

关桦楠, 张悦, 王丹丹, 等. 金属有机框架作为模拟酶在生化分析中的应用进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(3): 422–429. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021010220

GUAN Huanan, ZHANG Yue, WANG Dandan, et al. Application of Metal-Organic Frameworks as Mimic Enzymes in Biochemical Analysis[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(3): 422–429. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021010220

· 专题综述 ·

金属有机框架作为模拟酶在生化分析中的应用进展

关桦楠, 张悦, 王丹丹, 吴永存, 彭勃

(哈尔滨商业大学食品工程学院, 黑龙江哈尔滨 150028)

摘要:相较于天然酶易失活和制备回收成本高等缺点, 金属有机框架作为模拟酶具有制备简便、低成本和高稳定性等优点, 已被广泛应用于众多领域中。该文简要地对金属有机框架进行了概述, 讲述了金属有机框架的构成及其现有的种类, 重点介绍了近年来金属有机框架作为模拟酶在葡萄糖、活性蛋白、脂类活性成分、维生素、无机盐、致病菌、重金属和其他活性物质等生化分析中的检测机理以及研究进展, 并对该模拟酶的未来发展方向和应用前景进行了展望。

关键词:金属有机框架, 模拟酶, 生化分析, 催化, 过氧化物酶, 纳米材料

中图分类号: Q599

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)03-0422-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021010220



本文网刊:

Application of Metal-Organic Frameworks as Mimic Enzymes in Biochemical Analysis

GUAN Huanan, ZHANG Yue, WANG Dandan, WU Yongcun, PENG Bo

(College of Food Engineering, Harbin University of Commerce, Harbin 150028, China)

Abstract: Metal-organic frameworks as mimic enzymes have been widely used in many fields due to their advantages such as easy preparation, low cost, and high stability, compared with the shortcomings of natural enzymes such as easy inactivation and high cost of preparation and recovery. The outline of the metal-organic frameworks are briefly summarized and the composition of the metal-organic frameworks and their existing types are described. The detection mechanism and latest research progress of metal-organic frameworks as mimetic enzymes in the biochemical analysis of glucose, active protein, lipid active ingredients, vitamins, inorganic salts, pathogenic bacteria, heavy metals and other active substances are mainly introduced. The future challenges and application prospects of this mimetic enzymes are prospected.

Key words: metal-organic framework; mimetic enzyme; biochemical analysis; catalysis; peroxidase; nanomaterials

天然酶作为一种生物大分子催化剂, 在温和条件下, 可以高效催化各种生物化学反应, 具有高特异性、底物专一性和种类多样性等优点, 在生化分析中起着重要的作用, 广泛应用于化学化工、农业^[1]、生物医学^[2]、环境分析和食品工程^[3]等众多领域。然而, 天然酶在极端条件下稳定性差、易变性失活, 对

环境变化高度敏感、易影响催化效率, 而且天然酶的生产制备和纯化回收的成本高、难度大^[4], 这极大限制了天然酶的应用。因此, 发展人工合成具有类酶活性的材料来代替天然酶引起了广泛关注, 金属氧化物^[5]、碳基纳米结构^[6]、贵金属基纳米结构^[7]、过渡金属化合物^[8]和金属有机框架^[9](Metal Organic Frames,

收稿日期: 2021-01-27

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31370649);国家自然科学基金青年科学基金项目(31201376);黑龙江省自然科学基金(C2016034);哈尔滨商业大学“青年创新人才”支持计划(2019CX05);黑龙江省博士后科研启动项目(LBH-Q19027);黑龙江省领军人才支持计划(2020376);哈尔滨商业大学研究生科研创新项目(HSD20210705)。

作者简介: 关桦楠(1983-) (ORCID: 0000-0003-1182-8180), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品中有害物质检测分析, E-mail: guanhuanan3@163.com。

MOFs)等已经被发现具有类酶活性。其中,由金属离子与有机配体结合而成的金属有机框架被认为是模拟酶的理想材料,已成为当前研究的热点。与天然酶相比,MOFs 具有成本低、结构稳定、易于贮存、易于回收和活性可调等明显优势^[10],而且其物理化学性质独特^[11],功能多样,被广泛应用于生化分析。本文综述金属有机框架作为模拟酶,在葡萄糖、活性蛋白、脂类活性成分、维生素、无机盐、致病菌、重金属的检测和其他活性物质等的生化分析中的应用进展,并展望该领域的发展趋势。

1 金属有机框架概述

金属有机框架是由金属离子或金属簇与有机配体通过配位键自组装而成的多孔网状结构的杂化材料,具有比表面积大、孔径可调、结构多样和表面修饰等特点^[12-13]。构成这类材料的常见金属有 Zn、Cr、Co、Ni、Cu、Ag、Al 和碱金属等,与金属配位的配体通常是羧类、唑类、磷酸酯类等有机分子。不同的金属框架作为模拟酶的活性不同,如具有过氧化氢酶、过氧化物酶活性、氧化物酶活性等。目前,已有多种成熟的方法合形成貌各异的金属有机框架,如拉瓦锡材料研究所(Material Institute of Lavoisier, MIL)的金属有机框架 MIL-53、MIL-88 和 MIL-101^[14-16];沸石咪唑酯骨架类(Zeolite Imidazole Ester Framework, ZIF)的金属有机框架 ZIF-8、ZIF-9 和 ZIF-67 等^[17-19];香港科技大学研制的一种经典三维多笼多孔网络结构的金属有机框架 HKUST-1^[20];单金属系列的金属有机框架 Cu-MOFs、Co-MOFs、Fe-MOFs 和 Ce-MOFs 等^[21-24];此外,还有其他复合金属有机框架^[25]等。

