

Recent Advance in Genomes of *Vibrio parahaemolyticus* Bacteriophages

Jiangtao Zhao

The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan
Email: jtaozhao@163.com

Received: Jul. 25th, 2015; accepted: Aug. 10th, 2015; published: Aug. 13th, 2015

Copyright © 2015 by author and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Vibrio parahaemolyticus (VP) is a halophilic *vibrio* strain; it mainly exists in the coast sea water, the junction of river and sea, and the seafood. It is the most common food poisoning pathogenic bacteria in the coastal areas of China. Food (especially seafood) that not properly treated may contain large number of VP, resulting in food poisoning. VP can cause gastroenteritis, wound infection and septicemia. Most importantly, the emergence of multiple drug resistant VP has greatly threatened human health and caused a severe challenge to the treatment of antibiotics. Bacteriophage therapy is considered as an alternative way of controlling bacterial infections and contaminations. Recognition and analysis of genome structure and genes function are the required steps before bacteriophages can be approved as therapeutic agents. Up to date, there are many reports of VP phages' genomes; this paper summarizes the latest progress in recent years, focusing on a review on the genomic features of *Vibrio parahaemolyticus* bacteriophage.

Keywords

Vibrio parahaemolyticus, Bacteriophage Therapy, Genome

副溶血弧菌噬菌体基因组研究进展

赵江涛

郑州大学第五附属医院, 河南 郑州
Email: jtaozhao@163.com

收稿日期: 2015年7月25日; 录用日期: 2015年8月10日; 发布日期: 2015年8月13日

文章引用: 赵江涛. 副溶血弧菌噬菌体基因组研究进展[J]. 千人·生物, 2015, 2(3): 39-45.
<http://dx.doi.org/10.12677/grb.2015.23005>

摘要

副溶血性弧菌是一种嗜盐性弧菌，常分布于沿岸海水、海河交界处及海产品中。它是我国沿海地区最常见的食物中毒病原菌。食物(尤其是海产品)未作适当处理可能污染大量的副溶血弧菌，导致食物中毒。副溶血弧菌可以导致胃肠炎、伤口感染和败血症。更为重要的是，多重耐药副溶血弧菌的出现极大的威胁着人类的健康并且给抗生素治疗提出了严峻的挑战。而噬菌体治疗是控制细菌感染和污染的抗生素替代方案。对噬菌体基因组结构和基因功能的认知是实现噬菌体治疗的必需步骤。目前，国外已经有多篇关于副溶血弧菌噬菌体基因组的报道，本文立足于近几年的最新进展，着重综述了副溶血弧菌噬菌体的基因组特点。

关键词

副溶血弧菌，噬菌体治疗，基因组

1. 引言

副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*, VP)是革兰氏阴性不产芽孢的弯曲棒状菌[1]。它有侧鞭毛和极性鞭毛，前者使其能在半固体表面迁移，后者使其能在液体介质中游动。VP 主要分布于沿岸海水、海河交界处及海产品中，是引起食物中毒的重要病原菌之一。人类感染 VP 后，约 8 至 20 小时发病，症状包括：下痢(98%)、下腹绞痛(82%)、反胃(71%)、呕吐(32%)、头痛(42%)、轻度发烧(27%)、发冷(24%)等。除了由于食入污染食品之外，也会由于海水污染伤口而引起败血症及组织感染。我国沿海地区居民常有生食或半生食贝类、甲壳类等海产品的习惯。近年来内地城市也开始流行生吃海产品，在城市中已经出现以致病性 VP 为主要腹泻病原的新特点。致病性 VP 有明显上升的趋势，已成为引发食物中毒的首要病原，严重威胁着公众健康。更为严重的是，VP 表现出多重耐药性[2]，给临床抗感染治疗提出了严峻的挑战，同时也造成了诸多社会影响。因此，迫切需要寻找能够替代抗生素治疗的新策略，而噬菌体可以成为预防和治疗细菌性疾病的新方法。

