

评论

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-057

从刺激响应到智能调控：磁场驱动的合成细胞调控

姚宇航，陈兆委

(环境分析与检测研究所，福州大学化学学院，福建 福州 350108)

摘要：合成细胞是指通过生物工程技术，利用DNA、蛋白质和脂质等基本分子组件“自下而上”人工构建的、能够执行类似天然生命功能的仿生系统，正成为研究生命起源与开发智能诊疗器件的前沿平台。然而，如何以非侵入、深穿透的外部刺激实现远程、时空精准的功能调控，始终是将这类系统推向实际应用的关键瓶颈。近期，牛津大学 Michael J. Booth 课题组在《Nature Chemistry》上发表的研究工作，巧妙借鉴已获临床批准的磁热疗技术，通过设计磁性球形核酸，首次在合成细胞内以临床可耐受的交变磁场参数实现了对无细胞蛋白合成的精准调控及封装物释放。该工作展示了交变磁场穿透不透明屏障并通过磁热转换激活合成细胞的独特能力，凸显了磁场作为调控手段在组织穿透深度上无可比拟的优势。结合 Michael J. Booth 课题组的研究工作，本文围绕外部刺激介导的远程调控策略，系统梳理了光、温度、磁场等刺激模式在合成细胞功能调控中的研究进展，深入剖析了磁控合成细胞系统的创新设计与潜在局限，并结合本课题组在光驱动合成原细胞以及自调控人工 β 细胞等方面的研究积累，从刺激响应机制、生物-非生物杂化系统以及多模态正交调控等角度，对磁场调控合成细胞技术从概念验证走向实际应用所面临的挑战与未来发展进行了分析与展望。我们认为，未来合成细胞的跨越式发展不仅有赖于单一刺激响应模块的性能提升，更取决于多种控制形式间的高效耦合与协同调控，最终实现具备复杂信息处理能力的智能合成生命系统。

关键词：合成细胞；磁场调控；无细胞蛋白合成；远程控制；智能药物递送

中图分类号：Q939.9；Q789 **文献标志码：**A

From stimuli-responsiveness to intelligent regulation: magnetic field-driven regulation of synthetic cells

YAO Yuhang, CHEN Zhaowei

(Engineering Technology Research Center on Reagent and Instrument for Rapid Detection of Product Quality and Food Safety in Fujian Province, College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, Fujian, China)

Abstract: Synthetic cells refer to biomimetic systems that are artificially constructed from the bottom up using basic

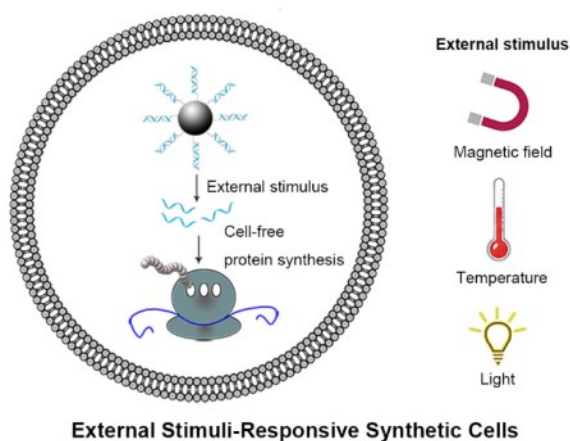
收稿日期：2026-06-22 修回日期：2026-08-26

基金项目：国家自然科学基金 (22277011, 22577014, 22404025, 22421002)

引用本文：姚宇航，陈兆委. 从刺激响应到智能调控：磁场驱动的合成细胞调控[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-057

Citation: YAO Yuhang, CHEN Zhaowei. From stimuli-responsiveness to intelligent regulation: magnetic field-driven regulation of synthetic cells[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-057

molecular components such as DNA, proteins, and lipids through bioengineering techniques, and that are capable of performing functions analogous to those of natural life. They are emerging as a cutting-edge platform for studying the origin of life and developing intelligent diagnostic and therapeutic devices. A key challenge is the development of remote, noninvasive control strategies that function with deep tissue penetration. This requirement remains difficult to satisfy using light or chemical stimuli due to limited penetration depth and pharmacokinetic constraints. A recent study by Michael J. Booth and co-workers at the University of Oxford addressed this limitation by repurposing clinically established magnetic hyperthermia. The authors engineered magnetic spherical nucleic acids in which T7 promoter duplexes are covalently conjugated to superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Exposure to clinically relevant alternating magnetic fields induces localized heating that denatures the duplex, releasing the T7 promoter strand. This process activates cell-free protein synthesis and cargo release within giant vesicles, even behind opaque barriers. This comment places this advance within the broader field of physically responsive synthetic cells and critically evaluates the design principles and intrinsic limitations of magnetic control strategies. Building on our previous work and recent advances on responsive synthetic cells, we discuss how these systems can transduce external physical stimuli into defined biochemical outputs. We further highlight key challenges, including thermal safety constraints, long-term signal stability, reversibility of cargo release, and translational barriers associated with manufacturing, in vivo robustness, and regulatory approval. We propose that next-generation synthetic cells will require multimodal and orthogonal regulatory architectures that integrate the deep tissue penetration of magnetic fields with the spatial precision of light and the adaptability of chemical sensing systems.



Keywords: Synthetic cells; magnetic field regulation; cell-free protein synthesis; remote control; intelligent drug delivery

生命细胞的本质特征之一是能够感知外界环境信号并做出适应性响应，这种“感知-决策-执行”的级联反应能力支撑了从单细胞微生物到高等真核生物的所有生命活动^[1-2]。对细胞结构、功能和生理过程的深入解析，不仅有助于理解生命本质和疾病病理，也为开发先进的诊疗平台提供了重要基础。在合成生物学的前沿领域，研究者基于化学、纳米材料技术、生物工程和生命科学

等多学科交叉融合，从DNA、蛋白质和脂质等基本分子组件出发，自下而上构建了具有类似生命功能的合成细胞（synthetic cells）。这种简化的细胞模型能够重构和模仿细胞动态变化、代谢反应以及细胞间通讯等重要生化过程和生理功能，不仅为理解生命起源提供了独特的“构造即认知”研究范式，也为开发新型智能诊疗系统、生物传感器和微型生物反应器创造了可能，在探索生命

