

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2025-048

非生物元件增强的合成生物杂合体系研究进展

黄瑜晴¹, 吴涵¹, 李晓彬¹, 刘君禹¹, 马少华^{1,2}, 戈钧^{2,3}, 邢新会^{1,2,3}, 张灿阳^{1,2}

(¹ 清华大学深圳国际研究生院生物医药与健康工程研究院, 广东 深圳 518005; ² 工业生物催化教育部重点实验室(清华大学), 北京 100084; ³ 清华大学化学工程系, 北京 100084)

摘要: 利用人工非生物元件对生命体进行设计与改造是合成生物学的一大机遇。开发非生物元件-生物元件合成生物杂合体系, 可以突破天然生化反应的局限, 实现生物元件与非生物元件的协同增效和功能超越, 在生物制造和生物医药新应用领域前景广阔, 已成为合成生物学研究中备受关注的方向。然而, 相比于类型繁多和功能丰富的非生物元件, 现有杂合体系的功能还较为单一。针对这一问题, 本文系统综述了近年来非生物元件-生物元件合成生物杂合体系的研究进展, 依据体系类型进行分类总结, 通过对典型研究的深入分析, 在归纳其功能实现途径的基础上, 进一步揭示了现有体系在功能扩展和机制解析方面的局限性, 并展望了该领域在多平台联用、工程化设计和精准调控等方面的发展前景。

关键词: 非生物元件; 合成生物杂合体系; 协同增效; 生物制造; 生物医药

中图分类号: Q81 文献标志码: A

Recent advancements in non-biological component-augmented synthetic bio-hybrid systems

HUANG Yuqing¹, WU Han¹, LI Xiaobin¹, LIU Junyu¹, MA Shaohua^{1,2}, GE Jun^{2,3},
XING Xinhui^{1,2,3}, ZHANG Canary^{1,2}

(¹Institute of Biopharmaceutical and Health Engineering, Tsinghua Shenzhen International Graduate School, Shenzhen 518005, Guangdong, China; ²Key Laboratory of Industrial Biocatalysis, Ministry of Education, Tsinghua University, Beijing 100084, China; ³Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: The integration of non-biological components into living systems represents a pivotal advance in synthetic biology. This approach facilitates the creation of synthetic bio-hybrid systems effectively overcoming inherent limitations of natural biological systems. By leveraging the synergistic enhancement and superior functionalities derived from both biological and non-biological constituents, these hybrid systems exhibit immense potential across diverse applications, including bio-manufacturing, precise diagnostics, and biomedicine, establishing them as a cutting-edge frontier. However, despite the vast functional diversity of non-biological components, current bio-hybrid systems

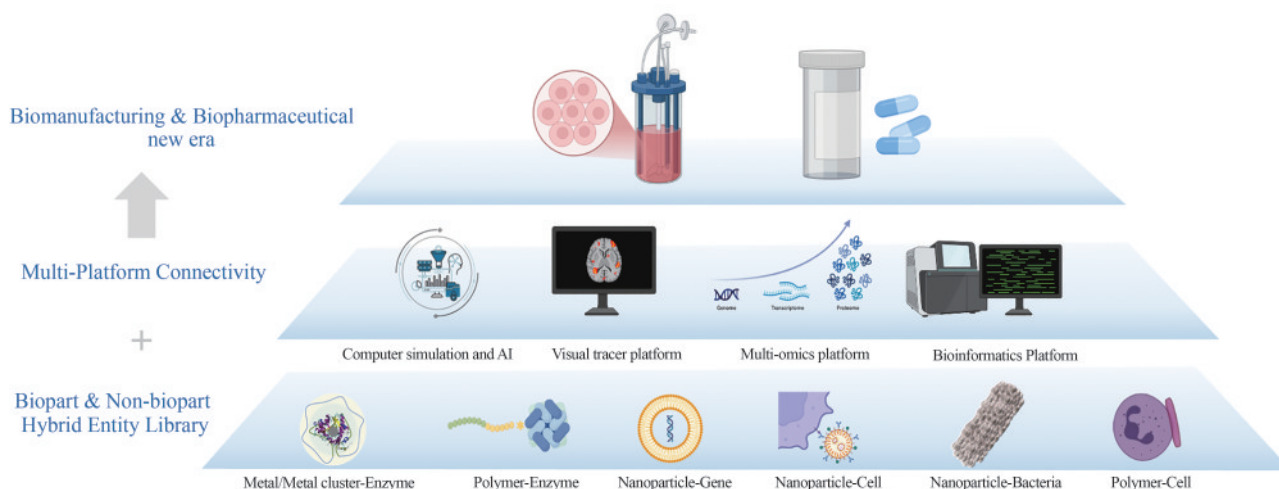
收稿日期: 2025-05-23 修回日期: 2025-07-13

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFA0913600, 2023YFA0913602)

引用本文: 黄瑜晴, 吴涵, 李晓彬, 刘君禹, 马少华, 戈钧, 邢新会, 张灿阳. 非生物元件增强的合成生物杂合体系研究进展[J]. 合成生物学, 2025, 6(4): 764-788

Citation: HUANG Yuqing, WU Han, LI Xiaobin, LIU Junyu, MA Shaohua, GE Jun, XING Xinhui, ZHANG Canary. Recent advancements in non-biological component-augmented synthetic bio-hybrid systems[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(4): 764-788

often present functional singularity, and their underlying synergistic mechanisms remain insufficiently elucidated. These limitations hinder their broader adoption and sophisticated applications. To address these challenges, this review systematically summarizes recent advancements in non-biological component-enhanced synthetic bio-hybrid systems. We categorize these systems based on the nature of the non-biological components (*e.g.*, nanomaterials, polymers, semiconductors) and their integration strategies with diverse biological entities (*e.g.*, enzymes, nucleic acids, cells). Through in-depth analysis of representative studies, we elucidate construction methodologies, functional realization pathways, and performance characteristics across various hybrid configurations. A central focus is to critically identify existing limitations, particularly concerning functional modularity, fine-tuned control, and the comprehensive elucidation of complex underlying mechanisms. We also explore strategies to overcome these challenges, emphasizing rational design and advanced characterization. Looking ahead, we present a forward-looking perspective on the future trajectory of this burgeoning field. Key areas for advancement include multi-platform integration, combining various non-biological components with multiple biological parts for highly sophisticated systems. Furthermore, we highlight the importance of advanced engineering design and high-throughput screening to accelerate discovery and optimization. The refinement of precise spatiotemporal regulation is crucial for controlling complex assemblies. Moreover, the integration of artificial intelligence and machine learning for rational design promises to revolutionize development. This review aims to serve as a valuable resource, providing critical insights and inspiring further research into the design, construction, and application of non-biological component-enhanced synthetic bio-hybrid systems, therefore paving the way for groundbreaking innovations in healthcare and biotechnology.



Keywords: non-biopart; synthetic biological hybrid systems; synergistic enhancement; biomanufacturing; biopharmaceutics

合成生物学是引领生物制造领域发展的颠覆性技术，已成为国际科学前沿研究和战略性新兴产业的竞争焦点。开发非生物元件与合成生物杂合体系，实现生物制造、生物医药新应用是合成生物学研究的前沿。生物制造通常依赖经过改造或工程化的生物系统来合成复杂分子。与传统化

学方法相比，生物制造具有诸多优势：其原料可再生，且天然酶的催化效率通常优于一般化学催化剂，成本较低，合成生物技术通用性强，对生物制造的高效标准化发展具有重要意义^[1-3]。但天然酶的催化效率受到催化反应和代谢途径的限制，使得天然酶的应用领域有极大的局限性。通过设

计和制备自然生命体系中未曾存在的多尺度化学元素,我们能创造出具有丰富和可调整的物理化学特性及功能的非生物元件,为合成生物体系效能增强提供了新机遇^[4]。开发非生物元件-合成生物杂合体系,有望突破天然生化反应的局限性,增强甚至赋予合成生物体系全新功能,开辟“从无到有、从有到优”的新路径。近年来,已有研究者利用金属/金属簇对酶进行固定化,或利用聚合物对酶进行改性,在提高酶稳定性的同时,极大地提升了酶的催化效率^[5-6]。非生物元件-生物元件合成生物杂合体系在生物制造新应用方面表现出广阔的研究及应用前景。在生物医药领域,基于生物元件的治疗方法,如酶、基因和细胞,提供了与传统药物和手术治疗不同的优势。这类方法能够直接影响和调节人体内部的自然生理过程,如细胞信号传递、生物活性物质的产生及运输、对代谢路径的精细控制。这种方法的特点在于其与生物体内部过程的直接互动,实现对疾病更加精确和有针对性的治疗^[7-8]。然而,生物元件在复杂生理及疾病环境中稳定性有限,且其功能受天然代谢途径所限。在患者机体代谢紊乱的背景下,单纯依赖生物元件进行健康管理的效果亦十分有限^[9]。针对此类问题,已有研究者利用人工非生物元件(纳米颗粒、脂质体、聚合物等)对生物体系进行改造,构建非生物元件-生物元件合成生物杂合体系^[10-12],增强生物元件的体内稳定性、靶向性、生物利用率等性能,实现非生物元件和生物元件的协同增效。

尽管已有大量关于非生物元件-生物元件合成生物杂合体系的构建和研究的相关报道,但相比于类型和功能丰富的非生物元件,现有杂合体系的功能还较为单一。在未来发展中,杂合体系的功能和应用场景的扩展是其在生物制造和生物医药新应用方面的必然趋势^[13-14]。因此,亟需对现有相关成果进行系统归纳总结,明确现有研究的局限性,为该领域未来发展指明方向。本文对非生物元件和生物元件组成的杂合体系进行了系统的分类与总结,并深入分析现有的典型研究,总结了该领域目前的局限性。同时,文章也展望了未来发展的广阔前景,特别是在构建非生物元件库、实现杂合体系的理性设计以及多平台联动方面的

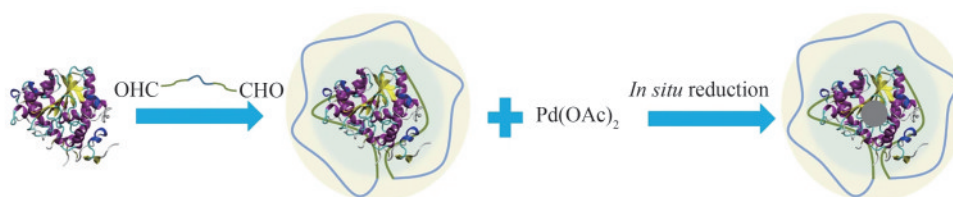
潜力,为非生物元件-生物元件合成生物杂合体系的未来发展方向提供参考。

1 现有非生物元件-生物元件合成生物杂合体系

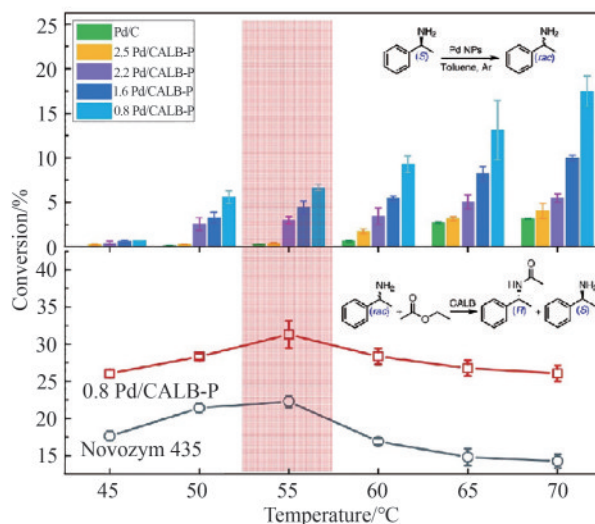
1.1 蛋白质-非生物元件杂合体系

1.1.1 蛋白质-金属杂合体系

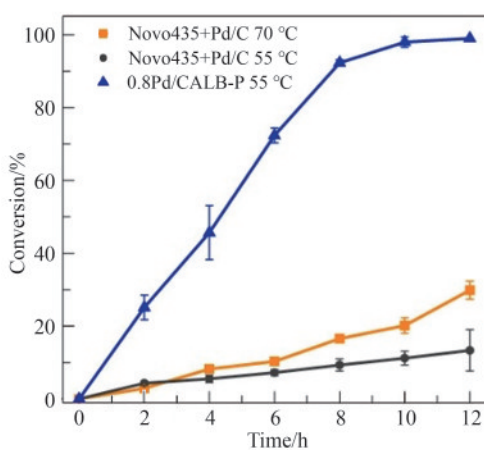
蛋白质是生命的物质基础,在生物体内起到重要的作用,不仅是细胞结构的重要组成部分,亦是各种生命活动的催化剂。特别是天然蛋白酶,因其对反应的高选择性、活性以及环境友好等特点被应用于催化领域^[15-18]。但由于天然蛋白酶对反应及底物可选择范围较为有限,且天然蛋白酶的结构极易受损进而无法进行高效催化,所以对蛋白酶进行改性来实现其性能提升迫在眉睫。许多研究都表明通过对酶进行表面修饰可以有效地调节其天然活性,从而实现性能提升甚至功能超越。金属,由于其d轨道未被填满,性质较为活泼,当其作为催化剂时,表面易吸附反应物,利于形成中间体“活性化合物”,具有较高的催化活性^[19],同时还具有耐高温、抗氧化、耐腐蚀等综合优良特性。将金属与酶结合起来,使其在保持酶的高效性的同时,兼具金属的一系列优良性能^[17],使酶即使在不适宜的环境下也可以进行高效催化,从而提升酶的催化效率,实现功能超越,是非常具有应用价值的。在细胞环境外,酶与金属偶联时常遇到活性与稳定性显著下降的问题。这主要是由于在自然的细胞环境中,酶受到精细的调控与保护,能够保持高效的催化能力。然而,一旦转移到非生物环境,酶会因为失去三维结构,导致活性降低。此外,寻找合适的位点将酶与金属结合也是一项挑战。针对上述问题,戈钧等^[5]利用酶-聚合物的限域结构原位生长金属亚纳米颗粒,构建了酶-金属复合催化剂[图1(a)],在非生物环境体系中实现高效催化。脂肪酶-钯亚纳米团簇复合催化剂不仅保持了脂肪酶的高活性[图1(b)],同时在Pd亚纳米团簇催化外消旋化过程中表现出高活性,在酶促反应相对较低的温度下,比商业化钯/碳催化剂活性高近50倍[图1(c)]。同时该



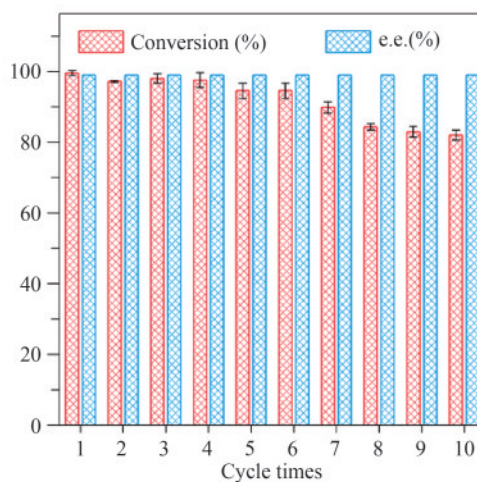
(a) 利用蛋白质-聚合物纳米复合物合成Pd/CALB-P的流程示意图
(a) The synthesis of Pd/CALB-P via in protein-polymer nanocomplexes



