



磁场调控纳米生物催化的研究进展与 生物医学应用*

李佳琪 石瑞兴 徐佳瑶 郑璐 王妮妮 李嘎龙 樊海明 和媛**

(西北大学化学与材料科学学院, 西安 710127)

摘要 纳米生物催化治疗是一种利用外源纳米催化剂在病变区域引发特定化学反应来实现疾病治疗的新兴治疗方式, 因其具有高效性、高选择性和外物理场的可调控性, 已成为生物医学领域的热点方向。近年来, 外物理场(超声、光场、电场、磁场等)调控的纳米生物催化受到了广泛关注。其中, 磁场作为一种安全可控且无组织穿透深度限制的外源性刺激方法, 已应用于临床磁热疗与磁共振成像, 近年来在催化治疗领域也展现出广阔的前景。本文重点综述了磁性材料在磁场作用下产生的三种物理效应(磁热、磁力、磁电), 以及基于这些物理效应调控纳米生物催化的研究现状, 并对未来发展方向进行了展望。

关键词 磁性纳米颗粒, 磁场, 催化治疗, 磁热效应, 磁力效应, 磁电效应

中图分类号 TM271, O441.4, Q814

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0158

酶催化治疗是一种利用酶的催化性能, 在病变区域引发特定的化学反应, 干预体内代谢水平, 从而达到疾病治疗目的的新兴治疗方式^[1]。相对于化学疗法, 酶催化治疗具有高效性、高选择性和反应条件温和等特点。随着纳米科学与技术的发展, 纳米材料为酶催化治疗带来新的变革。首先, 具有类酶活性的纳米材料(纳米酶)由于其可设计性、高稳定性和价格低廉等优点, 有望代替生物酶用于催化治疗^[2-3]。其次, 基于纳米技术的酶工程手段(纳米杂化酶), 可改善生物酶稳定性差及使用条件有限等问题, 提高生物酶的应用性能^[4]。最后, 许多纳米材料在光、电、磁、声等方面具有独特的响应性能, 使得纳米酶和纳米杂化酶的催化活性可以被外部物理场调节, 实现催化过程的按需调控^[5-7]。相对于光场、电场、超声等刺激源, 磁场具有无组织穿透深度限制、无辐射危害、空间分辨率高等优势。在外磁场的作用下, 磁性纳米材料可产生热、力、电等不同的物理效应。这些效应已在肿瘤磁热疗、药物控释、神经调控、干细胞分化等领域获得了广泛应用。近年来, 利用磁热、磁力和磁电效应调控纳米生物催化过程也取得了很重要的研究进展, 尤其在精准催化医学领域展现出巨大的应用潜能。

1 磁性纳米材料介导的物理效应

磁性纳米材料是尺寸大小为纳米级别(1~100 nm)且具有独特磁场响应性能的纳米颗粒。在生物医学领域, 应用最多的磁性纳米材料通常分为金属(如Co、Fe、Ni、Ti)、金属氧化物(如Fe₃O₄)和磁性纳米复合材料(如BaFe₁₂O₁₉和CoFe₂O₄)^[8]。作为医用磁性纳米材料的典型代表, Fe₃O₄因其优异的磁学性质和生物安全性已广泛应用于磁共振成像、肿瘤磁热疗、基因工程等生物医学领域。磁学性质是磁性纳米材料生物医学应用的关键, 表征磁学性能的主要参数包括: 饱和磁化强度(saturation magnetization, M_s)、磁各向异性(magnetic anisotropy, K)、剩磁(remanence, M_r)和矫顽力(coercive force, H_c)等^[9]。通过调控纳米颗粒的尺寸、形貌、组分和表面修饰可以调控其

* 国家重点研发计划(2021YFA1201401), 国家自然科学基金(32371456, 32101136), 陕西省高校青年创新团队科研项目(22JP081), 陕西省重点研发项目(2022SF-181), 暨南大学人工器官及材料教育部工程研究中心开放基金(ERCAOM202210)和西北大学大学生创新创业训练计划项目(2024106971323)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 029-88309057, E-mail: yuanhe@nwu.edu.cn

收稿日期: 2024-04-17, 接受日期: 2024-06-24

磁学性质。这些磁学性质使得磁性纳米材料可被特定磁场条件诱导,产生不同的物理效应,主要包括磁热效应(magnetothermal effect)、磁力效应(magnetomechanical effect)和磁电效应(magnetoelectric effect)(图1)。

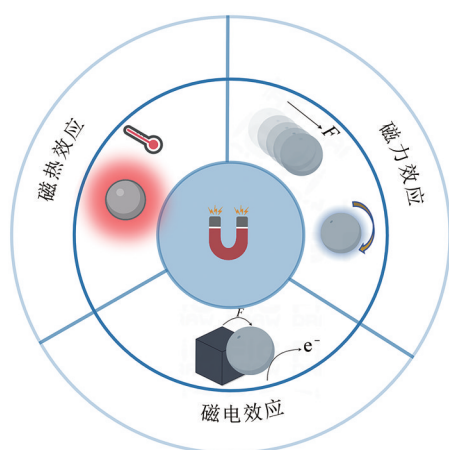


Fig. 1 Physical effects mediated by magnetic nanoparticles
图1 磁性纳米颗粒介导的物理效应

磁热效应是指磁性纳米材料在外加高频交变磁场(100 kHz~1 MHz)的作用下,受到磁滞损耗和弛豫损耗等影响将所吸收的电磁能转化为热能,使纳米材料附近局域温度升高的现象^[10]。微纳尺度的磁性颗粒其产热机制以磁滞损耗为主;直径为几十纳米的铁磁颗粒由磁滞损耗、尼尔弛豫和布朗弛豫三种机制的共同作用产热;粒子直径更小的超顺磁颗粒其产热机制以尼尔弛豫为主。磁性纳米颗粒的磁热效率一般用比吸收率(specific absorption rate, SAR)或比损耗率(specific loss power, SLP)来评价,其定义为一定时间内一定质量或体积的磁性纳米颗粒的磁热升温速率,单位分别为 W/g 或 W/cm³。SAR 或 SLP 的数值越高,磁热效率越强^[11]。磁热效率既受颗粒自身的物理化学特性影响(如尺寸、形貌、组分和表面修饰等),也与外加磁场的参数相关。一般来说,超顺磁氧化铁纳米颗粒的尺寸越大,Ms 值增加,SAR 值也会更大,对于特定的磁性颗粒,SAR 值还与磁场强度(magnetic field intensity, H)的平方和磁场频率(f)成正比。通过调制磁性纳米颗粒的物理化学特性以改善其磁学性质,如饱和磁化强度(Ms)、各向异性(K)和热传导率(λ),是提高磁热效率的常见途径。磁性纳米材料介导的磁热效应已在恶性肿瘤治疗^[12-14]、药物控释^[15-17]、神经调控^[18]等领

域展示出极大的应用潜能。

磁力效应是指磁性纳米颗粒在低频(<100 Hz)静磁场、旋转磁场或者梯度磁场的作用下,通过磁场梯度和粒子磁矩之间的相互作用所产生的力学效应。磁力与扭矩的大小和方向由磁性纳米材料的物理性质(尺寸、形貌、组成、饱和磁化强度)和外加磁场参数(强度、梯度、方向)共同决定。具有磁力效应的磁性纳米材料(或微纳机器人)已用于干预细胞功能和命运^[19]、调控神经活性^[20]、肿瘤靶向治疗^[21-22]等多个领域。

磁电效应是指材料在外加交变磁场的作用下出现电荷极化,实现磁与电之间能量转换的一种现象。根据不同的产生机制,磁电效应可分为直接磁电效应和压电磁电效应。直接磁电效应主要由单相磁电材料(BiFeO₃和BaMnF₄等)介导外部磁场产生,因其同时具有铁电性和铁磁性,在低温条件下即可表现出微弱的磁电特性。压电磁电效应是指磁致伸缩材料和压电材料以一定方式结合制成的磁电复合材料,在外磁场下通过磁致伸缩效应和压电效应的耦合作用产生的磁电效应。磁电复合材料的磁电性能通常使用磁电耦合系数(magnetoelectric voltage coefficient, α_e)来进行衡量,它表示了材料中电场与磁场耦合程度的大小,其数值越大,代表材料的磁电能量转换效率越高。磁致伸缩-压电复合材料由于协同效应可以产生远高于单相磁电材料的磁电效应。目前,这种具有磁电效应的复合材料已在阿尔茨海默病^[23]和深部肿瘤治疗^[24]等方面展现出应用潜力。

