1	长尾噬菌体科	
发酵蔬菜	酸黄瓜	2012	植物乳杆菌噬菌体Φ3.8.18	肌尾噬菌体科	[43]
			短乳杆菌噬菌体Φ7.2.50、Φ14.8.23	肌尾噬菌体科	
			食窦魏斯氏菌噬菌体Φ3.8.43、Φ3.8.48	长尾噬菌体科	
	泡菜	2012	植物乳杆菌噬菌体Φ30.2.8	长尾噬菌体科	[44]
			食窦魏斯氏菌噬菌体ΦYS61	短尾噬菌体科	
			食窦魏斯氏菌噬菌体ΦWC005、ΦWC130和 ΦWC248	短尾噬菌体科	
	泡菜	2019	食窦魏斯氏菌噬菌体ΦWC51和ΦWC52	肌尾噬菌体科	[45]
			食窦魏斯氏菌噬菌体ΦWC51和ΦWC52	肌尾噬菌体科	
			食窦魏斯氏菌噬菌体ΦWC53	长尾噬菌体科	
	多汁泡菜	2021	食窦魏斯氏菌噬菌体ΦWC54和ΦWC56	肌尾噬菌体科	[46]
	泡菜	2022	乳明串珠菌温和噬菌体	长尾噬菌体科	[47]
			清酒乳杆菌噬菌体PWH2	肌尾噬菌体科	
			植物乳杆菌噬菌体LP65	肌尾噬菌体科	
	发酵肠	1993	植物乳杆菌噬菌体LP65	肌尾噬菌体科	[48]
	工业发酵肉类	2004	植物乳杆菌噬菌体LP65	肌尾噬菌体科	[49]
	泰国发酵猪肉肠	2011	食窦魏斯氏菌噬菌体Φ22	短尾噬菌体科	[50]
	韩国发酵豆制品	2011	蜡芽孢杆菌噬菌体JB901	肌尾噬菌体科	[51]
	韩国豆酱	2018	枯草芽孢杆菌噬菌体BSP18	肌尾噬菌体科	[52]
其他	泰国发酵豆豉	2023	枯草芽孢杆菌噬菌体BasuTN3	肌尾噬菌体科	[53]
	贵州酸汤	2021	细小好氧反硝化菌噬菌体phiNY	囊状噬菌体科	[54]
	酱醪	1993	嗜盐四联球菌噬菌体Φ7116	肌尾噬菌体科	[55]
			嗜盐四联球菌噬菌体ΦD-86	长尾噬菌体科	
			嗜盐四联球菌噬菌体ΦD10	长尾噬菌体科	
	酱醪	1999	嗜盐四联球菌噬菌体ΦD10	长尾噬菌体科	[56]
	酱醪	2022	嗜盐四联球菌噬菌体phiWJ7	圆病毒科	[57]
	酱醪	2023	嗜盐四联球菌噬菌体phiYAS、phiYG2_4、 phiYAS_2	圆病毒科	[58]

1.1 酒类

对发酵食品噬菌体的研究最早源自酒类。1976年，Sozzi等<sup>[59]</sup>首次在电镜上观察到瑞士葡萄酒中含有3种不同形态的噬菌体。目前酒类分离获得的噬菌体主要有酒类酒球菌噬菌体和植物乳杆菌噬菌体，长尾噬菌体科的发生率最高，仅有少部分属于肌尾噬菌体科和复层噬菌体科（Tectiviridae）（表1）。酒球菌被认为是酿酒过程中苹果酸乳酸发酵的重要驱动力，噬菌体捕食往往会对酿造过程产生负面影响。2016年，Jaomanjaka等<sup>[20]</sup>首次从红酒中分离获得感染酒类酒球菌的噬菌体ΦOE33PA，这是一种新型裂解性噬菌体，直径为（63±3）nm，尾长为（272±4）nm，是迄今为止发现的最大的酒类酒球菌噬菌体。此外其他研究人员还分离到一些有益的噬菌体。例如，Philippe等<sup>[22]</sup>从多个酒酿样品分离获得了葡萄糖杆菌噬菌体GC1，GC1能够裂解酿酒过程中的腐败微生物——醋酸菌，有助于避免醋酸菌导致的酒品酸化。GC1是无尾、直径约78 nm的二十面体颗粒，属于复层噬菌体科，是新提出的*Gammatectivirus*属的最早成员。

1.2 乳制品

在乳制品工业，由于噬菌体能够裂解、杀死乳酸菌发酵剂，破坏奶的酸化过程，从而导致发酵过程延缓，甚至整个生产完全失败<sup>[14]</sup>，因此乳酸菌等噬菌体的研究备受学者们的重视。从乳制品中分离获得的噬菌体包括乳酸乳球菌噬菌体、嗜热链球菌噬菌体、食窦魏斯氏菌噬菌体等（表1），属于有尾噬菌体目，其中，上述提及的3种噬菌体在科水平上均属于长尾噬菌体科，仅有少数肌尾或短尾噬菌体科。近期从奶酪中分离了较多噬菌体，例如Paillet等<sup>[38]</sup>从发酵奶酪分离出4种噬菌体，通过透射电镜观察发现这些裂解性噬菌体均为有尾噬菌体，其中谷氨酸棒状杆菌噬菌体Montesquieu、*L. falkenbergense*噬菌体Diderot属于长尾噬菌体科，而谷氨酸棒状杆菌噬菌体Voltair和海水嗜冷杆菌噬菌体D'Alembert分别属于短尾噬菌体科和肌尾噬菌体科。Sprotte等<sup>[39]</sup>从尼日利亚发酵乳制品nono中分离出一种新的德氏乳杆菌噬菌体PMBT4，属于长尾噬菌体科、*Cequinquevirus*属。

1.3 发酵蔬菜

乳酸菌对发酵蔬菜的品质和风味至关重要，其中明串珠菌属、乳杆菌属和魏斯氏菌属是发酵蔬菜中的主要乳酸菌，也是发酵蔬菜体系中噬菌体的主要宿主菌。如表1所示，发酵蔬菜中分离的明串珠菌和乳杆菌噬菌体均为肌尾和长尾噬菌体科，仅有部分魏斯氏菌噬菌体是短尾噬菌体科。Kong等<sup>[45]</sup>从泡菜中分离出5种食窦魏斯氏菌噬菌体，包括属于短尾噬菌体科的ΦWC005、ΦWC130和ΦWC248以及属于肌尾噬菌体科的ΦWC51和ΦWC52。值得一提的是，为了鉴定韩国发酵泡菜来源的明串珠菌基因



组中前噬菌体的组成,近期Kim等<sup>[47]</sup>用丝裂霉素C成功从来自韩国天然发酵泡菜的乳明串珠菌CBA3626中诱导出发温和噬菌体,发现该噬菌体拥有大约60~61 nm的二十面体头部和132~200 nm长的非收缩尾,表明该噬菌体属于长尾噬菌体科,同时证实了从菌株CBA3626诱导的溶原性噬菌体起源于两个不完整的噬菌体融合区域。

#### 1.4 其他发酵食品

除酒类、乳制品和泡菜外,研究人员还从肉制品、发酵豆制品、酱油等发酵食品中分离出多种噬菌体(表1),包括发酵香肠中的清酒乳杆菌噬菌体PWH2、发酵肉中的植物乳杆菌噬菌体LP65、泰国发酵猪肉肠中的食窦魏氏氏菌噬菌体Φ22、韩国豆制大酱中的蜡样芽孢杆菌噬菌体JBP901以及泰国细菌型发酵豆豉Thua Nao中的枯草芽孢杆菌噬菌体BasuTN3,这些均属于有尾噬菌体目。有研究发现枯草芽孢杆菌噬菌体BSP18能抑制韩国豆酱中枯草芽孢杆菌的生长并降解聚γ-谷氨酸,会对生产造成不利影响<sup>[52]</sup>。对于酱油发酵体系,Uchida<sup>[55]</sup>和Higuchi<sup>[56]</sup>等分别于1993年和1999年从酱醪中分离出嗜盐四联球菌噬菌体Φ7116(属于肌尾噬菌体科)、ΦD-86(属于短尾噬菌体科)和ΦD10(属于短尾噬菌体科)。直到最近,Wakinaka<sup>[57-58]</sup>和Sozzi<sup>[59]</sup>等相继报道了一组嗜盐四联球菌噬菌体phiWJ7以及phiYA5、phiYA5\_2、phiYG2\_4。研究发现phiWJ7在基因组大小、蛋白质序列同源性等方面与一些葡萄球菌的圆树病毒科(Rountreeviridae)噬菌体相类似,表明PhiWJ7可能是从这类噬菌体的共同祖先进化而来。