噬菌体(Bacteriophage, phage)是一类只能在电子显微镜下观察到的超显微非细胞类生物，是寄生于原核生物，如细菌、真菌、放线菌或螺旋体等细胞内的病毒[3]。噬菌体可以作为追溯传染来源、传播途径和分析流行形式的流行病学研究工具。除此之外，噬菌体作为一种抗菌剂，与宿主菌关系密切，具有特异性强、自我增殖快、来源广等一些其它抗菌剂无法比拟的优点，逐渐成为新型药物开发的研究热点之一[4]。噬菌体代表着自然界中最丰富的生物体之一[3]，存在于自然界的各个角落，包括河水、土壤、污水以及健康人的机体中[3]。比如，每毫升表层海水(Surface seawater)中含有大约 10^7 个噬菌体[5]。自然界中，几乎所有的细菌都有相应的噬菌体，噬菌体在自然界中的总量约为 10^{30} [6]-[8]，超出细菌数量的十倍左右[9]。尽管噬菌体的形态多样，但基本上可以分为四种类型，既有尾型、多面体型、丝状型和多晶体型，其中 96%的噬菌体属于有尾型(Caudovirales)。根据噬菌体对其宿主菌的作用方式，可将噬菌体分为烈性噬菌体和温和性噬菌体两种。烈性噬菌体(Virulent phage)感染敏感细菌后，可在其细胞内快速增殖，并使之裂解，故又称毒性噬菌体。温和噬菌体(Temperate phage)感染细菌后有两种途径：一是和烈性噬菌体一样裂解细菌，二是将其基因组整合到宿主染色体中，成为细菌 DNA 的一部分，不单独复制并能随细菌的繁殖传给下一代。此过程称为溶原性(Lysogeny)，带有噬菌体基因组的细菌称为溶原性细菌(Lysogenic bacterium)，而发生基因整合的噬菌体称为前噬菌体(Prophage)。对于细菌鉴定和疾病诊断来说，特异性噬菌体裂解仍然是一种重要的手段。

噬菌体不仅在生态和食物链中扮演重要的角色，而且是细菌基因水平转移的重要载体，在细菌的进化过程中也发挥着重要的作用。噬菌体有力的影响着土壤、植被和海洋中的遗传变化，调节养分的循环、演变，甚至还能影响全球范围的气候变化。VP 噬菌体绝大多数存在于海水。噬菌体是海洋中最丰富的生物体[10]，对海洋噬菌体基因组学的研究是理解它们庞大的遗传多样性的基础[11]。对于每个生物个体来说，基因组包涵了其整个的遗传信息[12]。不管是研究噬菌体与宿主菌之间的相互关系，还是研究噬菌体的工程改造与噬菌体治疗，都需要对噬菌体的遗传学背景有明确的认识。噬菌体治疗的实现有赖于人们对于噬菌体识别的分子机制有一个比较清晰的认识，而噬菌体基因组测序是不可或缺的步骤。基因组 DNA 测序是对噬菌体基因组认识的第一步，噬菌体基因组存在大量的变异和多态性，正是这种基因组序列的差异构成了不同噬菌体对宿主的敏感性。对噬菌体进行基因组测序，可以从一个整体的水平上去研究噬菌体，进而发现在这些目标噬菌体的基因组中究竟发生了哪些改变，揭示噬菌体基因组的复杂性和多样性[13]。

2. VP 噬菌体应用

作为导致海产品食物中毒的全球重要食源性病原菌，VP 广泛分布在近海岸海水、沉积物和贝类中。食物(尤其是海产品)未作适当处理可能污染大量的 VP，导致食物中毒[14]。人类的感染常和食用生的、没有煮熟的或是污染的贝类有关。VP 可以导致胃肠炎、伤口感染和败血症，而噬菌体可以控制 VP 的数量[15]。VP 在海洋环境中的广泛分布导致其噬菌体成为研究靶标[5]。例如，噬菌体 pVp-1 能够有效感染多重耐药 VP 和嗜盐弧菌。研究人员利用多重耐药 VP 流行菌株感染的小鼠模型对 pVp-1 进行了治疗潜力的评估。通过监测生存率、病理变化和噬菌体诱导的免疫反应，结果发现注射了噬菌体的小鼠在口服和腹腔注射致死性 VP 时获得了保护和生存[2]。

