

细菌介导生物矿化的研究进展

王婉蓉¹, 秦雯¹, 顾俊婷¹, 郑秀丽¹, 唐笑怡²,
焦凯¹, 牛丽娜¹

- (1. 军事口腔医学国家重点实验室 口腔疾病国家临床医学研究中心 陕西省口腔医学重点实验室
第四军医大学口腔医院修复科, 陕西 西安 710032)
(2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院(昆明医科大学教学医院), 云南 昆明 650032)

摘要: 生物矿物因其高度有序的结构和良好的机械性能成为诸多学科研究的热点。对细菌、真菌、病毒等微生物介导生物矿化的深入研究, 不仅能使学者更加系统地认识生命演化过程, 而且能为新材料的研发提供思路。其中, 细菌诱导的矿化因其潜在的应用价值而深受研究者的青睐。首先介绍了细菌介导的钙化、硅化、铁矿化 3 种不同的生物矿化类型, 其次讨论了细菌介导生物矿物形成的可能机制, 最后阐述了生物矿物在环境、工业及医疗领域的应用, 为进一步的生物矿化研究奠定基础。

关键词: 生物矿化; 生物矿物; 细菌; 环境; 工业; 医药

中图分类号: R783.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-3962(2021)11-0930-08

Progress of Bacteria-Mediated Biomineralization

WANG Wanrong¹, QIN Wen¹, GU Junting¹, ZHENG Xiuli¹, TANG Xiaoyi²,
JIAO Kai¹, NIU Lina¹

- (1. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases &
Shaanxi Key Laboratory of Stomatology & Department of Prosthodontics, School of Stomatology,
The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)
(2. Kunming Medical University, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming 650032, China)

Abstract: Biominerals have become hotspots in many disciplines due to their highly ordered structure and good mechanical properties. The research on microbe-mediated biomineralization can help us to understand the evolution process of life more systematically, and provide new ideas for the development of new materials. Among them, bacteria-mediated biomineralization is favored by researchers for its potential value. Firstly, this article introduces the processes of calcification, silicification and iron mineralization induced by bacterial. Then, we discuss the possible mechanisms for bacterial-mediated biological mineral formation. Finally, we describe the application of biominerals in the environmental, industrial, and medical fields. It is expected that this study may help the further development of biomineralization.

Key words: biomineralization; biominerals; bacterial; environment; industry; medicine

1 前言

生物矿化是指生物体通过蛋白质等生物大分子调控无机矿物形成的过程。在此过程中形成的具有纳米级结构的生物矿物, 不仅具备极佳的强度和断裂韧性, 也呈现出良好的生物相容性。迄今为止, 已从生物中鉴定出 60 多种不同的矿物质。这些矿物对于自然界的物质循环起着重要作用^[1]。细菌作为自然界最活跃的微生物之一, 在生物矿物的形成中发挥着重要的作用。目前已经发现了大量由细菌介导生成的矿物, 例如有研究发现嗜盐菌及枝芽孢菌可以促进白云石的形成; 球形芽孢杆菌有助

收稿日期: 2020-02-23 修回日期: 2020-05-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(81722015, 81870805, 81870787); 陕西高校青年创新团队项目

第一作者: 王婉蓉, 女, 1992 年生, 医师

秦雯, 女, 1998 年生, 在读本科生(八年制)

通讯作者: 牛丽娜, 女, 1983 年生, 教授, 博士生导师,

Email: niulina831013@126.com

焦凯, 男, 1982 年生, 副教授, 博士生导师,

Email: kjiao1@fmmu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202002009

于碳酸钙晶体的形成^[2]。

细菌介导的矿化与生命演变息息相关。在原始环境下最早出现的是原核生物矿化,这表明细菌-矿物相互作用是生命史早期的一个重要现象。这种相互作用对于古老地球环境的研究以及寻找其他行星表面生命都有着重大意义^[3]。当外界环境转变至有利于矿化发生时,细菌通常有着多种不同的应答方式,例如通过形成生物膜避免被矿化或在保存细菌活性的前提下嵌入矿物中,甚至可在矿物形成过程中控制其形态。此种现象说明细菌的进化与周围环境的改变息息相关^[4]。

相比于化学合成的方式,细菌合成矿物不仅绿色环保,且操作较为方便,因此细菌介导的生物矿化在环境净化、工业生产和医药研究等领域的潜在应用已成为目前研究的热点。例如一些由微生物矿化引起的疾病有可能通过对细菌的干预进而治愈^[5];由于生物矿物具有良好的生物相容性,因此可作为药物载体应用在肿瘤疾病的靶向治疗中^[6];除此之外,可通过化学交联和基因编辑等方式修饰细菌蛋白,使生物矿物的形态和大小根据工业需要进行合成^[7]。本文综述了细菌介导生物矿化的类型、作用机理及应用,为进一步的生物矿化研究提供参考。

