

矿化细胞的仿生合成及其性能

马晓明, 刘朋, 常毅, 孟丽丽, 崔凯庆, 杨林

(河南师范大学 化学化工学院, 河南 新乡 453007)

摘要:为适应生存环境的不断变化,生物体可以在细胞的调控下组装生成胞内或胞外复杂且有序的无机有机复合纳米矿物质,从而得到具有胞内(外)无机纳米颗粒的矿化细胞.这些无机有机复合纳米矿物质赋予了生物体新的功能,使其在催化、电学、光学及生物医学等领域展现出了广泛的应用前景,同时也引起了人们极大的关注.受自然界生物矿化现象的启发,通过设计、修饰矿化基团,改性非矿化的生物体,人们构造出了类型多样、功能各异的矿化生物体.在此综述了利用仿生合成的方法,通过在细菌、真菌、植物及人体细胞等细胞内外合成不同种类无机有机复合纳米材料,从而得到具有新的应用性能矿化细胞的研究进展;着重评述了矿化细胞的仿生矿化合成方法、合成机制以及应用研究现状与前景,并对矿化细胞合成技术的发展趋势进行了展望.

关键词:生物矿化;生物合成;矿化细胞;药物运输;生物催化

中图分类号:O611

文献标志码:A

生物体在适应恶劣自然环境的进化过程中,通过结合体内外化学物质逐渐形成了具有复杂有序纳米结构的有机-无机复合矿物质^[1].这些纳米矿物质在生物体中存在形式多样,小到蛋白、细菌、病毒,大到珊瑚、昆虫的外壳以及哺乳动物的牙齿、骨骼等^[2-3].有机-无机复合矿物质具有精密的层级有序结构、较高的机械强度以及功能特异性,不同生物体形成的有机-无机复合矿物质发挥着不同的生物学功能,使得合成的矿化细胞具有如支撑、保护、磁学和定向等功能^[4].正因为有机-无机复合矿物质的多功能性,使得生命体可以更好地适应急剧变化的环境,提高了其在恶劣环境中的生存能力.近年来,依据仿生矿化方法合成的多功能复合材料在生物学、医学和地质学等领域得到了广泛的应用,相关方面的研究一直是生物无机化学领域的研究热点.

1 生物矿化概述

1.1 生物矿化的基本概念

生物矿化是指生物体内无机物在有机活体的控制下成核,进而高度有序的组装生长过程.与一般的无机矿物不同,生物体内的矿化过程受到体内有机质的精准调控.从分子水平上来看,有机相与无机相在界面交汇处相互作用,无机物的成核生长在界面受到特殊的调控,由此产生了多级结构和特殊方式组装的生物矿物;从生物学角度来看,生物体内相关基因的表达、有机大分子的分泌、细胞的新陈代谢等过程伴随着生物矿物的形成;从材料学角度来看,通过生物矿化的手段可以形成具有特殊结构和特殊性能的有机-无机复合材料体系.生物矿化过程是一个复杂的动态过程,它既包括固体和液体间、有机物和无机物间发生的物理化学作用,同时又和热力学、动力学以及生物学等因素息息相关.具体来说,生物矿化过程就是生物体在特定部位和特定时间,通过调节自身的微环境,分泌有机质,然后与无机物作用进而影响体内无机物的成核、结晶生长,调控生物体内矿化物的生长方向和过程,形成组装精密、具有独特机械性能和生物学功能的矿化物质^[5-6].

收稿日期:2018-04-09;**修回日期:**2018-09-14.

基金项目:国家自然科学基金(21877027,21601052);河南省高校科技创新团队(19IRTSTHN023);河南省高等学校重点科研项目(16A150012).

作者简介(通信作者):马晓明(1976-),女,河南濮阳人,河南师范大学教授,博士,主要研究方向为生物矿化、仿生合成, E-mail:sunshinyama@hotmail.com.

生物矿化是自然界中的普遍现象,在生物体中广泛存在.目前,在生物体内已发现的矿化物质有近 70 多种^[6],绝大部分以碳酸盐和磷酸盐形式存在,它们在生物体中起着特殊的作用^[7].生物矿化物与普通的矿化物之间最大的区别在于矿化过程中是否存在有机基质的调控,有机基质调控是生物矿化过程的典型特征.在仿生矿化过程中,有机基质起着调控生物体内无机物成核结晶生长的作用.有机基质的种类丰富多样,常见的如高分子聚合物、表面活性剂以及生物有机大分子等.其中,生物有机大分子具备特定的识别能力,调控性强,常用于多级结构和功能复合材料的构建^[8].

1.2 生物矿化的类型

生物矿化过程中,按照生物有机质对矿化物的控制程度,主要分为两种作用形式:即生物诱导矿化(Biologically Induced Mineralization)和有机基质调控矿化(Organic matrix-mediated Mineralization)^[9].后来 Mann 把有机基质调控矿化称为生物控制矿化(Biologically Controlled Mineralization)^[10].

生物诱导矿化是指生物体通过与外部环境相互作用,在细胞外发生相对简单的矿物二次沉积^[11].这种类型的生物矿化过程主要由生物体外部环境决定,不涉及生物体内基因调控因素.通过生物体生命活动分泌的有机物质或新陈代谢产生的二氧化碳引起胞外环境的改变,从而使得无机物矿化沉积(图 1).在此过程中,生物体外表面是无机物矿化成核的有效位点,但由于缺乏有效的调控因素,矿化物形态不均一,颗粒尺寸较大^[9].例如,在珊瑚的形成过程中,生物有机体只是诱发和促进矿物沉积,并不能有效地控制矿物的结构和形貌,导致了珊瑚的形貌多样化.