由于 VP 广泛分布的特点，很难防止其对海产品的污染[16]。因此，迫切需要一个精确、敏感和快速的检测方法。目前最常见的最大或然数(Most probable number, MPN)计数法具有诸多弊端，例如耗时较长以及在弧菌属中缺乏特异性等[17]，而提高食源性致病菌检测灵敏度的另一个方法是使用特异识别宿主菌的噬菌体[18]。例如，为了实现 VP 的快速检测，研究人员发明了一种将萤光素酶和 VP 噬菌体 VPp1 结合的体外生物发光系统。该检测系统通过优化三个关键的影响元素(噬菌体效价、噬菌体与宿主菌的体积比、裂解时间)使细菌数量和发光强度呈现出良好的线性关系。这种依赖于噬菌体的检测方法快速、特异性强并且操作简便，对于食品和环境样本中的活菌检测来说是一个有效的工具[19]。

3. 已测序的 VP 噬菌体

目前，已经有多株 VP 噬菌体的基因组序列得以测定(表 1)。这些已经测序的 VP 噬菌体分别属于丝状病毒属(*Inovirus*)和有尾噬菌体目(*Caudovirales*)，有尾噬菌体目根据尾部形态又分为三个科：管状病毒科(*Siphoviridae*)；短尾病毒科(*Podoviridae*)和肌尾病毒科(*Myoviridae*) [10]。本文重点介绍了代表性噬菌体基因组的特点。

3.1. 丝状噬菌体

VP 丝状噬菌体已测序的共有 Vf12、Vf33、VfO3K6 和 VfO4K68 四株。和其它丝状噬菌体一样，其基因组有三个功能模块组成，复制模块、结构模块和组装/分泌模块。基因组大小在 6 kb~8 kb 之间。丝状噬菌体的基因组有一定弹性，插入外源基因时，一般不会影响其复制和组装，因而可以作为展示外源基因的良好载体。而 VP 丝状噬菌体基因组序列的测定能够为其进一步开发利用奠定了良好基础。Vf12 和 Vf33 基因组拥有保守区域和各自特有的区域，保守区域的结构与霍乱弧菌噬菌体 CTX 和大肠杆菌噬

Table 1. VP phages that have been sequenced
表 1. 已测序的 VP 噬菌体

Phage	Accession number	Genome (bp)	ORFs	Classification	Host	DNA topology
Vf12	NC005949	7965 bp	7	<i>Inovirus</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	circular ssDNA
Vf33	NC005948	7965 bp	7	<i>Inovirus</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	circular ssDNA
VfO3K6	NC002362	8784 bp	10	<i>Inovirus</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	circular ssDNA
VfO4K68	AB043679	6891 bp	8	<i>Inovirus</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	circular ssDNA
MAR	JX556417	41,351 bp	62	<i>Myoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	linear dsDNA
VP58.5	FN297812	42,612 bp	58	<i>Myoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	linear dsDNA
VP882	NC009016	38,197 bp	71	<i>Myoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	linear dsDNA
Phi-pp2	JN849462	246,421 bp	383	<i>Myoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> and <i>V. alginolyticus</i>	circular dsDNA
KVP40	NC005083	244,834 bp	386	<i>Myoviridae</i>	<i>V. cholerae</i> and <i>V. parahaemolyticus</i>	linear dsDNA
VP16C	AY328853	47,537 bp	62	<i>Myoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> , strain 16	linear dsDNA
VP16T	AY328852	49,575 bp	64	<i>Myoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> , strain 16	linear dsDNA
VP93	FJ896200	43,931 bp	44	<i>Podoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> PMC57.5	linear dsDNA
vpms1	JX880072	42,313 bp	53	<i>Podoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> Ex-1	linear dsDNA
VpV262	NC003907	46,012 bp	67	<i>Podoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	circular dsDNA
VBP32	NC020868	76,718 bp	115	<i>Podoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> RIMD2210633	linear dsDNA
VBP47	NC020848	76,705 bp	115	<i>Podoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> RIMD2210633	linear dsDNA
pVp-1	JQ340389	111,506 bp	157	<i>Siphoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> and <i>V. vulnificus</i>	linear dsDNA
MAR10	JX556418	78,751 bp	104	<i>Siphoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> RIMD2210633	linear dsDNA
SHOU24	KF623293	77,837 bp	96	<i>Siphoviridae</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	linear dsDNA
VBM1	NC020850	38,374 bp	56	unclassified	<i>V. parahaemolyticus</i> RIMD2210633	linear dsDNA