2 金属有机框架模拟酶在生化分析中的应用

2.1 在葡萄糖分析中的应用

葡萄糖是生物重要的能量来源。诸多研究结果表明^[26-27],金属有机框架可将葡萄糖经葡萄糖氧化酶产生的过氧化氢催化为具有氧化活性的自由基,而该自由基可将无色的 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物氧化为蓝色的 oxTMB。因此,基于这一原理并采用比色法,可对葡萄糖进行定性定量分析。目前,检测葡萄糖常用的方法有色谱法、荧光法和滴定法等,与这些方法相比,利用金属有机框架作为模拟酶对葡萄糖进行检测具有成本低、简单高效和灵敏准确的优势。

CHEN 等^[28]提出了一种简便的制备铂纳米粒子(PtNPs)修饰二维金属有机骨架纳米复合材料的方法,将一类类血红素结构的配体 TCPP(Fe)与金属铜配合形成金属有机框架纳米薄片(Cu-TCPP(Fe)),进而用光化学还原法将其与 PtNPs 结合,形成一种杂化纳米材料 PtNPs/Cu-TCPP(Fe)。经研究表明,PtNPs/Cu-TCPP(Fe)比 PtNPs、Cu-TCPP(Fe)纳米薄片以及两者混合物表现出优异的过氧化物模拟酶活性。研究还将 PtNPs/Cu-TCPP(Fe)与葡萄糖氧化酶结

合,建立了葡萄糖级联反应比色法,检测机理如图 1 所示。该分析方法葡萄糖检出限为 0.994 $\mu\text{mol/L}$,线性范围为 2~200 $\mu\text{mol/L}$,具有良好的灵敏度和选择性。与天然过氧化物酶相比,PtNPs/Cu-TCPP(Fe)杂化纳米薄片制备简单、成本低、稳定性好,为利用金属有机框架作为模板制备新型功能杂化纳米材料用于葡萄糖的检测分析,提供了新的视角。

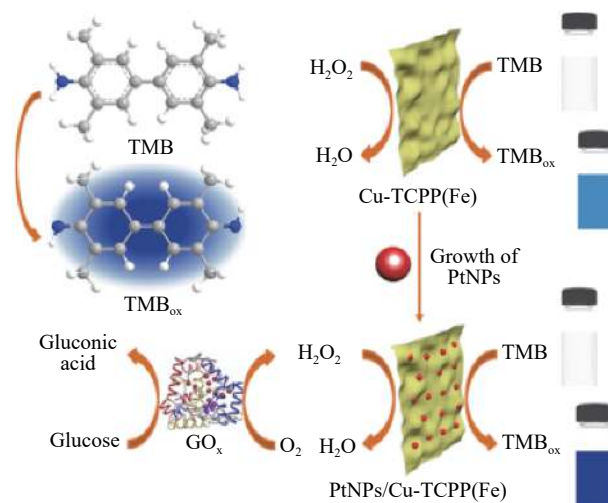


图 1 PtNPs/Cu-TCPP(Fe)杂化纳米片的合成方法及其对过氧化氢和葡萄糖比色检测的机理示意图

Fig.1 Schematic illustration of the synthesis method of PtNPs/Cu-TCPP(Fe) hybrid nanosheets and their application in colorimetric detection of hydrogen peroxide and glucose

无花果蛋白酶^[29](Ficin)是一种硫醇蛋白酶,具有较强的过氧化物酶活性。ZHENG 等^[30]利用 Ficin 的低成本、温度耐受性和 pH 持久性等优点,制备了一种多孔金属有机框架 PCN-333(Fe),并将 Ficin 封装在其中,形成 Ficin@PCN-333(Fe)复合物。研究发现,Ficin@PCN-333(Fe)具有较好的催化性能,可用于提高葡萄糖含量检测的灵敏度和选择性。在本研究建立的 Ficin@PCN-333(Fe)与葡萄糖结合比色法,葡萄糖的检出限为 97 nmol/L,线性范围为 0.5~180 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 在活性蛋白分析中的应用

在肿瘤和癌症早期,一些蛋白生物标志物的浓度会迅速升高,因此,检测这些蛋白生物标志物对治疗癌症和肿瘤具有重要意义。传统的检测方法,例如免疫组织化学,酶联免疫吸附实验和放射免疫分析,具有灵敏度低、操作繁琐、耗时长、有害影响等缺点。但是,功能化金属有机框架模拟酶蛋白生物标志物检测体系,具有灵敏、高效和准确等特点,在医药领域具有重要的实践意义。

黏蛋白 1(Mucin 1, MUC1)是一种具有高分子量的 I 型透射蛋白,主要存在于组织和器官的管腔或腺腔表面附近的上皮细胞中,其在异常表达下主要表现为含量增加、细胞表面分布改变和结构改变,可以作为肿瘤早期诊断的潜在靶分子^[31]。WANG 等^[32]

合成了具有较强过氧化物酶活性的 N-(4-氨基丁基)-N-(乙基异质醇)功能化铁基金属-有机骨架(ABEI/MIL-101(Fe)),并将其作为高效电化学发光(Electronics Components Laboratory, ECL)指示剂构建敏感性免疫传感器,机理如图2所示。ABEI/MIL-101(Fe)作为过氧化物酶模拟物可加速过氧化氢分解,产生大量的活性羟基,增加该免疫传感器的 ECL 检测信号,提高灵敏性。其用于 MUC1 的检测,检出限为 1.6 fg/mL,线性范围为 10 fg/mL~10 ng/mL。该免疫传感器可对生物标记进行敏感检测,用于肿瘤治疗的早期诊断,拓宽了金属有机框架在医学领域的应用。

