特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-074

具有信号转导功能的人造细胞及其应用进展

刘延浩，韩晓军
（哈尔滨工业大学化工与化学学院，城乡水资源与水环境全国重点实验室，黑龙江省分子科学联合实验室（国际合作），黑龙江 哈尔滨 150001）

摘要：人造细胞的跨膜信号转导是自主人造细胞的核心功能。构建具有信号转导功能的人造细胞面临信号转导能力有限、与下游代谢耦合不足等诸多挑战。本文系统介绍了人造细胞信号转导的三大类载体，包括生物大分子、合成分子及纳米结构，描述了各类信号转导载体的原理、功能特性与最新研究进展。生物大分子体系依托天然离子通道与G蛋白偶联受体的功能性重组，实现化学、机械及激素信号的转导；合成分子体系通过化学修饰实现离子通道与合成受体的可编程设计；纳米结构体系依托DNA纳米组装体与碳纳米管孔蛋白的可编程性，实现信号转导与群落通讯。分析了具有信号转导功能人造细胞在高灵敏生物传感、疾病治疗及生物逻辑计算等领域的应用现状，指出目前存在信号整合能力不足、能量无法自给、体内稳定性欠佳、规模化制备难度大等核心瓶颈问题，提出了构建模块化反馈调控网络、耦合能量供给系统、优化膜组分与制备工艺等针对性解决方案，并对多细胞协同信号转导体系研发及临床转化的未来发展方向进行了展望。

关键词：人造细胞；信号转导；合成受体；生物医学应用

中图分类号：Q813　　**文献标志码：**A

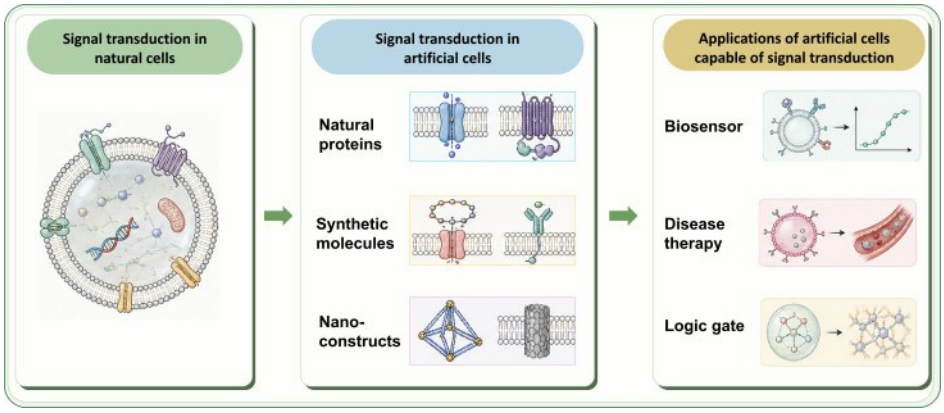
Research progress in artificial cells capable of signal transduction and their applications

LIU Yanhao，HAN Xiaojun
（*State Key Laboratory of Urban-rural Water Resource and Environment*， *Heilongjiang Provincial Joint Laboratory of Molecular Science*（*International Cooperation*）， *School of Chemistry and Chemical Engineering*， *Harbin Institute of Technology*， *Harbin150001*， *Heilongjiang*， *China*）

Abstract: Transmembrane signal transduction in artificial cells is a core function of autonomous artificial cells. However, the construction of artificial cells capable of signal transduction has faced multiple challenges, such as limited signal transduction capacity and insufficient coupling with downstream metabolic pathways. In this review, we summarize three major categories of signal transduction carriers for artificial cells, including biomacromolecules, synthetic molecules, and nano-biomimetic structures, and describe their working mechanisms, functional

收稿日期：2026-08-05 修回日期：2026-10-21
基金项目：国家重点研发计划（2025YFA0922904）；国家自然科学基金（W2512010，22374033）；定量合成生物学全国重点实验室开放课题（SKLBQSBORP20250001）
引用本文：刘延浩，韩晓军. 具有信号转导功能的人造细胞及其应用进展[J]. 合成生物学，2026，7. DOI：10.12211/2096-8280.2026-074
Citation：LIU Yanhao，HAN Xiaojun. Research progress in artificial cells capable of signal transduction and their applications[J]. Synthetic Biology Journal，2026，7. DOI：10.12211/2096-8280.2026-074

characteristics, and latest research progress. Biomacromolecule-based systems rely on functional reconstitution of natural ion channels and G protein-coupled receptors. α-hemolysin forms stable transmembrane nanopores for small molecule transport, supporting intercellular chemical communication and intracellular genetic circuit activation. Mechanosensitive channels mediate calcium influx in response to membrane tension for mechanosensing. Notably, a reconstituted β2-adrenergic receptor pathway achieves GPCR-mediated glycogen metabolism regulation via the second messenger cAMP, marking key progress in coupling transmembrane signaling to intracellular metabolism. Synthetic molecule-based systems overcome the limitations of natural proteins through chemical design. Synthetic ion channels, including organic macrocycles and peptide foldamers, enable programmable, stimuli-responsive ion transport with responsiveness to light, pH and metal ions. Synthetic receptors transduce extracellular signals into intracellular outputs via conformational change, dimerization, membrane translocation and energy conversion mechanisms. Nanostructure-based systems feature high programmability. DNA origami assemblies precisely regulate membrane permeability and mediate intercellular communication via strand displacement reactions. Carbon nanotube porins form uniform cation-selective channels with high ion flux for efficient transmembrane signal delivery. Leveraging these diverse signaling modules, artificial cells have shown broad application prospects in highly sensitive biosensing, smart disease therapy and biochemical logic computation. They enable specific target detection in complex matrices, stimulus-responsive therapeutic delivery with reduced off-target effects, and construction of programmable biological logic devices. Nevertheless, critical challenges remain in multi-signal integration, energy autonomy, long-term in vivo stability and scalable standardized manufacturing. Future research should prioritize feedback-regulated signaling networks, energy-autonomous systems, multi-cellular coordinated communication, and scalable fabrication processes to promote the practical translation of artificial cell technologies.



Keywords: artificial cell; signal transduction; synthetic receptor; biomedical application

合成生物学的核心目标之一是自下而上构建具备生命基本特征的人工系统。人造细胞作为模拟细胞结构与功能的类细胞结构，为揭示生命起源奥秘、解析细胞信号转导的基本规律提供了理想的简化模型，同时也为生物医药、生物制造等领域的开辟了全新路径[1-3]。信号转导是生命系统实现环境感知、内部协调与功能输出的核心机制。天然细胞通过由膜受体[4]、离子通道[5]、胞内信号分子[6]及酶级联反应[7]构成的精密网络，将外界物理、化学信号转化为胞内可识别的生化信号，进而调控代谢、增殖、分化等一系列生命活动[8-10]。因此，构建模块化、可调控、可定量的人造细胞信号转导系统，不仅能还原生命信号转导的本质规律，还能开发出具备智能响应能力的人工生物系统，满足精准医疗、环境监测等领域的迫切需求[11, 12]。

与真实细胞信号转导的复杂调控网络不同，人造细胞信号转导系统的构建遵循模块化设计、功能化集成的核心思路，通过对核心信号载体，的改造与组合，实现对特定信号的感知、传递与响应[13-15]。人造细胞的信号转导依靠膜上的信号转导载体，如生物大分子、合成分子和纳米结构等，将胞外信号（化学、物理、生物信号等）经跨膜过程传递至胞内，进而触发胞内生化反应、基因表达或物质释放等功能输出。这一过程不再受限于天然生物分子的固有功能与调控模式，而是能够根据实际应用需求，灵活设计信号输入的类型、信号传递的路径以及信号输出的方式[16-18]。人造细胞的信号转导区别于跨膜物质转运或门控离子传输，信号转导通常引发胞内的信号级联与功能响应。目前研究中广泛使用的脂质囊泡、聚合物囊泡等膜结构，是构建人造细胞的核心模型体系，通过在膜上重组信号载体、在腔室内封装响应通路，即可形成具备信号转导功能的人造细胞[18]。具有多腔室的嵌套脂质体则可进一步实现物质分层封装及不同信号转导载体的独立重组，为人造细胞不同区室间的信号转导网络构建提供了坚实的结构基础[19]。

本文从生物大分子、合成受体和纳米结构三大类信号转导载体出发，系统梳理了具有信号转导功能人造细胞的研究进展，详细阐述了各类信号转导机制的设计原理、功能分子的重组方法、信号通路的构建，总结了其在高灵敏度生物传感、智能疾病治疗及生物化学逻辑计算等领域的应用进展，深入分析了当前人造细胞信号转导研究面临的核心挑战，并对未来的重点发展方向进行了展望，旨在为人造细胞信号转导领域的基础研究与临床转化提供参考与借鉴。

本文检索了Web of Science、PubMed、CNKI等数据库中至2026年发表的相关文献，以“artificial cell/synthetic cell + signal transduction”“synthetic ion channel/receptor”“DNA origami + signal transduction”等为核心检索词，优先选取近五年发表的高影响力研究与权威综述，纳入标准为具备明确跨膜信号转换机制、且在人造细胞模型中完成功能验证的研究体系。

1 基于生物大分子的人造细胞信号转导

基于天然生物大分子的人造细胞信号转导是最贴近真实细胞信号转导机制的体系。生物大分子通常经体外重组等手段整合至人造细胞膜上，介导人造细胞的跨膜信号转导过程，目前在人造细胞中已实现了离子通道[20, 21]与G蛋白偶联受体（GPCR）[22]介导的跨膜信号转导。

1.1 离子通道的功能性重组

天然离子通道的功能由其三维结构所决定，通过对关键氨基酸残基进行定点突变，可系统性调控通道的电导、离子选择性、门控阈值和配体结合特性，同时保留其膜整合能力和转运机制[23-25]。在人造细胞构建中，研究最深入的为α-溶血素[26]（αHL）和大电导机械敏感通道[27]（MscL），分别作为化学信号和机械信号的感知分子，被广泛应用于人造细胞的信号转导。

1.1.1 α-溶血素

αHL是金黄色葡萄球菌分泌的成孔毒素，由7个相同亚基自组装形成直径约1.4 nm的β-桶跨膜孔道，具有稳定的单通道电导率（约1 nS）和极低的关闭概率[28]。早期研究通过定点突变改造孔道内壁的电荷分布和空间位阻，实现了对不同大小和电荷的离子、小分子的选择性转运[28-30]。野生型αHL本身呈弱阴离子选择性，阳/阴离子通透比约为0.78[21]。通过定点突变可显著增强其阴离子选择性，例如，将αHL孔道收缩区关键残基M113突变为天冬酰胺并结合β-环糊精后，使K^+/Cl^-通透比降至0.046-0.079[29]。对αHL进行正电荷突变增强了孔道对带负电DNA分子的捕获能力，使DNA转运频率提高了约7倍[21]。

