

细菌纳米磁小体的合成机制及应用

郭芳芳, 杨 薇, 姜 伟*

(中国农业大学生物学院, 农业生物技术国家重点实验室, 北京 100193)

摘 要: 综述了近年趋磁细菌纳米磁小体生物合成的分子机制及应用进展。磁小体的合成涉及磁小体膜的形成、铁的吸收和转运、磁小体晶体的矿化、成熟以及磁小体的链状排列等。其中 Mam J 和 Mam K 互作并丝状排列, 固定磁小体使其链状排列及磁小体膜由细胞质膜内陷而形成是两个令人瞩目的成就。我们也提出了关于磁小体的生理意义及合成机制的假说: 细胞在低氧浓度下由于氧胁迫大量吸收铁, $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 电子对可起到类似 $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ 的作用, 产生能量并作为电子受体; Fe^{3+} 得到电子还原成的 Fe^{2+} 可引起 Fenton 反应, 此反应产生的活性氧可影响到生物体的正常生理代谢, 细胞为降低 Fe^{2+} 浓度, 将其与 Fe^{3+} 一同转化为 Fe_3O_4 颗粒; 磁小体的生理功能之一是降低胞内的活性氧。

关键词: 趋磁细菌; 磁小体; 生物矿化; 自由基

DOI:10.3969/j.issn.2095-2341.2012.01.03

The Formation Mechanism and Role of Bacterial Magnetosomes and its Applications

GUO Fang-fang, YANG Wei, JIANG Wei*

State Key Laboratories for Agro-biotechnology, College of Biological Sciences, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Abstract: We reviewed the progress of magnetosomes biosynthesis mechanism and its application. Magnetosomes formation is involved in magnetosomes' membrane formation, iron absorption and transport, magnetic crystals biomineralization and magnetosomes' chain-like assembly, etc. In the past decade, two remarkable achievements have been realized, one is that magnetosome vesicles are invaginations from plasma membranes, and the other is that MamK as magnetosomes filament interacts with MamJ resulting in maintenance of magnetosomes queue to chain in cells. We suggested that the $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ couple act as $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ capture electronic to generate energy and form Fe_3O_4 to eliminate reactive oxygen species (ROS) produced by Fenton reaction under low oxygen and high iron stress conditions. One of roles of the magnetosomes is to reduce the intracellular ROS.

Key words: magnetotactic bacteria; magnetosomes; biomineralization; reactive oxygen species

趋磁细菌(magnetotactic bacteria, MTB)是一类可在胞内形成链状排列的磁小体(magnetosome),并沿磁力线方向做定向泳动的原核生物。意大利学者 Bellini 1958 年发现,1963 年首次报道在他所在研究所的内部刊物上^[1]。1975 年美国科学家 Blakemore 在 Science 上再次报道,引起了国内外很多学者的重视^[2]。

趋磁细菌主要分布在海洋、湖泊和泥沼等水生环境中,大多为微好氧、兼性厌氧或厌氧菌。趋磁细菌对环境及营养条件要求苛刻,分离及纯培

养难度较大,到目前为止,仅有十几株趋磁细菌得到纯培养,分别是趋磁螺菌属: *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1^[2,3]、*Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1^[4]、*Magnetospirillum magneticum* AMB-1、*Magnetospirillum* sp. strain MGT-1; 趋磁球菌: *Magnetococcus* MC-1; 趋磁弧菌: *Magnetic vibrio* MV-1 和 MV-2; 趋磁卵球菌: magneto-ovoid strain MO-1 和厌氧硫还原细菌: *Desulfovibrio magneticus* strain RS-1 等(图 1)。其中,MS-1 是第一株纯培养的趋磁细菌;MS-1、MSR-1 和 AMB-1 是目前研

收稿日期:2011-06-02; 接受日期:2011-08-25

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(KYCX2011024);国家自然科学基金项目(31170089)资助。

作者简介:郭芳芳,博士研究生,从事细菌生理生化研究。*通讯作者:姜 伟,副教授,主要从事趋磁细菌的研究。Tel:010-62731440; E-mail:jiangwei.lifecenter@gmail.com

究比较广泛且深入的趋磁细菌。

趋磁细菌的菌体形态多样,胞内合成的磁小体大小、形态、排列以及晶体的化学组成也各异,具有种特异性。成熟的磁小体大小为 30 ~ 120 nm;磁小体形态有立方体、八面体、棱面柱形和子弹状(或称泪滴状)等;磁小体的排列方式有单链、双链以及多链等(图 2)。磁小体晶体成份主要为 Fe_3O_4 ,其他还有 Fe_3S_4 、 Fe_2O_3 、 FeO 或 FeS 等^[5],但同一菌株细胞内的晶体成分单一;晶体的外面有生物膜包被。