(b) 不同粒径和不同温度下xPd/CALB-P催化效率
(b) Catalytic efficiency of xPd/CALB-P at different particle sizes and temperatures



(c) 复合体与市售Pd催化剂催化效率
(c) The catalytic efficiency of complexes and commercially available Pd catalysts



(d) 10次循环中催化剂的转化率与对映体过量值
(d) Conversions and e.e. values in ten cycles of the reaction using the catalyst

图1 在蛋白质-聚合物中合成的酶-金属纳米杂化物^[5]

Fig. 1 Enzyme-metal nano hybrids synthesized in protein-polymer^[5]

杂化体系表现出良好的可循环性，在经过十次催化循环后依旧保持着较高的催化效率 [图1(d)]。

1.1.2 蛋白质-聚合物杂化体系

除了在天然蛋白酶上引入金属/金属簇的方式

外，还可以通过将功能性聚合物与蛋白酶结合来实现酶的改性。李健团队利用无细胞蛋白合成等技术实现了蛋白质-高分子聚合物的复合物可控制备，通过在蛋白质特定位点上耦合聚合物，可最

大程度地保护目标蛋白(酶)的催化功能,实现了催化材料“即插即用”的功能可调控^[6, 20]。在此基础上,李健等进一步拓展了酶-聚合物复合物的应用场景,制备了基于酶-聚合物的Pickering乳液(图2),这些复合物在乳液界面上既起到稳定作用,也起到催化作用,显著克服了传统方法制备酶-聚合物时所存在的偶联位点非特异性和不可控性等局限,可有效保护酶活性,提升界面生物催化效率。同时,为避免多个级联酶的体内表达纯化,在Pickering乳液中利用无细胞蛋白合成体系以构建级联生物催化。研究人员选取苯甲醛裂解酶为骨架蛋白,在其2号氨基酸位点上定点引入非天然氨基酸为诱发位点与聚苯乙烯进行耦合,制备出不同的酶-聚合物的复合物。将无细胞蛋白表达体系引入乳液水相后发现体系可对不同酶进行快速表达,这些酶无需纯化,即可原位与乳液界面上的苯甲醛裂解酶进行级联催化,与单相反应相比,乳液体系中的生物转化效率显著提高,在基于乳液的生物转化中,最终产物产率增加了5倍以上,实现了目标产物的高效合成。除了对催化效率的提升外,功能性聚合物-酶的体系还可应用于活细胞表面的原位检测。2025年, Yang等^[21]报道了一个小的配体参与Pickering液滴界面作为一种全新的策略,可有效调节金属催化剂的反应选择性。研究发现,小配体(如极性芳烃)可以

设计组装在Pickering液滴界面的Pt催化剂的表面结构。这种界面系统显示出显著增强的对乙烯基苯胺选择性,将催化效率从8.7%提高到94.2%,并且在硝基苯乙烯加氢中具有未还原的转化率。该工作提供了一种创新策略来调节金属催化剂的表面结构,为调节催化选择性开辟了新的场景。2021年, Qiao等^[22]合成了聚(苯乙烯-马来酸酐-丙烯酸-刀豆球蛋白A),并将其负载唾液酸酶和肌红蛋白后构建pH调节型酶纳米反应器。纳米反应器表现出可控的生物催化诱导级联反应,并可应用于在活细胞表面上的唾液酸原位检测。这种由酶纳米反应器控制的pH诱导型催化效率控制为刺激响应催化系统提供了一个潜在的平台,也为细胞表面生物分子的原位分析提供了一种新的方法。

1.1.3 蛋白质-小分子杂合体系

除了在催化领域的广泛应用,蛋白质与纳米颗粒结合在食品和医学领域具有重要意义。蛋白质作为生物元件能提高非生物元件纳米颗粒的生物相容性、靶向性以及功能多样化,可应用于药物传递和治疗^[23]。例如,张灿阳团队^[24]将生物元件蛋白质与化学药物结合,构建了一种胞内递送系统,该系统能够靶向体内中性粒细胞并诱导其凋亡。pH响应性蛋白质(BSA)通过胺键(hyd)结合纳米颗粒与抗肿瘤药物(DOX)[图3(a)],所形成纳米颗粒DOX-hyd-BSA的直径约为130 nm

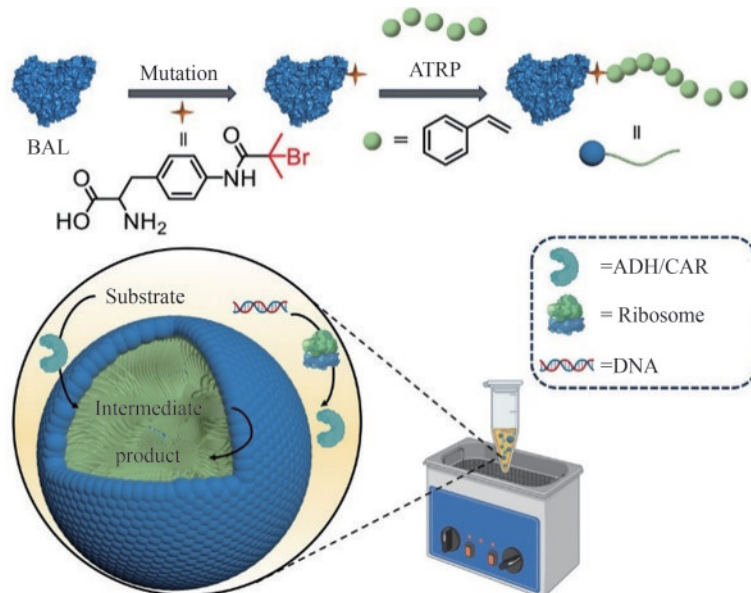
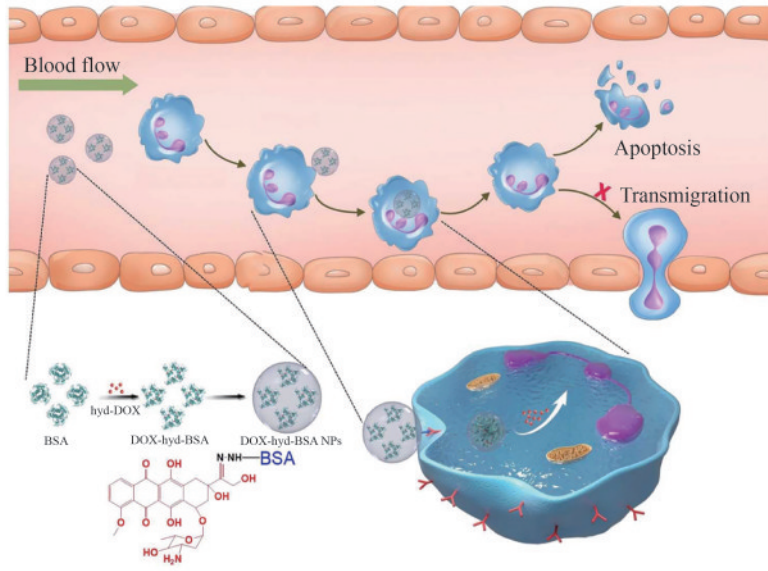
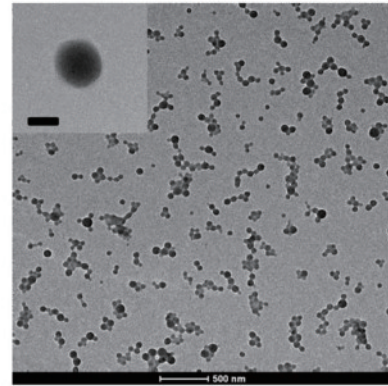


图2 基于酶-聚合物缀合物的Pickering乳液用于催化级联反应^[6]

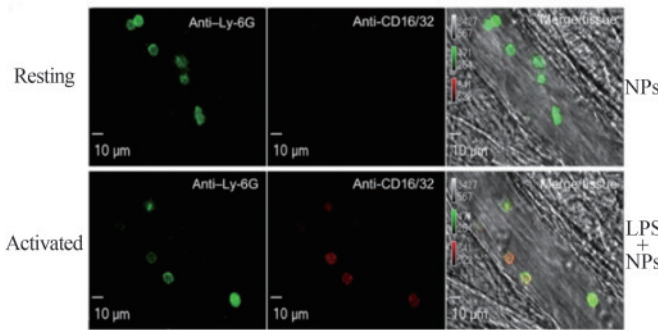
Fig. 2 Pickering emulsions based on enzyme-polymer conjugates to catalyze cascade reactions^[6]



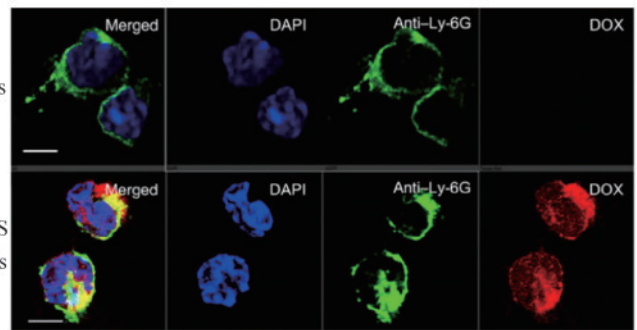
(a) 纳米颗粒(NP)靶向并诱导中性粒细胞凋亡治疗炎症
(a) NPs targeting neutrophils to induce their apoptosis for treatment of inflammatory diseases



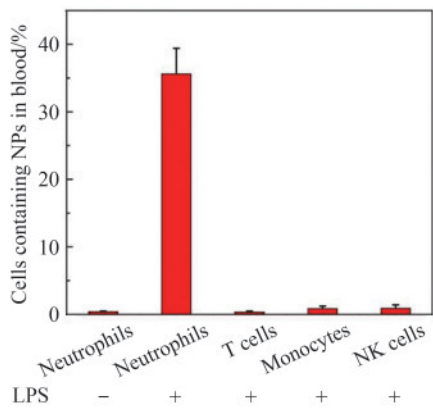
(b) DOX-hyd-BSA 纳米颗粒
(b) Morphology of DOX-hyd-BSA NPs



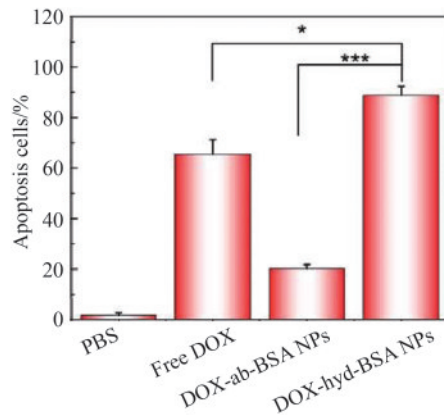
(c) 小鼠提睾肌小静脉的活体显微镜检查
(c) Intravital microscopy of mouse cremaster muscle venules



(d) 健康小鼠、LPS小鼠的血液中中性粒细胞的共聚焦激光扫描显微镜图像
(d) Confocal laser scanning microscopy (CLSM) images of blood neutrophils from healthy mice or LPS-challenged mice



(e) 血液白细胞对BSA NP的摄取
(e) Uptake of BSA NPs by blood leukocytes



(f) DOX制剂处理后HL-60细胞后凋亡细胞比例
(f) Percentage of apoptotic cells after HL-60 cells treated with various DOX formulations

图3 蛋白质-hyd-DOX 纳米颗粒杂合体诱导中性粒细胞凋亡^[24]

Fig. 3 BSA-hyd-DOX NPs targeting of neutrophils to induce their apoptosis^[24]

[图3(b)]。活化中性粒细胞通过Fc γ 受体选择性地摄取蛋白质纳米颗粒 [图3(c)~(e)], 中性粒细胞内的低pH (酸性环境) 导致DOX和BSA之间的酰胺键断裂并促进DOX的释放, 进而诱导中性粒细胞凋亡 [图3(f)]。DOX-hyd-BSA纳米颗粒显著提高了败血症小鼠的存活率, 有效防止了脑缺血/再灌注引起的脑损伤, 且不会抑制全身免疫功能。这种蛋白质-纳米颗粒杂合体以抗肿瘤药物为非生物元件, 以蛋白质为生物元件, 显著提高了抗肿瘤药物的生物相容性、药物的稳定性和促进细胞摄取, 并使得药物在中性粒细胞内释放, 该研究为治疗炎症性疾病提供了一种有效策略。

1.1.4 蛋白质-有机金属框架杂合体系

将蛋白质与非生物元件结合诚然会产生令人振奋的效果, 然而部分蛋白质在与非生物元件结合过程中会改变其原有结构, 导致其丧失其原有的功能, 因此并非所有的蛋白质都可以与非生物元件结合实现功能超越, 对于这部分蛋白质, 需要更保守的结合策略, 金属有机框架 (metal-organic framework, MOF), 作为由无机金属中心 (金属离子或金属簇) 与桥连的有机配体通过自组装相互连接, 形成的一类具有周期性网络结构的晶态多孔复合材料, 因其独特的空间结构与多结合位点受到广泛关注研究。由于其多孔性能与良好的生物相容性, 使其适合于酶的固定化, 因此研究人员开始利用金属有机框架与蛋白质结合, 实现其功能超越^[25-26]。Vaidya等^[26]使用表面活性剂 (十二烷基硫酸钠, SDS) 调节方法激活活性位点, 结果显示, 与游离脂肪酶相比, 脂肪酶活性提高了3倍。Nadar等^[27]通过与脯氨酸结合来增强脂肪酶活性, 然后在ZIF-8中共固定。实验证明与天然脂肪酶相比, 蛋白质-MOF的复合物酶活性提高了135%。而这种增强可归因于氨基酸保持酶活性构象的能力, 当存在脯氨酸时, 脂肪酶的游离和固定化形式的二级结构的相似性证明了这一点。2020年, Wessling团队^[28]通过界面结晶将葡萄糖氧化酶 (GOD) 原位生物矿化到MOF晶体 (ZIF-8) 中, 实现了功能性杂化聚合物与葡萄糖氧化酶的结合, 并将得到的复合物成功涂覆到了PES表面。涂覆的膜能够作为渗透期间转化底物的酶膜反应器。实验结果表明, 在渗透过程中, 当采用高进

料流速时, 酶活性可提高50%, 且涂层具有较好的稳定性, 酶的活性不会随着实验的进行而降低, 这对于酶催化的级联反应是极为有利的。此外在检测领域MOF与蛋白质的杂合体系也展现出了良好的性质。Xu等^[29]将葡萄糖氧化酶原位封装在氧敏感和发光的MOF中, 用于葡萄糖的比率传感。该复合材料不含额外指示剂, 检测低至1.4 $\mu\text{mol/L}$, 并延长了保质期和热稳定性。

除了上述材料之外, 两性离子聚合物作为一类极具潜力的非生物元件, 在构建高性能蛋白质生物杂合体系中发挥着重要作用。这类聚合物通过修饰功能蛋白 (尤其是酶) 提升酶在复杂环境中的稳定性, 同时有效保留甚至优化其生物活性, 并显著降低免疫原性, 这对于生物医药等应用至关重要。同时, 一些药物和自然界中的功能蛋白结合能创新性地形成功能性递送杂合体系。例如, 利用贻贝蛋白的独特黏附和自组装特性, 可实现对姜黄素等疏水性活性物质的有效组装与递送, 为药物输送提供了新颖策略^[30]。这些研究共同拓展了蛋白质生物杂合体系的设计理念与应用边界。