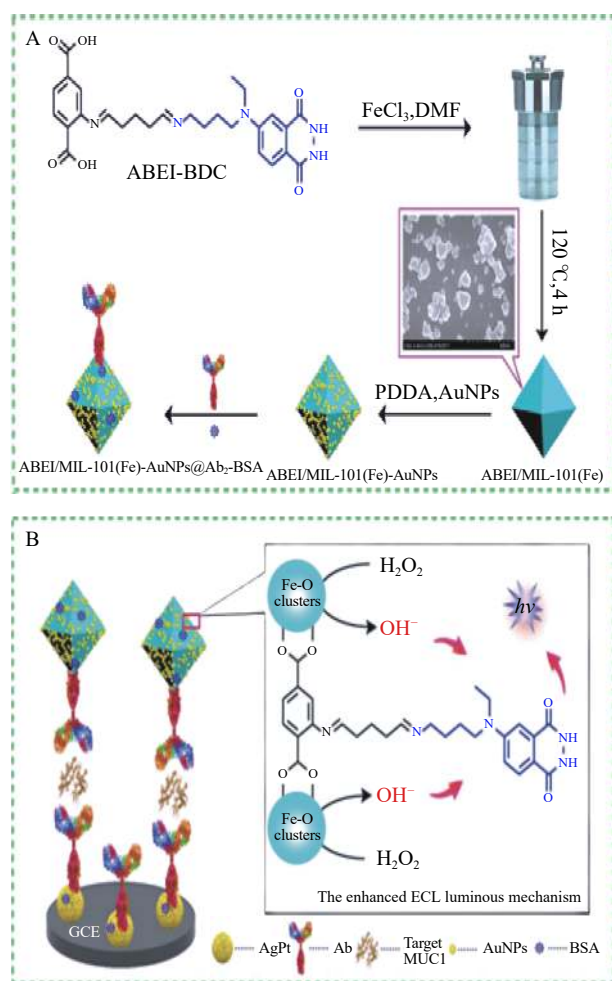


图2 合成及反应机理示意图

Fig.2 Schematic diagram of synthesis and reaction mechanism 注: A: ABEI/MIL-101(Fe)-AuNPs@Ab2-BSA 合成机理示意图; B: ECL 免疫传感器的制备及其反应机理示意图。

甲胎蛋白(Alpha-Fetoprotein, AFP)是一种用于早期诊断癌症的敏感生物标志物^[33],但在血液中的含量极低,不易被准确的检测。ZHANG 等^[34]将氯化高铁血红素(Hemin)和金纳米粒子(Au)进行结合,形成 Hemin-Au 核,并将其封装于钽基金属有机框架中,得到一种具有环境稳定性较高、过氧化物酶活性较强、具有金纳米粒子双重催化性的金属有机框架复合材料模拟酶(Hemin-Au@MOF)。利用 Hemin-Au@MOF 对夹式甲胎蛋白进行测定,检出限为

0.02 ng/mL,线性范围为 0.08~43.00 ng/mL。该检测方法检出限低、灵敏度高,为癌症生物标志物甲胎蛋白的检查提供了新方法。

2.3 在脂类活性成分分析中的应用

胆固醇是动物细胞膜的重要组成部分,是维持细胞正常结构和功能所必需的物质。它还在几种维生素、类固醇激素和胆汁酸的合成中发挥重要作用。然而,当人体中胆固醇含量过高时,会引发多种心血管疾病。因此,在医学和临床诊断中,胆固醇是不可缺少的重要检测指标^[35]。胆固醇的临床检测,通常利用以辣根过氧化物酶为基础的比色法进行测定。然而,辣根过氧化物酶为蛋白质,在加热或化学变化过程中容易变性,制备成本高、耗时长、贮存困难。利用金属有机框架模拟辣根过氧化物酶对胆固醇进行检测,可以提高检测灵敏性和准确性,降低检测成本。

WU 等^[35]制备了具有较强的过氧化物酶活性的金属有机框架($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@MIL-100(Fe)}$),并以此建立了一种简单、灵敏和高效的胆固醇比色检测法,用于血清中胆固醇的检测,作用机理如图3所示。该检测方法的检出限为 0.8 $\mu\text{mol/L}$,线性范围为 2~50 $\mu\text{mol/L}$,而且可以磁性回收,降低成本。

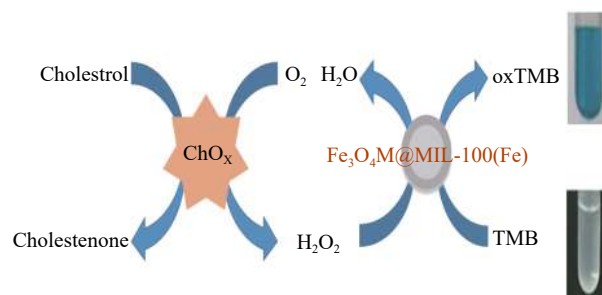


图3 胆固醇氧化酶(ChOx)和 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@MIL-100(Fe)}$ 比色法检测胆固醇的机理示意图

Fig.3 Schematic illustration of colorimetric detection of cholesterol using cholesterol oxidase (ChOx) and $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@MIL-100(Fe)}$ catalyzed reactions

JAVAD 等^[36]制备了一种具有多孔结构新型金属有机框架模拟酶,可将胆固醇氧化酶封装进去,形成天然酶和模拟酶相结合的复合式胆固醇氧化酶(ChOx-MOF)。与纯粹的天然胆固醇氧化酶相比,ChOx-MOF 氧化能力更强,环境适应能力更好。利用 ChOx-MOF 和制备的过氧化物酶模拟物($\text{AgNC/MoS}_2\text{-NS}$)结合荧光检测法对胆固醇进行检测,检出限为 0.03 mol/L,线性范围为 0.06~15 mol/L。该方法具有良好的选择性和灵敏度,可用于食品中胆固醇的测定,也可应用于人体血液中胆固醇的检测。