自然界中的多细胞生物体内也发现了磁性颗粒,如甲贝、蜜蜂的腹部^[6]、鸽子头部^[7]和人脑海

马组织^[8]、海豚、蝴蝶及藻类^[9]。因此磁细菌合成磁小体的机制研究可作为跨越生物分类的一个研究模型,具有重要的生物学意义。

1 磁小体合成机制

磁小体的生物合成十分复杂,其过程包括铁的吸收、运输、生物矿化及磁小体囊泡(膜)的合成等,是多基因、蛋白质协同作用的结果。

反向遗传学分析发现,磁螺菌 MSR-1 (*M. gryphiswaldense* MSR-1,磁螺菌属的模式菌株)中与磁小体合成相关的基因成簇排列在一个基因组大片段上(130 kb,由 125 个基因组成),该基因组片段称为磁小体岛(magnetosome island, MAI)^[10]。该岛具有以下特征:①包括大多数的编码磁小体膜蛋白的基因;②含有很多转座酶基因(大于编码区的 20%);③含有很多未知功能的基因。比较基因组^[10]及生物信息学分析发现,在其他趋磁细菌 *M. magneticum*^[11]、*Magnetic vibrio* MV-1^[12]、*Magnetic coccus* MC-1^[13]以及两株未纯培养的趋磁细菌中也发现了类似的磁小体岛结构。

到目前为止,部分磁小体岛上基因的功能得到了鉴定,如 MamA 的作用可能是与其他蛋白质相互作用从而激活磁小体的合成^[14];Mms6 可能在磁小体结晶的过程中起到调节作用^[15];MamG、MamF、MamD 和 MamC 具有部分重叠的功能,以累积的方式控制磁小体晶体的合成^[16],影响磁小体晶体的大小;MamO 或 MamE 的 Tn5 插入突变导致不合成磁小体的晶体但有磁小体膜形成,它们与磁小体的生物矿化相关;蛋白质组学分析,发现 MamB 和 MamM 为转运蛋白家族蛋白^[17],初步实验证实它们参与铁离子运输到磁小体膜内的过程^[5];ftsZ-like 基因的突变导致磁小体晶体的粒度变小、形状不规则、成熟度变差,且相邻两个磁小体之间的距离变大^[18]。

磁小体岛上基因的功能研究最为引人注目的是 MamJ 和 MamK 功能的阐明,它们互作并成丝状排列,固定磁小体使其链状排列。磁性偶极的磁小体成串排列必须有一些物质支持,这些物质既可固定磁小体又可使细胞在外界磁场的作用下旋转方向,否则成串排列的磁小体会瓦解来降低磁场能量^[19,20]。2006 年,Komeili 等^[21]和 Scheffel

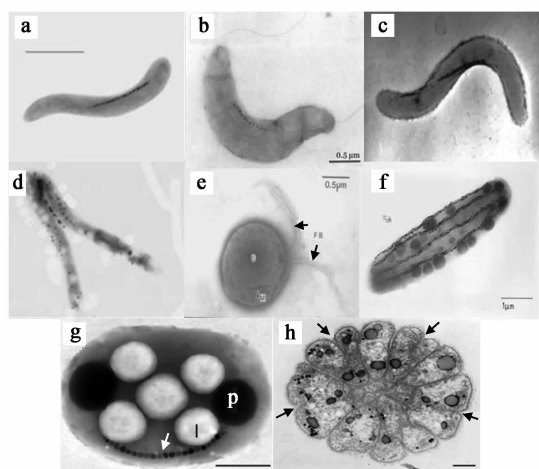


图 1 不同形态的趋磁细菌^[2,5]

Fig. 1 Various morphological magnetotactic bacteria.

a: MS-1; b: MSR-1; c: AMB-1; d: WD-1; e: MC-1; f: *Magnetobacterium bavaricum*; g: MO-1; h: *Magnetotactic multicellular organisms*.