2 基于磁热效应的酶催化调控

酶促反应的速率受温度影响。在一定的范围内,反应速率随温度的升高而增强。一般认为,升高温度通过增加分子碰撞几率和活化分子比例从而提高反应速率。许多磁性纳米粒子既有纳米酶活性,又可在中频交变磁场刺激下产生磁热效应。这类磁性纳米酶可以通过磁热效应提高材料表面温度或者加热环境温度来增强纳米酶的催化反应速率。此外,将生物酶与磁性纳米颗粒复合构建磁性杂化酶,同样可以利用磁热效应调控天然酶的催化活性。

2.1 磁热调控纳米酶

氧化铁纳米颗粒是最早被发现具有过氧化物酶活性的纳米材料。同其他纳米酶相比,以氧化铁纳米颗粒为代表的磁性材料在中频交变磁场作用下还会产生磁热效应。将磁性纳米材料的磁热性能与催

化活性相结合, 可以实现磁性材料多种功能的协同作用, 拓展其应用性能 (图 2a)。例如, Wu 等^[21] 利用聚乙二醇化 Fe₃O₄ 纳米颗粒与 α 环糊精之间的包合作用构建了一种磁性水凝胶纳米酶 (MHZ)。在交变磁场刺激下, MHZ 中的 Fe₃O₄ 纳米颗粒产生磁热效应, 并通过三个方面的作用增强肿瘤治疗效果: 首先, 磁热升温导致水凝胶相变, 促进药物在肿瘤组织中扩散; 其次, 肿瘤细胞比正常细胞热耐受性差, 利用肿瘤部位磁性纳米颗粒产生的磁热效应可以选择性杀死肿瘤细胞; 最后, 磁热还可以增强 Fe₃O₄ 纳米颗粒的过氧化物酶 (peroxidase, POD) 活性, 产生更多的羟基自由基 (·OH), 进一步抑制热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 的表达, 增强热疗效果。这种磁热/纳米酶协同治疗肿瘤的方法有效克服了肿瘤细胞对热刺激的耐受性 (图 2b)。Shen 等^[25] 设计了一种铱配合物功能化的锰铁氧体纳米粒子 Ir@MnFe₂O₄ NPs (尺寸约 11 nm), 其中铱 (III) 配合物 (Ir) 为纳米粒子提供了线粒体靶向性, 兼有 POD 催化活性和磁热效应的 MnFe₂O₄ 可用于磁热催化治疗。当暴露于交变磁场时, Ir@MnFe₂O₄ NPs 局部温度升高,

导致线粒体损伤。同时, 磁热效应也可以加速谷胱甘肽 (GSH) 将 NPs 表面 Fe (III) 还原为 Fe (II), 增强 H₂O₂ 生成 ·OH, 促进线粒体凋亡, 实现更高效的癌症治疗。Sun 等^[26] 在 Fe₃O₄ 空腔中包覆 Fe₂C 合成了具有 “Yolk-Shell” 结构的 Fe₂C@Fe₃O₄ 纳米颗粒 (约 20 nm)。精巧的微观结构使得 Fe₂C@Fe₃O₄ 比 Fe₂C NPs 和 Fe₃O₄ NPs 表现出更优异的磁热效率。除此之外, Fe₂C@Fe₃O₄ 在交变磁场 (alternating magnetic field, AMF) 作用下还显示出增强的 POD 活性。当把 Fe₂C@Fe₃O₄ 纳米颗粒与革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌共培养, 磁性纳米颗粒在 AMF 作用下产生的磁热效应使菌液温度升高, 破坏了细菌内酶分子的空间结构, 导致细菌死亡。同时, 随着温度的升高, Fe₂C@Fe₃O₄ 纳米颗粒的 POD 活性增强, 催化产生更多活性氧类 (reactive oxygen species, ROS), 破坏细菌结构, 最终显著降低细菌存活率。在小鼠伤口感染模型实验中, 与对照组相比, Fe₂C@Fe₃O₄ 联合 AMF (25 kA/m) 组的小鼠, 炎症细胞更少, 表皮创伤愈合更快, 展现出更强的抗菌治疗效果 (图 2c)。

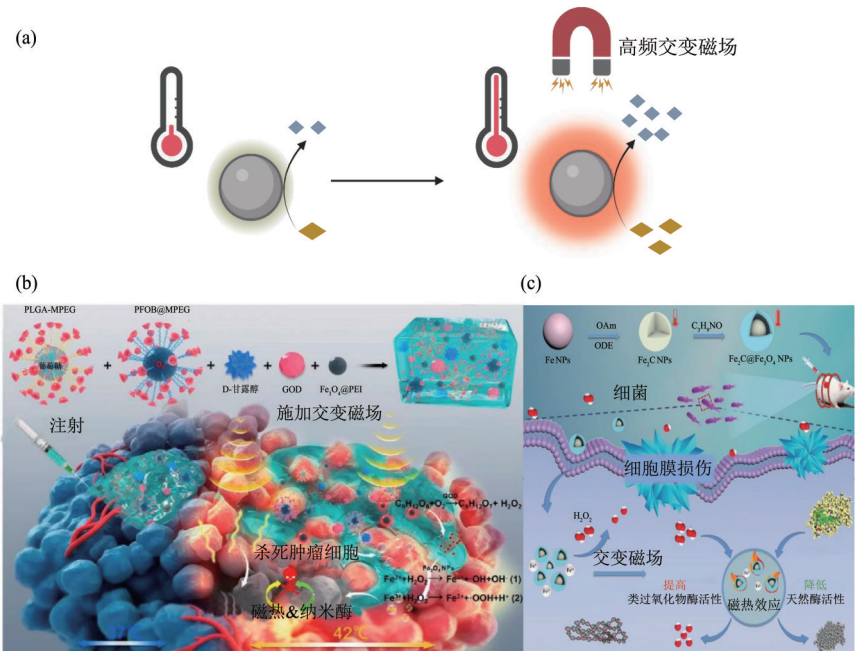


Fig. 2 Magnetothermal regulation of nanozymes

图2 磁热调控纳米酶

(a) 磁热调控纳米酶活性示意图; (b) 磁热驱动纳米酶治疗肿瘤^[21]; (c) 磁热驱动纳米酶抗菌^[26]。

以往研究认为, 磁热调控酶活性主要依赖于酶分子所在环境的宏观温度变化。由于传统的超顺磁

氧化铁纳米颗粒 (通常尺寸小于 20 nm) 尺寸小、磁学性质弱, 导致其磁热转换效率不足 (*SAR* 约

250 W/g), 限制了磁热调控酶活性的效果。为了提高调控效果, 研究人员往往采用增大磁性颗粒剂量或提高磁场参数 (如增加磁刺激时间、场强等) 的策略。但是, 如果剂量或磁场参数超过一定范围, 不可避免会对正常组织产生毒副作用。因此, 发展具有高磁热转换效率的磁性纳米材料进行局部温度调控是提高磁热精准度和安全性的关键。近年来我们团队发展了一种新型涡旋磁畴结构的涡旋磁氧化铁 (ferrimagnetic vortex iron oxide, FVIO), 由于其独特的磁学结构和优良的磁学性能, 在交变磁场作用下, 磁热转换效率较超顺磁纳米颗粒提高了一个数量级 (400 kHz, 740 Oe 磁场条件下, SAR 值约 3 050 W/g) [27]。2019年, Xiong 等 [28] 通过 5-氨基荧光素释放实验证明, 在低浓度 FVIO 溶液中, 交变磁场作用下的 FVIO 其表面温度可高达 101°C, 而溶液温度没有发生变化。这种只存在于纳米颗粒表面的磁热效应 (“纳米热”) 为精准操控局部温度来调控酶活性提供了可能。为了研究 “纳米热” 对氧化铁纳米颗粒自身纳米酶活性的调控作用, 作者合成了一系列具有不同尺寸 (6、13、20 和 70 nm) 和形貌 (球形和环形) 的氧化铁纳米颗粒 (IONPs), 通过原位磁热-光谱系统考察了在交变磁场下氧化铁 POD 活性的变化规律 [29]。实验发现, 在不影响溶液温度的条件下, 中频交变磁场 (334 kHz, 70~350 Oe) 可以实时激活纳米氧化铁的 POD 活性。材料的磁热转换效率越高, 交变磁场增强其 POD 活性的幅度越大。该工作首次提出了磁控纳米酶新概念, 并揭示了颗粒本身的磁热转换效率是决定磁场调控纳米酶性能的根本原因。随