蛋白-非生物元件杂合体系不仅极大地提升了催化效率与药物递送效率, 在其他的应用场景也产生了令人惊奇的效果。Palomo团队^[31]通过将金属Cu与脂肪酶结合, 发现该复合物不仅对Fenton反应具有催化作用, 还可以在较低浓度下产生良好的细胞杀伤能力。此外, 研究人员发现蛋白质杂合体系还可以被用作电化学生物传感器。Tong等^[32]将辣根过氧化物酶 (HRP) 固定在经过修饰的石墨烯表面, 构建基于酶活性的生物传感器。该生物传感器对H₂O₂的检测具有高灵敏度, 宽线性检测范围和低检测限, 该生物传感器可以用于实时跟踪检测巨噬细胞释放的H₂O₂, 并展现出良好的电催化性能。通过将非生物元件与蛋白质结合成新的复合物, 不仅可以显著提升催化效率, 改善其在不适宜的条件下的催化性能, 还可以拓展生物学元件的应用场景, 实现蛋白质的功能加强与超越。

综上, 酶与功能性聚合物的结合, 可以在有效保持酶的催化活性的同时, 赋予酶从未具有的功能, 为拓展酶的应用场景提供了新的方法, 实现了酶的功能超越。将蛋白质与非生物学元件杂

合,可以提升蛋白质作为酶的催化效果,并使酶的应用场景不局限于生物环境下,极大地拓展了蛋白质的应用范围。更重要的是将蛋白质的功能拓展开来,将其应用于生物传感等领域,为生物学元件的推广应用提供了参考思路。然而,将蛋白质与非生物元件结合的杂合体系进一步应用于实际生活场景,还需解决其工业化过程中的效率低下与制备工艺不足等问题。从未来发展的战略高度来看,将非生物元件与生物元件深度结合,有望实现生物元件的协同增强与性能跃迁,并催生具备跨尺度、多功能特性的全新杂合体系。这一范式转变有望突破传统生物系统的固有限制,推动合成生物学在智能诊疗、环境响应、材料制造等多元场景中的深度拓展与变革性应用。

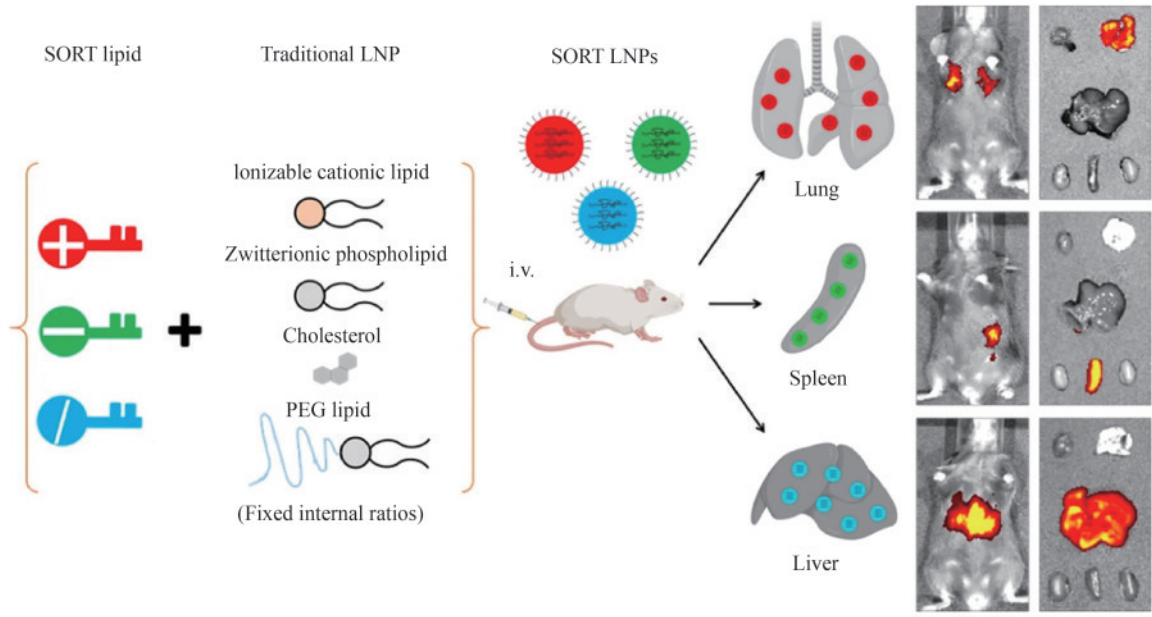
1.2 核酸的生物杂合体系

基因疗法如 CRISPR-Cas 基因编辑和基于 mRNA 靶向递送的治疗方法在有效治疗多种基因缺陷疾病方面具有巨大的潜力^[33-34]。但是由于基因极易受到细胞内复杂环境的影响而被降解,如何精准、稳定地将基因递送到靶向位点仍是一个极具挑战性的问题^[35-36]。

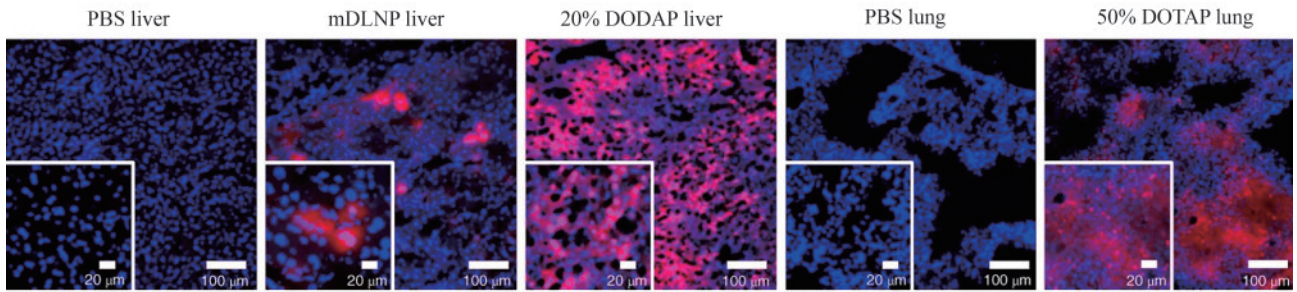
脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP) 是含有可电离脂质、磷脂、胆固醇和 PEG-脂质的多组分脂质系统,因其高生物相容性、低毒性和易于表面改性等特点,被认为是负载、保护和递送 mRNA 等基因的优良载体^[37]。所以许多研究人员将基因与脂质纳米颗粒结合起来,构建了纳米颗粒-基因的合成生物学体系^[38-42]。2020年,Cheng 等^[43] 在一项研究中合成了一种被称为选择性器官靶向 (selective organ targeting, SORT) 的靶向选择性分子,对多种类型的脂质纳米颗粒进行了系统的改造,通过添加辅助的 SORT 分子来实现不同器官的靶向递送 [图 4(a)]。经研究发现,添加 SORT 分子后,脂质体可以靶向到达不同器官 [图 4(b)],因此其作为载体递送 mRNA 的潜力是巨大的。实验数据表明,被递送的分泌蛋白 mRNA 可以在较低剂量下实现高水平表达,对于不同种类的分泌蛋白 mRNA 以及不同的递送脂质纳米颗粒依旧如此 [图 4(c)~(d)]。随着研究的

深入,研究团队发现 SORT 分子修饰后的脂质纳米颗粒不仅可兼容多种基因编辑 mRNA (mRNA、Cas9 mRNA/single guide RNA),还可以兼容递送 Cas9 核糖核蛋白复合物 [图 4(e)],且到达递送部位后可以实现靶向基因编辑同时不会出现脱靶编辑。同年,Marvin Krohn-Grimberghe 等^[41] 将环氧化物封端的脂质与低分子量多胺 (PEI 600) 通过迈克尔加成反应合成聚合物-脂质杂化纳米材料,将所得材料与 siRNA 和聚乙二醇 (PEG)-脂质纳米缀合物在高通量微流控混合室中组合,以通过阳离子聚合物材料和带负电荷的核酸之间的静电相互作用来配制纳米颗粒。通过在小鼠模型中使用这些纳米颗粒,研究人员观察到沉默 Sdf1 可以增强干细胞和祖细胞以及白细胞从骨髓的释放,而沉默 Mcp1 则抑制了这种释放。在心肌梗死模型中,通过 Mcp1 沉默减少的白细胞释放有助于改善心脏愈合和减轻心力衰竭。这些发现表明,纳米颗粒介导的 RNA 干扰在骨髓环境中具有潜在的治疗应用,可以用于调节造血过程和治疗相关疾病,如癌症、感染和心血管疾病。前文对 MOF 材料与蛋白质的杂合体系进行了总结,但 MOF 具有多孔、高比表面积、生物相容性较好等优点,不仅可以与蛋白质结合,还可以与基因结合,实现基因的稳定递送^[44]。Zhuang 等^[45] 通过将小干扰 RNA (siRNA) 装载到 MOF 核心中,并使用血小板膜包覆金属有机框架纳米颗粒,利用金属有机框架的 pH 敏感性在细胞内释放 siRNA 来实现体内靶向基因沉默,从而提高基因沉默的效率。实验结果表明基因-纳米颗粒可以针对多个靶基因进行高效沉默,在 SK-BR-3 肿瘤模型中表现出显著的靶向肿瘤特性,实现高效治疗。将生物元件基因与纳米颗粒相结合,不仅可以防止基因被体内复杂的环境降解保护基因的治疗功能,还可以使目标基因靶向递送到疾病部位,从而进行高效的靶向基因编辑。

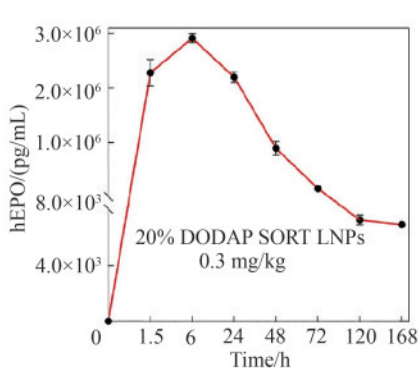
将基因与其他非生物学元件结合并广泛应用,目前仍需解决核酸类药物所存在的转染效率低、易被清除等难题。诚然现在市场上存在诸多转染试剂,但大多价格昂贵且应用条件较为严苛,更重要的是转染试剂难以解决靶向性的问题。基因的脱靶效应使得基因编辑效率极大程度地降低,并产生了诸多伦理问题。而要解决以上问题,需要



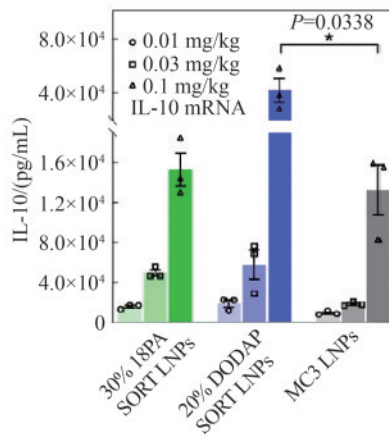
(a) SORT分子提升脂质体的靶向性原理示意图
 (a) Schematic illustration of adding SORT molecules to enhance the targeting of liposomes



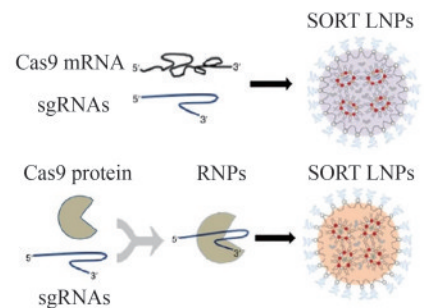
(b) 递送Cas9mRNA到达不同器官组织切片的共聚焦显微镜成像图
 (b) Confocal microscopy imaging of delivered Cas9mRNA to different organs



(c) 血清中的人促红细胞生成素
 (c) Determination of human erythropoietin in serum



(d) 血清中的白介素
 (d) Determination of interleukins in serum



(e) Cas9mRNA与Cas9核糖体递送体系示意图
 (e) Schematic diagram of Cas9mRNA and Cas9 ribosomal delivery system

图4 器官靶向性 (SORT) 纳米粒子用于 mRNA 递送与 CRISPR-Cas 基因编辑^[43]

Fig. 4 Organ-targeting (SORT) nanoparticles for mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing^[43]

对基因递送体系进一步优化,使递送体系更稳定、高效、价格低廉;更需要利用好合成生物学原料成本低、合成效率高的优势,利用更低价的原料实现靶向物与核酸药物体系化、产业化,降低生产成本,实现真正意义上的基因治疗的普及应用。

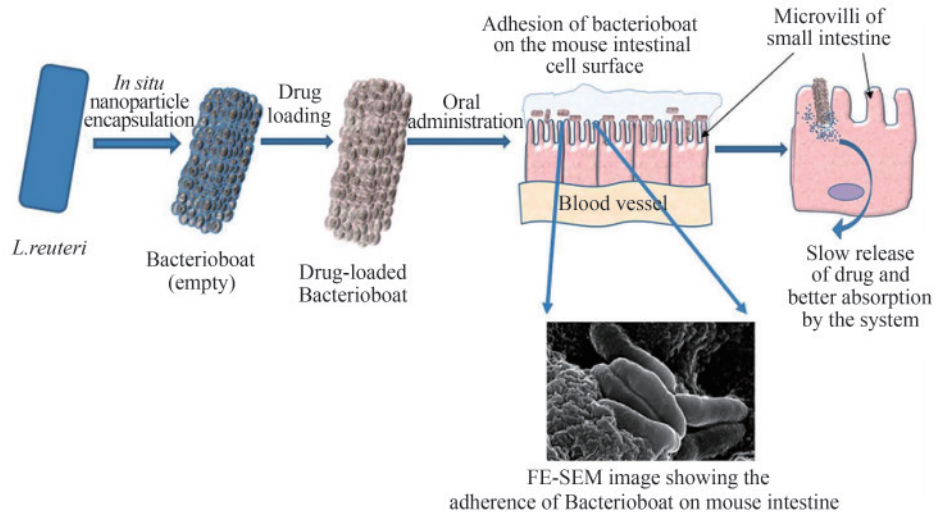
1.3 微生物的杂合体系

微生物和人类健康息息相关,多种复杂疾病的发病机制、进展以及治疗与微生物群落的组成密切相关^[46]。细菌可以用作药物载体,通过增加疾病部位的药物利用度来显著提高治疗效果^[47-48]。纳米颗粒-细菌杂合体系也叫生物微型机器人,即以细菌为生物元件基础、以纳米颗粒为非生物元件的一种创新型微型机器人^[49-50]。这种机器人结合纳米技术和生物原理,通常由细菌或环境中的化学能提供动力,利用纳米颗粒的特性,以实现特定的功能和应用^[51]。研究员通过特定的方法将纳米颗粒附着在细菌上,赋予细菌新的特性或功能,这些纳米颗粒可能是药物、光热剂或其他具有特殊功能的材料^[52]。例如, Kaur等^[53]将壳聚糖纳米颗粒涂布在细菌表面,开发了一种名为“细菌船”(bacteria boat, BB)的新型口服递送体系[图5(a)]:如图5(b)所示,首先通过介孔纳米粒子表面包覆法,将壳聚糖纳米颗粒修饰在罗伊氏乳杆菌表面,形成的海绵状球形纳米颗粒大小为15~25 nm,孔径约为2~3 nm。此外,在壳聚糖的封装下,载药的细菌船(FUBB)中细菌生长代谢几乎不受药物的影响[图5(c)]。最重要的是,壳聚糖纳米颗粒能够促进罗伊氏乳杆菌产生多糖-蛋白分泌物类的生物膜,该生物膜会被肠道的微绒毛主动吸收,实现肠道的锚定和缓释[图5(d)]。在模拟胃液(pH 2.0)和模拟肠液(pH 6.4和7.4)中都观察到5-氟尿嘧啶(5-FU)前体药从细菌船中持续释放[图5(e)]。该细菌船具有高达16%的载药量,在生理条件下的稳定性长达24 h。体内研究表明,口服装载5-氟尿嘧啶的细菌船可提高药效[图5(f)],有效地减小实体瘤的体积[图5(g)],延长预期寿命,并减少副作用。因此,该口服递送系统能有效地延长药物的半衰期,并适合于多种药物的递送,尤其是溶解度或渗透性低的药物。