总的来说,上述提及的噬菌体均为DNA病毒,对于发酵食品中RNA噬菌体的分离报道较少。目前仅从Laban jameed<sup>[36]</sup>(一种干燥的咸乳制品)和贵州酸汤<sup>[54]</sup>中分离获得解淀粉芽孢杆菌噬菌体PPURV和细小好氧反硝化菌噬菌体phiNY,这两种噬菌体均属于囊状噬菌体科(Cystoviridae),具有线性双链RNA基因组结构。从整体上看,尽管采用预先富集噬菌体的方法再进行分离有助于提高成功率,但是对发酵食品中噬菌体的分离仍然存在较大的难度。丝裂霉素C能够诱导细菌菌液裂解,从而得到噬菌体的纯培养物,但这种方法仅限于分离宿主基因组上的溶原性噬菌体,而无法获取样品体系中的裂解性噬菌体。发酵食品中的噬菌体可能来源于生产原料、生产环境或发酵剂携带的溶原性噬菌体。为了降低噬菌体对食品发酵的潜在风险,在发酵食品生产过程中可以采取无菌操作技术和设备、发酵原材料灭菌处理、菌株轮换、通过培养选育携带抗性基因的突变发酵菌株作为发酵剂等措施从而控制噬菌体污染<sup>[60-63]</sup>,降低发酵失败的风险。然而也应注意到,在食品自然发酵过程中,并非所有噬菌体污染都会导致发酵异常,这可能与发酵食品基质微生物群落的复杂性和多样性相关。

## 2 噬菌体宏基因组分析方法及多样性

早期对于噬菌体的研究主要基于分离培养的方式进行,随着分子生物学技术以及高通量测序的发展,目前开始越来越多地采用基于高通量测序的方法从群落水平研究发酵食品中噬菌体的组成和丰度。该方法首先要对样品进行病毒基因组的提取,使用文库制备试剂盒构建测序文库,然后进行高通量测序。测序完成后,采用FastQC软件<sup>[64]</sup>或Trimmomatic软件<sup>[65]</sup>对获得的原始序列读长(reads)进行质量检验,再用MetaSPAdes软件<sup>[66]</sup>、MEGAHIT软件<sup>[67]</sup>或IDBA-UD软件<sup>[68]</sup>对reads进行拼接和组装,获得噬菌体重叠群(contigs),接下来利用Prodigal软件<sup>[69]</sup>预测开放阅读框(open reading frame, ORF)。对于噬菌体多样性的鉴定,一方面可以使用Blastn软件将contigs与Virus-NT数据库<sup>[70]</sup>比对或通过VirSorter软件<sup>[71]</sup>、VirFinder软件<sup>[72]</sup>直接识别病毒序列进行噬菌体物种注释;另一方面还可将噬菌体ORFs与NCBI RefSeq病毒数据库等比对从而注释噬菌体的分类多样性<sup>[73]</sup>。此外,可对噬菌体ORFs进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)、蛋白直系同源簇(Cluster of Orthologous Groups of Proteins, COG)、碳水化合物活性酶功能注释,以及通过VirHostMatcher-Net软件<sup>[74]</sup>预测细菌宿主、查询噬菌体与细菌基因组的核苷酸同一性<sup>[75]</sup>和鉴定CRISPR间隔子预测细菌的噬菌体感染史<sup>[76]</sup>3种方式研究噬菌体-宿主的相互作用。鉴定流程如图2所示。

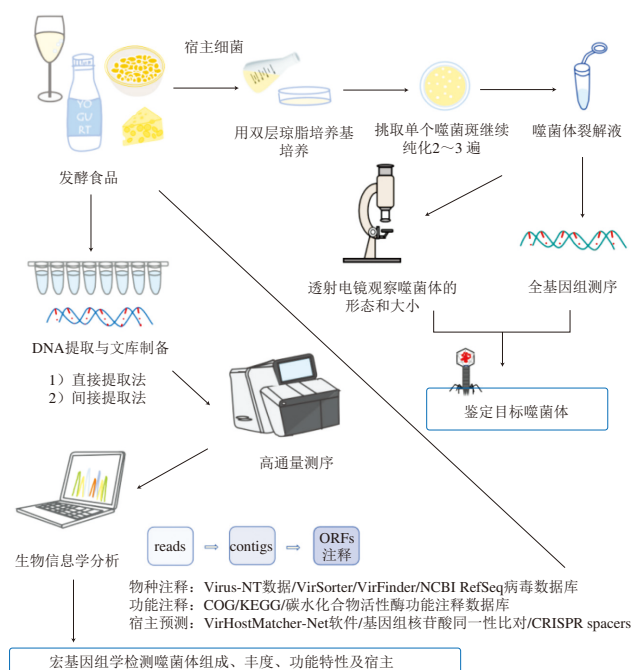


图2 噬菌体鉴定流程图

Fig. 2 Flow chart for phage identification

## 2.1 噬菌体基因组提取方法

### 2.1.1 直接提取法

对样品DNA进行直接提取可以采用手工提取法或者基于试剂盒的方法,但目前采用试剂盒提取法较多。You Lijun等<sup>[77]</sup>用DNeasy® PowerFood® Microbial Kit试剂盒提取发酵乳样品的总DNA。Tamang等<sup>[78-79]</sup>使用Nucleospin® Food DNA kit试剂盒分别提取了韩国发酵大豆食品Cheonggukjang和缅甸天然发酵大豆食品Pe poke匀浆的总DNA。Walsh等<sup>[80]</sup>采用PowerFood总微生物DNA分离试剂盒提取奶酪的总DNA。Yang Chengcong等<sup>[81]</sup>用DNeasy PowerFood Kit试剂盒对奶酪研磨粉末进行总DNA提取。这些直接提取法能有效避免间接法病毒颗粒分离的缺陷,避免了整合在细菌宿主基因组上的溶原性噬菌体和膜过滤拦截直径较大噬菌体的损失,有利于保持发酵食品病毒宏基因组数据的完整性。对直接法提取的样本宏基因组DNA进行高通量测序分析,能够更加全面地显示样品中的病毒多样性,但可能存在提取的噬菌体DNA浓度低,以至于部分噬菌体难以在宏基因组中被检出的缺点。

### 2.1.2 间接提取法

由于缺乏某种类型的物理富集方法,病毒可能不会以足够高的浓度被检测出来。间接法提取发酵食品中噬菌体的基因组,首先要将它们与发酵培养物中的微生物和悬浮固体分离,获得高滴度噬菌体制备液<sup>[82]</sup>。许多病毒组的研究均采用病毒颗粒富集的方式提取DNA,然后再对病毒进行针对性的分析。对于液体发酵食品,可以通过离心和过滤回收噬菌体;对于固体发酵食品,则需要先将样本用磷酸盐缓冲液或无菌液体培养基溶解并适度均质化,使噬菌体从食品基质中洗脱出来,再经过离心去除细胞和杂质<sup>[8]</sup>。复杂组分样本还需对病毒颗粒进行超滤膜浓缩富集或超速离心回收噬菌体沉淀。经过纯化的噬菌体制备液可进一步使用商品化试剂盒提取噬菌体基因组。复杂组分样本提取病毒颗粒通常包括以下步骤:1)溶解和均质化样本;2)离心使病毒与宿主细胞分层;3)过滤去除细胞碎片和超滤膜过滤浓缩病毒制备液;4)通过聚乙二醇沉淀或氯化铯(CsCl)梯度超速离心最终纯化和富集病毒颗粒<sup>[83]</sup>。目前虽然尚未有针对所有发酵食品的标准化取样方案,但已有成熟的噬菌体提取方案广泛应用于人类粪便、土壤、污水、临床样本等,这些技术同样可以运用到发酵食品中<sup>[84-86]</sup>。例如,Dugat-Bony等<sup>[87]</sup>优化了从粪便中提取和纯化噬菌体的方法,使用氯仿处理和过滤浓缩的方法富集奶酪病毒颗粒。Park等<sup>[88]</sup>对发酵蔬菜和发酵海鲜离心后的上清液依次使用0.45 μm和0.20 μm孔径的注射器式过滤器进行过滤,然后10 000×g超速离心4 h回收病毒颗粒。基于粪便样品<sup>[89]</sup>提取方法以及植物DNA<sup>[90]</sup>提取设计方案,Ledormand等<sup>[91]</sup>采用切向流过滤和化学铁基絮凝的方法优

