科学通报 2020 年 第 65 卷 第 6 期: 463 ~ 474
进 展
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

趋磁细菌磁小体合成的相关操纵子和基因

杨一子[1], 何世颖[2], 顾宁[1,3*]

1. 南京医科大学生物医学工程与信息学院, 南京 211166;
2. 江苏省农业科学院农业资源与环境研究所, 南京 210014;
3. 东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210096

* 联系人, E-mail: guning@seu.edu.cn

2019-10-08 收稿, 2019-11-02 修回, 2019-11-04 接受, 2019-11-04 网络版发表
国家自然科学基金(61821002, 51832001)、国家重大研发计划(2017YFA0104302)和国家自然科学基金国际合作项目(61420106012)资助

摘要 趋磁细菌的磁小体合成现象自20世纪发现以来, 一直是微生物研究的热点之一. 各类研究指出多个操纵子及其内部的基因与磁小体合成密切相关. 近些年来, 随着磁小体合成的全过程被细化成3~5个主要步骤, 负责各个步骤顺利进行的基因也逐步被人们发现和认识. 通过各种生物实验和生物信息分析, 研究者不断揭示出这些基因及所在操纵子的具体功能和意义. *mamAB*操纵子及其内部的多个基因在磁小体合成中具有关键作用. 4个小型操纵子包括*mamGFDC*, *mamXY*, *mms6*, *feoAB1*在磁小体的生物矿化中发挥辅助作用. 此外, 研究者还发现了其他一些与磁小体合成相关的新基因和基因组区域, 比如*δ*-变形菌的*mad*基因簇和趋磁硝化螺旋菌的*man*基因. 操纵子和基因的研究为人们探索磁小体合成的主要机制提供了重要信息, 而多位研究者基于这些研究成果提出了各种各样的磁小体合成假定机制模型. 操纵子和基因的研究为今后开发各种纳米生物科技研究工具, 并把趋磁细菌应用于环境修复等领域打下了坚实的基础. 本文以负责磁小体合成的各类操纵子和基因为线索, 较详细地介绍了近年来磁小体合成研究的主要发现和进展.

关键词 趋磁细菌, 磁小体, 操纵子, 基因, 生物合成

趋磁细菌是一类能够进行感磁运动的细菌, 它们能够在细胞内合成膜包被的、单磁畴的Fe_3O_4(磁铁矿)或Fe_3S_4(胶黄铁矿)纳米晶体颗粒, 被称为磁小体[1]. 磁小体有多种形状, 其晶体形状基本分为3种, 包含大致立方体形、细长棱柱形以及牙齿或子弹或箭头形[2]. 趋磁细菌的磁小体合成研究一直受到科学家们的重视. 与人工磁性材料相比, 磁小体具有各种优良的特性, 能够在免疫磁性分离、检测技术和靶向肿瘤治疗等领域中被广泛应用. 磁小体颗粒均一, 有稳定的晶体和磁学性质, 表面有脂膜性质的磁小体膜包裹. 这些特点使磁小体能够作为多种化合物和生物分子的载体, 利用脂膜及其具有的各种基团来连接化合物或锚定蛋白[3]. Lisy等人[4]的研究显示荧光染料耦合的磁小体可同时用于核磁共振成像和近红外荧光成像, 这是由于磁小体在人体内组织特异性高、安全性好, 并且能够作为X射线和核磁共振的造影剂. Nakamura等人[5]采用磁小体-抗体复合物结合免疫荧光技术来检测致病菌, 这种检测利用磁小体膜上有大量氨基和羟基, 易于和抗体偶联的特点来形成磁小体-抗体复合物. 磁小体介导的肿瘤热疗在宫颈癌、软组织肉瘤等的治疗中也取得了一定进展[6], 这主要是因为磁小体能够在外源交变磁场中发热, 从而杀死不耐高温的癌细胞. 人工磁性材料没有被生物膜包被, 在生物活性、磁性质等多方面也比磁小体差, 这种情况使磁小体较人工磁性材料具有诸

引用格式: 杨一子, 何世颖, 顾宁. 趋磁细菌磁小体合成的相关操纵子和基因. 科学通报, 2020, 65: 463–474
Yang Y Z, He S Y, Gu N. The operons and genes related to magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 463–474, doi: 10.1360/TB-2019-0489

© 2019《中国科学》杂志社

多优势. 磁小体在医疗领域还有很多其他的应用, 其光明的前景引起了微生物学、生物磁学、材料学等多领域学者的兴趣.

近些年来, 各种趋磁细菌研究成果不断发表在国内外各类学术期刊上, 而越来越多的研究者把主要关注点逐渐放在了决定磁小体合成的各类要素特别是操纵子和基因上. 目前, 已经发现的磁小体合成相关基因包括*mam*, *mms*, *mad*, *man*, *mam-like*, *lim*, *feoB*, *nap*, *nirS/N*, *norC/B*, *fur*等, 数量较多. 人们发现这些与磁小体合成有关的基因经常成簇排列而组成多个基因转录的功能单位, 即控制磁小体合成的操纵子. 例如, *mamAB*操纵子、*mamGFDC*操纵子、*mamXY*操纵子、*mms6*操纵子、 *feoAB1*操纵子等. 同时, 这些操纵子和其他一些基因还共同组成了一个较为保守的基因组区域, 被称作磁小体岛. 此外, 人们还发现个别磁小体合成相关基因比如*fer5*等并不位于操纵子甚至磁小体岛的区域内. 通过研究分析磁小体合成相关的操纵子、这些操纵子内的基因以及磁小体岛区域内外的其他相关基因, 研究者对磁小体合成过程中各种操纵子和基因发挥的具体作用以及基因间的相互作用有了越来越深入的了解.

研究者们常常根据磁小体合成过程的特点及研究侧重点把整个合成过程拆分成若干个主要步骤. 例如, 2016年Uebe和Schüler[7]把全过程划分为: (1) 磁小体膜通过细胞质膜内陷产生, 形成囊泡样永久性内陷或分离的囊泡; (2) 在膜内陷的前后或者同时, 磁小体蛋白被送到磁小体膜上; (3) 铁被运输至膜内陷处或囊泡中, 而后矿化形成磁铁矿晶体; (4) 一条磁小体链被组装和定位, 以用于细胞分裂过程的磁小体分离活动. 其他多位学者也做出了相似但有所区别的划分[8~12]. 基因作为控制生物性状遗传物质的功能单位和结构单位, 在磁小体合成的过程中发挥了非常重要的作用. 在其合成的各个步骤中, 多种基因的功能确保这些过程得以顺利进行. 因此, 趋磁细菌的研究重点之一就是发现那些对磁小体合成有重要作用的基因和基因组区域. 近十几年来, 随着测序细菌基因组的数量不断增多以及生物实验和生物信息分析方法的不断发展, 各个基因、操纵子以及磁小体岛等基因组区域在磁小体合成中的功能与作用被逐步揭示出来.