后, 该团队偶联纳米氧化石墨烯片 (GO) 和 FVIOs 构建了磁热转化效率更强 (365 kHz, 669 Oe 磁场下, SAR 约 5 054 W/g) 的 FVIOs-GO 纳米复合物。在交变磁场的作用下, 该纳米材料能够在小鼠肿瘤组织没有宏观温度变化的条件下显著增强 ROS 的产生, 并引发强烈的免疫响应, 提高了 4T1 乳腺癌的磁热动力学治疗 (magnetothermodynamic Therapy, MTD) 效果, 为将来精准、高效的纳米磁治疗提供了新的思路 [30]。

2.2 磁热调控天然酶

对于生物酶, 在一定范围内提高温度也可以通过增加底物/酶分子的热能和分子碰撞加快反应速率 (图 3a)。但是, 较高的温度同样也会使许多维系酶三维结构的相互作用 (比如范德华力、氢键和离子键) 被破坏, 降低酶的活性。已有研究通过静电吸附、物理包埋、共价固定等方式将天然酶与磁性纳米粒子偶联, 构建具有磁响应性能的纳米杂化酶或载酶磁性水凝胶, 通过磁热升温来增强生物酶活性。例如, Knecht 等 [31] 将氧化铁纳米颗粒和脱卤酶包裹在双丙烯酰胺交联的聚丙烯酰胺水凝胶网络中, 构建了磁性载酶水凝胶。在交变磁场作用 2.5 min 后, 水凝胶可以加热到 70°C 并维持 15 min。水凝胶中的脱卤酶在交变磁场作用 10 min 后可以被远程激活, 其活性随着磁场强度 (14.2、21.7、26.2、30.6 kA/m) 的增加先增强再减弱, 在 26.2 kA/m 磁场作用后达到最高活性, 比原始活性提高了 2 倍。这种变化规律与水浴加热对酶活性的调控规律一致, 但是磁热相比于水浴加热, 具有更快的升温速率和更强的可控性。Andreeva 等 [32] 采

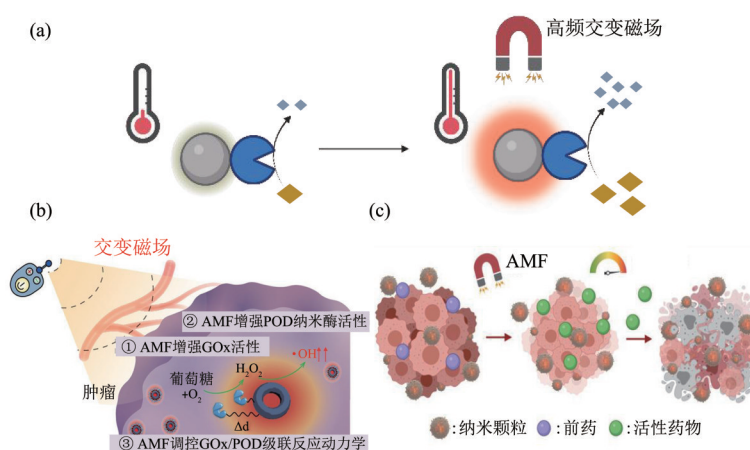


Fig. 3 Magnetothermal regulation of natural enzymes

图3 磁热调控天然酶

(a) 磁热调控天然酶活性示意图; (b) 磁热调控GOx/Fe₃O₄级联催化实现高效肿瘤治疗 [33]; (c) 磁热激活酶分子用于前药活化 [34]。AMF: 交变磁场。

用溶胶-凝胶法衍生的磁铁矿包埋牛碳酸酐酶, 合成了一种磁性杂化酶 CAB@ferria。相比于游离酶分子, 包埋牛碳酸酐酶的热稳定性从 68°C 提高到了 97°C。在施加 210 kHz, 937 A/m 的交变磁场后, 磁热效应诱导复合材料温度升高, 导致牛碳酸酐酶的活性比初始值提高了 460%。该实验采用溶胶-凝胶基质包埋酶分子的策略解决了高温下生物酶分子变性对其活性的不利影响, 实现了磁场对生物酶活性的高效增强。

除了通过磁场加热溶液或凝胶的宏观温度提高酶活性之外, 也有研究表明, 不影响环境温度的情况下, 磁场可以选择性地激活靠近磁性粒子的酶分子。Suzuki 等^[35] 将 α 淀粉酶通过静电作用吸附在 1 μm 铁磁颗粒表面, 并分析了在交变磁场 (30 kA/m, 0.34 MHz) 下颗粒磁热效应对 α 淀粉酶活性的影响。研究结果显示, 在交变磁场作用 10 min 后, 吸附在铁磁颗粒上的 α 淀粉酶活性提高至 204%, 而溶液中游离几丁质酶的活性几乎没有变化。Suzuki 等^[36] 进一步采用相同方法将 T4-DNA 连接酶固定在 1 μm 铁磁颗粒表面, 并发现含有该固定化 T4-DNA 连接酶的反应液在置于射频交变磁场 10 min 后, DNA 的连接效率随场强 (15~30 kA/m) 的增加而提高, 而溶液温度并不受影响。这种磁热调控方式可以在提高 DNA 连接酶连接效率的同时, 避免溶液升温对双链 DNA 退火的影响。然而, 由于这些磁性颗粒尺寸较大, 不仅限制了磁热调控的空间分辨率, 还易发生颗粒聚集沉淀等问题。

Armenia 等^[37] 成功采用 9.37 nm 氧化铁纳米颗粒连接嗜热酶, 并证明其酶活性可以通过外部交变磁场激活。作者将嗜热 α 淀粉酶和 L-天冬氨酸氧化酶以不同的取向共价固定在 NP 表面。在 829 kHz、252 Gs 交变磁场作用 30 min 后, 这些固定化酶的活性得到了不同程度的提高, 这可能与不同固定化方式对酶分子热稳定性或对纳米颗粒胶体稳定性的影响有关。此外, 研究人员还指出, 通过磁场加热纳米颗粒的调控方式不会影响溶液的温度。因此, 即使将磁性颗粒固定化的嗜热酶与其他非嗜热酶放置于同一个反应溶液中, 非嗜热酶的活性也不会被磁场干扰。但是因为小尺寸超顺磁纳米颗粒的磁热转换效率不足, 需要在交变磁场作用 30 min 后才可以检测到酶活性的变化。为了提高小尺寸磁性纳米颗粒的磁热调控性能, Collins 等^[38] 将嗜热菌蛋白酶 (Thermolysin) 与金包覆的磁铁矿纳米颗粒

(6.1 nm) 共价连接, 构建了 Thermolysin/NP 复合结构。在 80 W、17.76 MHz 交变磁场照射后, Thermolysin/NP 的活性提高了 129%, 而溶液温度没有发生变化。

2019 年, Liu 等^[30] 采用 70 nm 的 FVIO 固定 β 半乳糖苷酶, 成功构建了单分散的纳米杂化酶 FVIO- β -Gal。其中, FVIO 兼具纳米尺寸、高磁热转换效率和溶液稳定性, 为酶催化的实时调控提供了理想的纳米载体。结果表明, 当暴露于 AMF ($H=550$ Oe) 时, FVIO- β -Gal 的反应速率可被磁场实时激活到初始值的 180%, 而且增强程度可以通过改变磁场的强度来调节。这种调控方式除了具有实时响应、精准可控、可重复性好的特点, 在许多酶分子上也表现出了很强的通用性。兼具纳米尺寸、优异生物安全性和磁场调控性能的纳米杂化酶为细胞内生化反应的远程磁调控提供了可能。在此基础上, 研究人员将葡萄糖氧化酶 (GOx) 固定在不同分子质量的聚乙二醇功能化的涡旋磁纳米环 (Fe_3O_4 NR) 上, 构建了一系列具有不同连接距离的 Fe_3O_4 NR@GOx 级联酶, 并系统研究了原位 AMF 刺激对级联反应动力学的影响^[33]。研究结果发现, Fe_3O_4 NR 表面的磁热效应可以同时调控 POD 和 GOx 的活性, 进而影响 GOx-POD 级联反应速率。其中, 最佳连接距离为 1 nm 的 Fe_3O_4 NR(D2)@GOx, 在磁场作用下 GOx-POD 动力学匹配最高, 级联活性也比游离 GOx 和 Fe_3O_4 NR 混合物高出 400 倍以上。共聚焦结果表明, 在磁场作用后该材料在细胞内产生了显著的 ROS。动物实验结果也表明, 磁刺激下的级联催化表现出更显著的肿瘤催化治疗效果。这项工作首次证明, 通过巧妙设计磁响应型多酶体系, 可以利用磁场精准调节分子间的级联催化反应来增强催化治疗效果 (图 3b)。