化了苹果酒噬菌体颗粒的收集方案。Du Hai等<sup>[70]</sup>依次使用超滤管过滤(0.22 μm)和超速离心(300 000×g)的方法富集噬菌体,间接提取酱香型发酵白酒体系中的噬菌体基因组。富集样品中的病毒颗粒有利于提高噬菌体DNA的产量,可以更准确地估计它们在测试样本中的丰度。

样本中病毒的相对丰度是使用宏基因组学发现病毒的关键因素,病毒序列比例越高,其在宏基因组数据集中表示的可能性越大,从而提高数据库中匹配的可能性<sup>[92]</sup>。由此可见,通过物理富集间接提取基因组的方法具有提高宏基因组学中病毒检测灵敏度的优点。此外,高噬菌体产量将增加保留相对稀有噬菌体的可能性,否则这些噬菌体将无法在宏基因组数据集中被表示出来<sup>[83,93]</sup>。然而,病毒是高度多样化的,病毒基因组可能会在病毒颗粒富集的特定步骤中被清除。一是大噬菌体由于具有较大的尺寸无法通过0.22 μm过滤器的孔隙而被去除;二是在利用0.45 μm或0.22 μm孔径滤头过滤去除细菌的同时也去除了位于宿主细胞内的溶原性噬菌体,将导致大量损失和遗漏溶原性噬菌体的基因组。此外,由于发酵食品中的微生物浓度高,长时间的富集过程还容易导致样品被细菌污染。

## 2.2 微生物群落中噬菌体组成及多样性

自1986年开始,对发酵食品中病毒的研究已有近40年。然而,基于培养的方法无法获得发酵食品中整个噬菌体群落的信息<sup>[94]</sup>。由于高通量测序技术的发展,发酵食品中噬菌体群落多样性的研究工作越来越受到重视。2011年,Park等<sup>[88]</sup>最早利用宏基因组学分析发酵虾、泡菜、酸菜的病毒组,发现99%以上的双链DNA噬菌体均为有尾噬菌体目,长尾噬菌体科在发酵虾(53.55%)和酸菜(60.07%)中含量丰富,而泡菜中含量最高的是短尾噬菌体科(52.82%)。特别是自2018年开始噬菌体多样性的研究报道逐渐增多。例如,Jung等<sup>[95]</sup>对韩国和中国发酵泡菜病毒组的研究发现,所有的噬菌体被分为32个科,但两国泡菜宏基因组的噬菌体主要集中在有尾噬菌体目,包括肌尾噬菌体科、长尾噬菌体科和短尾噬菌体科,在韩国泡菜中主要的单链DNA病毒是圆环病毒科(Circoviridae)、基因组病毒科(Genomoviridae)和微病毒科(Microviridae),而这些噬菌体科在中国泡菜中占比均不到0.5%。除对泡菜的研究,研究人员还在奶制品、酿酒、酿醋等食品样品或食品发酵环节进行了大量的研究。在奶酪研究方面,Dugat-Bony等<sup>[87]</sup>研究发现谷氨酸杆菌噬菌体Epvir4和乳酸乳球菌噬菌体949\_Epvir1在奶酪中普遍存在,平均相对丰度分别为63%和28%。Queiroz等<sup>[96]</sup>评估了巴西7家手工卡纳斯特拉奶酪的噬菌体群落,总共产生了908个病毒基因组,噬菌体在科水平被分类为长尾噬菌体科(43.1%)、肌尾噬菌体科(12.1%)、短



尾噬菌体科(3.4%)、藻核病毒科(Phycodnaviridae)(0.55%)、拟菌病毒科(Mimiviridae)(0.33%)和逆转录病毒科(Retroviridae)(0.11%),值得注意的是该学者发现了1个完整的噬菌体ph.72.18300,与乳球菌噬菌体ascphi28(属于短尾噬菌体科)聚类,然而仍有40.31%的病毒组尚未分配。You Lijun等<sup>[77]</sup>对发酵乳微生物群的研究发现环状噬菌体的完整基因组大小差异很大,范围在3(代列尔噬菌体科)~275 kb(肌尾噬菌体科),主要的噬菌体是长尾噬菌体科(48.9%)、肌尾噬菌体科(39.3%)、短尾噬菌体科(5.2%)和代列尔噬菌体科(Herelleviridae)(5.8%)。上述发酵食品中涉及的噬菌体科基本上也在酒品酿造环节或环境中被发现,例如Kang Jiamu等<sup>[97]</sup>调查不同类型大曲的噬菌体群落组成,发现基因组病毒科是低温大曲的主要噬菌体,基因组较大的拟菌病毒科和基因组较小的细小病毒科(Parvoviridae)分别是中温大曲和高温大曲的主要噬菌体;Du Hai等<sup>[70]</sup>在白酒酿造厂的样本中总共鉴定到9个科、178个属、944个种的病毒,其中包括57.8%的长尾噬菌体科、25.6%的肌尾噬菌体科和8.8%的单链DNA丝状噬菌体科(Inoviridae)以及少量的代列尔噬菌体科、球病毒科(Gloviridae)和短尾噬菌体科的噬菌体;Wang Yurong等<sup>[98]</sup>研究发现大曲的噬菌体序列主要属于微病毒科、丝状噬菌体科、复层噬菌体科、阿克曼病毒科(Ackermannviridae)、长尾噬菌体科、代列尔噬菌体科、短尾噬菌体科和肌尾噬菌体科这8个科,高温大曲的肌尾噬菌体科和短尾噬菌体科丰度较中温大曲高,而中温大曲的长尾噬菌体科丰度则高于高温大曲。对于酿醋食品,Yu Zhen等<sup>[73]</sup>研究发现仅一小部分病毒ORFs与NCBI RefSeq病毒数据库相匹配,其中鉴定到40个噬菌体科和258个噬菌体属,然而大部分的醋醅病毒仍是未知。近期,Tan Guiliang等<sup>[99]</sup>在广式和日式两种工艺发酵后期酱油原液的病毒宏基因组数据中总共回收了397个噬菌体,其中包括9.32%的溶原性噬菌体和90.68%的裂解性噬菌体,最大噬菌体基因组达324 kb(基因的完整性为100%),同时发现不同工艺原液样品噬菌体的组成不同。以上研究表明发酵食品噬菌体的种类十分丰富,双链DNA的长尾噬菌体科、肌尾噬菌体科和短尾噬菌体科为大多数发酵食品的主要噬菌体。但不同发酵食品的噬菌体组成不同,且由于生产厂家、生产工艺的不同,同种类型发酵食品的噬菌体组成和丰度也存在差异。尽管宏基因组学研究已经得到了很好的发展,但与细菌数据库相比,病毒基因数据库非常匮乏,发酵食品中大部分噬菌体仍然无法鉴定。此外,对于整个微生物群落中噬菌体与细菌群落或具体宿主的丰度相关性研究鲜见报道<sup>[95]</sup>。最重要的是,由于病毒(噬菌体)ICTV新分类系统的出现,采用新噬菌体分类在噬菌体属水平研究群落

中的噬菌体多样性也是一个较大的挑战,因为目前现有可直接运行的软件只能鉴定到科水平,如phaGCN2软件(该软件可对应于最新的分类系统)<sup>[100]</sup>。如果要将宏基因组或宏病毒组中的噬菌体归类至属水平,还需对数据库手动进行配置(即将数据库替换为新ICTV分类),配置数据的工作量极大。目前为止鲜见采用新分类系统研究发酵食品中噬菌体多样性的报道,导致以前的数据无法对应于新的ICTV分类系统。在将来的研究中此项工作需要引起注意。

