

# 浅谈纳米酶的高效设计策略

武江洁星<sup>1</sup> 魏 辉<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京大学现代工程与应用科学学院生物医学工程系 南京微结构国家实验室(筹) 江苏省功能材料设计原理与应用技术重点实验室 南京 210023; 2. 南京大学化学化工学院生命分析化学国家重点实验室 化学与生物医药创新研究院 南京 210023)

**摘要** 作为纳米尺度的新效应, 纳米酶因其优异的材料性能和酶学特性引起了研究人员的广泛关注, 并在分析检测、疾病诊断治疗、环境监测保护等领域展现出独特的魅力。然而, 在过去的几十年中, 受限于纳米材料复杂组分和模糊的催化位点等, 如何高效设计纳米酶一直是纳米酶领域亟待解决的关键问题之一。本文综述了目前纳米酶高效设计的几种策略, 如高通量计算筛选、理性设计和仿生设计, 并重点阐述了金属有机框架仿生设计中构效关系的研究。最后, 对纳米酶高效设计的未来发展进行了展望。

**关键词** 纳米酶 高通量计算筛选 理性设计 仿生设计 金属有机框架 蛋白调控工程 构效关系

**中图分类号:** O643.3; Q814.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-281X(2021)01-0042-10

## Efficient Design Strategies for Nanozymes

Jiangjiexing Wu<sup>1</sup>, Hui Wei<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Biomedical Engineering, College of Engineering and Applied Sciences, Nanjing National Laboratory of Microstructures, Jiangsu Key Laboratory of Artificial Functional Materials, Nanjing University, Nanjing 210023, China; 2. State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, Chemistry and Biomedicine Innovation Center (ChemBIC), School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China)

**Abstract** The enzyme-like activity of nanozymes is an emerging effect of nanomaterials. Due to the excellent physicochemical properties and unique enzyme-like activities, nanozymes have become promising functional nanomaterials. Till now nanozymes have been used in biomedical sensing, diagnosis and therapeutics, as well as environment protection. Despite of the great success achieved in the past several decades, how to efficiently design nanozymes is still one of the bottlenecks in the field, which is originated from the complicated composition and ambiguity in the active sites of nanomaterials. To tackle these challenges, this insight first summarizes the current efficient design strategies of nanozymes, such as computation-aided high throughput screening, rational design, and biomimetic design. And then, the development of bio-inspired metal-organic framework(MOF) nanozymes, particularly the structure-activity relationship study, is highlighted. At the end, combined with current research trend, several directions and inspirations for the future study are suggested to advance the nanozymes research.

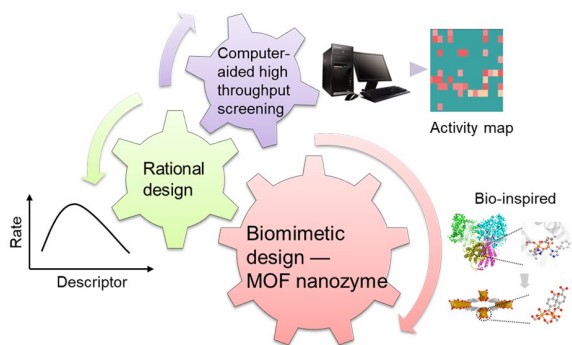
收稿: 2020年11月15日, 收修改稿: 2020年12月7日, 网络出版: 2020年12月10日

国家自然科学基金项目(No.21874067, 21722503)、国家重点研发计划(No.2019YFA0709200)、中国科学院创新交叉团队(No.JCTD-2020-08)、江苏高校优势学科建设工程和南京大学中央高校基本科研业务费(No.14380145)资助

The work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.21874067, 21722503), the National Key R&D Program of China (No.2019YFA0709200), the CAS Interdisciplinary Innovation Team(No.JCTD-2020-08), the PAPD program, and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No.14380145).

\* Corresponding author e-mail: weihui@nju.edu.cn

**Key words** nanozyme; computation-aided high throughput screening; rational design; biomimetic design; metal-organic framework; protein engineering; structure-activity relationship



## Contents

- 1 An emerging effect of nanomaterials: enzyme-like activity of nanozymes
- 2 One of the bottlenecks: how to efficiently design nanozymes
  - 2.1 Computation-aided high throughput screening
  - 2.2 Rational design
  - 2.3 Biomimetic design
- 3 Bio-inspired design of MOF nanozyme and its structure-activity relationship
- 4 Conclusions and outlook

## 1 纳米新效应：纳米酶的种类催化

纳米科学是研究物质在纳米尺度(1~100 nm)的组成、特性及应用的科学。相对于宏观尺度的块体材料,研究表明纳米尺度赋予材料新的特异性质,如表面效应、体积效应及量子效应,使得纳米材料的光<sup>[1]</sup>、电<sup>[2]</sup>、磁<sup>[3]</sup>、力<sup>[4]</sup>等物理化学性质均发生了显

著改变(图1)。如对比块状磁性颗粒,尺寸减小至纳米尺度,可使得磁性纳米颗粒的矫顽力增大,而进一步减少尺寸至20 nm以下,其矫顽力将降低为0,呈现出超顺磁性<sup>[3]</sup>。因此,近年来,随着纳米技术的发展,纳米材料被广泛应用于生物医药、电子器械、化工民生、航空航天等领域。

纳米酶是一类具有类酶催化活性的功能纳米材料,是材料在纳米尺度的一种新效应。通常,人们认为纳米材料(特别是无机纳米材料)不具备生物效应,当使用这类生物惰性纳米材料时,需在其表面修饰一些酶或者其他具有催化性能的基团。如对金纳米颗粒进行修饰使得其具有一定的类酶催化活性,但是这些活性来源于其表面修饰的配体,而非金纳米颗粒本身<sup>[5]</sup>。2007年,我国科学家阎锡蕴等发现四氧化三铁磁性纳米颗粒本身具有类过氧化物酶的催化活性,并将其替代天然酶用于酶联免疫检测一些疾病标志物<sup>[6]</sup>。这一研究揭示了无机纳米材料蕴含着酶学特性,开辟了纳米酶研究新领域。

与天然酶及其他模拟酶相比,纳米酶不仅具有稳定性高、价格低廉和易于批量生产的优势,而且还具有纳米材料赋予的光、电、磁、热学等优异的性能。此外,纳米材料的尺寸效应、表面效应及形貌结构等一方面为纳米酶的性能调控提供了有效方式,另一方面亦为后续表面修饰提供了可能,即可以在纳米酶表面连接各种生物分子以构建生物分析探针。因此,纳米酶作为新一代模拟酶,引起了学术界广泛关注<sup>[7]</sup>。据不完全统计,目前全球有来自中、美、英、德、法、日、意等30多个国家