2 细菌介导生物矿化的类型

2.1 钙化

细菌介导的钙化存在于天然矿物和生物体内。研究发现好氧菌如 *Salinivibrio* 和 *Virgibacillus* 有助于 $\text{MgCa}(\text{CO}_3)_2$ 的形成,而 $\text{MgCa}(\text{CO}_3)_2$ 被认为是天然矿物白云石的前体^[8]。甲壳类动物、海洋生物、植物甚至人体组织均可见由细菌介导的钙化发生。甲壳类动物是指虾、蟹等有坚硬外壳保护的动物,其外壳由甲壳质、结合蛋白和碳酸钙构成,具有排泄、感知和保护的作用^[9]。研究发现甲壳类动物 *Titanethes albus* 的钙体内存在大量细菌,且钙体的中心存在结晶晶核^[10]。海绵是一种海洋无脊椎动物,体内存在多种钙化细菌,这些细菌可产生钙化小球覆盖在海绵表面,模拟外周骨骼结构,保护海绵免受外界的伤害,从而提高海绵存活率^[9, 11]。细菌介导的钙化也存在于人体组织中。有研究证实尿路结石的发生可能与假单胞菌、乳酸菌及肠杆菌科菌有关。细菌导致尿路结石产生的可能机制有以下 3 种:细菌选择性地聚集在草酸钙晶体上使钙盐增长变快;细菌释放柠檬酸裂解酶,降低尿液中柠檬酸水平的同时提高草酸盐浓度,从而导致尿液过饱和,致使结晶形成;细菌-晶体聚集集体可与肾小管上皮结合,导致肾小管上皮或炎性细胞中结石基质蛋白的表达,从而形成结石^[5]。

细菌诱导的钙化也可发生在极端环境下。*Planococcus halocryophilus* Or1 在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 时可使调控碳酸钙矿化的碳酸酐酶表达升高,导致更多的碳酸钙沉积在细菌细胞膜中^[12]。

2.2 硅化

除钙化之外,细菌亦参与了自然界的硅化过程。据报道,在 Imawari Yeuta 洞穴中发现的无定形二氧化硅是由丝状细菌蓝藻介导产生的。蓝藻的代谢产物使洞穴环境 pH 值升高,致岩石溶解。溶解产生的二氧化硅可在细菌细胞膜上以无定形的形式重新沉淀^[13],形成管状及丝状的岩石结构。另外,蓝藻的硅化作用有助于化石在形成过程中保存完好的细胞结构,使考古学家可以获得更多有关古生物的生命信息^[14]。

2.3 铁矿化

多种细菌都可介导产生四氧化三铁(Fe_3O_4)和硫化铁(Fe_3S_4 、 Fe_{1-x}S 、 Fe_9S_8),其中趋磁细菌(magnetotactic bacteria, MTB)是目前研究的热点。MTB 是一种能够沿着地球磁场运动或排列的原核生物^[15]。目前已知的多数 MTB 属于 α -蛋白菌、 δ -蛋白菌、 γ -蛋白菌和硝化螺菌类^[16],均为革兰氏阴性细菌,有球形、弧形、杆形及螺旋形等多种形态。MTB 中负责趋磁运动的细胞器是由细菌生物矿化合成的磁小体。磁小体由脂质双分子膜包裹的纳米级磁铁矿晶体构成^[17],是淡水沉积物中的重要天然磁性元素。这些磁性纳米晶体具有粒度均一、纯度高、磁性强和生物相容性良好等特点。

磁性纳米颗粒在自然界中发挥着重要作用。由于产生胶黄铁矿的 MTB 需要硫才能合成磁小体,因此胶黄铁矿被认为是地质历史上停滞缺氧状态(一种无氧状态,由于游离 H_2S 水平升高而呈硫化物状态)的指标^[18]。此外,在微生物的进化过程中,环境中氧气的出现给微生物带来了源于活性氧的毒性,而嗜热性嗜酸菌 *Sulfolobus solfataricus* 能够通过氧化作用将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 形成铁矿物,这可以认为是原始生命对于氧气环境的适应^[19]。另外人体组织中的磁性纳米颗粒与众多疾病的发生发展有关。有研究在多种人体器官中均发现了磁性纳米颗粒的存在,其中小脑和脑干分布较多^[20]。由于这些磁性颗粒与 MTB 产生的晶体较为相似,因此被认为其来源为 MTB。研究发现磁性氧化铁纳米颗粒在中枢神经系统细胞(尤其是星形胶质细胞)的过度积累可能导致正常的铁代谢紊乱,这是神经退行性疾病产生的一个标志性特征,但具体的机制有待于更进一步的研究^[21]。

3 细菌介导生物矿化的发生机制

自然界的生物矿化可分为生物诱导矿化和生物控制矿化。生物诱导矿化是由生物的生理代谢活动引起环境

条件变化而发生的矿化,其中,生物不能直接控制沉淀物的产生位置或产生方式(图 1a)。生物控制矿化是由生

物的生理活动引起的,可产生高度有序的沉淀物,且沉淀物大小、质地和方向受生物体控制(图 1b)^[22]。

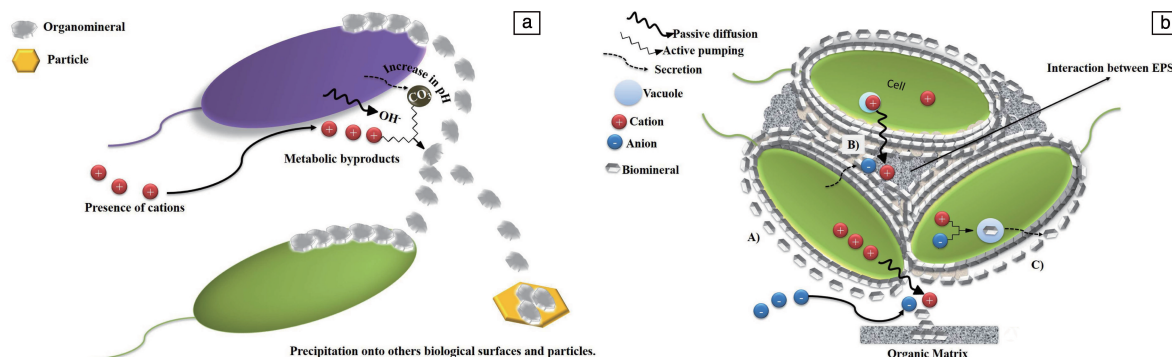
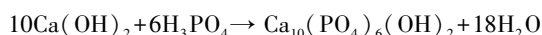


