



硫化镉纳米粒子对原核生物的毒理作用

王赫, 崔岱宗*, 杨典, 赵敏*

东北林业大学生命科学学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 硫化镉纳米粒子(cadmium sulfide nanoparticles, CdS NPs)是一种重要的半导体, 具有突出的光电特性、可调带隙和化学稳定性, 在分析化学、生物医学、荧光成像和生物传感器等方面具有潜在应用价值。生物合成 CdS NPs 具有可控、低成本、环境友好等优势而被广泛研究。然而 CdS NPs 本身兼具纳米材料毒性及重金属硫化物毒性, 其对原核微生物的毒性研究受到广泛关注。本文以大肠杆菌为例, 对 CdS NPs 在原核生物细胞内的毒性机理研究进展进行了综述, 包括 CdS NPs 的生物合成机制、CdS NPs 对大肠杆菌的毒害作用以及大肠杆菌对该毒害作用的防御机制, 着重论述了细菌在合成 CdS NPs 过程中 Cd²⁺及 CdS 对合成细菌本身的毒理作用及该细菌所产生的相应应激机制。本文旨在更好、更全面地评估 CdS NPs 的毒性, 促进抗 CdS NPs 的原核生物在相关领域的发展和应用。

关键词: 硫化镉纳米粒子, 生物合成, 毒性, 防御机制

1 CdS NPs 的生物合成

近年来, 不断有研究报道可采用生物合成法在原核微生物细胞中合成不同类型的硫族化合物纳米晶体, 在生物合成过程中实现了对纳米材料性状和结晶度的控制^[1]。其中, CdS NPs 相对于其他硫系化合物具有较高的稳定性和宽频带隙, 因此得到了研究者的广泛关注^[2-3]。一般来说, 合成 NPs 的细胞可以在不同的条件下利用某类特定

的酶, 将可溶性的硫酸盐离子转化为硫化物。随后, 硫化物与可溶的金属阳离子反应, 生成不溶性金属硫化物沉淀。目前, 已报道有多种细菌可以合成 CdS NPs, 如类球红细菌(*Rhodobacter sphaeroides*)^[4]、大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)^[5]、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)^[6]、沙雷菌(*Shewanella oneidensis*)^[7]、蜡样芽胞杆菌(*Bacillus cereus*)^[8]、绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)^[9]等。细菌合成 CdS NPs 通常需要金属离子和硫化

基金项目: 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2019C010)

*通信作者。Tel/Fax: +86-451-82191513; E-mail: 崔岱宗, siyu19831114@163.com, 赵敏, 82191513@163.com

收稿日期: 2021-01-25; 修回日期: 2021-03-19; 网络出版日期: 2021-04-13

物离子作为前体。这些离子可以由两种可溶性盐提供，一种成分中含有金属镉离子，另一种成分中含有硫化物离子，或者由同时具有 2 种离子的硫酸盐提供^[1,10]。当溶液中存在 Cd^{2+} 和 S^{2-} 时，金属离子 Cd^{2+} 会使原核生物进入应激状态，导致其分泌应激蛋白作为防御工具。这些分泌的蛋白质先与 Cd^{2+} 结合，再与溶液中的 S^{2-} 结合。随后，CdS 晶核生长，形成 CdS NPs (图 1-A)。当硫酸盐作为硫源时，硫酸盐离子在细胞内的同化或异化还原作用生成反应产物硫化氢，硫化氢会与重金属反应，沉淀生成 CdS NPs (图 1-B)。细胞也能通过一系列生化反应将半胱氨酸转化为丙酮

酸盐、氨和硫化氢，最终 S^{2-} 与可溶性金属盐发生反应，合成 CdS NPs (图 1-C)^[11]。细菌生物合成 CdS NPs 主要分为胞内合成和胞外合成。在胞内合成时，由于位于细胞膜外的细胞壁不作为选择性屏障，重金属离子可以被运输到细胞膜，溶液中的 Cd^{2+} 通过细胞膜上的 Zn、Mg 或 Mn 通道进入细胞质，并被位于细胞质中的酶转化为 CdS NPs^[10]。与胞内合成机制不同的是，胞外合成是通过位于细胞膜上或者分泌到培养基中的酶在胞外合成 CdS NPs，因此合成的 CdS NPs 分别吸附在细胞外膜上或悬浮在培养基中。相比而言，细胞内合成可以更好地控制 NPs 的大小和形状分布^[5]。