除了罗伊氏乳杆菌外,其他益生菌也被用来作为生物元件构建合成生物杂合体系^[54]。刘尽尧团队^[55-57]利用脂质体等非生物元件,并结合生物膜、酵母膜等生物元件,构建了一系列基于益生菌的合成生物杂合口服递送体系。这些杂合体系有效保持了益生菌在消化道中的活性,延长了益生菌在肠道中的驻留时间,应用于结肠炎、肿瘤等疾病的治疗研究。此外, Liu等^[58]合成了一种能有效清除活性氧的纳米颗粒,将该纳米颗粒偶联到大肠杆菌表面,再通过去甲肾上腺素包覆大肠杆菌-纳米颗粒杂合体,提升纳米颗粒的口服生物利用度并延长其在肠道内的保留时间,实现结肠组织的靶向效应。在使用该细菌疗法后,肠道微生物群的丰度和多样性不断增加,有效缓解炎症性肠病。

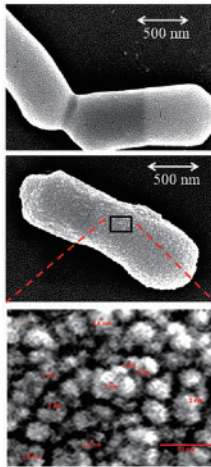
细菌不仅具有肠道黏附能力^[59],还可以穿过血脑屏障^[60],因此将纳米颗粒药物装载在细菌内部是一种实现药物精准递送的有效策略。孙荣等^[61]以负载葡萄糖聚合物和光敏吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)硅纳米颗粒(GP-ICG-SiNPs)为非生物元件,以细菌为非生物元件,使纳米颗粒通过细菌ABC转运体被兼性厌氧细菌选择性内化,最终形成一种“特洛伊木马细菌”系统,应用于胶质母细胞瘤光热免疫治疗。静脉注射的细菌绕过肿瘤小鼠的血脑屏障,靶向并穿透肿瘤组织。在808 nm激光照射下, ICG产生的光热效应可以破坏细菌和邻近的肿瘤细胞。

基于上述分析,细菌通过趋化性运动实现药物的高效、靶向、可控运输^[62-66],而纳米颗粒在杂合体系中发挥着关键作用。纳米颗粒的引入不仅增强杂合体系的功能,还提高其稳定性和可控性。一方面,纳米颗粒通过改变细菌的表面性质或提供新的反应位点来增强细菌的功能,例如,某些纳米颗粒可以与细菌的生物膜相互作用,从而影响细菌的附着、迁移和生长等行为^[64];另一方面,由于极小的尺寸和大的比表面积,纳米颗粒还可以作为药物载体,将特定的化学物质或药物输送至细菌内部,以实现更精确和有效的调控^[65]。总之,纳米颗粒与细菌的结合使得这种机器人能够在复杂的生物环境中有效地执行任务,如细菌-纳米脂质体^[51]、细菌-纳米金^[67]、细菌-磁性纳米粒子^[68]等生物微型机器人在体内递送药物、执行医疗任务以及进行生物环境

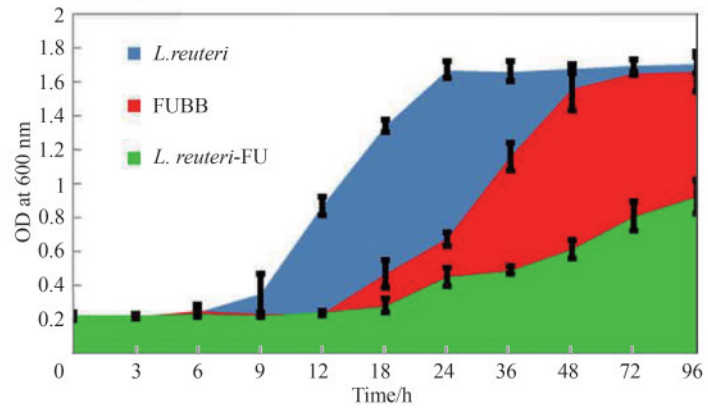


(a) BB附着在肠壁上的图示

(a) Representation of BB attachment on the intestinal lining

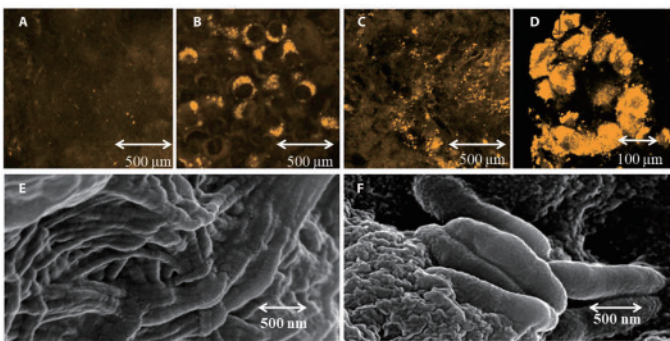


(b) 细胞表面壳聚糖纳米颗粒
(b) Chitosan NPs on cells



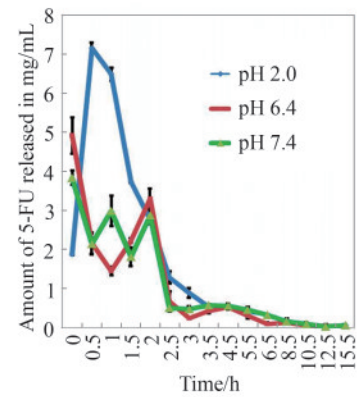
(c) 5-FU负载对BB生长的影响

(c) Effect of growth on BBs after loading of 5-FU



(d) BB锚定在肠表面上的共聚焦图像

(d) Confocal images for a BB anchorage on the intestinal surface



(e) 模拟胃液和肠液中BB释放5-FU情况

(e) Release study of 5-FU after loading on BB in SGF and SIF

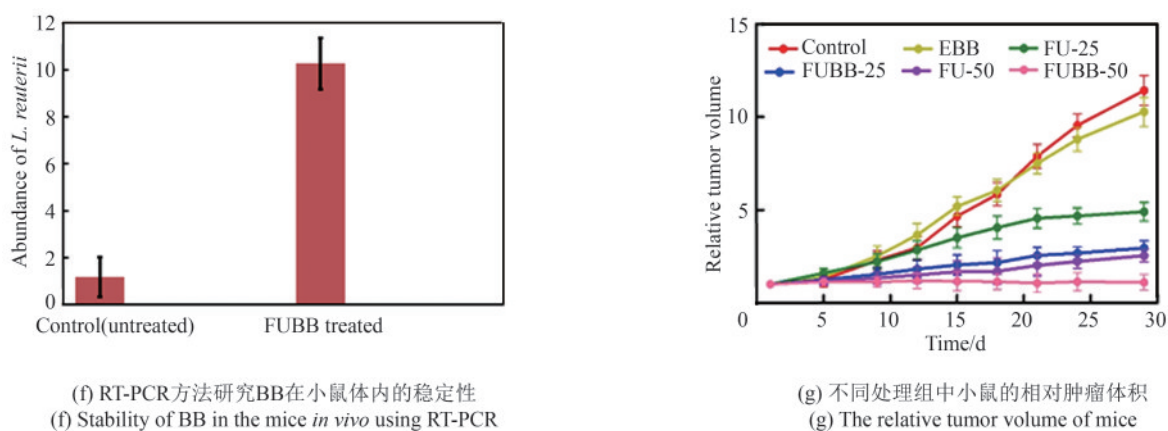


图5 一种用于口服递送的壳聚糖-罗伊氏乳杆菌杂合形成的“细菌船”^[46]
Fig. 5 A chitosan-*Lactobacillus reuteri* hybrid bacterialboat for oral delivery^[46]

中的导航等方面具有广阔的应用前景。

1.4 细胞的杂合体系

细胞在生物医学工程领域（尤其是药物递送系统中）扮演着至关重要的角色。细胞不仅是生物体结构和功能的基石，而且在实现药物的精准递送方面展现出独特的优势。特别是，细胞作为生物元件，凭借其生物学特性，如生物相容性、低免疫原性和组织归巢能力，成为一种新型药物递送载体^[69]。此外，细胞与纳米材料杂合体系的构建，整合了纳米材料的物理化学性质与细胞的自然特性，不仅为药物递送提供新策略，也为合成生物学和纳米生物学的交叉融合开辟新道路，推动了生物医药领域的发展。

将天然细胞膜材料修饰于合成纳米颗粒表面，构建细胞膜涂层纳米颗粒，不仅保留了纳米颗粒原有性质，还表现出高度可控的生物学功能^[70-73]，使纳米颗粒避免被免疫系统攻击，在体内具有更长的体内循环时间。因此，细胞膜纳米颗粒杂合体策略可以进一步应用于疾病靶向治疗^[74]。红细胞在血液内具有长循环作用，可以通过静电和疏水作用和纳米颗粒结合^[75]。Wang团队^[76]将红细胞生物元件和普鲁士蓝纳米粒子非生物元件结合，即利用空心普鲁士蓝纳米粒子表面负载CS-6，用红细胞对具有光热转化特性的普鲁士蓝纳米粒子进行伪装，并将透明质酸整合到红细胞膜表面，得到靶向给药的纳米复合材料，应用于乳腺癌的

协同光热/化疗。癌细胞具有免疫逃逸和同源结合能力，癌细胞膜伪装的纳米粒子在肿瘤治疗中展现出独特优势^[77-79]。利用宫颈癌细胞HeLa细胞膜能与特定配体核仁素相互作用的特点，因此HeLa细胞膜伪装纳米材料具有增强的靶向能力，在亲和识别领域有着广阔前景。研究员将生物元件HeLa细胞膜修饰聚乙二醇化磁性氧化石墨烯(PMGO)非生物元件，以提高PMGO的吸附能力和选择性，这种细胞膜仿生纳米材料能有效提升对中药有效成分的筛选效率^[80]。Nie等^[81]开发了一种蛋黄-蛋壳结构的细胞膜纳米颗粒杂合体，即以非生物元件介孔二氧化硅纳米颗粒作为支撑、以聚乙二醇化脂质体为内核、以生物元件癌细胞膜作为涂层的杂合体，将低剂量抗肿瘤药物共封装在杂合体中，含抗肿瘤药物的杂合体抗肿瘤效果明显强于一线化疗药物多柔比星(Dox)。有研究人员从不同的转移性肿瘤细胞中提取细胞膜作为生物元件外壳，以负载吲哚菁绿的高分子纳米颗粒为非生物元件核心，所制得的细胞膜-纳米颗粒杂合体具有血脑屏障穿越能力和长循环能力，有望应用在脑肿瘤的荧光成像和光疗中^[75]。因此，纳米颗粒和癌细胞膜结合，在促进肿瘤渗透、细胞内稳定转运方面具有广阔的应用前景^[82]。

在细胞膜介导的纳米药物递送中，除了用单一类型细胞外，还有将两种及以上不同类型的细胞膜融合制成的杂化细胞膜作为生物元件和纳米颗粒非生物元件结合，赋予纳米颗粒细胞的生物功能，拓宽仿生纳米技术在疾病治疗方

面的应用^[83]。例如,利用巨噬细胞的刺激响应性和中性粒细胞的炎症趋化性,研究员开发了一种中性粒细胞-巨噬细胞杂化膜生物元件,并包裹负载雷帕霉素的聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒非生物元件,所制得的仿生纳米颗粒可以有效地跨血脑屏障迁移,对炎症刺激做出反应,并特异性地在炎症部位积累,能够消除胶质瘤细胞并诱导肿瘤持久消退^[84]。此外,在生物元件红细胞-癌细胞杂交体膜表面用非生物元件黑色素纳米颗粒修饰后,该杂合体能提高光热疗法的治疗效果^[85]。

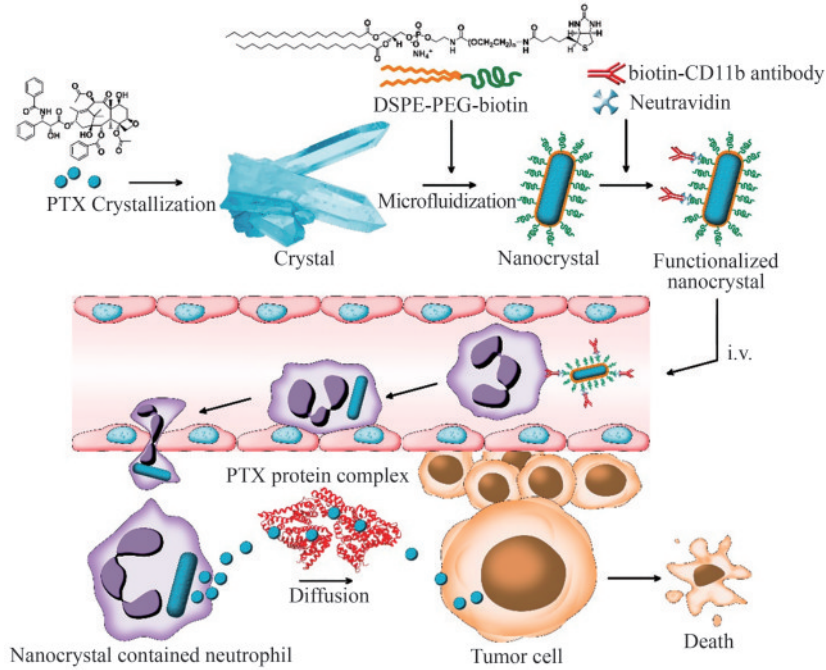
近年来,免疫细胞-纳米颗粒的杂合体系在炎症治疗上成为研究热点^[86]。中性粒细胞占白细胞总数的60%~70%,具有趋化性和吞噬性,通常是第一个穿越血脑屏障到达炎症部位的白细胞,在炎症组织中发挥着核心作用^[87-88]。基于上述优点,中性粒细胞介导的纳米颗粒在靶向药物治疗方面具有很大的应用潜力^[89]。Su等^[90]将中性粒细胞生物元件作为体内靶向肿瘤的手段,以脂质体载药体系作为非生物元件,制备了一种特异性结合体内中性粒细胞的抗肿瘤纳米药物,实现纳米药物的精准递送。由于CD11b是活化的中性粒细胞上高度表达的膜蛋白,并且在急性炎症期间上调,因此他们设计了一种CD11b抗体修饰的负载紫杉醇的脂质体纳米晶体(Ab/PTX NC),使得纳米药物特异性结合活化的中性粒细胞[图6(a)]。由于金纳米颗粒在体内是惰性的,作者先用纳米金来评估中性粒细胞介导的纳米颗粒的递送效率。如图6(b)所示,通过生物素(biotin)和中性亲和素(neutravidin)之间的结合,将PEG或Ab包被到纳米颗粒(nanoparticle, NP)上。将1.2 mg/kg的30 nm Ab-Au NP或6 mg/kg的200 nm Ab-Au NP经由尾静脉注射到小鼠中,金纳米颗粒能够选择性地与血液中活化的中性粒细胞结合,随后被内化并递送到肿瘤微环境中。图6(c)结果表明,纳米颗粒的肿瘤递送效率为5%ID/g,并且纳米颗粒的尺寸(30~200 nm)和剂量($10^8\sim 10^{11}$ NP)无关。在此基础上,研究员用biotin-PEG-DSPG包被紫杉醇纳米晶体,包裹CD11b抗体,制得图6(d)中功能纳米载药递送体系(Ab/PTX NC)。将Ab/PTX NC静脉注射到荷瘤小鼠,它们被血液中激活