除了基于 ROS 的肿瘤催化治疗, 磁热驱动酶催化也被应用于原药激活。Torres-Herrero 等^[34] 采用生物硅化的方法, 将磁性纳米颗粒 (MNPs) 与辣根过氧化物酶 (HRP) 共包埋在仿生二氧化硅中, 成功制备了尺寸约 150 nm 的纳米杂化酶 (nHs)。HRP 能够将到达肿瘤部位的原药分子吡啶-3 乙酸 (3IAA) 活化为过氧自由基, 引发 DNA 和蛋白质等的氧化降解, 从而促进细胞凋亡。在 AMF 的作用下, MNPs 产生磁热效应, 局部温度升高, 增强 HRP 对原药的催化活性, 使 AMF 处理后的细胞死亡率高达 90%, 而 AMF 未处理组的细胞

死亡率仅为10%。在胰腺癌肿瘤动物模型中, 磁场激活组也表现出更优越的肿瘤治疗效果。因此, 利用磁热激活酶分子进而活化前药, 有望提高肿瘤治疗效果的同时降低药物毒副作用, 提供一种安全、高效的肿瘤治疗策略(图3c)。

3 基于磁力效应的酶催化调控

通过将酶与磁性纳米颗粒结合构建磁性杂化酶, 也可利用外磁场诱发的磁力效应来调节酶分子的构象或酶与底物之间的相互作用, 进而影响酶的催化活性。目前已报道的磁性杂化酶既包括蛋白酶也有核酶。通过构建不同的杂化体系, 既可实现对酶分子的激活作用, 也可对其进行抑制作用。除了对单一酶活性的调控, 也有相关研究报道了对级联反应的调控。

3.1 磁力改变酶分子构象

酶分子对化学反应的加速作用是由其精密的三维结构和酶活性位点中官能团的精确位置来实现的。因此, 酶分子很小的构象变化都可能会引起酶活性部位结构的改变, 从而降低或升高酶的催化活性。超顺磁性MNP在低频磁场中会经历旋转和振

动运动, 这可以产生拉伸、扭曲和弯曲力。当这些作用力传递给与纳米颗粒相连的酶分子, 就会导致其二级结构发生变化, 进而影响酶的催化活性(图4a)。

Klyachko等^[39]将聚合物(PEG-PAA或PEG-PMA)包覆在MNPs表面, 合成了尺寸约194 nm的团簇, 并将 α 糜凝胰蛋白酶(ChT)通过酰胺键偶联在聚合物上。在施加低频交变磁场(50 Hz、110 kA/m) 2.5 min后, 固定在团簇上的 α 糜凝胰蛋白酶反应活性降低, 且需要至少1 h才能恢复活性。相比于持续磁场刺激, 间断磁场刺激下酶活性降低的程度更大。圆二色光谱(CD)结果显示, 固定化的 α 糜凝胰蛋白酶在射频交变磁场作用后二级结构发生变化, 可能与酶分子在磁力作用下空间结构受到拉伸或挤压有关。为了提高磁场调控的精准度, Veselov等^[40]直接在金包覆的磁铁矿纳米颗粒(直径为25 nm)上共价偶联 α 凝乳胰蛋白酶(CT), 分别合成了通过氨基连接的MNP-LA-CT和通过羧基连接的MNP-Cy-CT(图4b)。通过控制反应条件, 使每个酶分子同时与多个MNPs偶联。当这些纳米团簇暴露于非加热低频磁场($f=50$ Hz,

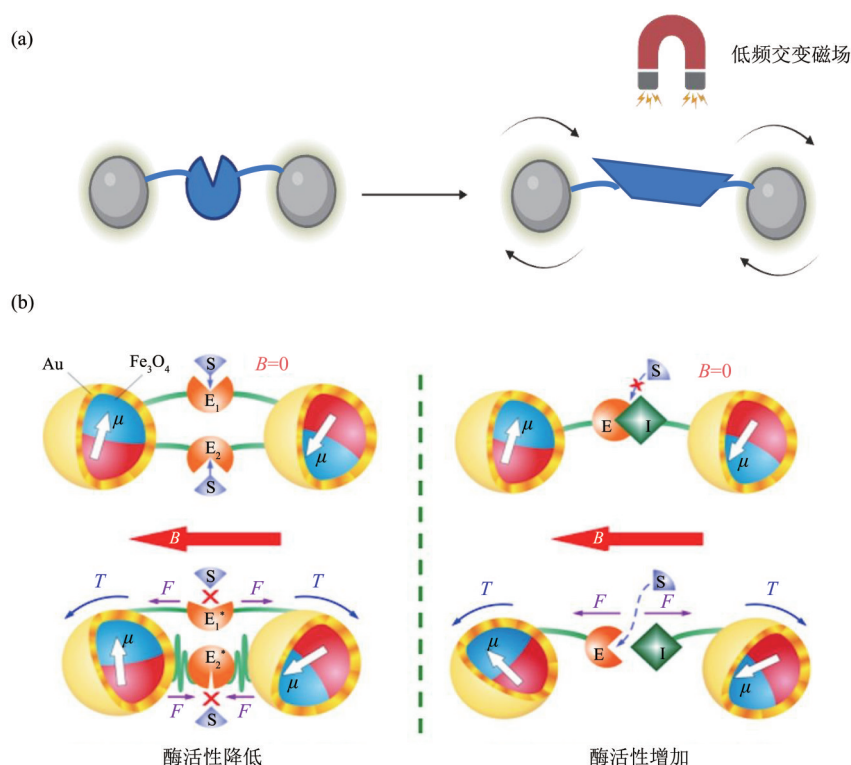


Fig. 4 Magnetic force changes the conformation of enzyme molecules

图4 磁力改变酶分子构象

(a) 磁力改变酶分子构象示意图; (b) 金包覆的磁铁矿纳米颗粒在磁力效应作用下改变 α 凝乳胰蛋白酶构象^[41]。E: α 凝乳胰蛋白酶; E*: 构象发生变化的 α 凝乳胰蛋白酶; S: 底物; I: 抑制剂; B: 外部磁场; F: 磁力; T: 扭矩; μ : 磁矩。

$B=140\text{ mT}$, 1 min 开, 30 s 关, 重复 3 次) 之后, 表观 K_{cat} 没有明显变化, 但 K_{M} 数值增大约 2 倍。衰减全反射傅里叶变换红外光谱 (ATR-FTIR) 分析显示, 磁场作用后固定化酶的 α 螺旋含量显著降低, 分子动力学 (molecular dynamics, MD) 结果也显示, 酶分子的底物结合口袋在磁场作用后变小。值得一提的是, 当撤去磁场 3 h 后, MNP-Cy-CT 酶的空间构象得到完全恢复, 而 MNP-LA-CT 上的酶分子只能部分恢复其空间构象, 说明了复合体系中酶与纳米粒子的偶联方式会影响磁场传递给酶分子的作用力。在此基础上, Efremova 等^[41] 考察了原位低频磁场对固定化 α 凝乳胰蛋白酶 (α -chymotrypsin) 的影响。作者通过控制反应条件合成了 MNP- α -chymotrypsin-MNP 纳米结构, 证明在低频磁场 ($f=16\sim410\text{ Hz}$, $B=88\text{ mT}$) 作用时, α 凝乳胰蛋白酶的反应活性因为磁力对蛋白质构象的影响受到抑制, 且酶活性抑制效果依赖于所施加磁场的频率。除了蛋白酶, 核酶的空间构象对其催化活性调控也至关重要。Li 等^[42] 将 DNAzyme 固定在载玻片 (matrix slide) 和磁性纳米粒子之间, 构建了一个可磁操控的“载玻片-DNAzyme-纳米粒”系统。在没有施加磁场的情况下, DNAzyme 保持具有催化活性的茎环结构。然而, 当从不同方

向施加磁场时, 磁力效应拉伸 DNAzyme, 使其丧失空间结构, 导致 DNAzyme 失活。利用该系统, 作者实现了外部磁场对 DNAzyme 催化活性的多次、可逆开关调控。