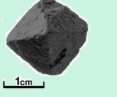

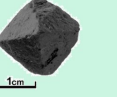
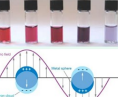
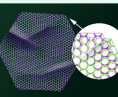
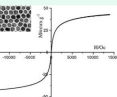
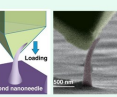
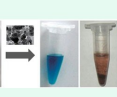
	Optical (Au)	Electric (carbon)	Magnetic (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )	Mechanical (diamond)	Enzymatic (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )
<b>Bulk</b>	 Reflectivity	 Conductor	 Magnetic	 Brittle fracture	 Chemically inert
<b>Nano</b>	 Plasmonic	 Superconductor	 Superparamagnetic	 Elastic deformation	 Enzyme-like activity

图1 纳米酶的种类催化活性是继纳米材料的光、电、磁、力等效应之后新发现的纳米效应

Fig. 1 Enzyme-like activity of nanozymes is an emerging property of nanomaterials besides their unique optical, electric, magnetic, and mechanical properties

的 380 余课题组从事纳米酶研究,涉及数百种纳米材料,如类超氧化物歧化酶富勒烯衍生物、类过氧化物酶四氧化三铁及具有多种类酶活性的普鲁士蓝等,应用于生物传感、环境保护及疾病诊疗等领域<sup>[8-10]</sup>。根据 Web of Science 和 Google Scholar 等统计,纳米酶领域已有近 4000 篇学术论文发表,且继续呈现指数上升趋势(图 2)。

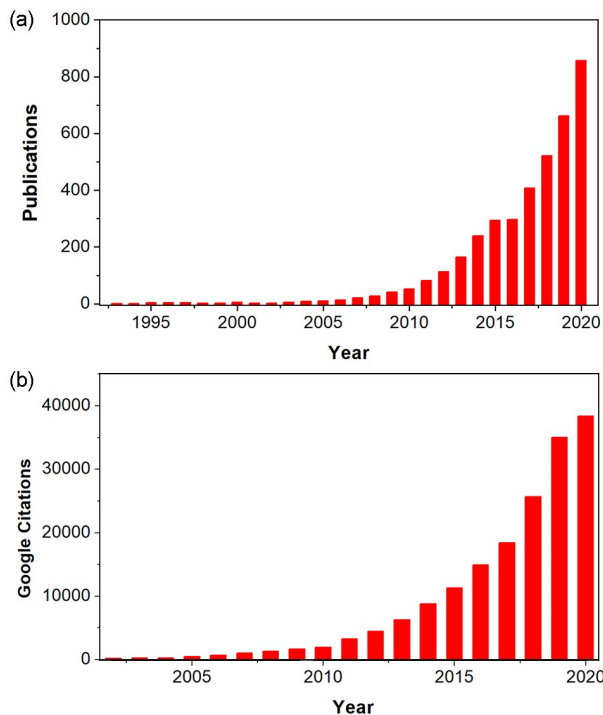


图 2 纳米酶领域发表论文数量(a)和被引量(b)

Fig. 2 Number of published(a) and cited(b) papers on nanozymes. Data are from the web of science and Google scholar

## 2 纳米酶发展的关键问题之一:如何高效设计纳米酶?

尽管纳米酶的发现打破了人们对酶和纳米材料的传统认知,纳米酶的研究成为当下的研究热点,且近年来对其研究也取得了一系列突破性的进展(如 500 多种纳米酶的发现、纳米酶生物纳米医学的应用等),然而该领域目前仍然存在一些瓶颈<sup>[8, 11]</sup>。其中之一就是目前纳米酶的设计和合成多采用经验和“试错法”。而根据本课题组前期对现有类过氧化物酶纳米酶的调研统计发现,现有试错法所制备的类过氧化物酶纳米酶的活性普遍较低,与天然辣根过氧化物酶相差几个数量级(图 3)。因此,如何高效设计纳米酶对进一步拓展相关研究并推进实际应用都具有重要意义。

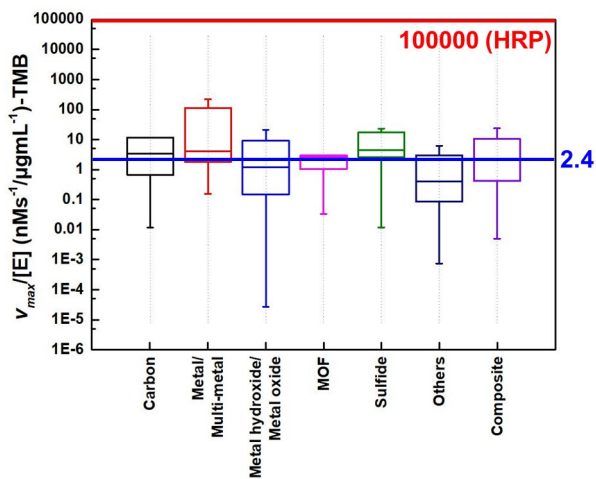


图 3 文献统计类过氧化物酶纳米酶所对应的动力学数值

Fig. 3 The kinetic data of peroxidase-mimicking nanozymes in the literature

### 2.1 计算辅助的高通量筛选

纳米材料的优异特性丰富了纳米酶活性调控手段,同时伴随着纳米合成技术的发展,实验制备的纳米酶数量不断增加,而如何从如此庞大的材料库里高效获得高性能纳米酶成为一个巨大的挑战。传统实验试错具有一定盲目性,不但耗费大量的时间和金钱,而且所得纳米酶性能偏低,高通量计算筛选或许可弥补实验上的不足,成为高效纳米酶设计的一种有效手段<sup>[12]</sup>。

高兴发和赵宇亮等提出了一种计算辅助类过氧化物酶纳米酶筛选和设计的通用方法,用于“从头”预测类过氧化物酶纳米酶催化活性(图 4)<sup>[13]</sup>。对类过氧化物酶纳米酶的高通量计算主要采用密度泛函方法,以研究最早的类过氧化物酶氧化铁纳米酶为模型,构建了 15 种具有不同化学组成、暴露晶面、晶格缺陷和化学修饰的纳米氧化铁表面,研究了其在模拟过氧化物酶活性催化过氧化氢分子氧化有机底物的分子机理和反应动力学,总结了该类催化反应的“三步机制”特征。其次,基于化学反应原理进行近似处理和推导,他们进一步导出了预测氧化铁类过氧化物酶活性的能量描述符、火山型曲线和催化活性窗口。最后,他们又通过对 57 种金属、单金属氧化物、钙钛矿和碳材料的计算,验证了该模型可适用于其他任意遵循类似催化机制的类过氧化物酶纳米酶。该研究证实了高通量计算筛选可实现纳米酶高效设计,加快纳米酶领域的研究,并对实验具有一定的指导意义。然而值得注意的是,高通量计算筛选,如何获得合适的数据库种类,选取最佳的筛选方法及计算参数等都需要进一步考虑研究。

