

## 纳米酶：中国原创领域的机遇与挑战 ——香山科学会议第 606 次学术研讨会简报

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0042



以“纳米酶催化机制与应用研究”为主题的香山科学会议于 2017 年 10 月在北京召开

“纳米酶(Nanozyme)”是指蕴含酶学特性的纳米材料，它能够在生理条件下催化酶底物的反应，具有如同天然酶一样的催化效率和酶促反应动力性质。纳米酶是我国科学家发现的，来自生物、化学、材料和医学领域的专家打破传统学科界限、经过多年通力合作，在国际上报道了首例纳米酶的实验证据(*Nature Nanotechnology*, 2007)，从此改变了人们对纳米材料生物惰性的传统认知。纳米酶作为新一代人工模拟酶，引起了国内外科学家们的广泛兴趣与高度重视。迄今已有 20 多个国家的 130 多个实验室从事纳米酶研究，40 多种不同纳米材料的纳米酶相继问世，其应用研究已经拓展到了生物、医学、农业、环境治理、国防安全等多个方向，逐渐形成了纳米酶研究新领域，目前我国在该领域居国际领先地位。

本次香山科学会议以“纳米酶催化机制与应用研究”为主题，于 2017 年 10 月 12~13 日在北京香山饭店召开。这次会议的特点是思想活跃和主题

聚焦，会议邀请了 40 余位来自生物、化学、医学、材料、物理、临床医学和理论计算等不同领域的老中青科学家，从不同视角探讨纳米酶这一主题。中国科学院生物物理研究所阎锡蕴研究员、中国科学院长春应用化学研究所汪尔康研究员、中国科学技术大学包信和教授、中国科学院生物物理研究所张先恩研究员、东南大学顾宁教授共同担任执行主席。本次会议设立的 6 个主题报告和 13 个专题报告引起了与会者的极大兴趣，大家畅所欲言、大胆设想，来自安贞医院的临床医生勇强主任和冯立群主任更是从病人需求出发，对纳米酶的应用提出建设性意见。无论是会上还是茶歇，专家们都围绕“纳米酶催化机制、可控制备及应用研究”进行了激烈而深入的讨论，大家互相启发思路，创新想法不断涌出。与会者对纳米酶的概念、学科内涵及可能的应用前景开展了充分讨论，并达成了多项共识。

## 1 主题评述报告

阎锡蕴研究员在题为《纳米酶面临的机遇与挑战》的主题评述报告中，回顾了纳米酶十年的发展历程。她指出，纳米酶是我国科学家跨学科研究的典范，从纳米酶的发现、命名到其应用都凝聚着来自生物、化学、材料、物理和医学科学家的智慧。在过去的十年间，“纳米酶”作为新名词已被收入中国大百科全书，国际知名杂志 *Small* 设立了“纳米酶”专栏，全球第一大学术图书出版社施普林格 (Springer) 出版集团邀请中国科学家编写《纳米酶学》英文专著，2017 年国家科技部设立了纳米酶研究重大研发计划，第一个基于纳米酶的检测医疗器械也即将问世。目前全球已有 22 个国家和地区的 130 多个实验室从事纳米酶研究，其应用研究已经从体外检测发展到了体内治疗。更可喜的是，最近许多实验室发现，纳米酶通过调控活性氧，在对抗代谢性疾病、神经退行性疾病、心脑血管病和肿瘤等重大疾病上展现出明显的治疗效果，进一步机理探讨，有望创造出一种基于纳米酶的治疗新策略。

纳米酶之所以被广泛关注和接受，不仅因其具有催化效率高、稳定性好及功能多样化的特点，更重要的是，纳米酶启发了科学家去发掘无机材料在纳米尺度下自身所蕴含的生物效应。纳米酶的出现，丰富了纳米生物学的学科内涵。此外，纳米酶集物理、化学和生物催化等多种特性于一身，赋予纳米酶多酶体系设计和研究更大的空间，并为多功能纳米酶的应用带来了希望。

阎锡蕴研究员认为，纳米酶作为新的研究方向还面临诸多挑战，需要多学科跨领域的科学家们的精诚合作，来共同探讨纳米酶的催化机制，揭示纳米酶理化性质与催化特性之间的内在联系，以建立纳米酶催化理论体系，并巧妙利用其多功能特性，实现纳米酶的理性设计和精确调控。同时尽快使一批具有自主知识产权的纳米酶系列产品上市，引领纳米酶研究新时代。