1 指导磁小体合成的核心操纵子和基因

在格瑞菲斯瓦尔德磁螺菌(*Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1)基因组中发现的*mamAB*操纵子对磁小体合成有核心作用. 在这个操纵子内, 多达17个*mam*基因紧密排列在一起. 通过比较趋磁细菌的基因组, 人们发现*mamAB*操纵子内的9个基因(即*mamA*, *mamB*, *mamE*, *mamK*, *mamM*, *mamO*, *mamP*, *mamQ*, *mamI*)在所有趋磁细菌的基因组中都存在. 除了这9个基因, *mamL*基因则在所有产生磁铁矿的细菌基因组中也都存在. 这些基因在磁小体生物合成的过程中发挥了重要作用, 使具有由这些基因组成的*mamAB*操纵子的基因组能够保持最基础的生物矿化作用[7]. 2011年操纵子敲除实验证实了*mamAB*操纵子对磁铁矿生物矿化有无可替代的核心作用和意义[13]. 基因和操纵子对磁小体合成的作用和意义具有很大程度的一致性, 即有重要功能的操纵子所包含的多种基因通常也有关键作用. *mamAB*操纵子内部的多个基因也和磁小体的形成密切相关, 这些基因是核心基因. 它们对于磁小体各个结构的产生有重大意义. 破坏这些核心基因的功能, 就会对磁小体的正常合成造成严重影响. 值得注意的是, 虽然影响严重, 这些基因在不同细菌中发挥的作用还有所差别. 在一些细菌中核心基因功能的丢失会导致某些核小体结构的重大异常, 而在另一些细菌中则会使某些结构直接消失. 这使得经过同一基因敲除或基因诱变的不同细菌也具有不同的表型改变.

作为磁小体形成的一个核心基因, *mamB*基因在磁小体生长多个阶段中都具有关键作用. 该基因编码的蛋白MamB在细胞质膜内陷形成磁小体囊泡的过程中有最关键的作用. 根据2010年Murat等人[14]的研究, MamB能“捕获”其他蛋白, 使蛋白之间相互作用, 以诱导囊泡形成[7,14]. 2011年Uebe等人[15]发现, MamB还能介导Fe^{2+}的运输, 使Fe^{2+}离子进入磁小体囊泡. 该基因功能的缺失会导致磁螺菌MSR-1中磁小体膜形态的严重异常, 甚至淡水磁螺菌(*Magnetospirillum magneticum* AMB1)中导致磁小体膜结构消失, 也能阻止MSR-1中磁铁矿的生物矿化过程. *mamM*基因也是核心基因, 而它的情况和*mamB*基因较为相近, 都具有运输Fe^{2+}离子的功能, 也在磁小体囊泡成熟和磁铁矿生物矿化的过程中发挥作用. 2010年以后的多项研究显示在磁螺菌MSR-1和AMB-1中敲除该基因或诱变编码蛋白MamM活性部位, 均可严重破坏磁小体的生物矿化过程[14,15].

核心基因*mamE*在氧化还原电位控制和蛋白质分选过程中有重要功能, 能够调节磁小体囊泡中Fe^{2+}/Fe^{3+}比例, 也能靶向一些蛋白到磁小体膜上, 并使其中一些

蛋白水解[7]. 2010年的研究显示, 在淡水磁螺菌AMB-1中该基因功能丧失可以使蛋白MamA, MamC, MamF, MamI在某些趋磁细菌细胞中定位错误[16]. 2010年Yang等人[17]的基因删除实验也证实, 在MSR-1中*mamE*基因功能缺失会完全破坏磁铁矿的生物矿化. 核心基因*mamO*被认为直接参与氧化铁颗粒的沉淀, 而2010年的基因删除实验结果也显示出在MSR-1中它对磁铁矿晶核形成非常重要, 一旦删除该基因, 则磁铁矿生物矿化完全被消除[17]. 因此, *mamO*基因的功能也很关键. 核心基因*mamQ*编码蛋白的某些结构在2010年被发现和具有感应并稳定膜曲率功能的甲酸结合蛋白17的EFC/BAR结构域相似[14,18]; 而同年在淡水磁螺菌AMB-1中该基因也被发现和磁小体膜的形成紧密相关, 一旦突变就不能形成磁小体膜[14]. 另外, 磁螺菌MSR-1中*mamQ*编码的蛋白也被发现在磁铁矿生物矿化中有作用[7,19].

基因*mamL*只在产生磁铁矿的趋磁细菌中发现, 它对磁小体膜的形成有重要作用, 但这种作用是否属于核心作用尚还存在一定的争议, 因为该基因在磁螺菌MSR-1和AMB-1中作用有一定程度的差别[7,8]. 此外也有学者认为在MSR-1中该基因的真正作用是促进生物矿化和磁小体囊泡成熟[7,8,18]. 目前*mamL*基因是否属于核心基因尚不确定. 同样地, *mamA*基因和*mamK*基因在磁小体合成和维护过程中也发挥了关键作用, 但它们是否属于核心基因的问题也需要更多研究来回答. *mamA*基因编码蛋白上有多个蛋白结合位点, 能够介导蛋白质之间的相互作用, 使*mamA*基因在蛋白质分选和磁小体囊泡活化过程中发挥重要作用. 因此, 2018年Taoka等人[20]认为*mamA*基因可能也是核心基因. *mamK*基因通过编码一种与肌动蛋白类似的蛋白MamK, 从而具有组装和定位磁小体链的功能. 蛋白MamK能够和分子伙伴MamJ相互作用, 使磁小体附着在MamK聚合而形成的丝状体上, 从而移动磁小体[7,20]. 然而, 磁小体链形成机制还没有得到完全揭示, 2016年Uebe和Schüler[7]认为可能还有其他关键性的决定基因. 只有识别出这些基因后, 人们才能判断*mamK*基因是否属于核心基因. 基因*mamI*也曾被视为核心基因[14], 但2014年Lohsse等人[18]的基因突变研究显示, 该基因突变后仍能在MSR-1细胞内形成由非磁性氧化铁赤铁矿组成的纳米颗粒, 因此*mamI*基因实际上并不是磁小体合成的核心基因. 出现这些情况, 说明随着磁小体合成研究的不断深入, 核心基因的成员也会有相应的调整和改变.

把各个核心基因编码的蛋白质序列递交给InterPro数据库进行功能注释[21], 发现这些蛋白质序列中的大部分成员, 包括MamB, MamM, MamE, MamO, MamQ及MamA, 都检测出其所属的同源超家族. 该结果显示出这些核心基因与其他基因在进化中的关系, 其中MamB和MamM还甚至具有完全相同的结构域(即CDF C端胞质结构域). 人们可以利用这些基因的同源关系, 开展基于同源重组机制的基因替代、基因修复等基因组编辑研究, 获得具有优良特性的趋磁细菌菌种, 从而高效、广泛地开展磁性纳米颗粒的生产活动.

含有多个核心基因的*mamAB*操纵子对磁小体合成非常重要, 其核心作用除了在磁螺菌MSR-1和AMB-1中有展现, 在更多种类趋磁细菌的基因组中也有显现. 趋磁脱硫杆菌暂定种(*Candidatus* Desulfamplus magnetomortis BW-1)基因组中就同时存在*mamAB-like*和*mamAB-like**两个操纵子. 2013年Lefevre等人[22]的比较基因组学研究显示出, 它们与磁螺菌基因组的*mamAB*操纵子相比较, 在基因顺序上有差别却共享绝大多数基因成员, 而这两个操纵子也被推测分别在该细菌的磁铁矿和胶黄铁矿磁小体的形成过程中发挥了重要作用.

目前, 各种基因组学研究的综合成果显示, *mamAB*操纵子主要涉及铁离子运输、磁小体膜产生、磁铁矿颗粒结晶化以及磁小体链的组织和细胞内定位[23]. 这些分子机制对磁小体的产生是必不可少的条件, 它们普遍存在于各类磁小体形成的过程中.

