

باکتری‌های مگنتوتاکتیک و کاربردهای آن‌ها

مینا مالکی^۱، محمد پویا نقشبندی^۲ و زهرا حاجی حسن^۱

^۱گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران؛ ^۲بخش بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم،

دانشگاه تهران، تهران، ایران

مسئول مکاتبات: زهرا حاجی حسن، hajihasan@ut.ac.ir

چکیده. باکتری‌های مگنتوتاکتیک دسته‌ای از باکتری‌ها هستند که به دلیل قابلیت تولید ساختارهایی به نام مگنتوزوم قادر به جهت‌گیری در میدان مغناطیسی خارجی هستند. مگنتوزوم‌ها که در اکثر باکتری‌های مگنتوتاکتیک در اندازه نانومتر حضور دارند، اندامک‌های درون سلولی متشکل از کریستال‌های معدنی آهن مغناطیسی هستند که به صورت جداگانه توسط یک لایه فسفولیپید احاطه شده‌اند. به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد مگنتوزوم‌ها، باکتری‌های مگنتوتاکتیک به موضوع جذابی در بسیاری از حوزه‌های تحقیقاتی و کاربردی از جمله رباتیک، پزشکی، زیست‌شناسی، محیط زیست و زمین‌شناسی تبدیل شده است. در مقاله مروری حاضر سعی شده است تا با ارائه مشخصات مربوط به باکتری‌های مگنتوتاکتیک، چگونگی تشکیل مگنتوزوم‌ها در سلول و ساختار آن‌ها، اهمیت این باکتری‌ها مشخص شود و در نهایت با ارائه برخی از کاربردهای این باکتری‌ها در حوزه‌های مختلف تحقیقاتی مثل دارورسانی هدفمند، درمان سرطان و حذف فلزات سنگین از آب‌ها، درک بهتری از این کاربردها به دست آید.

واژه‌های کلیدی. دارورسانی هدفمند، درمان سرطان، ساختار درون سلولی، مگنتوزوم، میدان مغناطیسی

Magnetotactic bacteria and their applications

Mina Maleki¹, Mohammad Pooya Naghshbandi² & Zahra Hajihassan¹

¹Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran; ²Department of Microbial Biotechnology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Correspondent author: Zahra Hajihassan, hajihasan@ut.ac.ir

Abstract. Magnetotactic bacteria are the types of bacteria capable of orientation in an external magnetic field because of the ability to produce structures called magnetosomes. Magnetosomes, nanometer-scale structures, are present in most of the magnetotactic bacteria. They are intracellular organelles composed of magnetic iron mineral crystals individually surrounded by a phospholipid layer. Because of the unique features of magnetosomes, magnetotactic bacteria have become the fascinating subject of research in many research and applied fields of study, including robotics, medicine, biology, environment and geology. In this review, we have tried to introduce magnetotactic bacteria, the formation of magnetosomes and their structures, in order to highlight the importance of these bacteria. Finally, some applications of these bacteria in different areas of research, e.g. targeted drug delivery, cancer treatment and removal of heavy metals from water, were described in order that a better understanding of their applications could be obtained.

Keywords. cancer treatment, drug delivery, intracellular organelles, magnetic field, magnetosome

مقدمه

بسیاری از گونه‌های MTB شناخته شده در فشار کم اکسیژن قابل رشداند (میکروآیروفیل)، و برخی از آنها بی‌هوازی اختیاری و برخی دیگر بی‌هوازی اجباری هستند. این باکتری‌ها در جاهایی مانند رسوبات و محیط‌های آبی که غلظت اکسیژن کم است پیدا می‌شوند (Barton *et al.*, 2014). MTBها عمدتاً در اکوسیستم‌های آبی از آب‌های شیرین تا آب‌های بسیار شور یافت می‌شوند. در حالی که MTBهای تولید کننده مگنتیت عموماً در محیط‌های مرزی و عدم حضور اکسیژن یافت می‌شوند، تولید-کنندگان گریگیت بیش‌تر در محیط‌های بدون اکسیژن که حاوی سولفید هستند یافت می‌شوند (Moskowitz *et al.*, 2008). به دلیل نیازمندی این باکتری‌ها به یک محیط اکسایشی/کاهشی، جداسازی و کشت باکتری‌های مگنتوتاکتیک بسیار دشوار است زیرا آنها ماهیتی سخت‌پسند بدون احتیاج به محیط غنی دارند. علی‌رغم حضور فراوان آنها در رسوبات، آب‌های شیرین و دریاها، جداسازی و کشت این باکتری‌ها به دلیل نحوه زندگی سخت‌پسندانه بسیار دشوار است (Postec *et al.*, 2012). با این حال در دو دهه گذشته پیشرفت‌های زیادی در جداسازی گونه‌های جدید MTB، توسعه روش‌های ژنتیکی و در مقدار داده‌های ژنومی این میکروارگانیسم‌ها صورت گرفته است. به دلیل همین کشت و جداسازی مشکل، تحقیقات در این زمینه به کندی صورت گرفته است. اگرچه با توسعه بیوتکنولوژی و مگنتوتکنولوژی، پیشرفت‌هایی در زمینه کشت MTB، معدنی-سازی زیستی، بوم‌شناسی MTB، خاصیت مغناطیسی MTB و مگنتوزوم و شناسایی فسیل مگنتوزوم‌ها در رسوبات صورت گرفته است (Yan *et al.*, 2012).

تمام MTBها از نظر فیلوژنی زیرمجموعه باکتری‌ها هستند. بسیاری از گونه‌های آنها به شاخه پروتئوباکتیرا شامل آلفا، دلتا و گاما پروتئوباکتیرا تعلق دارند. گونه‌های غیر قابل کشت MTBها زیرمجموعه شاخه نیتروسیپرا و پلانکتومیست‌ها هستند. ریخت-شناسی سلول‌های MTB شامل کوکسی، رودو، اسپیریلی، ویبریو، شکل دمبلی و یا چند سلولی هستند. علی‌رغم تنوع شکل و فیلوژنی آنها مقدار کمی از MTB در محیط کشت خالص حفظ شده‌اند (Simmons *et al.*, 2004; Jogler & Schüler, 2009).

شکل‌گیری ذرات مغناطیسی در غشاهای زیستی، موضوع جذابی برای تولید ذرات کوچک سنتزی تحت شرایط بسیار کنترل شده است. ذرات مغناطیسی کوچک به روش‌های فیزیکی و شیمیایی مختلفی تولید می‌شوند. با این حال ذراتی که از این طریق ساخته می‌شوند، یک شکل نیستند و به طور کامل کریستاله نمی‌شوند، از نظر ترکیبی همگن نیستند و فرایند تولید

در اوایل سال ۱۹۶۰ بلینی در زیر میکروسکوپ تعداد زیادی باکتری در حال شنا کردن به سمت قطب شمال در قطره آبی که از آب‌های تازه ناحیه‌ای از ایتالیا جدا شده بود را مشاهده کرد (Bellini, 2009 a). او به این نکته اشاره کرد که این باکتری‌ها حساس به مغناطیس هستند و اعلام نمود که مسبب این رفتارهای آنها احتمالاً یک قطب نمای درونی مغناطیسی است (Bellini, 2009 b). رفتار مغناطیسی پروکاریوت‌ها در سال ۱۹۷۴ دوباره توسط ریچارد بلکمور کشف شد، کسی که در سال ۱۹۷۵ عبارت مگنتوتاکسی برای این رفتار و باکتری‌های مگنتوتاکتیک یا MTB برای میکروارگانیسم‌هایی که دارای این ویژگی هستند را پیشنهاد کرد. او همچنین نشان داد که قطب نمای درونی مغناطیسی بلینی اندامک‌های واحدی هستند که از آن به عنوان مگنتوزوم یاد می‌شود (Barton *et al.*, 2014). کشف MTB روی رشته‌های علمی گوناگون از جمله میکروبی‌شناسی، زمین‌شناسی، کانی‌شناسی، کریستالوگرافی، شیمی، بیوشیمی، فیزیک، ایمنی‌شناسی و اقیانوس‌شناسی و حتی ستاره‌شناسی زیستی تأثیر جدیدی گذاشت (Bazylnski & Schübbe, 2007).