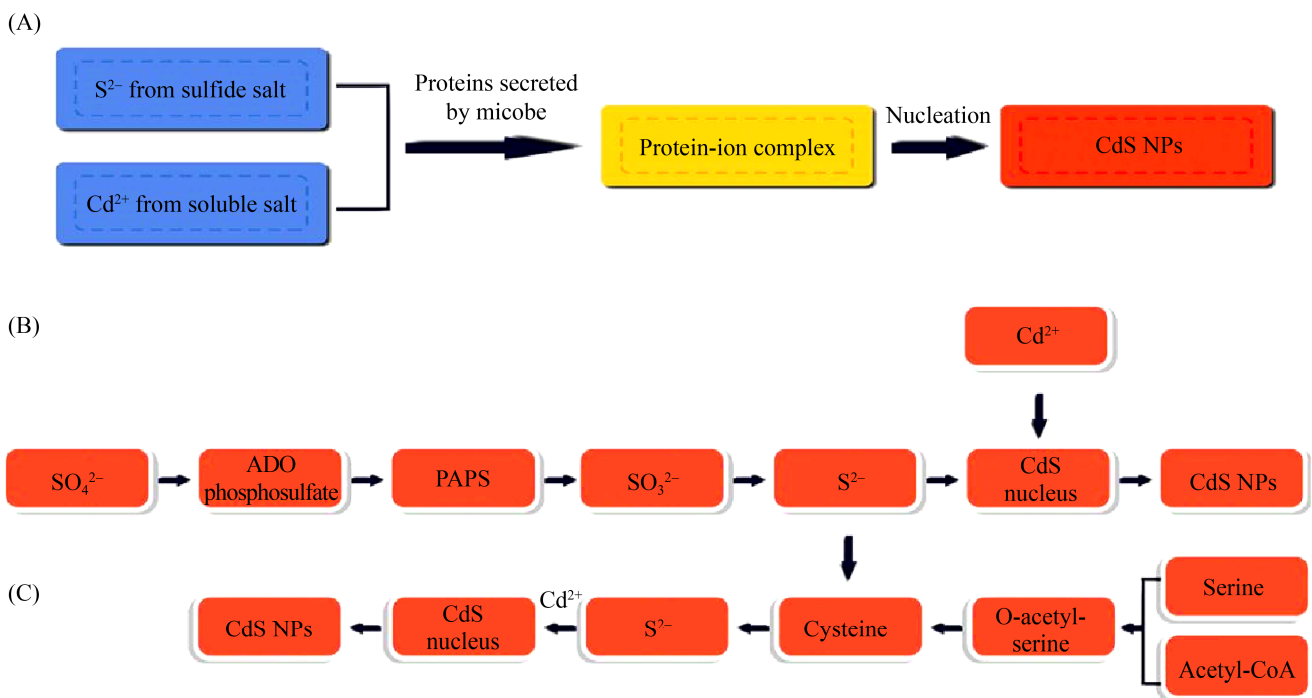


图 1. 细菌合成 CdS NPs 的机理^[1]

Figure 1. The mechanism of bacterial synthesis of cadmium sulfide nanoparticles^[1]. A: synthesis of CdS nanoparticles by encapsulation of sulfur source soluble S^{2-} with extracellular secreted proteins; B: bacterial biosynthesis of CdS nanoparticles by using sulfate as a sulfur source; C: bacterial biosynthesis of CdS nanoparticles by using cysteine as a sulfur source.

2 CdS NPs 对大肠杆菌的毒害作用

目前已有报道表明, CdS NPs 对枯草芽孢杆菌^[8]、大肠杆菌^[11]、节杆菌^[12]、微球菌^[13]、假单胞菌^[14]、金黄色葡萄球菌^[15]等多种原核生物细胞都会产生严重的毒害作用。其中大肠杆菌因其具有适宜的世代时间、对毒物的生物反应迅速等优势, 成为研究重金属 NPs 对原核生物毒性效应的常用模式生物。目前, 关于重金属 NPs 对大肠杆菌的毒性机理研究已比较深入。基于此, 本文以大肠杆菌为例, 探讨 CdS NPs 对其的毒理作用。目前对 CdS NPs 细胞毒性的研究表明, 其对细胞产生毒害作用的机理主要有 Cd²⁺ 的重金属毒性和含镉量子点的纳米毒性两方面。上述两方面的毒性可以造成大肠杆菌细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生、DNA 损伤、重要酶催化效率降低、细胞分裂异常等方面的影响。

2.1 CdS NPs 诱发大肠杆菌细胞氧化应激产生 ROS

氧化应激是指 ROS 的产生阻碍了抗氧化防御途径, 降低了细胞维持其氧化还原平衡的能力。CdS NPs 毒性机制中的一个关键因素是诱导细胞产生氧化应激。ROS 是高度活性的氧化剂, 具有一个或多个未配对的电子, 主要包括超氧自由基、过氧化氢、羟基自由基等。Hossain 等的研究表明, CdS NPs 一旦进入细胞, 可诱发细胞氧化应激产生大量的 ROS^[16]; Lovric 等报道 ROS 在 NPs 诱导的细胞损伤中起主导作用^[17]。细胞内产生的 ROS 主要来源于 CdS 的重金属毒性和纳米毒性两方面。

一方面, 由于 Cd 是重金属元素, 当其在微生物细胞内累积到一定浓度时可诱导氧化应激

的产生, 改变细胞功能, 从而对细胞产生毒害作用^[18]。虽然 Cd 并不具有氧化还原活性, 但其会通过影响细胞硫醇氧化还原平衡, 间接参与氧化应激。Derfus 等的研究表明, 带正电荷的 CdS NPs 可以与带负电荷的蛋白质表面发生静电相互作用, CdS NPs 释放 Cd²⁺, Cd²⁺ 与蛋白质的硫醇基团相互作用, 产生 ROS, 导致细胞损伤^[19]。