2.4 在维生素分析中的应用

维生素作为一种微量成分,在人体生长和新陈代谢诸多生化反应中发挥着重要作用。维生素人体所需含量低,但当其含量异常时会引发多种疾病。因此,建立一种快速、准确的维生素检测方法在实际应

用中具有重要意义。金属有机框架作为模拟酶应用于维生素的检测具有高效、灵敏等优势,在维生素检测方面具有广阔的应用前景。

抗坏血酸又称维生素 C,是一种水溶性维生素,广泛存在于水果蔬菜中。ZHENG 等^[37]制备了一种具有过氧化物模拟酶活性的金属有机框架 MOF-808,可以在较宽泛的 pH 范围内具有高效的催化活性,并以此建立了一种简便、灵敏的抗坏血酸比色检测方法。以 TMB 作为显色底物,在过氧化氢的存在下 MOF-808 可以将其转化为蓝色物质,而添加抗坏血酸可抑制这一现象,以此可以对抗坏血酸进行检测,机理如图 4 所示。实验结果表明,抗坏血酸的最低检出限为 15 $\mu\text{mol/L}$,线性范围为 30~1030 $\mu\text{mol/L}$ 。该方法不仅具有简便、灵敏和快速等优点,而且还证明了 MOF-808 是一种特殊的模拟酶材料,可以在中性条件下进行检测,为金属有机框架模拟酶在中性溶液条件下发挥高催化活性提供理论基础。目前研究普遍认为,MOF-808 过氧化物酶模拟酶是用于抗坏血酸检测最好的比色生物传感器之一^[37]。

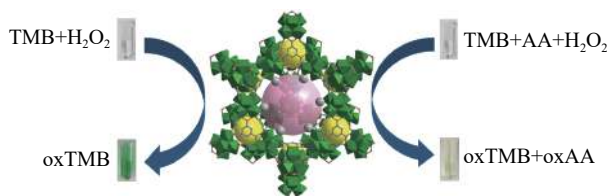


图 4 MOF-808 比色法检测抗坏血酸机理示意图
Fig.4 Schematic illustration of the detection mechanism of ascorbic acid by MOF-808 colorimetric method

硫胺素(Thiamine)又称维生素 B₁,是一种存在于多种食物中的天然营养素,是维持神经和心血管系统正常功能的重要生长因子^[38]。硫胺素易在碱性溶液中被氧化为具有强荧光性的硫代铬^[39],因此,硫胺素常用作荧光底物,用于过氧化物检测。TAN 等^[39]利用硫胺素作为过氧化物酶底物,证明铜基金属有机框架(HKUST-1)具有过氧化物类酶活性,可以高效的催化过氧化氢氧化硫胺素,并以此为基础,建立了一种简便的硫胺素荧光检测方法。在过氧化氢存在下, HKUST-1 能有效催化非荧光硫胺素向强荧光硫代色素的转化,结合荧光检测方法,可有效地检测硫胺素含量。该方法线性范围为 4~700 $\mu\text{mol/L}$,检出限为 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 。KHAN 等^[40]基于辣根过氧化物酶(HRP)在过氧化氢存在下的催化活性,并采用荧光分光光度法,建立了一种新型的硫胺素检测方法,检出限为 0.015 mg/mL。

2.5 在无机盐分析中的应用

磷酸盐及其酶解在诸多生化反应的过程中以及某些重大疾病的发生过程中起着关键性的作用。磷酸盐具有多种形式,一方面,在细胞信号传递、能量代谢等多种生物过程中发挥着重要作用,另一方面,过量的磷酸盐可以使水体污染,给水生生物带来危

害。因此,明确磷酸盐的含量以及和相关生理和病理事件中的作用,具有重要意义。利用基于金属有机框架制备的模拟酶,对磷酸盐进行测定和跟踪,具有高效、准确等优势,可推广其在生物化学分析中的应用。

QIN 等^[41]利用各种磷酸盐(一磷酸腺 ADP、二磷酸腺 AMP、三磷酸腺苷 ATP、焦磷酸盐 PPi 和磷酸盐 Pi 等)调节过氧化物酶模拟物的活性,制作了 2D M-TCPP(Fe)纳米酶(M=Zn,Co,Cu)的传感器阵列。此传感器可以探测由三磷酸腺苷双磷酸酶和焦磷酸酶催化的 ATP 和 PPi 水解过程,并成功建立了生物样品中磷酸盐检测的传感器。相较于每次只能检测一个既定的磷酸盐的单个传感器,该纳米传感器阵列可以同时辨别多个磷酸盐,为纳米传感器应用于磷酸盐的鉴别及其酶水解的探索开创了新的思路。

当水中的磷酸盐过量时,会导致藻类生物过度生长,从而降低水中的含氧量,进而对其他生物造成威胁^[42]。WANG 等^[42]研究合成了 3 种铜基金属有机框架,并研究证明其具有过氧化物模拟酶活性,可将 TMB 催化形成蓝色物质。但在磷酸盐的存在下,可以抑制该显色反应。基于这一现象,该研究团队构建了测定磷酸盐的比色法,机理如图 5 所示。磷酸盐的检出限为 20 nmol/L,线性范围为 0.05~5 $\mu\text{mol/L}$ 。该项研究为金属有机框架应用于环境监测领域提供了可能。

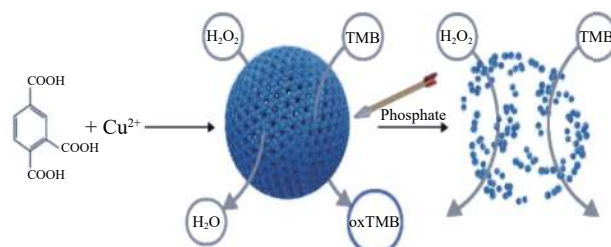


图 5 Cu-MOF 比色法检测磷酸盐机理示意图
Fig.5 Schematic illustration of the detection mechanism of phosphate by Cu-MOF colorimetric method