2 磁小体合成相关的非核心操纵子和基因

除了*mamAB*操纵子, 研究者还在趋磁细菌磁小体岛中发现了其他一些的操纵子, 例如在磁螺菌MSR-1中发现的另外4个小型操纵子(即*mamGFDC*, *mamXY*, *mms6*, *feoAB1*), 它们被证明在矿化过程中发挥了非核心的辅助性作用[13,24~26]. 同时, 人们在别的趋磁细菌磁小体岛中也发现了额外的操纵子, 例如淡水磁螺菌AMB-1中的*limJOE*操纵子[14,16,27]. 这些小型操纵子在磁小体合成中都扮演了非核心的角色, 也就是说它们和细菌保持最基础的生物矿化作用没有直接的关系. 值得注意的是, 尽管是辅助性角色, *mamGFDC*操纵子和*mms6*操纵子却只在α-变形菌中被发现, 并可能在磁小体膜的内陷过程以及立方八面体和细长棱柱形状的磁铁矿颗粒的生长过程中发挥重要功能[7,19]. 2016年Raschdorf等人[19]的研究显示出具有非核心功能的操纵

子在磁小体生长过程中扮演的角色不可以被*mamAB*操纵子完全取代. 实际上, 这些较小的操纵子主要负责晶体形态和合适大小的形成.

与*mamAB*操纵子相类似, 非核心操纵子中也存在多个紧密连锁的基因, 例如*mms48*, *mms36*以及*mamX*等. 这些基因是具有非核心功能的辅助性基因, 它们对磁小体的正常合成也有较为重要的影响. 然而, 非核心操纵子基因的来源十分广泛, 在核心的*mamAB*操纵子中也有一部分基因是非核心基因, 比如*mamJ*和*mamP*. 各个操纵子中的非核心基因数量较多, 不同基因的功能也有显著的差异. *mamY*基因在磁小体膜内陷成囊泡的过程中发挥作用. 然而, 2010~2011年的两项研究显示, 在磁螺菌MSR-1或AMB-1中删除该基因对磁小体膜生成的影响较弱[7,13,28]. *mamJ*基因编码的蛋白在组装磁小体链的过程中发挥作用. 在磁螺菌MSR-1细胞中删除该基因, 显示对磁小体链的影响较小, 显著弱于删除*mamK*基因造成的影响[7]. 另外, 2011年Draper等人[27]的基因删除实验还显示, *mamJ*基因和它的旁系同源基因*limJ*在淡水磁螺菌AMB-1中发挥着冗余功能, 彼此之间相互补偿. 非核心操纵子基因*mamH*和*mamZ*都在运输Fe^{3+}至磁小体内部的过程中有重要功能, 而同时删除这两个基因将会导致磁螺菌MSR-1的磁铁矿生物矿化量显著降低[24]. 2013年Raschdorf等人[24]的基因删除实验也显示这两个基因的铁离子运输功能是相互补偿的冗余功能[7]. 此外, *mamZ*基因的编码蛋白还具有与铁还原酶相似的结构域. 根据Raschdorf等人[24]的同一研究成果, 在磁螺菌MSR-1中该蛋白能够控制生物矿化过程中的氧化还原电位[7].

操纵子中的非核心基因*mamP*, *mamT*, *mamX*和核心基因*mamE*的编码蛋白都具有包含2个或3个保守的CXXCH *c*型细胞色素haem结合的肽链基序, 被称为“磁架构”结构域. 人们推测该结构域有结合和氧化铁离子的功能[29]. 事实上, 这3个基因都可以调节磁小体内Fe^{2+}/Fe^{3+}比例, 从而确保生物矿化作用顺利产生出磁铁矿[7]. 2003~2016年的多次基因突变实验显示, 在磁螺菌MSR-1中这3个基因的功能受损通常使磁铁矿晶体的体积变小、数量变少, 并伴随生成若干个结晶不良的非磁性氧化铁颗粒[7,14,24,30].

操纵子中的多个非核心基因都在磁铁矿晶体形成的过程中发挥了作用, 其中一些基因使晶体体积变大, 而另一些基因则负向调节晶体体积. 2011~2014年的几个研究揭示出基因*mms6*, *mamD*的编码蛋白经过蛋白质水解作用使其残余的酸性羧基末端附着在磁铁矿上, 进而在磁铁矿表面形成了稳定的蛋白质之间的相互作用[31~35]. 2014年Kashyap等人[32]的研究还显示, 基因*mamC*和*mms6*的编码蛋白在体外实验中能和铁离子结合. 这些基因都可以正向调节磁铁矿晶体的成长. 具有相似功能的基因还有*mamF*, *mamS*, *mamR*, *mamN*以及*mmsF*等. 相反地, 另两个基因, *mms36*和*mms48*, 则负向调控晶体的体积[7]. 根据2016年Uebe和Schüler[7]提供的图片, 在磁螺菌MSR-1中这两个基因各自失效的情况下, 磁铁矿晶体分别比正常细胞的晶体大10%和30%. 非核心基因中一些成员的功能和作用在现有研究中尚未得到揭示, 例如基因*mamU*及*mamV*. 目前研究者仅仅发现当这些基因被删除后, 磁小体合成没有受到影响或受到很轻微的影响[7,8].

除了以上这些基因, 操纵子中其他的非核心基因例如多种趋磁细菌中共有的*feoB1*, *feoB2*, *ftsZm*, 淡水磁螺菌AMB-1特有的*limO*, *limE*, *limJ*等也都在磁小体合成中发挥了功能[7,8]. 这些基因在磁小体合成的过程中都扮演辅助性角色, 但它们对合成的影响程度却有明显的差异. 这些基因的功能和意义值得进一步研究和揭示.

为了获取操纵子中非核心基因编码蛋白的序列特征, 我们将其中一些蛋白序列递交给InterPro分析, 结果显示, 与磁小体生物矿化过程直接有关的蛋白序列大都具有明显的细胞质或非细胞质特征区域. 大多数蛋白序列具有很长的一段非细胞质特征的区域, 例如MamP, MamD, Mms5, Mms6, Mms36等. 相反地, 也有一些蛋白序列具有较长的细胞质特征的区域, 比如Mms48和MamC. 这些蛋白需要和磁小体晶体结合以发挥功能和作用, 因此在趋磁细菌细胞中其所处的位置就非常重要. 通过分析这些蛋白非细胞质特征的序列区域, 人们应该能够找到与磁小体磁性和形状相关的氨基酸序列模式, 从机制上揭示不同磁性和形状的磁小体产生的根本原因. 这对生产不同形状和磁性的纳米磁性材料有重要意义.

3 磁小体合成相关的其他基因组区域和基因

如上文所述, 研究者发现趋磁细菌基因组内除了有指导磁小体合成的操纵子外, 还具有一个磁小体岛的基因组区域; 而上文所介绍的各个操纵子诸如*mamAB*或*mamGFDC*等都位于磁小体岛的区域内部, 在这些操纵子内部人们发现了约30个不同基因, 也就是上

面介绍的核心操纵子基因及非核心操纵子基因. 然而除了这些操纵子基因之外, 还有一些基因也和磁小体合成相关, 但却不位于磁小体合成相关的操纵子内. 这些基因中的绝大部分仍处于磁小体岛的基因组区域里, 甚至还有个别基因例如淡水磁螺菌AMB-1的*mms16*基因处在磁小体岛的范围之外. 这些基因都属于非核心基因, 在各类磁小体合成的过程中发挥了各种各样的功能. 在淡水磁螺菌AMB-1中发现了一个额外的磁小体小岛, 包含有*mamE*, *mamJ*, *mamK*等7个基因的旁系同源基因(即*mamK-like*, *mamD-like*, *mamF-like*, *mamJ-like*, *mamE-like*, *mamL-like*, *mamQ-like*)[36], 它们可能在磁小体合成的过程中发挥着和这些*mam*基因相似的非核心辅助性功能. 然而这个磁小体小岛并不在AMB-1的磁小体岛区域内. 另外, 在一些较新测序的趋磁细菌种类中, 人们又发现了一些新颖的基因组区域, 例如δ-变形菌(the Class *Deltaproteobacteria*)基因组中的多个*mad*基因簇, 以及趋磁硝化螺旋菌(the Phylum *Nitrospirae*)基因组中包含*mam*基因、*mad*基因及*man*基因的一个磁小体岛, 它们被推测在子弹形状的磁小体(磁铁矿或胶黄铁矿的磁小体)的生长过程中有特定的作用[22,37]. 位于这些区域的*mad*基因和*man*基因是否属于操纵子基因, 还不完全确定. *mad*基因被认为可能包含在*mamAB-like*和*mamAB-like**两个操纵子中[22], 而目前我们尚未获得*man*基因是否属于趋磁硝化螺旋菌的*mamAB-like*操纵子的明确信息[37]. 这两类基因暂且归于“磁小体合成相关的其他基因”一类.