另一方面, Su 等的研究表明, 即使实验组细菌胞内 CdTe NPs 所释放的 Cd²⁺ 含量与对照组中细菌所处的含 CdCl₂ 培养基中的 Cd²⁺ 浓度相同, CdTe NPs 也比 CdCl₂ 溶液具有更强的细胞毒性, 这意味着含镉纳米粒子释放的 Cd²⁺ 不是细胞毒性的唯一因素^[20]。Lovric 等报道称含镉纳米粒子的毒性也可能来自其本身的理化性质, 含镉纳米粒子由于具有较高的表面积-体积比, 在生物系统中具有更高的毒性^[17]。NPs 较大的比表面积使其中的原子或分子能够尽量位于材料表面, 且 NPs 在低配位和高能量位置上也有更大的原子比例, 这些因素使得它们比大分子更活跃^[21-22]。Clapp 等的研究发现, 这些性质使 NPs 成为高效的能量供体, 可以将能量转移到附近的氧分子中, 诱导 ROS 的产生, 从而导致细胞损伤或死亡^[23]。

2.2 CdS NPs 对大肠杆菌 DNA 的影响

DNA 单链和双链断裂是 DNA 产生氧化损伤的主要原因。CdS NPs 对细菌没有直接的基因毒性或诱变作用, Rzigalinski 等的研究表明它通过抑制 DNA 修复和诱导自由基的产生引起 DNA 损伤, 进而影响基因组的稳定性^[24]。许多与 DNA 有关的重要修复蛋白的活性都需要 Zn 来维持, 如 XRCC1、DNA 聚合酶 β 和 DNA 连接酶等均含有“锌指结构”, 而 CdS NPs 中的 Cd 对蛋白质巯基有很高的亲和力, 在蛋白质中与 Zn 竞争,

与 DNA 碱基结合, 序列特异性小, 从而导致 Cd 可以在某些 DNA 修复蛋白的活性中心中替代 Zn 元素, 从而使这些蛋白活性降低或失活, 使 DNA 修复受到抑制^[25]。其中, Cd 对 DNA 聚合酶的抑制不仅使切除修复中断, 导致 DNA 单链断裂, 还可令错配修复系统的识别校正功能受损, 引起碱基错配, 从而使 DNA 复制的精确度降低, Tadahide 等研究发现加入 Zn 可以逆转此效应^[26]。

2.3 CdS NPs 对大肠杆菌细胞重要酶催化效率的影响

大肠杆菌已经进化出了一个广泛对抗 ROS 的防御系统, 抗氧化酶防御系统包括过氧化氢酶和超氧歧化酶等可以保护细胞免受氧自由基的有害影响^[27]。有研究表明, Cd 通过干扰抗氧化防御系统引起氧化应激和诱导氧化损伤。例如 CdS NPs 可以降低过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性^[28]。Hossain 等的研究表明与 CdCl₂ 处理的细胞相比, 过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性随着含 CdNPs 处理时间的增加而显著降低^[29]。目前 Cd 降低酶活性的机制尚不清楚, 但有大量研究表明 Cd 可通过干扰必需金属离子如 Cu²⁺ 和 Zn²⁺ 而引起毒性。例如, Kopera 等的研究表明 Cd 可以在许多蛋白质和酶中取代 Zn^[30]。Huang 等的研究结果也表明了 Cd 降低了 Zn 的含量, 从而改变 CuZn-SOD 蛋白的构象, 降低其酶活性, 引起细胞氧化应激甚至死亡^[31]。

2.4 CdS NPs 对大肠杆菌细胞分裂的影响

在此前有报道称, CdS NPs 影响细胞表面拓扑结构和细胞分裂。细菌细胞的分裂和隔膜的形成需要多种蛋白质参与^[32-33]。这些必需的分裂蛋白中, FtsZ 和 FtsQ 在细菌中高度保守, 并与其

他分裂蛋白相互作用, 在中隔形成中发挥重要作用^[34-35]。2005 年 Wang 等研究表明在大肠杆菌中, 含镉纳米粒子干扰了 Ftsz 和 FtsQ 这两种细胞分裂蛋白的转录和翻译过程^[11]。2008 年 Kaakoush 等进一步研究表明 FtsZ 和 FtsQ 的表达均随 CdS NPs 暴露时间的延长而明显降低^[36]。与此同时 Singh 等的研究表明, FtsZ 和 FtsQ 表达水平的改变或功能失常干扰细胞分裂, 抑制了正常的细胞间隔形成, 从而导致细菌细胞出现多核丝状结构^[35]。2013 年 Hossain 等的研究也证实了这一观点, 随着含镉纳米粒子浓度的增加, 细胞活力下降, 且随着含镉纳米粒子暴露时间的增加, 细胞形态改变为丝状, 细胞之间聚集程度增大^[29]。

3 大肠杆菌对 CdS NPs 毒害作用的防御机制

有趣的是, 大肠杆菌的不同菌株对含镉纳米粒子及 Cd²⁺ 的耐受程度是不一样的。一方面有研究表明含镉纳米粒子可在极低浓度下对原核细胞产生毒害作用^[37-39]。如: Lu 等研究表明, 细菌培养体系中加入含镉纳米粒子浓度达到 48 μg/L 时, 大肠杆菌 K-12ATCC29181 细胞在 2 h 内的死亡率即达到 92%^[40]。此外, 各类 Cd 盐(CdCl₂、CdSO₄ 等)也可在低浓度下对部分大肠杆菌菌株造成毒害。Hossain 等的研究表明, CdCl₂ 对大肠杆菌 K-12MG1655 细胞的最小抑制浓度仅为 2.75 mg/L, 半致死浓度为 54.90 mg/L^[41]。