菌体 Ff 相似。这些丝状噬菌体基因组整合在 VP 染色体 DNA 上和 VP 的一些质粒上，以及一株海鱼弧菌 (*V. damsela*) 和一株不凝集弧菌 (nonagglutinable *Vibrio* strain) 的 DNA 上。这些结果提示 Vf12 和 Vf33 基因组与 VP 染色体和质粒 DNA 遗传交互作用的可能性，以及通过这些噬菌体实现菌株之间的基因转移[20]。VfO4K68 分离自 04:K68 血清型 VP 菌株，与另一株分离自 03:K6 血清型流行菌株的丝状噬菌体 f237 相比，VfO4K68 基因组缺失了一段 1893 bp 的特殊区域。这段缺失导致一个新的开放阅读框(ORF)的形成，该 ORF 与噬菌体 ETA 的 ORF27 以及金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)葡萄球菌肠毒素 E (SEE)同源。VfO4K68 能够感染 03:K6 菌株，说明 VfO4K68 可能扮演着遗传物质传递者的作用以及在流行 VP 感染中起到一定的作用[21]。

3.2. 管状噬菌体

已测序的 VP 管状噬菌体共有 pVp-1、MAR10 和 SHOU24 三株。其中以 MAR10 和 pVp-1 基因组解

析较为详尽。MAR10 是一株分离于海水中的温和噬菌体,对宿主菌高度特异,在对 21 株 VP 的裂解实验中, MAR10 能够裂解其中的 13 株。MAR10 具有一个 160 nm 长 10 nm 宽的非收缩尾和一个 94 nm 高 50 nm 宽的头。其基因组是 78,751 bp 的双链 DNA, GC% 为 49.70%, 编码 104 个开放阅读框(ORFs)。MAR10 与一种嗜盐弧菌噬菌体 SSP002 有 92.16% 的蛋白同源性。不同寻常的是作为一株温和噬菌体, MAR10 具有一整套 DNA 代谢和复制基因, 包括胸苷酸激酶和合成酶、解旋酶、DNA 多聚酶和 DNA 连接酶。整合酶的缺失和类似 *parB* 的分隔蛋白的获得提示 MAR10 拥有一种溶源化的替代机制。因此, MAR10 和 SSP002 可以归为一个新属, 命名为“SSP002 类噬菌体” [22]。另外一株 VP 噬菌体 pVp-1 基因组大小为 111,506 bp, GC% 为 39.71%, 编码 157 个开放阅读框(ORFs)和 19 个 tRNAs。48 个基因是该噬菌体特有的, 69 个基因与已知噬菌体有一定同源性, 40 个与细菌蛋白有一定的同源性, 其中, 有 5 个与弧菌属蛋白高度同源。pVp-1 基因组分为三个功能区: DNA 代谢区、病毒形态区和裂解区。DNA 代谢区和病毒形态区的基因成簇排列, 与 T5 噬菌体相似。相反, pVp-1 与同属管状病毒科的弧菌属海洋噬菌体(phiHSIC 和 SIO-2)没有序列相似性, 大部分序列与其它已知的噬菌体和细菌也没有序列相似性, 因此, pVp-1 可能是一株新的 T5 类噬菌体 [23]。