αHL在人造细胞中常用作物质转运通道。Libchaber等[31]将纯化的αHL整合到人造细胞膜中，通过其形成的纳米孔道跨膜转运核苷酸、氨基酸等小分子底物，将胞外信号与胞内代谢偶联。Adamala等[32]将αHL整合至人造细胞膜中，介导胞外小分子底物（如多西环素、异丙基-β-D-硫代半乳糖苷等）跨膜扩散进入胞内，进而激活胞内封装的T7 RNA聚合酶基因表达回路，实现了胞外

化学信号对胞内基因表达的调控（图1(a)）。在人造细胞群落通讯领域，Tang等[33]利用αHL介导的酰基高丝氨酸内酯（AHL）跨膜扩散，构建了人造细胞间化学通讯网络，实现了信号分子在不同人造细胞间的传递与下游基因表达的级联激活。Buddingh等[34]进一步将αHL介导的小分子跨膜传输与胞内变构酶级联放大相结合，构建了发送者与接收者之间进行信号转导的人造细胞体系。外源ATP或ADP经发送者GUV膜上的αHL进入胞内，胞内的腺苷三磷酸双磷酸酶将ATP/ADP水解为AMP，经αHL释放至胞外，并通过接收者GUV膜上的αHL进入胞内；AMP作为糖原磷酸化酶b（GPb）的变构激活剂，启动GPb、磷酸葡萄糖变位酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶组成的酶级联，生成NADH荧光信号。该体系表明，αHL可作为胞外底物或信使进入人造细胞的跨膜孔道，使低浓度化学信使在人造细胞群落中实现有效的信息传递和远距离响应。

1.1.2 大电导机械敏感通道

MscL作为天然机械敏感离子通道的经典模型，1995年首次在脂质囊泡中实现了功能性重组，证实了纯化后的MscL仍保留完整的机械敏感门控特性，为其后续在人造细胞中的应用奠定了基础[20]。此后，研究者进一步建立了MscL的无细胞合成体系，实现了MscL的同步合成与脂质囊泡原位插入，从而避免了传统蛋白纯化过程中可能出现的活性损失，显著提高了MscL在人造细胞膜中的组装效率与功能均一性，为规模化构建机械敏感型人造细胞提供了可行的技术方案。[35, 36]。Hindley等[37]基于上述技术基础，在区室化的GUVs中构建了完整的合成机械敏感信号通路（图1(b)），通过MscL响应膜张力变化介导Ca^{2+}离子跨膜，触发胞内磷脂酶A2催化反应并释放下游信号分子，进而激活T7 RNA聚合酶转录系统，实现了从机械刺激到胞内基因表达调控的完整信号转导过程，证明了含MscL的人造细胞对物理环境信号的感知与响应能力。

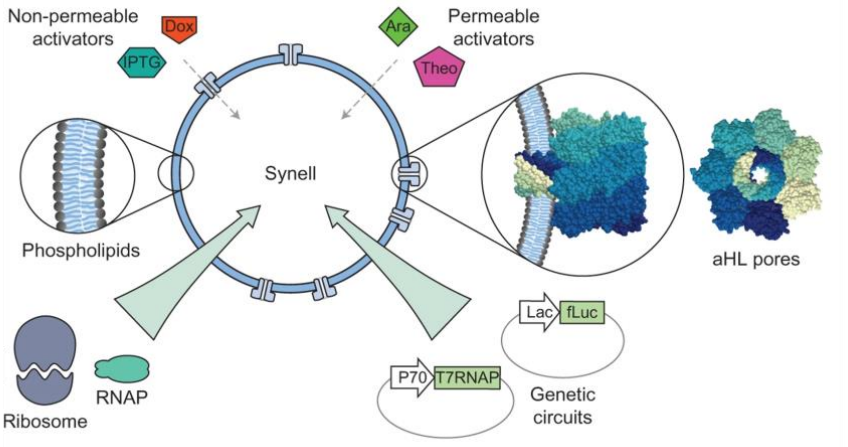
1.2 G蛋白偶联受体

GPCR是真核生物中最大的膜受体家族，能够响应激素、神经递质、气味分子等多种配体，具有极高的信号转导效率和配体多样性，是人造细胞化学感知系统的理想受体[38, 39]。Malmstadt等[22]将5-羟色胺1A受体（$5\text{-}HT_{1a}R$）与G蛋白共同重组到人造细胞中，通过BODIPY-GTPγS荧光探针去淬灭实验证实整合后的$5\text{-}HT_{1a}R$仍保留完整的配体依赖性激活能力，对激动剂呈现剂量依赖性响应。但GPCR在人造细胞中的应用仅停留在配体结合或G蛋白激活阶段，无法产生第二信使并调控下游生理过程。近期，我们课题组[40]在人造细胞中重构了完整的β_2-肾上腺素能受体（ADRB2）介导的信号转导通路（图1(c)），将ADRB2-Gsα复合物与腺苷酸环化酶V（ADCY5）共重组至人造细胞中，胞外异丙肾上腺素刺激可触发Gsα蛋白激活并诱导ADCY5催化ATP生成第二信使cAMP，进而触发后续磷酸化级联反应，最终实现糖原降解，实现了GPCR信号对人造细胞代谢过程的精准调控。但GPCR的结构复杂性仍限制其在人造细胞信号转导中的应用。

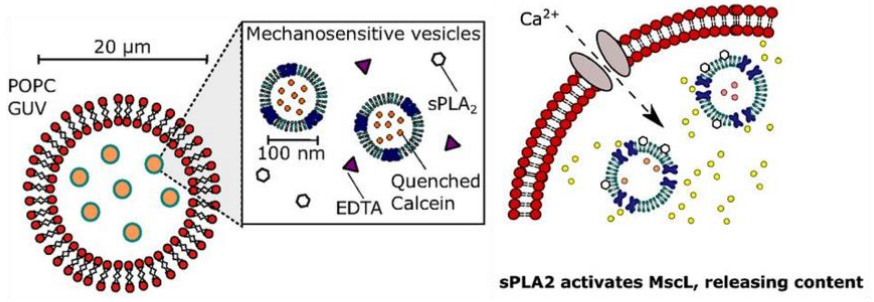
基于生物大分子的人造细胞信号转导体系最大优势在于高度贴近天然细胞的信号转导机制，信号转导效率高、生理相关性强。其中离子通道体系成熟、膜整合性好，GPCR体系配体多样性广、信号放大效率高。但该类体系也存在固有局限：天然膜蛋白的表达与纯化过程繁琐、成本高，且易发生活性损失；蛋白结构复杂，难以进行定点工程化改造，制约了该类体系的规模化制备与应用。

2 基于合成分子的人造细胞信号转导

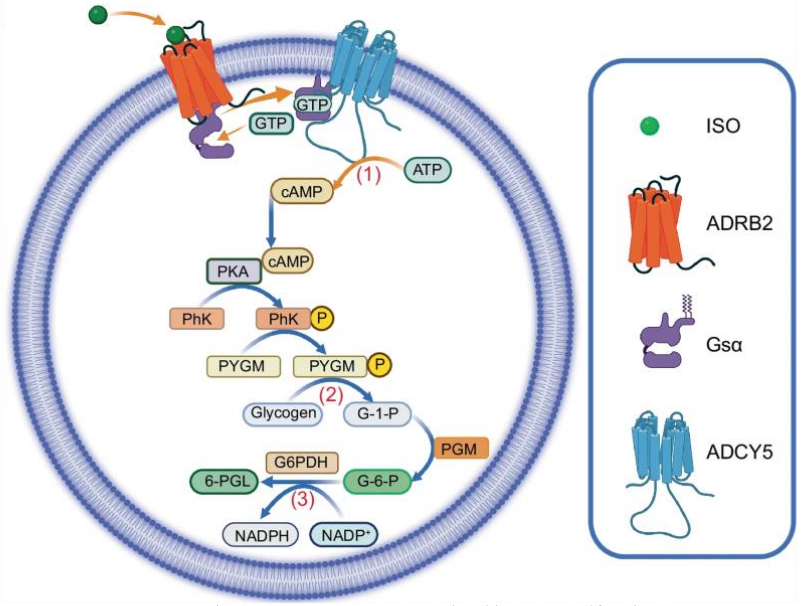
基于合成分子的人造细胞信号转导体系以化学合成的信号转导分子为核心，突破了天然蛋白结构复杂、表达纯化烦琐的固有局限，可根据目标场景设计信号识别方式、跨膜传导机制与胞内输出形式。依据信号转导分子功能与作用机制的差异，该体系可分为合成离子通道[41]与合成受体[42]两大类：合成离子通道通过人工构建的跨膜孔道实现离子、小分子的选择性跨膜传输，为人造细胞提供可控的信号输入通路[43, 44]；合成受体则通过构象变化、寡聚化、膜转位等多种分子机



(a) αHL 介导的 IPTG 等小分子跨膜转运与胞内基因回路激活[32]
(a) α-hemolysin-mediated small molecule IPTG transmembrane transport and intracellular gene circuit activation [32]



(b) MscL 介导的膜张力响应性 Ca^{2+} 内流与下游酶级联触发[37]
(b) MscL-mediated membrane tension-responsive Ca^{2+} influx and downstream enzyme cascade triggering [37]



(c) ADRB2 介导 ISO 至 cAMP 的信号跨膜转导并调控糖原代谢[40]
(c) ADRB2-mediated transmembrane signal transduction from ISO to cAMP and regulation of glycogen metabolism[40]

图 1　基于生物大分子的人造细胞信号转导 [32, 37, 40]

Fig.1　Artificial cell signal transduction based on biomacromolecules[32, 37, 40]

制，将胞外化学、物理信号转化为胞内信号输出[45-47]。

2.1 合成离子通道

按照分子设计骨架与跨膜作用机制的差异，合成离子通道主要可分为有机大环类与肽类[48, 49]。有机大环类依托刚性环状母核的固有空腔结构，通过化学修饰引入两亲性基团实现膜重组，借助空间位阻、配位作用与电荷效应实现离子的选择性转运[44, 50]；肽类通道则以氨基酸为基本单元，通过分子间氢键堆叠或螺旋折叠形成跨膜路径，兼具序列可编程性与优异的生物相容性，更贴近天然离子通道的作用模式[48, 51]。