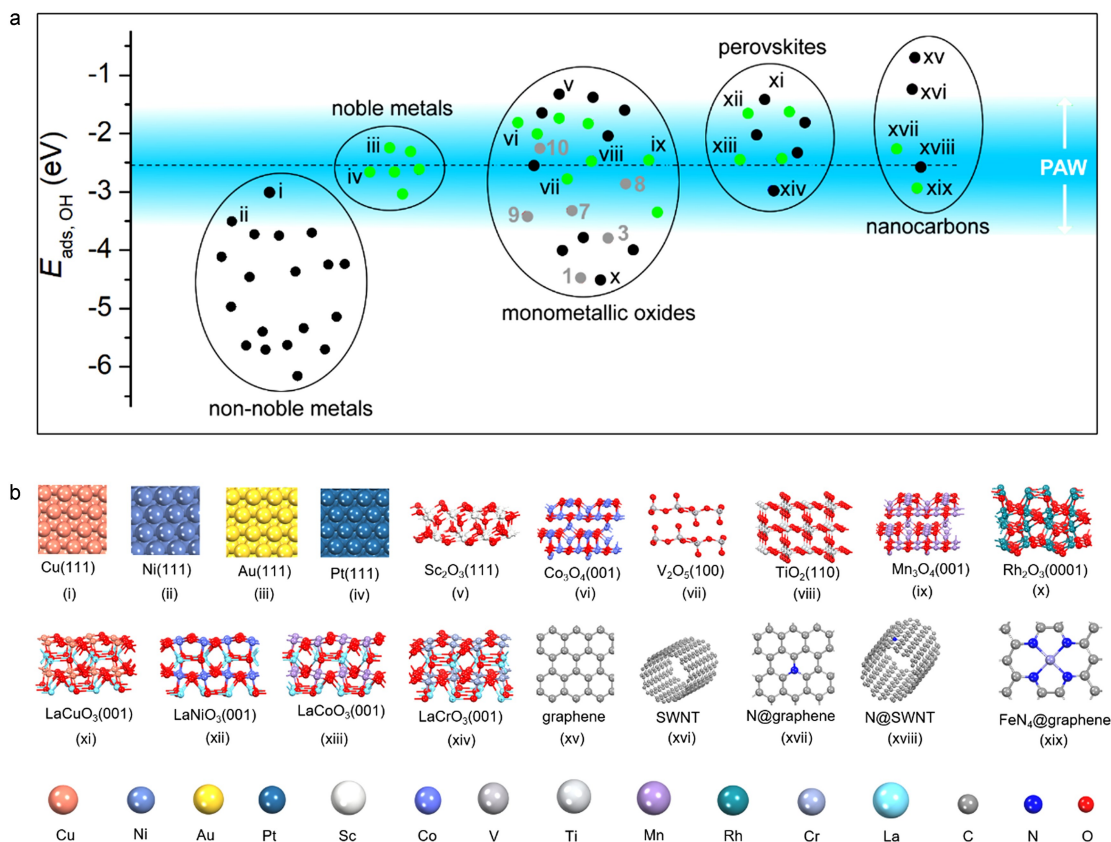


图 4 类过氧化物酶纳米酶的催化活性预测<sup>[13]</sup>

Fig. 4 Computation-aided design of nanomaterials-based peroxidase mimics<sup>[13]</sup>. Copyright 2020, American Chemical Society

## 2.2 理性设计

现有纳米酶材料研究中,大多采取试错经验法指导实验,基于制备、结构、性能三步法来探索并优化材料的性能,这种方式通常成本较高、周期较长,不利于高效纳米酶设计。除高通量计算筛选外,还可基于类酶催化的物理化学原理,如基于 Sabatier 规则高效设计纳米酶,将传统的试错指导实验转变为理论预测、实验验证的理性设计,在实验初期即可预知性能。

Sabatier 规则在 1920 年左右由法国化学家 Paul Sabatier 提出,是指在催化反应中,催化剂和反应物(产物)之间的相互作用既不要太强,也不能太弱<sup>[14, 15]</sup>。如果作用太强,则反应产物难以脱附,易造成催化剂毒化;而如果作用太弱,反应物则难以与催化剂相结合,使得反应较慢发生。通常可以通过反应速率随反应物在催化剂表面的吸附变化而做出一个火山曲线图,火山的顶点则为该反应中性能最佳的点。为了便于预测催化性能,理性设计高效催化剂,研究人员发展了利用活性描述符(descriptor)来指导催化剂的设计,即直接利用材料的某一物理/

化学性质作为其催化反应快慢衡量的标度<sup>[16]</sup>。如本课题组以 ABO<sub>3</sub> 钙钛矿氧化物纳米材料作为模型氧化物,系统研究了金属氧化物纳米材料的电子结构对其类过氧化物酶催化活性的影响<sup>[17]</sup>。研究发现以 ABO<sub>3</sub> 钙钛矿氧化物的类过氧化物酶活性随 B 点 e<sub>g</sub> 轨道电子个数的变化而变化,且可做出一个很明显的火山型曲线(图 5)。火山型曲线顶点即 e<sub>g</sub> 电子个数为 1.2 时,所得 LaNiO<sub>3-δ</sub> 纳米酶性能最佳;而当 e<sub>g</sub> 电子个数偏离为 0 或 2 时,所得纳米酶性能最差。且进一步推广发现 e<sub>g</sub> 轨道电子个数与 BO<sub>6</sub> 配位的二元金属氧化物的类过氧化物酶活性之间同样存在着明显的火山型关系。因此, e<sub>g</sub> 轨道电子占据可用作过渡金属氧化物类过氧化物酶活性的描述符,为后续金属氧化物纳米酶的理性设计提供了指导。然而,作者也意识到:一方面,需要进一步考察 e<sub>g</sub> 电子作为描述符的普适性;另一方面,针对不同材料及不同类酶催化活性,需要选择与之相匹配的一种或者多种活性描述符。

## 2.3 仿生设计

纳米酶除具备纳米材料的优异特征外,还具备

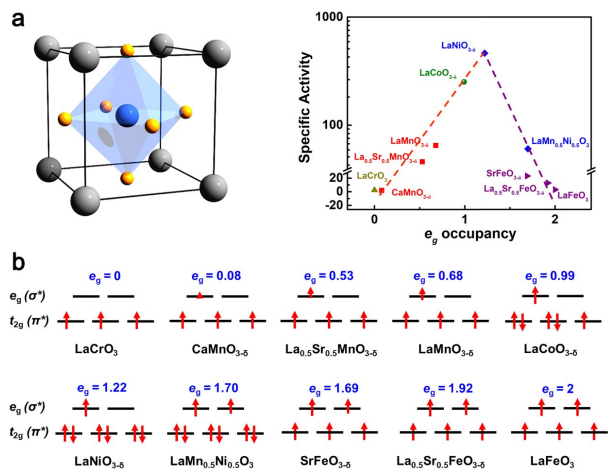


图5  $e_g$  电子用于指导合成八面体配位金属氧化物(如钙钛矿)纳米酶<sup>[17]</sup>

Fig. 5 Evaluation of  $e_g$  occupancy as an effective descriptor for catalytic activity of perovskite transition metal oxides-based peroxidase mimics<sup>[17]</sup>. Copyright 2019, Nature Publishing Group