3.3. 肌尾噬菌体

已测序的 VP 肌尾噬菌体共有 7 株, 其中以 KVP40、Phi-pp2 和 MAR 最具有代表性。弧菌属广谱 (broad-host-range) 噬菌体 KVP40 是一株 T4 类噬菌体, 基因组大小是 244,835 bp, GC% 为 42.6%, 编码 386 个开放阅读框(ORFs), 30 个 tRNAs, 33 个 T4 类晚期启动子和 57 个不依赖 rho 的终止子。65% 的基因是 KVP40 特有的, 功能未知。基因组特定区域的序列和结构与 T4 噬菌体一致。至少 99 个基因与 T4 噬菌体同源。KVP40 的基因组含有 DNA 复制、重组、修复酶、病毒衣壳和尾部结构基因, 缺乏一些 T4 噬菌体具有的酶, 这些酶涉及宿主菌 DNA 的降解。还有 26 个基因在病毒库中没有同源基因, 并且大多数不一定是来源于弧菌属, 提示 KVP40 可能具有更广泛的宿主范围 [24]。与 KVP40 和 T4 噬菌体形态相似, 噬菌体 Phi-pp2 具有一个大约 90 × 150 nm 的头和 110 nm 左右的尾巴, 其宿主是 VP 和溶藻弧菌 (*V. alginolyticus*)。Phi-pp2 能够在 50°C 存活一小时以上, 其基因组大小为 246,421 bp, 比 KVP40 长 1587 bp, 编码 383 个开放阅读框(ORFs), 30 个 tRNAs。Phi-pp2 和 KVP40 的 254 个基因具有高度相似性, 包括编码噬菌体结构的 29 个基因。KVP40 的 17 个基因和 Phi-pp2 的 21 个基因是它们各自特有的。噬菌体通过看家内切核酸酶 (Homing endonucleases, HEs) 促使基因重组的发生。HEs 通过获得新 DNA 来产生一个新的噬菌体, 在噬菌体基因组多样性中起到传递者的作用。内切核酸酶利用噬菌体之间的同源重组将遗传元件从编码 HE 的基因组转移到缺失 HE 的受体基因组中。*Seg* 和 *mob* 亚型 HE, 也叫独立内切核酸酶, 分别属于 GIY-YIG 和 HNH HE 家族。Phi-pp2 的 HE 属于 *mob* 亚型, 不同于 KVP40 的 *seg* 亚型。另外, 与 KVP40 基因组相比, Phi-pp2 有 15 个缺失和 19 个插入。基于以上结果, 研究人员将 Phi-pp2 划分为 T4 类噬菌体的不同于 KVP40 的一个新种 [15]。MAR 是一株分离于海水中的温和型噬菌体, 对宿主高度特异, 在对 21 株 VP 的裂解实验中, MAR 能裂解其中的 16 株。对 11 株其它弧菌属菌株中的一株溶藻弧菌 (*V. alginolyticus*) 和一株鳃鱼发光杆菌 (*Photobacterium leiognathi*) 具有弱裂解活性, 具有 234 nm 长 20 nm 宽的可收缩尾巴和 74 nm 高 69 nm 宽的头, 形态与一种嗜盐弧菌噬菌体 P147 相似。MAR 的基因组是 41,351 bp 的双链 DNA, GC% 为 51.3%, 编码 62 个开放阅读框(ORFs)。MAR 蛋白质组与哈氏弧菌 (*V. harveyi*) 噬菌体 VHML、VP 噬菌体 VP58.5、VP 噬菌体 VP882 以及海水嗜盐菌 (*Halomonas aquamarina*) 噬菌体 HAP-1 分别有 77.19%、84.48%、52.11% 和 58.70% 的同源性。这些噬菌体的特点是它们的基因组在 38 kb 到 43 kb 之间, 并且以线性前噬菌体质粒的形式存在。因此将它们归为一个新属, Vhml 类噬菌体 [25]。

3.4. 短尾噬菌体

已测序的 VP 短尾噬菌体共有 VP93、vpms1、VpV262、VBP32 和 VBP47 五株。VP93 是第一株 T7 超家族 PhiKMV 亚群的非假单胞菌属(*Pseudomonas*)噬菌体[26]。Vpms1 是 VP 烈性噬菌体, 分离于海产蛤中, 其基因组编码 53 个蛋白。与已知噬菌体基因组无相似性, 代表着一株新的 VP 噬菌体。基因组由三部分组成, 12% 基因组负责编码组装蛋白, 31% 负责编码结构蛋白, 48% 负责编码复制和调控相关蛋白[27]。VpV262 基因组序列显示其是海洋噬菌体 SIO1 的远亲, 更是 T7 噬菌体的远亲。VpV262 和 SIO1 代表了一群广泛的缺乏 RNA 聚合酶的海洋噬菌体, 在进化地位上是 T7 类噬菌体的祖先[28]。

