

## Biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles mediated by magnetosome proteins

毛宇<sup>1</sup>, 杨一子<sup>2</sup>, 何世颖<sup>3</sup>, 李艳<sup>1</sup> and 顾宁<sup>1,2,\*</sup>

Citation: [科学通报](#) **65**, 1476 (2020); doi: 10.1360/TB-2020-0107

View online: <https://engine.scichina.com/doi/10.1360/TB-2020-0107>

View Table of Contents: <https://engine.scichina.com/publisher/scp/journal/CSB/65/15>

Published by the [《中国科学》杂志社](#)

---

### Articles you may be interested in

[Reorganization of cytoskeletal proteins of mouse oocytes mediated by integrins](#)

Science in China Series C-Life Sciences **47**, 540 (2004);

[Microbial mediated synthesis of ZnO nanoparticles derived from Lactobacillus spp: Characterizations, antimicrobial and biocompatibility efficiencies](#)

Sensors International **2**, 100104 (2021);

[C-dots assisted synthesis of gold nanoparticles as labels to catalyze copper deposition for ultrasensitive electrochemical sensing of proteins](#)

SCIENCE CHINA Chemistry **61**, 476 (2018);

[Functional analysis of hydrogenases and their effects on cell growth and magnetosome synthesis in Magnetospirillum gryphiswaldense](#)

Chinese Science Bulletin **55**, 1271 (2010);

[Regenerative synthesis of copper nanoparticles by photoirradiation](#)

European Physical Journal D **63**, 307 (2011);

---



# 磁小体蛋白介导磁性纳米颗粒仿生合成

毛宇<sup>1</sup>, 杨一子<sup>2</sup>, 何世颖<sup>3</sup>, 李艳<sup>1</sup>, 顾宁<sup>1,2\*</sup>

1. 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;

2. 南京医科大学生物医学工程与信息学院, 南京 211166;

3. 江苏省农业科学院, 农业资源与环境研究所, 南京 210014

\* 联系人, E-mail: [guning@seu.edu.cn](mailto:guning@seu.edu.cn)

2020-02-06 收稿, 2020-03-10 修回, 2020-03-20 接受, 2020-03-24 网络版发表

国家自然科学基金(51832001, 61821002, 31800843)和国家重大研发计划(2017YFA0104301)资助

**摘要** 趋磁细菌磁小体是由生物膜包裹且呈链状排列的磁性纳米颗粒, 磁小体通过生物矿化形成的磁性纳米颗粒具有规则的形状、均一的粒径及较高的结晶度, 引起了研究者的广泛关注. 磁小体膜由磷脂和脂肪酸组成, 磁小体膜脂质囊泡实际上是一个控制磁性纳米颗粒精确合成的纳米反应器. 磁小体膜内的一系列生物矿化蛋白控制着铁的转运、铁的氧化还原、磁性纳米颗粒的形核以及生长. 目前, 磁小体生物矿化的具体机制尚未明确且磁小体难以实现规模化生产, 因此引发了人们对仿生合成磁小体的研究. 体内研究显示, 磁小体蛋白如Mms6、MamC、MmsF、MamG和MamD对磁小体的尺寸和形貌具有重要的调控作用, 被认定为用于仿生合成磁小体的最好候选蛋白. 一些工作已经对源于趋磁细菌的Mms6、MamC、MmsF等重组蛋白介导的磁性纳米颗粒的仿生合成进行了研究. 这些研究不仅能够帮助我们更好地理解磁小体的生物矿化过程, 而且能够制备出高质量的类磁小体磁性纳米颗粒. 本文重点综述了几种重要的磁小体蛋白在介导磁性纳米颗粒仿生合成方面的研究进展, 并对其未来发展进行了展望.

**关键词** 磁小体, 磁性纳米颗粒, 生物矿化, 磁小体蛋白, 仿生合成

磁性纳米材料在数据存储、能量储存、生物医药、催化等领域具有广泛的应用, 是一种重要的功能材料. 磁性纳米材料的制备途径包括湿化学方法、生物方法以及物理方法<sup>[1-3]</sup>. 其中, 生物方法是在一些微生物(主要是趋磁细菌)体内通过生物矿化过程合成磁性纳米颗粒, 生物矿化得到的磁性纳米颗粒往往具有规则的形状、均一的粒径及较高的结晶度, 从而引起了研究者的广泛关注. 1958年, 意大利帕维亚大学医学博士Bellini首次发现趋磁细菌, 但他的发现直到2009年才被人们知道<sup>[4]</sup>, 在这之前人们对于趋磁细菌的所有研究均源自1975年Blakmore<sup>[5]</sup>的报道. 趋磁细菌通过一种叫做磁小体的细胞器沿着地球磁场排列并具有趋磁行

为. 磁小体由一个脂质囊泡包裹一个20~100 nm的生物矿化磁铁矿( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )或硫复铁矿( $\text{Fe}_3\text{S}_4$ )纳米晶体组成, 在一些 $\delta$ -变形菌纲的趋磁细菌体内, 同时存在 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 和 $\text{Fe}_3\text{S}_4$ 两种组分的磁小体<sup>[6,7]</sup>, 目前对于组成为 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的磁小体的研究较为深入<sup>[8]</sup>. 不同种类趋磁细菌的磁小体一般具有物种特异的形状, 例如立方八面体、拉长六面体以及子弹形状<sup>[7]</sup>. 磁小体在趋磁细菌体内的生物发生要经历多个复杂的过程, 包括细胞质膜内陷形成磁小体膜、磁小体链的形成、磁小体内铁的转运和氧化还原控制、磁性纳米颗粒的结晶以及形态调控<sup>[9-11]</sup>. 生物体内的矿化过程往往比较复杂, 目前磁性纳米颗粒在磁小体内的化学形成路线仍然存有争

引用格式: 毛宇, 杨一子, 何世颖, 等. 磁小体蛋白介导磁性纳米颗粒仿生合成. 科学通报, 2020, 65: 1476-1485

Mao Y, Yang Y Z, He S Y, et al. Biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles mediated by magnetosome proteins (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 1476-1485, doi: [10.1360/TB-2020-0107](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0107)

议<sup>[12]</sup>。此外,由于微生物的人工培养对营养及环境条件要求苛刻,趋磁细菌的培养难以扩大,也一直限制了磁小体在纳米技术中的应用。这些问题的解决有赖于仿生合成化学的研究。仿生合成化学是根据对生物矿化过程的现代理解,设计和制造具有特定性能的新功能材料和复合材料<sup>[13]</sup>。磁小体的仿生合成研究不但能够帮助我们更好地理解磁小体的生物矿化过程,而且能够制备出高质量的类磁小体磁性纳米颗粒。