的中性粒细胞特异性吸收,中性粒细胞通过肿瘤血管系统运输Ab/PTX NC。作者发现光诱导的炎症反应引起中性粒细胞迁移到肿瘤微环境中,从而将纳米颗粒转运穿过肿瘤血液屏障[图6(e)]。如图6(f)~(h)所示,Ab/PTX NC和激光照射的联合治疗显著延迟肿瘤生长,并显著延长了小鼠的存活时间。该研究利用中性粒细胞在血液循环的特性,介导纳米载药递送体系穿过肿瘤血管屏障并进入肿瘤组织。中性粒细胞介导的药物传递途径不依赖于颗粒大小、剂量和材料性质,有望成为一个通用的药物输送平台,以开发下一代癌症纳米药物。

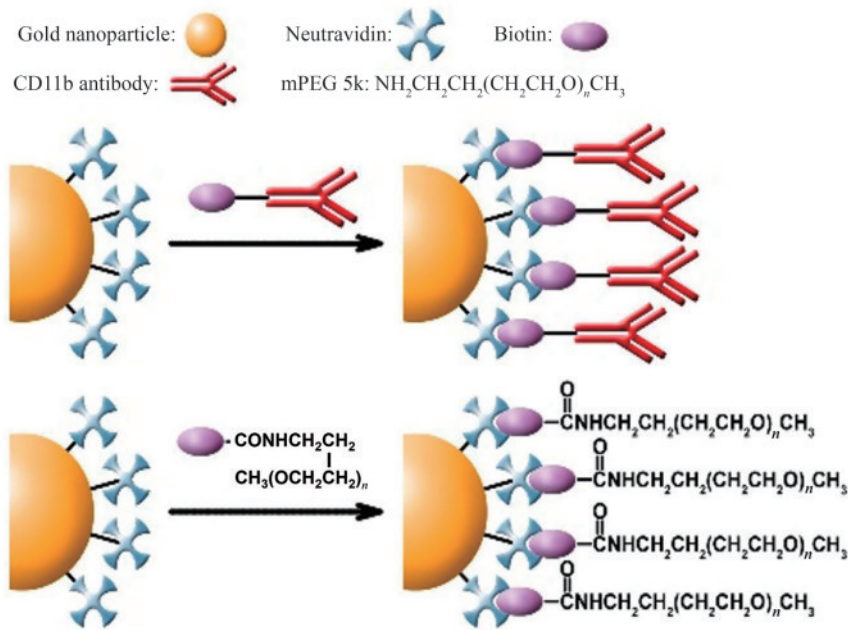
在药物递送中,中性粒细胞除了作为靶向媒介外,也可以直接作为治疗手段。2024年,美国哈佛大学Samir Mitragotri院士团队^[91]设计了一种盘状聚合物微型“贴片”(CAMP)非生物元件,附着在生物元件中性粒细胞表面,使得中性粒细胞向着抗肿瘤表型极化[图7(a)]。如图7(b)所示,该微型贴片由PLGA和PLGA-PEG-MLA的混合物制成,平均直径为6.04 μm 、平均厚度为625 nm。CAMP的高纵横比使它们能够逃避中性粒细胞的吞噬作用,从而保留在中性粒细胞膜表面。研究员通过巯基-马来酰亚胺点击化学反应,将CD11b抗体片段(Fab)修饰CAMP,使得微型贴片中性粒细胞表面能和CD11b抗原结合。经Fab修饰的CAMP对中性粒细胞的黏附效率很高,具体来说,52.9%的中性粒细胞至少有1个CAMP,而无Fab修饰的CAMP为2.21%。CAMP治疗改变中性粒细胞的转录组学谱[图7(c)],CAMP处理后至少黏附一个CAMP的中性粒细胞群体(CAMP+ve NE)和未经处理的中性粒细胞(NE)间有4000多个基因差异表达。CAMP附着后,中性粒细胞的N1相关基因聚集表达明显更高,朝着向抗肿瘤的N1表型转变。静脉注射中性粒细胞-CAMP到B16F10肿瘤小鼠中,4 h后检测到中性粒细胞的募集[图7(d)]。此外,CAMP不会对循环中的中性粒细胞动力学产生不利影响[图7(e)]。在24 h时,中性粒细胞-CAMP在黑色素瘤肿瘤中的积累为3.5% ID/g[图7(f)]。在免疫系统中,中性粒细胞-CAMP主要积累于脾脏和引流淋巴结,这使得脾脏和引流淋巴结中免疫细胞的表型发生

改变。如图7(g)~(h)所示，通过提升中性粒细胞的抗肿瘤活性，中性粒细胞-CAMP能显著减小荷瘤小鼠的肿瘤体积并提高小鼠存活率。这项工作中，研究团队通过以CAMP的形式为中性粒细胞

提供持续的刺激来实现中性粒细胞的持续N1表型极化。更重要的是，相比于传统细胞疗法，中性粒细胞-CAMP无需对中性粒细胞进行任何刺激或改造，利用中性粒细胞的性质，通过与非生物元



(a) Ab/PTX的制备工艺和靶向肿瘤示意图
(a) Design of Ab/PTX for targeting cancer



(b) PEG-Au NP制备方案
(b) Preparation of PEG-Au NPs

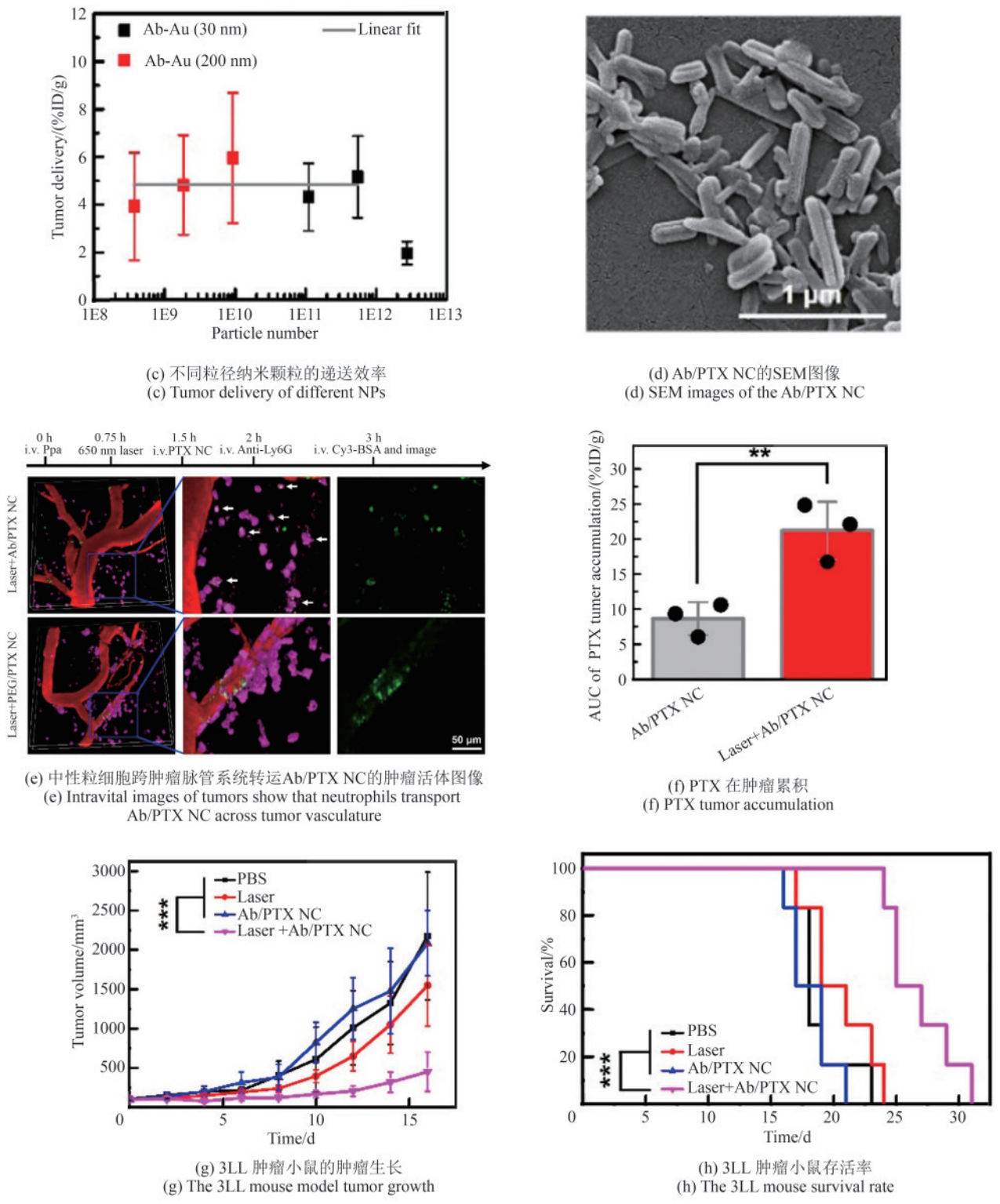


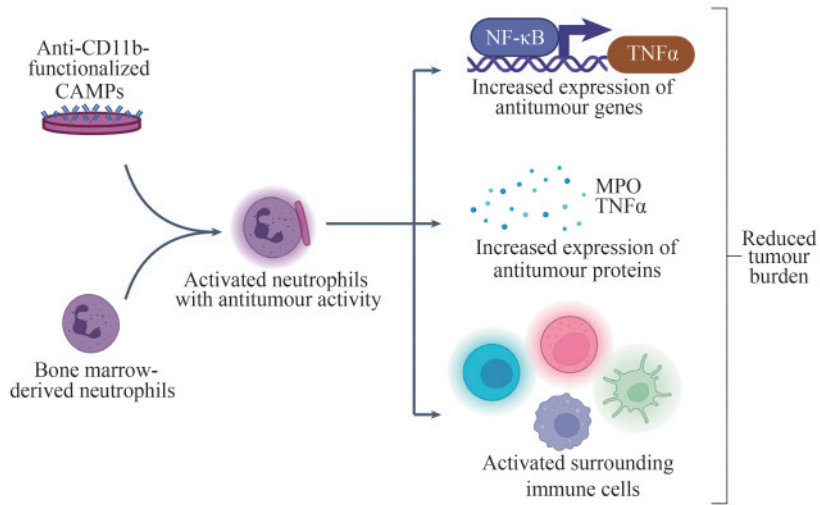
图6 中性粒细胞介导的纳米药物释放^[90]

Fig. 6 Neutrophils mediate the release of nanomedicine^[90]

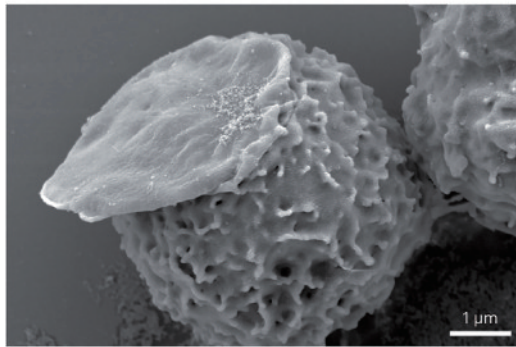
件结合可以进一步增强其治疗功效。因此，开发基于中性粒细胞的生物-非生物杂合体系用于肿瘤治疗等方面具有巨大的应用潜力。

1.5 其他的杂合体系

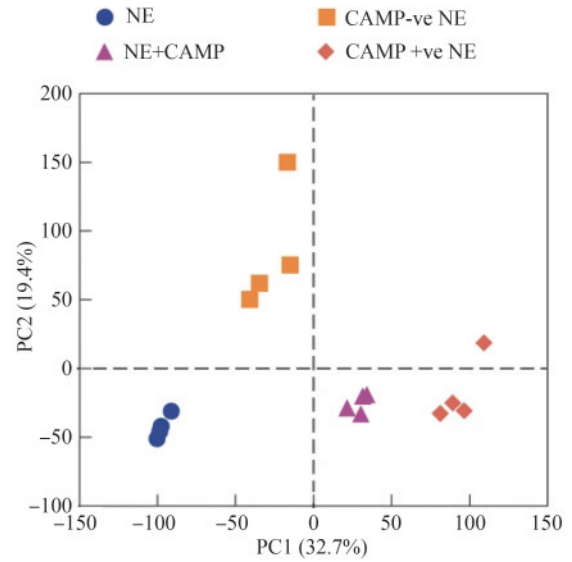
噬菌体能够感染细菌并在胞内完成复制和翻



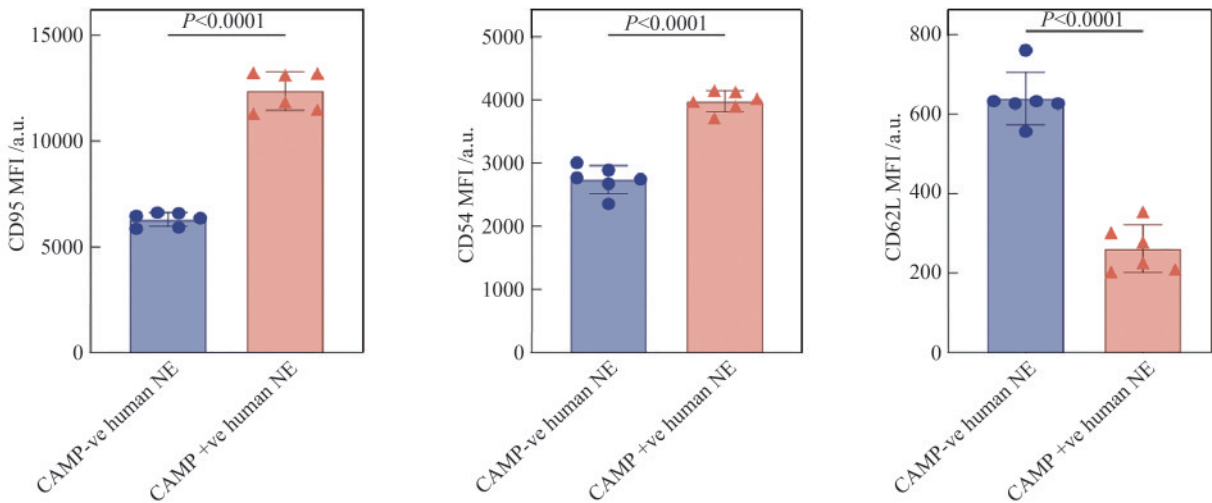
(a) 中性粒细胞-CAMP治疗肿瘤机理图
(a) The scheme of neutrophil-CAMP therapy for tumor



(b) 中性粒细胞-CAMP扫描电镜图
(b) SEM image of neutrophil-CAMP



(c) 不同中性粒细胞主成分分析
(c) PCA of different neutrophils



(d) 人源中性粒细胞经CAMP处理后N1标记物的表达情况
(d) CAMP-treated human neutrophils showed higher expression of N1 markers