酶学特征。天然酶本身是一种高效催化剂,因而研究人员可以根据天然酶的结构和催化原理,挑选一些起主导作用的因素来高效设计纳米酶。如受天然过氧化物酶的启发,阎锡蕴、高利增等通过在四氧化三铁表面修饰组氨酸以构建出与天然酶类似的微环境(图6)<sup>[18]</sup>。和未修饰的四氧化三铁相比,由于组氨酸侧链的咪唑会和过氧化氢形成氢键,因此修饰后的四氧化三铁对过氧化氢的亲合力增强了至少10倍。相应地,其类过氧化物酶催化效率增强超20倍。受益于对过氧化氢的亲合力显著增强,修饰后的四氧化三铁的类过氧化氢酶活性也有所增加。刘珏文等则在四氧化三铁表面将带电单体与分子印迹相结合,构建了一个对底物3,3',5,5'-四甲基联苯胺选择性结合的空间,从而显著提升此纳米酶的活性和选择性。修饰后的四氧化三铁纳米酶对3,3',5,5'-四甲基联苯胺的催化效率和选择性分别是2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐的15倍和98倍<sup>[19]</sup>。此外,和天然酶类似,研究人员亦通过调节pH值和温度从而调控纳米酶的活性。如酸性条件下将利于类过氧化物酶活性,而中性和碱性条件则促进类超氧化物歧化酶和类过氧化氢酶活性。在大多数研究中,研究者会系统研究pH值和温度依赖的纳米酶活性,而后找出最佳的pH值和温度<sup>[20~22]</sup>。

尽管上述仿生设计可在一定程度上有效调控纳米酶,但是这些调控手法仍存在很大程度的随机性

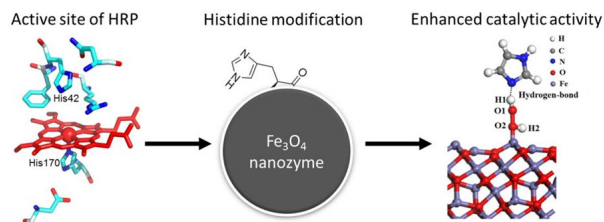


图6 借鉴天然酶活性位点构建高活性类过氧化物酶纳米酶<sup>[18]</sup>

Fig. 6 Mimicking the active site of natural enzymes to improve the peroxidase-like activity of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles<sup>[18]</sup>. Copyright 2017, Royal Society of Chemistry

和有限性。近年来,金属有机框架(Metal-organic framework, MOF)因其与金属蛋白酶具有相似的结构特性而被广泛用于模拟天然酶<sup>[23, 24]</sup>。如图7所示,MOF是由金属离子或者金属团簇与有机配体通过自组装的方式形成的一类具有拓扑结构的有机-无机杂化多孔材料。其与金属蛋白酶结构类似,具有清晰的二级结构、独立的金属位点及周围弱配位的配体,且MOF结构中金属离子和配体的多样性使得其结构、孔道及表面性能都具有较大的可调控性,可有效调控其与反应物之间的相互作用,从而产生较高的催化活性和选择性<sup>[25]</sup>。因此,作为一类优秀的仿生催化材料,MOF因其独特构成、结构多样性及尺寸可调控性等特点而受到了研究者的关注,在分析检测、环境保护及疾病诊疗等多个领域得到了广泛应用<sup>[8, 26, 27]</sup>。下文,作者将较为详细地介绍近

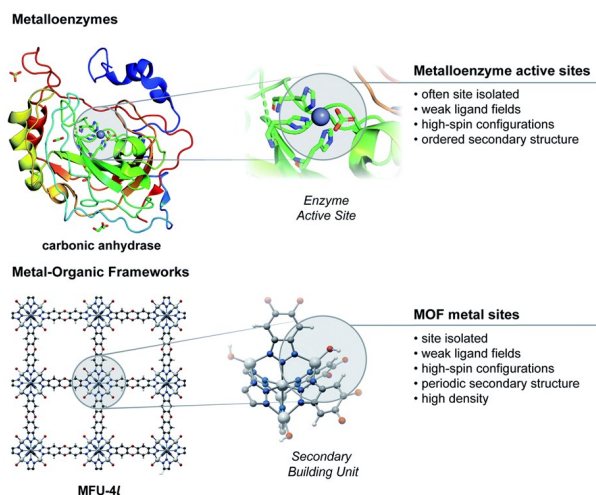


图7 MOF与金属蛋白酶的相似结构特性<sup>[25]</sup>

Fig. 7 Similar properties between metalloenzyme active sites and metal sites in metal-organic frameworks<sup>[25]</sup>. Copyright 2020, Royal Society of Chemistry

年来 MOF 纳米酶设计的发展与应用成果(注:因篇幅限制,仅以 MOF 框架为支撑材料的研究以及将 MOF 碳化制备其衍生物的研究将不在此介绍)。

### 3 MOF 纳米酶的仿生设计与构效关系

最初 MOF 纳米酶的仿生设计主要是受作为过氧化物酶和蛋白的辅基——铁卟啉 Fe-TCPP (TCPP = tetrakis(carboxyphenyl)porphyrin) 的启发,构建了一系列包含铁卟啉的 MOF 纳米酶,如类过氧化物酶的三维多孔配位网络结构(porous coordination network) PCN-222<sup>[28]</sup>、PCN-600<sup>[29]</sup>,二维片状 M-TCPP(Fe)(M 是金属钴、锌和铜)<sup>[30, 31]</sup>和铜-血红素 MOF<sup>[32, 33]</sup>。PCN-222 是 2012 年由周宏才等用金属 Zr 为节点与 Fe-TCPP 配体发生配位作用所制备的三维多孔结构(图 8),具有较好的类过氧化物酶催化活性<sup>[28]</sup>。其三维多孔结构一方面可以较好保护卟啉活性中心,避免发生自聚或分解,且耐受酸性或高温等苛刻条件;另一方面可以增加该 MOF 的活性位点密度以提高催化效率,如单位分子质量下 PCN-222(Fe) 的活性位点可达到辣根过氧化物酶的 34 倍。当改变金属卟啉的金属中心配位来改变催化活性时,研究表明只有 PCN-222(Fe) 在过氧化氢存在下可以使得 TMB 发生显色反应,而其他金属(Mn、Co、Ni、Cu、Zn 等)均不能发生上述反应。