起源、生命行为解析和生物医学等领域具有重要的研究意义和应用价值^[3-6]。

目前, 主流的合成细胞通常以巨型单层囊泡作为区室化载体, 内部封装无细胞蛋白合成 (cell-free protein synthesis, CFPS) 系统, 通过预先编程的 DNA 模板实现可控的基因表达和蛋白质生产^[1]。模块化设计赋予合成细胞高度灵活性和可定制性, 使其能够容纳自然界中不存在的非生物组分, 从而获得活细胞无法实现的新功能^[1, 4]。例如, 纳米材料和功能分子模块的引入为合成细胞赋予了响应外部刺激的能力, 而非天然核酸化学修饰及人工遗传元件设计则进一步拓展了对基因表达和信息处理过程进行正交调控的可能性^[1-6]。这种跨越生物与非生物边界的材料自由度使合成细胞在智能药物递送领域展现出超越传统脂质体或工程化活细胞的潜力。它们既具备活细胞的自主蛋白质合成和信号处理能力, 又避免了活细胞所面临的安全风险、免疫原性和设计限制^[7]。然而, 要将合成细胞从实验室概念转化为可用于临床的药物递送装置, 必须解决一个核心问题, 即如何以精准、非侵入且生物正交的方式远程控制其在体内的活性。理想的控制手段应能够穿透深层组织到达靶向部位, 对正常生理过程不产生干扰, 具有高时空分辨率以实现按需局部激活, 并保证安全性, 不对宿主组织造成不可逆损伤。这些苛刻要求使寻找合适的调控信号成为合成细胞研究中最具挑战性的课题之一^[8-9]。

本课题组在合成细胞领域积累了长期研究经验。在光刺激调控方面, 我们将光敏离子通道蛋白视紫红质与胶体胶囊构筑的无机区室相结合, 构建了无机与有机组分协同作用的杂化原始细胞模型, 以模拟原始生命演化过程中无机物质与有机物质共同参与生命活动的阶段。在此基础上, 利用无机组分与生物功能分子的协同耦合, 实现了光驱动 ATP 合成和 CO₂ 固定等关键生命过程^[10-11]。在化学响应型智能递送方面, 我们构建了囊泡嵌套的多室人工 β 细胞。封装的葡萄糖氧化酶可将血糖浓度变化转化为 pH 信号, 进而触发 pH 响应肽介导的膜融合和胰岛素分泌, 单次注射可维持血糖稳定达 5 天^[12]。近年来, 研究者探索了多种外部刺激来调控合成细胞功能, 包括小分子代

谢物^[13]、温度^[14]、光^[15]和磁场^[16]等。小分子化合物具有较好的特异性, 但需要穿越合成细胞的膜屏障, 且其体内药代动力学难以精准控制。温度调控虽然可以通过局部加热实现一定空间分辨, 但其组织穿透性和精度仍有限。相比之下, 光控策略因具备高时空精度和可逆性而受到广泛关注。然而, 光在生物组织中的穿透深度有限, 这一固有局限使光控合成细胞在深层组织应用中面临根本障碍。在此背景下, 磁场作为一种独特的物理刺激手段引起了研究者的关注。交变磁场具有显著的组织穿透能力, 在临床相关频率范围内 (约 100 kHz) 时, 磁场可以穿透超过 10 厘米的组织而几乎不衰减。更重要的是, 基于超顺磁性氧化铁纳米颗粒的磁热疗技术已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 批准, 用于治疗恶性胶质母细胞瘤等实体肿瘤^[17]。这表明磁场调控的药物递送系统在临床转化中具有比其他外部刺激更成熟的安全性评价基础。

除光、温度和磁场外, 力学刺激^[18]和电刺激^[19]等其他物理刺激也已被探索用于调控合成细胞或无细胞体系功能。然而, 考虑到本文旨在围绕 Booth 等人磁控合成细胞工作展开讨论, 重点分析能够实现远程时空调控并直接影响合成细胞功能输出的典型物理刺激模式, 因此对上述其他刺激策略不作深入展开。

1 从临床磁热疗到合成细胞控制

近期, 英国牛津大学 Michael J. Booth 教授课题组在《Nature Chemistry》发表了一项重要研究^[20]。他们设计了一种磁性球形核酸结构, 将编码 T7 启动子的双链 DNA 偶联到超顺磁性氧化铁纳米颗粒表面。通过交变磁场产生的局域磁热效应, 该结构可以触发 DNA 双链解离, 释放功能性 T7 启动子序列, 进而激活合成细胞内的 CFPS 系统 (图 1)。该研究首次实现了在临床可耐受的磁场参数下 (30 mT, 103.4 kHz) 对合成细胞内基因表达和封装物释放的远程调控, 并展示了磁场穿透不透明障碍物激活合成细胞的独特能力。这项研究最为突出之处在于其技术灵感来源于已获临床批准的成熟治疗手段, 即磁热疗。磁热疗利用超顺

磁性纳米颗粒在交变磁场中通过布朗弛豫和尼尔弛豫将电磁能转化为热能，从而对肿瘤组织进行局部热消融。德国 MagForce 公司开发的氨基硅烷包被氧化铁纳米颗粒磁热疗系统已获欧盟批准用于胶质母细胞瘤的临床治疗^[21]。这表明，磁场相关的设备、频率参数和安全性标准已有现成的监管框架可循。该研究的创新在于，并未直接用磁热疗破坏合成细胞膜或加热整个反应体系，而是将磁热效应从宏观热疗巧妙转化为纳米尺度的局部热源。通过精巧的分子设计，这种局域热可以触发特定核酸结构的转变。通过将含 T7 启动子的双链 DNA 共价偶联于超顺磁性氧化铁纳米颗粒表面，形成“磁性球形核酸”。在交变磁场下，纳米颗粒的磁热效应使 DNA 局部受热解链，释放出 T7 启动子链，该链与缺失完整启动子的失活 DNA 模板杂交，恢复 T7 RNA 聚合酶的结合位点，启动基因转录和翻译。

这一设计的巧妙之处体现在多个层面。首先，DNA 双链被用作热敏连接单元，其解链温度可通过序列长度和 GC 含量进行精确调控，从而为系统

优化提供灵活的分子设计空间。其次，释放的 T7 启动子序列本身兼具功能分子属性，能够通过序列特异性杂交恢复转录模板的完整性，实现高度特异的分子识别与信号传递。更为关键的是，纳米颗粒产生的局部热效应被限制在纳米尺度范围内，整个反应体系的宏观温度几乎不发生变化。实验结果表明，溶液温度始终维持在 33 °C 以下。这使 CFPS 系统中的 RNA 聚合酶、核糖体、氨基酸及相关辅因子免受磁热过程影响，并能够在基因激活后迅速进入高效蛋白表达状态。