4. 小结

噬菌体基因组测序是实现噬菌体治疗的必需步骤和理论依据。针对全基因组序列进行比较和分析, 可以分辨小到一个单碱基置换的差异。利用生物信息学、遗传分析、基因表达测量和基因功能鉴定等手段对噬菌体基因组学深入研究, 有助于进一步理解噬菌体生物学以及对噬菌体遗传操作和工程改造。生物圈里拥有数量庞大的噬菌体, 而噬菌体的基因组包含了较高比例、未知功能的基因序列, 因此对噬菌体基因组学的研究, 有助于深入了解噬菌体及其与宿主、环境的相互作用[13]。对新发现噬菌体基因组及基因功能的研究将是未来噬菌体研究的一个重要方向。随着分子生物学和测序技术的不断发展, 将会有越来越多的 VP 噬菌体基因组被测序, 对其基因功能的研究和应用也将趋于成熟, 对噬菌体的遗传操作将更加得心应手, 必然对实现噬菌体治疗的美好前景提供巨大的指导意义和技术支撑。

参考文献 (References)

- [1] Zabala, B., García, K. and Espejo, R.T. (2009) Enhancement of UV light sensitivity of a *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6 pandemic strain due to natural lysogenization by a telomeric phage. *Applied and Environmental Microbiology*, **75**, 1697-1702. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.01995-08>
- [2] Jun, J.W., Shin, T.H., Kim, J.H., Shin, S.P., Han, J.E., Heo, G.J., De Zoysa, M., Shin, G.W., Chai, J.Y. and Park, S.C. (2014) Bacteriophage therapy of a *Vibrio parahaemolyticus* infection caused by a multiple-antibiotic-resistant O3:K6 pandemic clinical strain. *The Journal of Infectious Diseases*, **210**, 72-78. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu059>
- [3] 赵向娜, 杨瑞馥 (2011) 合成噬菌体的贡献与风险. *生命科学*, **9**, 917-920.
- [4] Lu, T.K. and Koeris, M.S. (2011) The next generation of bacteriophage therapy. *Current Opinion in Microbiology*, **14**, 524-531. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2011.07.028>
- [5] Seguritan, V., Feng, I.W., Rohwer, F., Swift, M. and Segall, A.M. (2003) Genome sequences of two closely related *Vibrio parahaemolyticus* phages, VP16T and VP16C. *Journal of Bacteriology*, **185**, 6434-6447. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.185.21.6434-6447.2003>
- [6] 陈蔚青, 王晓枫, 王普, 吴敏 (2009) 噬菌体裂解酶: 抗菌作用与药物开发研究. *中国新药杂志*, **10**, 891-894.
- [7] 方圆子, 王琰, 孙建和 (2009) 噬菌体裂解酶——现状与未来. *微生物学通报*, **12**, 1888-1893.
- [8] 叶道成, 朱成钢, 史锋 (2005) 噬菌体溶壁酶研究进展. *中国生物工程杂志*, **10**, 78-82.
- [9] Labrie, S.J., Samson, J.E. and Moineau, S. (2010) Bacteriophage resistance mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*, **8**, 317-327. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2315>
- [10] Suttle, C.A. (2005) Viruses in the sea. *Nature*, **437**, 356-361. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04160>
- [11] Baudoux, A.C., Hendrix, R.W., Lander, G.C., Bailly, X., Podell, S., Paillard, C., Johnson, J.E., Potter, C.S., Carragher, B. and Azam, F. (2012) Genomic and functional analysis of *Vibrio* phage SIO-2 reveals novel insights into ecology and evolution of marine siphoviruses. *Environmental Microbiology*, **14**, 2071-2086. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02685.x>
- [12] 孙伟, 朱春宝 (2005) 噬菌体治疗细菌感染的研究. *国外医药: 抗生素分册*, **2**, 54-58.
- [13] 王雨晨, 孙建和 (2011) 噬菌体基因组学研究进展. *畜牧与兽医*, **6**, 103-106.
- [14] 方伟, 杨杏芬, 柯昌文 (2008) 副溶血性弧菌分型研究进展. *中华疾病控制杂志*, **5**, 468-472.
- [15] Lin, Y.R. and Lin, C.S. (2012) Genome-wide characterization of *Vibrio* phage ϕ pp2 with unique arrangements of the