### 3 噬菌体辅助代谢功能

噬菌体基因组携带一些来源于宿主、非病毒感染所必需并具有一定代谢功能的基因,这类基因称为辅助代谢基因(auxiliary metabolic gene, AMG)<sup>[94,101]</sup>。噬菌体可通过裂解优势宿主菌和表达AMGs影响不同自然栖息地的微生物群落,对细菌群落组成和代谢具有重要作用<sup>[102]</sup>。AMG是水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)过程中冗余的宿主基因<sup>[103]</sup>,其编码的蛋白可增强受感染宿主的新陈代谢,还能促进和增强新病毒颗粒的产生<sup>[104]</sup>。在感染期间,AMGs的表达可以重新编程宿主代谢,AMGs编码的蛋白可能直接参与调节宿主的代谢途径,增强宿主细胞在特定环境条件下的代谢效率;影响噬菌体的裂解周期或促进溶原性感染的建立;促进噬菌体核酸和蛋白质外壳的生物合成,从而增强噬菌体的繁殖能力<sup>[105-106]</sup>。目前在环境领域已有大量的噬菌体功能特性的研究报道。AMG能够调控宿主光合作用及光合色素的合成、磷酸盐代谢、碳代谢、氨基酸代谢、营养物质循环和核苷酸生物合成等一系列代谢活动和生命过程<sup>[107-108]</sup>。例如,定植于微塑料生物膜的噬菌体群落携带大量普遍参与宿主能量代谢、碳水化合物代谢、辅助因子、维生素代谢、聚糖生物合成及其代谢、氨基酸代谢的AMGs<sup>[109]</sup>;淡水环境中的AMGs能够增强噬菌体对宿主的感染,相反,也可以降低宿主能耗并维持温和噬菌体在宿主内的溶原状态<sup>[110]</sup>;有机氯农药污染土壤中的AMGs可以增强细菌群落的营养代谢和对有机氯农药的降解,有利于细菌的存活<sup>[111]</sup>;枯草芽孢杆菌孢子制造厂污水中的AMG(*PhoH*基因)能够增强宿主细胞在低磷环境下对磷元素的吸收与运输<sup>[112]</sup>。环境领域噬菌体功能特性的研究表明,噬菌体携带的AMGs不仅能增强噬菌体劫持宿主代谢的活动,还能促进宿主自身的营养代谢,对维持微生物群落的稳定性有着重要作用。

然而在发酵食品领域,目前噬菌体功能特性的研究尚处于起步阶段。当前大部分研究自2022年才开始展开,相关研究集中在酿造白酒、醋醅、奶酪和酱油原液。例如,为了探究发酵白酒中病毒的功能特性,

Du Hai等<sup>[70]</sup>对病毒序列的ORF进行功能注释发现参与“碳水化合物转运和代谢”和“氨基酸转运和代谢”的重要AMG在病毒基因中非常丰富,鉴定出957个碳水化合物活性酶,包括69.9%的糖苷水解酶;大量与氨基酸代谢相关的基因涉及半胱氨酸、蛋氨酸、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸等多种氨基酸的利用和合成。同样地, Yu Zhen等<sup>[73]</sup>在醋醅的病毒序列中发现了丰富的与碳水化合物相关的AMG,其中碳水化合物酯酶、糖苷水解酶和糖基转移酶基因是醋醅病毒中丰度最高的辅助碳水化合物代谢基因,该学者认为醋醅中的病毒通过这些辅助碳水化合物代谢基因在传统中国白醋发酵过程的醋酸代谢中发挥重要作用。此外,噬菌体的功能特性在奶酪中的研究也较为深入。Paillet等<sup>[38]</sup>从发酵奶酪中分离获得5种噬菌体(Voltaire、Didero、Montesquieu、Rousseau和D'Alembert),除Voltaire以外所有噬菌体都能编码AMG。其中Didero携带编码核糖核酸酶Z的AMG, Montesquieu具有编码ABC转运蛋白和氨基环丙烷-1-羧酸脱氢酶的AMG,在Rousseau和D'Alembert的序列中分别检测到3个和8个AMG。Tan Guiliang等<sup>[99]</sup>对酱油原油噬菌体序列的功能注释进行研究,发现64.71%的ORFs在COG功能中聚类,检测到参与“碳水化合物转运和代谢”和“氨基酸转运和代谢”的AMG;在KEGG level 2水平的功能注释到不同工艺生产的酱油原油中噬菌体具有明显不同的辅助代谢潜力。此外, Cai Xiaoyao等<sup>[54]</sup>的研究发现,从贵州酸汤分离获得的线性双链RNA细小好氧反硝化菌噬菌体phiNY非但没有抑制反而改善了细菌宿主的生长,还在phiNY的全序列中检测到了编码糖苷水解酶的ORF。综上所述,噬菌体可能通过介导水平基因转移、获得和表达AMG,参与宿主能量代谢、营养物质运输等关键途径,在微生物对底物的利用和竞争优势中发挥作用,从而提高发酵食品的品质。但目前尚无噬菌体与风味物质相关性的直接验证数据。

#### 4 噬菌体与宿主相互作用关系

噬菌体与细菌宿主存在捕食与被捕食的关系,噬菌体能够特异性识别宿主表面的受体进而感染和裂解宿主,产生新的子代噬菌体。吸附是噬菌体侵染宿主的第1步,噬菌体通过其尾部末端的受体结合蛋白吸附到宿主表面,随后将基因组注射到宿主细胞中开始掠夺宿主的营养和能量。已知细菌宿主表面的受体有荚膜多糖、鞭毛、外膜蛋白、脂多糖等<sup>[113]</sup>。然而在这种生境压力下,细菌针对噬菌体侵染宿主生命周期的吸附、侵入、合成、组装、释放5个环节进化出多种抗噬菌体感染的防御机制,包括吸附抑制(adsorption inhibition, AI)、规律成簇的间隔短回文重复序列/CRISPR相关蛋白

(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated proteins, CRISPR-Cas)系统、限制修饰(restriction modification, RM)系统和流产感染(abortive infection, Abi)<sup>[114-116]</sup>。为了防止噬菌体感染,细菌可以通过表面修饰改变细胞表面受体结构或构象、阻断或掩蔽受体等策略进而干扰噬菌体的吸附<sup>[113]</sup>。CRISPR-Cas系统是原核生物中唯一已知的适应性免疫系统,能够针对噬菌体和其他外来遗传元件起防御作用和保护原核细胞免受入侵者的侵害。其功能机理是在Cas蛋白作用下入侵的噬菌体序列被合并到CRISPR序列中获得间隔序列,接着CRISPR序列被转录和加工包装成含有入侵噬菌体序列的成熟CRISPR RNAs (crRNAs),最后在成熟crRNAs的引导下依赖Cas通过不同途径降解新入侵的同源核酸<sup>[117-118]</sup>。RM系统由限制性核酸内切酶(restriction endonuclease, REase)和相关甲基转移酶(methyltransferase, mTase)组成,当噬菌体基因进入宿主细胞内时,REase识别其特定定位点而切割外源DNA,宿主DNA的相同位点则被MTase修饰从而无法被REase识别和破坏<sup>[119]</sup>。在噬菌体复制完成之前,细菌可以触发一种称为Abi的自杀反应,防止噬菌体感染扩散到其他未受感染的细菌<sup>[120]</sup>。

噬菌体对宿主表面受体的识别是噬菌体与宿主相互作用的基础。Wakinaka等<sup>[57]</sup>研究发现,含糖醇的壁磷壁酸是噬菌体phiWJ7靶向嗜盐四球菌的结合受体。随后, Wakinaka等<sup>[58]</sup>又对另一噬菌体phiYG2-4与嗜盐四联球菌YG2的研究表明,荚膜多糖是phiYG2-4的结合受体,但也发现荚膜多糖是另一噬菌体(phiYA5-2)的物理屏障<sup>[58]</sup>。此外,还可基于CRISPR序列研究噬菌体和宿主细菌的相关性或相互作用关系。在群落水平, You Lijun等<sup>[77]</sup>在发酵乳的宏基因组中发现了CRISPR序列,表明发酵乳相关微生物具有针对噬菌体的防御机制,且研究发现发酵乳中噬菌体感染与41个细菌属相关。Somerville等<sup>[121]</sup>发现瑞士奶酪宏基因组中CRISPR间隔子在持续更新,表明奶酪在发生持续的细菌-噬菌体相互作用。Tamang等<sup>[78]</sup>在cheonggukjang(豆酱)的宏基因组预测分析中发现了一些CRISPR相关蛋白(Cas3、Cas 9、Csm等),这些蛋白已被报道为细菌和古细菌的抗噬菌体防御机制之一。最近,基于基因组物种重建研究噬菌体和细菌相互作用关系也越来越受到重视。2023年, Tan Guiliang等<sup>[99]</sup>基于核苷酸序列同源性比对,在酱油原油的宏基因组中预测到57个噬菌体序列与17个宏基因组组装基因组(metagenome-assembled genomes, MAG)存在关联。更进一步地, Queiroz等<sup>[96]</sup>对发酵奶酪的16个MAG进行已知抗噬菌体防御系统基因的筛选,总共鉴定了395个属于RM、Abi和CRISPR I、II和III型机制的防御基因。在16个MAG中,仅有*Weissella jogaejeotgali*、