生物矿化是合成结构高度规整的有机/无机微纳复合材料的精细过程。分子研究显示生物矿化过程涉及很多矿化蛋白,它们可以作为分子模板、形核因子、生长抑制剂、骨架以及催化剂等。虽然许多蛋白已经从各种生物矿物中分离出来,但它们对生物矿物晶体形态和尺寸的控制机理仍然存在很多未知<sup>[7]</sup>。蛋白质驱动的形核机制已被证实碳酸钙<sup>[14]</sup>、磷酸钙<sup>[15]</sup>等矿物晶体的生物和仿生合成中发挥着重要作用。多项研究表明,金属性的颗粒在生物分子模板上的形核是由阳离子(或阳离子复合物)通过简单的静电相互作用吸附在生物大分子表面带负电荷的位点上引发的<sup>[16]</sup>。在生物系统中,生物大分子的极性和带电残基的自组行为被认为能够调节其与矿物表面特定晶面原子阵列的相互作用。这些直接相互作用控制了特定晶面的生长,从而能够调控矿物晶体的尺寸与形貌<sup>[16]</sup>。趋磁细菌的磁小体膜是由磷脂和脂肪酸组成的生物膜<sup>[17]</sup>,磁小体膜脂质囊泡实际上是一个控制磁性纳米颗粒精确合成的纳米反应器。通过基因工程技术对磁小体生物矿化分子的研究发现,磁小体膜内的一系列生物矿化蛋白严格控制着磁小体膜的形成、磁小体的排列、磁性纳米晶体的形核与生长等过程,从而决定着磁小体的最终尺寸和形貌<sup>[18-21]</sup>。体内研究显示,趋磁细菌的磁小体蛋白包括Mms6、MamG(同源蛋白Mms5)、MamD(同源蛋白Mms7)、MamC(同源蛋白Mms13)和MmsF等在生物矿化形成磁小体的过程中对磁性纳米颗粒的尺寸和形貌具有重要的调控作用<sup>[7]</sup>,被认定为用于仿生合成磁性纳米颗粒的最好候选蛋白。已经有较多的工作对趋磁螺菌AMB-1的Mms6蛋白(全长表达为重组蛋白或合成多肽)介导的磁性纳米颗粒的仿生合成进行了研究,对于趋磁趋氧细菌MC-1的MamC蛋白、趋磁螺菌AMB-1的MmsF等蛋白也有相对少量的研究<sup>[9,22]</sup>。本文主要对目前研究较多的几种磁小体蛋白所介导的磁性纳米颗粒仿生合成的研究进展进行了综述,并对其未来发展进行了展望。

## 1 Mms6蛋白介导合成磁性纳米颗粒

自2003年Arakaki等人<sup>[23]</sup>首次报道Mms6以来,这种蛋白被大量研究<sup>[9,24]</sup>。几种与磁小体 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 晶体紧密结合的酸性膜蛋白中,Mms6是最丰富的、也是参与磁小体形核与生长的一种主要蛋白<sup>[16]</sup>。Mms6基因序列编码的Mms6蛋白分子量约12~15 kDa,而磁小体内部的Mms6由于被一种特定的蛋白酶加工,形成了分子量为6 kDa的截断蛋白<sup>[9]</sup>。Mms6的氨基酸序列包含1个疏水的N端(甘氨酸-亮氨酸序列)和1个亲水的C端(天冬氨酸-谷氨酸序列),N端与磁小体膜接触,而C端则面朝磁小体内部排列,C端丰富的酸性氨基酸具有铁结合活性<sup>[25]</sup>。Mms6的两亲性使其在水溶液中不是以单体的形式存在,而是自发组装形成分子量为200~400 kDa的胶束(一般由20~40个蛋白分子构成),如图1所示<sup>[14,16,26]</sup>。Mms6组装形成的团聚体能够从溶液中绑定并聚集铁离子<sup>[27]</sup>,Kashyap等人<sup>[16]</sup>使用流体细胞透射电子显微镜(TEM)原位观测到氧化铁核优先在Mms6胶束表面形成的过程。Mms6蛋白介导磁性纳米颗粒的仿生合成主要采用了两种方法:室温共沉淀法和 $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 部分氧化法<sup>[28]</sup>。

Rawlings等人<sup>[20]</sup>通过原位pH滴定研究了Mms6在室温共沉淀法仿生合成磁铁矿纳米颗粒过程中的作用,如图2所示。研究发现,磁小体膜内部环境是富Fe(II)的,Mms6的主要作用是绑定Fe(II),并作为Fe(II)缓冲区限制Fe(II)的沉淀反应,特别是在Fe(II)易发生沉淀的高pH(>5)阶段。磁小体膜上的二价铁转运蛋白是逆向转运蛋白,它们将Fe(II)转运到磁小体膜内的同时会将质子转运出磁小体膜,有助于磁小体内部pH的调整。虽然磁小体内部准确的pH目前还无法确定,但是应该高于能够使磁铁矿结晶的值( $\text{pH} \geq 7$ ),相关研究也证实了Mms6在碱性pH条件下是活跃的。在自然系统中,Fe(II)会被氧化酶等氧化为Fe(III),而Fe(III)在 $\text{pH} > 2.5$ 时是化学不可溶的,因此极易产生Fe(III)矿物沉淀。Mms6能够促进 $\text{FeOOH}$ 等一些不希望得到的Fe(III)沉淀物的溶解,并且作为形核蛋白进一步促进Fe(II)的融入及磁铁矿的形成。即使在不利于形成磁铁矿的富Fe(II)环境中,Mms6也能提高形成磁铁矿的倾向<sup>[29]</sup>。Ma等人<sup>[26]</sup>使用高分辨核磁共振(NMR)技术表征了Mms6和Mms6C25(含有25个氨基酸的Mms6蛋白C端片段),并研究了它们在室温共沉淀法制备磁性纳米颗粒过程中的作用。Mms6蛋白C端的DEEVE基序具有