图 1 生物诱导矿化(a)和生物控制矿化(b)的示意图^[22]

Fig. 1 Schematic representation of biologically induced mineralization (a) and biologically controlled mineralization (b)^[22]

根据发生位置的不同,细菌介导的矿化可分为细胞外矿化和细胞内矿化。细胞外矿化是指发生在细胞周围基质中的矿化。细胞可通过细胞膜上的蛋白质将阳离子泵出,或通过分泌含有阳离子的囊泡,介导周围基质的矿化。细胞内矿化则是指由细胞的代谢活动介导的胞内囊泡矿化。细胞内矿化的产物可以存在于细胞内(如 MTB),也可以通过胞吐作用释放到胞外(如硅藻)。矿化的基本化学反应过程为羧基、磷酸基团、胺基和羟基等带负电荷的基团与金属阳离子结合,形成矿物。以钙化物羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)为例,其基本的化学反应过程如下:



3.1 细胞外矿化

3.1.1 初始矿化

细胞外矿化发生的首要条件是细菌周围有足够的可溶性离子。研究发现,细菌可通过多种不同机制增加可

溶性离子的浓度,例如大肠杆菌在碱性磷酸酶的作用下可以释放磷酸根离子^[23],浮生细菌可以通过分泌酸(羧酸、盐酸等)降低环境中的 pH 值,从而溶解无机磷酸盐、增加可溶性离子^[24]。

初始矿化阶段可由经典结晶理论和非经典结晶理论来解释(图 2)^[25]。经典结晶理论认为,成核是相变的开始,这个过程是不可逆的。在细菌矿化过程中,成核位点位于胞外聚合物(extracellular polymeric substances, EPS)或细菌表面蛋白质上。EPS 由细菌分泌的大分子构成,包含了多糖、蛋白质、DNA、脂类等物质。由于 EPS 中的大分子物质含有羧基、磷酸基团、胺基和羟基等带负电荷的基团, EPS 降解后,可与局部过饱和的阳离子相互结合引起矿物沉淀^[26]。当成核位点位于细菌表面蛋白质上时,金属阳离子如铁离子可直接与细菌表面蛋白质中的羧基和羟基反应,通过金属氧化反应形成金属-蛋白质复合物^[27]。

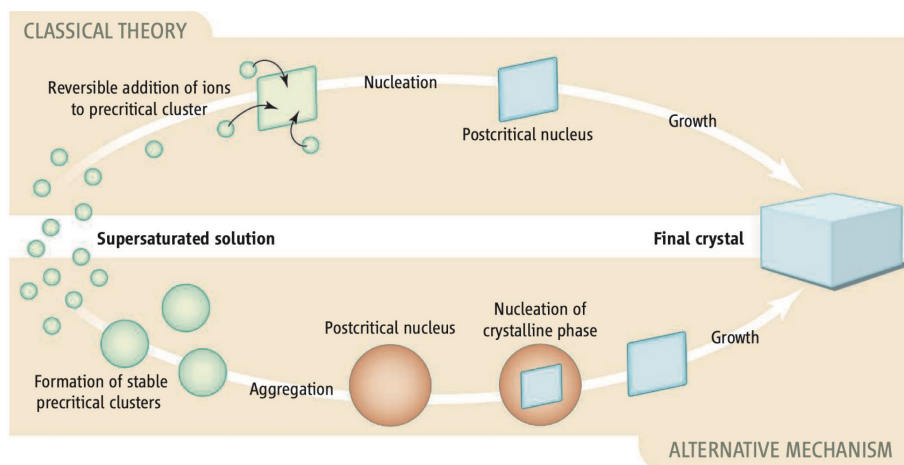


图 2 经典结晶理论及非经典结晶理论示意图^[25]

Fig. 2 Schematic diagram of classical nucleation theory and non-classical nucleation theory^[25]

而非经典结晶理论认为晶体的形成是以粒子为媒介, 由动力学控制的、与相分离无关的结晶过程。在溶液中首先形成具有弥散边界的无定形离子簇, 称之为预成核簇(pre-nucleation clusters, PNC)。PNC 是热力学稳定的聚集体, 可存在于各种不饱和或超饱和溶液中^[28]。接着, PNC 聚集形成无定形矿物前体, 在碳酸钙形成过程中的无定形矿化前体为无定形碳酸钙(amorphous calcium carbonate, ACC)^[29], 在磷酸钙形成过程中的无定形矿化前体为无定形磷酸钙(amorphous calcium phosphate, ACP)^[30], 继而无定形矿化前体失去结合水, 经过固态转化结晶^[31]。更进一步的研究认为, 这种生物矿化过程发生在由特定蛋白质形成的水凝胶环境中, 其特有的内部孔隙充当“有限体积的反应容器”, 可以促进无定形矿化前体的形成^[32]。

3.1.2 晶体生长

晶体生长过程决定了最终晶体的大小和形态。和初始矿化相似, 晶体生长也可以通过经典结晶理论和非经典结晶理论来解释。

经典结晶理论认为, 在高过饱和溶液中以成核为主, 而在低过饱和溶液中晶体生长占主导地位^[33]。在这一过程中依据的是奥斯瓦尔德现象, 即在溶液过饱和的情况下, 热力学能量驱动单个原子或分子沉积在成核部位, 使材料有序排列生长成稳定的晶体结构。溶液中不同的

添加剂和物理参数会导致每个单晶面的生长速率不同, 从而形成形态各异、大小不一的晶体^[34]。

非经典结晶理论认为, 矿化前体无定形碳酸钙或无定形磷酸钙通过定向附着形成介晶结构, 继而在蛋白质的引导下组装聚集成晶体结构。在此过程中, 蛋白质发挥着重要作用。例如海胆脊椎基质蛋白 SPSM50 不仅可增强无定形矿化前体的稳定性, 而且以介晶结构的形式诱导了晶体的定向生长^[35]。