مگنتوباکتیرا یک گروه از پروکاریوت‌های گرم منفی هستند که به صورت مستقیم در راستای یک میدان مغناطیسی مانند قطب‌های مغناطیسی زمین یا هر میدان دیگری شنا می‌کنند (Bazylnski & Williams, 2006). این باکتری‌های مغناطیسی از لحاظ ریخت‌شناختی، فیلوژنی و متابولیسی بسیار متنوع بوده و توانایی معدنی‌سازی زیستی درون سلولی نانوکریستال‌های مغناطیسی به وسیله یک لایه لیپیدی احاطه کننده را دارند (Bazylnski & Frankel, 2004; Lower & Bazylnski, 2013). این کار توسط ساختار داخل سلولی خاصی به نام مگنتوزوم که در اغلب MTBها دارای اندازه نانومتری است انجام می‌شود. درون این کریستال‌های متصل به غشا، آهن معدنی به مگنتیت (Fe₃O₄) یا گریگیت (Fe₃S₄) تبدیل می‌شود (Lefevre *et al.*, 2011). رفتار مگنتوتاکسی نیز نتیجه حضور مگنتوزوم است که به وسیله غشای خود، اکسیدهای آهن و یا اکسیدهای گوگرد را احاطه کرده است (Lower & Bazylnski, 2013). مگنتوزوم‌ها معمولاً در یک یا چند زنجیره داخل سلول سازمان‌دهی می‌شوند و به عنوان یک سوزن قطب نمای زیستی عمل می‌کنند که سبب می‌شود سلول‌های MTB در امتداد نیروی مغناطیسی شنا کنند (Bazylnski & Frankel, 2004; Lins *et al.*, 2007).

قطب شمال به سمت شمال و در قطب جنوب به سمت جنوب حرکت می‌کنند (Lefevre et al., 2011).
 علی‌رغم اختلافات آن‌ها، مگنتوتاکتیک باکترها دارای ویژگی‌های مشترکی هستند. (۱) همه این باکتری‌ها جزو پروکاریوت‌های گرم منفی هستند؛ (۲) بوسیله تاژک خود حرکت می‌کنند؛ (۳) در شرایط میکروآیروفیل با اکسیژن یا به صورت بی-هوازی یا در دو حالت رشد می‌کنند؛ (۴) دارای فعالیت نیتروژنازی برای تثبیت کردن دی‌نیتروژن اتمسفر هستند؛ (۵) مزوفیل هستند (Bazylnski & Schübbe, 2007).

MTBها معمولاً در محیط آبی حضور دارند و حداقل یک بار آن‌ها را از خاک مرطوب شناسایی کرده‌اند (Fassbinder et al., 1990). این باکتری‌ها که از آب‌های شیرین و رسوبات جدا شده-اند به دماهای محدود برای کشت احتیاج دارد (Rosenberg et al., 2013). این باکتری‌ها مزوفیل هستند و محیط زیست آن‌ها در محیط‌های شور، خیلی شور در مناطق قطبی و حرارتی و زیستگاه‌های قلیایی شدید توزیع شده است (Bazylnski & Lefèvre, 2013). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تنوع MTBها در محیط‌های مختلف به شدت تحت تأثیر شوری آن محیط است (Lin et al., 2012). اگرچه دما و آهن و دسترسی و غلظت ترکیبات در نیتروژن و سولفور نقش مهمی در توزیع MTBها دارد (Lin et al., 2013).

MTBها گونه غالب باکتریایی در برخی محیط‌های زیستی هستند که نشان‌دهنده اهمیت بوم‌شناختی این باکتری‌ها است (Yan et al., 2012). غلظت سولفات در سیستم‌های آب شیرین بسیار کم است و OAI روی مرز آب و رسوبات یا چند میلی‌متر در زیر آن قرار دارد. MTBهای زیادی با ریخت‌شناسی متفاوت که شامل باسیلوس، ویبریو، میله‌ای، کوکسی و انواع شکل‌های چند سلولی هستند، از رسوبات آب‌های شیرین جدا شده‌اند (Amann et al., 2006). MTBها به تولید دو نوع از مواد معدنی معروفند: یکی اکسیدهای آهن و دیگری سولفیدهای آهن. دسته اول آن‌ها هایی که فقط اکسیدهای آهن را تولید و فقط مگنتیت (Fe_3O_4) را به صورت زیستی معدنی می‌کنند، دسته دوم آن‌هایی که فقط سولفیدهای آهن را تولید و فقط گریگیت (Fe_3S_4) را به صورت زیستی معدنی می‌کنند و دسته سوم آن‌هایی که هر دو را تولید می‌کنند (Yan et al., 2012). علاوه بر این، MTBها همچنین در محیط‌های خشن و اکستریم یافت می‌شوند. دریاچه مونولیک در کالیفرنیا آمریکا یک دریاچه نمکی بازی است که به علت قابلیت انحلال پذیری فلزات در pH بالا، حاوی مقدار بسیار کمی آهن است. با وجود این، MTBها در چنین محیطی نیز یافت شده‌اند (Faivre & Schuler, 2008). انواعی از کوکسی‌های مگنتیک در

را مشکل ساز می‌کنند. سنتز زیستی دارای مزایایی از جمله کنترل رشد و خواص ریخت‌شناختی است. علاوه بر این، معدنی-سازی زیستی راهی برای تولید کریستال‌های مغناطیسی به شدت هم شکل بدون احتیاج به تیمارهای سخت pH و دما ارائه می‌دهد (Schüler & Frankel, 1999). مگنتوزوم‌های دارای کریستال‌های مغناطیسی smd دارای ویژگی مغناطیسی و فیزیکی مفیدی هستند. علاوه بر این، غشای فسفولیپیدی آلی که اطراف کریستال‌ها قرار دارد مکانی برای تثبیت انواع مولکول‌های زیستی مثل پروتئین و DNA در سطح آن‌ها است (Bazylnski & Schübbe, 2007).

هدف اصلی این مقاله مروری ارائه خلاصه‌ای جامع از فیزیولوژی، بوم‌شناسی، فیلوژنی و زیست‌شناسی مولکولی MTBها است. همچنین یک دید کلی در مورد ویژگی‌های عمومی و مکانیسم تشکیل مگنتوزوم ارائه می‌شود و بیش‌تر به خواص مغناطیسی و کاربردهای باکتری‌های مگنتوتاکتیک، مگنتوزوم آن‌ها و نانوذرات مغناطیسی تولید شده توسط این موجودات می‌پردازیم.

زیست‌شناسی باکتری‌های مگنتوتاکتیک

فهم این موضوع مهم است که "باکتری‌های مگنتوتاکتیک" معنای تاکسونومیک ندارد و اعضای این گروه در یک مجموعه متنوع از پروکاریوت‌ها جمع‌آوری شده‌اند که دارای ویژگی‌های مشترکی مانند توانایی معدنی‌سازی زیستی مگنتوزوم و رفتار مگنتوتاکسی است (Bazylnski & Frankel, 2004). MTBها معمولاً در ستون‌های آب شیرین یا رسوباتی که دارای طبقه‌بندی شیمیایی عمودی هستند توزیع شده‌اند. این باکتری‌ها می‌توانند در محیط آبی، خود را توسط حرکت چرخشی تاژک به جلو برانند (Sharma et al., 2008). یکی از جالب‌ترین جنبه‌های میکروبی MTBها این است که علی‌رغم این‌که MTBها بزرگ‌تر از سلول‌های *E. coli* هستند و پروتئین‌های فلاژلی کم‌تری دارند، می‌توانند در سرعتی نزدیک به دو برابر سلول‌های *E. coli* حرکت کنند. علاوه بر این، در حضور میدان مغناطیسی سوبه‌های مختلف MTB احتمالاً به دلیل ترکیبات مگنتوزوم داخل سلولی، خواص ریخت‌شناختی مختلفی را نشان می‌دهند (Sharma et al., 2007). اغلب شکل MTB در محیط‌های طبیعی به صورت کوکسی هستند، که معمولاً در رسوبات و ستون مواد شیمیایی شناسایی می‌شوند. سایر شکل‌های آن‌ها شامل اسپیریلی، رودو و ویبریو در اندازه و شکل‌های متفاوت و توده‌های چند سلولی مشاهده می‌شوند (Lefèvre & Bazylnski, 2013). این مشاهدات تنوعی برجسته از گونه‌های میکروبی می‌دهد. آن‌ها در