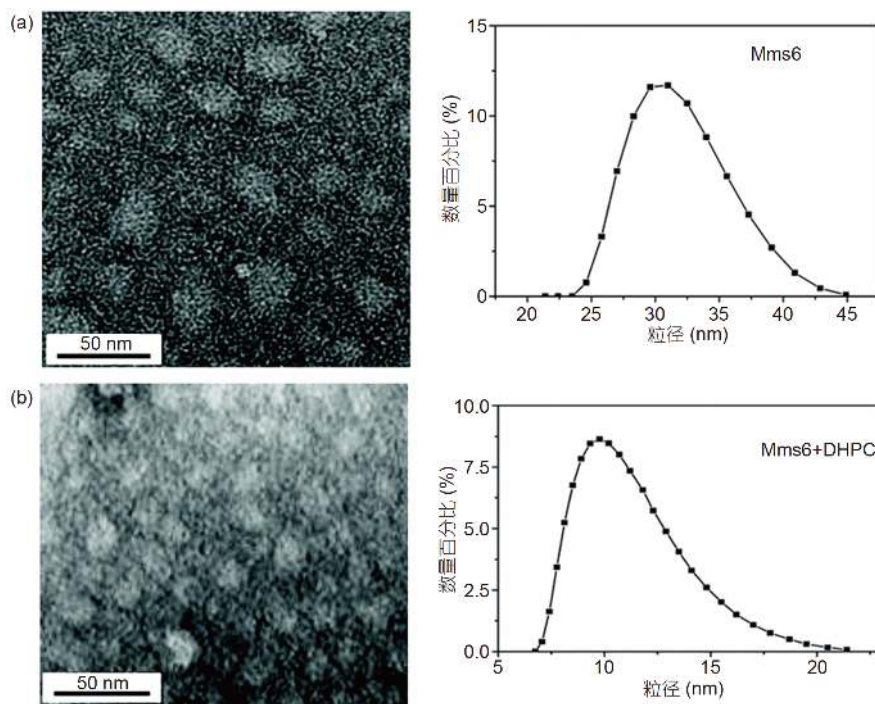


图1 Mms6的TEM(左)和粒径分布图(右)。(a) 水溶液中; (b) 添加去垢剂DHPC后<sup>[26]</sup>  
 Figure 1 The TEM images (left) and the size distribution (right) of Mms6. (a) In aqueous solution; (b) in DHPC<sup>[26]</sup>

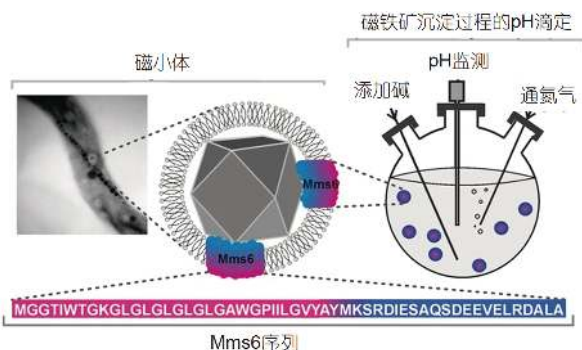


图2 (网络版彩色)趋磁细菌磁小体Mms6蛋白序列。实验示意图显示的是向含有Mms6胶束的铁/亚铁溶液中添加碱过程中的pH监测<sup>[20]</sup>  
 Figure 2 (Color online) Mms6 protein sequence of magnetotactic bacteria magnetosome. The experimental schematic shows the pH monitoring during the addition of base to ferric/ferrous solution containing Mms6 micelles<sup>[20]</sup>

晶体表面识别和调节形核的作用, Mms6通过N端疏水聚集自组装形成的胶束能够提高DEEVE基序的有序排列, 从而支持铁的绑定和磁铁矿的结晶。相比之下, Mms6C25由于缺失了N端的聚集片段, 使得Mms6C25的自组装胶束比较容易破裂。虽然Mms6C25仍然能够绑定磁性纳米颗粒, 但是不连贯的结合位点和结合模式阻碍了它的特异性结合, 这表明Mms6的N端在蛋白

质-晶体识别中不可或缺的作用。在室温共沉淀反应中加入Mms6和Mms6C25均能得到具有明确形状和尺寸的磁铁矿纳米晶体, 而不添加任何蛋白形成的磁铁矿纳米颗粒尺寸和形状分布差异较大、结晶性较差、且存在针状的杂质, 如图3所示。这可能与蛋白胶束扩展的表面以及Mms6和Mms6C25分子对磁性纳米颗粒的特定晶面具有保护作用有关<sup>[23,26,30]</sup>。为了更好地模拟趋磁细菌胞内的合成环境, Prozorov等人<sup>[31,32]</sup>将F-127普朗尼克(聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物)聚合水凝胶加入到共沉淀反应的混合物水溶液中, 具有反向温度凝胶化特性的F-127普朗尼克水溶液在室温下形成黏性凝胶, 减慢了反应物的扩散速率。基于该反应体系, 研究对比了Mms6蛋白、铁蛋白、脂质运载蛋白(Lcn2)以及牛血清蛋白(BSA)四种蛋白对合成磁性纳米颗粒结构、形貌及平均粒径的影响。结果显示, Mms6的C端结构域与铁的相互作用能够促进形成~30 nm均匀同构的磁铁矿纳米晶体。在相同的合成条件下, 铁蛋白作用下形成的纳米颗粒尺寸明显较小且结晶较差, 而His-Lcn2和BSA作用下均形成了尺寸更小且无清晰形貌的无定形纳米颗粒。除Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>外, Galloway等人<sup>[33]</sup>还研究了Mms6蛋白在室温共沉淀法制备Co掺杂Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>磁性纳米颗粒的反应中对产物形貌、晶体结构及磁性的调控

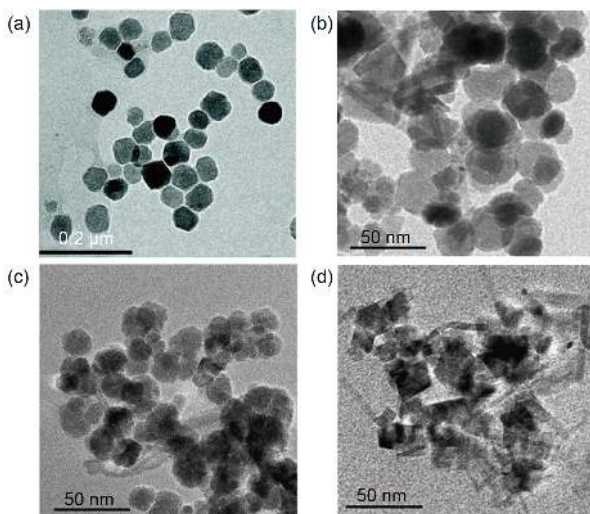


图3 磁小体磁铁矿纳米颗粒(a), 及使用Mms6(b)、Mms6C25(c)和不使用蛋白(d)情况下, 通过室温共沉淀法制备的磁铁矿纳米颗粒的TEM图<sup>[26]</sup>