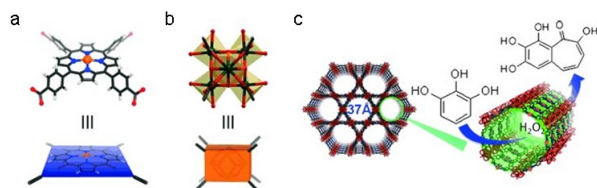


图 8 类过氧化物酶 PCN-222 的示意图<sup>[28]</sup>

Fig. 8 Network topology of peroxidase-mimicking PCN-222 (Fe)<sup>[28]</sup>. Copyright 2012, John Wiley and Sons

为进一步调控催化活性,本课题组制备了二维片状 M-TCPP(Fe)(M 是金属钴、锌和铜)MOF。得益于二维结构较大的比表面积、更多暴露的活性中心和较小的扩散阻力,二维 MOF 比三维 MOF 具有更好的催化活性,因而可以确保更灵敏的检测范围(如对生物分子肝素线性检测范围是 0.1 到 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )和更低的检测下限(如对肝素的检测下限为 15  $\text{ng}/\text{mL}$ )<sup>[30]</sup>。此外,受生物体内亚细胞区中多种酶的级联催化反应系统启发,本课题组还将一种催化活性较好的贵金属 Pt 纳米酶负载到 PCN-222(Mn)中,通过降低反应物扩散能垒、提高中间产物局部浓

度从而提高此复合物的整体酶活性能。此类复合的级联纳米酶可协同催化,高效清除活性氧物质,从而成功实现了治疗小鼠体内溃疡性结肠炎和克罗恩肠炎两种模型的效果<sup>[34]</sup>。

除上述铁卟啉作为催化活性配体构建的 MOF 纳米酶外,研究人员发现 MOF 结构中金属节点也可提供仿生催化位点,如鉴于 MOF 中路易斯酸 Zr(IV)桥连羟基的结构(Zr-OH-Zr)和磷酸三酯酶的催化中心结构(Zn-OH-Zn)类似,许多基于锆的 MOF 材料被用于模拟磷酸三酯酶,例如来水解化学军用毒剂中的磷酸酯键(图 9)<sup>[23, 35-39]</sup>。一类以 Zr 为金属中心的代表性 MOF 系列 UiO-n(University of Oslo),通过混合金属锆和对苯二甲酸制备而成,目前已被广泛用于模拟磷酸三酯酶。例如,在 2014 年,Hupp、Farha 等研究发现 400 nm 大小的 UiO-66 金属有机框架可在室温催化对硝基苯磷酸二乙酯的水解,其底物水解的半衰期为 45 min<sup>[40]</sup>。相较于金属有机框架窗口大小(6 Å),对硝基苯磷酸二乙酯较大(11 × 4.5 Å)的尺寸使得整个催化反应主要发生在 MOF 的表面,大约只有 0.75% 的金属节点参与了反应,局部转换数是 0.4  $\text{s}^{-1}$ 。进一步研究中,他们对 UiO-66 进行了氨基修饰,为路易斯酸 Zr(IV)提供了质子供体-受体中心。相较于 UiO-66,UiO-66-NH<sub>2</sub> 缩短对硝基苯磷酸二乙酯水解反应的半衰期至 1 min,其表面转换数提高了大约 20 倍<sup>[41]</sup>。除了 UiO-66 外,其他具有相似桥连结构的 MOF(如 NU-1000 和 MOF-808)也被合成并用于水解化学军用毒剂。由于 NU-1000 和 MOF-808 的结构中锆中心的配位数分别是 8 和 6,比 12 配位的 UiO-66 少,因而它们的催化活性均比 UiO-66 的高<sup>[42, 43]</sup>。

除上述两种典型的仿生设计 MOF 结构外,近年来,随着纳米酶领域的发展,许多类型的 MOF 均被陆续报道具有类酶催化活性,如拉瓦锡材料研究所(Material Institute of Lavoisier)MOF 系列(如 MIL-53, MIL-88 和 MIL-101)<sup>[44-48]</sup>、香港科技大学(Hong Kong University of Science and Technology)MOF 系列(如 HKUST-1)<sup>[49]</sup>以及其他的 MOF(如 Cu-MOFs、Co-MOFs 和双金属 Co/2Fe-MOFs)<sup>[50-52]</sup>等。近期,董绍俊等受天然儿茶酚氧化酶中双铜离子活性中心启发,合成了配体存在 3 个铜离子中心的 MOF-818 结构,可用于模拟天然儿茶酚氧化酶<sup>[53]</sup>。然而,值得注意的是,现有报道中对这些 MOF 纳米酶的性能调控手段都比较局限,如通过对配体或金属节点后修饰以及复合其他纳米酶等手段进行类酶性能调

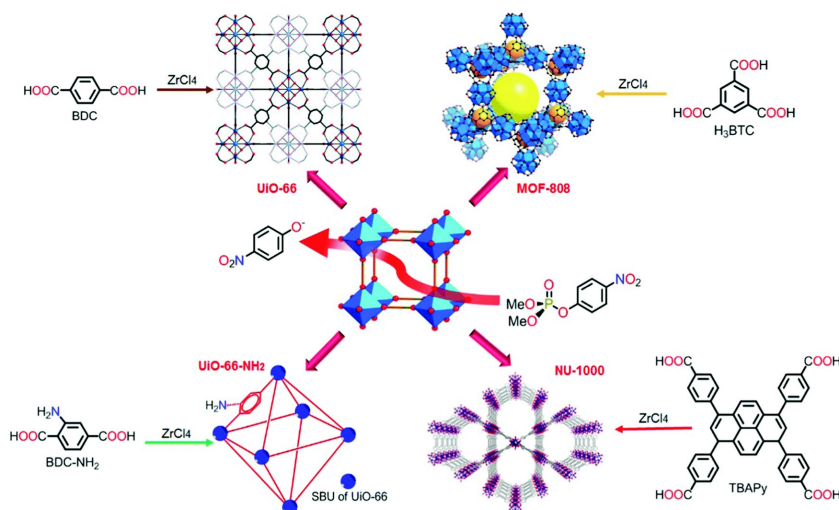


图9 MOF模拟磷酸三酯酶的示意图<sup>[23]</sup>

Fig. 9 Schematic of the synthesis and hydrolysis of phosphotriesterase-mimicking MOFs<sup>[23]</sup>. Copyright 2016, Royal Society of Chemistry

控,缺乏较为系统的构效关系研究<sup>[26]</sup>。

众所周知,纳米酶因纳米材料的不均匀元素组成、模糊的活性位点和复杂催化机制严重限制了其构效关系的研究,因而大多数纳米酶的开发仍依赖于试错法。而对结构明确的天然金属蛋白酶,研究人员基于蛋白调控工程可清晰地阐述其构效关系<sup>[54]</sup>。受此启发,本课题组选取了与天然金属蛋白酶具有相似金属和配体组装结构的 MIL-53(Fe) 框架材料(图 10)<sup>[55]</sup>。MIL-53(Fe)是由对苯二甲酸和 Fe 配位构建而成的一维孔道结构,通过调控对苯二甲酸配体上的取代基 X(X = NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, H, OH, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>),系统研究不同取代基配体对 MIL-53(Fe)-X 类氧化酶活性的影响。研究结果表明配体取代基的拉电子性能越强, MIL-53(Fe)-X 纳米酶