3.2 细胞内矿化

细胞内矿化是指用于细胞内矿化的离子在转运蛋白的作用下被富集至囊泡中, 继而发生矿化^[36]。细胞内矿化与细胞外矿化最大的不同在于有囊泡的参与。在此过程中, 囊泡膜上的蛋白质以及囊泡内的蛋白质不仅为矿化提供成核位点, 也形成了一个“有限体积”以实现蛋白质等分子的集中, 称为分子拥挤(molecular crowding)。在结晶发生前, 一些分子(如聚乙二醇)会抑制矿物前体的形成和自我聚集; 在结晶发生时另一些大分子(如牛血清白蛋白)则会促进矿化前体的聚集^[37]。这一过程也是仿生矿化中的研究热点。

MTB 诱导的铁矿化是细胞内矿化的典型代表。其在磁小体内产生纳米级别铁磁性颗粒的可能机制如下(图 3)^[38]: 首先细胞质膜(图 3a)内陷形成囊泡(图 3b), 其次转铁蛋白将铁离子(经细胞)转运到囊泡中。包裹 Fe^{2+}

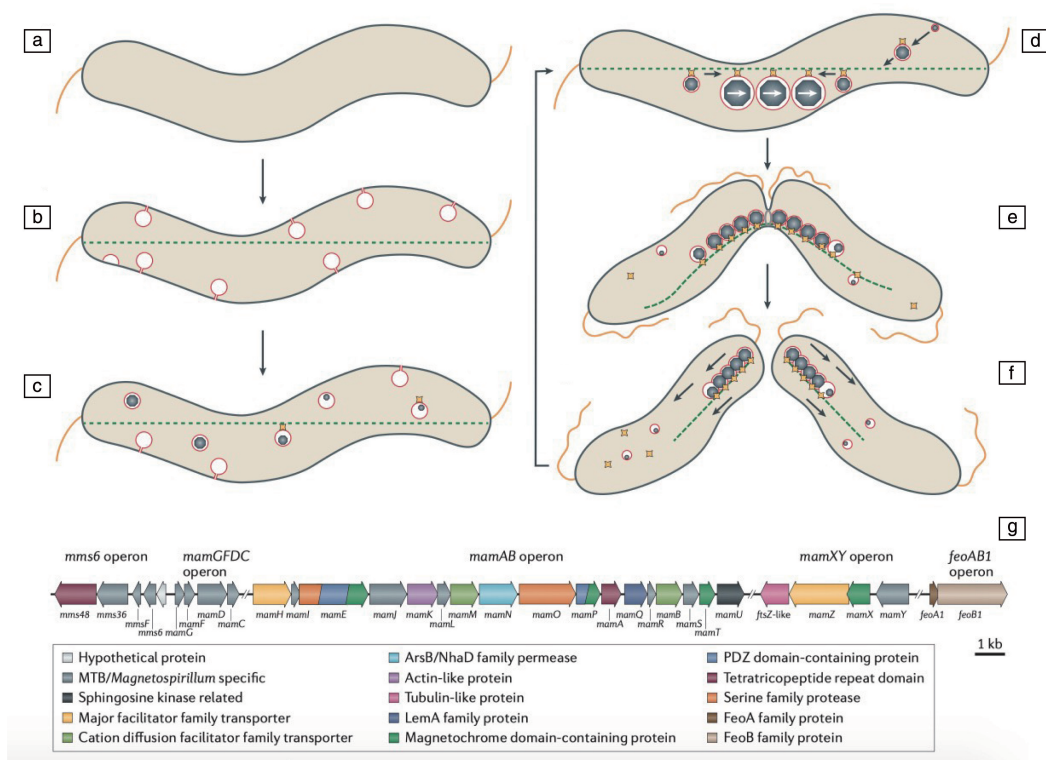


图 3 磁小体的形成过程^[38]

Fig. 3 The formation process of magnetosomes^[38]

的囊泡与细胞骨架接触时, Fe^{2+} 氧化成为 Fe^{3+} , 膜上的蛋白质启动成核, 并且调控囊泡内矿化形成磁铁矿晶体(图 3c), 称之为磁小体。磁小体膜上的蛋白质可与肌动蛋白相互作用, 使磁小体成链状排列(图 3d)。随后, 在细胞分裂过程中细胞壁通过弯曲磁小体链减少磁力, 促进磁小体均匀地分离到子细胞中(图 3e 和 3f)。研究表明, MTB 基因组上有一段特殊的区域, 称为磁小体岛(图 3g), 该基因岛与磁小体的形成密切相关。相关基因如 *mms* 及 *mam* 家族可调控铁磁性颗粒的形状和大小^[39]。另有研究发现, 磁小体内铁磁性颗粒的形态可能与 MTB 的来源有一定的关联。例如来自 α -蛋白菌和 γ -蛋白菌菌属的 MTB 常产生各向同性生长的八面体棱柱形的铁磁矿, 而硝化螺菌属的 MTB 常产生各向异性生长的子弹型铁磁矿^[40]。