在 CFPS 系统的远程调控中，实现严格的“关闭”状态，即在外无刺激条件下保持零或接近零的背景表达是衡量系统实际应用价值的关键指标。若关闭状态下存在明显的泄漏表达，不仅会缩小治疗窗口，还可能引发严重的脱靶毒性。然而，实现严格的关闭状态并非易事，因为即使仅有极少量活性 DNA 模板残留，也可能被高效的体外转录翻译系统放大，产生可观的蛋白表达。本研究一项容易被忽视却至关重要的技术创新是研究团队开发的琼脂糖凝胶电泳纯化方法。在传

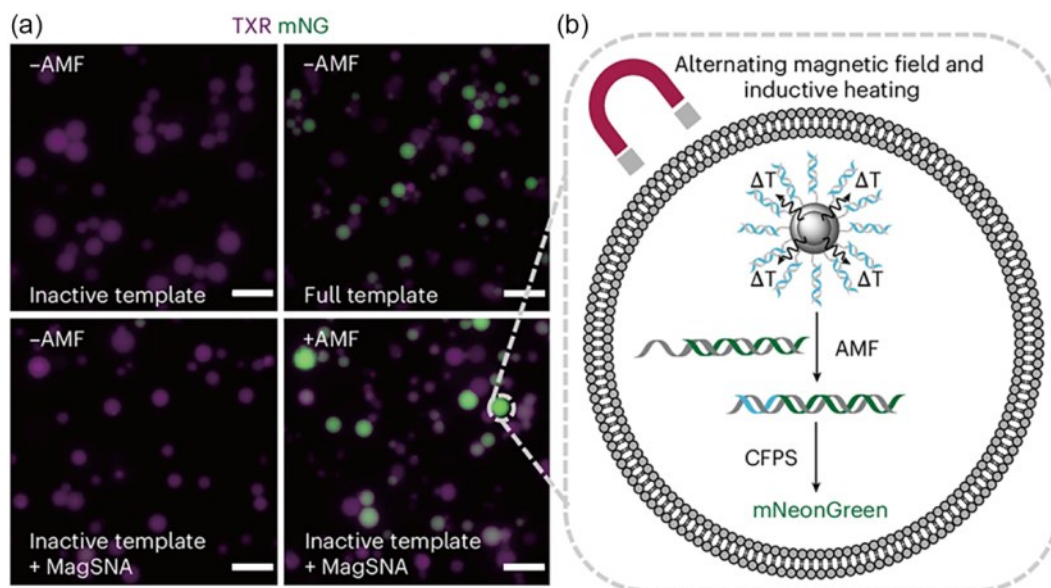


图1 (a) 交变磁场激活合成细胞内 *mNeonGreen* 原位表达的荧光显微镜图像，比例尺：20 μm。(b) 磁场驱动的合成细胞示意图。AMF：交变磁场；MagSNA：磁性球形核酸；TXR：德克萨斯红-葡聚糖；mNG：荧光蛋白 *mNeonGreen*；CFPS：无细胞蛋白合成。经授权改编自文献 [15]，版权所有© 2025 Springer Nature

Fig. 1 (a) Fluorescence microscopy images of in situ *mNeonGreen* expression in synthetic cells activated by an alternating magnetic field. Scale bar, 20 μm. (b) Schematic illustration of magnetically driven synthetic cells. AMF: alternating magnetic field, MagSNA: magnetic spherical nucleic acid, TXR: Texas-Red-Dextran, mNG: *mNeonGreen*, CFPS: cell-free protein synthesis.

Adapted with permission[15]. Copyright 2025, Springer Nature

统球形核酸的制备过程中,除通过共价键偶联于纳米颗粒表面的DNA外,通常还有相当一部分DNA以静电吸附的方式结合于颗粒表面。这部分非共价结合的DNA在生理条件下可能逐渐脱附,形成游离活性模板,从而导致关闭状态下的背景泄漏。为解决这一问题,研究人员利用电场驱动静电吸附的DNA从纳米颗粒表面解离并迁移至琼脂糖凝胶中,而共价偶联的球形核酸由于整体尺寸较大,被保留在加样孔内。经过纯化后,关闭状态下的背景表达降低至纯化前的约六分之一,为后续实现合成细胞内的严格调控奠定了基础。这一技术细节体现了研究团队对DNA与纳米颗粒界面相互作用的深刻理解,也为其他基于纳米颗粒的核酸递送体系提供了重要的方法学借鉴。对于任何需要维持严格关闭状态的调控系统而言,去除非特异性吸附核酸的纯化步骤都应被视为必要的质量控制环节。

在完成批量溶液中的概念验证后,研究者将完整的磁控系统封装入巨型单层囊泡内,构建了真正意义上的磁响应合成细胞。囊泡内部包含磁性球形核酸、失活的*mNeonGreen* 荧光蛋白编码模板、PURExpress CFPS系统,以及用于可视化囊泡的Texas-Red-葡聚糖。在交变磁场作用下暴露25分钟后,合成细胞内的*mNeonGreen* 荧光强度恢复至使用完整模板的阳性对照组水平,而未暴露磁场的对照组几乎没有荧光信号,显示出基因表达开关具有极低背景泄漏和高效激活性能(图1)。研究者进一步将合成细胞置于黑色管中,该材料对光和化学小分子均形成不可逾越的屏障,然后施加交变磁场。实验结果表明,即使在黑色管遮挡下,合成细胞内的*mNeonGreen* 表达水平与无遮挡时几乎完全一致。这一结果直观地展示了磁场相比光和化学小分子诱导剂的根本性优势,即深层组织的穿透能力。在未来体内应用中,如果合成细胞需要递送至深部组织等光学不可及部位,磁场的这一特性将成为决定性的技术优势。在完成报告蛋白表达的概念验证后,研究者还展示了该系统在封装物释放方面的应用潜力。他们将失活模板中的报告基因替换为 α -溶血素,这是一种可在脂质膜上自组装形成穿膜孔洞的细菌毒素蛋白。磁场激活后,合成的 α -溶血素插入囊泡膜,形成允许小分子通过的孔道,使预先封装在囊泡内的荧光小分子2-NBDG发生外泄。这一实验首次