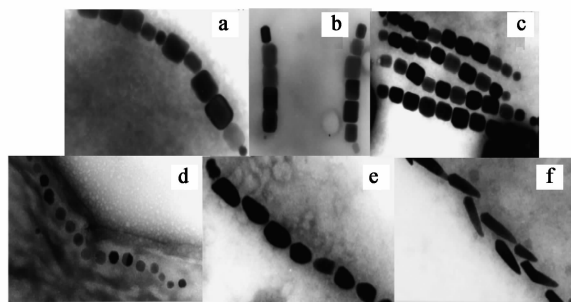


图 2 磁小体形态及排列多样性^[5]

Fig. 2 Diversity of magnetosome crystals and arrangement in various MTB.

a, b, c: 长棱柱形; d: 立方八面体; e, f: 子弹状; 磁小体成单链或多条链排列。

等^[22]采用低温电子断层扫描(cryo-electron tomography)技术,分别在 *M. gryphiswaldense* 和 *M. magneticum* 菌株中发现了支持磁小体排列的物质。它们是 3~4 nm 粗细的丝状网络结构,穿过整个细胞并在细胞膜附近。这个新的骨架结构被称为磁小体丝(magnetosome filament, MF)。Komeili 等^[22]发现在 *M. magneticum* 的 *mamK* 突变株中丧失了链状排列的磁小体结构,磁小体不规则的分散在细胞中,且磁小体丝消失。这说明磁小体丝可能是 MamK 组成的^[22]。Pradel 等^[23]证实单独的 *mamK* 基因引入大肠杆菌中即可表达出丝状结构的 MamK,且 MamK 在形状和功能上不同于已知丝状结构的 MreB 或 ParM。与 *mamK* 位于同一个基因簇的另一个基因 *mamJ* 是另一个发现与磁小体链状排列相关的基因。*mamJ* 的突变不影响磁小体的合成,但磁小体不再呈链状排列,而是紧凑成团地排列在一起,且磁小体丝仍存在^[21]。根据以上实验,Scheffel 等^[16]建立了一个模型(图 3,彩图见封三图版)。其中,磁小体丝由 MamK 蛋白组成,MamJ 蛋白介导这些丝状结构的连接和互作。这个模型说明了 MamJ 蛋白将磁小体膜和磁小体丝连接到一起,以防磁小体的链状排列瓦解。

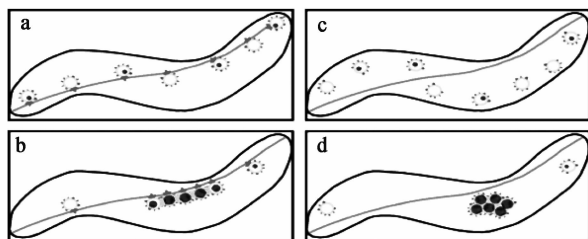


图 3 *M. gryphiswaldense* 磁小体链组装模型^[21]

Fig. 3 Model for magnetosome chain assembly in *M. gryphiswaldense*^[21].

野生型(a)(b),*mamK* 突变株(c) *mamJ* 突变株(d),红色代表 MamJ 蛋白,绿色代表磁小体丝(MF),黄色代表磁小体膜(MM)。

(彩图见封三图版)

磁小体岛外的一些基因也影响磁小体的合成,这些基因通过控制铁的吸收、转运等而影响磁小体的合成。趋磁细菌合成磁小体的晶体成分为铁的氧化物或硫化物,细胞内的铁含量达 2% 以上,是大肠杆菌的 100 倍,即使不合成磁小体的突变株铁含量也是大肠杆菌的 10 倍。虽然微量的

三价铁离子和二价铁离子均可被细胞吸收^[24,25],但 Fe^{2+} 可以引起 Fenton 反应从而导致细胞内的活性氧水平升高,自由基会对细胞内的生物大分子如 DNA、蛋白质等产生损伤。在大肠杆菌中微量游离的 Fe^{2+} (约 20 $\mu\text{mol/L}$) 就可以引发 Fenton 反应,从而对细胞产生毒害并致死。因此,生物体对铁离子的吸收和存储均受到严格的控制^[26]。事实证明,在磁螺菌 MSR-1 中,铁的吸收和磁小体的合成受到严格调控^[25,27,28]。趋磁细菌可能通过特殊途径吸收、转运铁而合成磁小体^[24]。

在趋磁弧菌 MV-1 的无磁性自发突变株中,发现含铜的细胞周质蛋白 ChpA 与铁转运及磁小体合成相关^[12]。在趋磁螺菌中也有 *chpA* 基因,推测其在这些菌中也参与磁小体的合成。MSR-1 中与二价铁转运相关的基因 *feoB1* 突变后胞内铁含量、磁小体合成的数量明显减少且直径明显变小^[29]。

磁小体膜(magnetosome membrane, MM)主要由磷脂双层膜和蛋白质组成,是细胞质膜内陷形成的^[22](图 4)。MSR-1 的磁小体膜和细胞质膜的脂类分析比较表明它们十分相似^[17,30]。除了细胞外膜(outer membrane, OM)和细胞质膜(cytoplasmic membrane, CM)以外,磁小体膜是趋