相反,有机基质调控矿化是在有限的空间内,生物体利用新陈代谢活动有序调控无机物成核以及生长.这种矿化形式形成的无机纳米材料拥有特定的组成、精密有序的分级结构和独特的生物学功能.根据矿化物沉积位点的不同,分为细胞外、细胞间和细胞内矿化(如图 2 所示).细胞内矿化通常发生在细胞囊泡内,受生物有机质调控程度最大.在囊泡的隔绝空间内,阴、阳离子通过跨膜输

送到达囊泡,在囊泡内丰富有机质的调控下,高度有序生长,形成形貌特殊、尺寸均一的矿物晶体,同时形成的矿物晶体也可以被转移到细胞外;细胞外矿化是生物体中最为常见的矿化过程,例如矿化生成的骨骼和牙齿等^[13].细胞外矿化不受空间的限制,各种无机离子在蛋白质、多糖等生物有机质的调控下在特定位点定向成核沉积,形成尺寸较大、形貌独特的矿化物;在细胞间矿化过程中,通过细胞膜的主动运输或被动运输过程,矿物前驱离子、有机大分子被运输到细胞外表面,生物矿物在细胞膜外表面调控生成.这一类型的矿化作用并不多见,主要存在于单细胞生物群落体系中^[14].生物诱导矿化和细胞间矿化过程均发生在细胞外,但二者之间有着本质的差异.生物诱导矿化是矿物分子在成核条件下自发的、简单的矿物沉积过程,而细胞间矿化是在细胞构成的相对密闭的空间内,在细胞膜外表面通过有机基质的调控引发无机矿物沉积的过程.实际中的矿化过程往往是上述矿化形式的共同组合,除此之外,物种的差异性导致了生物矿化的复杂性和多样性.

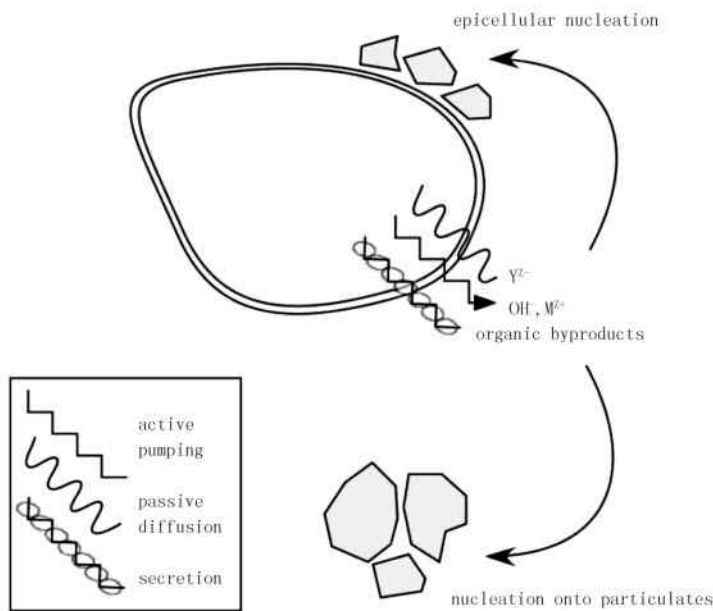
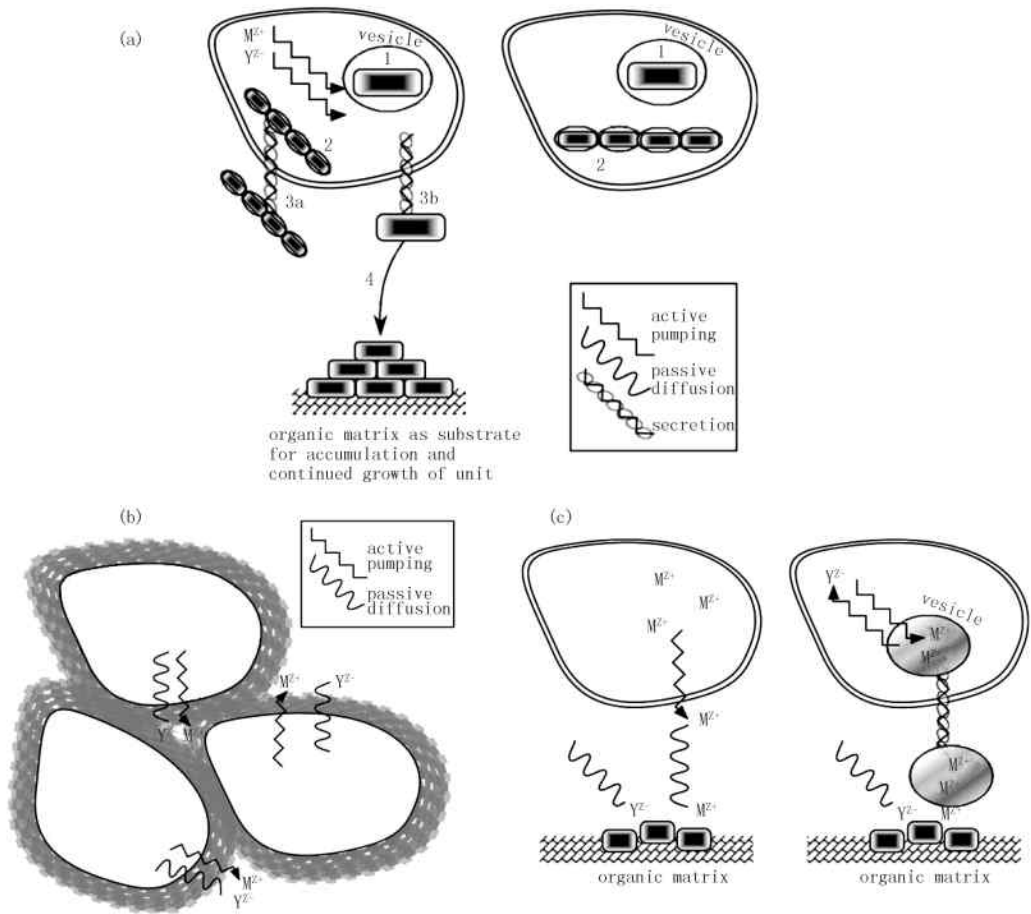


图 1 细胞诱导矿化示意图^[12]
(细胞-环境界面上进行的生物矿化)



(a) 细胞内矿化; (b) 细胞间矿化; (c) 细胞外矿化

图2 生物矿化示意图^[12]

2 细胞矿化的研究现状及研究进展

通过对多种微生物细胞的纳米修饰,如酵母、藻类、细菌、病毒、甚至人体细胞(表1)等,人们进行了各种类型的生物模拟矿化方法研究^[15].通过模拟生物矿化的方法,人们得到了大量新颖且具有特定结构和特殊功能的矿化细胞.以下分别从细胞外和细胞内矿化两个方面介绍矿化细胞的研究现状及进展,在此基础上提出一些新的生物矿化材料研究思路.