磁螺菌的非操纵子基因*mms5*和上文介绍的操纵子基因*mms6*, *mamD*功能相似, 利用其编码蛋白残余的酸性羧基末端附着在磁铁矿上, 进而促进磁铁矿晶体增大[31~35]. 在淡水磁螺菌AMB-1中发现的*mms16*基因能够编码具有GTP酶活性的蛋白Mms16, 而以往研究成果显示该蛋白的酶活性对真核细胞中囊泡的形成很重要[38~40]. 研究认为蛋白Mms16能够与细胞质膜结合, 有助于细胞质膜的内陷[8]. 多个具有铁离子运输或氧化还原电位控制功能的基因, 包括多种趋磁细菌中共有的基因*nap*, *nirS/N*, *norC/B*, *fur*, *irrB*, *fnr*, *magA*和磁螺菌MSR-1中的基因*fer5*, *fer6*, 以及淡水磁螺菌AMB-1特有的基因*AOR*等并不位于磁小体合成的相关操纵子内部, 甚至也不处在磁小体岛的区域内. 然而, 正是这些基因的共同作用, 磁小体内铁的转运和氧化还原电位控制才得以正常顺利地进行. 当然, 除了这些基因外, 具有其他功能的一些磁小体合成相关基因, 例如*mtxA*, *mpsA*等, 也不处于磁小体合成的操纵子或磁小体岛的区域内部, 它们或具有信号肽功能或具有脂代谢的功能, 也都在磁小体合成的过程中发挥了各自的作用[7,8].

作为新发现的基因, *mad*基因和*man*基因属于非核心基因. 多个*mad*基因在δ-变形菌、硝化螺旋菌、杂食菌等趋磁细菌的基因组中存在[41]. 根据2013年Lefevre等人[22]的研究, *Desulfamplus magnetomortis*暂定种中的*mad*基因分布在3个基因簇中, 其中一部分*mad*基因与磁铁矿磁小体的产生有关, 而另一部分*mad*基因对胶黄铁矿磁小体的形成有重要作用, 还有一部分*mad*基因则与任何生物矿化过程都无关, 仅仅是普遍存在于*δ*-变形菌中. 目前人们并不完全清楚*mad*基因的功能, 因为大部分的*mad*基因序列和已知功能的基因序列并不相似. 然而, 个别*mad*基因, 比如*mad17*或者*mad28*, 展现出与其他基因序列的相似性, 故分别被认为与铁离子运输、磁小体链的定位分离有关[42]. 2014年Lin等人[37]发现多个*man*基因在趋磁硝化螺旋菌的基因组中存在. 这些基因和*mam*基因、*mad*基因在基因组中的位置相互临近. 其中一些基因成员例如*man5*和*man6*, 能够编码含有染色体分离蛋白smc结构域的蛋白质序列, 它们可能与磁小体合成的某些特殊过程以及磁小体链的排列和分离有关; 而另一些成员例如*man1*基因, 编码的蛋白质和*mad11*编码产物有较低的相似性, 推测这些基因能够调控子弹形状磁小体的产生. 目前, 尽管人们获得了一些*man*基因的功能信息, 但是更多*man*基因的具体功能尚未得到揭示.

随着研究的不断进展, 趋磁细菌的范围变得越来越大, 而一些新的细菌类群, 例如匿杆菌(the Candidate Phylum Latescibacteria)、*γ*-变形菌(the Class *Gammaproteobacteria*)、多细胞原核生物(Magnetotactic multicellular prokaryotes)等也被逐渐囊括进来[43]. 可以预计, 全新的磁小体合成相关基因还将不断被发现.

4 磁小体合成的模型

磁小体合成的操纵子和基因研究显示, 磁小体合成的整个过程是一个多步骤多基因协同合作的生物合成流程, 需要涉及40种以上的不同基因[7]. 磁小体合成的复杂特点使人们迫切需要一个理论来阐明磁小体合成的各个机制和流程, 而这些理论就是本文所介绍的磁小体合成的模型. 由于某些机制涉及基因的种类和功能尚未得到完全揭示, 目前尚不能获得非常完整清晰的机制描述. 现在人们对该流程所涉机制的理解还

停留在假定阶段. 尽管如此, 很多重要信息已经可以从假定机制的描述中获得. 2018年Arakaki等人[8]提供了一个较为全面的磁小体合成的假定机制模型(图1). 根据该模型, 这个流程由以下4个步骤组成: 细胞质膜内陷(囊泡形成)、磁小体链形成、磁小体内铁的转运和氧化还原电位控制、磁铁矿结晶以及形态调节(晶体形成)[8]. 这个描述与先前其他研究者对磁小体合成过程的拆分大致一致, 但它给淡水磁螺菌AMB-1中磁小体合成的每一个步骤都提供了较全面的基因汇总. 实际上, 最近十几年来多位学者例如美国的Komeili[9]、加拿大的Goldhawk等人[10]、中国的Yan等人[11]、以色列的Barber-Zucker等人[12]都曾提出磁小体合成的假定模型. 一般来说, 这些模型都会包括细胞质膜内陷和蛋白质分选、磁小体链形成、铁离子吸收和生物矿化及晶体成熟三大组成部分. 然而, 不同的学者对这三部分研究的侧重点并不相同. 其中, 有些学者高度重视蛋白质分选过程, 将该部分依照MamE蛋白扮演的不同角色进一步分成两个子部分[9,44]. 相对地, 另一些学者则十分关注生物矿化部分, 将这一部分细分成铁离子摄取及生物矿化起始、氧化还原电位控制、晶体大小和尺寸控制等几部分[8,12,45]. 除了研究侧重点的差异外, 不同的磁小体合成模型所针对的趋磁细菌种类也有差别, 而磁小体合成的具体细节在不同趋磁细菌中确实存在差异. 另外, 学者们对磁小体合成过程中一些尚未完全揭示的机制也有不同的观点. 这些因素都共同导致了不同学者推测的磁小体合成假定模型存在一定程度的区别. 尽管如此, 2018年的Arakaki模型对人们了解磁小体合成还是很有帮助的. 因为它是基于模式趋磁细菌AMB-1建立的, 而该模型所描述的磁小体合成步骤及相关基因很有代表性. 这有助于从整体上理解和掌握趋磁细菌磁小体合成的完整过程.