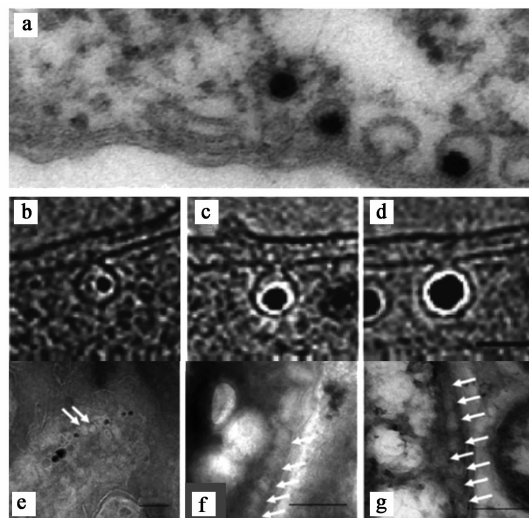


图 4 磁小体膜的结构^[14,32]

Fig. 4 Structure of the magnetosome membrane^[14,32].

a: *M. magneticum* AMB-1 细胞的电镜超薄切片,可看见空膜或不成熟的磁小体; b, c, d: 在 AMB-1 不同生长时期的细胞中磁小体膜和磁小体晶体的逐渐成熟; *M. gryphiswaldense* MSR-1 细胞的电镜超薄切片,可看见空膜或不成熟的磁小体(e)、MSR-1 *mamO*(f)和 *mamE*(g)突变株。

磁细菌中第三个独立的膜区域^[19,31]。在无铁条件下,菌体可以形成空膜囊泡结构或含有不成熟的磁小体晶体;在铁充足的条件下,可以形成由磷脂双层膜包被的成熟磁小体^[14]。磁小体膜上的可溶蛋白组成与细胞膜的组成明显不同^[17,30]。*mamE* 和 *mamO* 的突变影响磁小体晶体形成而不影响磁小体膜的形成^[32],这些结果说明磁小体晶体的矿化和磁小体膜的形成是两个独立的过程。

综上所述,磁小体的合成是个非常复杂的过程,涉及磁小体膜的形成、铁的吸收和转运、磁小

体晶体的矿化、成熟以及磁小体的链状排列等。Bazylinski 等^[33] 和 Faivre 等^[34] 分别提出了两种关于趋磁细菌合成磁小体机制的模型(图 5,彩图见封三图版)。MSR-1 可能和 MV-1、MS-1 一样借助铁载体(siderophore)吸收 Fe^{3+} , Fe^{3+} 在转运过程中可能被还原成 Fe^{2+} ; MV-1 生长的培养基中约有 70% 的铁为 Fe^{2+} 状态,所以该菌很可能只吸收 Fe^{2+} ,已从该菌中分离纯化出可能与 Fe^{2+} 转运有关的含铜的 Fe^{2+} 氧化酶, MagA 蛋白也涉及磁小体膜上 Fe^{2+} 的转运。2008 年 Faivre 等^[34] 提出的

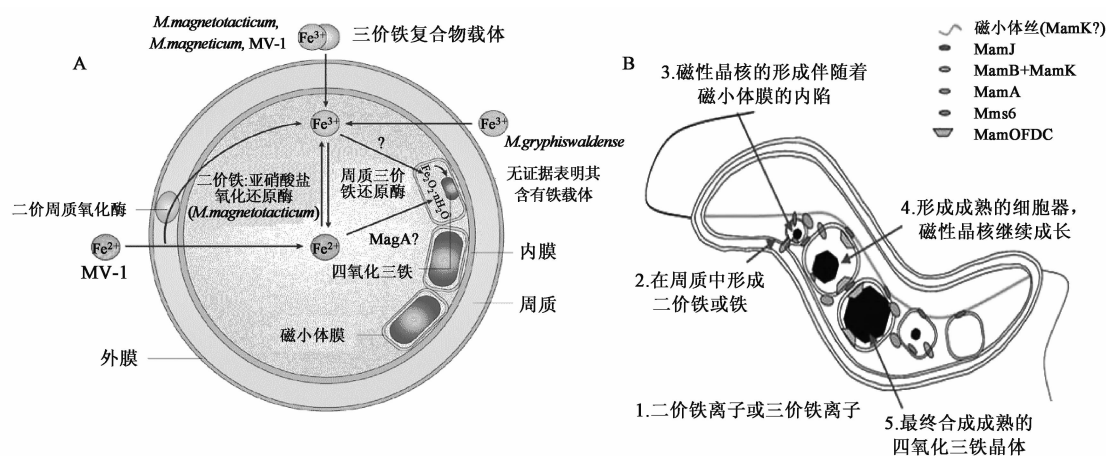


图 5 趋磁细菌合成磁小体的机制的模型^[33,34]

Fig. 5 Proposed model for magnetosomes synthetic in magnetotactic bacteria^[33,34].