مغناطیسی که به صورت جداگانه توسط یک لایه فسفولپید احاطه شده‌اند، شناخته می‌شوند (Gorby et al., 1988). ریخت‌شناسی، ترکیبات، اندازه و ترتیب کریستال‌های معدنی مغناطیسی تابع کنترل‌های ژنتیکی، بیوشیمیایی و شیمیایی مخصوص هر گونه هستند (Komeili et al., 2004). اندازه کریستال‌های مغناطیسی معمولاً بین ۳۵ تا ۱۲۰ نانومتر در بین گونه‌های مختلف است (به جز کریستال‌های بسیار بزرگ با طول ۲۵۰ نانومتر که توسط برخی باکتری‌های کوکوس کشت نشده تولید می‌شود) (Lins et al., 2006). در این محدوده از اندازه، کریستال‌های مغناطیسی به صورت ممان مغناطیسی منفرد (SD) هستند به این معنی که آن‌ها دارای یک گشتاور مغناطیسی دائمی در دمای محیط هستند (Bazylinski et al., 1994). کریستال‌های مغناطیسی کوچک‌تر از اندازه محدوده SD، در دمای محیط به صورت سوپرپارامغناطیس (SP) هستند به این معنی که دارای گشتاور مغناطیسی دائمی نیستند. در مقابل، ذرات با طول بالای ۱۲۰ نانومتر به دلیل تشکیل دیواره‌های دمین، به صورت غیر یکنواخت مغناطیسی می‌شوند (McCartney et al., 2001). آن‌ها معمولاً در یک یا چند زنجیره درون سلول به صورت موازی با محور تحرک، که در بسیاری موارد محور طولی سلول است، سازمان‌دهی می‌شوند. گشتاور مغناطیسی سلول، در یک میدان مغناطیسی، گشتاور را به سلول منتقل می‌کند که این کار سلول را وادار می‌کند تا به سمت میدان اعمال شده حرکت کند. در این مسیر، مگنتوزوم‌ها به عنوان قطب-نما عمل می‌کنند (Frankel & Bazylinski, 1995).

بخش معدنی مگنتوزوم‌ها از مگنتیت یا گریگیت تشکیل شده است. کریستال‌های مگنتیت و گریگیت هردو ریخت‌شناسی یکسانی را نشان می‌دهند: (تقریباً مکعبی)، منشوری کشیده (در طرح مستطیلی) و یا به شکل گلوله‌ای (Posfai et al., 1998). برخی دیگر از انواع سولفیدهای آهن در مگنتوزوم‌های حاوی سولفید آهن شناسایی شده‌اند، از جمله سولفید آهن چهاروجهی و سولفید آهن مکعبی که تصور می‌شود این‌ها پیش ماده‌های تولید گریگیت هستند (Yan et al., 2012). زنجیره‌هایی از مگنتوزوم‌ها اغلب در کنار یا نزدیکی غشای سیتوپلاسمی قرار دارند که در برخی موارد به نظر می‌رسد به غشا متصل باشند. تعداد زنجیره‌ها و همچنین تعداد مگنتوزوم‌های موجود در یک زنجیره از گونه‌ای به گونه‌ای دیگر متفاوت است، علاوه بر این در یک گونه نیز بسته به شرایط محیطی نیز این تعداد متفاوت است (Faivre & Schuler, 2008). پروتئین‌هایی که مخصوص غشای مگنتوزوم‌ها هستند پروتئین‌های Mam (برای غشای مگنتوزوم) و Mms (برای غشای ذره مغناطیسی) را تعیین

رسوبات گلی که دارای محتوای مواد آلی بالا بوده‌اند نیز یافت شده‌اند. MTB‌هایی که قادر به تولید هردو ماده معدنی اکسید و سولفید آهن هستند نیز در محیط‌های دریایی و دریاچه‌ای پیدا شده‌اند (Flies et al., 2005).

پاسخ مغناطیسی MTB‌ها به میدان‌های مغناطیسی باعث می‌شود که در محیط‌های طبیعی به سادگی قابل شناسایی باشند و جداسازی آن‌ها از باکتری‌های غیر مغناطیسی برای مطالعات آینده راحت‌تر شود (Kolinko et al., 2012). اکثر توصیف‌ها در مورد سویه‌های کشت نشده بر اساس خصوصیات ریخت‌شناختی، فیلوژنتیکی و ژنومی شناسایی شده توسط تحلیل‌های بی‌نیاز از کشت میکروبی مانند تصاویر میکروسکوپ الکترونی، هیبریداسیون فلوروسنت درجا و تعیین توالی DNA (با استفاده از PCR، با پرایمرهای اختصاصی) سلول‌های جدا شده از نمونه‌های طبیعی استوار است (Abreu et al., 2007; Zhang et al., 2013; Zhang et al., 2012). جهت گیری این باکتری‌ها در میدان مغناطیسی می‌تواند برای غنی سازی باکتری‌های مگنتوتاکتیک و جمع‌آوری آن‌ها از نمونه‌های طبیعی در مقادیر قابل توجه استفاده شود. با این حال، با وجود حضور در مکان‌های مختلف و فراوانی بالا، کشت این باکتری‌ها در آزمایشگاه مشکل است و تنها طیف کوچکی از باکتری‌های مگنتوتاکتیک به صورت کشت خالص جداسازی شده‌اند. مشکلات مربوط به جداسازی و کشت باکتری‌های مگنتوتاکتیک ناشی از چرخه زندگی آن‌ها است که با رسوبات و زیستگاه‌های آبی شیمیایی تطابق پیدا کرده است (Schüler & Frankel, 1999).

تاکنون تنها تعداد کمی از MTB‌ها به صورت کشت خالص جداسازی شده‌اند که از میان آن‌ها، مگنتواسپریلیوم گریفیسوالدنس MSR-1، مگنتواسپریلیوم مگنتیکوم AMB-1، مگنتواسپریلیوم مگنتیکوم MGT-1، مگنتوویبریو MV-1، سویه‌های مگنتوکوکوس MC-1، مگنتیک اسپریلیوم دریایی OH-2، مگنتواسپریلیوم مگنتوتاکتیکوم MS-1، سویه‌های مگنتواسپریلیوم WM-1 متعلق به آلفا پروتئوباکترها و دی سولفو ویبریو مگنتیکوس RS-1 متعلق به دلتا پروتئوباکترها هستند (Arakaki et al., 2008).

باکتری‌های مگنتوتاکتیک تولید کننده اکسید آهن چه کشت شده و چه کشت نشده همگی متعلق به زیر گروه‌های آلفا و دلتا پروتئوباکترها، یک دسته بزرگ از باکتری‌های گرم منفی و شاخه نیتروسپیرا هستند (Bazylinski & Williams, 2006).

مگنتوزوم

مگنتوزوم‌ها ترکیبات کلیدی MTB‌ها هستند و به عنوان اندامک‌های درون سلولی متشکل از کریستال‌های معدنی آهن

ژنتیکی است که شامل تقریباً ۲۸ پروتئینی است که توسط ژن‌های Mam و Mms کد می‌شوند. در *Magnetospirillum gryphiswaldense* این ژن‌ها در چهار اوپرون MamAB، MamGFDC، MamXY و Mms6 سازمان یافته‌اند. در این باکتری تنها MamAB برای سنتز مگنتوزوم حیاتی است در حالی که کمبود بقیه اوپرون‌ها در تشکیل مگنتوزوم دخالتی ندارند اما از نظر شکل کریستال‌ها تفاوت خواهد داشت (Richter et al., 2007; Jogler & Schuler). مدل‌های تئوریک ارائه شده توسط جاگلر و شولر در سال ۲۰۰۶ همچنین نشان داد که معدنی‌سازی زیستی مگنتوزوم قبل از تشکیل وزیکول صورت می‌گیرد. در این مدل، یون‌های فریک و فروس خارجی جذب شده و توسط یک فرایند وابسته به انرژی با سیستمی ناشناخته به درون سلول منتقل می‌شوند. جذب آهن با تشکیل مگنتیت همراه است. یون فروس فوق اشباع توسط پروتئین‌های MamB/MamM از سیتوپلاسم به وزیکول‌های مگنتوزوم منتقل می‌شود. همچنین آهن توسط همین پروتئین‌ها می‌تواند از فضای پری پلاسمی به طور مستقیم وارد وزیکول‌ها شود (Jogler & Schuler, 2006). سپس آهن وارد شده به وزیکول‌ها تا حدی توسط MamT دوباره اکسید می‌شود و به شکل اکسید فریک با چگالی بالا تبدیل می‌شود که ممکن است با یون‌های حل شده فروس واکنش دهد تا مگنتیت تولید شود (Uebe & Schüler, 2016). علاوه بر این، بسیاری دیگر از پروتئین‌های مرتبط با غشای مگنتوزوم می‌توانند نقش‌های عملکردی مهمی در هسته‌زایی و رشد کریستال‌های مگنتیت، اکسیداسیون و احیا، کنترل pH و اتصال و تثبیت وزیکول مگنتوزوم بالغ بازی کنند (Yan et al., 2012).