虽然含镉纳米粒子及其释放的 Cd²⁺ 均可对部分大肠杆菌菌株产生严重的毒害作用, 然而另一方面的研究表明仍有部分大肠杆菌菌株可以在 CdS 浓度很高的环境下生存, 甚至可以在细胞

内或细胞外合成 $CdS^{[42-43]}$ 。基于此，我们认为对 Cd 的抗性并不是大肠杆菌的普遍特性。部分大肠杆菌的菌株对含镉纳米粒子及其释放的 Cd^{2+} 是比较敏感的，对于那些可以在含镉纳米粒子浓度很高的环境下生存，甚至可以合成 CdS 的菌株，一定有它独特的抗性机制，我们认为抗性机理主要可能有以下几点。

3.1 能量依赖性重金属离子外排系统

早在 1987 年，就有大量报道称产碱杆菌^[44]、恶臭假单胞菌^[45-46]、绿脓假单胞菌^[9]等多种细菌可以将含镉纳米粒子及其释放的 Cd^{2+} 排出到细胞外。2008 年 Leedjarv 等的研究表明在含镉纳米粒子及其释放的 Cd^{2+} 存在的环境下，细菌细胞内的 p 型 ATP 酶、控制金属阳离子释放及参与阳离子

高效转运的蛋白可以促进主动外排系统(图 2)。这些外排系统作为膜输送泵去除细菌细胞中的金属离子，从而增强对重金属的抵抗力^[47]。2015 年 Randall 等的研究也证实了这一观点，他们发现大肠杆菌利用蛋白质来保留细胞质中过量的有毒金属离子，这可以防止离子对细胞内部结构造成损害，并启动能量依赖性的重金属离子流出系统(如外排泵)使 Cd^{2+} 排出到细胞外，从而缓解 Cd^{2+} 对细胞的毒害作用^[48]。2017 年 Shaw 等通过评估无金属培养基培养的球形赖氨酸杆菌菌株 OT4b.31 中阳离子的动力学，进一步证明了外排泵的存在，并且通过对细胞内金属的定量分析，确定了细菌细胞可以通过外排泵排出金属离子，这一发现揭示了外排泵对细菌抵抗金属毒性的重要作用^[49]。

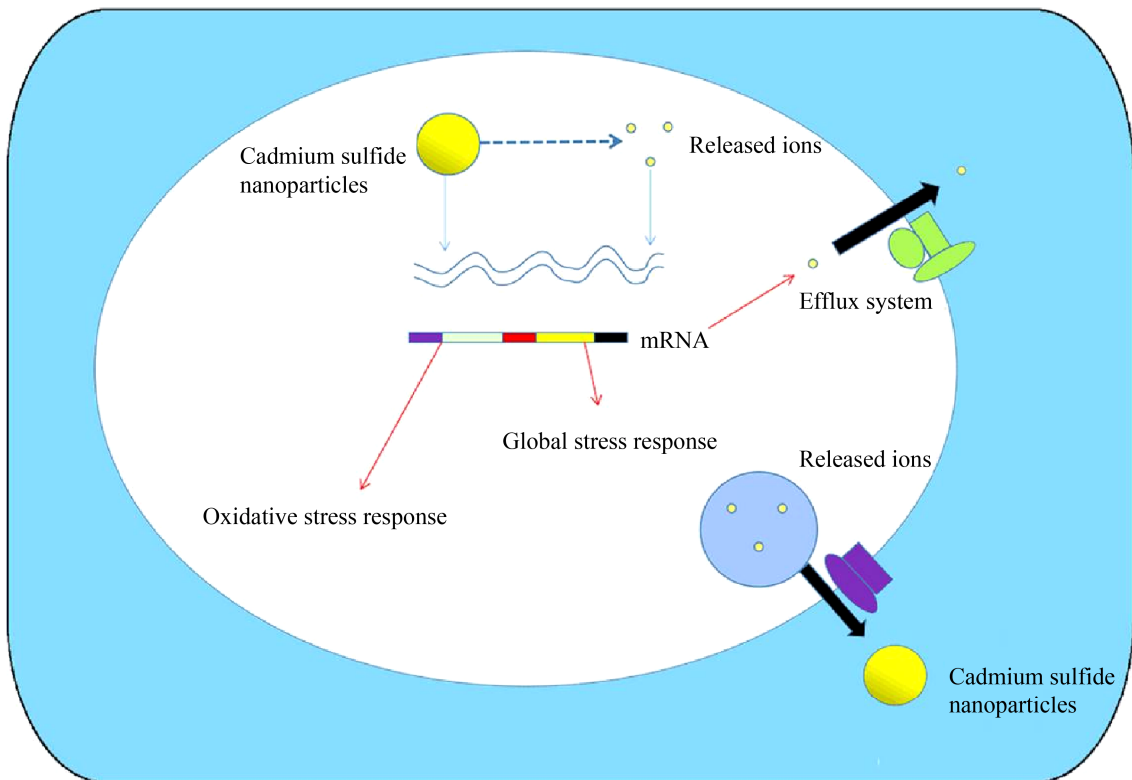


图 2. 重金属离子外排系统
Figure 2. The efflux system.