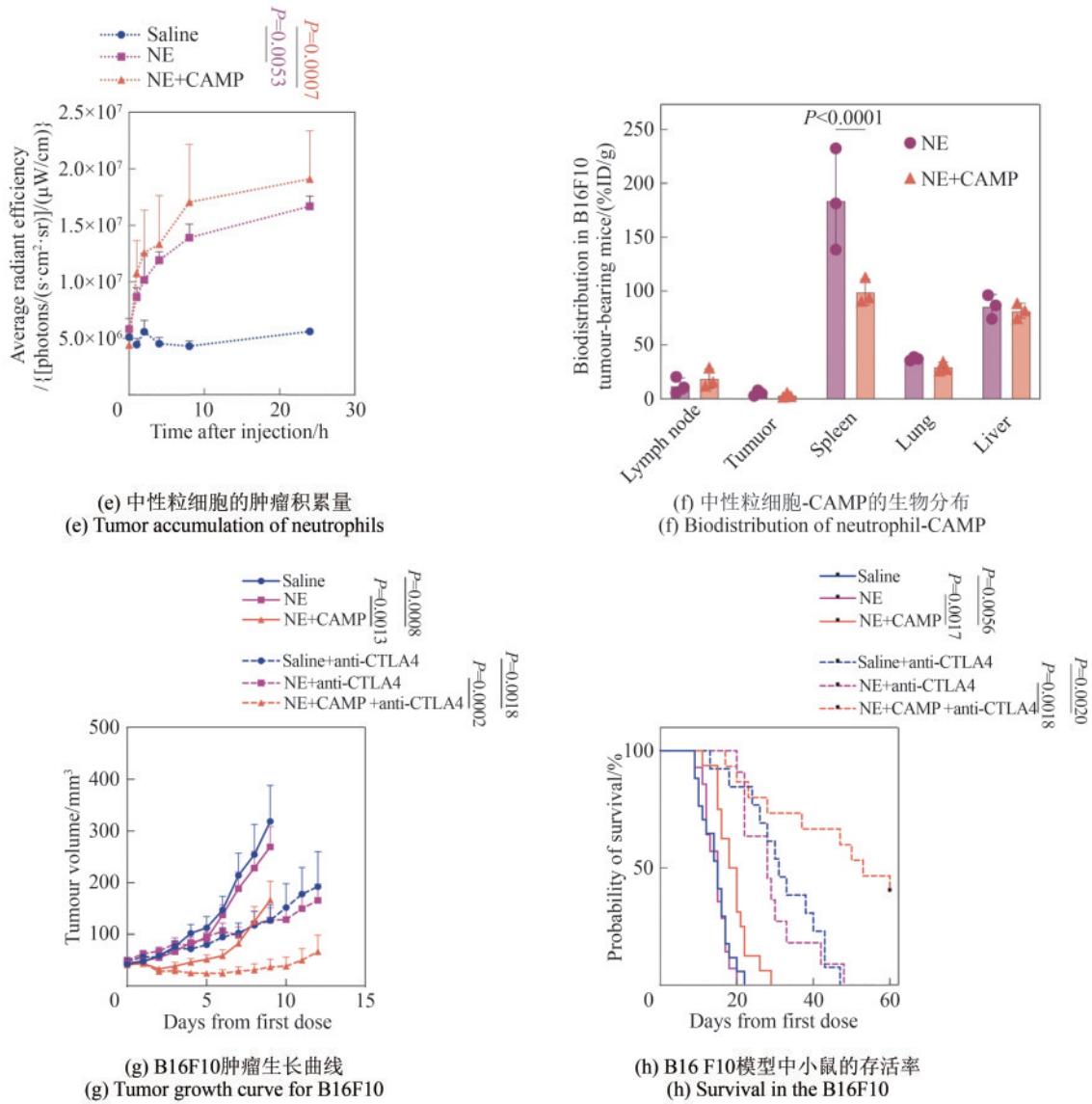


图7 非生物元件微型贴片改变生物元件中性粒细胞表型实现抗肿瘤功能^[91]

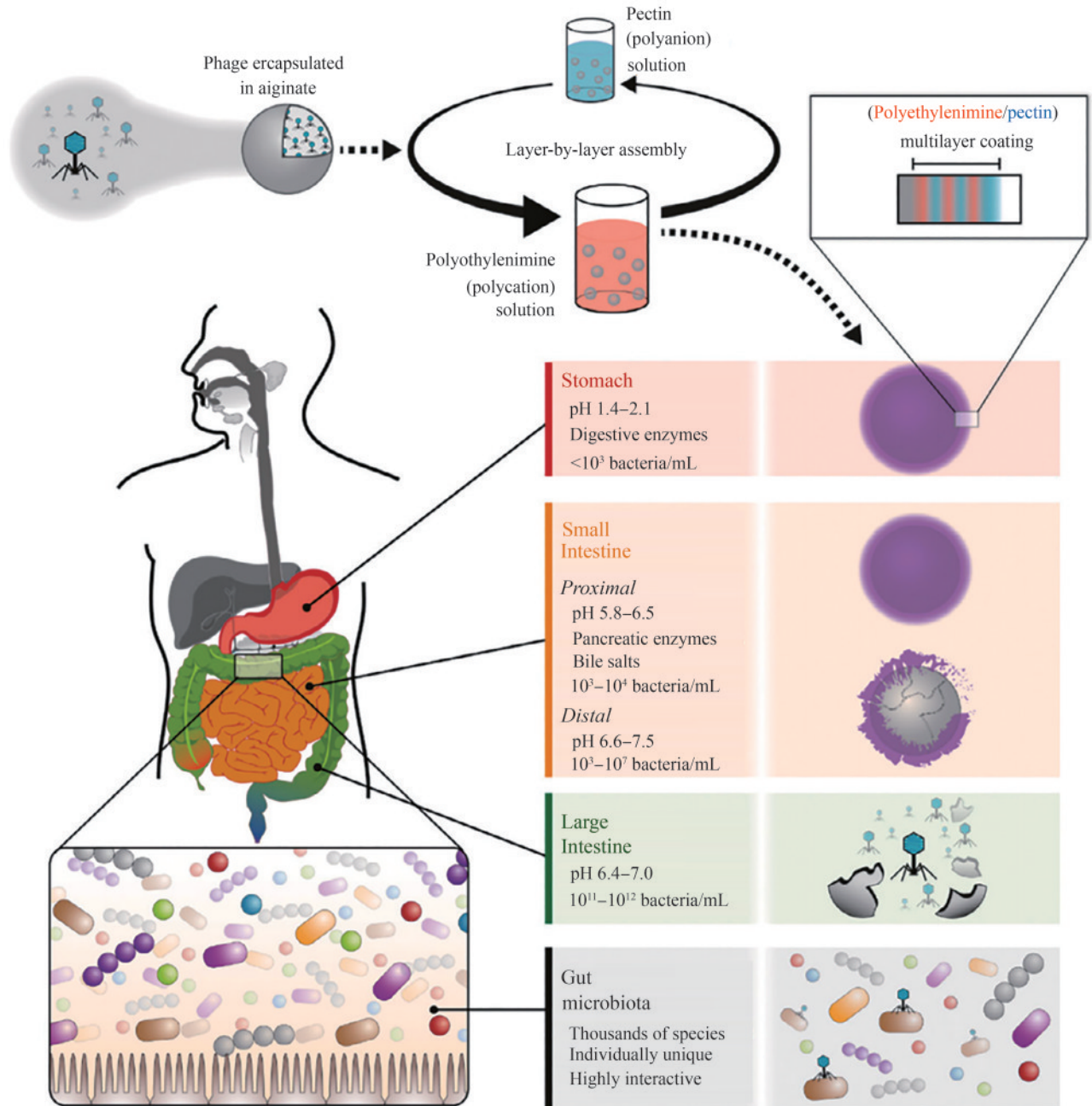
Fig. 7 Micropatches alter the phenotype of neutrophils to exert anti-tumor function^[91]

译过程，且有着严格的宿主特异性，因此可以作为一种高效的基因转移的生物学元件^[92]。当前，噬菌体技术的应用范围正在从杀菌转到调节人体肠道微生物组。然而，这种具有蛋白质外壳的活微生物在给药过程中极易受蛋白质变性因子的影响^[93]，因此噬菌体通常被封装在化学合成的乳液^[94]、脂质体^[95]、微球^[96]中。人们可以通过调整材料的性质来保持噬菌体的活性，使得噬菌体能够长期储存和生产应用。Hsu等^[97]将λ噬菌体包裹在多层水凝胶微球中，利用多层水凝胶的

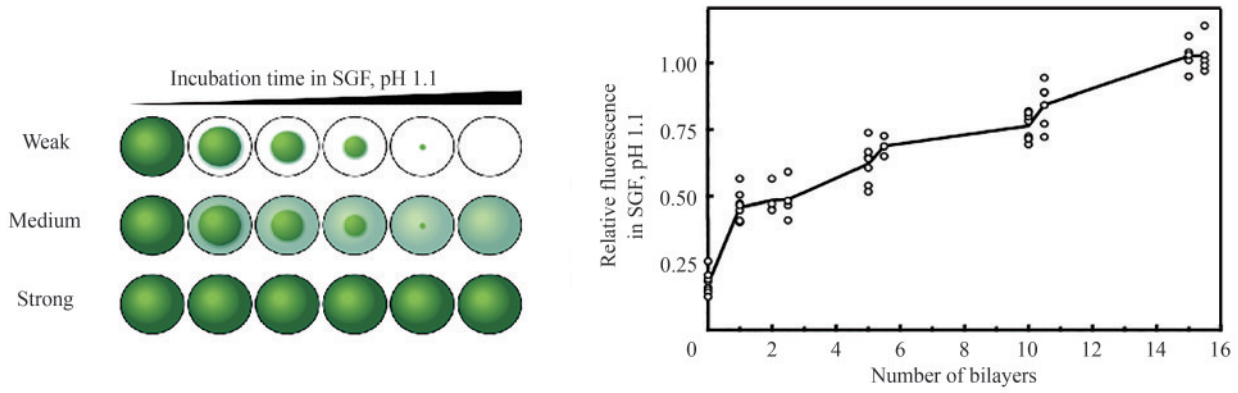
保护作用跨过胃肠道屏障，将噬菌体递送至结肠处发挥作用。简而言之，该团队构建了一种可特异性抑制大肠杆菌中红色荧光蛋白基因表达(*rfp*)的工程化溶原λ噬菌体[图8(a)]，采用逐层组装的方式制备果胶-聚乙烯亚胺-海藻酸钠水凝胶微球包埋λ噬菌体[图8(b)]。如图8(c)所示，在口服递送封装的噬菌体后，水凝胶微球能有效保护内部的噬菌体，并精准地递送噬菌体至结肠部位。与之相反，游离噬菌体会在小鼠胃部全部降解[图8(d)]。最终水凝胶载体在结肠微

生物的刺激下释放λ噬菌体，抑制大肠杆菌中红色荧光蛋白的表达，并对非靶向基因和微生物几乎无影响 [图8(e)]。噬菌体作为生物元件，具有高感染率、高靶向性、工程化技术成熟等优点^[98]，通过包埋人工合成的非生物元件载体，噬菌体不仅能够在胃肠道转运过程中最大限度保留活力，实现肠道的靶向释放，还能在不干扰肠

道共生菌和益生菌的前提下，有效裂解病原菌或调控细菌的特定基因，促进肠道稳态的恢复，进而干预和治疗相关疾病。研究通过构建噬菌体合成生物杂合体系，开发了“原位编程”微生物平台，结合噬菌体筛选和微生物工程化技术，体现了合成生物杂合体系在精准医疗方面的应用潜力。

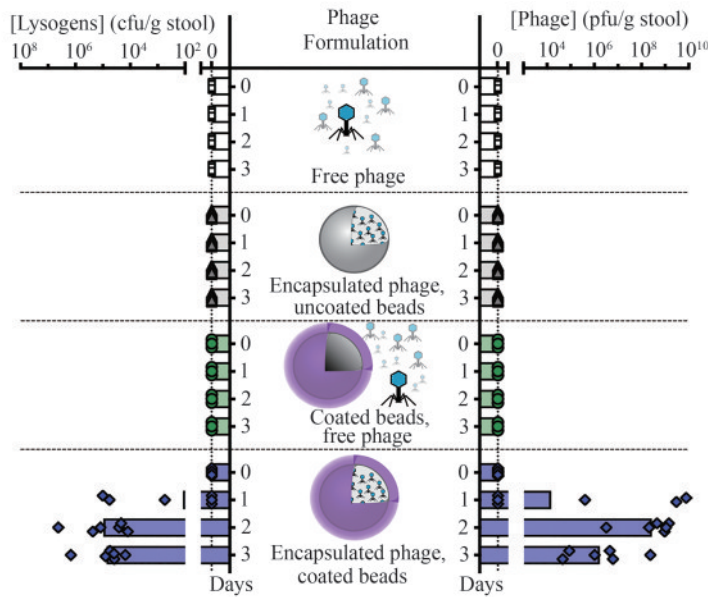


(a) 水凝胶包封噬菌体的策略以及消化系统纵向变化
 (a) The encapsulation strategy and the digestive system with longitudinal variations

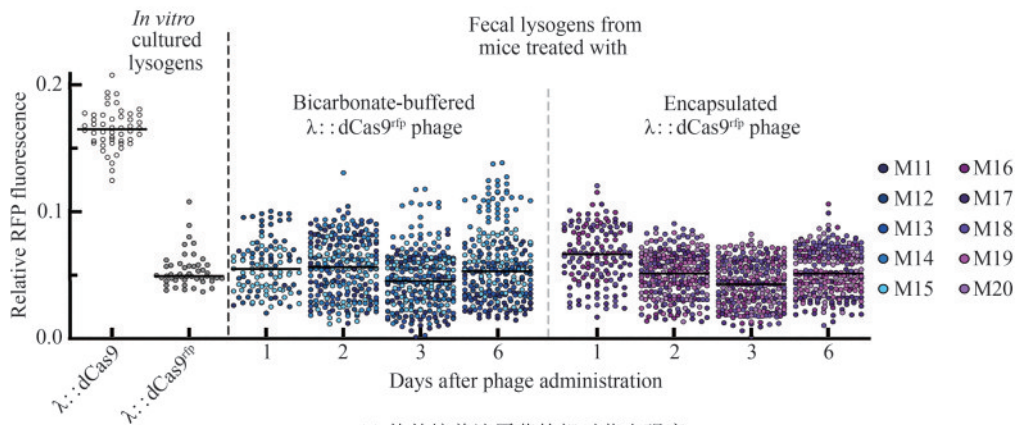


(b) 不同层数包封的海藻酸盐微球的耐酸性
(b) Acid resistance of alginate beads

(c) 模拟胃液孵育后微球内的相对荧光强度
(c) The fluorescence after incubation in SGF



(d) 粪便中溶原菌和噬菌体浓度随时间变化情况
(d) Changes of fecal concentrations of lysogens and phage over time



(e) 体外培养溶原菌的相对荧光强度
(e) Relative fluorescence from lysogens *in vitro*-cultured controls

图8 非生物元件水凝胶包封生物元件噬菌体以调控肠道微生物组基因^[97]
Fig. 8 Hydrogels encapsulate phages to regulate intestinal microbiome genes^[97]