مطالعات مختلف روی عملکردهای خاص پروتئین‌های مگنتوزوم باعث استفاده از پپتیدهای سنتز شده آنالوگ عملکرد این پروتئین‌ها در سنتز شیمیایی نانوذرات مغناطیسی شد که در نتیجه آن، تولید نانوذراتی با برخی ویژگی‌های مطلوب کریستال‌های مگنتوزوم بود (Arakaki et al., 2010; Ginet et al., 2011). دانستن محل پروتئین‌های خاص مگنتوزوم در غشای مگنتوزوم و الگوی بیان آن‌ها، فرصت مناسبی برای انتخاب بهترین هدف برای ایجاد تغییرات پروتئینی ایجاد کرد به طور مثال برقراری اتصالات ژنی بین یک ژن Mam و ژنی که کد کننده دارای خاصیت کاتالیتیک مورد نظر است. همچنین نشان داده شده است که اندازه کریستال‌های مغناطیسی مگنتوزوم بر استفاده از آن‌ها به‌عنوان عامل کنتراست در تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MRI) اثر می‌گذارد (Benoit et al., 2009; Alphandery et al., 2011; Prozorov et al., 2013).

کرده‌اند (Uebe & Schüler, 2016). اگرچه تعداد زیادی از پروتئین‌های غشای مگنتوزوم کشف شده‌اند اما نقش دقیق پروتئین‌های مخصوص مگنتوزوم هنوز مشخص نشده است. گروه‌های عملکردی در سطح مگنتوزوم‌ها عمدتاً کربوکسیل، هیدروکسیل و آمینی هستند و گزارش شده است که مگنتوزوم‌های باکتریایی دارای سازگاری زیستی بالایی هستند (Han et al., 2008; Xiang et al., 2007; al., 2007).

غشای مگنتوزوم از برگشت غشای سلول روی خود به وجود می‌آید و این اولین مرحله در معدنی‌سازی زیستی مگنتوزوم است (Komeili et al., 2006). پروتئین‌های مختلفی در این مرحله دخالت دارند که باعث تغییر ترکیب پروتئین‌های غشای مگنتوزوم می‌شوند (Gorby et al., 1988). مراحل زیر که ظاهراً به طور همزمان رخ می‌دهند، تشکیل غشای مگنتوزوم از غشای سیتوپلاسمی ابتدا توسط GTPase و آرایش گرفتن وزیکول‌های تشکیل شده به شکل زنجیره خطی همراه با رشته‌های اسکلت سلولی را بیان می‌کند (Murat et al., 2010). در مرحله دوم، آهن خارجی توسط پروتئین‌های انتقال‌دهنده در یک مرحله کاهش به درون سلول هدایت می‌شود. سپس در مرحله بعد درون وزیکول‌ها تجمع می‌یابند، آهن دوباره اکسید شده و به فرم هیدروس اکسید با چگالی پایین در می‌آید که بعد از آن به فرم فری هیدریت با چگالی بالا تبدیل می‌شود (Faivre et al., 2007). این عمل به دلیل پتانسیل آسب‌های درون سلولی، باید توسط یک سیستم اکسیداسیون-احیا به شدت کنترل شود (Schüler, 1999). در مرحله آخر، معدنی‌سازی زیستی مگنتیت انجام می‌شود که شامل تمام واکنش‌های مربوط به کاهش یک سوم از یون‌های فریک است و بیش‌تر آن‌ها در یک واکنش دهیدراتاسیون به شکل مگنتیت در می‌آیند، در این مرحله پروتئین‌های به هم فشرده مگنتوزوم باعث هسته‌زایی کریستال مگنتیت و یا تنظیم ریخت‌شناسی می‌شوند (Jogler & Schüler, 2006). تصور می‌شود که پروتئین‌های مختلف مرتبط با غشای مگنتوزوم، عملکردی حیاتی در تجمع آهن فوق اشباع، هسته‌زایی مواد معدنی و نگهداری شرایط اکسایش/کاهش دارند (Yan et al., 2012).

اگرچه جزئیات تشکیل مگنتوزوم هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما مدل‌های فرضی مختلفی برای مکانیسم تشکیل مگنتوزوم‌های باکتریایی بر اساس اطلاعات موجود به‌دست آمده از فیزیولوژی، ژنتیک مولکولی و سیتوشیمی فراساختاری ارائه شده است. مدل اولیه توسط Schüler در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد شد (Schüler, 2002) که در بالا از مرحله دوم به بعد را شامل می‌شود. معدنی‌سازی زیستی مگنتوزوم یک فرایند کنترلی

کاربردها

بلافاصله بعد از کشف MTBها، محققان دریافتند که خود میکروارگانیزم‌های زنده و ساختارهای مغناطیسی آن‌ها می‌توانند خواص فیزیکی، مغناطیسی و حتی نوری جدیدی از خود نشان دهند که می‌توان از آن‌ها برای کاربردهای مختلف صنعتی و پزشکی بهره برد (Chen et al., 2016; Alphandéry, 2014). ذرات مغناطیسی در مقیاس نانو، یکی از موارد جذاب در بیوتکنولوژی هستند از آنجایی که دارای سطح بزرگی هستند که می‌توان از آن برای اتصال مقدار زیادی از مولکول‌های خاص استفاده کرد و به راحتی با یک میدان مغناطیسی آن‌ها را شناسایی کرد. این ذرات مغناطیسی شامل مگنتوزوم‌ها، می‌توانند به پروتئین‌ها، سلول‌ها، ویروس‌ها و ژن‌های مورد نظر متصل شده و پس از آن توسط تکنیک‌های مغناطیسی جدا شوند. ذرات مورد استفاده در این راه اغلب مگنتیت‌ها هستند زیرا نسبت به گرینیت‌ها پایدارترند (Salata, 2004).

نانوذرات تولیدشده به روش‌های شیمیایی و زیستی با صفات ریخت‌شناختی متنوع نشان داده‌اند که در زمینه‌های تحقیقاتی، صنعتی و پزشکی بسیار پرکاربرد هستند. به دلیل ویژگی‌های فیزیکی، نانوذرات مغناطیسی در برخی مصارف پزشکی نقشی کاملاً حیاتی و تعیین‌کننده دارند (Cameotra & Dhanjal, 2011; Musarrat et al., 2011). خود سلول‌های باکتریایی مگنتوتاکتیک‌ها، مگنتوزوم آن‌ها و کریستال‌های مگنتوزوم عموماً دارای خواص فیزیکی، مغناطیسی و نوری منحصر به فردی هستند که باعث می‌شود کاربردهای علمی، تحقیقاتی، صنعتی و پزشکی پیدا کنند (Ramanujan, 2009; Trahms, 2009).

از این کاربردها می‌توان سنتز زیستی نانوذرات طلا توسط جذب زیستی (Cai et al., 2011)، تثبیت آنزیم‌ها - (Bazylnski et al., 2014)، استفاده در سنجش‌های ایمنی - شناسی (Mathuriya, 2016)، تعیین قطب‌های مغناطیسی شهاب سنگ‌ها یا سنگ‌های معدنی مغناطیسی (Jandacka et al., 2013)، تحلیل غیر مخرب مواد مغناطیسی نرم اشاره کرد - (Yan et al., 2012). همچنین جالب‌ترین مورد استفاده کریستال‌های مغناطیسی باکتریایی در زمین‌شناسی، دیرین - شناسی و اخترزیست‌شناسی است. به دلیل فراوانی بالا و ظرفیت‌های قابل توجه ذخیره‌سازی و رسوب آهن و یا گوگرد، تصور می‌شود که MTB تأثیر زیادی در چرخه بیوژئوشیمیایی آهن و گوگرد در رسوبات طبیعی دارد. جالب‌تر این که مگنتیت باکتری‌های فسیل شده، به عنوان یک حامل مهم می‌توانند اطلاعات مهمی در مورد منشأ میدان مغناطیسی و خواص اعماق زمین، تاریخ حرکات صفحات زمین و وارونگی مغناطیسی ارائه

کنند. در ادامه به برخی از این کاربردها پرداخته می‌شود - (Simmons & Edwards, 2006).

هدفمند سازی دارورسانی به سلول‌های سرطانی

شیمی درمانی توسط داروهای مختلف روش مؤثری برای درمان انواع سرطان‌ها است اما این داروها اغلب اوقات به سلول‌های سالم نیز صدمه می‌زنند و عوارض جانبی زیادی در بدن به جا می‌گذارند. همچنین مقدار تجویز دارو می‌تواند برای بدن زیاد و سمی باشد و یا این‌که مقدار آن برای درمان کم‌تر از حد تاثیرگذار باشد (Kingsley et al., 2006; Sun et al., 2008; Mathuriya, 2015). برای غلبه بر این موارد، محققان زیادی با استفاده از مواد مختلف به عنوان بستری برای دارو در جهت کنترل آزادسازی و انتقال اختصاصی دارو گام برداشته‌اند. اخیراً مگنتوزوم‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود، در جهت بهبود این روش استفاده شده‌اند. (Sinha et al., 2006; Suri et al., 2007). سطح مگنتوزوم‌ها از لیپید و گلیسرول پوشیده شده است که قابلیت اتصال به دیگر لیگاندها را می‌دهد. در نتیجه مگنتوزوم‌ها می‌توانند به عنوان حاملی قدرتمند برای انتقال اختصاصی دارو به سلول‌های سرطانی در مقادیر بالا مورد استفاده قرار گیرند و تا به امروز تحقیقات امیدوار کننده‌ای در این راستا انجام شده است (Sinha et al., 2006; Mody et al., 2014).