- mob-like genes. *BMC Genomics*, **13**, 224. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-13-224>
- [16] Yeung, P.S. and Boor, K.J. (2004) Epidemiology, pathogenesis, and prevention of foodborne *Vibrio parahaemolyticus* infections. *Foodborne Pathogens and Disease*, **1**, 74-88. <http://dx.doi.org/10.1089/153531404323143594>
- [17] Su, Y.C. and Liu, C. (2007) *Vibrio parahaemolyticus*: A concern of seafood safety. *Food Microbiology*, **24**, 549-558. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2007.01.005>
- [18] Hagens, S. and Loessner, M.J. (2007) Application of bacteriophages for detection and control of foodborne pathogens. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **76**, 513-519. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-007-1031-8>
- [19] Peng, Y., Jin, Y., Lin, H., Wang, J. and Khan, M.N. (2014) Application of the VPp1 bacteriophage combined with a coupled enzyme system in the rapid detection of *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Microbiological Methods*, **98**, 99-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2014.01.005>
- [20] Chang, B., Taniguchi, H., Miyamoto, H. and Yoshida, S. (1998) Filamentous bacteriophages of *Vibrio parahaemolyticus* as a possible clue to genetic transmission. *Journal of Bacteriology*, **180**, 5094-5101.
- [21] Chan, B., Miyamoto, H., Taniguchi, H. and Yoshida, S. (2002) Isolation and genetic characterization of a novel filamentous bacteriophage, a deleted form of phage f237, from a pandemic *Vibrio parahaemolyticus* O4:K68 strain. *Microbiology and Immunology*, **46**, 565-569. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1348-0421.2002.tb02734.x>
- [22] Alanis Villa, A., Kropinski, A.M., Abbasifar, R., Abbasifar, A. and Griffiths, M.W. (2012) Genome sequence of temperate *Vibrio parahaemolyticus* bacteriophage vB_VpaS_MAR10. *Journal of Virology*, **86**, 13851-13852. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02666-12>
- [23] Kim, J.H., Jun, J.W., Choresca, C.H., Shin, S.P., Han, J.E. and Park, S.C. (2012) Complete genome sequence of a novel marine siphovirus, pVp-1, infecting *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Virology*, **86**, 7013-7014. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00742-12>
- [24] Miller, E.S., Heidelberg, J.F., Eisen, J.A., Nelson, W.C., Durkin, A.S., Ciecko, A., Feldblyum, T.V., White, O., Paulsen, I.T., Nierman, W.C., Lee, J., Szczypinski, B. and Fraser, C.M. (2003) Complete genome sequence of the broad-host-range vibriophage KVP40, comparative genomics of a T4-related bacteriophage. *Journal of bacteriology*, **185**, 5220-5233. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.185.17.5220-5233.2003>
- [25] Alanis Villa, A., Kropinski, A.M., Abbasifar, R. and Griffiths, M.W. (2012) Complete genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus* bacteriophage vB_VpaM_MAR. *Journal of Virology*, **86**, 13138-13139. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02518-12>
- [26] Bastias, R., Higuera, G., Sierralta, W. and Espejo, R.T. (2010) A new group of cosmopolitan bacteriophages induce a carrier state in the pandemic strain of *Vibrio parahaemolyticus*. *Environmental Microbiology*, **12**, 990-1000. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-2920.2010.02143.x>
- [27] Ramirez-Orozco, M., Serrano-Pinto, V., Ochoa-Alvarez, N., Makarov, R. and Martinez-Diaz, S.F. (2013) Genome sequence analysis of the *Vibrio parahaemolyticus* lytic bacteriophage VPMS1. *Archives of Virology*, **158**, 2409-2413. <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-013-1726-3>
- [28] Hardies, S.C., Comeau, A.M., Serwer, P. and Suttle, C.A. (2003) The complete sequence of marine bacteriophage VpV262 infecting *Vibrio parahaemolyticus* indicates that an ancestral component of a T7 viral supergroup is widespread in the marine environment. *Virology*, **310**, 359-371. [http://dx.doi.org/10.1016/S0042-6822\(03\)00172-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0042-6822(03)00172-7)