包信和教授作了题为《催化作用中的纳米限域效应》的主题评述报告，他结合纳米催化在能源中的应用实例，介绍了纳米催化领域的发展现状及未来发展所面临的挑战。包教授在报告中指出，高效催化剂的设计需要解决降低反应势能垒、加快反应物表面吸附及产物解吸、增加反应活性中心三个方面的问题。通过调控纳米催化的限域效应，可以改变催化剂表面的电子态和活性结构位在界面的相互

作用，从而达到有效降低反应势能垒，并加快产物转化速率的目的。包教授还指出，为更深入地了解纳米催化的过程和机制，需要发展实时、原位、动态的先进表征技术。最后包教授建议，应该加强纳米催化的相关研究，这对于纳米酶催化机理的解析将具有很好的启发和借鉴作用。

汪尔康研究员在题为《纳米酶的优化与可控制备》的主题评述报告中，总结了当前国际上报道的有关纳米酶的不同材料和催化反应类型，并介绍了其本人课题组在纳米酶的优化与可控制备方面取得的成果。其一，相继制备出具有优良特性的纳米酶，如  $\text{TiO}_2$  NTA, PdPt NWs, PdPt NSs, NiPdHNP 和 PRGI/Pt 等；其二，基于上述纳米酶材料的独特性质，拓展了一系列生化检测相关的应用，如：灵敏检测葡萄糖的纳米酶传感器、单核苷酸多态性的纳米酶检测方法等。此外，汪尔康课题组通过静电作用组装了四氧化三铁和铂杂化纳米材料作为高催化性能的纳米酶，为纳米酶的优化提供了新思路。

顾宁教授做了《铁基纳米酶的应用前景及基础研究》的主题评述报告。顾教授从分类、应用方向、优化设计及新功能发现等四个方面详细介绍了铁基纳米酶。顾教授指出，铁基纳米酶的分类包括纳米铁氧体、纳米铁基合金、普鲁士蓝、纳米铁硫、铁碳，及铁硅化合物等，其应用以体内 MRI 成像、发展药物载体、辅助 MRI 放疗、热疗为主，同时寻找合适的适应症。顾教授还介绍了优化铁基纳米酶的手段，包括晶体形貌控制(如微波高温法可实现可控制备)、表面修饰(如 PEG 修饰后可以避免被网状内皮细胞吞噬)，及磁性控制(通过类热法合成可以实现)。目前发现的铁基纳米酶的新功能有：与化疗药物协同杀伤肿瘤、修复受损心肌细胞、促进细胞分化、降解有机污染物、激活胞内信号通路 (MAPK 等)、影响 LncRNA 转录等。

董绍俊研究员(中国科学院长春应用化学研究所)在题为《开拓纳米酶的功能和应用研究》的主题评述报告中，展示了她实验室开拓的纳米酶新功能，包括制备出活性更强的纳米酶用于葡萄糖、双氧水和蛋白质的检测，研制出纳米组合体传感试纸用于多元检测等。董绍俊研究员还介绍了纳米酶的新应用，包括制备杂化纳米材料检测病毒的单碱基多态性，设计  $\text{GOx}@ZIF-8(\text{NiPd})$  纳米花实现类似酶的级联反应，开拓  $\text{MnO}_2$  的氧化酶功能用于双荧光分子的检测，以及构建  $\text{TiO}_2/\text{PB}$  电极提高燃料电池



会议主题评述报告

上(左至右): 阎锡蕴、包信和、汪尔康

下(左至右): 顾宁、张先恩、董绍俊

的稳定性和能量输出效果等。董绍俊研究员指出, 纳米酶将在人工模拟酶领域发挥更重要的作用。

张先恩研究员在题为《关于纳米生物学的内涵分析》的主题评述报告中, 概括了纳米生物学的七大研究方向: 天然生物器件与分子机器结构与功能、细胞工厂、高时空分辨方法技术、纳米生物效应、生物纳米构造的应用、纳米仿生以及无机纳米材料的类酶效应。张先恩研究员用大量的文献数据分析, 得出中国学者在纳米材料类酶效应(纳米酶)方向的研究处于国际领先地位的结论。中国科学家发表的纳米酶论文数量占比高达 70%, 高引用论文占比高达 80%, 并且近十年来高引用论文的前十名均来自中国学者。同时他分析了纳米生物学研究目前面临的挑战, 认为要在这些领域取得突破, 不仅需要通过高度交叉研究引入新的思路, 而且需要建立一系列高/超时空分辨的测量方法和技术。