(彩图见封三图版)

磁小体合成机制模型,其中包括已研究的蛋白(MamJ、MamK 和 Mms6 等)和未知蛋白的共同参与。

这些研究很好地回答了两个重要的科学问题,即为什么磁小体在细胞内链状排列和磁小体膜从何而来。在磁小体的合成机制中尚有许多科学问题需要回答,如为什么趋磁细菌吸收大量的铁并合成磁小体?合成磁小体对细胞自身有何生理意义?我们提出关于磁小体的生理意义及合成机制的假说:细胞在低氧浓度下由于氧胁迫大量吸收铁, $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ 电子对可起到类似 $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ 的作用,产生能量并作为电子受体; Fe^{3+} 得到电子还原成的 Fe^{2+} 可引起 Fenton 反应,此反应产生的活性氧可影响到生物体的正常生理代谢,细胞为降低 Fe^{2+} 浓度,可将其与 Fe^{3+} 一同转化为 Fe_3O_4 颗粒;磁小体的生理功能之一是降低胞内的活性氧(图 6,彩图见封三图版)。支持这一假说的证据如下:

趋磁细菌只有在培养环境中的氧浓度很低或无氧时才大量吸收铁合成磁小体,铁浓度并不影响

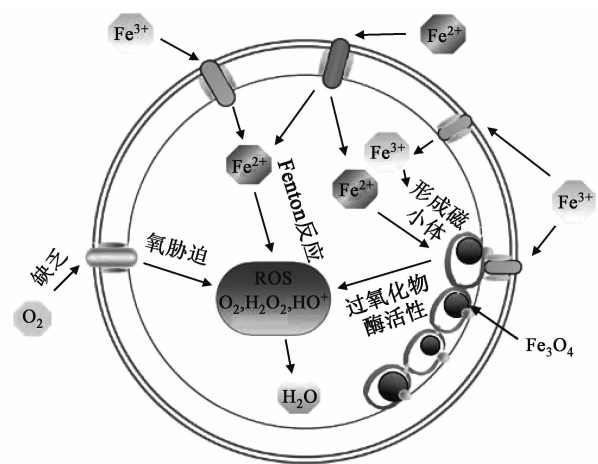


图 6 磁螺菌 MSR-1 细胞中清除自由基的模式图

Fig. 6 A model for ROS elimination by magnetosomes in the cells of MSR-1.

(彩图见封三图版)

响磁小体的合成,这表明磁小体的合成受氧浓度的控制^[27]。也就是说,只有当环境中的氧浓度低至以 O_2 作为电子最终受体产生的能量不能满足细胞生长时,才被迫利用环境中的 Fe^{3+} 呼吸产能,将 Fe^{3+} 跨膜转运进细胞接受电子还原成 Fe^{2+} 。

在很多微生物中 Fe^{3+} 可作为电子受体^[35,36]。电子对 Fe^{3+}/Fe^{2+} 的氧化还原电位(+770mV)同电子对 O_2/H_2O (+820mV) 的差异并不大,说明以 Fe^{3+} 作为电子最终受体所产生的能量同 O_2 的差别不大。但是当 Fe^{3+} 跨膜还原成 Fe^{2+} , 由于 Fe^{2+} 可引起 Fenton 反应,细胞还必须将其同 Fe^{3+} 进一步合成为 Fe_3O_4 晶体,并用膜包裹同细胞内环境隔离。氧和铁的同位素示踪证明 Fe_3O_4 中的氧来源于水分子^[37]。可能是由于产能过程中水被分解成氧气和氢气,一部分氧气用于氧化 Fe^{2+} 形成 Fe_3O_4 , 因而细胞在氧充足的情况下不会利用该途径呼吸。

趋磁细菌自然生存的生态环境也间接支持本假说。调查证明所有的趋磁细菌分布在存在 20 ~ 30 $\mu\text{mol/L}$ 的 Fe^{3+} 并且氧浓度极低的环境中。

趋磁细菌的细胞膜和细胞质中含有铁还原酶^[38],说明其可将 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} 。

在厌氧环境中,磁细菌能以硝酸钠作为氮源合成磁小体,但磁小体合成量与硝酸钠的浓度成反比^[39]。这暗示着 NO_3^- 和 Fe^{3+} 都能作为电子受体,并代替 O_2 作为电子受体的功能。