2 总结与展望

合成生物系统在实际细胞环境中,经常受到宿主资源竞争、环境变量(如温度、pH)等多重影响,难以维持设计功能的鲁棒性;非生物元件虽能提供稳定性或靶向优势,但其功能与原生代谢途径存在协调性问题,在复杂体内环境中可能效用受限。此外,患者本身的代谢状态紊乱,又进一步增加体系复杂度,使得单靠生物元件实现功能调节或治疗效果变得更加困难。对现有相关研究的系统归纳综述表明,利用人工非生物元件对生命体进行设计与改造,开发非生物元件与合成生物杂合体系,通过元件设计、合成再造、体系重塑推进生物合成技术创新,是合成生物学的研究前沿,在未来生物制造和生物医药发展中前景广阔。然而,作为一个新兴的跨学科领域,目前相关研究还在以下方面存在局限性:

(1) 功能相对单一 尽管目前非生物元件-生物杂合体系的构建和应用研究取得了很大的进展,但现有研究中的非生物元件功能局限于保持生物元件稳定,提高生物元件靶向性等方面。相比于类型和功能丰富的非生物元件,现有杂合体系的功能还较为单一。从功能角度划分,非生物元件可以具有催化、电子转移、能量转移、微环境调控、结构稳定化等不同作用,如何基于功能类型去拓展杂合体系是面临的重要挑战。建立非生物元件与合成生物杂合体系的协同进化和高通量筛选技术是需要突破的技术瓶颈^[99-100]。解决此问题的关键在于系统开发具有特定功能的非生物元件实体库,结合计算机模拟和AI技术,基于不同的计算模型,对实体库进行高通量筛选,指导定向合成不同功能的非生物元件优化实体库,实现与生物元件在多种功能方面的协同增效和功能超越^[101-102]。

(2) 非生物元件与生物元件的互作机制研究匮乏 目前已有相关研究多聚焦于合成生物杂合体系的功效阐释,针对非生物元件与生物元件的互作机制研究较粗浅,特别是非生物元件对生物元件分子层面的互作机制更是鲜有报道,这直接导致了生物杂合体系潜在功效和生物安全隐患的未知性,不利于生物杂合体系工程化、精准化发展。例如,虽然

已有研究利用金属/金属簇对酶进行固定化^[103],或利用聚合物对酶进行改性以提高酶的稳定性和催化效率^[104],但对于这些非生物元件如何在分子层面与生物元件相互作用,进而影响其功能的具体机制仍不清楚。结合多组学技术和生物信息学平台,对非生物元件和生物元件在基因、蛋白、代谢物等水平互作机制的深入解析,皆有助于建立非生物元件增强的合成生物杂合体系设计和组装方法,实现杂合体系的理性设计,拓宽其在个性化设计、精准治疗等方面的应用^[105-106]。

(3) 可扩展的工程化平台与标准化流程缺乏 目前相关研究多为实验室级别的定制构建,缺乏通用、可模块化的合成平台。例如,高通量筛选技术能够在短时间内对大量的候选分子或材料进行评估,快速筛选出具有潜在应用价值的组合^[107]。此外,通过构建标准化的流程和接口,可以实现不同模块之间的无缝对接,提高整个合成系统的效率和可靠性。构建具备标准接口、可预测行为和可调控功能的工程化设计工具,将是未来推动该领域规模化应用的关键一步^[108]。为突破上述局限性,亟需借助工程化设计与系统建模,结合高通量筛选和计算模拟,建立模块化、可预测的合成平台^[109]。

(4) 临床转化路径尚未清晰 尽管部分非生物元件和生物元件已在体外验证其功能,但在临床应用方面仍面临诸多挑战。一方面,非生物元件如纳米材料可能引发毒性反应、免疫排斥或体内降解不完全等风险^[110];另一方面,生物元件(如经分子生物学手段改造的工程菌)则可能带来基因编辑脱靶效应、遗传不稳定性等潜在风险^[111]。当前研究对两类元件的系统性安全风险评估仍不完善,亟需构建纳米材料动力学行为、代谢路径与毒理效应,以及基因编辑精准性和稳定性的综合风险分析体系,从而构建多层次安全保障机制与动态监测平台,加速推动杂合体系的临床转化与规模化应用。

综上所述,非生物元件与合成生物杂合体系的研究前景广阔,预计将推动生物技术 in 多个领域的革新。通过整合非生物元件,如纳米材料和合成化学结构,可以显著提升生物系统的功能和效率,实现在生物制造、生物传感、细胞治疗等方面的突破。此外,这种杂合体系有助于开发新型生物材料和能

源生产技术, 为可持续工业生产和环境保护提供创新解决方案。在未来研究中, 非生物元件-合成生物杂合体系的设计将更加依赖AI驱动的智能建模与高通量筛选平台, 通过构建实体元件库与模拟优化系统, 实现功能驱动的设计迭代。同时, 整合系统生物学、多组学、合成生物学工程工具, 实现对杂合

体系的精确调控和功能扩展。最终, 该方向有望形成一套自成体系的“设计-构建-测试-应用”的工程化开发流程, 引领生物合成从“天然启发”走向“人工优选”, 非生物元件-生物元件合成生物杂合体系将为生物制造及生物医药工程化、个性化、精准化发展开启全新篇章(图9)。

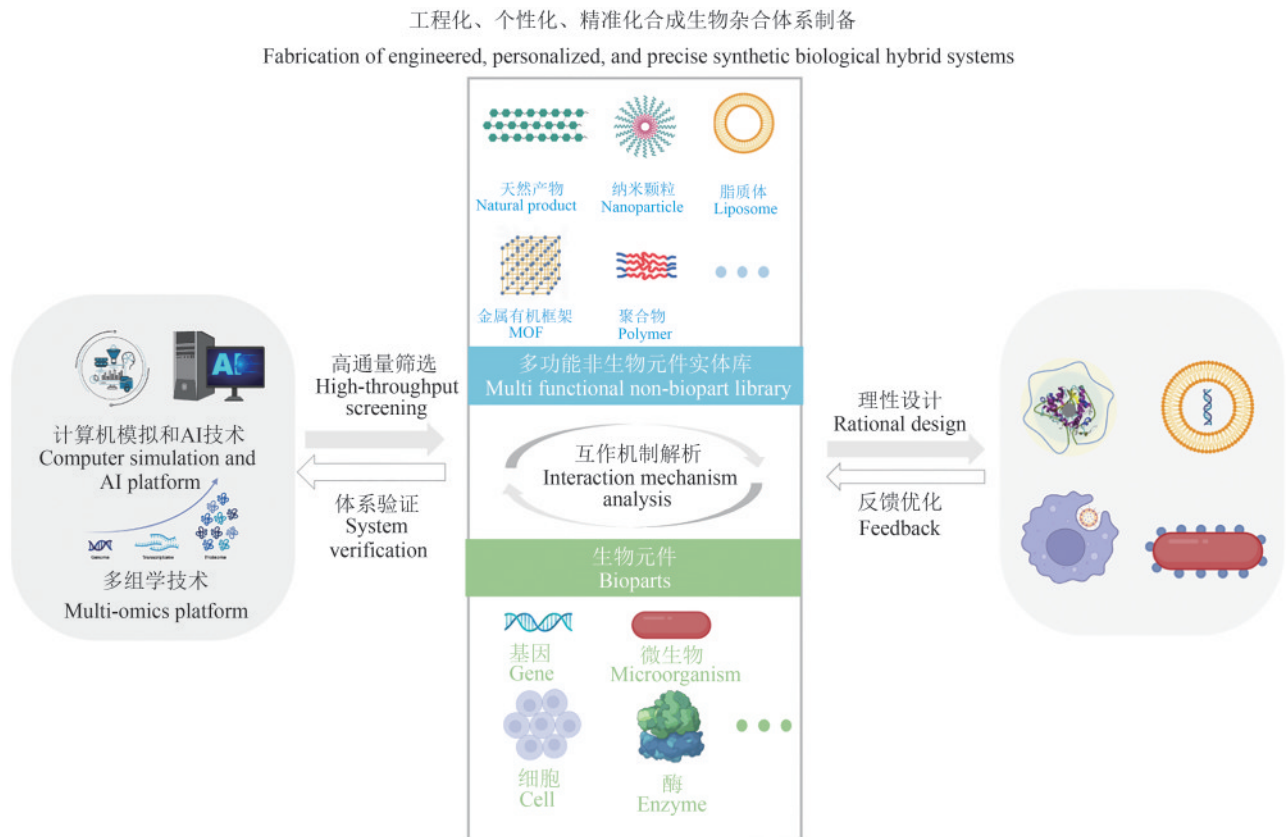


图9 非生物元件-生物元件合成生物杂合体系未来发展趋势

Fig. 9 The future development trend of non-biopart and biopart hybrid system

参 考 文 献

- [1] BYRNE G, DIMITROV D, MONOSTORI L, et al. Biologicalisation: biological transformation in manufacturing [J]. CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology, 2018, 21: 1-32.
- [2] BERGS T, SCHWANEBERG U, BARTH S, et al. Application cases of biological transformation in manufacturing technology [J]. CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology, 2020, 31: 68-77.
- [3] VIJAYARAM S, RAZAFINDRALAMBO H, SUN Y Z, et al. Applications of green synthesized metal nanoparticles: a review [J]. Biological Trace Element Research, 2024, 202(1): 360-386.
- [4] 张晓龙, 王晨芸, 刘延峰, 等. 基于合成生物技术构建高效生物制造系统的研究进展[J]. 合成生物学, 2021, 2(6): 863-875.
- [5] ZHANG X L, WANG C Y, LIU Y F, et al. Research progress of constructing efficient biomanufacturing system based on synthetic biotechnology[J]. Synthetic Biology Journal, 2021, 2(6): 863-875.
- [6] LI X Y, CAO Y F, LUO K, et al. Highly active enzyme-metal nanohybrids synthesized in protein-polymer conjugates[J]. Nature Catalysis, 2019, 2(8): 718-725.
- [7] LU H F, OUYANG J P, LIU W Q, et al. Enzyme-polymer-conjugate-based pickering emulsions for cell-free expression and cascade biotransformation[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2023, 62(52): e202312906.
- [8] WEBER E W, MAUS M V, MACKALL C L. The emerging landscape of immune cell therapies[J]. Cell, 2020, 181(1):

- 46-62.
- [8] UDDIN F, RUDIN C M, SEN T. CRISPR gene therapy: applications, limitations, and implications for the future[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 1387.
- [9] UDDIN M N, RONI M A. Challenges of storage and stability of mRNA-based COVID-19 vaccines[J]. *Vaccines*, 2021, 9(9): 1033.
- [10] YIN Y, TANG W, MA X Y, et al. Biomimetic neutrophil and macrophage dual membrane-coated nanoplatform with orchestrated tumor-microenvironment responsive capability promotes therapeutic efficacy against glioma[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 433: 133848.
- [11] XIE B B, ZHAO H C, DING Y F, et al. Supramolecularly engineered conjugate of bacteria and cell membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced ferroptosis and immunotherapy of tumors[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(34): 2304407.
- [12] WANG G H, XIE L S, LI B, et al. A nanounit strategy reverses immune suppression of exosomal PD-L1 and is associated with enhanced ferroptosis[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 5733.
- [13] TANG T C, AN B L, HUANG Y Y, et al. Materials design by synthetic biology[J]. *Nature Reviews Materials*, 2021, 6(4): 332-350.
- [14] PATRA P, DAS M, KUNDU P, et al. Recent advances in systems and synthetic biology approaches for developing novel cell-factories in non-conventional yeasts[J]. *Biotechnology Advances*, 2021, 47: 107695.
- [15] BARWINSKA-SENDRA A, GARCIA Y M, SENDRA K M, et al. An evolutionary path to altered cofactor specificity in a metalloenzyme[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 2738.
- [16] CAO Y F, LI X Y, GE J. Enzyme catalyst engineering toward the integration of biocatalysis and chemocatalysis[J]. *Trends in Biotechnology*, 2021, 39(11): 1173-1183.
- [17] LI X Y, FAN Y K, LIAO Q S, et al. Efficient enzyme-metal hybrid catalysts constructed with polymer[J]. *ChemCatChem*, 2023, 15(1): e202201319.
- [18] XIONG J R, CAI X Y, GE J. Enzyme-metal nanocomposites for antibacterial applications[J]. *Particuology*, 2022, 64: 134-139.
- [19] LI X Y, FU C C, LUO L Q, et al. Design of enzyme-metal hybrid catalysts for organic synthesis[J]. *Cell Reports Physical Science*, 2022, 3(3): 100742.
- [20] LIU W Q, ZHANG L K, CHEN M Z, et al. Cell-free protein synthesis: recent advances in bacterial extract sources and expanded applications[J]. *Biochemical Engineering Journal*, 2019, 141: 182-189.
- [21] YANG J, SUN Y, SHI H, et al. Small ligand-involved pickering droplet interface controls reaction selectivity of metal catalysts[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(7): 5984-5995.
- [22] QIAO J, SONG Y Y, CHEN C F, et al. *In situ* determination of sialic acid on cell surface with a pH-regulated polymer enzyme nanoreactor[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(19): 7317-7322.
- [23] HONG S Y, CHOI D W, KIM H N, et al. Protein-based nanoparticles as drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7): 604.
- [24] ZHANG C Y, DONG X Y, GAO J, et al. Nanoparticle-induced neutrophil apoptosis increases survival in sepsis and alleviates neurological damage in stroke[J]. *Science Advances*, 2019, 5(11): eaax7964.
- [25] WENG Y L, CHEN R, HUI Y, et al. Boosting enzyme activity in enzyme metal-organic framework composites[J]. *Chem & Bio Engineering*, 2024, 1(2): 99-112.
- [26] VAIDYA L B, NADAR S S, RATHOD V K. Entrapment of surfactant modified lipase within zeolitic imidazolate framework (ZIF)-8[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 146: 678-686.
- [27] NADAR S S, RATHOD V K. Immobilization of proline activated lipase within metal organic framework (MOF) [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 152: 1108-1112.
- [28] BELL D J, WIESE M, SCHÖNBERGER A A, et al. Catalytically active hollow fiber membranes with enzyme-embedded metal-organic framework coating[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(37): 16047-16053.
- [29] XU Y Z, LIU S Y, LIU J L, et al. *In situ* enzyme immobilization with oxygen-sensitive luminescent metal-organic frameworks to realize “all-in-one” multifunctions[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2019, 25(21): 5463-5471.
- [30] WANG Y F, TIAN G F, HUANG J, et al. Mussel-inspired protein-based nanoparticles for curcumin encapsulation and promoting antitumor efficiency[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 273: 132965.
- [31] ORTEGA-NIETO C, LOSADA-GARCIA N, PESSELA B C, et al. Design and synthesis of copper nanobiomaterials with antimicrobial properties[J]. *ACS Bio & Med Chem Au*, 2023, 3(4): 349-358.
- [32] TONG P F, ASIF M, AJMAL M, et al. A multicomponent polymer-metal-enzyme system as electrochemical biosensor for H₂O₂ detection[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2022, 10: 874965.
- [33] DUAN L, OUYANG K, XU X, et al. Nanoparticle delivery of CRISPR/Cas9 for genome editing[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 673286.
- [34] EREL-AKBABA G, CARVALHO L A, TIAN T, et al. Radiation-induced targeted nanoparticle-based gene delivery for brain tumor therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4028-4040.
- [35] MADKHALI O, MEKHAIL G, WETTIG S D. Modified gelatin nanoparticles for gene delivery[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 554: 224-234.
- [36] WU J Y, CHEN J, FENG Y J, et al. An immune cocktail