## 2 专家们围绕三个中心议题, 开展热烈而深入的讨论

### 2.1 纳米酶机制研究

曲晓刚研究员、张宇教授、高兴发教授和樊春海研究员分别就纳米酶的催化机理研究做了中心议题报告, 引起与会专家的热烈讨论, 形成以下共识: (1) 纳米酶的催化机制具有多样性。基于不同

类型的纳米材料, 虽然具有相似的催化活性, 但其催化机理完全不同, 因此需要针对纳米材料的不同类型建立相应的催化理论。例如: 对于基于碳材料的纳米酶(如石墨烯量子点), 羰基为活性位点, 羧基为底物结合部位, 羟基可抑制酶活性。对于基于金属氧化物的纳米酶(四氧化三铁、四氧化三钴等), 其多酶催化活性有两种不同催化机制, 即芬顿(Fenton)反应机制和电荷转移机制。然而, 对于绝大多数纳米酶, 其催化机制还不明确。(2) 理论计算在纳米酶机制研究中扮演着举足轻重的角色。与天然酶一样, 纳米酶的催化包括底物结合、催化反应、产物释放三个阶段。目前利用密度泛函理论计算和实验验证的方法, 可以研究纳米酶的分子机制、预测纳米酶活性的活性指标, 解析纳米酶的催化反应历程和结构活性关系。在未来的研究中, 可以利用这种方法建立纳米酶活性理论预测数据库, 为纳米酶筛选、优化和设计提供理论支持。(3) 借鉴能源领域纳米催化的成果和方法, 进一步研究纳米酶的催化机制。譬如, 综合考虑降低反应能垒、加快表面吸附、增加活性中心三个方面的因素, 通过调控催化剂的限域效应, 改变其表面的电子态和活性结构位与界面的相互作用, 有望“从头”理性设计高效的纳米酶。(4) 为更深入了解纳米酶催化的过程和机制, 还需要发展原位、实时、动态的先



与会专家围绕中心议题展开热烈讨论

进表征技术手段。

与会专家一致赞同，发展纳米酶，首要的任务是建立纳米酶的催化理论体系，探索纳米酶催化的本质。从电子、原子、分子、纳米尺度研究纳米酶催化的过程及催化反应的热力学及动力学，以建立完善、成熟的纳米酶催化理论，使纳米酶尽快发展成为一个新兴学科领域。

## 2.2 纳米酶优化与可控制备

张连兵教授、杨蓉研究员和吴晓春研究员分别就纳米酶可控制备议题做了系列报告，提出了优化纳米酶催化活性的不同策略。针对纳米酶的可控制备，与会专家强调：目前发展的制备策略已经能够获得较高催化活性的纳米酶，然而针对不同的需求，还需通过调控纳米酶的尺寸、形貌、组分及表面修饰等方法提高其催化活性。譬如在纳米酶设计方面，可以利用病毒等纳米结构来设计和构建新型多功能纳米酶，这将为设计纳米酶提供一个强有力

的平台。此外，通过模拟生物体内的多酶体系，可以将不同活性的纳米酶组装起来，以实现级联酶反应。例如，可以通过 MOF 等骨架结构将纳米酶/天然酶等自组装，构建集成化纳米酶。又如，可以利用静电作用组装四氧化三铁和铂杂化纳米材料作为高催化性能的纳米酶。

## 2.3 纳米酶应用研究

施剑林研究员、高利增教授、崔宗强研究员、孟宪伟研究员、勇强主任医师和魏辉教授分别就纳米酶应用研究做了中心议题报告。来自安贞医院的临床医生勇强主任和冯立群主任从病人需求出发，提出在纳米酶的临床应用中，需要重点考虑其体内安全性的建议。鉴于纳米酶催化效率高、性能稳定的特点，与会专家针对纳米酶可能的产业化途径提出以下建议：(1) 生物传感与生化检测。目前已经发展了许多可用于生物活性小分子(如双氧水、葡萄糖、乳酸)、核酸、蛋白质、多糖、病毒、微生物