唾液链球菌 (*Streptococcus salivarius*)、无乳链球菌 (*S. agalactiae*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和费尔斯莫尔德镇乳杆菌 (*Lactobacillus versmoldensis*) 同时拥有以上5种类型的防御基因。但是涉及基于物种重建预测噬菌体与宿主 (MAG) 相互作用的研究报道仅有上述两篇,特别是目前针对某个特定食品在其整个发酵过程中噬菌体与宿主相互作用的研究鲜见报道。

## 5 结 语

噬菌体在发酵食品中的种类和数量非常丰富。除了能裂解发酵食品中的微生物影响发酵进程外,噬菌体的多样性及其在整个发酵过程中与优势细菌的相互作用有利于发酵过程非优势菌种的保存,维持发酵体系微生物群落的多样性和稳定性。溶原性噬菌体的存在会影响宿主代谢和遗传重组,裂解性噬菌体则可以驱动细菌菌株的遗传多样性。针对噬菌体可能带来的负面影响,可以采取一系列措施,如净化生产环境、定期进行发酵剂的轮换以及选育具有抗噬菌体特性的菌株等降低感染的风险。另一方面,噬菌体携带的与氨基酸代谢、碳水化合物代谢等相关的AMG能促进微生物对发酵底物碳源和氮源的利用,对发酵食品品质提升方面具有潜在作用。鉴于当前发酵食品大部分采用基于富集的方法间接提取病毒基因组,无疑将大部分溶原性噬菌体排除在噬菌体分析之外,未能展现完整病毒群落的全貌。未来基于宏基因组测序的发酵食品病毒组研究应当优化病毒基因组提取方法,尽可能保留样本中各种类型的噬菌体,以更全面、客观地获得噬菌体多样性。再者,鉴于当前对发酵食品中噬菌体扮演的生态调控角色(如温和或裂解性噬菌体与细菌群落丰度变化关系)、噬菌体功能特性以及噬菌体与宿主的相互作用机制等方面仍缺乏深入认识,今后的研究需要在这些方面进行深入展开,对于RNA噬菌体特别是环状RNA噬菌体在发酵食品中多样性和功能的研究也需要探索。此外,对于噬菌体在食品发酵体系中促进氨基酸代谢、碳水化合物代谢等辅助代谢的直接实验验证及噬菌体在特殊环境(如高盐、低pH值)生存机制的研究也是将来的一个研究方向。

## 参考文献:

- [1] ACKERMANN H W, PRANGISHVILI D. Prokaryote viruses studied by electron microscopy[J]. Archives of Virology, 2012, 157(10): 1843-1849. DOI:10.1007/s00705-012-1383-y.
- [2] ROHWER F, EDWARDS R. The phage proteomic tree: a genome-based taxonomy for phage[J]. Journal of Bacteriology, 2002, 184(16): 4529-4535. DOI:10.1128/JB.184.16.4529-4535.2002.
- [3] BATINOVIC S, WASSEF F, KNOWLER S A, et al. Bacteriophages in natural and artificial environments[J]. Pathogens, 2019, 8(3): 100. DOI:10.3390/pathogens8030100.
- [4] ACKERMANN H W. Bacteriophage observations and evolution[J]. Research in Microbiology, 2003, 154(4): 245-251. DOI:10.1016/S0923-2508(03)00067-6.
- [5] SHARMA S, CHATTERJEE S, DATTA S, et al. Bacteriophages and its applications: an overview[J]. Folia Microbiologica, 2017, 62(1): 17-55. DOI:10.1007/s12223-016-0471-x.
- [6] DÍAZ-MUÑOZ S L, KOSKELLA B. Bacteria-phage interactions in natural environments[J]. Advances in Applied Microbiology, 2014, 89: 135-183. DOI:10.1016/B978-0-12-800259-9.00004-4.
- [7] ROHWER F. Global phage diversity[J]. Cell, 2003, 113(2): 141. DOI:10.1016/S0092-8674(03)00276-9.
- [8] MASKE B L, DE MELO PEREIRA G V, DA SILVA VALE A, et al. Viruses in fermented foods: are they good or bad? Two sides of the same coin[J]. Food Microbiology, 2021, 98: 103794. DOI:10.1016/j.fm.2021.103794.
- [9] ACKERMANN H W. Tailed bacteriophages: the order caudovirales[J]. Advances in Virus Research, 1998, 51: 135-201. DOI:10.1016/s0065-3527(08)60785-x.
- [10] BRADLEY D E. Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins[J]. Bacteriological Reviews, 1967, 31(4): 230-314. DOI:10.1128/br.31.4.230-314.1967.
- [11] TURNER D, KROPINSKI A M, ADRIAENSSENS E M. A roadmap for genome-based phage taxonomy[J]. Viruses, 2021, 13(3): 506. DOI:10.3390/v13030506.
- [12] TURNER D, SHKOPOROV A N, LOOD C, et al. Abolishment of morphology-based taxa and change to binomial species names: 2022 taxonomy update of the ICTV bacterial viruses subcommittee[J]. Archives of Virology, 2023, 168(2): 74. DOI:10.1007/s00705-022-05694-2.
- [13] WALKER P J, SIDDELL S G, LEFKOWITZ E J, et al. Recent changes to virus taxonomy ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2022)[J]. Archives of Virology, 2022, 167(11): 2429-2440. DOI:10.1007/s00705-022-05516-5.
- [14] PAILLET T, LAMY-BESNIER Q, FIGUEROA C, et al. Dynamics of the viral community on the surface of a French smear-ripened cheese during maturation and persistence across production years[J]. mSystems, 2024, 9(7): 2011-2023. DOI:10.1128/msystems.00201-24.
- [15] 许铭. 发酵粘液乳杆菌抗噬菌体菌株的特性及其抗性机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2023. DOI:10.27229/d.cnki.gnmnu.2023.000428.
- [16] POBLET-ICART M, BORDONS A, LONVAUD-FUNEL A. Lysogeny of *Oenococcus oeni* (syn. *Leuconostoc oenos*) and study of their induced bacteriophages[J]. Current Microbiology, 1998, 36(6): 365-369. DOI:10.1007/s002849900324.
- [17] ARENDT E K, HAMMES W P. Isolation and characterization of *Leuconostoc oenos* phages from German wines[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 1992, 37(5): 643-646. DOI:10.1007/BF00240741.
- [18] NEL L, WINGFIELD B D, VAN DER MEER L J, et al. Isolation and characterization of *Leuconostoc oenos* bacteriophages from wine and sugarcane[J]. FEMS Microbiology Letters, 1987, 44(1): 63-67.
- [19] HENICK-KLING T, LEE T H, NICHOLAS D J D. Inhibition of bacterial growth and malolactic fermentation in wine by bacteriophage[J]. Journal of Applied Bacteriology, 1986, 61(4): 287-293. DOI:10.1111/j.1365-2672.1986.tb04289.x.
- [20] JAOMANJAKA F, CLAISSE O, BLANCHE-BARBAT M, et al. Characterization of a new virulent phage infecting the lactic acid bacterium *Oenococcus oeni*[J]. Food Microbiology, 2016, 54: 167-177. DOI:10.1016/j.fm.2015.09.016.
- [21] COSTANTINI A, DORIA F, SAIJ J C, et al. Phage-host interactions analysis of newly characterized *Oenococcus oeni* bacteriophages: implications for malolactic fermentation in wine[J]. International Journal of Food Microbiology, 2017, 246: 12-19. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2017.01.020.