3.2 磁力调控酶-底物复合物相互作用

酶分子与底物分子相互接触和碰撞是化学反应发生的先决条件。当施加低频交变磁场时, 磁性纳米粒子的磁矩倾向于在磁场方向上对齐, 使其在磁场方向上受到作用力。在低频交变磁场作用下, 超顺磁性纳米粒子会试图沿着不断变化的磁场方向排列, 从而实现磁性纳米粒子运动方向不断变化的微观搅拌行为。这种“微观搅拌”行为增大了溶液中粒子、酶分子与底物的碰撞和扩散的效率, 进而提高了催化反应速率 (图 5a)。Mizuki 等^[43] 将脂肪酶或几丁质酶吸附在超顺磁纳米颗粒上, 当暴露于旋转磁场时, 纳米颗粒聚集形成棒状团簇, 增加了单位体积内酶的浓度; 此外, 固定化的水解酶随着纳米颗粒在反应液中旋转, 使酶与底物分子的碰撞机率增加, 进而增强了酶的催化反应速率。固定化脂肪酶在 5 Hz、9.55 kA/m (12 mT) 磁场作用后活性达到最大 (提高了 4.3 倍), 固定化几丁质酶在 7 Hz、9.55 kA/m 磁场作用后活性最强 (提高了 1.5 倍)。Xia 等^[44] 将漆酶 (laccase) 固定在聚乙烯亚

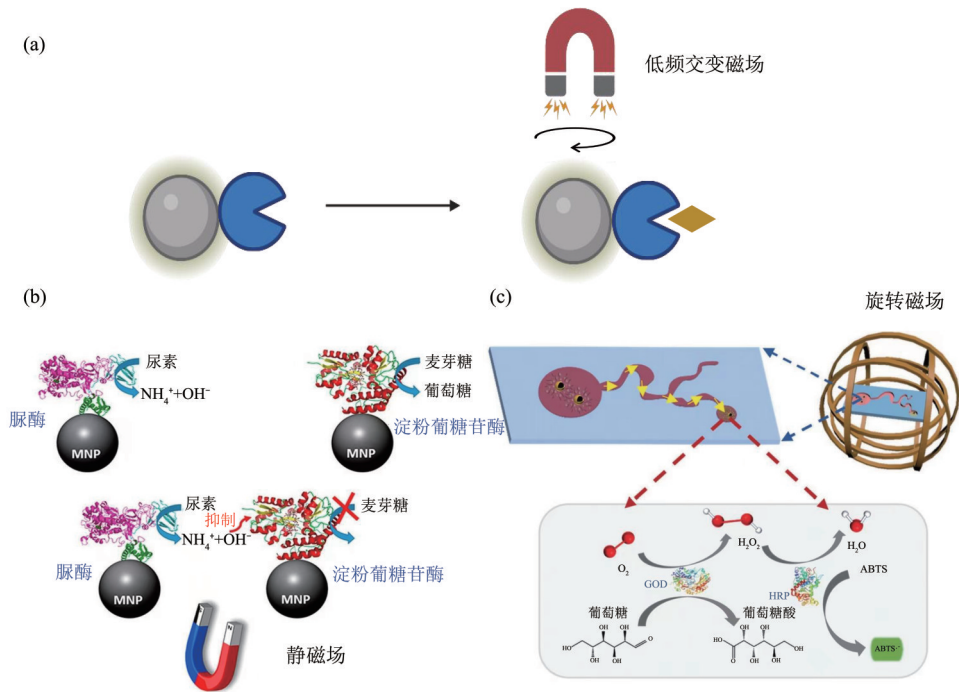


Fig. 5 Magnetic regulation of enzyme-substrate interaction

图5 磁力调控ES相互作用

(a) 磁力调控酶-底物相互作用示意图; (b) 磁场通过触发磁性颗粒的聚集/解聚集调节AMG酶附近pH^[45]; (c) 3D磁场调控多酶运动和级联催化^[46]。

胺 (PEI) 修饰的 Fe_3O_4 纳米粒子上, 构建了磁性固定化漆酶 ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PEI-laccase}$)。在交变磁场作用下, 磁性粒子不断变化方向, 就像微观搅拌器一样促进了底物 (儿茶酚) 和漆酶接触, 并加速了产物扩散。与无磁场组相比, 交变磁场 (600 Hz、10 Gs) 作用后 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PEI}$ -漆酶催化儿茶酚氧化的反应速率提高了 2.10 倍。同时作者也指出, PEI 链的长短也会影响磁场的调控效果, 较短链长的 PEI 可以更好地响应外部磁场。

磁力效应也可以通过改变酶分子底物结合口袋附近的微环境, 进而影响酶-底物相互作用来调节酶分子的催化活性。Zakharchenko 等^[47] 在硅壳包裹的氧化铁纳米粒子表面接枝了嵌段聚合物 PAA-*b*-PPEGMA, 然后通过酰胺键分别将木瓜蛋白酶与底物分子偶联在聚合物刷的内层。其中, 聚合物刷作为门控, 可以防止固定在不同颗粒上的酶和底物直接接触。在较弱的磁场 (1 T) 作用下, 由于偶极-偶极相互作用, 装载了酶分子和底物分子的纳米粒子彼此靠近, 聚合物刷打开, 从而使酶和底物接触并发生催化反应, 实现了对酶-底物相互作用的有效磁场调控。Szekeres 等^[45] 将淀粉葡萄糖苷酶 (amylglucosidase; AMG)、脲酶 (urease, Ur) 和酯酶 (esterase, Est) 分别共价固定在 PAA-*b*-PEGMA 聚合物功能化的超顺磁性纳米颗粒上, 通过磁场触发磁性颗粒的聚集和解聚集调节 AMG 附近的 pH, 实现酶分子的可逆调控作用 (图 5b)。当固定化 AMG 和 Est 分散在碱性溶液中时, AMG 的催化活性受到抑制。在低频磁场 (0.4 T) 作用下颗粒发生聚集, 固定化 Est 与乙酸乙酯反应导致局部 pH 值降低, 为 AMG 提供适宜的微酸环境, 激活 AMG 催化麦芽糖向葡萄糖的转化。相反地, 用 Ur 代替 Est, 还可以在磁场作用下升高 AMG 附近的 pH, 抑制 AMG 在酸性溶液中的活性。Efremova 等^[41] 合成了 α 凝乳胰蛋白酶-GM-MNPs 和抑制剂-GM-MNPs 两种复合物。在没有磁场刺激条件下, 抑制剂与酶结合, 使 α 凝乳胰蛋白酶的活性受到抑制。然而, 在施加低频磁场的条件下 ($f=60$ Hz, $B=88$ mT, 3 min), MNPs 重新定向导致酶-抑制剂复合物被破坏, 酶的活性部位再次暴露, 反应活性因此得到提升。这些实验结果表明, 外磁场可以通过解除底物结合口袋附近的不利微环境或小分子的抑制作用来激活酶分子的催化活性。

除了单酶反应, 磁性纳米材料的磁力效应也被

用于调控多酶级联反应。Zheng 等^[48] 将谷氨酸脱氢酶 (GluDH) 和葡萄糖脱氢酶 (GDH) 分别固定在平均直径为 105 nm 的二氧化硅包覆的 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒上, 研究表明, 在低频交变磁场 (500 Hz、17 Gs) 作用下, 磁力效应诱导磁性纳米颗粒间碰撞加剧, 促进了两种酶与共享辅酶 NAD^+/NADH 之间有效的分子相互作用, 使 GluDH/GDH 循环级联反应速率较无磁场组提高了 2.3 倍。受自然蜂群可变形形态的启发, Guo 等^[46] 将集群机器人技术和生物催化相结合, 构建了一种可通过磁场调控级联酶催化的磁性蜂窝状活性微群 (honeycomb-like active micro-swarm, HAMS) (图 5c)。作者采用多层二氧化硅包覆纳米氧化铁合成 $\text{Fe}_3\text{O}_4@n\text{SiO}_2@m\text{SiO}_2$, 并将 GOD 和 HRP 加载到 HAMS 表面的纳米通道中。该系统既可以通过对外部旋转磁场 (rotating magnetic field) 进行编程形成涡旋微群 (vortex microswarm), 扰动酶和周围底物的相互作用以提高 GOD/HRP 级联反应速率, 也可以在特定磁场条件下形成带状微群 (ribbon microswarm), 引导纳米反应器到达复杂微通道网络中的特定空间来完成催化任务。