的类氧化酶活性越强,且此催化活性与取代基的 Hammett 常数呈现较明显的 Hammett 线性自由能关系。其中,最强拉电子基团硝基的取代可将活性提高十倍以上。此外,这种 Hammett 线性构效关系的普适性在其他催化底物、另一种金属中心 MIL-53(Cr)-X 及另一种 MOF 结构 MIL-101(Fe)-X 的体系中均得到了很好的验证。此研究为纳米酶的构效关系研究提供了新的思路,为后续高效设计纳米酶提供坚实的理论指导和工作基础。

基于上述研究,本课题组进一步利用金属 V 与不同取代基的对苯二甲酸配位形成 MIL-47(V) 纳米酶,此研究首次合成了具有类谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性的 MOF 纳米酶,并用于广谱抗炎治疗(图 11)<sup>[56]</sup>。GPx 是有机体内一种重要的抗氧化

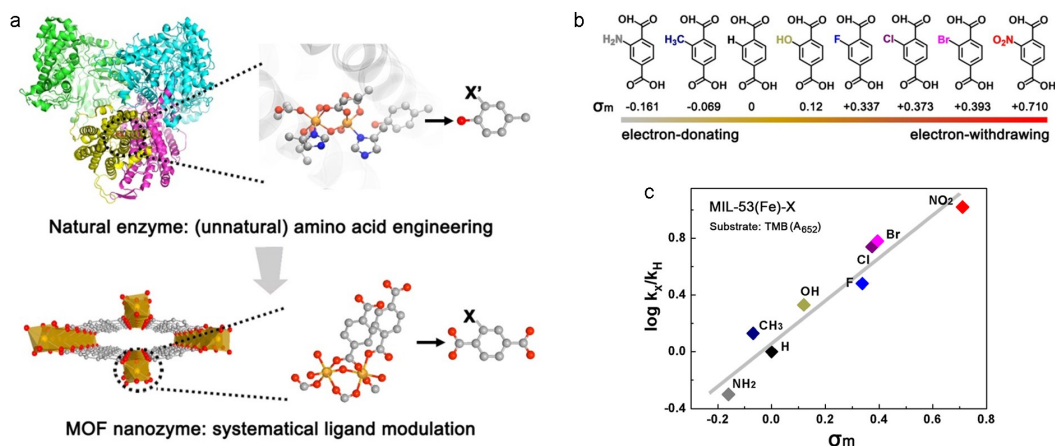


图10 蛋白调控工程启发的 MOF 纳米酶构效关系研究<sup>[55]</sup>

Fig. 10 Protein engineering-inspired MOF nanozyme modulation<sup>[55]</sup>. Copyright 2021, John Wiley and Sons

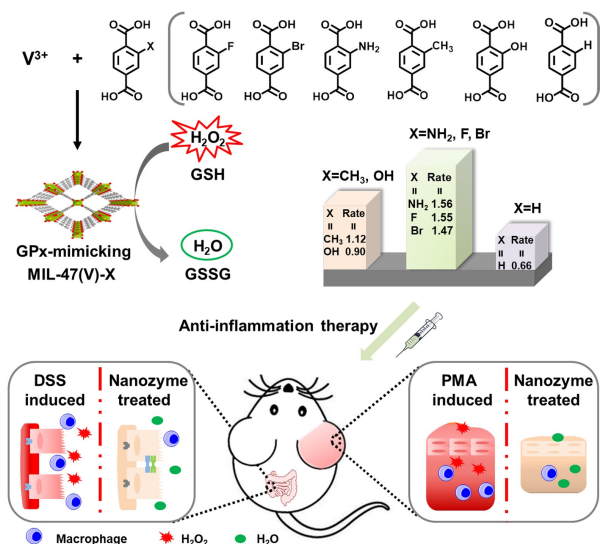


图 11 具有类 GPx 催化活性的 MOF 纳米酶设计及广谱抗炎应用<sup>[56]</sup>

**Fig. 11** Illustration of the synthesis of rationally designed GPx-mimicking MIL-47(V)-X MOF nanozymes for anti-inflammation therapy<sup>[56]</sup>. Copyright 2021, John Wiley and Sons

酶,通过催化谷胱甘肽清除活性氧簇,具有保护机体免受氧化损伤、参与炎症调节等功能。然而,需要指出的是,将类 GPx 纳米酶单独用于治疗的研究工作迄今尚未有报道。究其原因,当前 GPx 纳米酶研究受限于以下两个因素:一是具有类 GPx 酶活性的材料种类有限,仅有几种材料被报道具有类 GPx 酶活性;二是这些类 GPx 纳米酶的活性一般,通常需要与其他抗氧化剂联合用于治疗。因此,本研究在上述构效关系的指导下,高效设计出新型高性能的类 GPx 纳米酶并将其用于小鼠耳朵炎症和肠炎的治疗研究,进一步验证了纳米酶构效关系的指导意义,亦拓展了仿生 MOF 的研究。

## 4 结论与展望

本文围绕纳米酶高效设计,介绍了高通量计算筛选、理性设计和仿生设计等策略的最新进展,归纳了 MOF 纳米酶的仿生调控方法,展现了该领域快速发展的趋势。尽管目前纳米酶高效设计已经取得了一定的进展,但是该领域研究仍处于早期阶段。且纳米酶指数型上涨的研究对其高效设计策略提出了更高要求,因而,为满足纳米酶的高速发展需求,该领域仍有许多工作待改进完善。当下的一些超常规手段和方法为加速材料的研发提供了新的契机,因此,作者将结合当前研究趋

势,与读者探讨以下几点在纳米酶高效设计领域可进一步开展的工作(图 12)。

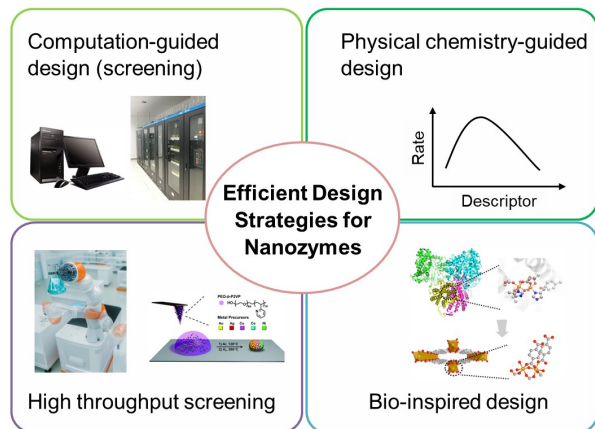


图 12 纳米酶高效设计策略

**Fig. 12** Efficient design strategies for nanozymes

(1) 计算辅助高通量筛选。由于实验制备与测试需要花费漫长的时间周期和昂贵的经济成本,因而,计算机辅助的高通量筛选成为近年来较为热门及有效的筛选手段,可从大量材料中对其特定性能进行快速评价,从而筛选出所需材料。现有计算机辅助高通量筛选主要依赖于分子模拟和量子理论进行计算,随着软件(如机器学习算法)和硬件(如新型计算机)的发展,后续可进一步将模拟和机器学习相结合,共同用于纳米酶高效设计。