2.1 细胞外矿化的研究及应用

2.1.1 酵母细胞的表面矿化

生物体表面的一些蛋白质膜可参与矿物壳结构的生成,矿物质壳层对生物体本身来说有着特殊的功能^[34].例如,卵生物种的蛋壳不仅为里面的胚胎提供了保护支撑的生长条件,还维持了壳内氧气和二氧化碳的平衡,为胚胎的生长发育提供了良好的保障.但是,大多数微生物体细胞表面缺乏这种蛋白质膜,研究人员通过合理的化学或生物修饰方法可以在细胞表面构建成核位点(酵母菌、蓝细菌及斑马鱼胚胎等),制造出了多功能的人造矿物外壳^[15].

酵母菌是科研实验中常用的研究对象.酵母细胞的细胞壁由带负电荷的多糖、甘露糖和 *n*-乙酰氨基葡萄糖组成,其中几乎不含与生物矿化相关的基因或功能基团,所以酵母细胞并不会自发地诱导无机物的矿化沉积.为解决这一问题,人们利用聚丙烯酸和丙烯酸等有机质对细胞表面进行修饰,从而使酵母细胞表面富含物质矿化所需要的成核位点,达到诱导无机物矿化的目的.在实际应用中,带负电荷的表面活性剂不能直接附着在带负电荷的细胞表面,因此在化学修饰过程中,带正电荷的 PDADMA(聚二甲基二烯丙基铵)在细胞修饰矿化的过程中扮演着重要的角色^[35].

表 1 通过矿化得到纳米颗粒修饰的生物体^[15]

Organism	Mineral material	Location	Method	Reference
Yeast	Calcium phosphate	External	LbL modification	[16]
Cyanobacteria	Silica	External	LbL modification	[17]
Yeast	Silica	External	LbL modification	[18–20]
Zebrafish embryo	LnPO ₄	External	LbL modification	[21]
<i>Str. Thermophilus</i>	ZnS	External	Sonochemistry	[22–23]
Japanese encephalitis vaccine(JEV)	Calcium phosphate	External	Direct mineralization	[24]
Adenovirus serotype 5(Ad 5)	Calcium phosphate	External	Direct mineralization	[25]
Tobacco mosaic virus(TMV)	Silica,PbS and CdS nanocrystals,iron oxide	External	Direct mineralization	[26]
Human enterovirus type 71(EV 71)	Calcium phosphate	External	Genetic engineering	[27]
M13 bacteriophage	Co ₃ O ₄ , Au	External	Genetic engineering	[28]
Yeast	Calcium Carbonate	Internal	Ion internalization	[29]
MCF10 epithelial cell	Au	Internal	Metal reduction	[30–31]
Human lung epithelial cell(A549)				
Mouse embryonic fibroblast cell(NIH 3T3)	Ag	Internal	Metal reduction	[32]
Cowpea chlorotic mottle virus(CCMV)	Paratungstate (H ₂ W ₁₂ O ₄₂ ¹⁰⁻)	Internal	Spatial constraint	[33]

分层组装(LbL)是一种常见的且发展较为成熟的生物矿化方法.通过 LBL 层层组装的方法可以在生物体表面修饰需要的聚电解质.以细胞的静电性能为基础,人们可以直接在细胞表面通过不同聚电解质的交替循环,进行多组分薄膜修饰.这种方法可以集合生物体中的有机功能分子,同时通过控制交替循环的次数来调节矿化成壳的厚度.通过聚电解质修饰可以得到富含羧基的细胞外表面,当溶液中存在 Ca²⁺ 时,二者会有有效作用,羧基在位结合 Ca²⁺ 离子,沉积形成磷酸钙矿物质层^[15],如图 3a 所示.利用同样的 LbL 层层修饰的方法,R. F. Fakhrullin,在蓝藻表面创造修饰出 SiO₂ 壳^[35],如图 3b 所示.

2.1.2 疫苗的表面矿化

通过疫苗接种可以治疗病毒感染,这一方法保护了全世界数十亿人口免受各种病菌的威胁.但是,据不完全统计,每年仍有 1 700 多万人因感染病毒而死亡,主要原因在于疫苗接种率的不足以及抗病毒疫苗研发的滞后性^[36].常规接种疫苗对温度有很强的敏感性,在运输过程中需要严格的冷藏标准保存;然而在发展中国家尤其热带贫困地区,因为资金、资源及保存技术手段的匮乏,疫苗接种计划很难实施.因此,提高疫苗的有效性和热稳定性具有重大的科学研究价值和现实意义.

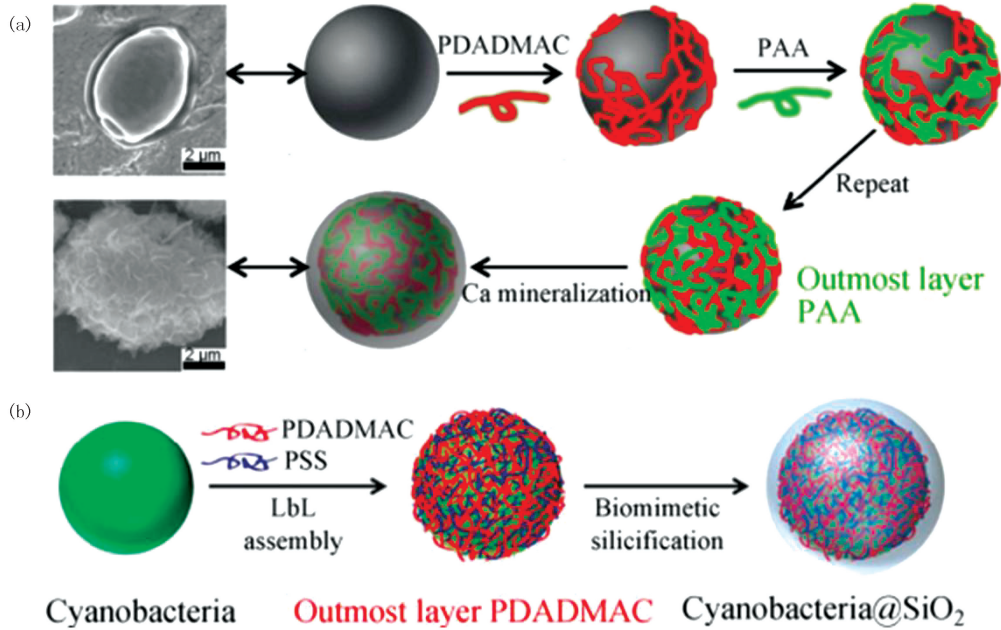
在远古时代,地球上就存在许多嗜热、甚至是超高温的物种存在,研究发现这类生物的体内都含有一定量的矿化 SiO₂.在现代生物种类中,温泉细菌、海绵、硅藻等生物体均保留了矿化硅物质,以此来抵御恶劣环境的侵害.上述事实表明,生物二氧化硅物质可以有效提高生物体的耐热性.基于此,唐睿康教授等人^[37]致力于研究疫苗表面的硅壳化,并取得了显著的成功.体外试验表明,二氧化硅壳能有效提高疫苗的热稳定性周期,即使在室温条件下,硅化疫苗也可以实现一个多月的稳定保存周期,如图 4 所示.研究结果表明,硅矿化的疫苗,实现了不需要冷藏设施的构想.通过生物矿化形成的外壳提高了疫苗的热稳定性,该方法具有方便、快速、有效和成本低等优点,可以作为一种通用的方法来制备更多的热稳定疫苗.