3.2 对 CdS 不敏感大肠杆菌菌株的抗 Cd 机制

有研究表明,部分原核生物可通过吸附作用将重金属离子吸附在细胞表面,减少细胞对重金属的摄入量^[50]。在原核生物的细胞上具有许多能结合重金属的成分,如胞外多糖、蛋白质、脂多糖等。原核生物细胞分泌的胞外多糖带有负电荷,可以作为重金属的有效生物吸附剂,阻止重金属离子进入细胞。如 An 等将动胶菌 MMB 株的胞外多糖萃取并去除,其吸附重金属的能力大大降低,进而增加细胞对重金属的敏感性^[51]。大肠杆菌也可产生类似功能的多糖^[52]。所以我们认为对 CdS 不敏感的大肠杆菌菌株可以将 CdS NPs 及其释放的 Cd²⁺富集在其细胞壁与膜的表面来阻止金属离子内流。

Zaman 等发现对 Cd 不敏感的大肠杆菌菌株 P4 还可以通过产生应激蛋白如磷酸甘油酸变位酶(GpmA)来保护细胞^[53]。GpmA 是糖酵解途径的关键酶,其表达量增加表明糖酵解的上调,而由于琥珀酰辅酶 A 连接酶(柠檬酸循环指示剂酶)受到 Cd 的抑制,柠檬酸循环发生下调,这表明碳水化合物从有氧分解向厌氧分解转变,这很可能是由于细胞通过调节关键的细胞代谢途径来增加自身能量供应进而保护细胞抵抗 Cd 的毒害作用。

更为有趣的是,不断有文献报道部分大肠杆菌菌株不仅可以在 CdS 浓度很高的环境下存活,还可以利用 Cd 的前体盐在细胞内或细胞外合成 CdS^[2,5,8],本课题组所分离的大肠杆菌 CD-2 菌株可在 CdCl₂浓度为 366 mg/L 的培养体系中高效合成大量 CdS NPs。培养系统菌体 OD₆₀₀=1 时,体系中 CdS NPs 浓度高达 45.69 mg/L,平均每个菌体细胞内含有 1.20×10⁻¹⁰ mg CdS NPs,而大肠杆菌细胞鲜重仅为 1×10⁻⁹ mg。该结果表明,大肠

杆菌 CD-2 具有极强的耐 Cd 能力,在 Hossain 等^[41]报道的 CdCl₂半致死浓度 6.67 倍条件下,依然快速增长,且能合成占细菌湿重 12%的 CdS NPs。在整个 CdS 生物合成过程中测定细胞外 Cd²⁺、细胞内 Cd²⁺和细胞内 CdS NPs 的含量。结果表明,Cd²⁺和 CdS NPs 的含量在生物合成过程中发生了变化。菌落形成能力试验表明,菌株 CD-2 在 CdS 生物合成过程中能够保持其生长。蛋白氧化水平试验证实大肠杆菌细胞同时受到 Cd²⁺和 CdS NPs 的影响而产生氧化应激。Cd²⁺和 CdS NPs 都通过上调相关基因表达来影响细胞的抗氧化系统。与那些对 CdS NPs 及其释放的 Cd²⁺敏感的菌株相比,我们虽然也观测到了细胞内 ROS 的上升,但细胞内的 ROS 并未对细菌造成致命影响,细菌在整个 CdS 合成过程中仍能保持基本的生长分裂与基础代谢活性。进一步的研究表明,大肠杆菌的抗 CdS 机制至少包含以下 3 个方面:(1) 在 CdS 合成的整个过程中,细胞内以超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷氧还蛋白、硫氧还蛋白为代表的各类抗氧化酶或蛋白始终高水平表达,上述蛋白的大量表达有效清除了细胞内大量的 ROS,使细胞内的 ROS 不至于大量积累而对细菌细胞造成严重伤害甚至破裂死亡;(2) CdS NPs 在细胞内积累,造成 DNA 及蛋白质的严重损伤,因此,在高 CdS 环境中,细菌细胞内与 DNA 及蛋白质修复相关的基因始终高水平表达,从而将 CdS 对细胞造成的损伤降至最低;(3) CdS 合成细菌并未像所报道的 CdS 敏感细菌一样呈丝状生长,与之相反,合成细菌中与细胞分裂相关的基因始终高水平表达,细菌正常分裂与生长大大降低了单个细菌细胞内的 Cd²⁺及 CdS NPs 的浓度,降低了它们对细胞的毒性^[54]。

4 展望

目前, 各类重金属离子对环境造成的污染日趋严重, 对含重金属废水的治理已成为备受关注的焦点。生物修复是颇具潜力的治理方法^[55]。本文阐述了抗 Cd 大肠杆菌菌株对 Cd²⁺及 CdS NPs 毒害作用的防御机制。抗 Cd 并可在细胞内/外大量合成不溶性 CdS NPs 的菌株在治理含 Cd 废水的实践中具有较大应用潜力。然而, 上述菌株是否具有广泛的重金属离子抗性还未可知, 是否可以利用这一类型菌株将其应用于含有复杂重金属离子污水处理中还有待探究。