Figure 3 The TEM images of magnetosome magnetite nanoparticles (a), and magnetite nanoparticles formed by room temperature coprecipitation method. In the presence of Mms6 (b) and Mms6C25 (c); (d) in the absence of protein<sup>[26]</sup>

作用。

Amemiya等人<sup>[30]</sup>采用 $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 部分氧化法研究了Mms6在仿生合成磁性纳米晶体过程中的作用。反应前将 $\text{Fe}(\text{II})$ 溶液与Mms6蛋白在环境条件下孵育形成Mms6-Fe配合物, 反应过程中随着 $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 的形成,  $\text{Fe}(\text{II})$ 溶液的颜色从透明的蓝色迅速转变为蓝绿色, 在此过程中Mms6与铁离子和 $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 前驱物的相互作用决定了所形成磁性纳米颗粒的大小和形态。进一步加热反应溶液至 $90^\circ\text{C}$ 并在该温度下孵化4 h, 最终得到黑色的磁铁矿沉淀物, 加热促进了磁铁矿的结晶。未使用Mms6的情况下,  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 部分氧化法得到的是 $\sim 32$  nm具有 $\{111\}$ 晶面的八面体磁铁矿纳米晶体。而添加了Mms6的 $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 部分氧化反应形成了 $\sim 20$  nm具有立方八面体形状的磁铁矿纳米晶体, 这些立方八面体形状的磁铁矿纳米晶体同时具有 $\{100\}$ 和 $\{111\}$ 晶面, 与从趋磁螺菌中分离的磁小体晶体结构相似。磁铁矿 $\{100\}$ 晶面的形成可以归因于Mms6与该晶面的特异相互作用, Mms6与一个特定晶面的结合会阻断其生长, 并调节晶体生长为立方八面体。此外, 反应初始阶段铁离子与Mms6结合位点绑定并通过Mms6蛋白的聚集组装进一步浓缩, 自组装的Mms6胶束作为模板也可以促进较低表面能晶面的生长并调节晶体尺寸至约20 nm。该研究表明Mms6在磁性纳米晶体仿生合成过程中具有形

状和尺寸调节效应。该研究组进一步的研究还证实了包含Mms6蛋白C端酸性结构域的合成多肽M6A、GLM6A也具有与Mms6相同的形貌、尺寸调控作用<sup>[34,35]</sup>。此外, Prozorov等人<sup>[36-38]</sup>使用羧基化的F-127普朗尼克共轭Mms6C25形成六边形模板, 调节晶体沿着立方细胞的 $[111]$ 晶向生长, 并通过 $\text{Fe}(\text{II})$ 和 $\text{Co}(\text{II})$ 的氧化共沉淀法在室温下反应28 d合成了六边形的钴铁氧化物纳米颗粒。

Mms6蛋白介导磁性纳米颗粒的合成方法中, 共沉淀法多在室温下的水溶液中进行,  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 部分氧化法有时需要适当加热(不超过 $90^\circ\text{C}$ )促进磁铁矿的结晶。低温下具有规则形貌、均一粒径及较高结晶度的高质量磁性纳米颗粒的可控制备一直是一个挑战<sup>[13]</sup>。除了趋磁细菌磁小体以及Mms6介导仿生合成的磁铁矿纳米颗粒外, 通过其他方法合形状规则的高质量磁铁矿纳米颗粒一般会涉及有毒的前驱物(乙酰丙酮铁、羰基铁等)、有机溶剂(辛基乙醚、三辛胺、1-十八烯等)及高的反应温度(通常高于 $200^\circ\text{C}$ )<sup>[1]</sup>。

## 2 MamC(Mms13)蛋白介导合成磁性纳米颗粒

MamC蛋白是已知趋磁细菌中第二丰富的磁小体膜蛋白<sup>[22]</sup>, MamC蛋白的分子量约12.4 kDa。虽然MamC的二级结构还没有通过实验确定, 但是MamC的预测结构显示其结构及酸性残基分布与Mms6非常不同。预测结构显示, MamC有两个螺旋状的跨膜结构域并通过磁小体腔内的一个 $\alpha$ -螺旋结构环连接, 该螺旋结构环包含几个带电残基, 并与磁性纳米晶体相互作用<sup>[25]</sup>。Mms6中的酸性残基集中在亲水的C端结构域, 而MamC中的酸性残基不仅存在于C端, 还存在于连接两个跨膜结构域的 $\alpha$ -螺旋结构环中。因此, MamC蛋白在水溶液中形成的团聚体很容易将部分酸性氨基酸包裹在内, 从而损失其与铁离子的结合功能<sup>[39,40]</sup>。为了研究MamC蛋白颗粒在磁性纳米颗粒形成过程中的实际作用, 优化蛋白纯化方案以获得不同低聚状态且具有功能结构的MamC是非常重要的。Lopez-Moreno等人<sup>[41]</sup>仅在透析过程引入洗涤剂, 就有效阻止了MamC的聚集, 并且使MamC以正确的、不损失功能的方式折叠。该研究发现MamC的结构在磁性纳米颗粒沉淀过程中发挥着重要作用, 这不仅仅是因为MamC富含酸性氨基酸的结构域能够聚集铁离子促进形核, 同时MamC蛋白 $\alpha$ -螺旋结构环中的Glu66和Asp70氨基酸能够优先绑定