2.1.3 细胞外矿化的应用

(1) 保护

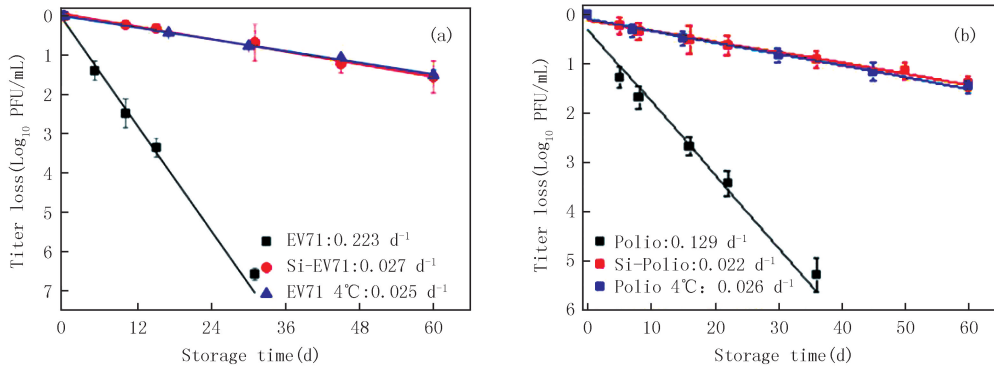
人造的矿物外壳可以起到保护生物体免受外界伤害的作用.自然界中的生物体总是面临各种各样生存环境的挑战,环境的骤变会给生物体带来巨大的生命威胁.例如,一种溶菌酶可以消解酵母细胞的细胞壁,由于细胞内外渗透压的变化,3 h 内 80% 的酵母细胞会破碎死亡;如果细胞外有 CaP 矿物组成的生物矿化壳

时,矿化的酵母细胞可以在溶菌酶混合液中很好的生存^[38](图 5a);通过仿生矿化合成的 LnPO_4 壳层,阻断紫外线对斑马鱼胚胎细胞的伤害.研究表明形成的 LnPO_4 矿化外壳即使在紫外灯的照射下,胚胎也能正常发育^[21](图 5b).



(a) 在酵母细胞表面人工构造 CaP 壳的机制图^[19]; (b) 在蓝藻细胞表面人工构造 SiO_2 壳层的机制图^[35]

图 3 在细胞表面人工构造矿化层



(a) EV71 和 Si-EV71 在 25 °C 以及 EV71 在 4 °C 保存条件下的热失活的动力学研究 (右下角: 平均失活速率常数); (b) Polio 和 silica-encapsulated Polio (Si-Polio) 在 25 °C 以及 polio 在 4 °C 保存条件下的热失活的动力学研究 (左下角: 平均失活速率常数).

图 4 硅矿化病毒的耐热性^[37]

(2) 制氢

随着化石能源的不断消耗和环境的日益污染,氢能源因其产物无污染,成本低等优点,成为新型替代能源的重要选择之一.自然界中的绿藻可以在光合作用和氢化酶的作用下产生氢气,其机理为:从黑暗到光照转变的短暂时间内,光合反应系统 II 产生光合电子($\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{H}^+ + (1/2)\text{O}_2 + 2e^-$),电子传输至氢化酶处,在氢化酶的作用下产生氢气($2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2$)^[39].氢气的产生依赖于氢化酶的催化活性,但是在氧气的存在下,氢化酶就会迅速钝化,不利于氢气的产生.最近,唐睿康教授等人^[40]在细胞外诱导生成了 SiO_2 ,有效地解决了上述问题.如图 6 所示,硅矿化可以诱导小球藻聚集体的产生 (cell-material hybrid),形成空间分化的细胞聚集体,进而导致细胞功能的分化,外层细胞在进行正常生命活动同时会阻止外界氧气进入聚集体内部;

内层细胞通过呼吸作用消耗了氧气,形成无氧微区,在这个区域内氢化酶和 PS II 有很高的活性,可以进行光合产氢.这项研究让人们对于核-壳结构有了新的理解.此外,细胞外矿化在细胞储存、病毒矿化、生物催化等方面均具有良好的应用前景^[41].