实现了磁场触发的合成细胞封装物释放,为未来按需药物递送提供了明确的原理验证。

在磁场调控合成细胞这一新兴方向上,伦敦帝国理工学院Elani课题组最近也报道了一项采用不同技术路线的代表性工作^[16]。该研究将超顺磁性 Fe_3O_4 纳米颗粒通过生物素-链霉亲和素连接锚定于热敏脂质体表面,在交变磁场作用下,纳米颗粒的磁热效应使脂质膜温度超过其相变温度($24.1\text{ }^\circ\text{C}$),形成晶界缺陷并释放包封的底物分子,由共封装的 β -半乳糖苷酶催化产生荧光信号。与Booth课题组聚焦于基因表达层面的调控不同,Elani课题组的设计建立在酶催化反应层级,通过磁场直接控制底物与酶的接触,信号读出更为直接。两项工作分别代表了磁场调控合成细胞的两种互补范式。Booth课题组通过“磁热-DNA解链-转录激活”路径实现遗传信息层面的可编程调控,输出信号的多样性和放大能力更为丰富;Elani课题组则通过“磁热-膜相变-底物释放”路径在酶催化层面实现快速响应,并可利用不同脂质组成的相变温度差异和磁场强度变化实现梯度调控。

除了调控合成细胞内部功能外,磁控策略也被广泛用于人工组织和细胞群体的宏观构建。例如,德克萨斯大学Pasqualini课题组报道了一种基于磁悬浮的三维组织培养策略,通过含磁性氧化铁纳米颗粒的水凝胶体系和外部磁场控制细胞聚集形态,实现不同细胞类型的空间组织化共培养^[22]。随后,磁场辅助细胞组装策略进一步发展,麦克马斯特大学Puri课题组通过磁场梯度驱动悬浮细胞形成层状聚集结构,在无需细胞内引入磁性纳米颗粒的条件下实现高通量、无支架的细胞组装^[23]。这些研究主要利用磁场调控细胞间空间关系和群体结构,用于构建具有组织尺度特征的三维模型。相比之下,Booth等人的工作将磁控策略拓展至合成细胞内部,通过磁热效应诱导DNA解链并调控转录激活,实现了对细胞内分子过程和功能输出的远程控制。

2 外部刺激介导的合成细胞控制研究进展

光是目前合成细胞调控中研究最为广泛的外

部刺激之一，具有亚微米级空间分辨率和毫秒级时间精度，并可通过调节波长、强度与照射模式实现复杂的时空调控。近年来，研究者开发了多种光控合成细胞系统，其分子机制主要可分为以下几类：（1）光可裂解保护基策略，例如 Michael J. Booth 课题组此前通过光笼化反义寡核苷酸实现对 mRNA 活性的光控沉默^[24]，北卡罗来纳州立大学 Deiters 课题组则利用光激活“笼锁型”Cas9 蛋白实现基因编辑的光化学调控^[25]；（2）光敏蛋白策略，例如加州大学旧金山分校 Voigt 课题组利用植物光敏色素构建光控转录因子重塑并引导哺乳动物细胞的形态变化^[26]，苏黎世联邦理工学院 Fussenegger 课题组利用细菌光敏蛋白 BphS 工程化细胞中实现远红光可控的胰岛素表达^[27]；（3）光热效应策略，例如佐治亚理工学院 Kwong 课题组利用等离激元纳米结构的光热转换触发温度敏感的基因表达^[28]。

光调控面临的根本性限制在于生物组织对光的强烈吸收和散射。紫外光在皮肤中的穿透深度不足 1 毫米，可见光也仅有数毫米，即使是组织穿透能力最强的近红外光（约 700-900 nm），其有效穿透深

度也仅为 4-5 毫米（表 1）。这使得光控合成细胞在体内应用中不可避免地面临深度与精度之间的权衡。一种方式是通过植入光纤将光引入深部组织，但会显著增加侵入性与系统复杂性。另一种方式是将合成细胞限制于皮下等浅表区域，但会缩小其适用疾病范围。此外，高功率或长时间紫外光照射还可能对核酸与蛋白质造成氧化损伤，并产生细胞毒性的光化学产物。尽管如此，光调控在高时空精度应用场景中仍具有不可替代的优势。例如，牛津大学 Booth 课题组利用图案化紫外光在合成细胞群体中实现空间精准的基因激活，分辨率约为 100 微米^[24]。在组织工程与再生医学中，该能力可用于精确图案化激活合成细胞，以模拟天然组织的复杂形态发生过程。在基础研究层面，光控合成细胞也为研究基因表达的时空动力学提供了理想模型系统。

温度是另一种用于调控合成细胞功能的外部刺激。其核心原理是利用热敏生物分子或材料的构象变化实现功能开关。例如，马克斯·普朗克生物化学研究所 Schwillle 课题组利用 RNA 温度计，即 mRNA 在 5' 非翻译区形成的热敏发夹结构，在

表 1 光、温度、磁场三种外部刺激调控合成细胞的特性对比

Table 1 Comparison of the characteristics of synthetic cells regulated by light, temperature, and magnetic fields

对比角度 Comparison dimension	光 Light	温度 Temperature	磁场 Magnetic field
穿透深度	紫外光<1 mm;可见光数毫米;近红外光约 4 - 5 mm	有限,依赖热传导	>10 cm(约 100 kHz),几乎无衰减
空间分辨率	亚微米级(可图案化至~100 μm)	毫米级,难以精准聚焦	毫米至厘米级,受线圈几何限制
生物正交性	紫外光有光毒性,可见/近红外光较好	受限于窄温度耐受窗口(~37 °C), >40 °C 诱发热休克	优良,哺乳动物几乎无内源性磁感应机制
可逆性	可逆(部分光开关需重新修饰)	可逆(降温后恢复)	部分可逆(DNA 重新杂交),但 α-溶血素孔洞不可逆
典型分子机制	光可裂解保护基;光敏蛋白转录因子;光热效应	RNA 温度计(RNATs);脂质膜相变泄漏	磁热→DNA 解链→启动子释放→转录激活
代表性驱动硬件设备	LED 光源、激光器、图案化光刻系统	局部加热模块、红外加热器、热电装置	螺线管线圈、交变磁场发生器(临床已有 MagForce NanoTherm 系统)
主要优势	时空精度极高;易于图案化;调控模式多样	普适性强;无需特殊介导材料	组织穿透最深;临床转化基础好;生物正交
主要局限	组织穿透浅;紫外光有光损伤	耐受窗口窄;空间精度低;全身性脱靶风险	空间分辨率有限;设备复杂;需磁性纳米颗粒
适宜应用场景	浅表组织(皮肤创面修复、视网膜疾病);需高精度图案化(组织工程、形态发生研究);基因表达时空动力学基础研究	体外生物反应器;局部灌注系统;作为辅助信号与光或磁场协同使用	深部肿瘤一次性杀伤;需穿透骨骼、颅脑等不透明组织;体内按需药物递送