磁铁矿晶体的{111}、{311}和{110}晶面,限制这些晶面的生长并使它们在最终晶体形态中得以表达。Valverde-Tercedor等人<sup>[42]</sup>研究了不同浓度MamC及MamCnts(没有第一个跨膜片段的MamC)在室温共沉淀法制备磁性纳米颗粒过程中的调控作用。当MamC和MamCnts浓度分别为10和60  $\mu\text{g/mL}$ 时,均得到了30~40 nm磁性纳米颗粒,纳米颗粒的二维形貌为菱形、长方形或正方形且常有一两个缺角。当蛋白浓度更高时,可能由于蛋白过多地绑定了Fe(III),MamC和MamCnts均促进形成了结晶较差的细小菱铁矿。为了验证MamC对磁性纳米颗粒的形状、尺寸调控效应是否只与它在生物矿化实验pH下的净负电荷相关,该研究还使用了等电点不同、但分子量相当的 $\alpha$ -乳白蛋白、肌红蛋白和溶菌酶作为参考蛋白进行了对比研究。结果显示,即使浓度达到60  $\mu\text{g/mL}$ 时,这些蛋白对磁性纳米颗粒的大小和形貌仍然没有明显的影响,形成的磁铁矿纳米颗粒与不添加任何蛋白时具有相似的尺寸分布及同样不规则的形貌。因此,MamC和MamCnts对磁性纳米晶体尺寸和形貌的调控效应不仅仅与其净表面电荷有关,还与带电氨基酸在蛋白中的位置分布相关,这指向了一个更具体的效应——模板效应。该研究组进一步在不影响构象和稳定性的前提下,在MamC序列中引入了一个双突变体E66A和D70A,证明了MamC蛋白 $\alpha$ -螺旋环中的Glu66和Asp70残基具有模板效应,在仿生合成磁性纳米颗粒过程中控制着形核与生长过程<sup>[43,44]</sup>。Mms6介导合成的磁性纳米颗粒一般是同构的、均匀的、直径约30 nm的超顺磁性纳米晶体,MamC介导合成的磁性纳米颗粒则稍微大一些,而且具有更明显的晶面<sup>[42]</sup>。MamC蛋白作为形核感应器控制着磁性纳米晶体的大小与形貌,也是仿生合成高质量磁性纳米颗粒的一种理想候选蛋白。

Arakaki等人<sup>[7]</sup>构造了多种mms基因缺失突变体,并表征了基因突变体菌株所形成的磁性纳米晶体,研究了单种蛋白及多种蛋白组合对生物矿化磁性纳米颗粒表面结构的调控作用。mms13基因被敲除后,表面Mms13蛋白的减少导致形成小的等轴晶体。磁小体的生物矿化是由多种膜蛋白共同控制的过程。然而,目前在仿生合成磁性纳米晶体的研究中往往只使用一种重组蛋白,这与多种蛋白共同参与的磁小体生物矿化过程相差甚远。在仿生合成实验中,联合使用不同磁小体蛋白对磁性纳米颗粒的形成过程进行调控,才有可能创造出更加接近磁小体生物矿化过程的方案。Peigneux

等人<sup>[22]</sup>首次在研究中同时使用MamC和Mms6全长重组蛋白共同调控磁性纳米晶体的仿生合成。MamC和Mms6的不同浓度组合,特别是在MamC浓度达到5  $\mu\text{g/mL}$ ,Mms6浓度达到10  $\mu\text{g/mL}$ 时形成表面具有较好小晶面的磁铁矿纳米颗粒,同时该条件下形成的磁铁矿纳米颗粒具有大的尺寸(30 $\pm$ 10 nm)和最高的阻挡温度,表明此时每个颗粒的磁矩最大。虽然MamC和Mms6联合控制着磁性纳米颗粒的形核和生长过程,但两种蛋白对两个过程的动力学影响是不同的。由于结合了离子效应和模板效应,MamC主要控制了晶体的形核动力学,Mms6作为Fe储存器更好地控制了晶体的生长动力学。该研究为磁性纳米颗粒的仿生合成提供了新的方法,并且为纳米技术应用提供了新型的磁铁矿纳米颗粒。

### 3 其他相关蛋白介导合成磁性纳米颗粒

体内研究证明MmsF蛋白在磁铁矿生物矿化过程中也具有关键的调控作用<sup>[45]</sup>。Rawlings等人<sup>[46]</sup>在室温共沉淀法制备磁铁矿纳米颗粒的反应中分别引入了MmsF蛋白及其两个同源蛋白MamF和MmxF,对比研究了它们在磁铁矿纳米颗粒合成中的调节效应。与不添加任何蛋白的对照组相比,MmsF明显改善了产物的均匀性,制得的磁铁矿纳米颗粒尺寸更大、矿物类型更均匀、形态更一致且饱和磁化强度更高,完全符合趋磁细菌AMB-1中产生的磁铁矿纳米颗粒的特性。而MamF和MmxF介导合成的产物中混合了不同形状的其他铁氧化物纳米颗粒。结果说明,尽管MmsF及其同源蛋白具有相似的自组装特性和序列,但它们在磁性纳米颗粒形成过程中明显具有不同的活性,MmsF自组装形成的蛋白质小体具有与趋磁细菌体内MmsF功能一致的活性。仿生合成磁性纳米颗粒所使用的磁小体蛋白需要具有较高的产量。由于趋磁细菌严格的生长特性,通过大量培养趋磁细菌来获得足够量的磁小体蛋白是相当困难的。这些磁小体蛋白一般以重组蛋白的形式在更容易生长的细菌宿主内表达,然后进行纯化。磁小体蛋白是膜关联蛋白,具有高度疏水性,因此很难建立一个纯化方案保证纯重组蛋白的产量及其功能性的折叠方式。目前,对磁小体形成过程具有调控作用的磁小体蛋白中只有少数几个在大肠杆菌菌株中表达为重组蛋白,并用于磁性纳米颗粒仿生合成的研究<sup>[25]</sup>。对于MamF介导磁性纳米颗粒仿生合成的研究相较于Mms6和MamC要少<sup>[13,25]</sup>,其他磁小体蛋白,例

如MamG(Mms5)、MamD(Mms7)的体外研究更少。Arakaki等人<sup>[7]</sup>通过体内研究发现Mms5和Mms13一样,具有调控磁性纳米颗粒生长的作用,且Mms5能促进磁铁矿晶体{111}晶面的生长。细胞中缺少了Mms7则会限制晶体在短轴方向的生长,结果形成拉长的晶体形状。此外,该研究第一次在缺失*mms7*基因和一个约25 kb基因区域的突变菌株中形成了哑铃形的磁铁矿纳米晶体。