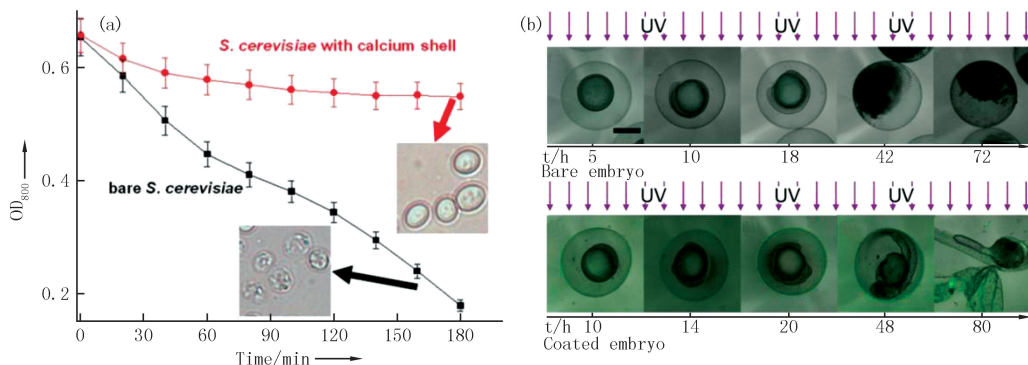


图 5 酵母细胞和矿化的酵母细胞在溶菌酶溶液中的存活率^[38] (a) 和斑马鱼胚胎细胞和矿化后的斑马鱼胚胎细胞在 UV 的照射下随着时间的变化^[21] (b)

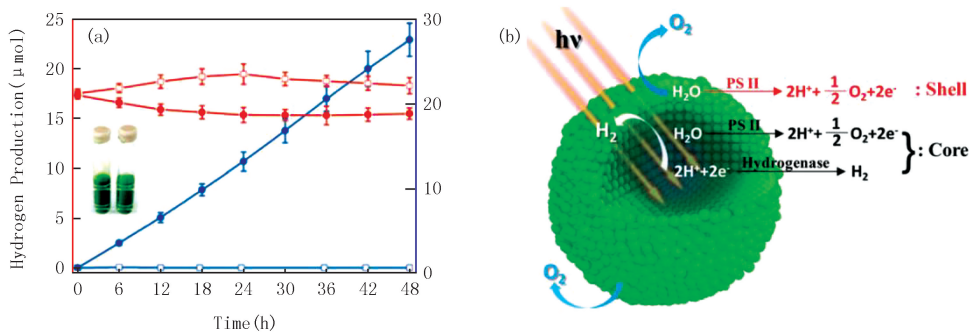


图 6 Aggregated Chlorella 在无氧的情况下氢气的产生^[40]: (a) 在 $100 \mu\text{E m}^{-2} \text{s}^{-1}$ 的照射下 H_2 和 O_2 的产量随着时间的变化, 红线 $-\text{O}_2$; 蓝线 $-\text{H}_2$; (b) aggregated Chlorella cells 的功能分化示意图

2.2 细胞内矿化的研究及应用

2.2.1 酵母细胞内矿化

自然生物系统中也有能在细胞内形成矿物质的生物体,如细菌和真菌等^[42].胞内形成的有机-无机矿化物可以作为特殊的细胞器帮助生物体应对外部条件的刺激.在基础的化学研究中,无机组分拥有着独特的物理化学特性,因此无机矿物的引入将赋予生物体新的功能.在胞内形成生物矿化纳米材料的过程中,一些胞内的氧化还原蛋白等生物大分子在无机矿物成核和纳米晶体生长过程中起着决定性作用.然而,细胞膜的半渗透性导致与矿化相关的无机离子在胞内的浓度相对较低,使得晶体成核的驱动力较低,造成胞内的许多生物分子不能充分地发挥它们的作用.人工破坏无机离子平衡似乎是激活生物大分子,开启细胞内矿化的有效手段.

酿酒酵母细胞在胞内保持着 Ca^{2+} 的浓度平衡,在不打破平衡的情况下很难在胞内矿化生成钙纳米材料.通过在细胞外界环境中加入游离的 Ca^{2+} ,可以破坏细胞内的 Ca^{2+} 平衡,从而在酵母细胞内构造出多功能的纳米 CaCO_3 和羟基磷灰石颗粒(HAP).根据矿化形成过程,纳米 CaCO_3 可能的生成机制推测如图 7a^[43]:首先,酿酒酵母细胞在麦芽糖溶液中复苏,新陈代谢过程中产生二氧化碳;其次,加入的氢氧化钙溶液使得大量的 Ca^{2+} 和 OH^- 离子进入到酵母细胞内部,打破了细胞内的离子平衡.在强碱条件下,酵母细胞内产生的二氧化碳形成碳酸根离子.与此同时,过量的 Ca^{2+} 离子与胞内含有成核位点的酸性蛋白质和多糖等生物大分子相互作用.然后 Ca^{2+} 离子和碳酸根的在胞内形成稳定存在的 CaCO_3 纳米晶体.相似的机制下,在酵母细胞内部,过量的 Ca^{2+} 离子和 PO_4^{3-} 也会产生矿化作用,通过胞内生物大分子的调控,同样可以在胞内合成

HAP 纳米颗粒(图 7b)^[44].值得注意的是,这些内部矿化形成的纳米材料对细胞的新陈代谢活动几乎没有影响,但是作为新的无机细胞器,赋予了细胞药物负载和吸附重金属离子的能力.

人们很早就知道,一些微生物对某些金属具有一定的解毒作用,在微生物体内也有形状,大小和尺寸不同的金属纳米颗粒生成^[45-46].虽然还没有具体阐明胞内还原金属离子的机制,但微生物体内的这种氧化还原能力已广为人知.因此,除了无机矿物外,金属纳米单质矿物也可以通过调控在胞内矿化制得.胞内矿化产生的金属纳米颗粒具有良好的生物稳定性、均一性和生物相容性.有鉴于此,人们借助某些特殊金属离子的胞内矿化来研究细胞的功能变化.比如在细胞内矿化生成银纳米簇,由于银纳米簇独特的光学特性,使细胞产生了荧光性能^[47].细胞内金属矿物的引入在保留生物体原有物理化学特性的同时,使细胞又拥有了新的功能.