- [22] PHILIPPE C, KRUPOVIC M, JAOMANJAKA F, et al. Bacteriophage GC1, a novel tectivirus infecting *Gluconobacter cerinus*, an acetic acid bacterium associated with wine-making[J]. Viruses, 2018, 10(1): 39. DOI:10.3390/v10010039.
- [23] CORDERO-BUESO G, MORAGA J, RÍOS-CARRASCO M, et al. Bacteriophages as an up-and-coming alternative to the use of sulfur dioxide in winemaking[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 10: 2931. DOI:10.3389/fmicb.2019.02931.
- [24] PHILIPPE C, CHAÏB A, JAOMANJAKA F, et al. Characterization of the first virulent phage infecting *Oenococcus oeni*, the queen of the cellars[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 11: 596541. DOI:10.3389/fmicb.2020.596541.
- [25] LEDORMAND P, DESMASURES N, BERNAY B, et al. Molecular approaches to uncover phage-lactic acid bacteria interactions in a model community simulating fermented beverages[J]. Food Microbiology, 2022, 107: 104069. DOI:10.1016/j.fm.2022.104069.
- [26] MOINEAU S, FORTIER J, ACKERMANN H W, et al. Characterization of lactococcal bacteriophages from Quebec cheese plants[J]. Canadian Journal of Microbiology, 1992, 38(9): 875-882. DOI:10.1139/m92-143.
- [27] CASEY C N, MORGAN E, DALY C, et al. Characterization and classification of virulent lactococcal bacteriophages isolated from a Cheddar cheese plant[J]. Journal of Applied Bacteriology, 1993, 74(3): 268-275. DOI:10.1111/j.1365-2672.1993.tb03025.x.
- [28] JOSEPHSEN J, ANDERSEN N, BEHRNDT H, et al. An ecological study of lytic bacteriophages of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* isolated in a cheese plant over a five year period[J]. International Dairy Journal, 1994, 4(2): 123-140. DOI:10.1016/0958-6946(94)90064-7.
- [29] BRUSSOW H, FREMONT M, BRUTTIN A, et al. Detection and classification of *Streptococcus thermophilus* bacteriophages isolated from industrial milk fermentation[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1994, 60(12): 4537-4543. DOI:10.1128/aem.60.12.4537-4543.1994.
- [30] KILIÇ A O, PAVLOVA S I, MA W G, et al. Analysis of *Lactobacillus phages* and bacteriocins in American dairy products and characterization of a phage isolated from yogurt[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1996, 62(6): 2111-2116. DOI:10.1128/aem.62.6.2111-2116.1996.
- [31] SUÁREZ V B, QUIBERONI A, BINETTI A G, et al. Thermophilic lactic acid bacteria phages isolated from Argentinian dairy industries[J]. Journal of Food Protection, 2002, 65(10): 1597-1604. DOI:10.4315/0362-028X-65.10.1597.
- [32] MIKLIČ A, ROGELJ I. Characterization of lactococcal bacteriophages isolated from Slovenian dairies[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2003, 38(3): 305-311. DOI:10.1046/j.1365-2621.2003.00676.x.
- [33] QUIBERONI A, TREMBLAY D, ACKERMANN H W, et al. Diversity of *Streptococcus thermophilus* phages in a large-production cheese factory in Argentina[J]. Journal of Dairy Science, 2006, 89(10): 3791-3799. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(06)72420-1.
- [34] SAMSON J E, MOINEAU S. Characterization of *Lactococcus lactis* phage 949 and comparison with other lactococcal phages[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2010, 76(20): 6843-6852. DOI:10.1128/AEM.00796-10.
- [35] ELLER M R, DIAS R S, DE MORAES C A, et al. Molecular characterization of a new lytic bacteriophage isolated from cheese whey[J]. Archives of Virology, 2012, 157(12): 2265-2272. DOI:10.1007/s00705-012-1432-6.
- [36] ISHNAIWER M M, AL-RAZEM F. Isolation and characterization of bacteriophages from laban jameed[J]. Food and Nutrition Sciences, 2013, 4(11): 56-66. DOI:10.4236/fns.2013.411a008.
- [37] LEE Y D, PARK J H. Genomic analysis of WCP30 phage of *Weissella cibaria* for dairy fermented foods[J]. Korean Journal for Food Science of Animal Resources, 2017, 37(6): 884-888. DOI:10.5851/kosfa.2017.37.6.884.
- [38] PAILLET T, LOSSOUARN J, FIGUEROA C, et al. Virulent phages isolated from a smear-ripened cheese are also detected in reservoirs of the cheese factory[J]. Viruses, 2022, 14(8): 1620. DOI:10.3390/v14081620.
- [39] SPROTTE S, FAGBEMIGUN O, BRINKS E, et al. Novel Siphoviridae phage PMBT4 belonging to the group b *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* phages[J]. Virus Research, 2022, 308: 198635. DOI:10.1016/j.virusres.2021.198635.
- [40] BARRANGOU R, YOON S S, BREIDT F JR, et al. Characterization of six *Leuconostoc fallax* bacteriophages isolated from an industrial sauerkraut fermentation[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(11): 5452-5458. DOI:10.1128/AEM.68.11.5452-5458.2002.
- [41] LU Z, BREIDT F, PLENGVIDHYA V, et al. Bacteriophage ecology in commercial sauerkraut fermentations[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(6): 3192-3202. DOI:10.1128/AEM.69.6.3192-3202.2003.
- [42] LU Z, BREIDT F, FLEMING H P, et al. Isolation and characterization of a *Lactobacillus plantarum* bacteriophage, ΦJL-1, from a cucumber fermentation[J]. International Journal of Food Microbiology, 2003, 84(2): 225-235. DOI:10.1016/S0168-1605(03)00111-9.
- [43] LU Z, PÉREZ-DÍAZ I M, HAYES J S, et al. Bacteriophage ecology in a commercial cucumber fermentation[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(24): 8571-8578. DOI:10.1128/AEM.01914-12.
- [44] KLEPPEN H P, HOLO H, JEON S R, et al. Novel Podoviridae family bacteriophage infecting *Weissella cibaria* isolated from kimchi[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(20): 7299-7308. DOI:10.1128/AEM.00031-12.
- [45] KONG S J, PARK J H. Acid tolerance and morphological characteristics of five *Weissella cibaria* bacteriophages isolated from kimchi[J]. Food Science and Biotechnology, 2019, 29(6): 873-878. DOI:10.1007/s10068-019-00723-4.
- [46] LEE S, PARK J H. Characteristics on host specificity, infection, and temperature stability of *Weissella* phages from watery kimchi[J]. Food Science and Biotechnology, 2021, 30(6): 843-851. DOI:10.1007/s10068-021-00920-0.
- [47] KIM S H, PARK J H. Characterization of prophages in *Leuconostoc* derived from kimchi and genomic analysis of the induced prophage in *Leuconostoc lactis*[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2022, 32(3): 333-340. DOI:10.4014/jmb.2110.10046.
- [48] LEUSCHNER R G K, ARENDT E K, HAMMES W P. Characterization of a virulent *Lactobacillus sake* phage PWH2[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 1993, 39(4): 617-621. DOI:10.1007/BF00205063.
- [49] CHIBANI-CHENNOUFI S, DILLMANN M L, MARVIN-GUY L, et al. *Lactobacillus plantarum* bacteriophage LP65: a new member of the SPO1-like genus of the family myoviridae[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(21): 7069-7083. DOI:10.1128/JB.186.21.7069-7083.2004.
- [50] PRINGSULAKA O, PATARASINPAIBOON N, SUWANNASAI N, et al. Isolation and characterisation of a novel podoviridae-phage infecting *Weissella cibaria* N<sub>22</sub> from Nham, a Thai fermented pork sausage[J]. Food Microbiology, 2011, 28(3): 518-525. DOI:10.1016/j.fm.2010.10.011.
- [51] SHIN H, BANDARA N, SHIN E, et al. Prevalence of *Bacillus cereus* bacteriophages in fermented foods and characterization of phage JBP901[J]. Research in Microbiology, 2011, 162(8): 791-797. DOI:10.1016/j.resmic.2011.07.001.
- [52] GHOSH K, KANG H S, HYUN W B, et al. High prevalence of *Bacillus subtilis*-infecting bacteriophages in soybean-based fermented foods and its detrimental effects on the process and quality of Cheonggukjang[J]. Food Microbiology, 2018, 76: 196-203. DOI:10.1016/j.fm.2018.05.007.