- therapy to realize multiple boosting of the cancer-immunity cycle by combination of drug/gene delivery nanoparticles[J]. *Science Advances*, 2020, 6(40): eabc7828.
- [37] YANG Q, ZHOU Y H, CHEN J, et al. Gene therapy for drug-resistant glioblastoma *via* lipid-polymer hybrid nanoparticles combined with focused ultrasound[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, 16: 185-199.
- [38] EYGERIS Y, GUPTA M, KIM J, et al. Chemistry of lipid nanoparticles for RNA delivery[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2022, 55(1): 2-12.
- [39] EYGERIS Y, PATEL S, JOZIC A, et al. Deconvoluting lipid nanoparticle structure for messenger RNA delivery[J]. *Nano Letters*, 2020, 20(6): 4543-4549.
- [40] FRANCIA V, SCHIFFELERS R M, CULLIS P R, et al. The biomolecular corona of lipid nanoparticles for gene therapy[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2020, 31(9): 2046-2059.
- [41] KROHN-GRIMBERGHE M, MITCHELL M J, SCHLOSS M J, et al. Nanoparticle-encapsulated siRNAs for gene silencing in the haematopoietic stem-cell niche[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4(11): 1076-1089.
- [42] MIRZA Z, KARIM S. Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: recent advancements and future challenges[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, 69: 226-237.
- [43] CHENG Q, WEI T, FARBIAK L, et al. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing[J]. *Nature Nanotechnology*, 2020, 15(4): 313-320.
- [44] WANG Z C, WANG R R, GENG Z X, et al. Enzyme hybrid nanoflowers and enzyme@metal-organic frameworks composites: fascinating hybrid nanobiocatalysts[J]. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2024, 44(4): 674-697.
- [45] ZHUANG J, GONG H, ZHOU J R, et al. Targeted gene silencing *in vivo* by platelet membrane-coated metal-organic framework nanoparticles[J]. *Science Advances*, 2020, 6(13): eaaz6108.
- [46] POSTLER T S, GHOSH S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 26(1): 110-130.
- [47] SUN J B, LI Y, LIANG X J, et al. Bacterial magnetosome: a novel biogenetic magnetic targeted drug carrier with potential multifunctions[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2011, 2011(1): 469031.
- [48] CAO Z P, LIU J Y. Bacteria and bacterial derivatives as drug carriers for cancer therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 326: 396-407.
- [49] SHIVALKAR S, CHOWDHARY P, AFSHAN T, et al. Nanoengineering of biohybrid micro/nanobots for programmed biomedical applications[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2023, 222: 113054.
- [50] AKOLPOGLU M B, ALAPAN Y, DOGAN N O, et al. Magnetically steerable bacterial microrobots moving in 3D biological matrices for stimuli-responsive cargo delivery[J]. *Science Advances*, 2022, 8(28): eabo6163.
- [51] ALAPAN Y, YASA O, YIGIT B, et al. Microrobotics and microorganisms: biohybrid autonomous cellular robots[J]. *Annual Review of Control, Robotics, and Autonomous Systems*, 2019, 2: 205-230.
- [52] AKIN D, STURGIS J, RAGHEB K, et al. Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells[J]. *Nature Nanotechnology*, 2007, 2(7): 441-449.
- [53] KAUR P, GHOSH S, BHOWMICK A, et al. Bacterioboot—a novel tool to increase the half-life period of the orally administered drug[J]. *Science Advances*, 2022, 8(10): eabh1419.
- [54] ZOU Z P, DU Y, FANG T T, et al. Biomarker-responsive engineered probiotic diagnoses, records, and ameliorates inflammatory bowel disease in mice[J]. *Cell Host & Microbe*, 2023, 31(2): 199-212.e5.
- [55] WANG X Y, CAO Z P, ZHANG M M, et al. Bioinspired oral delivery of gut microbiota by self-coating with biofilms[J]. *Science Advances*, 2020, 6(26): eabb1952.
- [56] CAO Z P, WANG X Y, PANG Y, et al. Biointerfacial self-assembly generates lipid membrane coated bacteria for enhanced oral delivery and treatment[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 5783.
- [57] LIN S S, MUKHERJEE S, LI J J, et al. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches[J]. *Science Advances*, 2021, 7(20): eabf0677.
- [58] LIU J, WANG Y X, HEELAN W J, et al. Mucoadhesive probiotic backpacks with ROS nanoscavengers enhance the bacteriotherapy for inflammatory bowel diseases[J]. *Science Advances*, 2022, 8(45): eabp8798.
- [59] DE WOUTERS T, JANS C, NIEDERBERGER T, et al. Adhesion potential of intestinal microbes predicted by physico-chemical characterization methods[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136437.
- [60] CHENG Z H, ZHENG Y Y, YANG W, et al. Pathogenic bacteria exploit transferrin receptor transcytosis to penetrate the blood-brain barrier[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(39): e2307899120.
- [61] SUN R, LIU M Z, LU J P, et al. Bacteria loaded with glucose polymer and photosensitive ICG silicon-nanoparticles for glioblastoma photothermal immunotherapy[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 5127.
- [62] KARMAKAR R. State of the art of bacterial chemotaxis[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2021, 61(5): 366-379.
- [63] LI J H, DEKANOVSKY L, KHEZRI B, et al. Biohybrid micro- and nanorobots for intelligent drug delivery[J]. *Cyborg and Bionic Systems*, 2022, 2022: 9824057.
- [64] LI M, LI S Y, ZHOU H, et al. Chemotaxis-driven delivery of

- nano-pathogenoids for complete eradication of tumors post-phototherapy[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 1126.
- [65] LV X Y, WANG L C, MEI A Q, et al. Recent nanotechnologies to overcome the bacterial biofilm matrix barriers[J]. *Small*, 2023, 19(6): 2206220.
- [66] HAHN J S, DING S W, IM J W, et al. Bacterial therapies at the interface of synthetic biology and nanomedicine[J]. *Nature Reviews Bioengineering*, 2024, 2(2): 120-135.
- [67] WU D J, ZHAO Z J, LIU H, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917-driven microrobots for effective tumor targeted drug delivery and tumor regression[J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 169: 477-488.
- [68] CHEN H T, LI Y Z, WANG Y J, et al. An engineered bacteria-hybrid microrobot with the magnetothermal bioswitch for remotely collective perception and imaging-guided cancer treatment[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(4): 6118-6133.
- [69] TAN S W, WU T T, ZHANG D, et al. Cell or cell membrane-based drug delivery systems[J]. *Theranostics*, 2015, 5(8): 863-881.
- [70] XIA Z X, MU W W, YUAN S J, et al. Cell membrane biomimetic nano-delivery systems for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2770.
- [71] OROOJALIAN F, BEYGI M, BARADARAN B, et al. Immune cell membrane-coated biomimetic nanoparticles for targeted cancer therapy[J]. *Small*, 2021, 17(12): 2006484.
- [72] HUANG L L, NIE W D, ZHANG J F, et al. Cell-membrane-based biomimetic systems with bioorthogonal functionalities [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2020, 53(1): 276-287.
- [73] CHEN H Y, DENG J, WANG Y, et al. Hybrid cell membrane-coated nanoparticles: a multifunctional biomimetic platform for cancer diagnosis and therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2020, 112: 1-13.
- [74] ZHU L, ZHONG Y, WU S, et al. Cell membrane camouflaged biomimetic nanoparticles: focusing on tumor theranostics[J]. *Materials Today Bio*, 2022, 14: 100228.
- [75] NGUYEN P H D, JAYASINGHE M K, LE A H, et al. Advances in drug delivery systems based on red blood cells and their membrane-derived nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(6): 5187-5210.
- [76] LIU B, WANG W M, FAN J L, et al. RBC membrane camouflaged Prussian blue nanoparticles for gambutolin loading and combined chemo/photothermal therapy of breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2019, 217: 119301.
- [77] XIE W, DENG W W, ZAN M H, et al. Cancer cell membrane camouflaged nanoparticles to realize starvation therapy together with checkpoint blockades for enhancing cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(3): 2849-2857.
- [78] WU Y H, ZHU R T, ZHOU M Y, et al. Homologous cancer cell membrane-camouflaged nanoparticles target drug delivery and enhance the chemotherapy efficacy of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Letters*, 2023, 558: 216106.
- [79] REN X L, YANG S P, YU N, et al. Cell membrane camouflaged bismuth nanoparticles for targeted photothermal therapy of homotypic tumors[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2021, 591: 229-238.
- [80] HU Q, JIA L L, ZHANG X L, et al. Accurate construction of cell membrane biomimetic graphene nanodecoys *via* purposeful surface engineering to improve screening efficiency of active components of traditional Chinese medicine[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(1): 394-405.
- [81] NIE D, DAI Z, LI J L, et al. Cancer-cell-membrane-coated nanoparticles with a yolk-shell structure augment cancer chemotherapy[J]. *Nano Letters*, 2020, 20(2): 936-946.
- [82] WANG C X, WU B, WU Y T, et al. Camouflaging nanoparticles with brain metastatic tumor cell membranes: a new strategy to traverse blood-brain barrier for imaging and therapy of brain tumors[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(14): 1909369.
- [83] VIJAYAN V, UTHAMAN S, PARK I K. Cell membrane-camouflaged nanoparticles: a promising biomimetic strategy for cancer theragnostics[J]. *Polymers*, 2018, 10(9): 983.
- [84] CAO Z C, LIU X, ZHANG W Q, et al. Biomimetic macrophage membrane-camouflaged nanoparticles induce ferroptosis by promoting mitochondrial damage in glioblastoma [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(23): 23746-23760.
- [85] JIANG Q, LIU Y, GUO R R, et al. Erythrocyte-cancer hybrid membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhancing photothermal therapy efficacy in tumors[J]. *Biomaterials*, 2019, 192: 292-308.
- [86] GONG P, WANG Y F, ZHANG P F, et al. Immunocyte membrane-coated nanoparticles for cancer immunotherapy[J]. *Cancers*, 2020, 13(1): 77.
- [87] ZHAO Y, ZHANG H G, ZHANG Q X, et al. Research progress of neutrophil-mediated drug delivery strategies for inflammation-related disease[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7): 1881.
- [88] CHU D F, DONG X Y, SHI X T, et al. Neutrophil-based drug delivery systems[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(22): 1706245.
- [89] CHU D F, DONG X Y, ZHAO Q, et al. Photosensitization priming of tumor microenvironments improves delivery of nanotherapeutics *via* neutrophil infiltration[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(27): 1701021.
- [90] SU Y J, GAO J, DONG X Y, et al. Neutrophil-mediated delivery of nanocrystal drugs *via* photoinduced inflammation enhances cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(16): 15542-15555.
- [91] KUMBHOJKAR N, PRAKASH S, FUKUTA T, et al. Neutrophils bearing adhesive polymer micropatches as a drug-free cancer immunotherapy[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2024, 8(5): 579-592.
- [92] VENTURINI C, PETROVIC FABIJAN A, FAJARDO

- LUBIAN A, et al. Biological foundations of successful bacteriophage therapy[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2022, 14(7): e12435.
- [93] LOH B, GONDIL V S, MANOHAR P, et al. Encapsulation and delivery of therapeutic phages[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87(5): e01979-20.
- [94] SAMANANDA SINGH L. Nano-emulsion encapsulation for the efficient delivery of bacteriophage therapeutics[J]. *Biologicals*, 2024, 85: 101725.
- [95] OTERO J, GARCÍA-RODRÍGUEZ A, CANO-SARABIA M, et al. Biodistribution of liposome-encapsulated bacteriophages and their transcytosis during oral phage therapy[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 689.
- [96] ŚLIWKA P, SKARADZIŃSKI G, DUSZA I, et al. Freeze-drying of encapsulated bacteriophage T4 to obtain shelf-stable dry preparations for oral application[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2792.
- [97] HSU B B, PLANT I N, LYON L, et al. *In situ* reprogramming of gut bacteria by oral delivery[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 5030.
- [98] KARIMI M, MIRSHEKARI H, MOOSAVI BASRI S M, et al. Bacteriophages and phage-inspired nanocarriers for targeted delivery of therapeutic cargos[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 106: 45-62.
- [99] ATHANASOPOULOU K, DANEVA G N, ADAMOPOULOS P G, et al. Artificial intelligence: the milestone in modern biomedical research[J]. *BioMedInformatics*, 2022, 2(4): 727-744.
- [100] VASINA M, VELECKÝ J, PLANAS-IGLESIAS J, et al. Tools for computational design and high-throughput screening of therapeutic enzymes[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 183: 114143.
- [101] MILLER K, JOLDES G R, BOURANTAS G, et al. Biomechanical modeling and computer simulation of the brain during neurosurgery[J]. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2019, 35(10): e3250.
- [102] FIGUEIRAS A, DOMINGUES C, JARAK I, et al. New advances in biomedical application of polymeric micelles[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1700.
- [103] ROGACKA J, LABUS K. Metal-organic frameworks as highly effective platforms for enzyme immobilization-current developments and future perspectives[J/OL]. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 2024[2025-07-01]. <https://doi.org/10.1007/s43153-024-00513-4>.
- [104] GUO F, XU Z H, ZHANG W D, et al. Facile synthesis of catalase@ZIF-8 composite by biomimetic mineralization for efficient biocatalysis[J]. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 2021, 44(6): 1309-1319.
- [105] WÖRHEIDE M A, KRUMSIEK J, KASTENMÜLLER G, et al. Multi-omics integration in biomedical research - a metabolomics-centric review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2021, 1141: 144-162.
- [106] REEL P S, REEL S, PEARSON E, et al. Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: a review[J]. *Biotechnology Advances*, 2021, 49: 107739.
- [107] VANELLA R, KOVACEVIC G, DOFFINI V, et al. High-throughput screening, next generation sequencing and machine learning: advanced methods in enzyme engineering[J]. *Chemical Communications*, 2022, 58(15): 2455-2467.
- [108] KANEHISA M, FURUMICHI M, SATO Y, et al. KEGG: biological systems database as a model of the real world[J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(D1): D672-D677.
- [109] KORTEMME T. *De novo* protein design—from new structures to programmable functions[J]. *Cell*, 2024, 187(3): 526-544.
- [110] HRISTOZOV D, GOTTARDO S, SEMENZIN E, et al. Frameworks and tools for risk assessment of manufactured nanomaterials[J]. *Environment International*, 2016, 95: 36-53.
- [111] NASIR R. Developing CRISPR-based therapies for genetic diseases: Clinical trials and regulatory challenges [J]. *Indus Journal of Agriculture and Biology*, 2025, 4(1): 13-26.



通讯作者: 张灿阳(1985—),男,副教授,博士生导师。研究方向为面向生物医药与生命健康领域重大需求与问题,设计和开发多功能工程化生物材料载体和递送(剂型)策略,用于疾病诊断与治疗,如癌症、感染、自身免疫性疾病,具体包括:刺激-响应型(聚β-氨基酸)材料库的设计(计算机辅助和模拟)与建立;细胞介导的免疫调控靶向系统的开发;基于产品工程与制剂工程的生物医药与健康工程研究;微针相关技术与产品开发。

E-mail: zhang.cy@sz.tsinghua.edu.cn



第一作者: 黄瑜晴(2001—),女,硕士研究生。研究方向为口服递送大分子-工程菌杂合体系设计与创制。

E-mail: huangyq23@mails.tsinghua.edu.cn



共同第一作者: 吴涵(2000—),男,硕士研究生。研究方向为中性粒细胞介导的PAE纳米颗粒靶向药物递送体系设计与开发。

E-mail: wuhan23@mails.tsinghua.edu.cn