4 细菌介导生物矿化的应用

4.1 环境应用

随着工业化的快速发展, 大量的有毒金属及放射性核素被排放至环境中, 对人类健康造成了极大的威胁。如何快速有效地回收环境中的污染物是学者们亟需解决

的问题。随着细菌介导矿化研究的进一步深入, 有学者提出可通过耐重金属细菌诱导有毒金属矿化来回收环境中的镉、镍、铬、铅、铀、镅等有毒金属, 改善环境质量^[41]。虽然高浓度的金属离子可导致多数细菌核酸紊乱及渗透压失衡, 但对于这些损伤, 细菌已进化出了精妙的抗重金属机制, 如金属离子的跨膜运输、形成胞内外沉淀、与胞内金属硫蛋白的螯合作用等均可将有毒金属离子转化为无毒或毒性较小的物质(图 4)^[42]。由于细菌的大部分抗重金属基因位于质粒上, 因此可通过基因操作得到基因编辑细菌, 从而用于生物修复^[43]。例如, 研究发现趋磁细菌 UPB-MAG05 菌株对重金属镉具有高度耐受性, 可介导污染源中镉的矿化沉积, 继而在外界磁场的作用下通过磁分离去除, 从而净化水质^[44]。磷酸盐增溶芽孢杆菌可分解含磷酸盐的有机化合物, 在其细胞表面产生磷酸盐基团, 并与铅离子沉淀为稳定的 $\text{Pb}_3(\text{PO}_4)_2$, 从而达到清除铅离子的目的^[45]。相较于传统的物理化学修复方法, 通过细菌矿化重金属修复污染环境的方法具有成本低廉、后期处理简单等优点, 但细菌矿化重金属的长期有效性尚未得到证明, 已经结合的重金属在环境变化的条件下可能重新活化, 回到环境中。

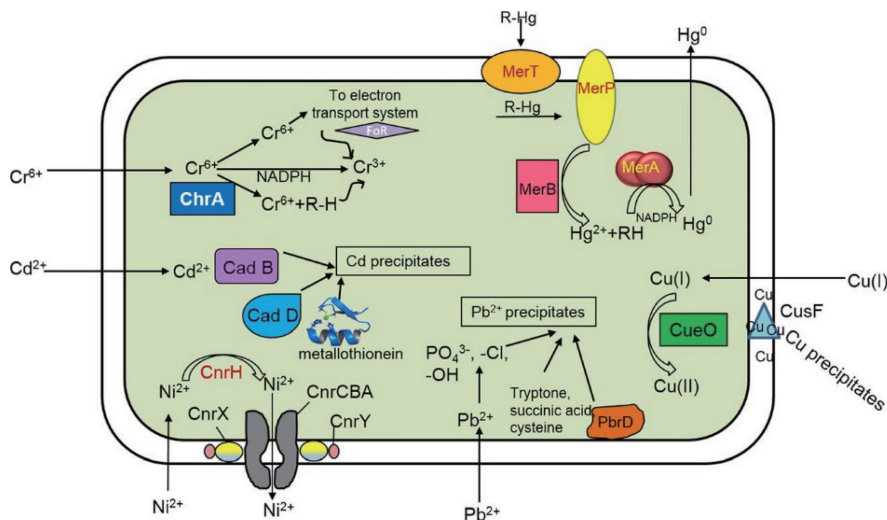


图 4 细菌抗多种有毒金属的机制^[42]

Fig. 4 The mechanism of bacterial resistance to toxic metals^[42]

4.2 工业应用

细菌介导的矿化也可以用于电化学领域的能源存储。研究发现铁氧化细菌 *Acidovorax* 可介导 $\gamma\text{-FeOOH}$ 发生矿化, 形成保留细菌大小和形状的 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米晶体。 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米晶体组装形成中空多孔的壳, 导电性强, 在与锂反应时有更强的电化学可逆性。此种生成纳米晶体的方法不仅具有生态友好性, 也可实现工业上的规模化生产^[46]。由电化学活性细菌 *Shewanella oneidensis* 介导合成的高度分散的钯金合金纳米粒子可用作液体燃料电池

的电催化剂^[47]。研究发现, 通过基因技术使大肠杆菌表面表达硅藻 silaffin 蛋白的重复片段, 其调控合成的纳米二氧化钛锐钛矿具有出色的锂储存性能, 可用作锂离子电池的阳极^[48]。

混凝土是目前广泛使用的建筑材料, 但随着时间的流逝, 混凝土内部产生的裂缝会降低建筑结构的机械性能, 缩短建筑物使用年限。有研究提出可在混凝土中加入能够介导碳酸盐沉淀的细菌, 其产生的碳酸钙可增强混凝土对氯离子和渗透水的抵抗力, 提高混凝土耐久性

和强度；同时碳酸钙可填补裂缝，形成自修复混凝土，增加建筑的使用寿命(图 5)^[49]。研究证实，当初始裂缝宽度不大于 0.5 mm 时，使用自修复混凝土时大部分裂缝可完全愈合^[47]。但由于混凝土由硅酸盐水泥制成，水化后可产生氢氧化钙，使混凝土呈强碱性，且混凝土基质

中的孔隙尺寸小于 1 μm ，而细菌的大小为 1~4 μm ，这些条件都不利于细菌存活^[50]。因此如何提高细菌在混凝土基质中的生存能力是目前的研究热点。有学者提出可使用微胶囊技术来保护细菌，使细菌在合适的环境下介导碳酸盐沉淀^[51]。