此外, 生物合成的 CdS NPs 除了在合成过程中及合成后对 NPs 合成细菌本身产生一定毒害作用, 是否对该细菌产生有利影响? 目前, 已有研究证实在可见光照射下, 大肠杆菌可以利用其细胞表面合成的 CdS NPs 激发所生成的光生电子, 促进相关还原酶的催化效率, 促进细胞产生还原力及 ATP, 从而促进细胞的合成代谢以及生长分裂^[56]。基于此, 研究生物源 CdS NPs 与在光激发条件下对 NPs 合成细菌的毒性和光生电子作为还原力对细菌自身合成代谢及生长分裂的促进作用之间的关系将可能受到更多研究者的关注。该方向的研究对于探讨半导体材料的光激发与微生物进化、生长及代谢的关系可能具有重要意义。

参考文献

- [1] Raouf Hosseini M, Nasiri Sarvi M. Recent achievements in the microbial synthesis of semiconductor metal sulfide nanoparticles. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 2015, 40: 293–301.
- [2] Sweeney RY, Mao CB, Gao XX, Burt JL, Belcher AM, Georgiou G, Iverson BL. Bacterial biosynthesis of cadmium sulfide nanocrystals. *Chemistry & Biology*, 2004, 11(11): 1553–1559.
- [3] Mi CC, Wang YY, Zhang JP, Huang HQ, Xu LR, Wang S, Fang XX, Fang J, Mao CB, Xu SK. Biosynthesis and characterization of CdS quantum dots in genetically engineered *Escherichia coli*. *Journal of Biotechnology*, 2011, 153(3/4): 125–132.
- [4] Bai HJ, Zhang ZM, Guo Y, Jia WL. Biological synthesis of size-controlled cadmium sulfide nanoparticles using immobilized *Rhodobacter sphaeroides*. *Nanoscale Research Letters*, 2009, 4(7): 717.
- [5] Yan ZY, Du QQ, Qian J, Wan DY, Wu SM. Eco-friendly intracellular biosynthesis of CdS quantum dots without changing *Escherichia coli*'s antibiotic resistance. *Enzyme and Microbial Technology*, 2017, 96: 96–102.
- [6] Holmes JD, Smith PR, Evans-Gowing R, Richardson DJ, Russell DA, Sodeau JR. Energy-dispersive X-ray analysis of the extracellular cadmium sulfide crystallites of *Klebsiella aerogenes*. *Archives of Microbiology*, 1995, 163(2): 143–147.
- [7] Wang L, Chen SY, Ding YM, Zhu Q, Zhang NJ, Yu SQ. Biofabrication of morphology improved cadmium sulfide nanoparticles using *Shewanella oneidensis* bacterial cells and ionic liquid: For toxicity against brain cancer cell lines. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2018, 178: 424–427.
- [8] El-Shanshoury AERR. Rapid biosynthesis of cadmium sulfide (CdS) nanoparticles using culture supernatants of *Escherichia coli* ATCC 8739, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and *Lactobacillus acidophilus* DSMZ 20079T. *African Journal of Biotechnology*, 2012, 11(31): 7957–7965.
- [9] Hassan MET, van der Lelie D, Springael D, Römmling U, Ahmed N, Mergeay M. Identification of a gene cluster, *czr*, involved in cadmium and zinc resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Gene*, 1999, 238(2): 417–425.
- [10] Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 33(3): 337–349.
- [11] Wang AY, Crowley DE. Global gene expression responses to cadmium toxicity in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(9): 3259–3266.
- [12] Chiboub M, Saadani O, Fatnassi IC, Abdelkrim S, Abid G, Jebara M, Jebara SH. Characterization of efficient