2.1.1 有机大环类分子

有机大环类分子是人造细胞中应用最早的人工合成离子通道，具有刚性中空骨架、尺寸可调的空腔以及丰富的修饰位点，能够通过配位作用、氢键或疏水相互作用特异性识别并转运不同电荷和大小的离子，成为模拟天然离子通道功能的理想材料[52, 53]。基于环糊精[54]、冠醚[55]、芳烃[56]等多种大环母核，已发展出单分子通道、多聚体自组装通道及杂化通道等多种结构类型。

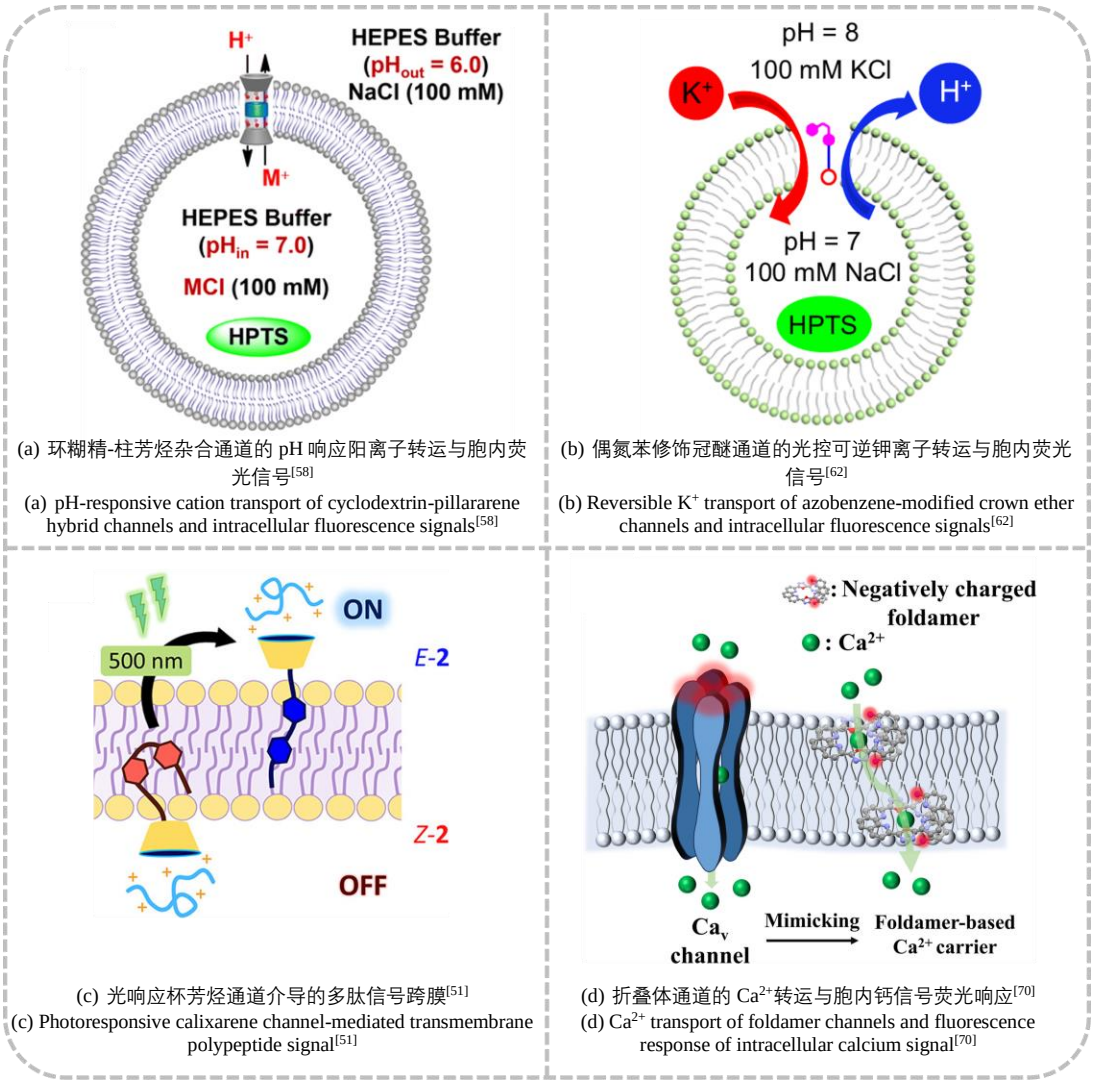
受天然跨膜离子通道结构特征的启发，Tabushi团队[57]于1982年首次构建基于β-环糊精的人工离子通道。该体系依托环糊精固有的疏水性空腔，通过化学修饰引入两亲性侧链，使其能够自发嵌入脂质体双层膜并自组装形成跨膜孔道。对环糊精进行修饰则可实现通道的可控开关，Gin等[41]将偶氮苯修饰的β-环糊精应用于人造细胞体系，实现光控信号转导；利用偶氮苯的顺反异构特性，该β-环糊精基合成通道可在350 nm紫外光照下开启，阴离子转运效率显著提升，完成人造细胞内合成离子通道的选择性动态调控[41]。将环糊精与其他大环分子杂化能够进一步拓展通道性能，Xin等[58]借鉴天然TRPA1阳离子通道的离子渗透路径，通过点击化学反应将α-环糊精与柱[5]芳烃共价偶联，构筑管状仿生阳离子通道；采用HPTS荧光分析法表征离子转运活性，证实该通道具备显著pH响应特性，酸性条件下的转运活性约为碱性环境下的5.3倍（图2(a)）。

冠醚类化合物依托冠醚环固有的金属离子配位络合能力，经分子修饰后可稳定嵌入脂质双层膜并构筑连续离子传导通路。通过精准调控冠醚环空腔尺寸、环上取代基类型与空间排布，能够实现对不同粒径碱金属离子的高选择性跨膜转运[59, 60]。1985年，Kragten等[61]首次将苯并-18-冠-6衍生物插入至磷脂囊泡膜中，证实了该体系具有Co^{2+}跨膜活性。对冠醚骨架进行化学修饰可赋予离子通道可控转运性能，Li等[62]将偶氮苯基团修饰于冠醚分子，其可在囊泡膜表面自组装形成离子通道；该通道拥有优异的K^+转运活性与离子选择性，能够借助光诱导效应实现离子通量的可逆调控（图2(b)），为实现人造细胞信号输入提供了精准的远程调控工具。Tian等[63]构建了一种以脂质体为宿主、油滴为客体的人造细胞模型，利用界面能调控实现脂质体对油滴的可逆吞噬与释放，实现了水溶性生物分子的定向转运，并通过冠醚15-冠-5与18-冠-6分别作为Na^+和K^+的离子载体，从而实现了Na^+和K^+的跨膜定向运输。该策略将超分子主客体化学与界面能驱动的膜动力学相结合，为基于水溶性离子的跨膜信号转导开辟了新路径

大环芳烃是一类由芳香单元共价连接形成的环状主体分子，依靠芳香环堆砌，通过疏水相互作用等非共价作用识别客体，相较于环糊精、冠醚，具备更丰富的骨架衍生空间与更强的膜相容性[49, 50]。杯芳烃是最早被用于通道构建的芳烃类分子，Davis等[44]利用杯[4]芳烃四丁基酰胺衍生物在脂质体自组装形成功能性离子通道，特异性介导HCl跨膜转运，此外还具有显著的Cl^-/SO_4^{2-}选择性。将杯芳烃骨架与表面活性剂Triton X-100共价结合，能实现Na^+的高效跨膜转运，大幅降低了人工离子通道的合成难度[64]。Martins等[51]进一步开发了光响应型杯芳烃，通过偶氮苯光开关调控通道构象，实现了多肽跨膜运输的远程精准控制（图2(c)）。

2.1.2 肽类分子

多肽及其衍生物具有优异的生物相容性、精准的序列可编程性及丰富的分子间相互作用模式，基于肽类分子的合成通道主要包括环肽和螺旋折叠体通道两类[43, 65]。环肽是通过分子间β-折叠氢



(a) 环糊精-柱芳烃杂合通道的 pH 响应阳离子转运与胞内荧光信号[58]
(a) pH-responsive cation transport of cyclodextrin-pillararene hybrid channels and intracellular fluorescence signals[58]

(b) 偶氮苯修饰冠醚通道的光控可逆钾离子转运与胞内荧光信号[62]
(b) Reversible K^+ transport of azobenzene-modified crown ether channels and intracellular fluorescence signals[62]

(c) 光响应杯芳烃通道介导的多肽信号跨膜[51]
(c) Photoresponsive calixarene channel-mediated transmembrane polypeptide signal[51]

(d) 折叠体通道的 Ca^{2+}转运与胞内钙信号荧光响应[70]
(d) Ca^{2+} transport of foldamer channels and fluorescence response of intracellular calcium signal[70]

图 2　基于合成离子通道的人造细胞信号转导[51, 58, 62, 70]

Fig.2　Artificial cell signal transduction based on synthetic ion channels[51, 58, 62, 70]

键堆叠形成的中空管状结构，1998 年 Ghadiri 团队[48]首次定量证实八元 D/L 交替氨基酸环肽可在磷脂膜中定向自组装，明确了通道取向与跨膜转运功能的构效关系。后续该团队进一步突破传统 D/L 交替骨架限制，设计出具有 LLLD 构型的十二元环肽，发现其自组装通道呈现显著的 pH 依赖性电导，证实 Dap 残基的 β-氨基直接参与离子传递，为环肽通道的功能化修饰提供了明确靶点[66]。在此基础上，后续研究不断拓展环肽的结构多样性，Taira 等[67]证实含脯氨酸的环己肽可通过堆叠形成功能性离子通道，阐明了氨基酸取代对通道电导与离子选择性的调控规律。Garcia 等[68]开发出含 γ-氨基酸的 α,γ-环肽纳米管（CP2），CP2 在对称离子条件下呈欧姆电导特征，展现出弱 Na^+选择性，不通透 Cl^-、Li^+与 Ca^{2+}，进一步丰富了环肽通道的离子识别机制。

螺旋折叠体可实现空腔尺寸与电子性质的精准定制，能够显著提升通道的离子选择性。Chen 等[69]构建了吡啶/恶二唑螺旋折叠体，依靠其亲电子空腔实现高达 16.3 的 K^+/Na^+选择性，性能接近天然钾通道。Lin 等[70]构建邻菲咯啉-恶二唑折叠体，介导 Ca^{2+}跨膜转运，导致胞内的 HPTS 荧光信号变化，依托末端负电荷与空腔尺寸匹配实现最高 473.3 的 Ca^{2+}/Mg^{2+}选择性，该折叠体 Ca^{2+}转运 EC_{50} 低至 190 nM（图 2(d)）。Dutta 等[71]开发寡脲折叠体通道，该体系可在脂质体中高效传输水分子，