有研究结果表明, Fe_3O_4 纳米颗粒具有类似辣根过氧化物酶的活性^[40]。我们通过纯化后磁小体的酶学分析发现:含有或没有膜蛋白的磁小体都有过氧化物酶的活性,均可与 H_2O_2 反应并将其清除。具有磁小体的野生型趋磁细菌胞内的自由基水平远低于磁小体缺失的 *mamO* 突变株的(未发表数据)。这些结果说明磁小体在生物体内有清除活性氧的功能,可能起到过氧化物酶体相似的作用。

2 磁小体的应用

趋磁细菌纳米颗粒具有质膜包被,不易团聚,因而是一种理想的生物纳米材料,并具有潜在的

应用价值。目前已经在磁小体应用方面进行了如下几个方面的研究,并得到了满意的结果。

2.1 磁小体的大规模培养纯化及其物理化学性质检测

Liu 等^[27] 通过优化磁细菌的发酵条件,实现了菌体的高密度培养,并建立了一种新的方法从高产磁小体的菌体中连续的大规模的纯化磁小体^[41]。陈彦平等^[42] 对纯化后的磁小体进行了物化检测,发现磁小体的分散性和晶体构成均适于进行相关的应用研究。

2.2 连接抗体用于高灵敏度的免疫检测和磁性分选标签

由于磁小体本身所具有的磁性使其成为具有分离特定生物细胞和大分子的能力。2007 年, Wacker 等^[43] 建立了磁联免疫-PCR 的方法,用于检测乙肝表面抗原 HBsAg,其检测的灵敏度高出传统 ELISA 方法 10^5 倍。本课题组 Li 等^[44] 通过在磁小体表面连接抗沙门氏菌的抗体从而建立了快速分离检测食物中污染沙门氏菌的免疫检测方法。

有学者通过基因工程的方法分别将生物素、荧光素酶等同 Mms13、Mags、Mms16 连接在磁小体膜上表达成融合蛋白,数据表明 Mms13 荧光素酶融合蛋白的表达量高过 Mags 和 Mms16 融合蛋白^[45]。此后同一课题组的研究者又将 mms13 和 protein A 融合表达,并连接抗体 IgG 用于分离 CD 细胞,目的细胞的分离纯度可达到 95%^[46]。

2.3 作为基因载体而用于基因治疗和基因疫苗

Li 等^[47] 通过把 PEI、磁小体和 β -半乳糖苷酶质粒连接,进行了初步的基因转染真核细胞的实验。实验结果表明磁小体可作为基因载体将外源 DNA 转入真核细胞并表达,且能明显降低 PEI 对细胞的毒害作用。

2.4 作为药物载体

Sun 等^[48,49] 将磁小体与肿瘤治疗药物阿维菌素连接,并在相关的动物肿瘤实验中取得了较好的疗效。

综上所述,有关趋磁细菌的磁小体合成机制研究和生物医药应用研究都具有极大的价值和意义,一方面,它需要生物类、地质类、医学类等许多

领域的研究者合作从而揭示其生物规律。另一方面,随着各方面对趋磁细菌的深入研究,细菌磁小体将在化工、医学、计算机、航空等高新技术应用领域产生难以估量的前景和经济价值。