根据Arakaki等人[8]的研究, 磁小体生物合成的一个关键步骤是诱导细胞质膜形成磁小体膜. 区隔开来的纳米级空间才是专门调控铁离子浓度和氧化还原电位控制的合适场所, 只有在这些纳米级空间中磁铁矿晶体才得以合成. 将相对扁平的细胞质膜转化成高度弯曲的磁小体膜并不是一件容易的事情, 而随后的囊泡转运和融合更是需要消耗能量以使某些分子构象发生改变来加以调控. 因此, 较多数量的基因需要在磁小体膜形成的过程中发挥作用. 其中有些基因例如*mms16*编码的蛋白具有GTP水解酶活性[38,39], 而另一些基因例如*mamA*编码的蛋白则为磁小体膜形成搭建了一个“脚手架”以确保膜结构的改造顺利完成[46,47]. 更有趣的是, 一些基因的编码蛋白可能直接和磷脂表面相互作用, 既可能和脂分子结合, 也可能形成脂质体微管结构[28]. 这些基因包括*mamI*, *mamL*, *mamY*等. 它们在控制细胞质膜收缩变形弯曲和磁小体膜大小的方面有重要作用[8].

遗憾的是, 磁小体链形成的机制尚未完全清楚, 目前已知两个基因*mamK*, *mamJ*能够控制链结构的出现.

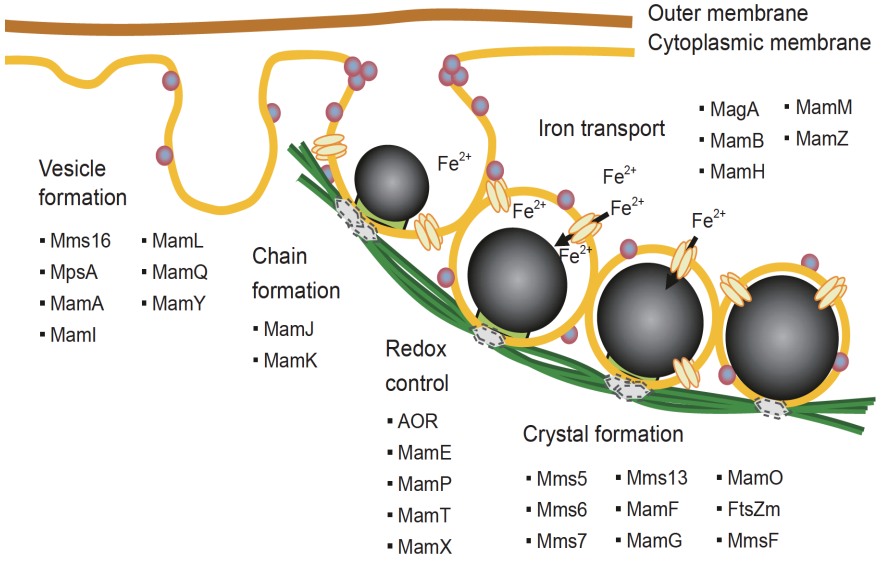


图 1 (网络版彩色)淡水磁螺菌中磁小体形成假定机制示意图
Figure 1 (Color online) Schematic illustration of hypothesized mechanism of magnetosome formation in AMB-1

基因*mamK*的编码蛋白可以形成较长的丝状体[48], 而基因*mamJ*的编码蛋白使磁小体和丝状结构连在一起[49]. 然而, 要想完全了解磁小体链从无到有、从短链到长链的完整过程, 人们还需要获得更多基因信息[7]. 研究者需要在趋磁细菌的基因组中寻找其他与磁小体链形成相关的未知基因, 并通过基因敲除等方法来研究未知基因的功能和作用. 人们还需要比较不同趋磁细菌磁小体链形成的全过程, 以找到其中共同和特有的过程, 并推测各个相关基因在这些过程中发挥的具体作用.

另外, 磁小体内铁离子的运输和氧化还原电位控制对纳米晶体的生成很重要. 在磁小体合成的过程中, 细胞中存在铁离子摄取系统, 以使铁从细胞外运输至胞内, 再进一步运至磁小体内[8]. 一些基因的编码蛋白, 比如淡水磁螺菌AMB-1的*magA*基因、磁螺菌MSR-1的*feoB1*基因和*feoB2*基因以及各种趋磁细菌都有的*mamM*基因和*mamB*基因, 就具有这样的运输功能. 甚至其中一些基因的铁离子运输功能, 还不仅仅局限于磁小体内部区域, 而是在整个细胞内都起作用[7]. 磁铁矿(Fe_3O_4)由2个Fe^{3+}和1个Fe^{2+}组成. 通常细胞内摄取到铁离子较多为Fe^{2+}离子[8]. 这些离子需要以一定比例转化成Fe^{3+}离子, 才能生成磁铁矿纳米颗粒. 当然, 某些情况下也需要将Fe^{3+}离子还原成Fe^{2+}离子[7]. 趋磁细菌基因组中多个基因具有控制氧化还原电位的功能, 例如*AOR*基因具有“磁架构”结构域的基因*mamP*, *mamT*, *mamX*, *mamE*, 以及*nap*, *ftsZm*等. 个别基因例如*mamZ*基因, 甚至还具有转运Fe^{3+}离子的同时将其还原成Fe^{3+}离子的双重功能[24]. 这显示磁铁矿的产生需要多种基因的精确控制才能实现. 基因删除或突变的实验显示这些基因的功能受损对磁铁矿晶体的形态、数量及大小等会造成严重影响[7]. 发生在“磁架构”结构域中的突变(在*mamP*等基因中)甚至会导致无磁性矿物晶体的出现[7,30]. 这些情况都显示出铁离子运输和氧化还原电位控制系统的重要性.

有趣的是, 参与磁铁矿结晶和形态调控的基因数量较多, 一般多于涉及其他步骤的基因数量. 其中一系列*mms*基因在这个过程中发挥了较大的作用. 它们编码的蛋白在生物矿物内部或接近矿物表面的地方发挥作用[8]. 2003年在淡水磁螺菌AMB-1中的基因删除实验证实Mms蛋白能够控制晶体的生长及其表面结构的几何形状, 而不同的*mms*基因在功能上也有差别[8,31]. 如果趋磁细菌基因组中没有*mms*基因, 那么细胞内会形成子弹型或者多形型的磁铁矿晶体[50]. 同时, 其他一些基因, 例如*mamF*, *mamG*, *mamN*, *mamS*以及*mamR*等, 也能够参与磁铁矿结晶和形状的调控过程[7]. 总体来看, 趋磁细菌似乎利用一组*mms*基因的编码蛋白和其他一些基因的编码蛋白来使磁性纳米颗粒具有独特的形状、大小及性质.

趋磁细菌合成磁小体生理意义的假说, 在2007年由姜伟等人[51]提出来. 该假说认为在低氧环境下, Fe^{3+}成为了细胞呼吸的最终电子受体, 被跨膜还原成Fe^{2+}以产生能量. 然而, 大量Fe^{2+}在细胞内是有毒害作用. 为了避免这些毒害作用, 细菌选择了将Fe^{2+}在细胞膜内表面转化成Fe_3O_4并包裹起来, 从而将其与细胞内环境隔离开来. 这个假说得到了各种证据的支持, 并且被林巍等人[52]所认同和发展, 从而帮助人们更深层次更多角度地认识磁小体的合成. 2018年, 林巍和潘永信[53]还通过分析最新的单细胞基因组和宏基因组测序数据, 发现属于浮霉菌门(the Phylum *Planctomycetes*)和匿杆菌门(the Candidate Phylum *Latescibacteria*)的微生物基因组中存在Fe_3S_4(胶黄铁矿)趋磁细菌特有的基因簇, 显示这两类细菌很可能是合成Fe_3S_4的趋磁细菌新类群. 不过来自宏基因组分析的磁小体合成相关基因很复杂, 其各自的功能也没有试验验证. 此外, 近些年国内学者还通过分析16S rRNA基因测算出特定水域的趋磁杆菌多样性, 例如青岛太平湾潮间带[54]、三亚天涯海角潮间带[55]、深海环境[56]等. 上面介绍的研究仅仅是近些年国内趋磁细菌研究的很小一部分, 还有各个涉及医疗应用和工业生产的研究在本文中并未介绍. 整体来看, 进入21世纪以来, 趋磁细菌研究在国内发展迅速, 在趋磁细菌演化历程、新种类趋磁细菌的发现、趋磁细菌的生态分布、医疗应用、工业生产等多个方面得到了很多创新性成果. 这些成果中的一部分具有较强的代表性, 例如, Lin等人[52]在生物感磁行为的起源和演化领域取得的最新进展等, 在国际学术界产生了一定的影响. 当前, 国内的趋磁细菌研究已经进入蓬勃发展的新阶段.