同时维持优异的盐分截留能力。

2.2 合成受体

不同于合成离子通道侧重于物质跨膜转运功能，合成受体的核心功能是实现信号的跨膜识别、转换与传递。该类体系无需形成连续跨膜孔道，即可将胞外化学、物理信号精准转化为胞内信号输出[72]。根据跨膜受体的分子机制差异，这类受体可分为构象变化型[47]、寡聚化型[73]、膜转位型[74]与能量转换型[75]。

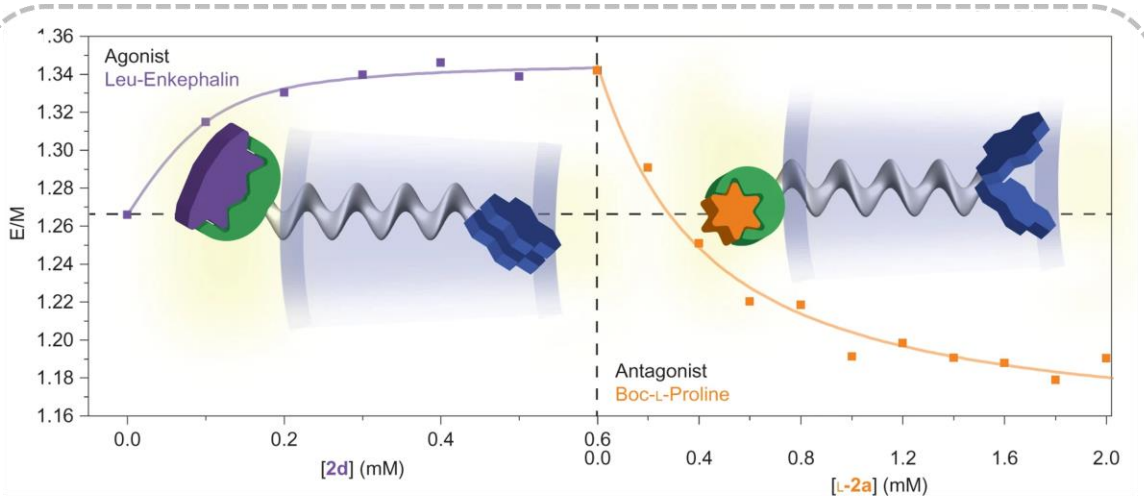
2.2.1 基于构象变化的合成受体

基于构象变化的合成受体仿生模拟G蛋白偶联受体（GPCR）的信号传导机制：胞外配体结合诱导受体发生构象改变，经由跨膜结构域将构象信号传递至胞内侧，进而启动下游信号输出[47, 72]。Clayden等[47]首次构建了模拟GPCR的构象变化机制的合成受体。胞外羧酸盐结合Cu(II)辅因子时，诱导受体的跨膜结构域发生构象重排，该构象扰动能够从胞外结合位点传递至磷脂双层内部，促使胞内构象敏感荧光基团产生可检测信号（图3(a)），为构象响应型合成受体的构筑奠定基础。Pang等[42]进一步完善构象变化受体的设计思路，基于折叠-去折叠机制，开发具备可逆ON/OFF切换能力的信号转导人造细胞。胞外Zn^{2+}可与折叠体结构域特异性结合并诱导其去折叠；分子整体构象转变激活受体胞内端催化剂，启动下游催化反应；引入竞争性配体后，折叠体恢复天然折叠状态，催化活性随之被抑制，系统切换至OFF状态。该体系实现信号通路的可逆调控，将信号输出模式由荧光报告拓展至化学反应层面。Kikuchi等[76]则把胞内信号响应形式进一步拓展至酶促反应：将合成甾体受体与乳酸脱氢酶共嵌入有机-无机杂化人造细胞膜，构筑完整信号转导通路；胞外吡哆醛5'-磷酸与受体结合后触发受体构象改变，并将信号传递至膜内酶分子，显著提升酶催化活性，实现从信号识别到底物转化的完整信号输出流程。

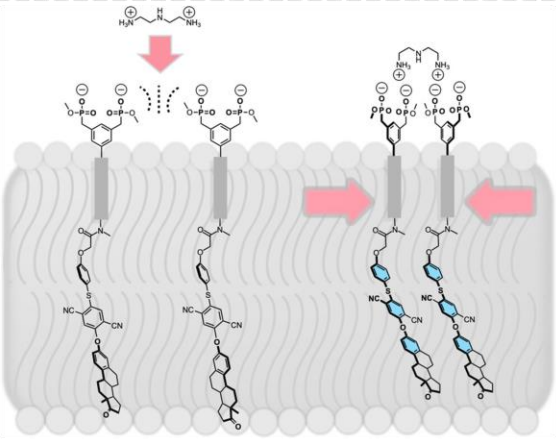
2.2.2 基于二聚化的合成受体

RTK二聚化的分子机制为人造细胞信号转导体系的设计提供了丰富仿生思路。在人造细胞研究中，依靠化学信号诱导受体发生二聚化，是人工二聚化受体发展最为成熟、应用最广泛的触发模式。借助分子间特异性相互作用，二聚型合成受体能够将胞外化学信号转化为受体二聚事件，进而启动跨膜信号转导过程[45, 77]。Hunter与Williams团队[78]首次报道了在人造细胞中基于胆固醇骨架的同源二聚化受体，氧化剂促使受体胞外侧巯基生成二硫键，诱导两个相同跨膜单体发生同源二聚；进而胞内端通过硫醇-二硫键交换反应释放荧光分子，输出荧光信号。依托非共价键超分子相互作用可促使胞外配体与受体形成稳定复合物。Hunter等[79]利用金属离子配位效应，设计带有乙二胺识别位点的跨膜受体；以Cu^{2+}作为初级信使诱发受体二聚，实现金属离子触发的胞内荧光共振能量转移（FRET）响应。Peters等[80]构建可响应多种二价金属离子（Mg^{2+}、Ca^{2+}、Zn^{2+}）的受体，金属离子通过配位作用中和两条受体链之间的负电荷排斥，驱动受体在人造细胞膜上发生同源二聚，激活胞内过氧化物酶活性并产生荧光信号；向体系加入乙二胺四乙酸（EDTA）螯合金属离子后，即可实现信号的可逆开关调控。Buddingh等[81]利用Ni^{2+}-NTA复合物与6×His的配位作用诱导人造细胞膜上的受体二聚化，促使受体胞内末端两组蛋白亚基相互靠近，重新组装形成具备完整催化活性的萤光素酶，产生强生物发光信号。Schrader等[82]开发基于静电相互作用的二聚化受体，选取二乙烯三铵阳离子（DET）作为初级信使，单个DET分子可同时与两个受体胞外端双磷酸盐基团产生静电结合，介导受体同源二聚，继而触发胞内硫醇-二硫键交换反应释放荧光信号，完成化学信号跨膜转导。在此基础上，该团队进一步在胞内引入次级信使通路；受体经二聚激活后可促使胞内生成次级信使硫代吡啶，模拟真实细胞内初级信使诱导胞内次级信使生成的信号传导过程[83]。此外，该团队将聚集诱导发射（AIE）技术与受体二聚化相结合，通过在受体胞内端修饰四苯乙烯衍生物，利用受体二聚化诱导胞内的AIE分子聚集，致使荧光增强（图3(b)）[84]。

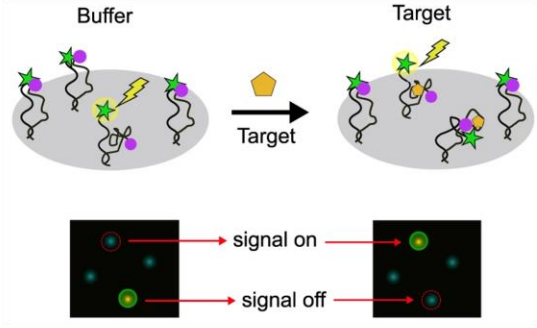
与人工合成小分子配体不同，葡萄糖、ATP等内源性代谢物普遍存在于生物体内，针对代谢物识别构建的二聚化受体信号转导人造细胞具备更



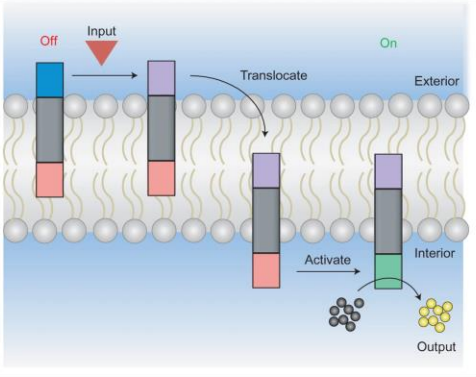
(a) 配体诱导的受体构象变化与胞内荧光信号输出[47]
(a) Ligand-induced receptor conformational change and intracellular fluorescence signal output[47]



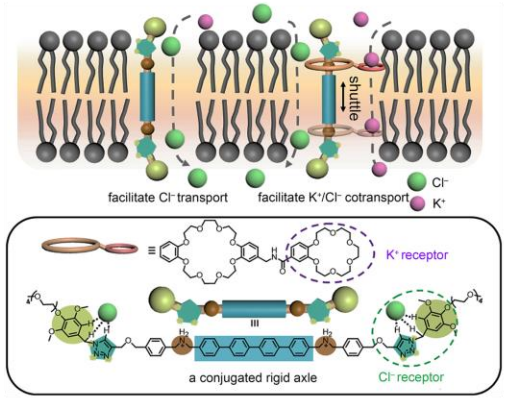
(b) 小分子诱导的受体二聚化与胞内 AIE 荧光激活[84]
(b) Small molecule-induced receptor dimerization and intracellular AIE fluorescence activation[84]



(c) ATP 触发的适配体二聚化与胞内荧光信号输出[87]
(c) ATP-triggered aptamer dimerization and intracellular fluorescence signal output[87]



(d) pH 驱动的受体膜转位与胞内催化反应激活[46]
(d) pH-driven receptor membrane translocation and intracellular catalytic reaction activation[46]



(e) 轮烷穿梭介导的离子协同跨膜转运[93]
(e) Rotaxane shuttle-mediated ion cotransport across membranes[93]

图 3　基于合成受体的人造细胞信号转导[46, 47, 84, 87, 93]

Fig.3　Artificial cell signal transduction based on synthetic receptor[46, 47, 84, 87, 93]