4 磁电效应

在外源交变磁场作用下, 磁致伸缩-压电纳米材料会通过磁致伸缩效应和压电效应在其表面产生电势并诱导电荷载流子的分离。由于催化反应常常伴随着电子的转移, 因此利用磁电效应调控纳米催化剂的电子结构成为提高其氧化还原活性的新途径 (图 6a)。Shi 团队^[24] 制备了具有核-壳结构的 $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-BiFeO}_3$ 磁致伸缩压电纳米颗粒 (CFO-BFO NPs) (图 6b)。在交变磁场 ($B=1.6$ mT) 的作用下, 核层 CFO 发生磁致伸缩并产生微观应力, 这使得 BFO 壳层在其表面产生大量的空穴和电子, 引发水分子和氧分子产生大量 $\cdot\text{OH}$ 和超氧阴离子自由基 ($\cdot\text{O}_2^-$), 更有效诱导肿瘤细胞死亡和局部实体瘤消失。这种集成了磁致伸缩和压电催化的纳米药物具有无创和高穿透性的优点, 有望为深部肿瘤的催化治疗提供一种高效、可控的新策略。Zhang 等^[49] 合成了具有纳米异质结构的 FePt-FeC, 并在其表面修饰 DSPE-PEG-TPP 使其能够靶向到癌细胞内的线粒体。在交变磁场 ($f=96$ kHz, $B\leq 70$ mT) 作用下, FePt-FeC 异质结构界面产生高密度的感应电荷, 增强了细胞内 NAD^+ 还原反应和类芬顿反应的速率。其中, NAD^+ 的减少可加速癌细

胞衰老, 使癌细胞的衰老率达到 80% 以上 (图 6c)。同时, 衰老的癌细胞也更容易被类芬顿反应产生的羟基自由基杀死。这种组合策略在体内和体

外都展现出优异的治疗效果。虽然目前关于磁电作用机制的研究仍处于早期阶段, 磁电驱动的纳米催化治疗已在肿瘤精准治疗中展现出其应用潜力。

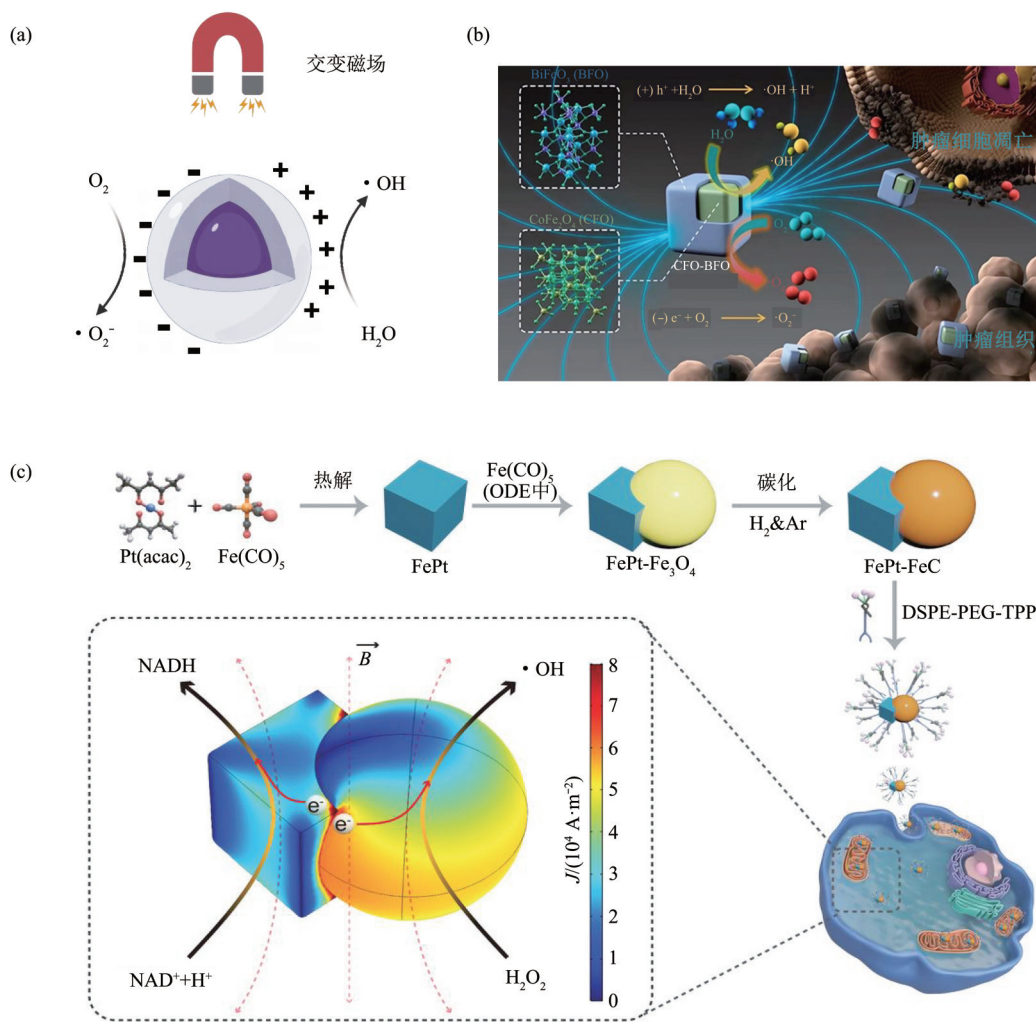


Fig. 6 Magnetoelectric driven nanozymes
图6 磁电驱动纳米酶

(a) 磁性纳米颗粒在磁场下产生电荷分离的示意图; (b) 具有磁致伸缩效应的CoFe₂O₄-BiFeO₃纳米颗粒实现深部肿瘤治疗^[24]; (c) 具有异质结构的FePt-FeC在磁场作用下产生电荷分离, 增强肿瘤治疗效果^[49]。ODE: 1-十八烯。

5 总结与展望

本文总结了近年来磁场调控纳米生物催化的最新进展及应用。相对于磁力、磁电研究, 基于磁热效应的催化调控在近年来发展较快。尽管早期在生物领域的研究主要集中在溶液水平, 但是随着高热性能磁性纳米材料合成技术的快速发展, 基于磁热效应的催化调控已开始应用于活体研究。在调控范围方面, 早期的研究主要通过宏观加热来增强酶的催化活性, 而近期的研究则开始关注纳米尺度磁

热效应对热源附近酶分子或多酶体系的调控作用, 进一步提高了磁操控的空间分辨率。在调控效率方面, 以往研究通常需要较长的磁场作用时间才能显示出对酶分子的影响, 而近期的研究已实现了对催化过程的实时磁操控, 极大地提升了磁操控的时间分辨率。由于磁场具有组织穿透深、生物安全性高和可控性强等优点, 基于磁刺激的生物催化调控策略有望成为未来催化医学领域的研究热点, 推动催化治疗智能化和精准化发展。

未来该领域的研究将聚焦于以下几个方面:

a. 发展高性能磁性纳米材料与复合磁性材料的合成工艺, 可控制备具有优异磁学性能、良好稳定性和广泛催化调控窗口的磁性生物材料, 以增强酶催化在时间和空间尺度上的可调控性, 从而发展能对体内代谢水平和治疗过程进行实时、动态、可逆磁操控的新技术; b. 设计开发操作简单、性能更优的磁场发生器, 研究不同磁场条件下材料介导的物理效应的内在机制和原位表征方法, 高效耦合磁性材料的多重功能; c. 研究磁性纳米颗粒在生物体内的组织分布与代谢机制, 考察不同磁场条件对生物体安全性的影响, 探索满足不同生物医学应用的最佳磁性材料和磁场条件; d. 探索磁调控酶催化在癌症^[25]、细菌感染^[26]、肝衰竭^[50]、心血管疾病^[51-52]和痛风^[53]等疾病的精准诊疗中的应用优势, 并拓展其在工业生产^[54-56]、环境保护和能源开发^[57]等领域的应用范围, 促进相关领域的发展。