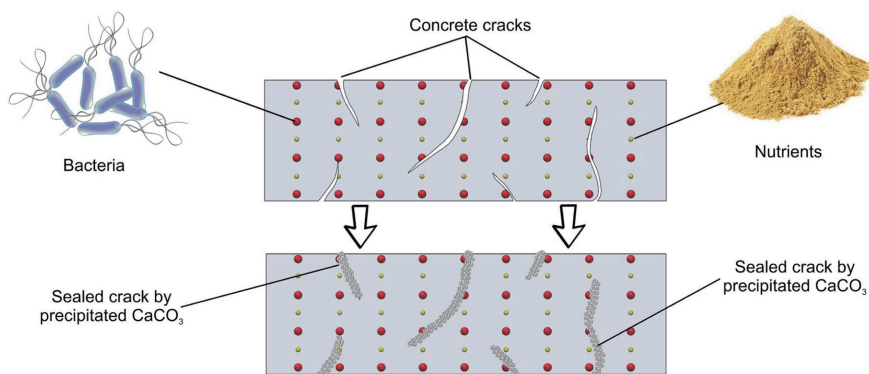


图 5 通过细菌诱导碳酸钙沉淀修复混凝土开裂的示意图^[49]

Fig. 5 Schematic of bacteria induced calcium carbonate precipitation to repair concrete cracking^[49]

4.3 生物医学应用

4.3.1 医疗成像设备和诊断

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术由于具有良好的空间分辨率和软组织对比度，是临床上常用的影像检查手段之一。研究发现 MTB 产生的磁性纳米颗粒具有较强磁性，可作为造影剂增强组织中质子共振吸收，使局部组织图像得到增强，从而提高检查的灵敏度和特异性^[52]。

除增强成像对比度之外，功能化的磁性纳米颗粒芯片还可用于食源性病原物的检测，如大肠杆菌、霍乱弧菌、空肠弯曲菌、金黄色葡萄球菌等^[53]。如图 6 所示，趋磁细菌 MO-1 功能化之后可与金黄色葡萄球菌表面的 A 蛋白结合，从而实现靶向功能^[54]。目前可以通过化学修饰和基因工程的方法生产功能化磁小体。

化学修饰作用于磁小体中的 Mam、Mms 等蛋白上，有以下结合方式：① 通过磁小体膜上的氨基或羧基进行功能化修饰，例如经肽 P75 修饰的磁小体可与表皮生长因子受体和上皮生长因子受体 2 结合^[55]；② 使用葡萄球菌蛋白 A 用作融合标签，葡萄球菌蛋白 A 作为一种免疫球蛋白 G 结合蛋白，可与 MamC、MamF 以及免疫球蛋白 Fc 区结合，从而介导磁小体-葡萄球菌蛋白 A 复合物与抗体结合^[56]；③ 利用磁小体膜上的—NH₂ 基团与抗体的—NH₂ 或—SH 基团之间的反应进行化学修饰；④ 用生物素/链霉亲和素进行修饰；⑤ 利用正负电荷之间的相互作用进行修饰，磁小体膜上的磷脂带有负电荷，可与带正电荷的抗癌重组质粒热激蛋白、70-polo 样激酶 1 短发夹 RNA 以及阿霉素结合^[57]。

另外还可通过基因工程改造对磁小体进行功能化修

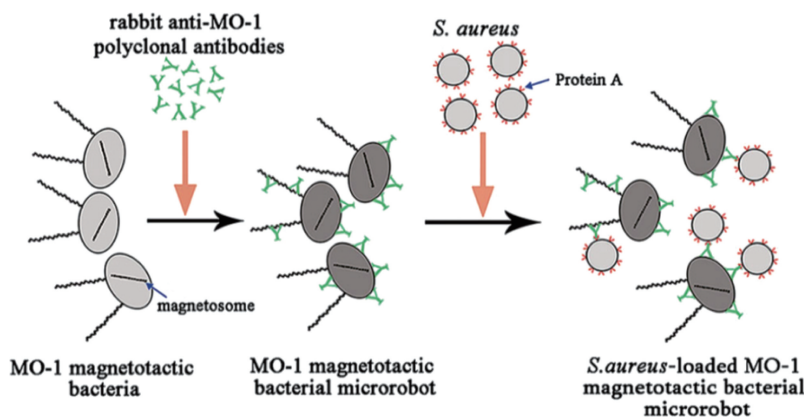


图 6 趋磁细菌靶向金黄色葡萄球菌的微机器人系统的构建^[54]

Fig. 6 Construction of a microrobot system using magnetotactic bacteria for targeting *Staphylococcus aureus*^[54]

饰。将表达功能蛋白的基因与 *mms 16*, *mam 13* 等膜蛋白基因融合, 再将融合基因转移到 MTB 中, 从而可实现目标蛋白的表达。例如, 将磁小体和翡翠绿色荧光蛋白 (EmGFP) 或生物素修饰的烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus, TMV) 共同培养, 可生成表达这些蛋白的磁性纳米链^[58]。

由于化学修饰可能引入有毒物质, 且在 MTB 中引入外来活性蛋白质的基因的操作比较复杂, 因此最近的研究中提出了一种新的修饰方法。首先通过基因技术在大肠杆菌中表达与磁小体 MamC 蛋白融合的抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2), 然后去除磁小体膜中的磷脂双层中的膜蛋白, 以利于从大肠杆菌中提取的基因工程产物抗 HER2 与磁小体上的 MamC 蛋白结合, 从而实现 HER2 阳性乳腺癌在磁共振成像中的检测^[59]。这种技术有望成为无创检测肿瘤的手段, 具有较大的临床应用价值。

4.3.2 抗肿瘤方法

高温疗法可通过多种机制作用于癌细胞上使其变性坏死, 但目前该疗法缺乏特异性, 难以区分健康细胞与癌细胞。遂有研究提出“生物靶向磁性热疗”的概念, 意为在外源交变磁场的作用下加热磁性颗粒, 由于磁滞损耗或松弛损耗产生不同程度的升温现象, 可在磁性颗粒聚集的地方选择性地抑制癌细胞增殖^[60]。由 MTB 产生的磁小体由于磁性较强, 可在交变磁场中产生较大的热量; 同时由于磁小体呈链状排列, 不易聚集, 可使肿瘤细胞均匀升温, 有效抑制其增殖^[61], 因此磁小体在磁热疗领域有较大的应用前景。研究表明, 聚赖氨酸包裹的磁小体具有更好的生物相容性, 在胶质母细胞瘤小鼠模型的实验性磁热疗中, 可显著抑制肿瘤细胞的生长^[6]。但是到目前为止, 多数关于磁小体抗肿瘤治疗的研究都是使用肿瘤细胞株进行实验的, 未进行动物实验研究或人类临床试验, 因此磁小体的临床抗肿瘤能力还需进一步验证。