强生理相关性[85]。借助指数富集配体系统进化技术筛选获得的核酸适配体可与靶标代谢物高特异性、高亲和力结合[86]，Soh等[87]设计一种ATP触发二聚化的受体：ATP结合诱导受体核酸适配体链构象改变，调节荧光团与淬灭剂之间的平均间距，引发荧光信号变化（图3(c)）；该受体经后续改造实现葡萄糖特异性响应，葡萄糖存在时受体发生构象转变，暴露互补结合区域，驱动受体二聚并激活胞内酶活性。

2.2.3 基于膜转位的合成受体

受体膜转位信号转导是区别于上述两种机制的极简信号转导机制，其核心是利用外部信号调控合成受体在脂质双层内外叶之间的往复穿梭，通过分子空间位置的变化实现信号跨膜转导与放大。Hunter团队针对该体系进行了系列研究，首先构建了pH响应的膜转位受体，以类固醇为疏水核心，两端连接可切换极性的头基，一端为pH响应的吗啉识别头基，另一端为吡啶-肟预催化剂头基；人造细胞外部pH变化导致吗啉头基质子化状态改变，外部pH升高至9时，正电吗啉去质子化变为中性，驱动受体跨膜转位至内叶，此时吡啶-肟预催化剂结合胞内Zn^{2+}形成活性催化中心，催化胞内封装的酯类底物水解生成荧光产物；该过程可逆，通过交替调节外部pH可实现催化活性的多次开关循环（图3(d)）[46]。该团队进一步将膜转位的输入信号从拓展至配体识别，构建了基于金属离子配位调控的可逆信号转导人造细胞。受体外部的识别头基替换为邻菲啰啉基团，利用Cu^{2+}与邻菲啰啉的强配位作用将受体固定在膜外形成OFF状态；当向体系中加入膜不可渗透的EDTA时，EDTA竞争性结合Cu^{2+}使邻菲啰啉恢复中性，驱动受体转位至内叶并结合Zn^{2+}激活催化活性[74]。在此基础上，该团队进一步将膜转位受体与药物递送结合，开发了信号转导引发的物质释放系统，受体激活后催化胞内2-萘甲酸酯水解生成表面活性剂2-萘甲酸，增加脂质膜的通透性，触发封装的钙黄绿素释放，整个过程实现了15倍的信号放大[88]。Yang等[89]则利用光信号实现了受体转位介导的信号转导；螺吡喃作为光响应基团，利用螺吡喃在不同波长下的可逆异构化调控分子极性，实现受体在人造细胞膜上的转位，引发胞内催化反应可逆开关，实现了对人造细胞信号转导的远程时空调控。

2.2.4 基于能量转换系统的合成受体

天然细胞依托钠钾泵、各类转运体实现主动跨膜转运，该过程需要能量持续供给[90, 91]。在人造细胞体系中，将光、pH等外源能量转化为跨膜信号转导的驱动力，能够突破被动转运固有的热力学限制[75, 92]。目前研究者已经开发出合成转运体、分子机器等受体，可将外部能量转化为物质跨膜转运的动力，进而完成信号跨膜传导。

转运体介导的主动转运体系能够实现跨膜离子运输的能量耦合，有效提升转运效率。Deng等[75]构建一种光驱动螺旋桨状离子转运体，分子骨架核心为偶氮苯修饰的螺旋桨结构；在365 nm紫外光与520 nm可见光交替照射条件下，偶氮苯发生可逆顺反异构，带动螺旋桨分子持续旋转，从而将离子从膜一侧定向泵送至另一侧。相较于被动转运体系，该光驱动转运体的离子转运速率提升一个数量级以上。

分子机器具备可控的分子内机械运动，典型如轮烷分子中环组分与轴之间的相对穿梭行为，能够精准仿生模拟天然载体的离子接力传递过程，实现离子信号的可控跨膜转运与信号放大。Chen等[92]构建首例依托轮烷穿梭运动的离子信号转导体系。该轮烷以两亲长链作为轴结构，环组分侧链共价连接K^+特异性载体；依靠环单元在轴上多个结合位点间的无规热运动完成K^+跨膜转运。通过调控外部pH可精准约束环的运动状态，为人造细胞搭建具备精确可调能力的离子信号输入通路。Pang等[93]进一步优化轮烷分子骨架，采用刚性四苯共轭轴构建分子机器，利用刚性骨架抑制分子折叠，规避柔性轴易发生无序卷曲、无效自组装的缺陷；分子实现分区功能设计，环单元选择性识别转运K^+，轴端三氮唑位点负责介导Cl^-传输，协同完成K^+/Cl^-同向共转运，显著提升跨膜信号输出的稳定性与持续性（图3(e)）。Ye等[94]继而提出穿梭-接力协同信号转导机制，构筑含有双环组分的轮烷转运体，实现离子信号高效放大传输；两个环单元可沿轴独立穿梭并相互传递离子，形成连续离子传递链。双环轮烷的阴阳离子共转运效率相比单环轮烷提升3倍以上，模拟了真实细胞中多组分协同参与的信号传导模式。

基于合成分子的信号转导体系突破了天然生物分子的结构限制，具备分子设计灵活、可编程性强、化学稳定性好等优势，可根据应用需求定制信号识别类型、转导机制与输出形式。但该类体系也存在不足：多数合成体系的信号转导效率低于天然生物大分子，部分体系的膜插入效率与取向可控性较差；与胞内复杂代谢通路的耦合能力仍有待提升；部分合成分子的生物相容性与体内降解性尚不明确。

3 基于纳米结构的人造细胞信号转导

相比于生物大分子与合成分子的构建策略，基于纳米技术的纳米结构具有高度的结构可控性、优异的膜组装能力与多模态信号响应能力。按照构建材料的不同，该体系主要分为DNA纳米组装体[95]与碳纳米管孔蛋白[96]两大类。

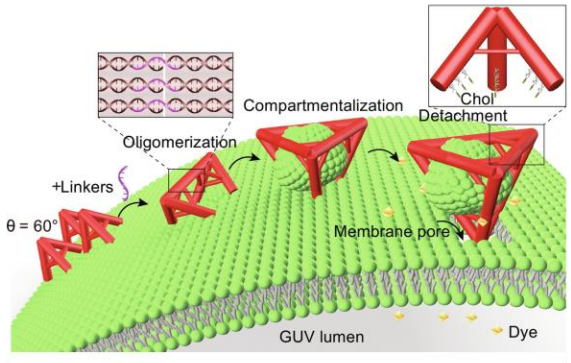
3.1 DNA纳米组装体

通过DNA纳米技术形成的DNA纳米组装体凭借其精确的可编程性和模块化设计能力，为具有信号转导功能人造细胞的构建提供了全新分子结构，实现了从膜上信号感知、跨膜信号传递到胞内信号级联放大的仿生构建[97, 98]。DNA自组装形成的DNA纳米孔结构，包括可被ATP特异性触发开闭的DNA纳米孔[99]、方形大孔径DNA纳米孔[95]以及T型纳米孔[100]等，这些结构通过胆固醇等疏水修饰锚定在囊泡膜上，能够响应特定信号如ATP、DNA链或离子浓度变化，精准调控离子与小分子跨膜运输，将胞外化学信号转换为胞内可识别离子信号。Peng等[99]在巨型磷脂囊泡膜上重组了响应胞外ATP的DNA纳米通道，将锌离子依赖的DNAzyme催化模块、熵驱动DNA分子通路与核酸酶介导靶标降解单元共封装于囊泡内部，构建了完整信号转导通路。胞外ATP刺激打开膜上DNA纳米通道，胞外Zn^{2+}经DNA纳米通道自由扩散进入囊泡内部后，激活DNAzyme催化底物DNA降解生成次级信使S-I；S-I经DNA分子通路转化为S-II，诱导核酸酶降解靶标DNA，通过滚环扩增生成荧光信号。该体系进一步引入负反馈调控机制，通过囊泡内的DNA链置换反应，释放阻断分子使膜上纳米孔闭合，终止信号转导，仿生复刻天然细胞信号系统的稳态调控特征。Cochereau等[101]在巨型聚合物囊泡中膜上构建DNA纳米孔，不仅解决了脂质囊泡稳定性差的问题，还实现了DNA聚合酶催化反应的精准控制，通过调节膜上纳米孔的数量可以精确调控底物的流入速率，进而控制胞内反应的动力学过程。此外，Zhan等[102]将DNA纳米钳固定于巨型磷脂囊泡膜上，通过引入外部锁链触发链置换反应，使纳米钳角度在30°-120°之间切换，动态改变膜张力，调控膜通透水平；胞外添加DNA连接链后，膜表面纳米钳发生寡聚化并自组装为笼状结构，该过程伴随膜局部破损，形成孔径小于10 nm的瞬时跨膜孔道，选择性转运小分子荧光染料等信号分子（图4(a)）。

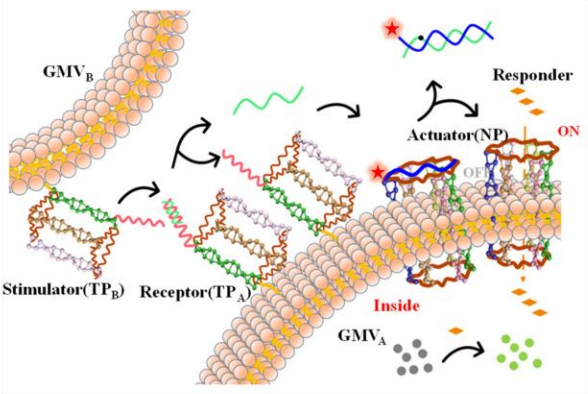
DNA纳米技术突破了单个细胞信号转导的限制，可实现人造细胞群落之间的特异性通讯与协同信号转导。将两类巨型磷脂囊泡群落分别作为信号发送者与接收者，在其膜表面锚定互补的DNA三棱体结构充当膜受体与配体；两个群落相互接触时，经由DNA链置换反应释放单链DNA信使，打开接收者囊泡膜上的DNA纳米孔，触发Ca^{2+}内流并产生钙信号响应（图4(b)），完整模拟真实细胞间依托膜受体相互作用实现的信号转导过程[103]。