低温时屏蔽核糖体结合位点，在高温时解链以启动翻译^[29]。又如，瑞士洛桑联邦理工学院 Vogel 课题组利用脂质膜在相变温度附近产生瞬时孔道，实现温度触发的封装物质释放^[30]。温度调控的优势在于其普适性。几乎所有生物大分子均具有温度依赖的构象变化特性，因此可工程化热敏模块种类丰富。此外，温度变化能够在整个反应体积内均匀传播，无需特殊分子探针或介导材料。但其局限同样显著。首先，生物系统的温度耐受窗口极窄，哺乳动物细胞及多数生物过程仅能在 37 °C 左右正常运行，超过 40 °C 即可诱发热休克反应。这使得温度调控的开关状态温差受限，从而对系统信噪比形成挑战（表 1）。其次，除非结合高强度聚焦超声等能量聚焦手段，温度作为标量场难以实现高空间分辨率的局部调控。并且全身性温度变化可能非特异性激活温度敏感系统，从而引发脱靶效应。因此，将温度作为辅助调控信号与光或磁场等主调控信号协同使用，可能是更为可取的技术路线。例如，可利用磁场的深穿透能力实现靶向定位与初步激活，再借助温度敏感元件在局部实现第二次精细调控。

磁场调控体系最突出的优势并非磁场直接作用于生物分子，而在于其能够作为一种深层组织可穿透的能量输入方式。以本文评述的 Michael J. Booth 课题组工作为例，交变磁场通过超顺磁性氧化铁纳米颗粒的磁热转换产生局域热信号，进一步诱导 DNA 构象变化和基因表达激活。在约 100 kHz 频率下，交变磁场可穿透超过 10 厘米的组织而几乎不被吸收。这一能力相对于光形成显著的数量级优势，是近红外光穿透深度的 20 倍以上。这种深层穿透能力使磁场成为少数能够无创到达人体深部组织的远程调控手段。磁场还具有出色的生物正交性。哺乳动物的生理过程几乎没有已知的内源性磁感应机制，这意味着外部施加的磁场几乎不会干扰正常的细胞信号传导和代谢过程。这种“无串扰”特性是化学生物学中极为罕见的理想特质。然而，磁场调控的空间分辨率相对有限。由于不存在磁单极子，磁场线总是形成闭合回路，磁场无法像光一样通过透镜实现衍射极限聚焦，其空间分布主要由线圈结构与电流几何形态决定^[17]，通常只能达到毫米至厘米尺度的局部

调控，难以实现单细胞级精度（表 1）。磁场调控另一个值得注意的优势是实现磁性粒子的靶向富集或实时成像。例如，密歇根大学 Chertok 课题组利用磁场实现磁性纳米颗粒靶向富集，再结合聚焦超声进行局部药物释放，从而形成先富集后激活的调控策略^[31]。此外，飞利浦研究院 Gleich 与 Weizenecker 发展的磁粒子成像技术可实现磁性纳米颗粒空间分布的三维实时可视化，为磁场调控提供潜在的反馈机制，并有望进一步提升调控精度^[32]。另一个值得关注的发展方向是将静磁场与交变磁场协同应用，从而兼顾组织穿透能力与空间选择性。例如，可利用静磁场梯度将磁性纳米颗粒富集于目标组织，再通过交变磁场选择性激活已聚集于局部区域的纳米颗粒。

综合比较光、温度和磁场三种调控策略，各自具有鲜明的优缺点。光调控以亚微米级空间分辨率和毫秒级时间响应为显著优势，适合对合成细胞进行精准图案化和动态控制，但其组织穿透深度限制其在深层组织中的应用。温度调控具有普适性，无需特殊介导材料，但生物系统的窄温度耐受窗口和低空间分辨率极大制约了其独立应用。磁场调控则凭借卓越的组织穿透能力和良好的生物正交性脱颖而出，是唯一能够无创到达深部组织的物理刺激，但其空间分辨率相对有限，且依赖磁性纳米颗粒介导。不同刺激方式所依赖的驱动设备也进一步塑造了其应用边界，例如光学系统适用于高精度局部调控，热源装置更适合作为辅助调节模块，而交变磁场设备则为深部组织无创调控提供了临床转化基础。从应用场景来看，光调控更适合浅表组织或体外精密操作，温度调控可作为辅助信号，而磁场调控在深部组织靶向递送方面具有不可替代的优势。值得注意的是，单一刺激难以同时满足所有理想调控条件。因此，我们认为未来合成细胞调控技术的发展方向不应局限于单一刺激的优化，而应着力于构建多模态协同调控体系，充分利用各刺激的优势互补。

3 挑战与展望

3.1 磁控信号转导与功能输出的精准调控

尽管本文评述的 Nature Chemistry 工作代表了

磁场调控合成细胞领域的一个里程碑式进展，但在将其推向实际应用之前，仍然面临多个层面的技术挑战和科学问题需要解决。客观、理性地审视这些局限，不仅有助于避免过度乐观的技术预期，也为未来的研究指明了方向。

磁控合成细胞系统的核心假设是纳米颗粒表面的局域高温足以触发DNA解链，而宏观溶液温度仍保持在CFPS系统的耐受范围内，通常低于37 °C。光纤测温显示溶液温度不超过33 °C，PicoGreen实验间接推算颗粒表面约为45 °C^[20]。西班牙萨拉戈萨大学de la Fuente课题组的研究表明纳米颗粒表面与整体溶液之间存在极陡峭的温度梯度（10 °C以上）^[33]。先前也有研究表明，在纳米尺度下，传统傅里叶热传导定律可能失效，以纳米颗粒表面为起点，温度随距离迅速衰减^[34-35]。而DNA解链是发生在几个摄氏度范围内的协同相变过程，这种迅速衰减的温度梯度是否足以保证整个DNA双链始终处于解链温度以上尚不明确。更深层的问题是，体内存在血流散热和组织热容差异时，DNA解链温度与CFPS耐受温度之间的安全窗口是否仍足够。未来可结合纳米温度探针、单颗粒热成像以及多尺度热传导模拟，对磁性纳米颗粒周围瞬态温度场进行直接测量与定量预测。同时，通过优化磁性纳米颗粒组成、尺寸及磁热转换效率，进一步扩大DNA解链温度与CFPS耐受温度之间的安全窗口，也将有助于提高体系在复杂体内环境中的稳定性与可靠性。