在磁小体的生物矿化过程中,除了控制晶体形核与生长的磁小体蛋白外,一些控制氧化还原反应的蛋白也发挥着十分关键的作用。越来越多的证据表明,在磁小体内部铁离子主要是以Fe(II)的形式存在<sup>[11,47]</sup>。磁铁矿晶体的形成严格要求Fe(III)/Fe(II)化学计量比为2<sup>[48]</sup>,因此生物矿化过程中Fe(III)和Fe(II)都是明确需要的,然而人们对于生物学机制如何控制铁离子的比例知之甚少。Siponen等人<sup>[6]</sup>通过突变分析、酶动力学、Fe(II)共结晶以及MamP体外辅助磁铁矿生成分析证明了MamP作为一种铁氧化酶有助于促进磁铁矿晶体生长所需要的水铁矿的形成<sup>[12]</sup>。MamP的酸性残基周围有4个磁色素结构域(趋磁细菌特定的一种c型细胞色素结构域)<sup>[49]</sup>,能够氧化Fe(II)并形成Fe(III)的氧化物(水铁矿),一旦MamP被完全还原,继续添加Fe(II)水铁矿将转变为磁铁矿。该研究提出的MamP介导磁铁矿生物矿化的结构基础验证了磁小体中氧化还原控制磁铁矿形成的模型<sup>[50]</sup>,并强调了磁色素结构域在这一过程中的多功能性。因此,为了确定其他含有磁色素结构域的蛋白(包括MamE、MamT和MamX)在磁铁矿生物矿化过程中的作用,它们的结构和功能研究也是非常必要的。

## 4 结语与展望

趋磁细菌在环境温度下通过生物矿化可形成具有规则形貌、均一粒径及较高结晶度的单磁畴磁铁矿纳米晶体,通过常规化学方法合成具有类似特性的高质量磁铁矿纳米颗粒通常需要高的反应温度、严苛的反应环境、有毒的化学试剂,而且在许多情况下产物的后续处理也要耗费大量时间<sup>[13]</sup>。磁小体20~100 nm的尺寸范围及规则的形貌使其对于生物医学、生物技术及环境保护等纳米技术应用都是理想的材料<sup>[51]</sup>,特别是在生物医学中磁小体被应用于细胞分离<sup>[52]</sup>、多模态成像<sup>[53]</sup>、载药<sup>[54,55]</sup>、肿瘤诊断<sup>[56]</sup>、肿瘤磁热疗<sup>[57]</sup>等。而且,纯化并灭菌后的磁小体是生物相容的,它们的细胞毒性与细胞类型和培养时间密切相关<sup>[25]</sup>。由于微生物

的人工培养对营养及环境条件要求苛刻,趋磁细菌的培养难以扩大限制了磁小体的产量及其在纳米技术中的应用。研究人员采取了不同的策略来提高磁小体产量,但由于趋磁细菌严格的生长特性<sup>[4]</sup>,磁小体的产量始终达不到要求。通过优化培养基和培养条件,MSR-1菌株9.16 g/L细胞生长获得了最大磁小体产量356 mg/L,在某些情况下利用遗传方法也能提高磁小体的产量,然而通过优化培养基和培养条件再进一步提高磁小体产量存在很大的困难<sup>[51]</sup>。此外,磁小体的纯化也是其应用所面临的主要问题,磁小体的纯化过程不仅包括颗粒-细胞分离,还包括从固体混合物中提取磁铁矿,以获得磁性能增强的纳米颗粒<sup>[25]</sup>。如果要应用于生物医学技术,纯化后的磁小体有时还需要进行进一步的表面处理与功能化修饰。虽然有研究使用洗涤剂处理的方法获得了具有一定生物相容性的磁小体,但其纯化方法还需要进行更多的研究与改进<sup>[51]</sup>。

随着人们对利用生物分子来开发新一代先进材料的研究越来越感兴趣,仿生合成路线为纳米材料的尺寸、形状、晶体结构、晶体取向等的控制提供了新的机会。生物矿化蛋白可用于体外合成多种具有独特性能的纳米结构材料<sup>[31]</sup>。磁小体的仿生合成使用具有特定功能的磁小体蛋白调控磁性纳米颗粒的形核与生长过程,在不使用有机溶剂、表面活性剂及高温的反应条件下,同样制得了具有立方八面体等规则形状的高质量磁铁矿纳米晶体<sup>[20,26,30]</sup>。这些研究不但能够帮助我们更好地理解磁小体的生物矿化过程,而且能够制备出高质量的类磁小体磁性纳米颗粒<sup>[22]</sup>。虽然Mms6是最丰富的磁小体蛋白且目前利用Mms6介导磁性纳米颗粒仿生合成的研究最多,但是Mms6的调控机制仍然不明确。此外,Mms6的生产成本较高,这些都是Mms6介导仿生合成磁铁矿纳米颗粒的不足之处<sup>[33]</sup>。因此,要实现尺寸、形貌可控的高质量磁性纳米颗粒的大规模仿生制备,必须进一步明确Mms6的调控机制,并开发更便宜、更简单的方法制备基于Mms6的功能多肽等添加剂<sup>[34,35]</sup>。磁小体的生物矿化是由多种功能蛋白共同调控的精细过程,在仿生制备过程中联合使用具有不同功能的磁小体蛋白对晶体的形成进行调控,可能得到形貌、尺寸及表面晶体结构更加丰富的磁性纳米晶体。特别地,在仿生合成磁性纳米晶体的过程中结合使用MamP、MamE等控制氧化还原反应的功能蛋白,有可能会进一步优化合成条件并提高仿生合成磁性纳米晶体的产量及性能。蛋白质-聚合物纳米偶联物通过界面

组装形成的蛋白质基微室(蛋白质小体)被报道具有客体分子包封、选择性渗透、基因导向蛋白合成以及内化的酶促反应等原细胞特性<sup>[58]</sup>。基于该类研究,通过关