5 未来展望

目前, 操纵子和基因的生物实验和生物信息分析已经成为磁小体合成研究的主要方法. 随着研究的不断推进, 人们已经知晓多个对磁小体合成起重要作用的操纵子和基因. 可以预计, 新的相关基因也将会被识别和了解, 而人们对已知基因功能和意义的理解也会

逐步加深加强. 磁小体合成所涉及的多种机制, 例如弯曲率不同的膜结构的形成、蛋白质诱导的形态形状改变以及优良的生物相容性等, 能够用于设计开发各类应用于纳米生物科技研究的工具. 另外, 趋磁细菌摄取金属产生金属矿的现象和生物学机制在环境修复等领域也有良好的应用前景及发展潜力, 因为其中一些细菌能够靶向有毒物质并将其转化为无毒物质. 使用毒性耐受的细菌来治理和恢复重金属或微量放射性核素污染的生态环境将会是一个很好的方法. 整体来看, 磁小体合成的基因和操纵子研究具有良好的发展趋势和应用潜力.

磁小体合成的机制研究还存在一些问题, 需要得到进一步解决. 人们还没有完全理解磁小体囊泡的形成过程, 也不完全清楚磁小体链排列所涉及的全部基因. 同时, 人们也不明白生物矿化过程中单个磁性颗粒产生的具体机制. 磁小体合成的操纵子和基因的深入研究对揭示这些机制意义重大. 一个值得关注的方向是磁小体合成相关基因和操纵子的进化研究. 只有把特定基因和操纵子放在生物进化历史的舞台上, 并将它们和其他基因组成员相比较, 才能发现这些基因和操纵子的真实来源及其在磁小体合成过程中扮演的实际角色. 国内学者在磁小体进化研究领域做出了表率. 他们把趋磁细菌的比较基因组研究、宏基因组研究、分子进化分析、多样性及地理分布研究等推向了新的高度. 可以预计, 最新的生物信息和生物技术分析方法, 例如微生物单细胞多组学分析、细菌基因组第三代测序分析以及新的基因组编辑技术INTEGRATE等, 也将会逐步应用在趋磁细菌的各类研究中, 而更多的操纵子和基因的功能将会得到试验验证. 这将有力地推动磁小体合成的相关基因和操纵子研究的发展, 帮助人们理解磁小体合成的各种机制. 最终, 这些研究成果将会转化为优质磁性纳米颗粒的生产力, 服务于纳米颗粒的生物、医学和工业应用.

客观上, 由于趋磁细菌的生长对于氧化还原电势的要求较高, 目前能进行纯培养的趋磁细菌还是少数. 在所有已经报道的趋磁细菌中, 磁螺菌MSR-1、淡水磁螺菌AMB-1和磁螺菌*Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1是目前最容易进行培养的3种趋磁螺菌[57]. 人们以此三株菌为材料, 通过基因工程技术进行改造, 优化磁小体制备, 有望获得高产且纯度、大小、晶型可控的磁小体产品. 未来可以开展以下工作: (1) 趋磁细菌的基因组不稳定, 控制磁小体合成的基因岛容易丢失或重组. 可以通过构建缺陷型菌株[58,59], 使其磁小体合成的遗传基因变得更加稳定, 或许能获得更高的磁小体产量; (2) 趋磁细菌培养过程中产生的一些有害代谢产物, 会影响细胞的生长. 通过基因工程的方法阻断或者改造这些代谢物的代谢途径[60], 进而保证磁小体的顺利合成; (3) 磁小体基因岛外的一些基因可以通过控制铁的吸收、转运等过程而影响磁小体的合成[61]. 通过对此类基因的调控来实现对铁离子的吸收和存储的控制, 从而控制细胞铁的含量和磁小体的产量; (4) 通过将功能性分子直接表达在磁小体的表面, 再进行发酵扩大培养趋磁细菌[62], 这样可以直接获得功能化的磁性纳米颗粒. 此外, 还可以通过将磁小体基因簇转入其他细菌如大肠杆菌(*Escherichia coli*)、深红红螺菌(*Rhodospirillum rubrum*)等易培养的常见模式微生物中来开发异源合成磁小体的技术.

6 结语

趋磁细菌磁小体合成的奥秘在全球科研工作者的努力下逐步被揭示. 现有研究发现已经为人们认识该合成的具体过程搭建了主体框架并提供了许多重要信息. 多组基因负责调控从细胞质膜内陷开始, 经由铁离子运输、氧化还原电位控制、晶体形成及成熟、直到磁小体链形成的整个磁小体合成的全过程. 操纵子*mamAB*及其内部的核心基因对磁小体的合成有重大意义, 而其他小型操纵子, 例如操纵子*mamGFDC*, *mamXY*及*feoAB1*等, 也在该过程中发挥了辅助性但却不可替代的功能. 除了这些操纵子和基因之外, 其他相关基因和基因组区域也在磁小体合成的过程中扮演各种各样的角色. 可以预计, 今后的磁小体合成研究会进一步加深加强相关操纵子和各种基因的探索, 在更大的范围中搜索未知的基因, 并在更深的层面揭示操纵子和基因的功能和意义. 最终, 一幅完整清楚的磁小体合成流程图必将彻底呈现在趋磁细菌研究人员的面前. 这些研究将有力推动磁性纳米颗粒的批量生产.

参考文献

1 Bazylinski D A. Synthesis of the bacterialmagnetosome: The making of a magnetic personality. Int Microbiol, 1999, 2: 71−80
2 Bazylinski D A, Frankel R B. Magnetosome formation in prokaryotes. Nat Rev Microbiol, 2004, 2: 217–230