参 考 文 献

- [1] de la Fuente M, Lombardero L, Gómez-González A, *et al.* Enzyme therapy: current challenges and future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(17): 9181
- [2] Meng X, Fan H, Chen L, *et al.* Ultrasmall metal alloy nanozymes mimicking neutrophil enzymatic cascades for tumor catalytic therapy. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 1626
- [3] Tang G, He J, Liu J, *et al.* Nanozyme for tumor therapy: surface modification matters. *Exploration (Beijing)*, 2021, **1**(1): 75-89
- [4] Cao Y, Li X, Ge J. Enzyme catalyst engineering toward the integration of biocatalysis and chemocatalysis. *Trends Biotechnol*, 2021, **39**(11): 1173-1183
- [5] Chen Z, Zhao Y, Liu Y. Advanced strategies of enzyme activity regulation for biomedical applications. *ChemBiochem*, 2022, **23**(21): e202200358
- [6] Wang F, Liu Y, Du C, *et al.* Current strategies for real-time enzyme activation. *Biomolecules*, 2022, **12**(5): 599
- [7] Wu Q, Zhang H, Liu H. External physical field-driven nanocatalytic cancer therapy. *BMEMat*, 2023, **1**: e12010
- [8] Cardoso V F, Francesko A, Ribeiro C, *et al.* Advances in magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(5): 1700845
- [9] 陈小勇, 刘晓丽, 樊海明. 磁性纳米材料的生物医学应用. *物理*, 2020, **49**(6): 381-389
Chen X Y, Liu X L, Fan H M. *Physics*, 2020, **49**(6): 381-389
- [10] 吴交交, 樊星, 高芮, 等. 磁性纳米粒子介导的细胞生物学效应. *生命的化学*, 2019, **39**(5): 885-896
Wu J J, Fan X, Gao R, *et al.* *Chem Life*, 2019, **39**(5): 885-896
- [11] 江小莉, 王燕云, 王英泽, 等. 调制磁性纳米颗粒提高磁热性能的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(3): 248-255
Jiang X L, Wang Y Y, Wang Y Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(3): 248-255
- [12] Wang S, Vong L B, Heger Z, *et al.* PtNi nano trilobal-based nanostructure with magnetocaloric oscillation and catalytic effects for pyroptosis-triggered tumor immunotherapy. *Nano Today*, 2023, **49**: 101769
- [13] Leonel A G, Mansur A A P, Carvalho S M, *et al.* Tunable magnetothermal properties of cobalt-doped magnetite-carboxymethylcellulose ferrofluids: smart nanoplatforms for potential magnetic hyperthermia applications in cancer therapy. *Nanoscale Adv*, 2021, **3**(4): 1029-1046
- [14] Wang Y, Wang R, Chen L, *et al.* Enhanced tumor penetration for efficient chemotherapy by a magnetothermally sensitive micelle combined with magnetic targeting and magnetic hyperthermia. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1045976
- [15] Ding X, Shi X, He X, *et al.* Sol-gel system functionalized magnetic nanocubes as remote controlled drug carriers for cooperative tumor-targeted therapy. *Mater Lett*, 2016, **175**: 236-240
- [16] Qiu D, An X. Controllable release from magnetoliposomes by magnetic stimulation and thermal stimulation. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, **104**: 326-329
- [17] Sudame A, Kandasamy G, Singh D, *et al.* Symbiotic thermo-chemotherapy for enhanced HepG2 cancer treatment *via* magnetodrugs encapsulated polymeric nanocarriers. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2020, **606**: 125355
- [18] Heschem S A, Chiang P H, Gregurec D, *et al.* Magnetothermal nanoparticle technology alleviates parkinsonian-like symptoms in mice. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 5569
- [19] Tang X, Yang Y, Zheng M, *et al.* Magnetic-acoustic sequentially actuated CAR T cell microrobots for precision navigation and *in situ* antitumor immunoactivation. *Adv Mater*, 2023, **35**(18): e2211509
- [20] Xue L, Ye Q, Wu L, *et al.* Magneto-mechanical effect of magnetic microhydrogel for improvement of magnetic neuro-stimulation. *Nano Res*, 2023, **16**(5): 7393-7404
- [21] Wu H A, Liu L, Song L N, *et al.* Enhanced tumor synergistic therapy by injectable magnetic hydrogel mediated generation of hyperthermia and highly toxic reactive oxygen species. *ACS Nano*, 2019, **13**(12): 14013-14023
- [22] Xing J, Yin T, Li S, *et al.* Sequential magneto-actuated and optics-triggered biomicrobots for targeted cancer therapy. *Adv Funct Materials*, 2021, **31**(11): 2008262
- [23] Jang J, Park C B. Magnetolectric dissociation of Alzheimer's β -amyloid aggregates. *Sci Adv*, 2022, **8**(19): eabn1675
- [24] Ge M, Xu D, Chen Z, *et al.* Magnetostriptive-piezoelectric-triggered nanocatalytic tumor therapy. *Nano Lett*, 2021, **21**(16): 6764-6772
- [25] Shen J, Rees T W, Zhou Z, *et al.* A mitochondria-targeting magnetothermogenic nanozyme for magnet-induced synergistic cancer therapy. *Biomaterials*, 2020, **251**: 120079
- [26] Sun C, Wang W, Sun X, *et al.* An intrinsically thermogenic nanozyme for synergistic antibacterial therapy. *Biomater Sci*, 2021, **9**(24): 8323-8334
- [27] Liu X L, Yang Y, Ng C T, *et al.* Magnetic vortex nanorings: a new