2.6 在致病菌分析中的应用

致病菌给人类的健康带来了巨大的威胁,因此对致病菌进行敏感、选择性的检测具有重要意义。相比于采用传统培养检测的耗时长和聚合酶链式反应法的成本高等缺点,以金属有机框架作为模拟酶对致病菌进行检测,具有快速、简单、经济和准确等优点,可以成为一种新型检测病原菌的工具。

嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)是一种存在于两栖动物、爬行动物和养殖鱼类中的新兴致病菌,其可以引起人类的多种感染以及在短时间内造成鱼类的高死亡率^[43]。XU 等^[44]利用水热法制备了具有规则金刚石晶体形态的复合金属有机框架纳米材料($\text{Co}_3\text{Fe-MMOF}$),其表现出了显著的过氧化物酶活性。利用聚多巴胺将抗体固定在其表面后,将可以发生显色反应的具有特异抗体识别的 $\text{Co}_3\text{Fe-MMOF}$ 与磁分离相结合,建立一种新型的高选择性和灵敏性

的嗜水气单胞菌比色检测法,其检出限为 17 CFU/mL,线性范围为 $62 \sim 6.2 \times 10^8$ CFU/mL。该方法为嗜水气单胞菌的检测提供了一种新型酶联免疫吸附检测法且可以拓展应用于其他致病菌领域内的检测,也为其他致病菌的检测提供了新思路。

金黄色葡萄球菌是一种常见的致病菌,在自然界分布范围极广。WANG 等^[45]利用 2-氨基对苯二甲酸和硝酸铜作为原料,采用水热法合成铜基金属有机框架纳米粒子(Cu-MOF)。由于其表面存在丰富

的氨基,使得金黄色葡萄球菌适配体易于修饰 Cu-MOF 纳米粒子,确保了其能够选择性地识别金黄色葡萄球菌。将 Cu-MOF 作为过氧化物酶模拟物的催化显色反应与适配体识别和磁分离相结合,建立了一种金黄色葡萄球菌比色检测方法。机理如图 6 所示,金黄色葡萄球菌检测的检出限为 20 CFU/mL,线性范围为 $50 \sim 10000$ CFU/mL。该方法具有简便、灵敏、高选择性等优点,可用于生物医药和食品工程等行业中金黄色葡萄球菌的检测。

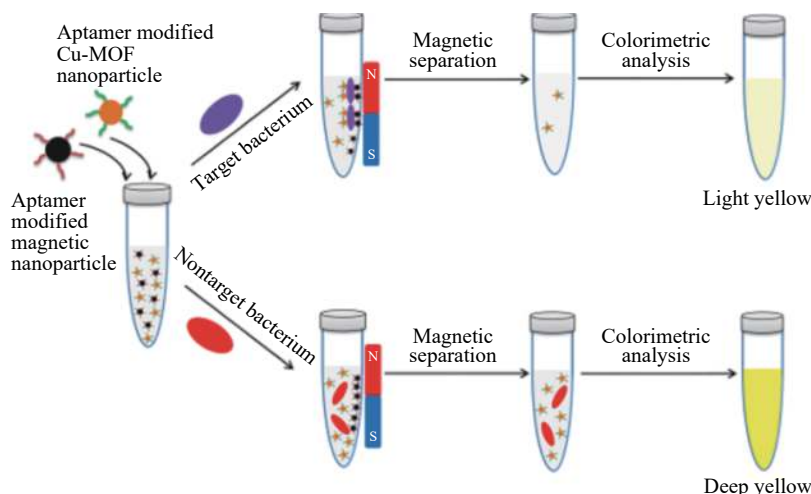


图6 比色法检测目标细菌的示意图

Fig.6 Schematic illustration of colorimetric detection of target bacteria

2.7 在重金属分析中的应用

重金属是指比重大于 5 的金属^[46],是一种对生物和环境具有严重影响的污染物。重金属通过食物链的富集放大作用最终会进入人体,对人体产生极大的危害,如神经系统受到损伤和致癌等。目前,检测分析重金属的方法都需要大型的仪器设备,具有检测成本较高和操作复杂等缺点,而利用金属有机框架进行检测则具有简便、经济和灵敏等优点,可用于快速检测重金属。

XU 等^[47]采用一步自组装法将酸性 ACP 和 Hemin 装入多功能锌基有机框架合成多功能传感元件 (ACP/Hemin@Zn-MOF),并以此制备一种高性能传感器,该传感器具有荧光特性、过氧化物酶活性和识别特异性。可以实现对有毒无机砷的高灵敏度和高选择性的检测,检出限为 $1.05 \mu\text{g/L}$,线性范围为 $3.33 \sim 300 \mu\text{g/L}$,成功应用于水稻中无机砷含量的检测。

LI 等^[48]构建了一种无贵金属有机框架(ZIF-8/GO)作为探针,在银离子的存在下,可触发其较强的过氧化物酶活性,将显色底物 TMB 转化为肉眼可见的蓝色,机理如图 7 所示。基于此可用于水和血清样品中高选择性和高灵敏度的银离子比色检测,检出限为 1.43 nmol/L ,线性范围为 $2 \sim 5 \text{ nmol/L}$ 。ZIF-8/GO 探针具有成本低、操作方便、灵敏度和选择性好等优点,使其成为工业上经济友好的检测银离子的一种方法,弥补了贵金属纳米酶高成本的缺点,扩大