- plant-growth-promoting bacteria isolated from *Sulla coronaria* resistant to cadmium and to other heavy metals. *Comptes Rendus Biologies*, 2016, 339(9/10): 391–398.
- [13] Prapagdee B, Wankumpha J. Phytoremediation of cadmium-polluted soil by *Chlorophytum laxum* combined with chitosan-immobilized cadmium-resistant bacteria. *Environmental Science and Pollution Research*, 2017, 24(23): 19249–19258.
- [14] Shamim S, Rehman A, Qazi MH. Cadmium-Resistance Mechanism in the Bacteria *Cupriavidus metallidurans* CH34 and *Pseudomonas putida* mt2. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2014, 67(2): 149–157.
- [15] Gajendiran J, Vijayakumar V, Senthil VP, Parthasaradhi Reddy C, Ramana Ramya J, Gokulraj S. Ionic liquid assisted wet chemical synthesis CdS quantum dots and their structural, morphological, optical, electrochemical, photocatalytic, antibacterial and hemocompatibility characterization. *Optik*, 2020, 213: 164638.
- [16] Hossain ST, Mukherjee SK. Toxicity of cadmium sulfide (CdS) nanoparticles against *Escherichia coli* and HeLa cells. *Journal of Hazardous Materials*, 2013, 260: 1073–1082.
- [17] Lovrić J, Cho SJ, Winnik FM, Maysinger D. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death. *Chemistry & Biology*, 2005, 12(11): 1227–1234.
- [18] Trevors JT, Stratton GW, Gadd GM. Cadmium transport, resistance, and toxicity in bacteria, algae, and fungi. *Canadian Journal of Microbiology*, 1986, 32(6): 447–464.
- [19] Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Letters*, 2004, 4(1): 11–18.
- [20] Su YY, Hu M, Fan CH, He Y, Li QN, Li WX, Wang LH, Shen PP, Huang Q. The cytotoxicity of CdTe quantum dots and the relative contributions from released cadmium ions and nanoparticle properties. *Biomaterials*, 2010, 31(18): 4829–4834.
- [21] Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(7): 823–839.
- [22] Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 2006, 311(5761): 622–627.
- [23] Clapp AR, Medintz IL, Mauro JM, Fisher BR, Bawendi MG, Mattoussi H. Fluorescence resonance energy transfer between quantum dot donors and dye-labeled protein acceptors. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(1): 301–310.
- [24] Rzigalinski BA, Strobl JS. Cadmium-containing nanoparticles: Perspectives on pharmacology and toxicology of quantum dots. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, 238(3): 280–288.
- [25] Fotakis G, Cemeli E, Anderson D, Timbrell JA. Cadmium chloride-induced DNA and lysosomal damage in a hepatoma cell line. *Toxicology in Vitro*, 2005, 19(4): 481–489.
- [26] Izumi T, Wiederhold LR, Roy G, Roy R, Jaiswal A, Bhakat KK, Mitra S, Hazra TK. Mammalian DNA base excision repair proteins: their interactions and role in repair of oxidative DNA damage. *Toxicology*, 2003, 193(1/2): 43–65.
- [27] Mishra S, Imlay J. Why do bacteria use so many enzymes to scavenge hydrogen peroxide? *Archives of Biochemistry, and Biophysics*, 2012, 525(2): 145–160.
- [28] Sandoval JM, Arenas FA, Vásquez CC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase protects *Escherichia coli* from tellurite-mediated oxidative stress. *PLoS ONE*, 2011, 6(9): e25573.
- [29] Hossain ST, Das P, Mukherjee SK. Toxicity of cadmium nanoparticles to *Bacillus subtilis*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2013, 95(10): 1748–1756.
- [30] Kopera E, Schwerdtle T, Hartwig A, Bal W. Co(II) and Cd(II) substitute for Zn(II) in the zinc finger derived from the DNA *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 1991, 173(11): 3500–3506.
- [31] Huang YH, Shih CM, Huang CJ, Lin CM, Chou CM, Tsai ML, Liu TP, Chiu JF, Chen CT. Effects of cadmium on structure and enzymatic activity of Cu, Zn-SOD and oxidative status in neural cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2006, 98(3): 577–589.
- [32] Dai K, Lutkenhaus J. *ftsZ* is an essential cell division gene in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 1991, 173(11): 3500–3506.
- [33] Fang MZ, Mar W, Cho MH. Cadmium affects genes involved in growth regulation during two-stage transformation of Balb/3T3 cells. *Toxicology*, 2002, 177(2/3): 253–265.
- [34] Dai K, Lutkenhaus J. The proper ratio of FtsZ to FtsA is required for cell division to occur in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 1992, 174(19): 6145–6151.
- [35] Rai D, Singh JK, Roy N, Panda D. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. *The Biochemical Journal*, 2008, 410(1): 147–155.