4.3.3 药物输送系统

靶向给药是指将药物选择性地传输定位于病变位置, 从而发挥药理作用的给药方式。在肿瘤微环境中, 由于细胞的大量增殖消耗氧气, 肿瘤组织周围氧气缺乏。目前使用的纳米药物载体, 如脂质体、胶束、聚合物纳米颗粒难以到达缺氧区域, 靶向率低。而 MTB 适合厌氧生长, 故目前有研究通过 MTB 和磁小体构建纳米机器人, 在外磁场的作用下, 纳米机器人可聚集于病变部位, 提高病变部位的药物浓度, 改善治疗效果^[62]。例如, 将载有药物的纳米脂质体交联至海洋趋磁细菌 MC-1 表面, 并将其注射到实验小鼠的肿瘤组织周围, 在外磁场的作

用下, 有高达 55% 的 MC-1 细胞渗透到肿瘤缺氧区^[63]。

5 结 语

综上所述, 相比于物理和化学合成方法, 细菌介导生成的矿物在环境、工业及生物医学领域均发挥着重要的作用。虽然目前对细菌介导的生物矿化的研究已经取得部分进展, 但仍有许多关键的科学问题亟待解决。由于多数细菌介导矿物生成的实验室培养条件并不适宜工业化生产, 所以如何将实验室阶段的科学成果转化为可规模化生产的具体技术是限制其应用的关键瓶颈。其次, 虽然纳米机器人在肿瘤治疗领域有较大的应用前景, 但人体免疫系统对其会有如何反应目前尚不完全清楚^[64]。为了实现细菌介导生物矿化的大规模应用, 还需进一步地研究以解决上述问题。

参考文献 References

- [1] AISENZ H, ILLNER P, ASHCKENAZI-POLIVODA S, *et al.* Geochemical Transactions[J], 2015, 16(1): 2.
- [2] DHAMI N K, REDDY M S, MUKHERJEE A. Frontiers in Microbiology[J], 2014, 5: 304.
- [3] PERRY R S, MCLOUGHLIN N, LYNNE B Y, *et al.* Sedimentary Geology[J], 2007, 201(1/2): 157-179.
- [4] PETERS S E, GAINES R R. Nature[J], 2012, 484(7394): 363-366.
- [5] SCHWADERER A L, WOLFE A J. Annals of Translational Medicine[J], 2017, 5(2): 32-37.
- [6] LE FÈVRE R, DURAND-DUBIEF M, CHEBBI I, *et al.* Theranostics[J], 2017, 7(18): 4618-4631.
- [7] LOHBE A, KOLINKO I, RASCHDORF O, *et al.* Applied and Environmental Microbiology[J], 2016, 82(10): 3032-3041.
- [8] AL DISI Z A, JAOUA S, BONTIGNALI T R, *et al.* Frontiers in Environmental Science[J], 2017, 5: 1.
- [9] BENTOV S, ABEHSERA S, SAGI A. The Mineralized Exoskeletons of Crustaceans[M]//COHEN E, MOUSSIAN B. Extracellular Composite Matrices in Arthropods. Cham: Springer International Publishing, 2016: 137-163.
- [10] VITTORI M, ŽNIDARŠIČ N, ŽAGAR K, *et al.* Journal of Structural Biology[J], 2012, 180(1): 216-225.
- [11] URIZ M J, AGELL G, BLANQUER A, *et al.* Evolution[J], 2012, 66(10): 2993-2999.
- [12] MYKYTCZUK N, LAWRENCE J R, OMELON C R, *et al.* Polar Biology[J], 2016, 39(4): 701-712.
- [13] SAURO F, CAPPELLETTI M, GHEZZI D, *et al.* Scientific Reports[J], 2018, 8(1): 17569.
- [14] KREMER B, KAZMIERCZAK J, LUKOMSKA-KOWALCZYK M, *et al.* Astrobiology[J], 2012, 12(6): 535-548.
- [15] CHEN Y R, ZHANG W Y, ZHOU K, *et al.* Environmental Microbiology Reports[J], 2016, 8(2): 218-226.