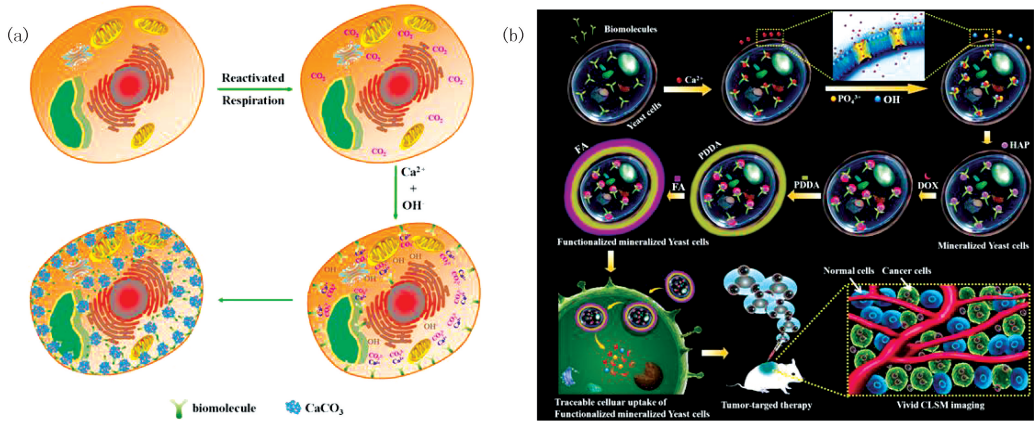
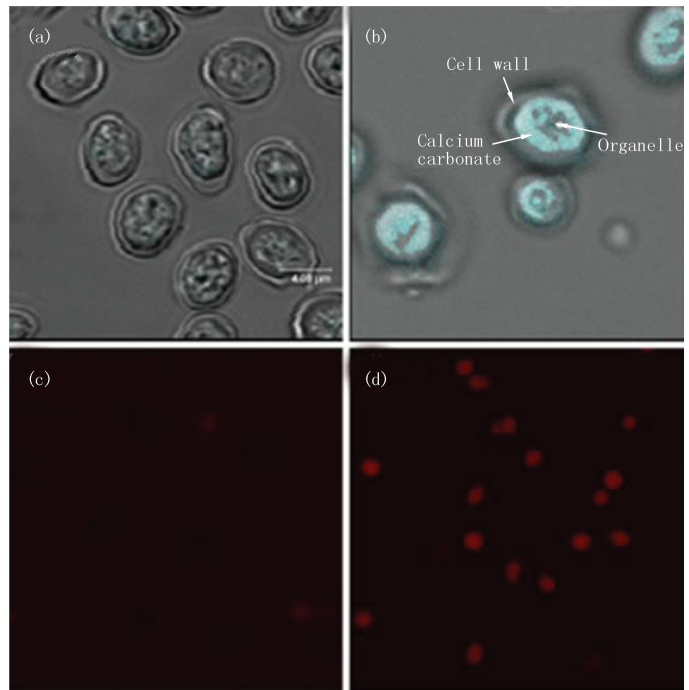


图 7 胞内纳米碳酸钙矿化酵母细胞的机制图^[43] (a) 和 nHAP 矿化细胞的合成及其负载药物靶向治疗肿瘤的机制^[44] (b)

2.2.2 细胞内矿化的应用

通过仿生矿化可以构建出结构新颖、功能奇特的纳米结构壳层和支架生物矿化结构.生物矿化得到的纳米晶体拥有良好的生物相容性,因此可以通过矿化修饰细胞,达到细胞多功能化.例如,在酵母细胞内引入钙离子,形成胞内含碳酸钙纳米支架的功能化酵母细胞.通过四环素染色前后的对比,可以清楚地观察到矿物质在胞内的分布,如图 8(a) 和 8(b) 所示.碳酸钙纳米晶体具有较大的表面积,可以有效负载更多的药物,如图 8(c) 和 8(d) 所示;另一方面,碳酸盐对 pH 较为敏感,因此负载药物的矿化细胞可以在特定部位有效



(a) 酵母细胞 (yeasts); (b) 功能化酵母细胞 (nCaCO₃@yeasts); (c) 酵母细胞和盐酸阿霉素 (DOX) 作用后; (d) 功能化酵母细胞和盐酸阿霉素作用后.

图 8 矿化细胞的光学显微镜拍照和负载药物的 CLSM 测试^[43]

的释放药物,达到靶向治疗癌症的目的,细胞毒性试验证实了负载药物的矿化细胞对癌细胞有较高的抑制率.这种以矿化细胞输送系统具有无毒、高效的药物输送效率,在药物运输体系中有潜在的应用价值.

利用细胞作为药物载体,依靠细胞天然的生物取向,将不同的基因或药物运输到特定的区域,可以有效提高生物利用度和药物代谢,相关研究一直是生物无机领域的研究热点.羟基磷灰石纳米材料具有理想的生物相容性和生物降解性,能够有效抑制体内和体外癌细胞的生长,有可能成为治疗癌症的有效试剂.利用叶酸(FA)修饰 nHAP@yeasts 矿化细胞,基于叶酸对肿瘤细胞的靶向性和 nHAP 对 pH 的敏感性,使得 DOX-nHAP@yeasts-FA 成为具有双响应功能基团的抗癌试剂,从而有效抑制肿瘤的生长^[44](图 9).