3.2 碳纳米管蛋白

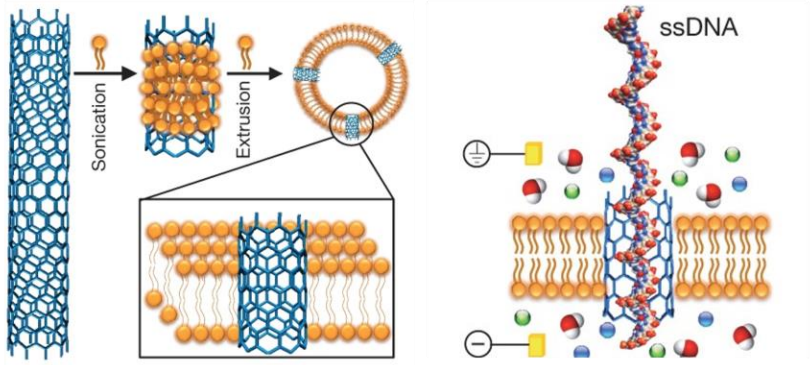
碳纳米管孔蛋白（CNTPs）的长度与脂质双层厚度匹配，能够自发插入生物膜实现物质转运。Geng等[104]首次证实CNTPs可自发插入脂质双层，形成均一的功纳米孔（图4(c)）。CNTPs优先以垂直于膜平面的取向插入囊泡膜，且至少一端与脂质头部基团接触形成连续水通道，单通道电导具有高度均一性，且表现出类似生物通道的随机门控行为；由于端口羧基基团的负电荷效应，CNTPs表现出显著的阳离子选择性，能够高效传输K^+、Ca^{2+}离子，将胞外化学刺激转化为胞内可识别的离子信号；同时，CNTPs还支持单链DNA等大分子信号的跨膜转运，可用于人造细胞的核酸信号转



(a) DNA 纳米钳介导的膜通透性变化与内部荧光输出[102]
(a) DNA origami pincer-mediated membrane permeability change and intracellular fluorescence output[102]



(b) DNA 三棱体介导的胞间识别与钙响应荧光信号输出[103]
(b) DNA triangular prism-mediated intercellular recognition and calcium-responsive fluorescence signal output[103]



(c) 碳纳米管孔蛋白的脂质膜嵌入与 ssDNA 跨膜转运[104]
(c) Lipid membrane embedding of carbon nanotube porins and transmembrane ssDNA transport[104]

图4 基于纳米结构的人造细胞信号转导[102-104]

Fig.4 Artificial cell signal transduction based on nanostructure[102-104]

导（图4(d)）[104]。Li等[105]的研究进一步表明，CNTPs在保持高水通量的同时，能够高效排斥Cl^-，维持膜两侧的离子梯度稳定，为信号转导提供了必要的电化学驱动力。将CNTPs与DNA分子回路、酶促级联反应等结合，可构建从胞外信号感知到胞内功能响应的完整信号通路。例如，将CNTPs与锌离子依赖的DNAzyme耦合，可实现ATP触发的跨膜信号转导与基因表达调控[99]。

基于纳米结构的人造细胞信号转导体系兼具高度可编程性、优异的膜组装能力与多模态信号响应特性。DNA纳米组装体可实现从分子识别到信号级联的精准设计，支持人造细胞间的特异性通讯；碳纳米管孔蛋白具备稳定的跨膜通道结构与高离子通量。但该类体系仍存在以下问题：DNA纳米结构易被核酸酶降解，体内稳定性不足；碳纳米管的生物相容性仍存在争议，可能引发免疫反应与组织蓄积；纳米结构在膜上的取向与分布精准调控难度较大，限制了信号转导的均一性。

上述内容基于信号转导的载体类型，对人造细胞的信号转导展开了论述，表1概括了具有信号转导功能人造细胞的功能成分、构建策略、信号类型、跨膜转换事件、胞内事件或生成的第二信使以及输出的功能或者信号。

4 具有信号转导功能人造细胞的生物医学应用

依托上述多元化的信号转导构建技术，人造细胞已逐步实现复杂信号转导及其对胞内代谢的

表1 人造细胞的信号转导

Table 1 Signal transduction in artificial cells

信号转导载体	功能成分	构建策略	信号输入类型	跨膜转运/转导机制	胞内事件/第二信使	功能表型/信号输出	参考文献
生物大分子	α-溶血素	直接重组	化学分子、核苷酸、DNA	扩散	激活T7 RNA聚合酶回路或酶级联	基因表达、胞间化学通讯、荧光/比色输出	[21, 26, 28-34]
	大电导机械敏感通道	原位表达重组	机械力（膜张力）	机械力改变Ca^{2+}内流	激活磷脂酶A2释放脂质第二信使	T7 RNA聚合酶转录、基因表达调控	[20, 35-37]
	G蛋白偶联受体	直接重组	激素（如异丙肾上腺素）	配体激活	生成第二信使cAMP，触发磷酸化级联	糖原降解等代谢调控	[22, 38-40]
合成分子	有机大环类离子通道	自组装	光、pH、金属离子	扩散	膜电位/离子浓度变化	荧光信号输出、离子梯度调控	[41, 44, 49, 50-64]
	肽类离子通道	自组装	金属离子	扩散	胞内离子浓度变化/HPTS荧光探针响应	荧光信号输出	[43, 48, 65-71]
	构象变化型合成受体	直接重组	羧酸盐、Zn^{2+}、吡哆醛磷酸	配体激活受体构象重排	胞内构象敏感基团/酶活化	荧光信号输出、催化反应可逆开闭	[42, 47, 72, 76]
	二聚化型合成受体	自组装	金属离子、代谢物	配体诱导受体二聚化	胞内蛋白亚基重组装/次级信使生成	荧光/生物发光信号输出、催化反应开启	[45, 77-87]
	膜转位型合成受体	直接重组	pH、金属离子、光	受体极性改变膜内外叶穿梭	胞内催化中心形成	荧光信号输出、物质可控释放	[46, 74, 88, 89]
	能量转换型合成受体	直接重组	光、pH	能量介导主动转运	跨膜离子梯度定向建立	离子信号输出、协同共转运	[75, 90-94]
纳米结构	DNA纳米组装体	自组装	ATP、DNA链、离子浓度	扩散	DNAzyme催化级联、次级信使DNA链生成、负反馈调控	荧光信号输出	[95, 97-103]
	碳纳米管孔蛋白	直接重组	金属离子、单链DNA	扩散	离子浓度变化，耦合DNAzyme催化级联	酶级联反应激活	[96, 99, 104, 105]

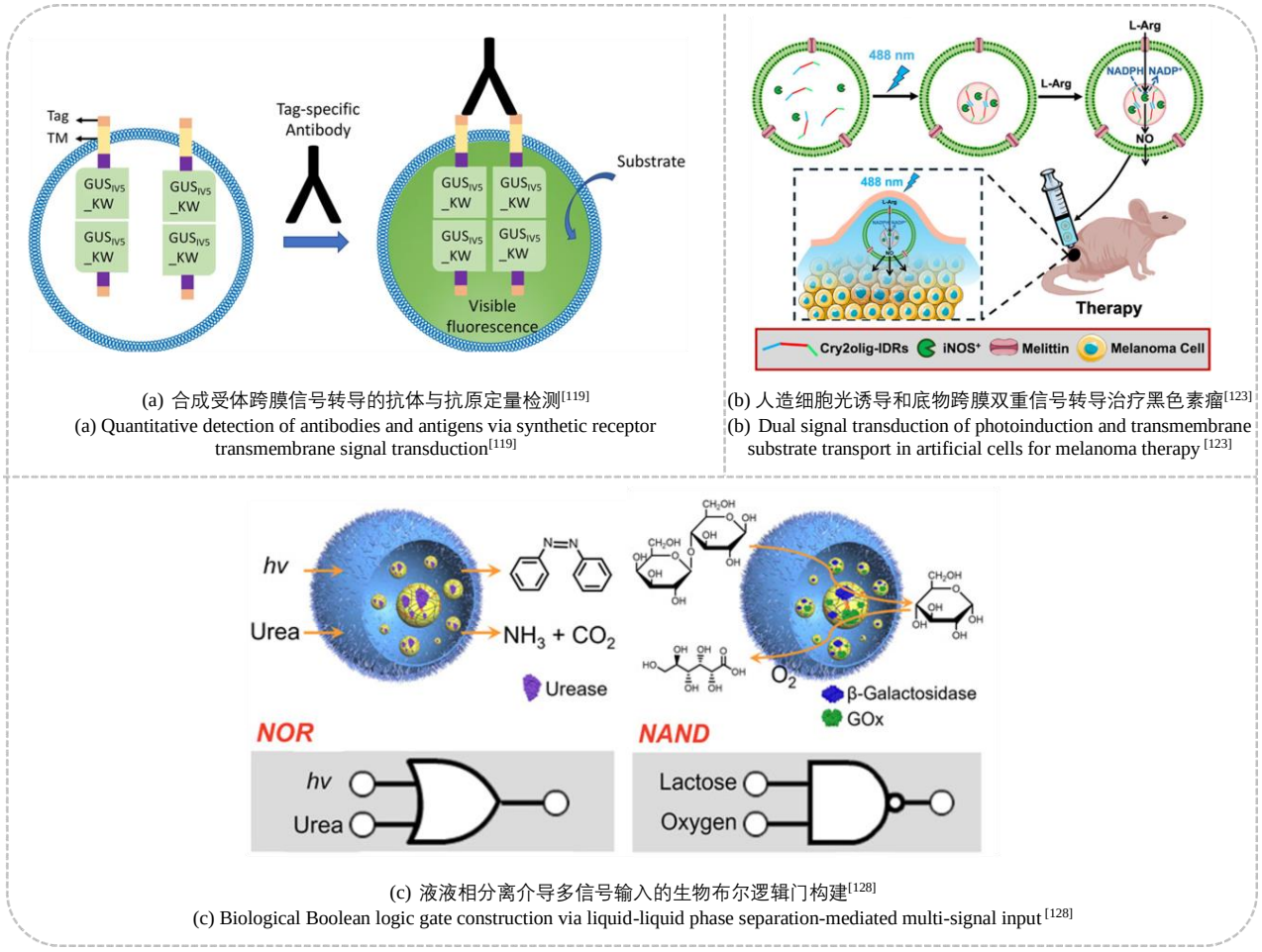
调控，其应用场景也从基础生物机制研究延伸至生物医学的多个领域。凭借其信号感知能力、时空响应特性以及膜区室化提供的分子保护与环境隔离优势，具有信号转导功能的人造细胞为解决传统生物传感[106]、疾病治疗[107]等领域的技术瓶颈提供了全新解决方案，同时也为生物化学逻辑计算的智能生物系统开发奠定了基础[108]。

4.1 高灵敏度生物传感

基于活细胞构建的全细胞传感器普遍存在响应动力学迟缓、生物安全风险等问题；而无细胞传感器易受复杂基质干扰，并且缺少细胞膜提供的分子分区隔离环境[109-111]。人造细胞体系兼具基因编码传感策略高度模块化、可编程的优势，同时依靠膜结构复刻细胞屏障功能与信号转导通路，能够在复杂基质环境下稳定完成信号感知与输出，为突破传统生物传感器固有瓶颈提供全新方案[106, 112, 113]。