- [16] LEFEVRE C T, BAZYLINSKI D A. Microbiology and Molecular Biology Reviews[J], 2013, 77(3): 497–526.
- [17] FIRLAR E, OUY M, BOGDANOWICZ A, *et al.* Nanoscale[J], 2019, 11(2): 698–705.
- [18] VAN BAAK C G, VASILIEV I, PALCU D V, *et al.* Frontiers in Earth Science[J], 2016, 4: 60.
- [19] WIEDENHEFT B, MOSOLF J, WILLITS D, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences[J], 2005, 102(30): 10551–10556.
- [20] GILDER S A, WACK M, KAUB L, *et al.* Scientific Reports[J], 2018, 8(1): 11363.
- [21] COCCINI T, CALONI F, RAMIREZ CANDO L J, *et al.* Journal of Applied Toxicology[J], 2017, 37(3): 361–373.
- [22] CASTRO-ALONSO M J, MONTAÑEZ-HERNANDEZ L E, SANCHEZ-MUÑOZ M A, *et al.* Frontiers in Materials[J], 2019, 6: 126.
- [23] COSMIDIS J, BENZERARA K, GUYOT F, *et al.* Frontiers in Earth Science[J], 2015, 3: 84.
- [24] WEI Y Q, Y ZHAO, SHI M Z, *et al.* Bioresource Technology[J], 2018, 247: 190–199.
- [25] MELDRUM F C, SEAR R P. Science[J], 2008, 322(5909): 1802–1803.
- [26] DECHO A W, GUTIERREZ T. Frontiers in Microbiology[J], 2017, 8: 922.
- [27] MAKAROVA A A, GRACHOVA E V, NEUDACHINA V S, *et al.* Scientific Reports[J], 2015, 5: 8710.
- [28] ZAHN D. ChemPhysChem[J], 2015, 16(10): 2069–2075.
- [29] BLONDEAU M, SACHSE M, BOULOGNE C, *et al.* Frontiers in Microbiology[J], 2018, 9: 1768.
- [30] FISHMAN M R, GIGLIO K, FAY D, *et al.* Scientific Reports[J], 2018, 8(1): 10156.
- [31] FARHADI-KHOZANI M. Study of Structures and Crystallization Behavior of Amorphous Calcium Carbonate (ACC) and its Application in Bio-inspired Materials[D]. Konstanz: University of Konstanz, 2017.
- [32] EVANS J S. Materials[J], 2019, 12(4): 581.
- [33] ORANGE F, LALONDE S V, KONHAUSER K O. Astrobiology[J], 2013, 13(2): 163–176.
- [34] BAHRIG L, HICKEY S G, EYCHMÜLLER A. CrystEngComm[J], 2014, 16(40): 9408–9424.
- [35] RAO A, RONCAL-HERRERO T, SCHMID E, *et al.* ACS Central Science[J], 2019, 5(2): 357–364.
- [36] WEINER S, ADDADI L. Annual Review of Materials Research[J], 2011, 41: 21–40.
- [37] RAO A, CÖLFEN H. Journal of Structural Biology[J], 2016, 196(2): 232–243.
- [38] UEBE R, SCHÜLER D. Nature Reviews Microbiology[J], 2016, 14(10): 621–637.
- [39] RAHN-LEE L, KOMEILI A. Frontiers in Microbiology[J], 2013, 4: 352.
- [40] LI J, MENGUY N, GATEL C, *et al.* Journal of the Royal Society Interface[J], 2015, 12(103): 1288.
- [41] de ALENCAR F, NAVONI J A, DO A V. Environmental Science and Pollution Research[J], 2017, 24(20): 16545–16559.
- [42] DAS S, DASH H R, CHAKRABORTY J. Applied Microbiology and Biotechnology[J], 2016, 100(7): 2967–2984.
- [43] NANDA M, KUMAR V, SHARMA D K. Aquatic Toxicology[J], 2019, 212: 1–10.
- [44] CALUGAY R J, AGUILAR A I J, LIWAG J R, *et al.* Philippine Science Letters[J], 2018, 11(suppl.): 13–17.
- [45] ZHANG K, XUE Y, XU H, *et al.* Chemosphere[J], 2019, 224: 272–279.
- [46] MIOT J, RECHAM N, LARCHER D, *et al.* Energy & Environmental Science[J], 2014, 7(1): 451–460.
- [47] LIU J, ZHENG Y, HONG Z, *et al.* Science Advances[J], 2016, 2(9): e1600858.
- [48] PING H, XIE H, XIANG M, *et al.* Chemical Science[J], 2016, 7(10): 6330–6336.
- [49] SEIFAN M, BERENJIAN A. World Journal of Microbiology & Biotechnology[J], 2018, 34(11): 168.
- [50] WANG J, ERSAN Y C, BOON N, *et al.* Applied Microbiology and Biotechnology[J], 2016, 100(7): 2993–3007.
- [51] ALAZHARI M, SHARMA T, HEATH A, *et al.* Construction and Building Materials[J], 2018, 160: 610–619.
- [52] ZHAO D. Translational Cancer Research[J], 2017, 6(S3): S512–S514.
- [53] LI S, LIU H, DENG Y, *et al.* Journal of Biomedical Nanotechnology[J], 2013, 9(7): 1254–1260.
- [54] CHEN C Y, CHEN C F, YI Y, *et al.* Biomedical Microdevices[J], 2016(5): 761–770.
- [55] XIANG Z, YANG X, XU J, *et al.* Biomaterials[J], 2017, 115: 53–64.
- [56] XU J, HU J, LIU L, *et al.* Frontiers in Microbiology[J], 2014, 5: 136.
- [57] CHENG L, KE Y, YU S, *et al.* International Journal of Nanomedicine[J], 2016, 11: 5277.
- [58] MICKOLEIT F, ALTINTOPRAK K, WENZ N L, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2018, 10(44): 37898–37910.
- [59] ZHANG Y, NI Q, XU C, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2019, 11(4): 3654–3665.
- [60] CHANG D, LIM M, GOOS J, *et al.* Frontiers in Pharmacology[J], 2018, 9: 831.
- [61] ALPHANDERY E, CHEBBI I, GUYOT F, *et al.* International Journal of Hyperthermia[J], 2013, 29(8): 801–809.
- [62] ALPHANDÉRY E, HAIDAR D A, SEKSEK O, *et al.* Nanoscale[J], 2018, 10(23): 10918–10933.
- [63] FELFOUL O, MOHAMMADI M, Taherkhani S, *et al.* Nature Nanotechnology[J], 2016, 11(11): 941947.
- [64] WANG S, LIU X, WANG Y, *et al.* Nanoscale[J], 2019, 11(30): 14099–14112.