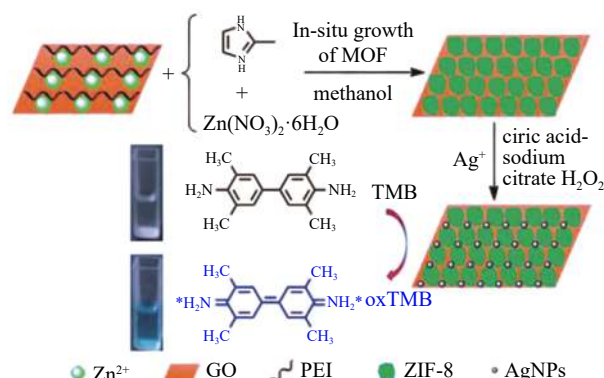


图7 ZIF-8/GO 合成及其比色检测银离子的机理示意图

Fig.7 Schematic diagram of the synthesis of ZIF-8/GO and its colorimetric detection of silver ions

了金属有机框架在工业上的应用。

2.8 在其它生化活性成分分析中的应用

多巴胺(Dopamine)作为一种神经递质,若在人体内积累过多,可极大消耗体内的能量,由此,可引起神经功能障碍甚至会导致婴幼儿早夭。另一方面,多巴胺的缺乏可以使人体失去注意力以及对肌肉的控制。因此,多巴胺的定量检测在抑郁症、精神分裂症、帕金森病等神经系统疾病的临床诊断中至关重要^[49]。

WANG 等^[50]利用水热法合成了一种含铜的金属有机框架作为模拟酶(Cu(PDA)(DMF)),其由

1,10-菲罗啉-2,9-二羧酸(H_2PDA)和 Cu^{2+} 离子构成,表现出较高的过氧化物酶催化活性,并可以催化无色底物 TMB 与过氧化氢反应生成蓝色产物。然而,在多巴胺存在的情况下, $Cu(PDA)(DMF)$ 的过氧化物酶活性可被明显抑制,机理如图 8 所示。基于这一现象,建立了一种具有良好选择性和高灵敏度的多巴胺比色检测法,线性范围为 $10\sim 100\ \mu\text{mol/L}$ 。该研究成果将 $Cu(PDA)(DMF)$ 用于检测人类尿液和药物样品中的多巴胺,并表现出良好的稳定性和强劲的催化活性。

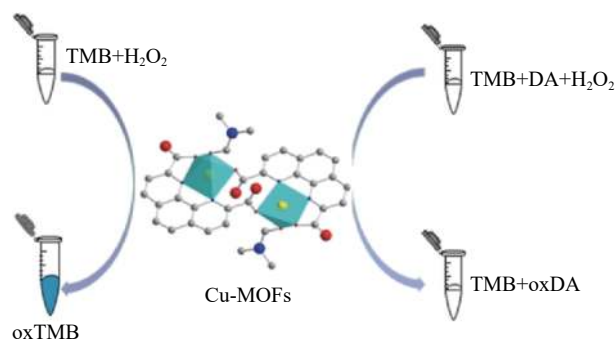


图 8 $[Cu(PDA)(DMF)]$ 过氧化物酶比色检测 DA 的机理示意图

Fig.8 Schematic illustration of peroxidase-like activity of $[Cu(PDA)(DMF)]$ and its application for colorimetric DA detection

次黄嘌呤(Hypoxanthine)是一种重要的生物碱,其主要由三磷酸腺苷在酶的降解作用下产生,可用于评估水产品早期的新鲜度^[51]。HU 等^[52]采用自下而上的方法,制备了氨基功能化的二维金属有机框架纳米薄片($NH_2-Cu-MOF$),研究表明,该纳米薄片既有较强的过氧化物酶活性又有优良的荧光性能。基于此,建立了一种检测次黄嘌呤的生物传感器,次黄嘌呤的检出限为 $3.93\ \mu\text{mol/L}$,线性范围为 $10\sim 2000\ \mu\text{mol/L}$ 。该生物传感器已应用于鱼体中次黄嘌呤的检测,并取得了满意的成果,为食品安全分析提供了有力的检测方法。

3 结论

该文总结了近年来金属有机框架作为模拟酶在生物化学分析中的研究进展。利用金属有机框架作为模拟酶对生化物质进行检测具有简便、灵敏、准确和稳定等优点,弥补了天然酶固有的缺陷。尽管如此,金属有机框架作为模拟酶的应用和发展仍面临诸多挑战:a.金属有机框架作为模拟酶的种类需要增加。目前,金属有机框架大多作为过氧化物模拟酶和氧化模拟酶在生化分析中进行应用,而有些纳米酶已被研究出可作为超氧化物歧化模拟酶或过氧化氢模拟酶进行应用,因此,金属有机框架可进一步被研究出具有其他模拟酶活性。b.在生化分析中,金属有机框架模拟酶的应用具有局限性,需扩大其应用范围。例如,在糖类的检测中,金属有机框架大多作为过氧化物模拟酶对葡萄糖进行检测,很少检测其他糖类。

因此,可以研发新型金属有机框架作为模拟酶对其他糖类或物质进行高效快速检测,扩大金属有机框架作为模拟酶在生化分析中的应用。c.金属框架模拟酶与其他检测法进行联用。金属框架作为模拟酶在生化分析中应用时,常使用比色法,有时会造成数据不准确,检测不灵敏等现象。而电化学检测方法可以灵敏的检测生化反应中电子的移动,并以电信号输出,可以很好地分析体系中的反应原理和待测物的含量。因此,可以拓展金属有机框架模拟酶与电化学检测法进行联用,建立更加灵敏、准确和快速的检测方法。综上所述,金属有机框架作为模拟酶在生化分析中具有较大的研究空间和广阔的应用价值,将为生化检测提供一种新方法。