- [53] GEWTAISONG J, CHUKEATIROTE E, AHN J. Characterization of *Bacillus subtilis* bacteriophage BasuTN3 isolated from Thua Nao, a Thai fermented soybean food product[J]. Food Science and Biotechnology, 2023, 32(2): 203-208. DOI:10.1007/s10068-022-01188-8.
- [54] CAI X Y, TIAN F J, TENG L, et al. Cultivation of a lytic double-stranded RNA bacteriophage infecting *Microvirgula aerodenitrificans* reveals a mutualistic parasitic lifestyle[J]. Journal of Virology, 2021, 95(17): e0039921. DOI:10.1128/JVI.00399-21.
- [55] UCHIDA K, KANBE C. Occurrence of bacteriophages lytic for *Pediococcus halophilus*, a halophilic lactic-acid bacterium, in soy sauce fermentation[J]. The Journal of General and Applied Microbiology, 1993, 39(4): 429-437. DOI:10.2323/jgam.39.429.
- [56] HIGUCHI T, UCHIDA K, ABE K. Preparation of phage-insensitive strains of *Tetragenococcus halophila* and its application for soy sauce fermentation[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1999, 63(2): 415-417. DOI:10.1271/bbb.63.415.
- [57] WAKINAKA T, MATSUTANI M, WATANABE J, et al. Ribitol-containing wall teichoic acid of *Tetragenococcus halophilus* is targeted by bacteriophage phiWJ7 as a binding receptor[J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(2): e0033622. DOI:10.1128/spectrum.00336-22.
- [58] WAKINAKA T, MATSUTANI M, WATANABE J, et al. Identification of capsular polysaccharide synthesis loci determining bacteriophage susceptibility in *Tetragenococcus halophilus*[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(3): e0038523. DOI:10.1128/spectrum.00385-23.
- [59] SOZZI T, MARET R, POULIN J M. Mise en évidence de bactériophages dans le vin observation of bacteriophages in wine[J]. Experientia, 1976, 32(5): 568-569. DOI:10.1007/BF01990165.
- [60] 朱含芳. 植物乳植杆菌抗噬菌体菌株的选育及其培养条件的优化[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2022. DOI:10.27229/d.cnki.gnmnu.2022.000146.
- [61] GARNEAU J E, MOINEAU S. Bacteriophages of lactic acid bacteria and their impact on milk fermentations[J]. Microbial Cell Factories, 2011, 10(Suppl 1): S20. DOI:10.1186/1475-2859-10-S1-S20.
- [62] PUJATO S A, QUIBERONI A, MERCANTI D J. Bacteriophages on dairy foods[J]. Journal of Applied Microbiology, 2019, 126(1): 14-30. DOI:10.1111/jam.14062.
- [63] LI P, LIN H, MI Z Q, et al. Screening of polyvalent phage-resistant *Escherichia coli* strains based on phage receptor analysis[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 850. DOI:10.3389/fmicb.2019.00850.
- [64] BROWN J, PIRRUNG M, MCCUE L A. FQC dashboard: integrates FastQC results into a web-based, interactive, and extensible FASTQ quality control tool[J]. Bioinformatics, 2017, 33(19): 3137-3139. DOI:10.1093/bioinformatics/btx373.
- [65] ZHANG X, WANG R H, XIE X C, et al. Mining bacterial NGS data vastly expands the complete genomes of temperate phages[J]. NAR Genomics and Bioinformatics, 2022, 4(3): lqac057. DOI:10.1093/nargab/lqac057.
- [66] NURK S, MELESHKO D, KOROBEYNIKOV A, et al. metaSPAdes: a new versatile metagenomic assembler[J]. Genome Research, 2017, 27(5): 824-834. DOI:10.1101/gr.213959.116.
- [67] LI D H, LIU C M, LUO R B, et al. MEGAHIT: an ultra-fast single-node solution for large and complex metagenomics assembly via succinct de Bruijn graph[J]. Bioinformatics, 2015, 31(10): 1674-1676. DOI:10.1093/bioinformatics/btv033.
- [68] PENG Y, LEUNG H C M, YIU S M, et al. IDBA-UD: a de novo assembler for single-cell and metagenomic sequencing data with highly uneven depth[J]. Bioinformatics, 2012, 28(11): 1420-1428. DOI:10.1093/bioinformatics/bts174.
- [69] MCNAIR K, ZHOU C, DINSDALE E A, et al. PHANOTATE a novel approach to gene identification in phage genomes[J]. Bioinformatics, 2019, 35(22): 4537-4542. DOI:10.1093/bioinformatics/btz265.
- [70] DU H, CHEN B W, FU W B, et al. Composition and function of viruses in sauce-flavor Baijiu fermentation[J]. International Journal of Food Microbiology, 2023, 387: 110055. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2022.110055.
- [71] GUO J R, BOLDUC B, ZAYED A A, et al. VirSorter2: a multi-classifier, expert-guided approach to detect diverse DNA and RNA viruses[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 37. DOI:10.1186/s40168-020-00990-y.
- [72] REN J, AHLGREN N A, LU Y Y, et al. VirFinder: a novel k-mer based tool for identifying viral sequences from assembled metagenomic data[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 69. DOI:10.1186/s40168-017-0283-5.
- [73] YU Z, MA Y, GUAN Y F, et al. Metagenomics of virus diversities in solid-state brewing process of traditional Chinese vinegar[J]. Foods, 2022, 11(20): 3296. DOI:10.3390/foods11203296.
- [74] WANG W L, REN J, TANG K J, et al. A network-based integrated framework for predicting virus-prokaryote interactions[J]. NAR Genomics and Bioinformatics, 2020, 2(2): lqaa044. DOI:10.1093/nargab/lqaa044.
- [75] GAO S M, PAEZ-ESPINO D, LI J T, et al. Patterns and ecological drivers of viral communities in acid mine drainage sediments across Southern China[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 2389. DOI:10.1038/s41467-022-30049-5.
- [76] ACHUDHAN A B, KANNAN P, SALEENA L M. CRISPR detection in metagenome-assembled genomes (MAGs) of coal mine[J]. Functional & Integrative Genomics, 2023, 23(2): 122. DOI:10.1007/s10142-023-01046-8.
- [77] YOU L J, YANG C C, JIN H, et al. Metagenomic features of traditional fermented milk products[J]. LWT-Food Science and Technology, 2022, 155: 112945. DOI:10.1016/j.lwt.2021.112945.
- [78] TAMANG J P, DAS S, KHARNAIOR P, et al. Shotgun metagenomics of Cheonggukjang, a fermented soybean food of Korea: community structure, predictive functionalities and amino acids profile[J]. Food Research International, 2022, 151: 110904. DOI:10.1016/j.foodres.2021.110904.
- [79] TAMANG J P, KHARNAIOR P, PARIYAR P, et al. Shotgun sequence-based metataxonomic and predictive functional profiles of Pe poke, a naturally fermented soybean food of Myanmar[J]. PLoS ONE, 2021, 16(12): e0260777. DOI:10.1371/journal.pone.0260777.
- [80] WALSH A M, MACORI G, KILCAWLEY K N, et al. Meta-analysis of cheese microbiomes highlights contributions to multiple aspects of quality[J]. Nature Food, 2020, 1(8): 500-510. DOI:10.1038/s43016-020-0129-3.
- [81] YANG C C, YOU L J, KWOK L Y, et al. Strain-level multiomics analysis reveals significant variation in cheeses from different regions[J]. LWT-Food Science and Technology, 2021, 151: 112043. DOI:10.1016/j.lwt.2021.112043.
- [82] SAMSON J E, MOINEAU S. Bacteriophages in food fermentations: new frontiers in a continuous arms race[J]. Annual Review of Food Science and Technology, 2013, 4: 347-368. DOI:10.1146/annurev-food-030212-182541.
- [83] CASTRO-MEJÍA J L, MUHAMMED M K, KOT W, et al. Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut[J]. Microbiome, 2015, 3: 64. DOI:10.1186/s40168-015-0131-4.
- [84] TOWNSEND E M, KELLY L, MUSCATT G, et al. The human gut phageome: origins and roles in the human gut microbiome[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 643214. DOI:10.3389/fcimb.2021.643214.
- [85] GÖLLER P C, HARO-MORENO J M, RODRIGUEZ-VALERA F, et al. Uncovering a hidden diversity: optimized protocols for the extraction of dsDNA bacteriophages from soil[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 17. DOI:10.1186/s40168-020-0795-2.
- [86] HJELMSØ M H, HELLMÉR M, FERNANDEZ-CASSI X, et al. Evaluation of methods for the concentration and extraction of viruses from sewage in the context of metagenomic sequencing[J]. PLoS ONE, 2017, 12(1): e0170199. DOI:10.1371/journal.pone.0170199.