信噪比是衡量基因表达调控性能的关键指标。本工作中，批量CFPS的激活恢复率接近100%，合成细胞中也实现了优异的开关控制。然而，这一性能依赖于优化的磁性球形核酸与模板比例、精确控制的磁场暴露条件以及小体积反应体系。在体内环境中，ATP、GTP和氨基酸等底物逐渐耗竭，核糖体和RNA聚合酶活性也可能随时间降低，CFPS系统难以长期维持理想状态。此外，长时间待机过程中极低水平的泄漏表达是否会累积至具有临床意义的程度仍需进一步评估。对于磁热调控体系而言，体内恒温环境下磁性球形核酸上的DNA双链是否存在缓慢自发解离并导致背景激活，也是需要关注的问题。值得注意的是，原研究主要关注磁场开启后T7启动子的释放及其与失活模

板杂交介导的转录激活，而未进一步报道磁场移除后磁性纳米颗粒冷却过程中，释放的T7启动子是否能够重新与原互补链杂交并实现转录关闭。因此，该体系关闭状态下的分子恢复动力学仍有待研究。此外，由于T7 RNA聚合酶具有持续转录能力，且已生成的mRNA可继续作为翻译模板，磁刺激停止后蛋白表达可能存在一定延迟。未来需要系统评估磁控合成细胞的激活时间、输出延迟和恢复时间，并通过优化遗传元件降解速率、引入负反馈调控或设计可逆表达模块，提高其时间分辨率和动态控制能力。

在封装物释放实验中， α -溶血素与2-NBDG组合成功验证了磁触发的功能输出，但从药物递送角度仍有改进空间。首先，受限于每个囊泡内CFPS总量， α -溶血素拷贝数可能不足，影响孔洞数量与释放效率，数据显示激活后4小时仍有相当比例的荧光滞留在囊泡内。并且 α -溶血素形成的孔洞是永久性的，一旦形成，即便关闭磁场控制，后续合成的蛋白仍会从已有孔洞持续泄漏。这种不可逆模式可能更适用于需要一次性或持续性效应输出的治疗场景，但对于需要精准控制释放节律的慢性病治疗（如胰岛素递送）则不够理想。本课题组在人工 β 细胞中利用pH响应可逆膜融合实现了脉冲式胰岛素分泌，pH回升后融合肽重新被屏蔽，分泌即时停止，这种可逆性是动态血糖调控所必需的^[12]。相比于磁热诱导的永久性膜孔形成，可逆膜融合提供了一种非破坏性的动态界面调控方式，使封装物释放过程能够根据外界信号实现开启与关闭。未来，将磁场响应模块与可逆膜调控策略相结合，可能为合成细胞实现多轮、节律化和反馈控制的药物递送提供新的发展方向。

3.2 临床转化中的系统工程挑战

磁控合成细胞走向临床仍存在系统整合、生产标准化、质量控制、体内稳定性、免疫原性等问题。在生产标准化方面，当前依赖乳液相转移法的实验室制备在尺寸分布、封装效率和批间重复性上远未达到药品生产质量管理规范要求，磁性球形核酸的DNA负载量、偶联效率和颗粒聚集状态均存在批间差异，这是药物产品监管的核心

关注点。微流控技术为标准化量产提供了可能路径，但从原型到工业化仍存在大量工程难题。在体内稳定性与免疫原性方面，已有研究显示CFPS脂质体具有一定非免疫原性，但跟踪时间普遍较短。对于长期反复治疗的慢病场景，脂质体降解动力学、细菌源RNA聚合酶和核糖体蛋白的免疫识别，以及反复给药后的抗药抗体产生等问题仍未明确。氧化铁纳米颗粒在体内的长期蓄积及代谢清除也是纳米医学领域持续关注的安全性问题。由于磁性纳米颗粒可能在肝脾等单核吞噬系统相关器官中发生非特异性富集，局部磁热响应可能导致非靶向组织暴露。因此，未来需要进一步优化磁性组分的尺寸、表面修饰和体内分布行为，以提高靶向富集效率并降低脱靶效应。此外，通过发展具有更高生物相容性的磁响应材料、降低磁性组分负载量，并建立磁场参数、纳米颗粒分布与功能输出之间的定量关联，有望进一步提升磁控合成细胞的安全性和临床转化潜力。

磁控合成细胞的实际应用还面临磁场设备的可及性、兼容性和监管审批等多种挑战。Michael J. Booth课题组采用18匝螺线管线圈和专门设计的交变磁场发生装置。尽管临床磁热疗设备（如MagForce的NanoTherm系统）已获得批准并投入应用，但目前仅在少数医疗中心配备，其设计目标主要是脑肿瘤等局部热疗，而非全身范围内的合成细胞激活。面向合成细胞应用的新一代磁场设备仍需解决多方面问题，包括提高患者使用过程中的活动自由度，优化全身范围内磁场分布的均匀性，评估长期暴露可能产生的累积热效应，以及确保与心脏起搏器等植入式电子设备之间的电磁兼容性。磁控合成细胞兼具生物制剂、医疗器械和纳米药物等多重属性，其监管定位与审批路径目前仍缺乏明确界定。这类系统既包含无细胞转录与翻译等生物过程，又依赖磁场发生装置实现功能调控，同时引入氧化铁纳米颗粒等无机材料。由于同时涉及生物学、工程学和纳米医学等多个领域，现有单一监管框架难以全面覆盖其评价需求。未来需要监管机构、学术界和产业界共同参与，建立适用于此类生物与非生物融合系统的安全性评价体系 and 审批机制。

尽管面临上述挑战，我们对磁场调控合成细

胞的发展前景仍持审慎乐观态度。这项技术的意义不仅在于提供了一种新的远程控制手段，更在于为构建多模态调控体系开辟了新的可能性。目前，磁铁矿纳米颗粒的磁热转换效率，即比吸收率，仍具有较大的优化空间。通过调控颗粒尺寸、形貌、组成及元素掺杂，可显著提升其磁热性能。例如，韩国延世大学Cheon课题组开发的核壳结构 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{MnFe}_2\text{O}_4$ 纳米颗粒，利用硬性磁核与磁性软壳之间的交换耦合作用调控纳米粒子的磁性能，最大限度地提高能量转换效率，经优化的核壳磁性纳米颗粒的比损耗功率值比传统氧化铁纳米颗粒高出一个数量级^[36]。更高的磁热转换效率意味着在获得相同局部温升的条件下，可以降低磁场强度或纳米颗粒用量，从而减少对正常组织的非特异性影响，并有利于开发更加小型化的磁场装置。