(2) 实验辅助高通量筛选。尽管在现代工业上,自动化和流水线生产等已成为主要模式,然而在科学实验中,大多仍依赖于人工操作。因此,受限于实验周期、科研成本等因素,实验辅助高通量筛选一直未引起研究人员的重视。近年来,研究人员开始着手于构建自动化实验室。如 2020 年,Cooper 等在 Nature 发表的智能科学机器人,可替代人类在 2~3 d 内完成本需花费几个月的实验,优化实验条件,且获得比现有催化剂活性更好的材料<sup>[57]</sup>。因此,随着智能机器人的问世以及软光刻、微流控等实验合成技术的发展,实验辅助的高通量筛选也将成为纳米酶高效设计的一种有效手段。

值得注意的是,当计算辅助和实验辅助的高通量筛选中所构建的数据库足够大,那么大数据辅助的设计策略亦将加速纳米酶高效设计的研发进程,并对后续实验设计及制备有巨大的指导意义,促进纳米酶的应用与发展。

(3) 理性设计。纳米酶是一种功能性纳米材料,因而本身具有纳米材料一些特殊的理化性质。

在前期研究中,本课题组已经报道了  $e_g$  电子作为描述符,可预测金属氧化物纳米材料的电子结构对其类过氧化物酶催化活性的影响。然而这种描述符对不同材料的体系及不同类酶催化活性的普适性都需要进一步研究。清晰明确各类纳米酶材料的类酶催化活性的机理,挖掘其他描述符将利于纳米酶的高效理性设计。如在具有超氧化物歧化酶活性的化合物中,研究人员发现该化合物的还原电势  $E_{1/2}$  与其催化活性之间呈现明显的火山型曲线关系<sup>[58]</sup>。因此,在后续研究中可尝试研究材料还原电势  $E_{1/2}$ 、 $d$  带电荷密度及 OH 吸附能等,将其作为描述符,快速设计高效纳米酶。

(4) 仿生设计。在上述策略中,可以看出有调控大多基于纳米材料的优异性能,而忽略了对其在酶学特性的关注。纳米酶不但是纳米材料,而且具有纳米材料在纳米尺度的新效应——类酶催化活性。因而对于纳米酶的高效设计,可从高效专一的天然酶受到启发和指引。尽管 MOF 纳米酶的构效关系研究已经取得一定的成果,但这方面研究还较少,有待进一步的发展。如现有调控受天然金属蛋白酶的蛋白调控工程启发,调控了金属位点周围的一些弱配位配体。然而,在天然酶调控中,次级结构的调控亦对性能具有较大的影响,因此,如何利用这些有序的三维多孔结构(如 MOF、COF 等)设计出可系统研究次级结构影响的纳米酶,并揭示其内在的构效关系,完善纳米酶催化理论体系,将会进一步推动纳米酶的高效设计。此外,结合 2018 年的诺贝尔化学奖,如何将酶定向进化应用于纳米酶,在纳米酶领域实现高效设计与开发也应得到足够重视,以更好地开发高性能纳米酶,替代天然酶,实现纳米酶独特不可替代的应用。

总之,作为新一代模拟酶,纳米酶的研究正呈现方兴未艾的发展趋势,高效设计纳米酶将对推进纳米酶的发展起到重要意义,相关研究将得到快速发展。

**致谢** 特别感谢秦深对类过氧化物酶纳米酶动力学数据的统计和分析;特别感谢周子君设计与绘制封面图。

We thank Li Qin for his help with the kinetic data of peroxidase-mimicking nanozymes and Zijun Zhou for her design and make the cover art.

#### 参考文献

[1] Frontiera R R, Haynes C L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*,

2019, 116: 22891.

- [2] Cao Y, Fatemi V, Fang S, Watanabe K, Taniguchi T, Kaxiras E, Jarillo-Herrero P. *Nature*, **2018**, 556: 43.
- [3] Sun S, Zeng H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124: 8204.
- [4] Banerjee A, Bernoulli D, Zhang H, Yuen M F, Liu J, Dong J, Ding F, Lu J, Dao M, Zhang W, Lu Y, Suresh S. *Science*, **2018**, 360: 300.
- [5] Manea F, Houillon F B, Pasquato L, Scrimin P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43: 6165.
- [6] Gao L Z, Zhuang J, Nie L, Zhang J B, Zhang Y, Gu N, Wang T H, Feng J, Yang D L, Perrett S, Yan X Y. *Nat. Nanotechnol.*, **2007**, 2: 577.
- [7] Wei H, Wang E K. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42: 6060.
- [8] Wu J, Wang X, Wang Q, Lou Z, Li S, Zhu Y, Qin L, Wei H. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48: 1004.
- [9] Huang Y, Ren J, Qu X. *Chem. Rev.*, **2019**, 119: 4357.
- [10] Jiang D, Ni D, Rosenkrans Z T, Huang P, Yan X, Cai W. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48: 3683.
- [11] Wang Z, Zhang R, Yan X, Fan K. *Mater. Today*, **2020**, 41: 81.
- [12] Esterhuizen J A, Goldsmith B R, Linic S. *Chem*, **2020**, 6: 3100.
- [13] Shen X, Wang Z, Gao X, Zhao Y. *ACS Catal.*, **2020**, 10: 12657.
- [14] Sabatier P. *La Catalyse en Chimie Organique*. Paris et Liège: Librairie Polytechnique, **1920**.
- [15] Medford A J, Vojvodic A, Hummelshøj J S, Voss J, Abild-Pedersen F, Studt F, Bligaard T, Nilsson A, Nørskov J K. *J. Catal.*, **2015**, 328: 36.
- [16] Zhao Z J, Liu S, Zha S, Cheng D, Studt F, Henkelman G, Gong J. *Nat. Rev. Mater.*, **2019**, 4: 792.
- [17] Wang X, Gao X J, Qin L, Wang C, Song L, Zhou Y N, Zhu G, Cao W, Lin S, Zhou L, Wang K, Zhang H, Jin Z, Wang P, Gao X, Wei H. *Nat. Commun.*, **2019**, 10: 704.
- [18] Fan K L, Wang H, Xi J Q, Liu Q, Meng X Q, Duan D M, Gao L Z, Yan X Y. *Chem. Commun.*, **2017**, 53: 424.
- [19] Zhang Z J, Zhang X H, Liu B W, Liu J W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139: 5412.
- [20] Chen T M, Tian X M, Huang L, Xiao J, Yang G W. *Nanoscale*, **2017**, 9: 15673.
- [21] Dong J L, Song L N, Yin J J, He W W, Wu Y H, Gu N, Zhang Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, 6: 1959.
- [22] Li J N, Liu W Q, Wu X C, Gao X F. *Biomaterials*, **2015**, 48: 37.
- [23] Nath I, Chakraborty J, Verpoort F. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45: 4127.
- [24] Zhang M, Gu Z Y, Bosch M, Perry Z, Zhou H C. *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 293/294: 327.
- [25] Bour J R, Wright A M, He X, Dincă M. *Chem. Sci.*, **2020**, 11: 1728.
- [26] Niu X, Li X, Lyu Z, Pan J, Ding S, Ruan X, Zhu W, Du D, Lin Y. *Chem. Commun.*, **2020**, 56: 11338.