参考文献

- [1] PACHAPUR P K, MARTÍNEZ A D L, PULICHARLA R, et al. In tools, techniques and protocols for monitoring environmental contaminants[M]. Elsevier, 2019: 189-325.
- [2] ZHAO S, DUAN H, YANG Y, et al. Fenozyme protects the integrity of the blood-brain barrier against experimental cerebral malaria[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(12): 8887-8895.
- [3] KURBANOGU S, ERKMEN C, USLU B. Frontiers in electrochemical enzyme based biosensors for food and drug analysis[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 124: 115809.
- [4] ZHONG X, XIA H, HUANG W, et al. Biomimetic metal-organic frameworks mediated hybrid multi-enzyme mimic for tandem catalysis[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 381: 122758.
- [5] YAKUBU S, XIAO J, GU J, et al. A competitive electrochemical immunosensor based on bimetallic nanoparticle decorated nano-flower-like MnO_2 for enhanced peroxidase-like activity and sensitive detection of tetrabromobisphenol A[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 325: 128909.
- [6] OTHMAN A M, WOLLENBERGER U. Amperometric biosensor based on coupling aminated laccase to functionalized carbon nanotubes for phenolics detection[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 153: 855-864.
- [7] AMOURIZI F, DASHTIAN K, GHAEDI M, et al. Colorimetric determination of F^- , Br^- and I^- ions by ehrlich's bio-reagent oxidation over enzyme mimic like gold nanoparticles: Peroxidase-like activity and multivariate optimization[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2020, 226: 117606.
- [8] LIU G X, LIU H Y, XU H X, et al. Enhanced peroxidase-like activity of Fe_3O_4 -sodium lignosulfonate loaded copper peroxide composites for colorimetric detection of H_2O_2 and glutathione[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2020, 239: 118544.
- [9] WANG J N, BAO M Y, WEI T X, et al. Bimetallic metal-organic framework for enzyme immobilization by biomimetic mineralization: Constructing a mimic enzyme and simultaneously immobilizing natural enzymes[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2020, 1098: 148-154.
- [10] SONG Y, CHO D, VENKATESWARLU S, et al. Systematic study on preparation of copper nanoparticle embedded porous car-

- bon bycarbonization of metal-organic framework for enzymatic glucosesensor[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(17): 10592–10600.
- [11] WANG J, YANG X, WEI T, et al. Fe-porphyrin-based covalent organic framework as a novel peroxidase mimic for a one-pot glucose colorimetric assay[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2018, 1(2): 382–388.
- [12] KUSTOV L M, ISAEVA V I, PFECH J, et al. Metal-organic frameworks as materials for applications in sensors[J]. *Mendeleev Communications*, 2019, 29(4): 361–368.
- [13] ZHAO H, XING Z, SU S, et al. Recent advances in metal organic frame photocatalysts for environment and energy applications [J]. *Materials Today*, 2020, 21: 100821.
- [14] DONG W, YANG L, HUANG Y. Glycine post-synthetic modification of MIL-53 (Fe) metal-organic framework with enhanced and stable peroxidase-like activity for sensitive glucose biosensing[J]. *Talanta*, 2017, 167: 359–366.
- [15] ZANGO Z U, BAKAR N H H A, SAMBUDI N S, et al. Adsorption of chrysene in aqueous solution onto MIL-88 (Fe) and NH₂-MIL-88 (Fe) metal-organic frameworks: Kinetics, isotherms, thermodynamics and docking simulation studies[J]. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2020, 8(2): 103544.
- [16] XING Y, SI H, SUN D, et al. Magnetic Fe₃O₄@NH₂-MIL-101 (Fe) nanocomposites with peroxidase-like activity for colorimetric detection of glucose[J]. *Microchemical Journal*, 2020, 156: 104929.
- [17] ZHAO B, LONG X, WANG H, et al. Polyamide thin film nanocomposite membrane containing polydopamine modified ZIF-8 for nanofiltration[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2021, 612: 125971.
- [18] YUE F, HU A, LU X, et al. Mild-temperature hydrogenation of carbonyls over Co-ZIF-9 derived Co-ZIF-x nanoparticle catalyst [J]. *Molecular Catalysis*, 2020, 495: 111149.
- [19] XU X, GAO X, JI D, et al. Detection of phenylketonuria markers using a ZIF-67 encapsulated PtPd alloy nanoparticle (Pt-Pd@ZIF-67)-based disposable electrochemical microsensor[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(23): 20734–20742.
- [20] ZOU F, YU R, LI R, et al. Microwave-assisted synthesis of HKUST-1 and functionalized HKUST-1-@H₃PW₁₂O₄₀: Selective adsorption of heavy metal ions in water analyzed with synchrotron radiation[J]. *Chem Phys Chem*, 2013, 14(12): 2825–2832.
- [21] CHEN M, CEN H, GUO C, et al. Preparation of Cu-MOFs and its corrosion inhibition effect for carbon steel in hydrochloric acid solution[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2020, 31: 114328.
- [22] LI D, ZHANG S, FENG X, et al. A novel peroxidase mimetic Co-MOF enhanced luminol chemiluminescence and its application in glucose sensing[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, 296: 126631.
- [23] WAN Y, WAN J, MA Y, et al. Sustainable synthesis of modulated Fe-MOFs with enhanced catalyst performance for persulfate to degrade organic pollutants[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 701: 134806.
- [24] TAO X, CONG W, HUANG L, et al. CeO₂ photocatalysts derived from Ce-MOFs synthesized with DBD plasma method for methyl orange degradation[J]. *Journal of Alloys and Compounds*, 2019, 805: 1060–1070.
- [25] SHU Y, CHEN J, XU Z, et al. Nickel metal-organic framework nanosheet/hemin composite as biomimetic peroxidase for electrocatalytic reduction of H₂O₂[J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2019, 845: 137–143.
- [26] XU W, JIAO L, YAN H, et al. Glucose oxidase-integrated metal-organic framework hybrids as biomimetic cascade nanozymes for ultrasensitive glucose biosensing[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(25): 22096–22101.
- [27] CHENG X, ZHENG Z, ZHOU X, et al. Metal-organic framework as a compartmentalized integrated nanozyme reactor to enable high-performance cascade reactions for glucose detection[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2020, 8(48): 17783–17790.
- [28] CHEN H, QIU Q, SHARIF S, et al. Solution-phase synthesis of platinum nanoparticle-decorated metal-organic framework hybrid nanomaterials as biomimetic nanoenzymes for biosensing applications[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(28): 24108–24115.
- [29] ZHENG W, SHEN D, PAN Y, et al. Enhancing the peroxidase-like activity of ficin by rational blocking thiol groups for colorimetric detection of biothiols[J]. *Talanta*, 2019, 204: 833–839.
- [30] ZHENG W, LIU J, YI D, et al. Ficin encapsulated in mesoporous metal-organic frameworks with enhanced peroxidase-like activity and colorimetric detection of glucose[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2020, 233: 118195.
- [31] AKRAM A, MAJDINASAB M, ABBAS G, et al. Development of a fluorescence immunoassay based on X-Ti-Zn nanocomposite for the detection of MUC1 biomarker[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 320: 128413.
- [32] WANG Z, JIANG X, YUAN R, et al. N-(aminobutyl)-N-(ethylisoluminol) functionalized Fe-based metal-organic frameworks with intrinsic mimic peroxidase activity for sensitive electrochemiluminescence mucin1 determination[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, 121: 250–256.
- [33] KAL-KOSHVANDI A T. Recent advances in optical biosensors for the detection of cancer biomarker α -fetoprotein (AFP) [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 128: 115920.
- [34] ZHANG L, FAN C, LIU M, et al. Biomimerized gold-Hemin@MOF composites with peroxidase-like and gold catalysis activities: a high-throughput colorimetric immunoassay for alpha-fetoprotein in blood by ELISA and gold-catalytic silver staining[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 266: 543–552.
- [35] WU Y, MA Y, XU G, et al. Metal-organic framework coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles with peroxidase-like activity for colorimetric sensing of cholesterol[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 249: 195–202.
- [36] HASSANZADEH J, KHATAEE A, ESKANDARI H. Encapsulated cholesterol oxidase in metal-organic framework and biomimetic Ag nanocluster decorated MoS₂ nanosheets for sensitive detection of cholesterol[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 259: 402–410.