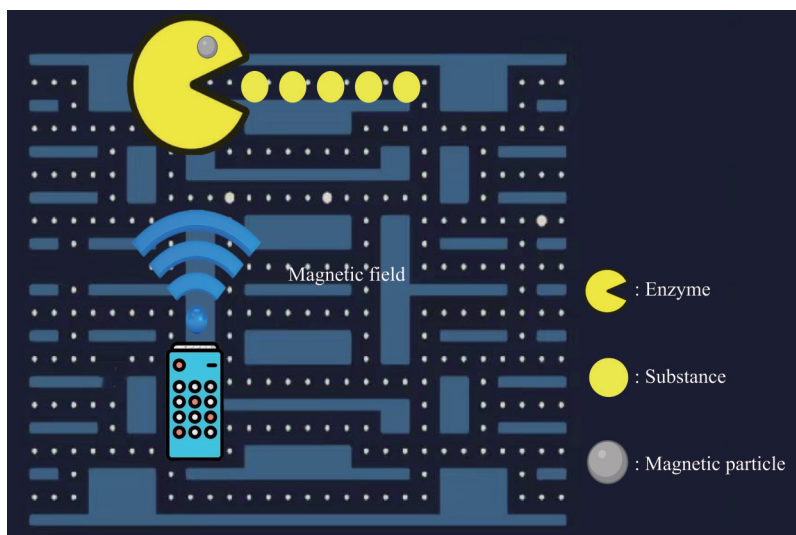
- class of hyperthermia agent for highly efficient *in vivo* regression of tumors. *Adv Mater*, 2015, **27**(11): 1939-1944
- [28] Xiong R, Zhang W, Zhang Y, *et al.* Remote and real time control of an FVIO-enzyme hybrid nanocatalyst using magnetic stimulation. *Nanoscale*, 2019, **11**(39): 18081-18089
- [29] He Y, Chen X, Zhang Y, *et al.* Magnetoresponse nanozyme: magnetic stimulation on the nanozyme activity of iron oxide nanoparticles. *Sci China Life Sci*, 2022, **65**(1): 184-192
- [30] Liu X, Yan B, Li Y, *et al.* Graphene oxide-grafted magnetic nanorings mediated magnetothermodynamic therapy favoring reactive oxygen species-related immune response for enhanced antitumor efficacy. *ACS Nano*, 2020, **14**(2): 1936-1950
- [31] Knecht L D, Ali N, Wei Y, *et al.* Nanoparticle-mediated remote control of enzymatic activity. *ACS Nano*, 2012, **6**(10): 9079-9086
- [32] Andreeva Y I, Drozdov A S, Avnir D, *et al.* Enzymatic nanocomposites with radio frequency field-modulated activity. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4**(12): 3962-3967
- [33] Zhang Y, Wang Y, Zhou Q, *et al.* Precise regulation of enzyme-nanozyme cascade reaction kinetics by magnetic actuation toward efficient tumor therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(44): 52395-52405
- [34] Torres-Herrero B, Armenia I, Allema M, *et al.* Remote activation of enzyme nanohybrids for cancer prodrug therapy controlled by magnetic heating. *ACS Nano*, 2023, **17**(13): 12358-12373
- [35] Suzuki M, Aki A, Mizuki T, *et al.* Encouragement of enzyme reaction utilizing heat generation from ferromagnetic particles subjected to an AC magnetic field. *PLoS One*, 2015, **10**(5): e0127673
- [36] Suzuki M, Hayashi H, Mizuki T, *et al.* Efficient DNA ligation by selective heating of DNA ligase with a radio frequency alternating magnetic field. *Biochem Biophys Rep*, 2016, **8**: 360-364
- [37] Armenia I, Grazú Bonavia M V, De Matteis L, *et al.* Enzyme activation by alternating magnetic field: importance of the bioconjugation methodology. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **537**: 615-628
- [38] Collins C B, Riskowski R A, Ackerson C J. Radiofrequency remote control of thermolysin activity. *Sci Rep*, 2021, **11**: 6070
- [39] Klyachko N L, Sokolsky-Papkov M, Pothayee N, *et al.* Changing the enzyme reaction rate in magnetic nanosuspensions by a non-heating magnetic field. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, **51**(48): 12016-12019
- [40] Veselov M M, Uporov I V, Efremova M V, *et al.* Modulation of α -chymotrypsin conjugated to magnetic nanoparticles by the non-heating low-frequency magnetic field: molecular dynamics, reaction kinetics, and spectroscopy analysis. *ACS Omega*, 2022, **7**(24): 20644-20655
- [41] Efremova M V, Veselov M M, Barulin A V, *et al.* *In situ* observation of chymotrypsin catalytic activity change actuated by nonheating low-frequency magnetic field. *ACS Nano*, 2018, **12**(4): 3190-3199
- [42] Li W, Wang H, Yang S, *et al.* Magnetism-controllable catalytic activity of DNAzyme. *Anal Chem*, 2022, **94**(6): 2827-2834
- [43] Mizuki T, Sawai M, Nagaoka Y, *et al.* Activity of lipase and chitinase immobilized on superparamagnetic particles in a rotational magnetic field. *PLoS One*, 2013, **8**(6): e66528
- [44] Xia T T, Lin W, Liu C Z, *et al.* Improving catalytic activity of laccase immobilized on the branched polymer chains of magnetic nanoparticles under alternating magnetic field. *J Chem Tech Biotech*, 2018, **93**(1): 88-93
- [45] Szekeres K, Bollella P, Kim Y, *et al.* Magneto-controlled enzyme activity with locally produced pH changes. *J Phys Chem Lett*, 2021, **12**(10): 2523-2527
- [46] Guo R, Dong L, Huang Y, *et al.* Honeycomb-like active microswarms for magnetically tunable cascade enzyme catalysis. *Nanoscale*, 2022, **14**(17): 6535-6542
- [47] Zakharchenko A, Guz N, Laradji A M, *et al.* Magnetic field remotely controlled selective biocatalysis. *Nat Catal*, 2018, **1**: 73-81
- [48] Zheng M, Su Z, Ji X, *et al.* Magnetic field intensified bi-enzyme system with *in situ* cofactor regeneration supported by magnetic nanoparticles. *J Biotechnol*, 2013, **168**(2): 212-217
- [49] Zhang H, Li J, Chen Y, *et al.* Magneto-electrically enhanced intracellular catalysis of FePt-FeC heterostructures for chemodynamic therapy. *Adv Mater*, 2021, **33**(17): e2100472
- [50] Wu H, Xia F, Zhang L, *et al.* A ROS-sensitive nanozyme-augmented photoacoustic nanoprobe for early diagnosis and therapy of acute liver failure. *Adv Mater*, 2022, **34**(7): e2108348
- [51] He H, Han Q, Wang S, *et al.* Design of a multifunctional nanozyme for resolving the proinflammatory plaque microenvironment and attenuating atherosclerosis. *ACS Nano*, 2023, **17**(15): 14555-14571
- [52] Liu X, Chen B, Chen J, *et al.* A cardiac-targeted nanozyme interrupts the inflammation-free radical cycle in myocardial infarction. *Adv Mater*, 2024, **36**(2): e2308477
- [53] Lin A Q, Sun Z Y, Xu X Q, *et al.* Self-cascade uricase/catalase mimics alleviate acute Gout. *Nano Lett*, 2023, **23**(23): 11385-11386
- [54] Cui J, Li L, Kou L, *et al.* Comparing immobilized cellulase activity in a magnetic three-phase fluidized bed reactor under three types of magnetic field. *Ind Eng Chem Res*, 2018, **57**(32): 10841-10850
- [55] Liu Y, Guo C, Liu C Z. Enhancing the resolution of (R, S)-2-octanol catalyzed by magnetic cross-linked lipase aggregates using an alternating magnetic field. *Chem Eng J*, 2015, **280**: 36-40
- [56] Wasak A, Drozd R, Jankowiak D, *et al.* Rotating magnetic field as tool for enhancing enzymes properties - laccase case study. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 3707
- [57] Tang W, Ma T, Zhou L, *et al.* Polyamine-induced tannic acid co-deposition on magnetic nanoparticles for enzyme immobilization and efficient biodiesel production catalysed by an immobilized enzyme under an alternating magnetic field. *Catal Sci Technol*, 2019, **9**(21): 6015-6026

Research Progress and Biomedical Applications of Magneto-controlled Nanobiocatalysis*

LI Jia-Qi, SHI Rui-Xing, XU Jia-Yao, ZHENG Lu, WANG Ni-Ni, LI Ga-Long,
FAN Hai-Ming, HE Yuan**

(College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China)

Graphical abstract



Abstract Enzyme therapy, known for its high efficiency and high selectivity, is an emerging treatment method that utilizes the catalytic activity of exogenous enzyme molecules to initiate specific chemical reactions in the diseased area for disease treatment. With the development of nanoscience and nanotechnology, nanomaterials have brought a new revolution in enzyme therapy. Firstly, nanomaterials with enzyme-like activity (known as nanozymes) have the ability to replace enzymes for catalytic therapy due to their advantages such as tunable nanostructures, high stability, and low cost. Secondly, the construction of nanohybrid enzymes using enzyme engineering techniques can improve the poor stability and limited application performance of enzymes. Finally, many nanomaterials exhibit unique responsiveness to external stimuli such as light, electricity, magnetism, and sound, allowing the catalytic activity of nanozymes and nanohybrid enzymes to be precisely controlled by remote physical fields. Compared to other stimuli, magnetic fields have advantages such as deep tissue penetration, no

* This work was supported by grants from National Key Research and Development Program of China (2021YFA1201401), The National Natural Science Foundation of China (32371456, 32101136), Shaanxi Provincial Department of Education Funds (22JP081), the Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2022SF-181), the Open Fund of Engineering Research Center of Artificial Organs and Materials, Jinan University (ER-CAOM202210), and College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program of Northwest University (2024106971323).

** Corresponding author.

Tel: 86-29-88309057, E-mail: yuanhe@nwu.edu.cn

Received: April 17, 2024 Accepted: June 24, 2024

radiation hazard, remote manipulability, and high spatiotemporal resolution. Under the action of different magnetic fields, magnetic nanomaterials can produce magnetothermal, magnetomechanical, and magnetoelectric effects, respectively. In recent years, significant research progress has been made in utilizing these effects to regulate the catalytic behaviors of nanobiocatalysts. The magnetothermal effect is the process in which magnetic nanomaterials convert electromagnetic energy into heat energy when subjected to a high frequency alternating magnetic field. This effect has been harnessed to remotely regulate the nanobiocatalysts by inducing changes in the surrounding temperature. The magnetomechanical effect refers to the magnetic force generated by the interaction between the magnetic field and magnetic particle when exposed to a low frequency static magnetic field, rotating magnetic field, or gradient magnetic field. This effect regulates enzyme catalytic reactions by altering enzyme conformation or the interaction between an enzyme and its substrate. The magnetoelectric effect involves the charge polarization of a material under the influence of an external alternating magnetic field. This effect enables the energy conversion between magnetic and electric fields. The electrons generated in this process can trigger the redox reaction of nanozymes. These three effects are shown to control the catalytic activity of nanozymes or nanohybrid enzymes under different settings, leading to improved performance of nanobiocatalysts in various biomedical applications. Currently, the concept of magneto-controlled nanobiocatalysis has been applied in the treatment of cancer, bacterial infection and Alzheimer's disease, demonstrating tremendous potential in precision catalytic therapy. In this paper, the magnetothermal, magnetomechanical, and magnetoelectric effects mediated by magnetic materials were first introduced. Then, current research status on the regulation of nanobiocatalysts under control of magnetic field was comprehensively discussed. Finally, future research suggestions in the field of magneto-controlled nanobiocatalysis was proposed.

Key words magnetic nanoparticles, magnetic field, catalytic therapy, magnetothermal effect, magnetomechanical effect, magnetoelectric effect

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0158