3.3 从单一磁控到智能信息处理平台

任何单一物理刺激都存在固有局限。因此，我们认为下一代智能合成细胞应整合多种相互正交的调控模式，实现不同技术优势的互补。例如，磁靶向与光激活相结合的双模态系统设计思路可利用静磁场梯度将磁性合成细胞富集于目标组织附近，再借助植入式微型光源或上转换纳米颗粒，将体外近红外光转化为局部紫外光或可见光，对已富集的细胞进行高精度激活。另一种值得关注的方向是磁场与化学信号的协同调控。例如，可将磁性纳米颗粒与pH敏感核糖开关整合于同一合成细胞体系中。磁场首先启动第一阶段蛋白表达，随后表达产物改变局部化学环境，例如调节pH值或释放代谢产物，再通过核糖开关激活第二阶段功能蛋白表达。这样的级联信号传导过程更加接近天然细胞的信息处理机制，有望实现更加复杂的逻辑运算和决策行为。

此外，未来智能合成细胞的发展还需要根据应用场景的时间尺度和功能需求进行差异化设计。对于肿瘤治疗、局部诊断等一次性应用，系统主要需要实现快速激活、高效输出以及严格的时空限制，以避免非特异性响应。而对于激素调节、代谢补偿等长期治疗需求，则需要进一步考虑合

成细胞的持续运行能力,包括底物消耗、能量供应、功能组分稳定性以及代谢废物累积等问题。目前,合成细胞领域已经分别建立了多种外部输入模块。例如,光遗传调控系统可实现对无细胞表达体系的动态调节,而人工核糖开关则赋予合成细胞感知特定化学信号并执行程序化输出的能力。结合Booth等人建立的磁响应调控策略,这些模块化输入接口为未来构建多模态正交调控的智能合成细胞提供了技术基础。未来可进一步探索磁场、光信号和化学环境等不同输入模式的组合,实现多层次信号整合和复杂功能控制。与此同时,下一代合成细胞还需要发展能够维持长期稳态的工程策略,例如动态补给体系、自适应代谢调控以及与宿主环境的物质交换机制。通过针对不同应用需求设计相应的运行模式,合成细胞有望从一次性响应平台逐步发展为能够执行复杂、持续生理功能的智能治疗系统。

从能量转换到信息传递,合成细胞远程调控技术正在经历重要的范式转变。Michael J. Booth课题组的这项研究,以临床磁热疗为技术基础,以磁性球形核酸为核心分子工具,将具有深层组织穿透能力的磁场信号转化为合成细胞内的基因表达指令,为合成细胞从基础研究迈向临床药物递送搭建了重要桥梁。从更广阔的视角来看,该工作揭示了生物与非生物交叉研究中的一个重要科学主题,即物理能量输入如何通过分子工程被转化为可编程的信息输出。在该体系中,外部电磁能首先转化为纳米尺度局域热能,进一步驱动DNA构象变化以及基因转录与蛋白翻译,最终形成由物理刺激到生物功能响应的信息传递链路,实现了对生命系统感知与响应过程的简化重构。未来,磁控合成细胞的发展不应局限于单一磁场输入与单一功能输出的直接转换,而应进一步探索磁场作为信息编码信号的潜力。通过结合多模态刺激、合成生物学逻辑回路以及反馈调控机制,合成细胞有望从简单的刺激响应平台发展为能够整合多源信息、执行动态决策并实现精准功能输出的智能系统,从而推动磁控合成细胞研究由能量转换迈向信息传递与信息处理。

展望未来,我们期待更多来自不同学科背景的研究者共同推动这一领域的发展。物理学家可

探索新的能量转换机制,化学家可设计更高灵敏度和特异性的分子传感体系,材料科学家可开发性能更优的纳米功能材料,工程学者则可构建更加高效、便携且易于临床应用的磁场发生装置。只有通过多学科的深度交叉与协同创新,才能推动磁场调控合成细胞技术从概念验证阶段迈向实际应用,并最终发展成为服务临床精准治疗的新型技术平台。

作者贡献声明:陈兆委:提出概念、设计论文框架;姚宇航:文献调研与整理、起草论文、修订论文、审核论文;陈兆委、姚宇航:参与论文修订、论文最终版本修订。所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突:没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] SAMANTA A, BARANDA PELLEJERO L, MASUKAWA M, et al. DNA-empowered synthetic cells as minimalistic life forms[J]. *Nature Reviews Chemistry*, 2024, 8(6): 454-470.
- [2] 丁明珠,李炳志,王颖,谢泽雄,刘夺,元英进. 合成生物学重要研究方向进展[J]. *合成生物学*, 2020, 1(1): 7-28.
Ding M Z, Li B Z, Wang Y, XIE Z X, LIU D, YUAN Y J. Significant research progress in synthetic biology[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2020, 1(1): 7-28.
- [3] MOGHIMIANAVVAL H, NEWELL C, PARVIZIAN P, et al. Strategies and applications of synthetic cell communication[J]. *Nature Chemical Biology*, 2025, 21(9): 1317-1329.
- [4] FROHN B P, KOHYAMA S, SCHWILLE P. Protein design and optimization for synthetic cells[J]. *Nature Reviews Bioengineering*, 2025, 3(8): 645-659.
- [5] 刘明煜,罗博煜,魏子群,张家宁,袁刘天韵,于小森,张励,贾尚,滕越,史志远. 人工细胞在合成生物学中的应用[J]. *生物工程学报*, 2025, 41(5): 1705-1719.
LIU M Y, LUO B Y, WEI Z Q, ZHANG J N, YUAN L T Y, YU X M, ZHANG L, JIA S, TENG Y, SHI Z Y. Advancements in the application of artificial cells in synthetic biology[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2025, 41(5): 1705-1719.
- [6] 闫玉玲,张敏,鞠秀琴,刘剑波. 自下而上构建人工细胞及其生物医学应用[J]. *集成技术*, 2023, 13(4): 30-50.
YAN Y L, ZHANG M, JU X Q, LIU J B. Bottom-up construction of artificial cells and their biomedical applications [J]. *Journal of Integration Technology*, 2023, 13(4): 30-50.