- [37] ZHENG H Q, LIU C Y, ZENG X Y, et al. MOF-808: A metal-organic framework with intrinsic peroxidase-like catalytic activity at neutral pH for colorimetric biosensing[J]. *Inorganic Chemistry*, 2018, 57(15): 9096–9104.
- [38] LUCIEN Bettendorff. Present knowledge in nutrition (eleventh edition)[M]. Academic Press, 2020: 121–142.
- [39] TAN H, LI Q, ZHOU Z, et al. A sensitive fluorescent assay for thiamine based on metal-organic frameworks with intrinsic peroxidase-like activity[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2015, 856: 90–95.
- [40] KHAN M A, JIN S O, LEE S H, et al. Spectrofluorimetric determination of vitamin B1 using horseradish peroxidase as catalyst in the presence of hydrogen peroxide[J]. *Luminescence*, 2009, 24(2): 73–78.
- [41] QIN L, WANG X Y, LIU Y F, et al. 2D metal organic framework nanozyme sensor arrays for probing phosphates and their enzymatic hydrolysis[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(16): 9983–9989.
- [42] WANG C, GAO J, CAO Y, et al. Colorimetric logic gate for alkaline phosphatase based on copper (II)-based metal-organic frameworks with peroxidase-like activity[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2018, 1004: 74–81.
- [43] ZHU W, ZHOU S, CHU W. Comparative proteomic analysis of sensitive and multi-drug resistant *Aeromonas hydrophila* isolated from diseased fish[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 139: 103930.
- [44] XU D, GE K, CHEN Y, et al. Cobalt-Iron mixed-metal-organic framework (Co₃Fe-MMOF) as peroxidase mimic for highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detection of *Aeromonas hydrophila*[J]. *Microchemical Journal*, 2020, 154: 104591.
- [45] WANG S Q, DENG W F, YANG L, et al. Copper-based metal-organic framework nanoparticles with peroxidase-like activity for sensitive colorimetric detection of *Staphylococcus aureus*[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(29): 24440–24445.
- [46] SAWAN S, MAALOUF R, ERRACHID A, et al. Metal and metal oxide nanoparticles in the voltammetric detection of heavy metals: A review[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 131: 116014.
- [47] XU X, LUO Z, YE K, et al. One-pot construction of acid phosphatase and hemin loaded multifunctional metal-organic framework nanosheets for ratiometric fluorescent arsenate sensing[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020: 124407.
- [48] LI C R, HAI J, FAN L, et al. Amplified colorimetric detection of Ag⁺ based on Ag⁺-triggered peroxidase-like catalytic activity of ZIF-8/GO nanosheets[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, 284: 213–219.
- [49] KUMAR A, KUMARI A, MUKHERJEE P, et al. A design of fluorescence-based sensor for the detection of dopamine via FRET as well as live cell imaging[J]. *Microchemical Journal*, 2020, 159: 105590.
- [50] WANG J, HU Y, ZHOU Q, et al. Peroxidase-like activity of metal-organic framework [Cu(PDA)(DMF)] and its application for colorimetric detection of dopamine[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(47): 44466–44473.
- [51] CHEN J, LU Y, YAN F, et al. A fluorescent biosensor based on catalytic activity of platinum nanoparticles for freshness evaluation of aquatic products[J]. *Food Chemistry*, 2020, 310: 125922.
- [52] HU S, YAN J, HUANG X, et al. A sensing platform for hypoxanthine detection based on amino-functionalized metal organic framework nanosheet with peroxidase mimetic and fluorescence properties[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 267: 312–319.