致谢:本文得到中央高校基本科研业务费专项资金(KY-CX2011024)和国家自然科学基金(31170089)的资助。

参 考 文 献

- [1] Frankel R P. The discovery of magnetotactic/magneto sensitive bacteria[J]. Chinese J. Oceanol. Limnol., 2009, 27: 1-2.
- [2] Blakemore R P. Magnetotactic bacteria[J]. Science, 1975, 190: 377-379.
- [3] Blakemore R P, Maratea D, Wolfe R S. Isolation and pure culture of a freshwater magnetic spirillum in chemically defined medium[J]. J. Bacteriol., 1979, 140: 720-729.
- [4] Schleifer K H, Schüller D, Spring S, et al.. The genus *Magnetospirillum*, new genus, description of *Magnetospirillum gryphiswaldense*, new species and transfer of *Aquaspirillum magnetotacticum* to *Magnetospirillum magnetotacticum*, new combination[J]. Systemat. Appl. Microbiol., 1991, 14: 379-385.
- [5] Schüller D. Genetics and cell biology of magnetosome formation in magnetotactic bacteria[J]. FEMS Microbiol. Rev., 2008, 32: 654-672.
- [6] Gould J L, Kirschvink J L, Deffeyes K S. Bees have magnetic remanence[J]. Science, 1978, 201: 1026-1028.
- [7] Walcott C, Gould J, Kirschvink J. Pigeons have magnets[J]. Science, 1979, 205: 1027-1029.
- [8] Kirschvink J L, Kobayashi-Kirschvink A, Woodford B J. Magnetite biomineralization in the human brain [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89: 7683-7687.
- [9] Araujo F F T, Pires M A, Frankel R B, et al.. Magnetite and magnetotaxis in algae[J]. Biophys. J., 1986, 50: 375-378.
- [10] Schubbe S, Kube M, Scheffel A, et al.. Characterization of a spontaneous nonmagnetic mutant of *Magnetospirillum gryphiswaldense* reveals a large deletion comprising a putative magnetosome island[J]. J. Bacteriol., 2003, 185: 5779-5790.
- [11] Matsunaga T, Okamura Y, Fukuda Y, et al.. Complete genome sequence of the facultative anaerobic magnetotactic bacterium *Magnetospirillum* sp. strain AMB-1[J]. DNA Res., 2005, 12: 157-166.
- [12] Dubbels B L, DiSpirito A A, Morton J D, et al.. Evidence for a copper-dependent iron transport system in the marine, magnetotactic bacterium strain MV-1[J]. Microbiology, 2004, 150: 2931-2945.
- [13] Richter M, Kube M, Bazylnski D A, et al.. Comparative genome analysis of four magnetotactic bacteria reveals a complex set of group-specific genes implicated in magnetosome biomineralization and function[J]. J. Bacteriol., 2007, 189: 4899-4910.
- [14] Komeili A, Vali H, Beveridge T J, et al.. Magnetosome vesicles are present before magnetite formation, and MamA is required for their activation[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101: 3839-3844.
- [15] Amemiya Y, Arakaki A, Staniland S S, et al.. Controlled formation of magnetite crystal by partial oxidation of ferrous hydroxide in the presence of recombinant magnetotactic bacterial protein Mms6 [J]. Biomaterials, 2007, 28: 5381-5389.
- [16] Scheffel A, Gardes A, Grunberg K, et al.. The major magnetosome proteins MamGFDC are not essential for magnetite biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense*, but regulate the size of magnetosome crystals [J]. J. Bacteriol., 2007, 190: 377-386.
- [17] Grunberg K, Muller E C, Otto A, et al.. Biochemical and proteomic analysis of the magnetosome membrane in *Magnetospirillum gryphiswaldense* [J]. Appl. Environ. Microbiol., 2004, 70: 1040-1050.
- [18] Ding Y, Li J, Liu J, et al.. Deletion of the *ftsZ-like* gene results in the production of superparamagnetic magnetite magnetosomes in *Magnetospirillum gryphiswaldense* [J]. J. Bacteriol., 2004, 192: 1097-1105.
- [19] Gorby Y A, Beveridge T J, Blakemore R P. Characterization of the bacterial magnetosome membrane [J]. J. Bacteriol., 1988, 170: 834-841.
- [20] Kirschvink J L. Paleomagnetic evidence for fossil biogenic magnetite in western Crete [J]. Earth Planet. Sci. Lett., 1982, 59: 388-392.
- [21] Scheffel A, Gruska M, Faivre D, et al.. An acidic protein aligns magnetosomes along a filamentous structure in magnetotactic bacteria[J]. Nature, 2006, 440: 110-114.
- [22] Komeili A, Li Z, Newman D K, et al.. Magnetosomes are cell membrane invaginations organized by the actin-like protein MamK [J]. Science, 2006, 311: 242-245.
- [23] Pradel N, Santini C L, Bernadac A, et al.. Biogenesis of actin-like bacterial cytoskeletal filaments destined for positioning prokaryotic magnetic organelles [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103: 17485-17489.
- [24] Faivre D, Böttger L H, Matzanke B F, et al.. Intracellular magnetite biomineralization in bacteria proceeds by a distinct pathway involving membrane-bound ferritin and an iron (II) species [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46: 8495-8499.
- [25] Schüller D, Baeuerlein E. Iron-limited growth and kinetics of iron uptake in *Magnetospirillum gryphiswaldense* [J]. Arch. Microbiol., 1996, 166: 301-307.
- [26] Imlay J A. Pathways of oxidative damage [J]. Annu. Rev. Microbiol., 2003, 57: 395-418.
- [27] Liu Y, Li G, Guo F, Jiang W, et al.. Large-scale production of magnetosomes by chemostat culture of *Magnetospirillum gryphiswaldense* at high cell density [J]. Microb. Cell Fact., 2010, 9: 99.
- [28] Schüller D, Baeuerlein E. Dynamics of iron uptake and Fe₃O₄ biomineralization during aerobic and microaerobic growth of *Magnetospirillum gryphiswaldense* [J]. J. Bacteriol., 1998, 180: 159-162.
- [29] Rong C, Huang Y, Zhang W, et al.. Ferrous iron transport protein B gene (*feoB1*) plays an accessory role in magnetosome