物等一系列生化相关的检测方法 & 传感技术。最近, 纳米酶传感已被用于活体分析, 实现了活体动物大脑及肝组织等重要生化活性小分子的监测。

(2) 纳米酶试纸条。其设计原理是基于铁基纳米酶的磁性和类酶催化活性。针对纳米酶的体外检测, 相关研究人员已经发展了基于纳米酶的生物活性试纸技术, 并开发了相关的产品, 如纳米酶免疫层析检测便潜血试剂盒, 纳米酶转铁蛋白检测试剂盒、纳米酶流感病毒检测试纸条等。(3) 生物成像研究。研究人员利用四氧化三铁纳米颗粒同时具有模拟酶活性和超声造影功能, 发展了基于纳米酶的超声、光声成像造影剂, 并用于临床诊断研究。这些基于纳米酶的生物检测和临床诊断方法体现出稳定性好、成本低、简单易操作等优点。(4) 疾病治疗。在治疗方面, 纳米酶被广泛应用于对抗代谢性疾病、神经退行性疾病、心脑血管病和肿瘤治疗等重大疾病治疗领域。例如: 利用纳米酶稳定性高、安全性好、可多向调控活性氧的独特优势, 通过纳米酶在肿瘤原位催化产生高氧化活性自由基来杀伤肿瘤, 为肿瘤治疗提供了新思路。又如, 铁基纳米酶不仅可以与化疗药物协同作用杀伤肿瘤, 还可以用于修复受损心肌细胞、促进细胞分化、降解有机污染物、激活胞内信号通路(MAPK 等)、影响长链非编码 RNA 转录等。

纳米酶目前已经在检测、诊断、治疗等领域展示出独特的魅力, 专家们认为, 将来应该在纳米酶的独特性和不可替代性方面加强研究。此外, 从转化和临床角度考虑, 专家们建议将来应该加大纳米酶体内生物安全性方面的研究力度。

### 3 与会专家达成共识并提出建议

在充分讨论纳米酶的学科内涵, 构建纳米酶的催化理论体系, 实现纳米酶精确设计、可控制备等关键科学问题的基础上, 与会专家们一致认为, 经过十年的快速发展, 纳米酶研究已取得令人瞩目的成果。为更好地促进纳米酶研究的发展, 尽快使一批我国具有自主知识产权的纳米酶诊断试剂、污水净化产品、体内疾病诊疗等产品上市, 开启绿色、高效、低成本的纳米酶应用新时代, 使我国继续保持纳米酶领域的领先地位, 与会专家提出以下建议:

(1) 加强顶层规划与布局。鉴于中国科学家在纳米酶研究上的原创和领先地位, 专家们呼吁, 应

该从国家层面上积极推动, 制定详细的顶层战略规划, 建议国家及时布局重大项目加以支持, 使我国继续保持在这一领域的领先地位, 并使纳米酶产业惠及中国百姓。与会专家们还从纳米酶的工作联想到青蒿素, 认为目前应该加大对于纳米酶研究的投入, 积极推动和大力发展这一新兴的交叉学科。建议在国家自然科学基金委设置纳米酶基础理论研究方向, 以推进纳米酶科学的理论突破, 同时, 在国家“十三五”规划中设立纳米酶诊断、纳米酶疾病调控、纳米酶环境处理、纳米酶检测等应用专项, 推动纳米酶的应用研究与产业发展。

(2) 丰富纳米酶研究的内涵。经过十年的发展, 纳米酶新概念已经被国内外科学家广泛认同。专家们一致建议, 目前需要进一步丰富并加强纳米酶的学科内涵, 特别是需要加强纳米酶的基础理论创新。深入探索纳米酶催化的本质, 揭示纳米酶自身理化性质与催化特性之间的内在联系, 从电子、原子、分子、纳米尺度研究纳米酶催化的过程及催化反应的热力学及动力学, 建立起完善、成熟的纳米酶催化理论体系, 使纳米酶尽快发展成为一个新兴科学领域, 甚至形成系统、完整的“纳米酶科学与技术二级学科”。

(3) 加强纳米酶产品独特及不可替代性研究, 大力推进其产业化。纳米酶因其催化活性高、稳定、经济以及多功能的特点, 目前在检测、诊断、治疗等多个领域已经展示出独特的魅力。国内外企业家也敏锐地察觉到了纳米酶潜在的发展潜力和经济价值, 并已投入大量资金研发纳米酶产品, 第一批纳米酶免疫层析医疗器械即将上市。鉴于我国在纳米酶研究和应用领域的引领作用以及该领域迅速发展的势头, 专家们建议在国家标准委员会建立“纳米酶产品标准工作委员会”, 鼓励有条件的单位和学术团体开展各类技术产品的测试、评价和检验标准的研究, 尽快促使一批我国具有自主知识产权的纳米酶诊断试剂、污水净化产品、体内疾病诊疗试剂等系列产品上市, 开启绿色、高效、低成本的纳米酶应用新时代。

专家们热切呼吁: 发展原创纳米酶产业, 机不可失, 时不我待!

(撰稿人: 梁敏敏, 孟凡霞)