درمان سرطان با استفاده از روش هایپرترمیا

هایپرترمی یکی از روش‌های مهم و امیدوار کننده برای درمان تومورها است. در این نوع روش، سلول‌های سرطانی حساس به حرارت بوسیله حرارت بالا تخریب می‌شوند. این روش در ترکیب با سایر روش‌ها مانند رادیوتراپی و شیمی درمانی استفاده می‌شود (Hergt et al., 2006). هایپرترمی اکسیژن‌رسانی و خون‌رسانی به سلول‌های نئوپلاستیک کم اکسیژن را افزایش می‌دهد که منجر به افزایش جذب داروهای شیمی درمانی می‌شود. در این روش، افزایش دما به صورت غیر اختصاصی موجب آسیب به سلول‌های زنده اطراف می‌شود به همین دلیل استفاده از مگنتوزوم‌ها روش مناسبی خواهد بود زیرا آن‌ها قادر به تولید گرما به صورت کنترل شده در یک میدان مغناطیسی نوسانی هستند (Alphandéry et al., 2012; Alphandéry et al., 2013).

استفاده از MTB به عنوان میکروروبات

ساخت یک ربات در اندازه‌های میکرومتر، دارای موانعی است که نیاز به نیروی محرکه دارد. از MTBها می‌توان به عنوان میکروروبات استفاده کرد که دارای سیستم مولکولی کارآمد، سنسور مغناطیسی و قابلیت کنترل از راه دور هستند؛ به این صورت که

2008). روش دیگر برای انتقال ژن استفاده از الکتروپوراسیون است که با وجود مناسب بودن و کارایی آن، فاکتورهای مختلفی مانند: پالس الکتریکی، بافر و مقدار سلول‌ها، روی آن اثر می‌گذارد (Nicolas & Guy, 2008). یکی دیگر از روش‌های مؤثر برای انتقال آن‌ها به بدن موجودات پر سلولی به خصوص انسان، استفاده از روش تفنگ ژنی است که کارآمدی بالایی دارد اما برای تمامی واکنش‌ها قابل استفاده نیست و مهم‌تر از آن هزینه بالای این روش است (Donnelly et al., 2003). اخیراً از مگنتوزوم‌ها به عنوان حامل‌های DNA نو ترکیب استفاده می‌شود. نتیجه آزمایشات نشان داد که اتصال مگنتوزوم‌ها به DNA به طور مؤثری انجام می‌گیرد و برای این اتصال به بافر فسفات و $\text{pH}=5$ احتیاج است. این انتقال چه در درون سلولی و چه در خارج سلولی زمانی اتفاق می‌افتد که میدان مغناطیسی در حدود mt ۶۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه اعمال شود (Tang et al., 2012).

جداسازی و حذف فلزات سنگین از آب‌ها و پساب‌ها

حضور فلزات سنگین در پساب و آب‌های سطحی در حال تبدیل شدن به یک مشکل بسیار جدی برای محیط زیست عمومی است. جذب سطحی یک روش معمول و کارآمد برای حذف فلزات سنگین و یا مواد آلی از محلول‌های آبی است (Hua et al., 2012). بسیاری از جاذب‌ها برای این کار تجاری شده‌اند و یا در حال توسعه هستند. با این حال استفاده از جاذب‌های معمول دارای مشکلاتی از جمله پر شدن تخلخل آن‌ها توسط مواد غیر مرتبط به خصوص ماکرومولکول‌ها است (Masood & Malik, 2013). آلودگی توسط فلزات سنگین تهدید جدی‌تری نسبت به آلودگی توسط مواد آلی است زیرا فلزات سنگین از لحاظ شیمیایی رقیق نشده‌اند. فرایند میکروبی زیست پالایی فلزات سنگین سمی از فاضلاب با استفاده از سلول‌های زنده انجام می‌گیرد (Hu et al., 2006). از این رو استفاده از باکتری‌های مگنتوتاکتیک می‌تواند روشی مؤثر و اختصاصی برای جداسازی این فلزات از محیط آبی باشد و به دلیل جهت‌گیری و حرکت این باکتری‌ها به سمت میدان مغناطیسی جداسازی فیزیکی آن‌ها بسیار راحت و کم هزینه خواهد بود (Hua et al., 2012).

جداسازی سلول‌های مونسیت و گرانولوسیت

روش‌های مختلفی برای جداسازی لنفوسیت‌ها و مونسیت‌ها وجود دارند. از میان آن‌ها می‌توان به استفاده از کربونیل آهن اشاره کرد که به صورت پودر وارد مونسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها شده و توسط میدان مغناطیسی جدا می‌گردند (Matsunaga et al., 1989). اگر چه این روش ساده است اما باعث جدا شدن غیر اختصاصی و آلودگی می‌شود. در نتیجه استفاده از خود باکتری‌های مگنتوتاکتیک روش مناسبی برای این کار به نظر می‌رسد.

MTBها می‌توانند خود را به وسیله تاژک به جلو ببرند و این توانایی توسط میدان مغناطیسی کنترل می‌شود (Martel, 2012). حرکت آن‌ها درون بدن را می‌توان توسط سیستم MRI دنبال کرد. نداشتن سمیت مواد شیمیایی، ماندگاری نانوذره درون یک لایه پپتیدی و اندازه نانو که به نفوذ بهتر آن به داخل تومور کمک می‌کند همگی از ویژگی‌های مهم استفاده از MTBها به عنوان ربات است (Ma et al., 2012; Park et al., 2013).

چند ربات پزشکی معرفی شده‌اند که کارآمدی بالایی از طریق سیستم سخت‌افزاری و نرم‌افزاری مناسب درون عروق و مویرگ‌ها داشتند. اندازه میکرومتری این روش اجازه هدف یابی بالاتر و انجام عملیات در مکان مشخص مانند ضایعات توموری که تنها از طریق شبکه‌های مویرگی قابل دسترسی هستند را می‌دهد (Martel, 2012). توانایی MTBها برای نفوذ به تومورهای کروی چند سلولی سه بعدی مطالعه شده است. این مدل نشان داد که MTBها می‌توانند در محیط‌های اطراف تومور پیمایش کنند و به عنوان یک میکروربات برای رساندن دارو تحت نظر میدان مغناطیسی کنترل شده توسط کامپیوتر عمل کنند (Mokrani et al., 2010). هدف‌یابی رزونانس مغناطیسی MTBها در بین آخرین تکنولوژی‌های حوزه رباتیک پزشکی قرار دارد که هدف‌یابی در بدن انسان را تسهیل می‌کند. این روش از MTBها برای دریافت داده‌های ردیابی تعیین موقعیت از طریق یک موقعیت خاص در بدن توسط شبکه‌های مویرگ استفاده می‌کند (Chen et al., 2014; Takamura et al., 2014). برای هدف قرار دادن تومورهای روده ای توسط MTB قابل کنترل دارای دو تاژک برای تعیین نیروی رانشی بیش از 4 PN یعنی ۱۰ برابر بیشتر از فلاژل معمولی باکتری استفاده کردند - (Martel, 2012). مسیر یابی MTBهای کنترل شده توسط کامپیوتر به سمت تومور جامد با سرعت 300 متر بر ثانیه بدون کمک یک منبع انرژی خارجی گزارش شده است (Felfoul et al., 2011). استراتژی کنترل حلقه بسته برای میکروربات بر پایه MTBها مطالعه شد و دریافتند که توسط این سیستم کنترلی MTBها با سرعت متوسط 23 متر بر ثانیه موقعیت‌یابی می‌کنند (Khalil et al., 2013).

استفاده از MTB برای واکسینه کردن DNA

واکسن‌های به شکل DNA روشی جذاب برای ایجاد ایمنی آنتی ژنیک اختصاصی هستند در نتیجه استراتژی‌های مختلفی برای رساندن این واکسن‌ها به سلول‌های مورد نظر استفاده شده‌اند (Tang et al., 2012). یکی از این روش‌ها استفاده از پلاسمید است اما مشکل این روش مقدار پلاسمید بالای لازم برای عملکرد مناسب است و کارآمدی آن نیز پایین است (Bansal et al., 2012).