- formation in *Magnetospirillum gryphiswaldense* strain MSR-1 [J]. Res. Microbiol., 2008, 159:530–536.
- [30] Grunberg K, Wawer C, Tebo B M, *et al.*. A large gene cluster encoding several magnetosome proteins is conserved in different species of magnetotactic bacteria[J]. Appl. Environ. Microbiol., 2001, 67:4573–4582.
- [31] Komeili A. Molecular mechanisms of magnetosome formation [J]. Ann. Rev. Biochem., 2007, 76:351–366.
- [32] Yang W, Li R, Peng T, *et al.*. *mamO* and *mamE* genes are essential for magnetosome crystal biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1 [J]. Res. Microbiol., 2010, 161:701–705.
- [33] Bazylinski D A, Frankel R B. Biologically controlled mineralization in prokaryotes [J]. Rev. Mineral. Geochem., 2003, 54:217–247.
- [34] Faivre D, Schüler D. Magnetotactic bacteria and magnetosomes [J]. Chem. Rev. 2008, 108:4875–4898.
- [35] Nealson K H, Myers C R. Microbial reduction of manganese and iron: new approaches to carbon cycling [J]. Appl. Environ. Microbiol., 1992, 58:439–443.
- [36] Short K A, Blakemore R P. Iron respiration-driven proton translocation in aerobic bacteria [J]. J. Bacteriol., 1986, 167:729–731.
- [37] Mandernack K W, Bazylinski D A, Shanks W C, *et al.*. Oxygen and iron isotope studies of magnetite produced by magnetotactic bacteria[J]. Science, 1999, 285:1892–1896.
- [38] Xia M, Wei J, Lei Y, *et al.*. A novel ferric reductase purified from *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1 [J]. Curr. Microbiol., 2007, 55:71–75.
- [39] Matsunaga T, Togo H, Kikuchi T, *et al.*. Production of luciferase-magnetic particle complex by recombinant *Magnetospirillum* sp. AMB-1 [J]. Biotechnol. Bioengin., 2000, 70:704–709.
- [40] Gao L, Zhuang J, Nie L, *et al.*. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles[J]. Nat. Nanotechnol., 2007, 2:577–583.
- [41] Guo F, Liu Y, Chen Y, *et al.*. A novel rapid and continuous procedure for large-scale purification of magnetosomes from *Magnetospirillum gryphiswaldense* [J]. Appl. Microbiol. Biotechnol., 2011, 1–7.
- [42] 陈彦平, 郭芳芳, 姜伟, 等. 趋磁螺菌纳米磁小体的特征及标准化检测体系[J]. 东南大学学报, 2011, 30:47–51.
- [43] Wacker R, Ceyhan B, Alhorn P, *et al.*. Magneto immuno-PCR: a novel immunoassay based on biogenic magnetosome nanoparticles [J]. Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 357:391–396.
- [44] Li A, Zhang H, Zhang X, *et al.*. Rapid separation and immunoassay for low levels of Salmonella in foods using magnetosome antibody complex and real-time fluorescence quantitative PCR [J]. J. Sep. Sci., 2007, 33:3437–3443.
- [45] Yoshino T, Matsunaga T. Efficient and stable display of functional proteins on bacterial magnetic particles using Mms13 as a novel anchor molecule[J]. Appl. Environ. Microbiol., 2006, 72:465–471.
- [46] Yoshino T, Hirabe H, Takahashi M, *et al.*. Magnetic cell separation using nano-sized bacterial magnetic particles with reconstructed magnetosome membrane [J]. Biotechnol. Bioeng., 2008, 101:470–477.
- [47] Li X, Wang B, Jin H L, *et al.*. Bacterial magnetic particles (BMPs)-PEI as a novel and efficient non-viral gene delivery system[J]. J. Gene Med., 2007, 9:679–690.
- [48] Sun J B, Duan J H, Dai S L, *et al.*. Preparation and anti-tumor efficiency evaluation of doxorubicin-loaded bacterial magnetosomes; magnetic nanoparticles as drug carriers isolated from *Magnetospirillum gryphiswaldense* [J]. Biotechnol. Bioengin., 2008, 101:1313–1320.
- [49] Sun J B, Duan J H, Dai S L, *et al.*. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor effects of doxorubicin loaded with bacterial magnetosomes (DBMs) on H22 cells; the magnetic bio-nanoparticles as drug carriers[J]. Cancer Lett., 2007, 258:109–117.