- [7] CHEN Z, WANG Z, GU Z. Bioinspired and Biomimetic Nanomedicines[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2019, 52(5): 1255-1264.
- [8] WEI X, WANG Y, HU H, et al. Wirelessly controlled drug delivery systems for translational medicine[J]. *Nature Reviews Electrical Engineering*, 2025, 2(4): 244-262.
- [9] RIVNAY J, RAMAN R, ROBINSON J T, et al. Integrating bioelectronics with cell-based synthetic biology[J]. *Nature Reviews Bioengineering*, 2025, 3(3): 317-332.
- [10] CHEN Z, DE QUEIROS SILVEIRA G, MA X, et al. Light-Gated Synthetic Protocells for Plasmon-Enhanced Chemiosmotic Gradient Generation and ATP Synthesis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(15): 4896-4900.
- [11] CHEN Z, ZHANG H, GUO P, et al. Semi-artificial Photosynthetic CO₂ Reduction through Purple Membrane Re-engineering with Semiconductor[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(30): 11811-11815.
- [12] CHEN Z, WANG J, SUN W, et al. Synthetic beta cells for fusion-mediated dynamic insulin secretion[J]. *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(1): 86-93.
- [13] DWIDAR M, SEIKE Y, KOBORI S, et al. Programmable Artificial Cells Using Histamine-Responsive Synthetic Riboswitch[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(28): 11103-11114.
- [14] MONCK C, ELANI Y, CERONI F. Genetically programmed synthetic cells for thermo-responsive protein synthesis and cargo release[J]. *Nature Chemical Biology*, 2024, 20(10): 1380-1386.
- [15] SMITH J M, HARTMANN D, BOOTH M J. Engineering cellular communication between light-activated synthetic cells and bacteria[J]. *Nature Chemical Biology*, 2023, 19(9): 1138-1146.
- [16] ZHU K K, GISPert CONTAMINA I, CES O, et al. Magnetic Modulation of Biochemical Synthesis in Synthetic Cells[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2024, 146(19): 13176-13182.
- [17] SHAKERI-ZADEH A, BULTE J W M. Imaging-guided precision hyperthermia with magnetic nanoparticles[J]. *Nature Reviews Bioengineering*, 2025, 3(4): 245-260.
- [18] YANG J, LU Y. Physical stimuli-responsive cell-free protein synthesis[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2020, 5(4): 363-368.
- [19] EFRAT Y, TAYAR A M, DAUBE S S, LEVY M, BAR-ZIV R H. Electric-Field Manipulation of a Compartmentalized Cell-Free Gene Expression Reaction[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2018, 7(8): 1829-1833.
- [20] PARKES E, AL SAMAD A, MAZZOTTI G, et al. Magnetic activation of spherical nucleic acids enables the remote control of synthetic cells[J]. *Nature Chemistry*, 2025, 17(10): 1505-1513.
- [21] WALTER S. German Clinical Trials Register[EB/OL]. 2020.
- [22] SOUZA G R, MOLINA J R, RAPHAEL R M, OZAWA M G, STARK D J, LEVIN C S, BRONK L F, ANANTA J S, MANDELIN J, GEORGESCU M M, BANKSON J A, GELOVANI J G, KILLIAN T C, ARAP W, PASQUALINI R. Three-dimensional tissue culture based on magnetic cell levitation[J]. *Nature Nanotechnology*, 2010, 5: 291-296.
- [23] GUPTA T, AITHAL S, MISHRIKI S, SAHU R P, GENG F, PURI I K. Label-Free Magnetic-Field-Assisted Assembly of Layer-on-Layer Cellular Structures[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2020, 6(7): 4294-4303.
- [24] HARTMANN D, BOOTH M J. Accessible light-controlled knockdown of cell-free protein synthesis using phosphorothioate-caged antisense oligonucleotides[J]. *Communications Chemistry*, 2023, 6(1): 59.
- [25] HEMPHILL J, BORCHARDT E K, BROWN K, et al. Optical Control of CRISPR/Cas9 Gene Editing[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(17): 5642-5645.
- [26] LEVSKAYA A, WEINER O D, LIM W A, et al. Spatiotemporal control of cell signalling using a light-switchable protein interaction[J]. *Nature*, 2009, 461(7266): 997-1001.
- [27] SHAO J, XUE S, YU G, et al. Smartphone-controlled optogenetically engineered cells enable semiautomatic glucose homeostasis in diabetic mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(387): eaal2298.
- [28] MILLER I C, GAMBOA CASTRO M, MAENZA J, et al. Remote Control of Mammalian Cells with Heat-Triggered Gene Switches and Photothermal Pulse Trains[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2018, 7(4): 1167-1173.
- [29] JIA H, HEYMANN M, HÄRTEL T, et al. Temperature-sensitive protein expression in protocells[J]. *Chemical Communications*, 2019, 55(45): 6421-6424.
- [30] BOLINGER P Y, STAMOU D, VOGEL H. Integrated Nanoreactor Systems: Triggering the Release and Mixing of Compounds Inside Single Vesicles[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(28): 8594-8595.
- [31] CHERTOK B, LANGER R. Circulating Magnetic Microbubbles for Localized Real-Time Control of Drug

- Delivery by Ultrasonography-Guided Magnetic Targeting and Ultrasound[J]. *Theranostics*, 2018, 8(2): 341-357.
- [32] GLEICH B, WEIZENECKER J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles[J]. *Nature*, 2005, 435(7046): 1214-1217.
- [33] DIAS J T, MOROS M, DEL PINO P, et al. DNA as a Molecular Local Thermal Probe for the Analysis of Magnetic Hyperthermia[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(44): 11526-11529.
- [34] BEARDO A, CHEN W, MCBENNETT B, et al. Nanoscale confinement of phonon flow and heat transport[J]. *npj Computational Materials*, 2025, 11(1): 172.
- [35] CECCHINI M P, TUREK V A, PAGET J, et al. Self-assembled nanoparticle arrays for multiphase trace analyte detection[J]. *Nature Materials*, 2013, 12(2): 165-171.
- [36] LEE J H, JANG J T, CHOI J S, et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction[J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(7): 418-422.



通讯作者：陈兆委(1988—)，男，教授，博士，博士生导师。研究方向为仿生人工细胞、生物正交催化及生物医学工程等。发表SCI论文120余篇，获得海外高层次人才等项目。担任基金和人才项目评审专家、《Nano Research》等期刊青年编委。

E-mail: chenztw@fzu.edu.cn



第一作者：姚宇航(1992—)，男，副教授，博士。研究方向为仿生人工细胞、生物正交催化及人工金属酶等。

E-mail: yuhangyao@fzu.edu.cn