انجام فعالیت‌های مختلف باشند، می‌توان از این باکتری‌ها و ساختارهای آنها برای کاربردهای مختلف استفاده کرد. علاوه بر این زیست‌سازگاری مگنتوزوم‌ها باعث می‌شود تا امیدها به استفاده از آنها در کاربردهای پزشکی پررنگ‌تر شده و مطالعات بیش‌تری در این زمینه صورت گیرد. با تمام این تفاسیر هنوز ابهامات و موانعی در استفاده از این باکتری‌ها وجود دارد، به طور مثال به دلیل جداسازی و شرایط کشت سخت این باکتری‌ها و با در نظر گرفتن این موضوع که تاکنون هیچکدام از آنها تجاری نشده‌اند، آیا می‌توان شاهد استفاده بیش‌تر این باکتری‌ها در حوزه‌های مختلف بود. در هر صورت اگر این مشکل اصلی کار با باکتری‌های مگنتوتاکتیک حل شود به احتمال زیاد آینده زمینه‌هایی مانند نانوبیوتکنولوژی، نانوتکنولوژی و درمان سرطان تغییر بزرگی پیدا خواهد کرد.

سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه تهران به دلیل حمایت مالی تحت شماره طرح ۲۸۶۶۹/۰۶/۱۱ به‌منظور انجام این پروژه قدردانی می‌کنند.

REFERENCES

- Abreu, F., Martins, J.L., Silveira, T.S., Keim, C.N., H de Barros, G.L., Gueiros Filho, F.J. and Lins, U. 2007. *Candidatus Magnetoglobus multicellularis*, a multicellular, magnetotactic prokaryote from a hypersaline environment. – *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 57: 1318-1322.
- Alphandéry, E. 2014. Applications of magnetosomes synthesized by magnetotactic bacteria in medicine. – *Front. bioeng. biotechnol.* 2: 5.
- Alphandéry, E., Chebbi, I., Guyot, F. and Durand-Dubief, M. 2013. Use of bacterial magnetosomes in the magnetic hyperthermia treatment of tumours: A review. – *Int. J. Hypertherm.* 29: 801-809.
- Alphandéry, E., Faure, S., Seksek, O., Guyot, F.O. and Chebbi, I. 2011. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy. – *ACS Nano.* 5: 6279-6296.
- Alphandéry, E., Guyot, F. and Chebbi, I. 2012. Preparation of chains of magnetosomes, isolated from *Magnetospirillum magneticum* strain AMB-1 magnetotactic bacteria, yielding efficient treatment of tumors using magnetic hyperthermia – *Int. J. Pharm.* 434: 444-452.
- Amann, R., Peplies, J. and Schüler, D. 2006. Diversity and taxonomy of magnetotactic bacteria. *Magnetoreception and magnetosomes in bacteria.* – Springer, Berlin, pp: 25-36.
- Arakaki, A., Masuda, F., Amemiya, Y., Tanaka, T. and Matsunaga, T. 2010. Control of the morphology and size of magnetite particles with peptides mimicking the Mms6 protein from magnetotactic bacteria. – *J. Colloid. Interface Sci.* 343: 65-70.

مگنتوباکترها می‌توانند بوسیله فاگوسیتوز وارد مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها شوند (Yan *et al.*, 2012). گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌هایی که توسط باکتری‌های مگنتوتاکتیک حساس شده‌اند با استفاده از یک میدان مغناطیسی کنترل شده از محیط جدا می‌شوند. گرانولوسیت‌های آلوده به این باکتری‌ها را نیز می‌توان از طریق سابریوم-کالت از لنفوسیت‌ها جدا کرد. تحقیقات نشان داده‌اند که می‌توان این سلول‌های خونی را با احتمال زنده ماندن ۹۵ درصد جداسازی کرد و می‌توان سلول‌های آلوده به این باکتری‌ها را با میدان مغناطیسی به هر نقطه‌ای از بدن هدایت کرده و برای کاربردهای درمانی مختلف مورد استفاده قرار داد (Matsunaga *et al.*, 1989).

کاربرد در نانوفناوری

یکی از کاربردهای مهم باکتری‌های مگنتوتاکتیک سنتز نانوذرات مغناطیسی مانند نانوذرات آهن به‌منظور جداسازی کاتالیست‌ها، زباله‌های هسته‌ای و محصولات بیوشیمیایی و سلولی است (Lu *et al.*, 2007). نانوذرات مغناطیسی، از جمله مگنتوزوم‌ها، اخیراً به عنوان یک بستر به‌منظور تثبیت آنزیم‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. این محبوبیت عمدتاً به دلیل سادگی فرایند بازیابی و جداسازی آنها توسط یک دستگاه مغناطیسی مانند آهن ربا است (Vargas *et al.*, 2018). استفاده بالقوه از کمپلکس‌های مگنتوزوم-آنزیم در تولید سوخت‌های زیستی مورد بررسی قرار گرفت. در این کار، کمپلکس‌های چند آنزیمی بر روی سطح مگنتوزوم‌ها ساخته شدند. این مجموعه حاوی پپتیدهایی است که به‌صورت ژنتیکی و از طریق یک پل پپتیدی به MamC متصل شده که به نوبه خود برای اتصال آنزیم‌های اندوگلکوناز و بتا اکسیداز استفاده می‌شود. فعالیت سلول‌های و تخریب سلول‌های این مجموعه به طور قابل توجهی بالاتر از فعالیت آنزیم‌های سلول‌های تثبیت نشده است. علاوه بر این، ۷۰ درصد از فعالیت سلول‌های این مجموعه چند آنزیمی (تثبیت شده) پس از پنج دوره استفاده حفظ شد (Honda *et al.*, 2015).

نتیجه گیری

باکتری‌های مگنتوتاکتیک به دلیل ویژگی‌های خود مورد توجه حوزه‌های مختلف قرار گرفته‌اند و همان‌طور که در این مقاله اشاره شد از حوزه‌های پزشکی و صنعتی تا محیط زیست و زمین‌شناسی را در بر می‌گیرد. با این وجود بسیاری از مطالعات صورت گرفته هنوز در مراحل اولیه قرار دارند. همچنین این مطالعات نشان می‌دهند که در آینده با ارائه مگنتوزوم‌هایی که قادر به