- [36] Kaakoush NO, Raftery M, Mendz GL. Molecular responses of *Campylobacter jejuni* to cadmium stress. *The FEBS Journal*, 2008, 275(20): 5021–5033.
- [37] Chen N, He Y, Su YY, Li XM, Huang Q, Wang HF, Zhang XZ, Tai RZ, Fan CH. The cytotoxicity of cadmium-based quantum dots. *Biomaterials*, 2012, 33(5): 1238–1244.
- [38] Maynaud G, Brunel B, Mornico D, Durot M, Severac D, Dubois E, Navarro E, Cleyet-Marel JC, Le Quéré A. Genome-wide transcriptional responses of two metal-tolerant symbiotic *Mesorhizobium* isolates to zinc and cadmium exposure. *BMC Genomics*, 2013, 14: 292.
- [39] Ambrosone A, Mattera L, Marchesano V, Quarta A, Susha AS, Tino A, Rogach AL, Tortiglione C. Mechanisms underlying toxicity induced by CdTe quantum dots determined in an invertebrate model organism. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 1991–2000.
- [40] Lu ZS, Li CM, Bao HF, Qiao Y, Toh Y, Yang X. Mechanism of antimicrobial activity of CdTe quantum dots. *Langmuir*, 2008, 24(10): 5445–5452.
- [41] Hossain ST, Mallick I, Mukherjee SK. Cadmium toxicity in *Escherichia coli*: Cell morphology, Z-ring formation and intracellular oxidative balance. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2012, 86: 54–59.
- [42] Gallardo C, Monrás JP, Plaza DO, Collao B, Saona LA, Durán-Toro V, Venegas FA, Soto C, Ulloa G, Vásquez CC, Bravo D, Pérez-Donoso JM. Low-temperature biosynthesis of fluorescent semiconductor nanoparticles (CdS) by oxidative stress resistant *Antarctic bacteria*. *Journal of Biotechnology*, 2014, 187: 108–115.
- [43] Raj R, Dalei K, Chakraborty J, Das S. Extracellular polymeric substances of a marine bacterium mediated synthesis of CdS nanoparticles for removal of cadmium from aqueous solution. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2016, 462: 166–175.
- [44] Nies D, Mergeay M, Friedrich B, Schlegel HG. Cloning of plasmid genes encoding resistance to cadmium, zinc, and cobalt in *Alcaligenes eutrophus* CH34. *Journal of Bacteriology*, 1987, 169(10): 4865–4868.
- [45] Yang Y, Mathieu JM, Chattopadhyay S, Miller JT, Wu TP, Shibata T, Guo WH, Alvarez PJJ. Defense mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 against quantum dots and their released heavy metals. *ACS Nano*, 2012, 6(7): 6091–6098.
- [46] Hu N, Zhao B. Key genes involved in heavy-metal resistance in *Pseudomonas putida* CD2. *FEMS Microbiology Letters*, 2007, 267(1): 17–22.
- [47] Leedjävär A, Ivask A, Virta M. Interplay of different transporters in the mediation of divalent heavy metal resistance in *Pseudomonas putida* KT2440. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(8): 2680–2689.
- [48] Randall CP, Gupta A, Jackson N, Busse D, O'Neill AJ. Silver resistance in Gram-negative bacteria: a dissection of endogenous and exogenous mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015, 70(4): 1037–1046.
- [49] Shaw DR, Dussan J. Transcriptional analysis and molecular dynamics simulations reveal the mechanism of toxic metals removal and efflux pumps in *Lysinibacillus sphaericus* OT4b.31. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 2018, 127: 46–61.
- [50] Zhang BH, Zhang YQ, Wang JW, Zhang YD. Advances in metal-resistance of microorganisms. *China Medical Engineering*, 2006, 14(2): 153–155. (in Chinese)
张炳华, 张彦琼, 王吉伟, 张阳德. 微生物重金属抗性的研究进展. *中国医学工程*, 2006, 14(2): 153–155.
- [51] An WX, Guo F, Song YL, Gao N, Bai SJ, Dai JC, Wei HH, Zhang LP, Yu DZ, Xia M, Yu Y, Qi M, Tian CY, Chen HF, Wu ZB, Zhang T, Qiu DR. Comparative genomics analyses on EPS biosynthesis genes required for floc formation of *Zoogloea resiniphila* and other activated sludge bacteria. *Water Research*, 2016, 102: 494–504.
- [52] Kundu M, Gucchait A, Misra AK. Convergent synthesis of a pentasaccharide corresponding to the cell wall O-polysaccharide of enteropathogenic *Escherichia coli* O115. *Tetrahedron*, 2020, 76(8): 130952.
- [53] Khan Z, Rehman A, Nisar MA, Zafar S, Zerr I. Biosorption behavior and proteomic analysis of *Escherichia coli* P4 under cadmium stress. *Chemosphere*, 2017, 174: 136–147.
- [54] Cui DZ, Wang JQ, Wang H, Yang Y, Zhao M. The cytotoxicity of endogenous CdS and Cd²⁺ ions during CdS NPs biosynthesis. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 409: 124485.
- [55] Peral J, Mills A. Factors affecting the kinetics of methyl orange reduction photosensitized by colloidal CdS. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 1993, 73(1): 47–52.
- [56] Wang B, Zeng CP, Chu KH, Wu D, Yip HY, Ye LQ, Wong PK. Enhanced biological hydrogen production from *Escherichia coli* with surface precipitated cadmium sulfide nanoparticles. *Advanced Energy Materials*, 2017, 7(20): 1700611.

Toxicity effects of cadmium sulfide nanoparticles on prokaryotes

He Wang, Daizong Cui^{*}, Dian Yang, Min Zhao^{*}

College of Life Sciences, Northeast Forestry University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China

Abstract: As an important semiconductor, cadmium sulfide nanoparticles (CdS NPs) have outstanding photoelectric properties, adjustable band gap and chemical stability, and have a great application potential in related fields, such as: analytical chemistry, biomedicine, fluorescence imaging and biosensor. The biosynthesis of CdS NPs has been widely studied due to its controllable, low-cost and environmental friendly advantages. However, as a kind of nano-scaled metal sulfide materials, CdS NPs have severe toxic effects on prokaryotic microorganisms. This review summarized the research progress of the toxic mechanism of CdS NPs in prokaryotic cells, including the biosynthetic process of CdS NPs; the toxic effects of CdS NPs on *E. coli* cells and the defense mechanisms of the cells. Moreover, we discussed the toxic effects of different forms of cadmium on the biosynthetic cells during the CdS NPs biosynthetic process and the unique mechanisms of the NPs biosynthesis strains to respond to the cadmium stress. The purpose of this article is to evaluate the toxicity of CdS NPs on the bacteria cells in a more comprehensive way and to promote the application of the CdS-resistant prokaryotes in related fields.

Keywords: cadmium sulfide nanoparticles, biosynthesis, toxicity, defense mechanism

(本文责编: 李磊)

Supported by the Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation of China (LH2019C010)

^{*}Corresponding authors. Tel/Fax: +86-451-82191513; E-mail: Daizong Cui, siyu19831114@163.com, Min Zhao, 82191513@163.com

Received: 25 January 2021; Revised: 19 March 2021; Published online: 13 April 2021