- [27] Ma L, Jiang F, Fan X, Wang L, He C, Zhou M, Li S, Luo H, Cheng C, Qiu L. *Adv. Mater.*, **2020**, 32: 2003065.
- [28] Feng D W, Gu Z Y, Li J R, Jiang H L, Wei Z W, Zhou H C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51: 10307.
- [29] Wang K C, Feng D W, Liu T F, Su J, Yuan S, Chen Y P, Bosch M, Zou X D, Zhou H C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136: 13983.
- [30] Cheng H J, Liu Y F, Hu Y H, Ding Y B, Lin S C, Cao W, Wang Q, Wu J J X, Muhammad F, Zhao X Z, Zhao D, Li Z, Xing H, Wei H. *Anal. Chem.*, **2017**, 89: 11552.
- [31] Huang Y, Zhao M T, Han S K, Lai Z C, Yang J, Tan C L, Ma Q L, Lu Q P, Chen J Z, Zhang X, Zhang Z C, Li B, Chen B, Zong Y, Zhang H. *Adv. Mater.*, **2017**, 29: 1700102.
- [32] Liu F F, He J, Zeng M L, Hao J, Guo Q H, Song Y H, Wang L. *J. Nanopart. Res.*, **2016**, 18: 106.
- [33] Cui L, Wu J, Li J, Ju H X. *Anal. Chem.*, **2015**, 87: 10635.
- [34] Liu Y, Cheng Y, Zhang H, Zhou M, Yu Y, Lin S, Jiang B, Zhao X, Miao L, Wei C W, Liu Q, Lin Y W, Du Y, Butch C J, Wei H. *Sci. Adv.*, **2020**, 6: eabb2695.
- [35] Li P, Klet R C, Moon S Y, Wang T C, Deria P, Peters A W, Klahr B M, Park H J, Al-Juaid S S, Hupp J T, Farha O K. *Chem. Commun.*, **2015**, 51: 10925.
- [36] Moon S Y, Wagner G W, Mondloch J E, Peterson G W, DeCoste J B, Hupp J T, Farha O K. *Inorg. Chem.*, **2015**, 54: 10829.
- [37] Nunes P, Gomes A C, Pillinger M, Goncalves I S, Abrantes M. *Micropor. Mesopor. Mat.*, **2015**, 208: 21.
- [38] López-Maya E, Montoro C, Rodríguez-Albelo L M, Aznar Cervantes S D, Lozano-Pérez A A, Cenís J L, Barea E, Navarro J A R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54: 6790.
- [39] Lee D T, Zhao J, Peterson G W, Parsons G N. *Chem. Mater.*, **2017**, 29: 4894.
- [40] Katz M J, Mondloch J E, Totten R K, Park J K, Nguyen S T, Farha O K, Hupp J T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53: 497.
- [41] Katz M J, Moon S Y, Mondloch J E, Beyzavi M H, Stephenson C J, Hupp J T, Farha O K. *Chem. Sci.*, **2015**, 6: 2286.
- [42] Mondloch J E, Katz M J, Isley Iii W C, Ghosh P, Liao P, Bury W, Wagner G W, Hall M G, DeCoste J B, Peterson G W, Snurr R Q, Cramer C J, Hupp J T, Farha O K. *Nat. Mater.*, **2015**, 14: 512.
- [43] Moon S Y, Liu Y, Hupp J T, Farha O K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54: 6795.
- [44] Liu Y L, Zhao X J, Yang X X, Li Y F. *Analyst*, **2013**, 138: 4526.
- [45] Zhang J W, Zhang H T, Du Z Y, Wang X Q, Yua S H, Jiang H L. *Chem. Commun.*, **2014**, 50: 1092.
- [46] Wang Y, Zhu Y J, Binyam A, Liu M S, Wu Y N, Li F T. *Biosens. Bioelectron.*, **2016**, 86: 432.
- [47] Lin T R, Qin Y M, Huang Y L, Yang R T, Hou L, Ye F G, Zhao S L. *Chem. Commun.*, **2018**, 54: 1762.
- [48] Xu W, Kang Y, Jiao L, Wu Y, Yan H, Li J, Gu W, Song W, Zhu C. *Nano-Micro Lett.*, **2020**, 12: 184.
- [49] Tan H L, Li Q, Zhou Z C, Ma C J, Song Y H, Xu F G, Wang L. *Anal. Chim. Acta*, **2015**, 856: 90.
- [50] Wang S Q, Deng W F, Yang L, Tan Y M, Xie Q J, Yao S Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9: 24440.
- [51] Yang H G, Yang R, Zhang P, Qin Y M, Chen T, Ye F G. *Microchim. Acta*, **2017**, 184: 4629.
- [52] Chen W H, Vazquez Gonzalez M, Kozell A, Cecconello A, Willner I. *Small*, **2018**, 14: 1703149.
- [53] Li M, Chen J, Wu W, Fang Y, Dong S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142: 15569.
- [54] Greig I R. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39: 2272.
- [55] Wu J, Wang Z, Jin X, Zhang S, Li T, Zhang Y, Xing H, Yu Y, Zhang H, Gao X, Wei H. *Adv. Mater.*, **2021**, 33: 2005024.
- [56] Wu J, Yu Y, Cheng Y, Cheng C, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Miao L, Wei H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60: 1227.
- [57] Burger B, Maffettone P M, Gusev V V, Aitchison C M, Bai Y, Wang X, Li X, Alston B M, Li B, Clowes R, Rankin N, Harris B, Sprick R S, Cooper A I. *Nature*, **2020**, 583: 237.
- [58] Tovmasyan A, Sheng H, Weitner T, Arulpragasam A, Lu M, Warner D S, Vujaskovic Z, Spasojevic I, Batinic-Haberle I. *Med. Princ. Pract.*, **2013**, 22: 103.