- Arakaki, A., Nakazawa, H., Nemoto, M., Mori, T. and Matsunaga, T.** 2008. Formation of magnetite by bacteria and its application. – *J. Royal. Soc. Interface.* 5: 977-999.
- Bansal, A., Jackson, B., West, K., Wang, S., Lu, S., Kennedy, J.S. and Goepfert, P.A.** 2008. Multifunctional T-cell characteristics induced by a polyvalent DNA prime/protein boost human immunodeficiency virus type 1 vaccine regimen given to healthy adults are dependent on the route and dose of administration. – *J. Virol.* 82: 6458-6469.
- Barton, L., Bazylinski, D. and Xu, H.** 2014. *Nanomicrobiology: Physiological and Environmental Characteristics.* – Springer, Berlin, 183 pp.
- Bazylinski, D.A. and Frankel, R.B.** 2004. Magnetosome formation in prokaryotes. – *Nat. Rev. Microbiol.* 2: 217-230.
- Bazylinski, D.A., Garratt-Reed, A.J. and Frankel, R.B.** 1994. Electron microscopic studies of magnetosomes in magnetotactic bacteria. – *J. Electron. Microsc. Tech.* 27: 389-401.
- Bazylinski, D.A. and Lefèvre, C.T.** 2013. Magnetotactic bacteria from extreme environments. – *Life.* 3: 295-307.
- Bazylinski, D.A., Lefèvre, C.T. and Lower, B.H.** 2014. Magnetotactic bacteria, magnetosomes, and nanotechnology. *Nanomicrobiology.* – Springer, Berlin, pp: 39-74.
- Bazylinski, D.A. and Schübbe, S.** 2007. Controlled biomineralization by and applications of magnetotactic bacteria. – *Adv. Appl. Microbiol.* 62: 21-62.
- Bazylinski, D.A. and Williams, T.J.** 2006. *Ecophysiology of magnetotactic bacteria. Magnetoreception and magnetosomes in bacteria.* – Springer, Berlin, pp: 37-75.
- Bellini, S.** 2009a. On a unique behavior of freshwater bacteria. – *Chin. J. Oceanol. Limn.* 27: 3-5.
- Bellini, S.** 2009b. Further studies on magnetosensitive bacteria. – *Chin. J. Oceanol. Limn.* 27: 6-12.
- Benoit, M.R., Mayer, D., Barak, Y., Chen, I.Y., Hu, W., Cheng, Z., Wang, S.X., Spielman, D.M. Gambhir, S.S. and Matin, A.** 2009. Visualizing implanted tumors in mice with magnetic resonance imaging using magnetotactic bacteria. – *Clin. Cancer. Res.* 15: 5170-5177.
- Cai, F., Li, J., Sun, J. and Ji, Y.** 2011. Biosynthesis of gold nanoparticles by biosorption using *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1. – *Chem. Eng. Sci.* 175: 70-75.
- Cameotra, S.S. and Dhanjal, S.** 2010. *Environmental nanotechnology: nanoparticles for bioremediation of toxic pollutants. Bioremediation Technology.* – Springer, Berlin, pp: 348-374.
- Chen, C.Y., Chen, C.F., Yi, Y., Chen, L.J., Wu, L.F. and Song, T.** 2014. Construction of a microrobot system using magnetotactic bacteria for the separation of *Staphylococcus aureus*. – *Biomed. Microdevices* 16: 761-770.
- Chen, C., Wang, P. and Li, L.** 2016. Applications of bacterial magnetic nanoparticles in nanobiotechnology. – *J. Nanosci. Nanotechnol.* 16: 2164-2171.
- Donnelly, J., Berry K. and Ulmer, J.B.** 2003. Technical and regulatory hurdles for DNA vaccines. – *Int. J. Parasitol.* 33: 457-467.
- Faivre, D., Böttger, L.H., Matzanke, B.F. and Schüler, D.** 2007. Intracellular magnetite biomineralization in bacteria proceeds by a distinct pathway involving membrane-bound ferritin and an iron (II) species. – *Angew. Chem* 46: 8495-8499.
- Faivre, D. and Schuler, D.** 2008. Magnetotactic bacteria and magnetosomes. – *Chem. Rev* 108: 4875-4898.
- Fassbinder, J.W., Stanjek, H. and Vali, H.** 1990. Occurrence of magnetic bacteria in soil. – *Nature.* 34: 161-163.
- Felfoul, O., Mohammadi, M., Gaboury, L. and Martel, S.** 2011. Tumor targeting by computer controlled guidance of magnetotactic bacteria acting like autonomous microrobots. *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*, 25-30 Sept., San Francisco, CA, USA.
- Flies, C.B., Peplies, J. and Schüler, D.** 2005. Combined approach for characterization of uncultivated magnetotactic bacteria from various aquatic environments. – *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 2723-2731.
- Frankel, R.B. and Bazylinski, D.A.** 1995. Structure and Function of Magnetosomes in Magnetotactic Bacteria.
- Ginet, N., Pardoux, R., Adryancyk, G., Garcia, D., Brutesco, C. and Pignol, D.** 2011. Single-step production of a recyclable nanobiocatalyst for organophosphate pesticides biodegradation using functionalized bacterial magnetosomes. – *PLOS. ONE* 6: e21442.
- Gorby, Y.A., Beveridge, T.J. and Blakemore, R.P.** 1988. Characterization of the bacterial magnetosome membrane. – *J. Bacteriol.* 170: 834-841.
- Han, L., Li, S.Y., Yang, Y., Zhao, F.M., Huang, J., & Chang, J.** 2008. Research on the structure and performance of bacterial magnetic nanoparticles. – *J. Biomater. Appl.* 22: 433-448.
- Han, L., Li, S., Yang, Y., Zhao, F., Huang, J., & Chang, J.** 2007. Comparison of magnetite nanocrystal formed by biomineralization and chemosynthesis. – *J. Magn. Magn. Mater.* 313: 236-242.
- Hergt, R., Dutz, S., Müller, R. and Zeisberger, M.** 2006. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. – *J. Phys. Condens. Matter* 18: S2919.
- Honda, T., Tanaka, T., & Yoshino, T.** 2015. Stoichiometrically controlled immobilization of multiple enzymes on magnetic nanoparticles by the magnetosome display system for efficient cellulose hydrolysis. – *Biomacromolecules.* 16: 3863–3868.
- Hu, J., Chen, G., & Lo, I.M.** 2006. Selective removal of heavy metals from industrial wastewater using maghemite nanoparticle: performance and mechanisms. – *J. Environ. Eng.* 132: 709-715.
- Hua, M., Zhang, S., Pan, B., Zhang, W., Lv, L., & Zhang, Q.** 2012. Heavy metal removal from water/wastewater by nanosized metal oxides: a review. – *J. Hazard. Mater.* 211: 317-331.
- Jandacka, P., Alexa, P., Pistora, J., Li, J., Vojtkova, H., & Hendrych, A.** 2013. Size distributions of nanoparticles from magnetotactic bacteria as signatures of biologically controlled mineralization. – *Am. Mineral.* 98: 2105-2114.

- Jogler, C. and Schüler, D.** 2006. Genetic analysis of magnetosome biomineralization. Magnetoreception and magnetosomes in bacteria. – Springer, Berlin, pp: 133-161.
- Jogler, C. and Schüler, D.** 2009. Genomics, genetics, and cell biology of magnetosome formation. – *Annu. Rev. Microbiol.* 63: 501-521.
- Khalil, I.S., Pichel, M.P., Zondervan, L., Abelmann, L., and Misra, S.** 2013. Characterization and control of biological microrobots. In *Experimental robotics*. – Springer, Berlin, pp: 617-631.
- Kingsley, J.D., Dou, H., Morehead, J., Rabinow, B., Gendelman, H.E. and Destache, C.J.** 2006. Nanotechnology: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. – *J. Neuroimmune. Pharmacol.* 1: 340-350.
- Kolinko, S., Jogler, C., Katzmann, E., Wanner, G., Peplies, J. and Schüler, D.** 2012. Single-cell analysis reveals a novel uncultivated magnetotactic bacterium within the candidate division OP3. – *Environ. Microbiol.* 14: 1709-1721.
- Komeili, A., Li, Z., Newman, D.K. and Jensen, G.J.** 2006. Magnetosomes are cell membrane invaginations organized by the actin-like protein MamK. – *Science* 311: 242-245.
- Komeili, A., Vali, H., Beveridge, T.J. and Newman, D.K.** 2004. Magnetosome vesicles are present before magnetite formation, and MamA is required for their activation. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 101: 3839-3844.
- Lefevre, C.T., Abreu, F., Lins, U. and Bazylinski, D.A.** 2011. A bacterial backbone: magnetosomes in magnetotactic bacteria. Metal nanoparticles in microbiology. – Springer, Berlin, pp: 75-102.
- Lefèvre, C.T. and Bazylinski, D.A.** 2013. Ecology, diversity, and evolution of magnetotactic bacteria. – *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 77: 497-526.
- Lin, W., Wang, Y., Gorby, Y., Neelson, K. and Pan, Y.** 2013. Integrating niche-based process and spatial process in biogeography of magnetotactic bacteria. – *Sci. Rep.* 3: 1643.
- Lin, W., Wang, Y., Li, B. and Pan, Y.** 2012. A biogeographic distribution of magnetotactic bacteria influenced by salinity. – *ISME. J.* 6: 475-479.
- Lins, U., Keim, C.N., Evans, F.F., Farina, M., and Buseck, P.R.** 2007. Magnetite (Fe₃O₄) and greigite (Fe₃S₄) crystals in multicellular magnetotactic prokaryotes. – *Geomicrobiol. J.* 24: 43-50.
- Lins, U., McCartney, M.R., Farina, M., Frankel, R.B. and Buseck, P.R.** 2006. Crystal habits and magnetic microstructures of magnetosomes in coccoid magnetotactic bacteria. – *An. Acad. Bras. Cienc.* 78: 463-474.
- Lower, B.H. and Bazylinski, D.A.** 2013. The bacterial magnetosome: a unique prokaryotic organelle. – *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 23: 63-80.
- Lu, A. H., Salabas, E.E., & Schüth, F.** 2007. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. – *Angew. Chem. Int. Ed.* 46: 1222-1244.
- Ma, Q., Chen, C., Wei, S., Chen, C., Wu, L.F. and Song, T.** 2012. Construction and operation of a microrobot based on magnetotactic bacteria in a microfluidic chip. – *Biomicrofluidics.* 6: 024107.
- Mandal, D., Bolander, M. E., Mukhopadhyay, D., Sarkar, G., and Mukherjee, P.** 2006. The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application. – *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 69: 485-492.
- Martel, S.** 2012. Bacterial microsystems and microrobots. – *Biomed Microdevices.* 14: 1033-1045.
- Masood, F. and Malik, A.** 2013. Current aspects of metal resistant bacteria in bioremediation: from genes to ecosystem. management of microbial resources in the environment. – Springer, Berlin, pp: 289-311.
- Mathuriya, A.S.** 2015. Magnetotactic bacteria for cancer therapy. – *Biotechnol. Lett.* 37: 491-498.
- Mathuriya, A.S.** 2016. Magnetotactic bacteria: nanodrivers of the future. – *Crit. Rev. Biotechnol.* 36: 788-802.
- Matsunaga, T., Hashimoto, K., Nakamura, N., Nakamura, K. and Hashimoto, S.** 1989. Phagocytosis of bacterial magnetite by leucocytes. – *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 31: 401-405.
- McCartney, M.R., Ulysses, L., Farina, M., Buseck, P.R. and Frankel, R.B.** 2001. Magnetic microstructure of bacterial magnetite by electron holography. – *EUR. J. Mineral* 13: 685-689.
- Mody, V.V., Cox, A., Shah, S., Singh, A., Bevins, W. and Parihar, H.** 2014. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. – *Appl. Nanosci.* 4: 385-392.
- Mokrani, N., Felfoul, O., Zarreh, F.A., Mohammadi, M., Aloyz, R., Batist, G. and Martel, S.** 2010. Magnetotactic bacteria penetration into multicellular tumor spheroids for targeted therapy. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 31 Aug.-4 Sep., Buenos Aires, Argentina.
- Moskowitz, B.M., Bazylinski, D.A., Egli, R., Frankel, R.B. and Edwards, K.J.** 2008. Magnetic properties of marine magnetotactic bacteria in a seasonally stratified coastal pond. – *Geophys. J. Int.* 174: 75-92.
- Murat, D., Quinlan, A., Vali, H. and Komeili, A.** 2010. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107: 5593-5598.
- Musarrat, J., Dwivedi, S., Singh, B.R., Saquib, Q. and Al-Khedhairi, A.A.** 2011. Microbially synthesized nanoparticles: scope and applications. – *Microbes and Microbial Technology*, Springer, Berlin, pp: 101-126.
- Nicolas, J.F. and Guy, B.** 2008. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. – *Expert. Rev. Vaccines.* 7: 1201-1214.
- Park, S.J., Park, S.H., Cho, S., Kim, D.M., Lee, Y., Ko, S.Y., Hong, Y., Choy, H.E., Min, J.J. and Park, J.O.** 2013. New paradigm for tumor theranostic methodology using bacteria-based microrobot. – *Sci. Rep.* 3: 3394.
- Posfai, M., Buseck, P.R., Bazylinski, D.A. and Franke, R.B.** 1998. Iron sulfides from magnetotactic bacteria: structure, composition, and phase transitions. – *Am. Mineral* 83: 1469-1481.