3 Tang J T. Magnetic Medical Materials (in Chinese). Beijing: Tsinghua University Press, 2012 [唐劲天. 磁性医药材料. 北京: 清华大学出版社, 2012]
4 Lisy M R, Hartung A, Lang C, et al. Fluorescent bacterial magnetic nanoparticles as bimodal contrast agents. Invest Rad, 2007, 42: 235–241
5 Nakamura N, Burgess J G, Yagiuda K, et al. Detection and removal of *Escherichia coli* using fluorescein isothiocyanate conjugated monoclonal antibody immobilized on bacterial magnetic particles. Anal Chem, 1993, 65: 2036–2039
6 Gao Z L, Gu Y X, Zhao F, et al. Progress in the study of magnetosome (in Chinese). Chin Agric Sci Bull, 2011, 27: 8−12 [高宗良, 谷元兴, 赵峰, 等. 磁小体研究进展. 中国农学通报, 2011, 27: 8−12]
7 Uebe R, Schüler D. Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. Nat Rev Microbiol, 2016, 14: 621–637
8 Arakaki A, Tanaka M, Matsunaga T. Molecular mechanism of magnetic crystal formation in magnetotactic bacteria. In: Biological Magnetic Materials and Applications. Singapore: Springer, 2018. 23−51
9 Komeili A. Molecular mechanisms of compartmentalization and biomineralization in magnetotactic bacteria. FEMS Microbiol Rev, 2012, 36: 232–255
10 Goldhawk D E, Rohani R, Sengupta A, et al. Using the magnetosome to model effective gene-based contrast for magnetic resonance imaging. WIREs Nanomed Nanobiotechnol, 2012, 4: 378–388
11 Yan L, Da H, Zhang S, et al. Bacterial magnetosome and its potential application. Microbiol Res, 2017, 203: 19–28
12 Barber-Zucker S, Keren-Khadmy N, Zarivach R. From invagination to navigation: The story of magnetosome-associated proteins in magnetotactic bacteria. Protein Sci, 2016, 25: 338–351
13 Lohsse A, Ullrich S, Katzmann E, et al. Functional analysis of the magnetosome island in *Magnetospirillum gryphiswaldense*: The mamAB operon is sufficient for magnetite biomineralization. PLoS One, 2011, 6: e25561
14 Murat D, Quinlan A, Vali H, et al. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 5593–5598
15 Uebe R, Junge K, Henn V, et al. The cation diffusion facilitator proteins mamb and mamm of *Magnetospirillum gryphiswaldense* have distinct and complex functions, and are involved in magnetite biomineralization and magnetosome membrane assembly. Mol microbiol, 2011, 82: 818–835
16 Quinlan A, Murat D, Vali H, et al. The htra/degp family protease mame is a bifunctional protein with roles in magnetosome protein localization and magnetite biomineralization. Mol Microbiol, 2011, 80: 1075–1087
17 Yang W, Li R, Peng T, et al. *MamO* and *mamE* genes are essential for magnetosome crystal biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1. Res Microbiol, 2010, 161: 701–705
18 Lohsse A, Borg S, Raschdorf O, et al. Genetic dissection of the *mamAB* and *mms6* operons reveals a gene set essential for magnetosome biogenesis in *Magnetospirillum gryphiswaldens*e. J Bacteriol, 2014, 196: 2658–2669
19 Raschdorf O, Forstner Y, Kolinko I, et al. Genetic and ultrastructural analysis reveals the key players and initial steps of bacterial magnetosome membrane biogenesis. PLoS Genet, 2016, 12: e1006101
20 Taoka A, Fukumori Y. Structure and function of aligned magnetic crystals in magnetotactic bacteria. In: Matsunaga T, Tanaka T, Kisailus D, eds. Biological Magnetic Materials and Applications. Singapore: Springer, 2018. 3−22
21 Mitchell A L, Attwood T K, Babbitt P C, et al. Interpro in 2019: Improving coverage, classification and access to protein sequence annotations. Nucl Acid Res, 2019, 47: D351–D360
22 Lefevre C T, Trubitsyn D, Abreu F, et al. Comparative genomic analysis of magnetotactic bacteria from the deltaproteobacteria provides new insights into magnetite and greigite magnetosome genes required for magnetotaxis. Environ Microbiol, 2013, 15: 2712−2735
23 Kerans F F A, Lungaro L, Azfer A, et al. The potential of intrinsically magnetic mesenchymal stem cells for tissue engineering. Int J Mol Sci, 2018, 19: 3159
24 Raschdorf O, Müller F D, Pósfai M, et al. The magnetosome proteins MamX, MamZ and MamH are involved in redox control of magnetite biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. Mol Microbiol, 2013, 89: 872–886
25 Rong C, Zhang C, Zhang Y, et al. FeoB2 functions in magnetosome formation and oxidative stress protection in *Magnetospirillum gryphiswaldense* strain MSR-1. J Bacteriol, 2012, 194: 3972–3976
26 Scheffel A, Gärdes A, Grünberg 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 Bacteriol, 2008, 190: 377–386
27 Draper O, Byrne M E, Li Z, et al. MamK, a bacterial actin, forms dynamic filaments *in vivo* that are regulated by the acidic proteins MamJ and LimJ. Mol Microbiol, 2011, 82: 342–354
28 Tanaka M, Arakaki A, Matsunaga T. Identification and functional characterization of liposome tubulation protein from magnetotactic bacteria. Mol Microbiol, 2010, 76: 480–488
29 Siponen M I, Legrand P, Widdrat M, et al. Structural insight into magnetochrome-mediated magnetite biomineralization. Nature, 2013, 502: 681–684

30 Jones S R, Wilson T D, Brown M E, et al. Genetic and biochemical investigations of the role of MamP in redox control of iron biomineralization in *Magnetospirillum magneticum*. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112: 3904–3909

31 Arakaki A, Webb J, Matsunaga T. A novel protein tightly bound to bacterial magnetic particles in *Magnetospirillum magneticum* strain AMB-1. J Biol Chem, 2003, 278: 8745–8750

32 Kashyap S, Woehl T, Valverde-Tercedor C, et al. Visualization of iron-binding micelles in acidic recombinant biomineralization protein, MamC. J Nanomater, 2014, 2014: 1–7

33 Valverde-Tercedor C, Abadía-Molina F, Martinez-Bueno M, et al. Subcellular localization of the magnetosome protein MamC in the marine magnetotactic bacterium *Magnetococcus marinus* strain MC-1 using immunoelectron microscopy. Arch Microbiol, 2014, 196: 481–488

34 Arakaki A, Yamagishi A, Fukuyo A, et al. Co-ordinated functions of mms proteins define the surface structure of cubo-octahedral magnetite crystals in magnetotactic bacteria. Mol Microbiol, 2014, 93: 554–567

35 Tanaka M, Mazuyama E, Arakaki A, et al. MMS6 protein regulates crystal morphology during nano-sized magnetite biomineralization *in vivo*. J Biol Chem, 2011, 286: 6386–6392

36 Rioux J B, Philippe N, Pereira S, et al. A second actin-like mamk protein in *Magnetospirillum magneticum* AMB-1 encoded outside the genomic magnetosome island. PLoS One, 2010, 5: e9151

37 Lin W, Deng A, Wang Z, et al. Genomic insights into the uncultured genus "*Candidatus* Magnetobacterium" in the phylum *Nitrospirae*. ISME J, 2014, 8: 2463–2477

38 Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10: 513–525

39 Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 255–289

40 Okamura Y, Takeyama H, Matsunaga T. A magnetosome-specific GTPase from the magnetic bacterium *Magnetospirillum magneticum* AMB-1. J Biol Chem, 2001, 276: 48183–48188

41 Barber-Zucker S, Zarivach R. A look into the biochemistry of magnetosome biosynthesis in magnetotactic bacteria. ACS Chem Biol, 2017, 12: 13–22

42 Katzmann E, Müller F D, Lang C, et al. Magnetosome chains are recruited to cellular division sites and split by asymmetric septation. Mol Microbiol, 2011, 82: 1316–1329

43 Lin W, Zhang W, Zhao X, et al. Genomic expansion of magnetotactic bacteria reveals an early common origin of magnetotaxis with lineage-specific evolution. ISME J, 2018, 12: 1508–1519

44 Goldhawk D E, Gelman N, Thompson R T, et al. Forming magnetosome-like nanoparticles in mammalian cells for molecular MRI. In: Design and Applications of Nanoparticles in Biomedical Imaging. Cham: Springer, 2017. 187–203

45 Rahn-Lee L, Komeili A. The magnetosome model: Insights into the mechanisms of bacterial biomineralization. Front Microbiol, 2013, 4: 352

46 Zeytuni N, Ozyamak E, Ben-Harush K, et al. Self-recognition mechanism of MamA, a magnetosome-associated TPR-containing protein, promotes complex assembly. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: E480–E487