- [87] DUGAT-BONY E, LOSSOUARN J, DE PAEPE M, et al. Viral metagenomic analysis of the cheese surface: a comparative study of rapid procedures for extracting viral particles[J]. Food Microbiology, 2020, 85: 103278. DOI:10.1016/j.fm.2019.103278.
- [88] PARK E J, KIM K H, ABELL G C J, et al. Metagenomic analysis of the viral communities in fermented foods[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(4): 1284-1291. DOI:10.1128/AEM.01859-10.
- [89] SHKOPOROV A N, RYAN F J, DRAPER L A, et al. Reproducible protocols for metagenomic analysis of human faecal phageomes[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 68. DOI:10.1186/s40168-018-0446-z.
- [90] KASAJIMA I, SASAKI K, TANAKA Y, et al. Large-scale extraction of pure DNA from mature leaves of *Cyclamen persicum* Mill. and other recalcitrant plants with alkaline polyvinylpyrrolidone (PVPP)[J]. Scientia Horticulturae, 2013, 164: 65-72. DOI:10.1016/j.scienta.2013.09.011.
- [91] LEDORMAND P, DESMASURES N, MIDOUX C, et al. Investigation of the phageome and prophages in French cider, a fermented beverage[J]. Microorganisms, 2022, 10(6): 1203. DOI:10.3390/microorganisms10061203.
- [92] HALL R J, WANG J, TODD A K, et al. Evaluation of rapid and simple techniques for the enrichment of viruses prior to metagenomic virus discovery[J]. Journal of Virological Methods, 2014, 195: 194-204. DOI:10.1016/j.jviromet.2013.08.035.
- [93] DALY G M, BEXFIELD N, HEANEY J, et al. A viral discovery methodology for clinical biopsy samples utilising massively parallel next generation sequencing[J]. PLoS ONE, 2011, 6(12): e28879. DOI:10.1371/journal.pone.0028879.
- [94] ZHANG H D, ZHANG H X, DU H, et al. The insights into the phage communities of fermented foods in the age of viral metagenomics[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 2024: 1-13. DOI:10.1080/10408398.2023.2299323.
- [95] JUNG M J, KIM M S, YUN J H, et al. Viral community predicts the geographical origin of fermented vegetable foods more precisely than bacterial community[J]. Food Microbiology, 2018, 76: 319-327. DOI:10.1016/j.fm.2018.06.010.
- [96] QUEIROZ L L, LACORTE G A, ISIDORIO W R, et al. High level of interaction between phages and bacteria in an artisanal raw milk cheese microbial community[J]. mSystems, 2023, 8(1): e0056422. DOI:10.1128/msystems.00564-22.
- [97] KANG J M, CHEN X X, HAN B Z, et al. Insights into the bacterial, fungal, and phage communities and volatile profiles in different types of Daqu[J]. Food Research International, 2022, 158: 111488. DOI:10.1016/j.foodres.2022.111488.
- [98] WANG Y R, GAI J S, HOU Q C, et al. Ultra-high-depth macrogenomic sequencing revealed differences in microbial composition and function between high temperature and medium-high temperature Daqu[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2023, 39(12): 337. DOI:10.1007/s11274-023-03772-4.
- [99] TAN G L, QI S H, WANG Y, et al. Uncovering differences in the composition and function of phage communities and phage-bacterium interactions in raw soy sauce[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1328158. DOI:10.3389/fmicb.2023.1328158.
- [100] JIANG J Z, YUAN W G, SHANG J Y, et al. Virus classification for viral genomic fragments using PhaGCN2[J]. Briefings in Bioinformatics, 2023, 24(1): bbac505. DOI:10.1093/bib/bbac505.
- [101] KIEFT K, ZHOU Z C, ANANTHARAMAN K. VIBRANT: automated recovery, annotation and curation of microbial viruses, and evaluation of viral community function from genomic sequences[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 90. DOI:10.1186/s40168-020-00867-0.
- [102] ZIMMERMAN A E, HOWARD-VARONA C, NEEDHAM D M, et al. Metabolic and biogeochemical consequences of viral infection in aquatic ecosystems[J]. Nature Reviews Microbiology, 2020, 18(1): 21-34. DOI:10.1038/s41579-019-0270-x.
- [103] BREITBART M, THOMPSON L R, SUTTLE C A, et al. Exploring the vast diversity of marine viruses[J]. Oceanography, 2007, 20(2): 135-139.
- [104] HAYES S, MAHONY J, NAUTA A, et al. Metagenomic approaches to assess bacteriophages in various environmental niches[J]. Viruses, 2017, 9(6): 127. DOI:10.3390/v9060127.
- [105] HURWITZ B L, U'REN J M. Viral metabolic reprogramming in marine ecosystems[J]. Current Opinion in Microbiology, 2016, 31: 161-168. DOI:10.1016/j.mib.2016.04.002.
- [106] LUO X Q, WANG P D, LI J L, et al. Viral community-wide auxiliary metabolic genes differ by lifestyles, habitats, and hosts[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 190. DOI:10.1186/s40168-022-01384-y.
- [107] 于航, 徐志伟, 魏云林, 等. 病毒辅助代谢基因的研究进展[J]. 微生物学报, 2022, 62(8): 2879-2892. DOI:10.13343/j.cnki.wsxb.20210719.
- [108] HURWITZ B L, HALLAM S J, SULLIVAN M B. Metabolic reprogramming by viruses in the sunlit and dark ocean[J]. Genome Biology, 2013, 14(11): R123. DOI:10.1186/gb-2013-14-11-r123.
- [109] NIU L H, ZHAO S Q, CHEN Y M, et al. Diversity and potential functional characteristics of phage communities colonizing microplastic biofilms[J]. Environmental Research, 2023, 219: 115103. DOI:10.1016/j.envres.2022.115103.
- [110] MA R J, CHEN X W, LI Y Y, et al. Diversity, evolution and life strategies of CbK-like phages[J]. Environmental Microbiology, 2023, 25(7): 1250-1264. DOI:10.1111/1462-2920.16354.
- [111] YUAN S J, FRIMAN V P, BALCAZAR J L, et al. Viral and bacterial communities collaborate through complementary assembly processes in soil to survive organochlorine contamination[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2023, 89(3): e0181022. DOI:10.1128/aem.01810-22.
- [112] ZHANG Z Q, LIANG L, LI D H, et al. *Bacillus subtilis* phage phi18: genomic analysis and receptor identification[J]. Archives of Virology, 2023, 168(1): 17. DOI:10.1007/s00705-022-05686-2.
- [113] 贡嘉澳, 高昂. 细菌抗噬菌体防御系统研究进展[J]. 生命科学仪器, 2022, 20(2): 17-26. DOI:10.11967/2022200402.
- [114] 谢翰楠, 安庆宇, 刘畅, 等. 噬菌体与细菌相互作用的分子机制研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(1): 36-43. DOI:10.13376/j.cbls/2021005.
- [115] STONE E, CAMPBELL K, GRANT I, et al. Understanding and exploiting phage-host interactions[J]. Viruses, 2019, 11(6): 567. DOI:10.3390/v11060567.
- [116] 惠嘉然, 黄振华, 刘静, 等. 噬菌体在食品微生物安全领域中应用的局限性和挑战[J]. 食品科学, 2023, 44(13): 338-345. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220623-249.
- [117] WU Q, LI L M, XIANG P, et al. Phages in fermented foods: interactions and applications[J]. Fermentations, 2023, 9(3): 201. DOI:10.3390/fermentation9030201.
- [118] 崔自红, 季秀玲. 细菌-噬菌体对抗性共进化的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(增刊1): 140-145. DOI:10.13523/j.cb.1905022.
- [119] HYMAN P, ABEDON S T. Bacteriophage host range and bacterial resistance[M]//LASKIN A I, SARIASLANI S, GADD G M. Advances in applied microbiology. Amsterdam: Elsevier, 2010: 217-248. DOI:10.1016/s0065-2164(10)70007-1.
- [120] LOPATINA A, TAL N, SOREK R. Abortive infection: bacterial suicide as an antiviral immune strategy[J]. Annual Review of Virology, 2020, 7(1): 371-384. DOI:10.1146/annurev-virology-011620-040628.
- [121] SOMERVILLE V, BERTHOUD H, SCHMIDT R S, et al. Functional strain redundancy and persistent phage infection in Swiss hard cheese starter cultures[J]. The ISME Journal, 2022, 16(2): 388-399. DOI:10.1038/s41396-021-01071-0.