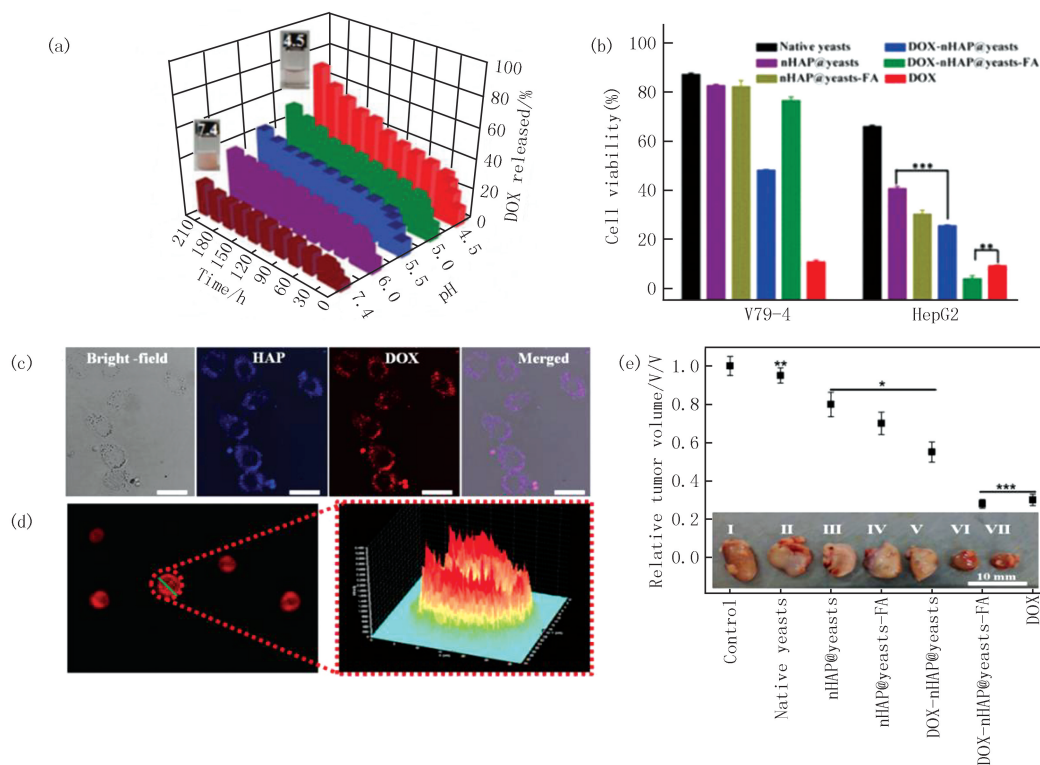


图 9 在不同的时间和 pH 下, DOX-nHAP@yeasts-FA 的药物释放(插图:不同 pH 下, 120 h 后的 DOX-nHAP@yeasts-FA 溶液)(a); DOX-nHAP@yeasts-FA 对 V79-4 和 HepG2 细胞的毒性测试, 共培养 72 h 后, \pm SD($n=3$)(b); DOX-nHAP@yeasts-FA 和 HepG2 细胞作用 16 h 后的 CLSM(c); DOX-nHAP@yeasts-FA 和 HepG2 作用 24 h 后, DOX 在 HepG2 细胞内的分布情况(d); 裸鼠内肿瘤抑制实验 \pm SD($n=3$), *** $P<0.001$, ** $P<0.01$, * $P<0.05$, 插图:16 d 后作用后肿瘤的大小(e)^[44]

3 结论与展望

通过对生物矿化概念、细胞生物矿化的类型以及细胞矿化研究进展的介绍,分析了矿化细胞在能源、医药领域的潜在应用前景.从合成角度来说,生物调控无机离子组装成高度有序纳米材料的过程,反应过程无毒、条件温和,有利于环境可持续发展;通过胞内矿化得到的矿化细胞,相当于在胞内引入了功能支架,成为人工构造的胞内“器官”,这使得它们在微生物电化学、药物运输和抑制癌症等方面有良好应用前景.因此利用生物体合成纳米材料是生物无机化学领域研究的热点.目前,细胞外矿化研究已经相当广泛,而细胞内矿化的研究依然较少.究其原因,胞内生物基质环境复杂,细胞内反应不易调控,致使细胞内矿化的机理研究不完善,严重制约着进一步的可控矿化.因此分析、探讨、建立胞内生物基质对无机体系的作用机制及无机物的可控矿化具有重大意义.

参 考 文 献

- [1] Fortin D, Ferris F, Beveridge T. Surface-mediated mineral development by bacteria[J]. Rev Mineral Geochem, 1997, 35(1): 161-180.
- [2] Lowenstam H A, Weiner S. On Biomineralization[M]. [s.l.]: Oxford University Press on Demand, 1989.

- [3] Veis A. A window on biomineralization[J]. *Science*, 2005, 307(5714): 1419-1420.
- [4] Mann S. *Biomineralization: Principles and Concepts in Bioinorganic Materials Chemistry*[M]. [s.l.]: Oxford University Press on Demand, 2001.
- [5] 李宏强, 许善锦. 生物矿化机理初探[J]. *生命的化学*, 1993(6): 10-11.
- [6] Knoll A H. Biomineralization and evolutionary history[J]. *Reviews in mineralogy and geochemistry*, 2003, 54(1): 329-356.
- [7] Weiner S, Addadi L. At the cutting edge[J]. *Science*, 2002, 298(5592): 375-376.
- [8] Gower L B. Biomimetic model systems for investigating the amorphous precursor pathway and its role in biomineralization[J]. *Chemical reviews*, 2008, 108(11): 4551-4627.
- [9] Lowenstam H A. Minerals formed by organisms[J]. *Science*, 1981, 211(4487): 1126-1131.
- [10] Mann S. *Mineralization in biological systems*[M]// *Inorganic elements in biochemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1983: 125-174
- [11] Arias J L, Fernández M S. Polysaccharides and proteoglycans in calcium carbonate-based biomineralization[J]. *Chemical Reviews*, 2008, 108(11): 4475-4482.
- [12] Weiner S, Dove P M. An overview of biomineralization processes and the problem of the vital effect[J]. *Reviews in mineralogy and geochemistry*, 2003, 54(1): 1-29.
- [13] Sayegh F S, Solomon G C, Davis R W. Ultrastructure of intracellular mineralization in the deer's antler[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 1974, 99: 267-284.
- [14] Margolis H C, Beniash E, Fowler C E. Role of macromolecular assembly of enamel matrix proteins in enamel formation[J]. *Journal of dental research*, 2006, 85(9): 775-793.
- [15] Chen W, Wang G, Tang R. Nanomodification of living organisms by biomimetic mineralization[J]. *Nano Research*, 2014, 7(10): 1404-1428.
- [16] Wang B, Liu P, Jiang W, et al. Yeast cells with an artificial mineral shell: protection and modification of living cells by biomimetic mineralization[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 47(19): 3560-3564.
- [17] Xiong W, Yang Z, Zhai H, et al. Alleviation of high light-induced photoinhibition in cyanobacteria by artificially conferred biosilica shells[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(68): 7525-7527.
- [18] Wang G, Wang L, Liu P, et al. Extracellular silica nanocoat confers thermotolerance on individual cells: a case study of material-based functionalization of living cells[J]. *Chembiochem*, 2010, 11(17): 2368-2373.
- [19] Yang S H, Lee K B, Kong B, et al. Biomimetic encapsulation of individual cells with silica[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 48(48): 9160-9163.
- [20] Yang S H, Ko E H, Jung Y H, et al. Bioinspired functionalization of silica-encapsulated yeast cells[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(27): 6115-6118.
- [21] Wang B, Liu P, Tang Y, et al. Guarding Embryo Development of Zebrafish by Shell Engineering: A Strategy to Shield Life from Ozone Depletion[J]. *Plos One*, 2010, 5(4): e9963.
- [22] Zhou H, Fan T, Zhang D, et al. Novel Bacteria-Templated Sonochemical Route for the in situ One-Step Synthesis of ZnS Hollow Nanostructures[J]. *Chemistry of materials*, 2007, 19(9): 2144-2146.
- [23] Zhou H, Fan T, Han T, et al. Bacteria-based controlled assembly of metal chalcogenide hollow nanostructures with enhanced light-harvesting and photocatalytic properties[J]. *Nanotechnology*, 2009, 20(8): 085603.
- [24] Wang G, Li X, Mo L, et al. Eggshell-inspired biomineralization generates vaccines that do not require refrigeration[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 124(42): 10728-10731.
- [25] Wang X, Deng Y, Li S, et al. Virus-Shell Engineering: Biomineralization-Based Virus Shell-Engineering: Towards Neutralization Escape and Tropism Expansion[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2012, 1(4): 443-449.
- [26] Shenton W, Douglas T, Young M, et al. Inorganic-Organic Nanotube Composites from Template Mineralization of Tobacco Mosaic Virus[J]. *Advanced Materials*, 1999, 11(3): 253-256.
- [27] Wang G, Cao R Y, Chen R, et al. Rational design of thermostable vaccines by engineered peptide-induced virus self-biomineralization under physiological conditions[J]. *PNAS*, 2013, 110(19): 7619-7624.
- [28] Nam K T, Kim D W, Yoo P J, et al. Virus-enabled synthesis and assembly of nanowires for lithium ion battery electrodes[J]. *Science*, 2006, 312(5775): 885-888.
- [29] Ma X, Chen H, Lin Y, et al. Construction and potential applications of a functionalized cell with an intracellular mineral scaffold[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 123(32): 7552-7555.
- [30] Shamsaie A, Jonczyk M, Sturgis J, et al. Intracellularly grown gold nanoparticles as potential surface-enhanced Raman scattering probes[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2007, 12(2): 020502.
- [31] Liu Z, Hu C, Li S, et al. Rapid intracellular growth of gold nanostructures assisted by functionalized graphene oxide and its application for surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(23): 10338-10344.