基于多样化的信号转导机制，依托αHL、合成受体等信号转导载体，人造细胞已实现对小分子、细菌以及蛋白质抗原的高特异性检测。在小分子与细菌传感方面，多种基因编码的人造细胞传感器可通过外部信号的流入，检测茶碱[114]、IPTG[32, 115, 116]、组胺[117]和细菌酰基高丝氨酸内酯[118]等各种组分。Lentini等[114]依托αHL构建了检测茶碱的人造细胞传感体系；胞外茶碱作为输入信号可以自由穿透磷脂囊泡膜进入人造细胞内部，囊泡内预先包埋无细胞转录-翻译体系、茶碱响应型核糖开关调控的αHL基因，以及效应小分

子IPTG；茶碱结合核糖开关适配域后解除对核糖体结合位点的抑制，启动αHL的翻译表达，随后在囊泡膜上自组装形成跨膜孔道，促使内部预存的IPTG释放至胞外，进一步激活大肠杆菌的lac操纵子通路，诱导下游基因表达，最终将初始的茶碱信号转化为天然细菌的生理应答，实现对茶碱的检测。在抗体、抗原免疫检测领域，Su等[119]在人造细胞内构建基于合成受体的跨膜信号转导传感检测体系，将EGFR的单跨膜结构域作为膜锚定序列，胞外识别标签与突变型β-葡萄糖醛酸酶（GUS）二聚体亚基融合；胞外二价抗体/适配分子结合膜外标签，诱导膜上两个融合蛋白靠拢，促使胞内GUS二聚体配对组装为有酶活的四聚体，输出囊泡内荧光信号；借助SpyTag-SpyCatcher共价偶联单元可更换胞外识别单元，拓展检测靶标，实现了抗His、抗HA和抗Myc抗体以及治疗性抗体曲妥珠单抗的定量检测，检测限低至10 nM（图5(a)）；进一步与咖啡因特异性纳米抗体耦合后，还可实现小分子抗原咖啡因的检测，可覆盖茶叶、咖啡等常见饮品中的咖啡因浓度范围。



(a) 合成受体跨膜信号转导的抗体与抗原定量检测[119]
(a) Quantitative detection of antibodies and antigens via synthetic receptor transmembrane signal transduction[119]

(b) 人造细胞光诱导和底物跨膜双重信号转导治疗黑色素瘤[123]
(b) Dual signal transduction of photoinduction and transmembrane substrate transport in artificial cells for melanoma therapy [123]

(c) 液液相分离介导多信号输入的生物布尔逻辑门构建[128]
(c) Biological Boolean logic gate construction via liquid-liquid phase separation-mediated multi-signal input [128]

图5 人造细胞信号转导的生物医学应用[119, 123, 128]

Fig. 5 Biomedical applications of signal transduction in artificial cells[119, 123, 128]

4.2 智能疾病治疗系统

人造细胞通过仿生复刻天然细胞的信号感知、转导与胞间通讯机制，为疾病诊疗开辟全新思路，突破传统药物递送体系响应模式单一、时序调控能力不足、易受体内复杂生理环境干扰等核心局限。Liu等[120]构建红细胞膜包覆的凝聚体人造细胞，通过将葡萄糖氧化酶封装于凝聚体内部、血红蛋白锚定于外层红细胞膜表面，形成空间耦联的双酶级联反应，胞外葡萄糖触发内部GOx生成

刺激信使H_2O_2，H_2O_2扩散至膜表面与血红蛋白协同催化羟基脲生成NO信号分子，可在体内外诱发血管舒张，为化学信号转导介导的心血管疾病干预策略提供了初步验证。单一刺激响应机制难以应对肿瘤等复杂病理环境中多信号并存、时空动态变化的特征，因此发展能够同时感知多种病理信号的人造细胞体系成为该领域的重要方向。

基于酶级联反应开展疾病疗法具备特异性强、副作用低等优势，是生物医药领域重要发展方向。但传统游离酶制剂普遍存在体内易降解失活、催化活性难以精准调控、靶向能力不足等问题，极大制约临床转化进程[121, 122]。人造细胞可为酶级联反应体系提供理想递送与调控平台，而信号转导功能进一步赋予人造细胞感知外界刺激、精准启动并动态调控胞内酶促通路的能力，将治疗效应的产生限定于特定信号的条件下，降低脱靶激活风险。我们课题组利用多肽类分子蜂毒素形成的跨膜通道，构建了基于人造细胞信号转导的疾病治疗系统。首先基于光信号和底物跨膜的双重调控机制制备了治疗黑色素瘤的人造细胞[123]。在该体系中，光信号诱导人造细胞内的光响应蛋白发生相分离，形成无膜细胞器，富集诱导型一氧化氮合酶（iNOS），使酶局部浓度提升，加快催化反应速率；外源底物L-精氨酸透过蜂毒素膜孔进入人造细胞后，在iNOS催化下快速生成高浓度NO信号分子，NO自由跨膜扩散至胞外后诱导黑色素瘤细胞凋亡（图5（b））；该体系在仅光照或仅添加L-精氨酸条件下均未观察到明显黑色素瘤细胞凋亡，唯有两个条件同时满足才能诱导细胞凋亡，表明该体系的治疗效果依赖双重信号的共同触发，避免了非特异性毒性。后续构建的尿素循环人造细胞为治疗毒性物质提供了思路，利用胞外高浓度铵根作为损伤病理信号，经蜂毒素孔道流入人造细胞后，通过多级酶促信号转化将有毒氨信号转变为无毒尿素，持续降低胞外氨浓度；在高氨环境共培养施万细胞、肝细胞、神经元模型中，人造细胞可持续响应氨信号，逆转氨诱导的细胞凋亡，实现长效细胞解毒[124]。在人造细胞组织递送方向，所构建的空间可编程人工组织[125]能够响应葡萄糖信号，依靠酶级联反应持续释放NO，有效舒张血管组织；该人工组织具备高度可编程特性，可通过调整囊泡排布方式构筑多种酶级联信号通路。

4.3 生物化学逻辑计算

人造细胞可构建多模态、可调控信号转导网络，为实现精准生物化学逻辑计算提供理想平台。基于DNA分子通讯、液液相分离介导的信号转导机制，研究者已开发具备布尔逻辑运算能力的人造细胞体系[126, 127]。依托DNA纳米组装体的胞间通讯机制，Yang等[108]在两组人造细胞群落之间依靠胞间信号转导构筑逻辑门，两类群落分别充当信号发送者与信号接收者；选取405 nm激光作为外源光输入信号，精准诱导信号发送者胞内DNA复合物解离，释放单链DNA作为可扩散化学信使，进而触发接收者发生跨膜信号转导。在此基础上，利用两组发送细胞分别释放两种非同源DNA信号，借助接收细胞内部协同杂交效应，在群落层面实现空间编码布尔AND逻辑运算；同时能够通过时序光控输入调节信号梯度的空间分布，对逻辑输出实现精准调控。Mu等[128]将以膜限域液液相分离作为信号转导与逻辑输出核心载体，构建包含光响应人工细胞器的人造细胞；选取紫外光、尿素、乳糖、氧气等多模态信号输入，分别实现NOR和NAND布尔逻辑门构建（图5（c））；该逻辑门体系将信号诱发的胞内微环境变化与相分离耦合，完成信号放大与转导，引入酶级联反应进一步拓宽了化学信号输入维度。基于信号转导的人造细胞逻辑计算突破传统均相反应体系的空间局限，实现信号时空精准调控与多输入信号整合，为构筑具备群体决策能力的人造细胞群落、设计可编程生物化学计算体系以及开发智能响应型生物诊疗平台奠定基础。

5 总结与展望

通过模拟天然细胞的信号感知、跨膜传递与胞内级联调控机制，借助天然生物大分子、合成受体及纳米结构三大类信号转导载体，实现了人造细胞的跨膜信号转导。天然离子通道与GPCR的功能性重组最贴近真实细胞信号转导机制，实现

了化学信号、机械信号和激素信号的精准转导；有机大环、肽类合成离子通道及构象变化、寡聚化、膜转位、能量转换型合成受体的开发，突破了天然蛋白的结构限制，实现了光、pH、金属离子、代谢物等多样化信号的可控转导；DNA纳米组装体和碳纳米管孔蛋白凭借高度可编程性与自组装特性，为信号跨膜转导及人造细胞间的群落通讯提供了高效策略。但三大类信号转导载体在可编程性、响应速度与可逆性上呈现出明显差异。生物大分子的可编程性最受限，其功能主要由天然蛋白的三维结构决定，改造空间局限于关键位点的定点突变，但其响应速度快、门控过程多为毫秒级构象转变，通道开闭过程本身高度可逆，然而受体二聚化、构象重排等下游过程往往需要额外的竞争性配体或螯合剂才能复位。合成分子体系的可编程性最高，可通过化学修饰灵活定制孔径、电荷与响应基团，但响应速度普遍慢于生物大分子。纳米结构体系兼具较高的可编程性与较快的响应速度，DNA链置换反应可在秒至分钟级完成。依托上述载体，具有信号转导功能的人造细胞已在高灵敏度生物传感、智能疾病治疗及生物化学逻辑计算等领域展现出应用价值。

尽管人造细胞信号转导研究已取得长足进展，但距离构建自主人造细胞的需求仍存在诸多挑战：目前人造细胞已能实现一定程度的多信号整合，如双病理信号触发药物释放、多模态逻辑运算等，但相较于天然细胞中多通路交叉调控、正负反馈协同的复杂网络特性，现有多数系统的信号整合仍局限于少数预设输入组合，仅少数DNA信号转导体系已实现负反馈自终止机制，尚未在生物大分子与合成分子体系中得到推广，未来应致力于构建具备实时反馈调节的模块化复杂信号网络；多数信号转导系统依赖外源能量输入，尚未实现能量自给的自主信号调控，限制了其长期运行，将人造细胞与能量供给系统耦合，开发能量自给型的信号转导人造细胞，实现人造细胞的自主能量转换与信号调控；人造细胞膜的生物相容性与体内稳定性仍需提升，信号载体在复杂生理环境中的活性保持等问题亟待解决，通过膜成分优化与信号载体的修饰，提升其生物相容性与靶向性；现有的多细胞群落信号通讯多依托单一化学信使实现简单级联传递，难以模拟天然组织中多细胞、多信号并行的时空协同与群体决策行为，规模化、复杂化的人工组织构建仍面临信号转导稳定性的挑战，在现有群落通讯基础上，发展支持多节点、多信号并行传递的协同信号转导系统是未来研究方向。

此外，该领域的临床转化仍面临诸多实际障碍：定量标准化与批次重复性问题，人造细胞的尺寸、膜蛋白插入效率、胞内组分封装量均存在批次差异，难以实现精准定量的规模化制备；膜蛋白取向控制难题，膜蛋白在人造细胞膜中的随机插入导致功能取向比例低，显著降低整体信号转导效率；复杂生理环境下的稳定性问题，除酶降解外，体内的蛋白冠效应、免疫细胞吞噬也会影响人造细胞的循环时间与功能活性；生物安全性与免疫原性风险，异源蛋白、合成材料及纳米结构可能引发机体免疫反应、炎症反应与组织蓄积毒性；规模化制造技术瓶颈，目前人造细胞多为实验室微升级小量制备，缺乏低成本、高通量的量产工艺与质量控制标准。未来需针对上述转化障碍开展系统技术攻关，推动人造细胞信号转导系统从实验室基础研究走向实际生物医学应用。

参 考 文 献

[1] DAMIANO L, STANO P. On the "life-likeness" of synthetic cells [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8: 953.