键的磁小体蛋白与磷脂分子的界面组装,构建类似于磁小体膜的微囊泡反应器,也有望为高质量磁性纳米颗粒的仿生合成引入新的思路与方法。

## 参考文献

- 1 Mao Y, Li Y, Gu N. Progress in the preparation of iron based magnetic nanoparticles for biomedical applications. *J Harbin Inst Technol (New Ser)*, 2019, 26: 1–18
- 2 Ali A, Zafar H, Zia M, et al. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnol Sci Appl*, 2016, 9: 49–67
- 3 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]
- 4 Dieudonne A, Pignol D, Prévéral S. Magnetosomes: Biogenic iron nanoparticles produced by environmental bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103: 3637–3649
- 5 Blakemore R. Magnetotactic bacteria. *Science*, 1975, 190: 377–379
- 6 Siponen M I, Legrand P, Widdrat M, et al. Structural insight into magnetochrome-mediated magnetite biomineralization. *Nature*, 2013, 502: 681–684
- 7 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
- 8 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]
- 9 Staniland S S, Rawlings A E. Crystallizing the function of the magnetosome membrane mineralization protein Mms6. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44: 883–890
- 10 Toro-Nahuelpan M, Giacomelli G, Raschdorf O, et al. MamY is a membrane-bound protein that aligns magnetosomes and the motility axis of helical magnetotactic bacteria. *Nat Microbiol*, 2019, 4: 1978–1989
- 11 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
- 12 Baumgartner J, Morin G, Menguy N, et al. Magnetotactic bacteria form magnetite from a phosphate-rich ferric hydroxide via nanometric ferric (oxyhydr)oxide intermediates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 14883–14888
- 13 Prozorov T, Bazylinski D A, Mallapragada S K, et al. Novel magnetic nanomaterials inspired by magnetotactic bacteria: Topical review. *Mater Sci Eng R-Rep*, 2013, 74: 133–172
- 14 Nielsen M H, Lee J R I, Hu Q, et al. Structural evolution, formation pathways and energetic controls during template-directed nucleation of CaCO<sub>3</sub>. *Faraday Discuss*, 2012, 159: 105–121
- 15 Habraken W J E M, Tao J, Brylka L J, et al. Ion-association complexes unite classical and non-classical theories for the biomimetic nucleation of calcium phosphate. *Nat Commun*, 2013, 4: 1507
- 16 Kashyap S, Woehl T J, Liu X, et al. Nucleation of iron oxide nanoparticles mediated by Mms6 protein *in situ*. *ACS Nano*, 2014, 8: 9097–9106
- 17 Grünberg K, Müller E C, Otto A, et al. Biochemical and proteomic analysis of the magnetosome membrane in *magnetospirillum gryphiswaldense*. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 1040–1050
- 18 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
- 19 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 [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]
- 20 Rawlings A E, Bramble J P, Hounslow A M, et al. Ferrous iron binding key to Mms6 magnetite biomineralisation: A mechanistic study to understand magnetite formation using pH titration and NMR spectroscopy. *Chem Eur J*, 2016, 22: 7885–7894
- 21 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
- 22 Peigneux A, Jabalera Y, Vivas M A F, et al. Tuning properties of biomimetic magnetic nanoparticles by combining magnetosome associated proteins. *Sci Rep*, 2019, 9: 8804
- 23 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



- 24 Oestreicher Z, Mumper E, Gassman C, et al. Spatial localization of Mms6 during biomineralization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocrystals in *Magnetospirillum magneticum* AMB-1. *J Mater Res*, 2016, 31: 527–535
- 25 Peigneux A, Valverde-Tercedor C, López-Moreno R, et al. Learning from magnetotactic bacteria: A review on the synthesis of biomimetic nanoparticles mediated by magnetosome-associated proteins. *J Struct Biol*, 2016, 196: 75–84
- 26 Ma K, Zhao H, Zheng X, et al. NMR studies of the interactions between AMB-1 Mms6 protein and magnetosome Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 2888–2895
- 27 Werckmann J, Cypriano J, Lefèvre C T, et al. Localized iron accumulation precedes nucleation and growth of magnetite crystals in magnetotactic bacteria. *Sci Rep*, 2017, 7: 8291
- 28 Lenders J J M, Mirabello G, Sommerdijk N A J M. Bioinspired magnetite synthesis via solid precursor phases. *Chem Sci*, 2016, 7: 5624–5634
- 29 Norfolk L, Rawlings A E, Bramble J P, et al. Macrofluidic coaxial flow platforms to produce tunable magnetite nanoparticles: A study of the effect of reaction conditions and biomineralisation protein Mms6. *Nanomaterials*, 2019, 9: 1729
- 30 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. *Biomaterials*, 2007, 28: 5381–5389
- 31 Prozorov T, Mallapragada S, Narasimhan B, et al. Protein-mediated synthesis of uniform superparamagnetic magnetite nanocrystals. *Adv Funct Mater*, 2007, 17: 951–957
- 32 Wang L, Prozorov T, Palo P E, et al. Self-assembly and biphasic iron-binding characteristics of Mms6, a bacterial protein that promotes the formation of superparamagnetic magnetite nanoparticles of uniform size and shape. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 98–105
- 33 Galloway J M, Arakaki A, Masuda F, et al. Magnetic bacterial protein Mms6 controls morphology, crystallinity and magnetism of cobalt-doped magnetite nanoparticles *in vitro*. *J Mater Chem*, 2011, 21: 15244–15254
- 34 Arakaki A, Masuda F, Amemiya Y, et al. Control of the morphology and size of magnetite particles with peptides mimicking the Mms6 protein from magnetotactic bacteria. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 343: 65–70
- 35 Lenders J J M, Altan C L, Bomans P H H, et al. A bioinspired coprecipitation method for the controlled synthesis of magnetite nanoparticles. *Cryst Growth Des*, 2014, 14: 5561–5568
- 36 Prozorov T, Palo P, Wang L, et al. Cobalt ferrite nanocrystals: Out-performing magnetotactic bacteria. *ACS Nano*, 2007, 1: 228–233
- 37 Wolff A, Frese K, Wißbrock M, et al. Influence of the synthetic polypeptide c25-mms6 on cobalt ferrite nanoparticle formation. *J Nanopart Res*, 2012, 14: 1161
- 38 Wolff A, Hetaba W, Wißbrock M, et al. Oriented attachment explains cobalt ferrite nanoparticle growth in bioinspired syntheses. *Beilstein J Nanotechnol*, 2014, 5: 210–218
- 39 Nudelman H, Zarivach R. Structure prediction of magnetosome-associated proteins. *Front Microbiol*, 2014, 5: 9
- 40 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
- 41 Lopez-Moreno R, Fernández-Vivas A, Valverde-Tercedor C, et al. Magnetite nanoparticles biomineralization in the presence of the magnetosome membrane protein MamC: Effect of protein aggregation and protein structure on magnetite formation. *Cryst Growth Des*, 2017, 17: 1620–1629
- 42 Valverde-Tercedor C, Montalbán-López M, Perez-Gonzalez T, et al. Size control of *in vitro* synthesized magnetite crystals by the MamC protein of magnetococcus marinus strain MC-1. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99: 5109–5121
- 43 Ubago-Rodríguez A, Casares Atienza S, Fernández-Vivas A, et al. Structure-function of MamC loop and its effect on the *in vitro* precipitation of biomimetic magnetite nanoparticles. *Cryst Growth Des*, 2019, 19: 2927–2935
- 44 Nudelman H, Valverde-Tercedor C, Kolusheva S, et al. Structure-function studies of the magnetite-biomineralizing magnetosome-associated protein MamC. *J Struct Biol*, 2016, 194: 244–252
- 45 Murat D, Falahati V, Bertinetti L, et al. The magnetosome membrane protein, MmsF, is a major regulator of magnetite biomineralization in *magnetospirillum magneticum* AMB-1. *Mol Microbiol*, 2012, 85: 684–699
- 46 Rawlings A E, Bramble J P, Walker R, et al. Self-assembled MmsF proteinosomes control magnetite nanoparticle formation *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 16094–16099
- 47 Zhang C, Meng X, Li N, et al. Two bifunctional enzymes with ferric reduction ability play complementary roles during magnetosome synthesis in *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1. *J Bacteriol*, 2013, 195: 876–885
- 48 Jolivet J P, Chaneac C, Tronc E. Iron oxide chemistry. From molecular clusters to extended solid networks. *Chem Commun*, 2004, 35: 481–487
- 49 Siponen M I, Adryanczyk G, Ginet N, et al. Magnetochrome: A c-type cytochrome domain specific to magnetotactic bacteria. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40: 1319–1323
- 50 Frankel R B, Blakemore R P. Precipitation of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> in magnetotactic bacteria. *Philos Trans R Soc B*, 1984, 304: 567–574
- 51 Ali I, Peng C, Khan Z M, et al. Yield cultivation of magnetotactic bacteria and magnetosomes: A review. *J Basic Microbiol*, 2017, 57: 643–652
- 52 Matsunaga T, Takahashi M, Yoshino T, et al. Magnetic separation of CD14<sup>+</sup> cells using antibody binding with protein A expressed on bacterial