- [32] Yu J, Patel S A, Dickson R M. In vitro and intracellular production of peptide-encapsulated fluorescent silver nanoclusters[J]. *Angewandte Chemie*, 2010, 119(12): 2074-2076.
- [33] Douglas T, Young M. Host-guest encapsulation of materials by assembled virus protein cages[J]. *Nature*, 1998, 393(6681): 152-155.
- [34] Fan T X, Chow S K, Zhang D. Biomimetic mineralization: From biology to materials[J]. *Progress in Materials Science*. 2009, 54(5): 542-659.
- [35] Xiong W, Yang Z, Zhai H, et al. Alleviation of high light-induced photoinhibition in cyanobacteria by artificially conferred biosilica shells [J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(68): 7525-7527.
- [36] Chen X, Fernando G J, Crichton M L, et al. Improving the reach of vaccines to low-resource regions, with a needle-free vaccine delivery device and long-term thermostabilization[J]. *Journal of Controlled Release*, 2011, 152(3): 349-355.
- [37] Wang G, Wang H J, Zhou H, et al. Hydrated silica exterior produced by biomimetic silicification confers viral vaccine heat-resistance[J]. *Acs Nano*, 2015, 9(1): 799-808.
- [38] Wang B, Liu P, Jiang W, et al. Yeast cells with an artificial mineral shell: protection and modification of living cells by biomimetic mineralization[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 47(19): 3560-3564.
- [39] Ghirardi M L, Zhang L, Lee J W, et al. Microalgae: a green source of renewable H₂[J]. *Trends in Biotechnology*, 2000, 18(12): 506-511.
- [40] Xiong W, Zhao X, Zhu G, et al. Silicification-Induced Cell Aggregation for the Sustainable Production of H₂ under Aerobic Conditions[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(41): 11961-11965.
- [41] Wang X, Sun C, Li P, et al. Vaccine Engineering with Dual-Functional Mineral Shell: A Promising Strategy to Overcome Preexisting Immunity[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(4): 694-700.
- [42] A. Scheffel, M. Gruska, D. Faivre, et al. An acidic protein aligns magnetosomes along a filamentous structure in magnetotactic bacteria[J]. *Nature*, 2005, 440: 110.
- [43] Ma X, Chen H, Yang L, et al. Construction and potential applications of a functionalized cell with an intracellular mineral scaffold[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(32): 7414-7417.
- [44] Ma X, Liu P, Tian Y, et al. A mineralized cell-based functional platform: construction of yeast cells with biogenetic intracellular hydroxyapatite nanoscaffolds[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(7): 3489-3496.
- [45] Narayanan K B, Sakthivel N. Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes[J]. *Advances in Colloid & Interface Science*, 2010, 156(1): 1-13.
- [46] Mandal D, Bolander M E, Mukhopadhyay D, et al. The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application[J]. *Applied microbiology and biotechnology*, 2006, 69(5): 485-492.
- [47] Lloyd J R. Microbiol reduction of metal and radionuclides[J]. *FEMS microbiology reviews*, 2003, 27(2/3): 411-425.

The biomimetic construction of mineralized cells and their properties

Ma Xiaoming, Liu Peng, Chang Yi, Meng Lili, Cui Kaiqing, Yang Lin

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: In order to adapt to the ever-changing living environment, organisms could synthesize complex and orderly organic-inorganic nanomaterials with inner or outer the cells according to the principle of biomineralization, and obtain the mineralized cells. And these organisms could be endowed with peculiar functions under the modification of the organic-inorganic materials, which had attracted intense attention and shown extensive application prospects in catalysis, electricity, optics, biomedicine, etc. Inspired by the natural phenomena, through designing and modifying of mineralized groups and non-mineralized organisms, people had constructed various mineralized organisms with diverse functions. We summarized the methods of biomimetic synthesis different kinds of organic-inorganic composite materials in extracellular or intracellular bacteria, fungi, plants and human cells, and the novel applications of mineralized cells were obtained. The biomimetic synthesis, synthesis mechanism, research status and prospects were reviewed emphatically. What's more, the development tendency of mineralized cells was prospected.

Keywords: biomineralization; biosynthesis; mineralized cells; drug delivery; biocatalyst