47 Yamamoto D, Taoka A, Uchihashi T, et al. Visualization and structural analysis of the bacterial magnetic organelle magnetosome using atomic force microscopy. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 9382–9387

48 Taoka A, Asada R, Wu L F, et al. Polymerization of the actin-like protein MamK, which is associated with magnetosomes. J Bacteriol, 2007, 189: 8737–8740

49 Scheffel A, Schüler D. The acidic repetitive domain of the *Magnetospirillum gryphiswaldense* MamJ protein displays hypervariability but is not required for magnetosome chain assembly. J Bacteriol, 2007, 189: 6437–6446

50 Nakazawa H, Arakaki A, Narita-Yamada S, et al. Whole genome sequence of *Desulfovibrio magneticus* strain RS-1 revealed common gene clusters in magnetotactic bacteria. Genome Res, 2009, 19: 1801–1808

51 Jiang W, Tian J S, Li Y, et al. Characteristics of magnetotactic bacteria and biosynthesis conditions of nano-magnetosomes (in Chinese). J Agric Sci Technol, 2007, 9: 24–31 [姜伟, 田杰生, 李颖, 等. 趋磁细菌的特点及其纳米磁小体的合成条件. 中国农业科技导报, 2007, 9: 24–31]

52 Lin W, Kirschvink J L, Paterson G A, et al. On the origin of microbial magnetoreception. Natl Sci Rev, 2019, doi: 10.1093/nsr/nwz065

53 Lin W, Pan Y X. Magnetotaxis and magnetosome biomineralization in microorganisms (in Chinese). Earth Sci, 2018, 43: 115–126 [林巍, 潘永信. 微生物的趋磁性与磁小体的生物矿化. 地球科学, 2018, 43: 115–126]

54 Xu C, Zhang W Y, Chen Y R, et al. Diversity of magnetotactic bacteria in the intertidal zone of Taiping Bay, Qingdao (in Chinese). Acta Ecol Sin, 2016, 36: 4346–4354 [徐丛, 张文燕, 陈一然, 等. 青岛太平湾潮间带趋磁细菌多样性. 生态学报, 2016, 36: 4346–4354]

55 Xu C, Chen H T, Zhang W Y, et al. Characterization of magnetotactic bacteria found in the intertidal zone of Tianyahaijiao, Sanya, China (in Chinese). Mar Sci, 2016, 40: 8–16 [徐丛, 陈海涛, 张文燕, 等. 三亚天涯海角潮间带趋磁细菌特性. 海洋科学, 2016, 40: 8–16]

56 Xiao T, Pan H M, Zhang W Y. The studies of deep-sea magnetotactic bacteria (in Chinese). J Microbiol, 2019, 39: 1–10 [肖天, 潘红苗, 张文燕. 深海趋磁细菌研究. 微生物学杂志, 2019, 39: 1–10]

57 Schüler D. Genetics and cell biology of magnetosome formation in magnetotactic bacteria. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32: 654–672
58 Ullrich S, Kube M, Schübbe S, et al. A hypervariable 130-kilobase genomic region of magnetospirillum gryphiswaldense comprises a magnetosome island which undergoes frequent rearrangements during stationary growth. J Bacteriol, 2005, 187: 7176–7184
59 Dieudonné A, Pignol D, Prévéral S. Magnetosomes: Biogenic iron nanoparticles produced by environmental bacteria. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103: 3637–3649
60 Zhang Y, Zhang X, Jiang W, et al. Semicontinuous culture of *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1 cells in an autofermentor by nutrient-balanced and isosmotic feeding strategies. Appl Environ Microbiol, 2011, 77: 5851–5856
61 Liu Y, Li G R, Guo F F, et al. Large-scale production of magnetosomes by chemostat culture of *Magnetospirillum gryphiswaldense* at high cell density. Microb Cell Fact, 2010, 9: 99
62 Borg S, Hofmann J, Pollithy A, et al. New vectors for chromosomal integration enable high-level constitutive or inducible magnetosome expression of fusion proteins in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. Appl Environ Microbiol, 2014, 80: 2609–2616

Summary for “趋磁细菌磁小体合成的相关操纵子和基因”

The operons and genes related to magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria

Yizi Yang[1], Shiying He[2] & Ning Gu[1,3*]

[1] *School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;*
[2] *Institute of Agricultural Resources and Environment, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014, China;*
[3] *Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China*
* Corresponding author, E-mail: guning@seu.edu.cn

Magnetosomes are natural magnetic nanoparticles with special properties that are synthesized by magnetotactic bacteria. Bacterial magnetosomes have become increasingly attractive for researchers in biology, medicine, geology and other fields of scientific researches. It is significant to explore a promising nanomaterial for multiple applications in science and industry.

Magnetosomes contains magnetic particles that are enclosed by intracellular membrane. These particles can be either ferrimagnetic crystal of magnetite (Fe_3O_4) or the iron sulfide greigite (Fe_3S_4). Three crystal morphologies including roughly cuboidal, roughly rectangular, bullet-shaped have been found in magnetotactic bacteria. Magnetosomes are organized as well-ordered chains which orient magnetotactic bacteria in geomagnetic fields. The question ‘what and how is genetic material responsible for magnetosome genesis and following diversity’ was raised when biologists tried to understand the formation mechanism of magnetosome in the last century. Now almost two decades have passed since 2000, magnetosome biogenesis still remains one of the hotspots in scientific researches. Both bioinformatic analyses and gene deletion experiments are extensively carried out in the study of magnetosome biogenesis. Consequently, multiple operons and genes are found to be involved in the process of magnetosome formation. This article introduces important findings in the field of operons and genes as controllers of magnetosome biogenesis. The *mamAB* operon is found to be more critical than other operons to magnetosome biogenesis and it is necessary for rudimentary biomineralization in bacteria. Less than 10 genes within the *mamAB* operon are essential for the magnetosome formation. Moreover, other four small operons (*mamGFDC*, *mamXY*, *mms6* and *feoAB1*) play non-critical roles for magnetosome biogenesis. Non-essential genes can be found in both the *mamAB* operon and non-critical operons. In addition, several genes and genomic regions outside of magnetosome-related operons such as the *mms16* gene in *Magnetospirillum magneticum* AMB1 or the *mad* gene clusters in *Deltaproteobacteria* are also related to magnetosome synthesis. These discoveries provide insights into the molecular mechanisms of magnetosome biogenesis. Some researchers have separated the whole process of magnetosome formation into three or five key steps, they proposed several hypothesized mechanisms of magnetosome formation in magnetotactic bacteria by summarizing functional genes and proteins in each of key steps. The Arakaki’s model in 2018 is a relatively comprehensive model of magnetosome formation and can offer detail information about molecular and cellular mechanisms. With rapid development of research on magnetotactic bacteria emerging in China in recent years, Chinese scientists have made various types of research achievements such as discoveries of novel magnetotactic bacteria, calculations of diversity of magnetotactic bacteria in specific water areas and evolutionary mechanism of microbial magnetoreception. It is expected that more valuable achievements would be obtained from bacterial research than ever before.

Natural magnetic nanoparticles have potentials to bring many advancements in science and they can help overcome technical challenges in various scientific fields. To release the power within magnetosomes, biologists are required to reveal the genetic foundation of magnetosome biogenesis and help material scientists invent new technology using biological knowledge. Magnetosome researches are attracting more and more scientists from all areas of science. Interdisciplinary research has become an increasingly common method of study in magnetosome. How well the material scientists can cooperate with other scientists will be crucial for important discoveries in magnetosomes in the future.

magnetotactic bacteria, magnetosome, operon, gene, biogenesis

doi: 10.1360/TB-2019-0489