- Postec, A., Tapia, N., Bernadac, A., Joseph, M., Davidson, S., Wu, L.F., Ollivier, B. and Pradel, N.** 2012. Magnetotactic bacteria in microcosms originating from the French Mediterranean coast subjected to oil industry activities. – *Microb. Ecol.* 63: 1-11.
- Prozorov, T., Bazylinski, D.A., Mallapragada, S.K. and Prozorov, R.** 2013. Novel magnetic nanomaterials inspired by magnetotactic bacteria: Topical review. – *Mater. Sci. Eng. R. Rep.* 74: 133-172.
- Ramanujan, R.V.** 2009. Magnetic particles for biomedical applications. *Biomedical materials.* – Springer, Berlin, pp: 477-491.
- Richter, M., Kube, M., Bazylinski, D.A., Lombardot, T., Glöckner, F.O., Reinhardt, R. and Schüler, D.** 2007. Comparative genome analysis of four magnetotactic bacteria reveals a complex set of group-specific genes implicated in magnetosome biomineralization and function. – *J. Bacteriol.* 189: 4899-4910.
- Rosenberg, E., DeLong, E.F., Lory, S., Stackebrandt, E. and Thompson, F.** 2013. *The prokaryotes: prokaryotic Physiology and biochemistry.* – Springer Berlin, 662 pp.
- Salata, O.V.** 2004. Applications of nanoparticles in biology and medicine. – *J. nanobiotechnology.* 2: 3.
- Schüler, D.** 1999. Formation of magnetosomes in magnetotactic bacteria. – *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 1: 79-86.
- Schüler, D.** 2002. The biomineralization of magnetosomes in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. – *Int. Microbiol.* 5: 209-214.
- Schüler, D. and Frankel, R.B.** 1999. Bacterial magnetosomes: microbiology, biomineralization and biotechnological applications. – *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 52: 464-473.
- Sharma, M., Hasija, V., Naresh, M. and Mittal, A.** 2008. Functional control by codon bias in magnetic bacteria. – *J. Biomed. Nanotech.* 4: 44-51.
- Sharma, M., Naresh, M. and Mittal, A.** 2007. Morphological changes in magnetotactic bacteria in presence of magnetic fields. – *J. Biomed. Nanotech.* 3: 75-80.
- Simmons, S.L. and Edwards, K.J.** 2006. Geobiology of magnetotactic bacteria. Magnetoreception and magnetosomes in bacteria. – Springer, Berlin, pp: 77-102.
- Simmons, S.L., Sievert, S.M., Frankel, R.B., Bazylinski, D.A. and Edwards, K.J.** 2004. Spatiotemporal distribution of marine magnetotactic bacteria in a seasonally stratified coastal salt pond. – *Appl. Environ. Microbiol.* 70: 6230-6239.
- Sinha, R., Kim, G.J., Nie, S. and Shin, D.M.** 2006. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. – *Mol. Cancer. Ther.* 5: 1909-1917.
- Sun, J.B., Duan, J.H., Dai, S.L., Ren, J., Guo, L., Jiang, W. and Li, Y.** 2008. Preparation and anti-tumor efficiency evaluation of doxorubicin-loaded bacterial magnetosomes: Magnetic nanoparticles as drug carriers isolated from *Magnetospirillum gryphiswaldense*. – *Biotechnol. Bioeng.* 101: 1313-1320.
- Suri, S.S., Fenniri, H. and Singh, B.** 2007. Nanotechnology-based drug delivery systems. – *J. Occup. Med. Toxicol.* 2: 16.
- Takamura, T., Tashiro, T., Arakaki, A. and Sandhu, A.** 2014. Functionalization of Magnetotactic Bacteria for Microbotic Applications. – *IEEE Trans. Magn.* 50: 1-4.
- Tang, Y., Wang, D., Zhou, C., Ma, W., Zhang, Y., Liu, B. and Zhang, S.** 2012. Bacterial magnetic particles as a novel and efficient gene vaccine delivery system. – *Gene. Ther.* 19: 1187-1195.
- Trahms, L.** 2009. Biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Colloidal Magnetic Fluids.* – Springer, Berlin, pp: 1-32.
- Uebe, R. and Schüler, D.** 2016. Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. – *Nat. Rev. Microbiol.* 14: 621-637.
- Vargas, G., Cypriano, J., Correa, T., Leão, P., Bazylinski, D., and Abreu, F.** 2018. Applications of Magnetotactic Bacteria, Magnetosomes and Magnetosome Crystals in Biotechnology and Nanotechnology: Mini-Review. – *Molecules.* 23: 2438.
- Xiang, L., Wei, J., Jianbo, S., Guili, W., Feng, G. and Ying, L.** 2007. Purified and sterilized magnetosomes from *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1 were not toxic to mouse fibroblasts in vitro. – *Lett. Appl. Microbiol.* 45: 75-81.
- Yan, L., Zhang, S., Chen, P., Liu, H., Yin, H. and Li, H.** 2012. Magnetotactic bacteria, magnetosomes and their application. – *Microbiol. Res.* 167: 507-519.
- Zhang, W.Y., Zhou, K., Pan, H.M., Du, H.J., Chen, Y.R., Zhang, R., Ye, W., Lu, C., Xiao, T. and Wu, L.F.** 2013. Novel rod-shaped magnetotactic bacteria belonging to the class Alphaproteobacteria. – *Appl. Environ. Microbiol.* 79: 3137-3140.
- Zhang, W.Y., Zhou, K., Pan, H.M., Yue, H.D., Jiang, M., Xiao, T. and Wu, L.F.** 2012. Two genera of magnetococci with bean-like morphology from intertidal sediments of the Yellow Sea, China. – *Appl. Environ. Microbiol.* 78: 5606-5611.

How to cite this article:

Maleki, M., Naghshbandi, M.P. and Hajihassan, Z. 2020. Magnetotactic bacteria and their applications. – *Nova Biol. Reperta* 6: 391-401. (In Persian)

مالکی، م.، نقشبندی، م. پ. و حاجی حسن، ز. ۱۳۹۸. باکتری‌های مگنتوتاکتیک و کاربردهای آن‌ها. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۶: ۳۹۱-۴۰۱.