- magnetic particles for generating dendritic cells. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2006, 350: 1019–1025
- 53 Lisy M R, Hartung A, Lang C, et al. Fluorescent bacterial magnetic nanoparticles as bimodal contrast agents. [Invest Rad](#), 2007, 42: 235–241
- 54 Sun J B, Duan J H, Dai S L, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of doxorubicin loaded with bacterial magnetosomes (DBMs) on H22 cells: The magnetic bio-nanoparticles as drug carriers. [Cancer Lett](#), 2007, 258: 109–117
- 55 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*. [Biotechnol Bioeng](#), 2008, 101: 1313–1320
- 56 Maruyama K, Takeyama H, Mori T, et al. Detection of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) using a fully automated system with a nano-scale engineered biomagnetite. [Biosens Bioelectron](#), 2007, 22: 2282–2288
- 57 Alphandery E, Faure S, Seksek O, et al. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy. [ACS Nano](#), 2011, 5: 6279–6296
- 58 Huang X, Li M, Green D C, et al. Interfacial assembly of protein-polymer nano-conjugates into stimulus-responsive biomimetic protocells. [Nat Commun](#), 2013, 4: 2239

Summary for “磁小体蛋白介导磁性纳米颗粒仿生合成”

## Biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles mediated by magnetosome proteins

Yu Mao<sup>1</sup>, Yizi Yang<sup>2</sup>, Shiyong He<sup>3</sup>, Yan Li<sup>1</sup> & Ning Gu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China;

<sup>2</sup> School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

<sup>3</sup> Institute of Agricultural Resources and Environment, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014, China

\* Corresponding author, E-mail: [guning@seu.edu.cn](mailto:guning@seu.edu.cn)

Magnetotactic bacteria magnetosomes are magnetic nanoparticles enclosed by biofilms and arrange in the form of a chain. Magnetic nanoparticles formed by the biomineralization of magnetosome usually have regular shape, uniform particle size and high crystallinity, which have attracted extensive attention of researchers. The magnetosome membrane is composed of phospholipids and fatty acids, and the magnetosome membrane lipid vesicle acts as a nanoreactor which controls the precise synthesis of magnetic nanoparticles. A series of biomineralization proteins in the magnetosome membrane control the iron transport, redox reaction, nucleation and growth of the magnetic nanoparticles. At present, the specific biomineralization process of magnetosome is still unclear and the large-scale production of magnetosome is difficult, so the biomimetic synthesis of magnetosome has been initiated. *In vivo* studies have shown that magnetosome proteins of magnetotactic bacteria including Mms6, MamC, MmsF, MamG and MamD play an important role in regulating the size and morphology of the magnetosome, and they have been identified as the best candidates for the biomimetic synthesis of magnetosome. Biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles mediated by recombinant magnetosome proteins such as Mms6, MamC and MmsF has been studied. These studies can not only help us better understand the biomineralization process of magnetosome, but also help us prepare high-quality magnetosome-like magnetic nanoparticles without the use of organic solvents, surfactants and high reaction temperature. This article mainly reviews the research progress of the biomimetic synthesis of magnetic nanoparticle mediated by several key magnetosome proteins and prospects its future development.

Mms6 seems to mainly control over the growth kinetics of magnetic crystal by acting as an iron reservoir. MamC seems to preferably control the nucleation kinetics of magnetic crystals due to the ionotropic and template effects. MamP as an iron oxidase can support to form ferrihydrite which required for the formation of magnetite crystals *in vivo*. Although Mms6 is the most abundant magnetosome protein and there are the most researches on Mms6 mediated biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles, the specific regulation mechanism of Mms6 is still unclear. In addition, the production cost of Mms6 is relatively high. These are all the shortcomings of Mms6 mediated biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles. Therefore, in order to realize large scale biomimetic preparation of high-quality magnetic nanoparticles with controllable size and morphology, it is necessary to further clarify the regulation mechanism of Mms6 and develop cheaper and simpler methods to prepare Mms6 based functional polypeptides and additives. The biomineralization of magnetosome is a process regulated by a variety of mineralization proteins. Therefore, if several kinds of magnetosome proteins with different functions were used together to regulate the formation process of magnetic nanocrystal in the biomimetic synthesis methods, magnetic nanocrystals with more abundant morphology, size and surface crystal structure would be synthesized. Particularly, if MamP, MamE and other magnetosome proteins which control the redox reaction were used to assist the biomimetic synthesis of magnetic nanocrystals, the synthesis conditions might be further optimized, and the yield and performance of magnetic nanoparticles might be improved. In addition, constructing a micro lipid vesicle reactor which like the magnetosome membrane through the surface assembly of key magnetosome proteins and phospholipid molecules to control the biomimetic synthesis process is expected to introduce novel ideas and methods for the biomimetic synthesis of magnetic nanoparticles.

**magnetosome, magnetic nanoparticles, biomineralization, magnetosome proteins, biomimetic synthesis**

doi: [10.1360/TB-2020-0107](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0107)