[2] POOLMAN B, NOIREAUX V. Synthetic Biology: From engineering living systems to the bottom=up construction of synthetic cells [J]. 2017, 1(1): 215-217.

[3] WANG X, DU H, WANG Z, et al. Versatile phospholipid assemblies for functional synthetic cells and artificial tissues [J]. Advanced Materials, 2020, 33(6): 2002635.

[4] THIEL G, RSSLER O G. Signal transduction of transient receptor potential TRPM8 channels: Role of PIP5K, Gq-proteins, and c-Jun [J]. Molecules, 2024, 29(11): 2602.

[5] HE Y, HE G, HE T. Specifically targeted transport of plasma membrane transporters: From potential mechanisms for regulating cell health or disease to applications [J]. Membranes, 2021, 11(10): 736.

[6] EKHATOR E S, FAZZARI M, NEWMAN R H. Redox regulation of cAMP-dependent protein kinase and its role in health and disease [J]. Life-Basel, 2025, 15(4): 655.

[7] WALSH C T, MOORE B S. Enzymatic cascade reactions in biosynthesis [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2019, 58(21): 6846-6879.

[8] 任成山 . 细胞信号转导的概念研究进展及其与危重病的临床意义 [J]. 中国急救医学, 2008, 5: 466-468.
REN C S. Concepts and research progress of cellular signal transduction and its clinical significance in critical illness [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine 2008, 5: 466-468.

[9] 徐晓敏, 李华 . T细胞受体信号转导机制 [J]. 药学进展, 2021, 45(08): 563-573.
XU X M, LI H. Signal Transduction Mechanisms of T Cell Receptor [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2021, 45 (08): 563-573.

[10] GAO Y, CHEN N, FU Z, et al. Progress of Wnt signaling pathway in osteoporosis [J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 483.

[11] SETHI S, SHARMA C, WALTHER A. ATP-powered signaling between artificial and living cells [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2025, 64(50): e202517843.

[12] SHIN J, JANG Y. Multicompartment synthetic vesicles for artificial cell applications [J]. ACS Applied Engineering Materials, 2024, 2(12): 2758-2770.

[13] REBASA-VALLVERDU A, VALENTE S, GALANTI A, et al. Protocell communication through the eyes of synthetic organic chemists [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2023, 26 (40): e202300529.

[14] SHI K, SONG C, WANG Y, et al. Engineering receptor-mediated transmembrane signaling in artificial and living cells [J]. Communications Materials, 2023, 4(1): 65.

[15] VAN VELDHUISEN T W, VERWIEL M A M, NOVOSEDLIK S, et al. Competitive protein recruitment in artificial cells [J]. Communications Chemistry, 2024, 7(1): 148.

[16] ADIR O, ALBALAK M R, ABEL R, et al. Synthetic cells with self-activating optogenetic proteins communicate with natural cells [J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 2328.

[17] CHAKRABORTY T, WEGNER S V. Cell to cell signaling through light in artificial cell communities: Glowing predator lures prey [J]. ACS Nano, 2021, 15(6): 9434-9444.

[18] VANUYTSEL S, CARNIELLO J, WALLACE M I. Artificial signal transduction across membranes [J]. ChemBioChem, 2019, 20(20): 2569-2580.

[19] DENG N-N, YELLESWARAPU M, ZHENG L, et al. Microfluidic assembly of monodisperse vesosomes as artificial cell models [J]. Journal of the American Chemical Society, 2016, 139(2): 587-590.

[20] HÄSE C C, LE DAIN A C, MARTINAC B. Purification and functional reconstitution of the recombinant large mechanosensitive ion channel (MscL) of Escherichia coli [J]. Journal of Biological Chemistry, 1995, 270(31): 18329-18334.

[21] MAGLIA G, RESTREPO M R, MIKHAILOVA E, et al. Enhanced translocation of single DNA molecules through α -hemolysin nanopores by manipulation of internal charge [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, 105 (50): 19720-19725.

[22] GUTIERREZ M G, JALALI-YAZDI F, PERUZZI J, et al. G protein-coupled receptors incorporated into rehydrated diblock copolymer vesicles retain functionality [J]. Small, 2016, 12 (38): 5256-5260.

[23] BHARAMBE N, LI Z, SEIFERTH D, et al. Cryo-EM structures of prokaryotic ligand-gated ion channel GLIC provide insights into gating in a lipid environment [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 2967.

[24] FAN X, HUANG J, JIN X, et al. Cryo-EM structure of human voltage-gated sodium channel Nav1.6 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2023, 120(5): e2220578120.

[25] KYRIAKIS E, SASTRE D, ELDSTROM J, et al. A physiologically-relevant intermediate state structure of a voltage-gated potassium channel [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 8814.

[26] FUJII S, MATSUURA T, YOMO T. In vitro directed evolution of alpha-hemolysin by liposome display [J]. Biophysics, 2015, 11: 67-72.

[27] BOYD M A, KAMAT N P. Designing artificial cells towards a new generation of biosensors [J]. Trends in Biotechnology, 2020, 39(9): 927-939.

[28] SONG L, HOBAUGH M R, SHUSTAK C, et al. Structure of staphylococcal α-hemolysin, a heptameric transmembrane pore [J]. Science, 1996, 274(5294): 1859-1866.

[29] GU L-Q, DALLA SERRA M, VINCENT J B, et al. Reversal of charge selectivity in transmembrane protein pores by using noncovalent molecular adapters [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(8): 3959-3964.

[30] WALKER B, BAYLEY H. Key Residues for membrane binding, oligomerization, and pore forming activity of staphylococcal α -hemolysin identified by cysteine scanning mutagenesis and targeted chemical modification [J]. Journal of Biological Chemistry, 1995, 270(39): 23065-23071.

[31] NOIREAUX V, LIBCHABER A. A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004, 101(51): 17669-17674.

[32] ADAMALA K P, MARTIN-ALARCON D A, GUTHRIE-HONEA K R, et al. Engineering genetic circuit interactions within and between synthetic minimal cells [J]. Nature Chemistry, 2017, 9(5): 431-439.

[33] TANG T Y D, CECCHI D, FRACASSO G, et al. Gene-mediated chemical communication in synthetic protocell communities [J]. ACS Synthetic Biology, 2018, 7(2): 339-346.

[34] BUDDINGH' B C, ELZINGA J, VAN HEST J C M. Intercellular communication between artificial cells by

allosteric amplification of a molecular signal [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 1652.

[35] BERRIER C, GUILVOUT I, BAYAN N, et al. Coupled cell-free synthesis and lipid vesicle insertion of a functional oligomeric channel MscL: MscL does not need the insertase YidC for insertion in vitro [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2011, 1808(1): 41-46.

[36] PRICE C E, KOCER A, KOL S, et al. In vitro synthesis and oligomerization of the mechanosensitive channel of large conductance, MscL, into a functional ion channel [J]. FEBS Letters, 2011, 585(1): 249-254.

[37] HINDLEY J W, ZHELEVA D G, ELANI Y, et al. Building a synthetic mechanosensitive signaling pathway in compartmentalized artificial cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019, 116(34): 16711-16716.

[38] FREDRIKSSON R, LAGERSTRÖM M C, LUNDIN L-G, et al. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints [J]. Molecular Pharmacology, 2003, 63(6): 1256-1272.

[39] LUO Y, SUN L, PENG Y. The structural basis of the G protein – coupled receptor and ion channel axis [J]. Current Research in Structural Biology, 2025, 9: 100165.

[40] LIU Y, ZHAO W, ZHAO Y, et al. An artificial cell capable of signal transduction mediated by ADRB2 for the regulation of glycogenolysis [J]. Nature Communications, 2026, 17(1): 1795.

[41] JOG P V, GIN M S. A Light-Gated Synthetic Ion Channel [J]. Organic Letters, 2008, 10(17): 3693-3696.

[42] PANG S, LIU J, LI T, et al. Folding and unfolding of a fully synthetic transmembrane receptor for ON/OFF signal transduction [J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(38): 20761-20766.

[43] MONTENEGRO J, GHADIRI M R, GRANJA J R. Ion channel models based on self-assembling cyclic peptide nanotubes [J]. Accounts of Chemical Research, 2013, 46(12): 2955-2965.

[44] SIDOROV V, KOTCH F, ABDRAKHMANOVA G, et al. Ion channel formation from a calix 4 arene amide that binds HCl [J]. Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(10): 2267-2278.

[45] CHEN H, ZHOU L, LI C, et al. Controlled dimerization of artificial membrane receptors for transmembrane signal transduction [J]. Chemical Science, 2021, 12(23): 8224-8230.

[46] LANGTON M J, KEYMEULEN F, CIACCIA M, et al. Controlled membrane translocation provides a mechanism for signal transduction and amplification [J]. Nature Chemistry, 2017, 9(5): 426-430.

[47] LISTER F G A, LE BAILLY B A F, WEBB S J, et al. Ligand-modulated conformational switching in a fully synthetic membrane-bound receptor [J]. Nature Chemistry, 2017, 9(5): 420-425.

[48] KIM H, HARTGERINK J, GHADIRI M. Oriented self-assembly of cyclic peptide nanotubes in lipid membranes [J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(18): 4417-4424.

[49] YANO M, TONG C C, LIGHT M E, et al. Calix[4]pyrrole-based anion transporters with tuneable transport properties [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2010, 8(19): 4356-4363.

[50] OGOSHI T, YAMAGISHI T-A, NAKAMOTO Y. Pillar-shaped macrocyclic hosts pillar[n]arenes: New key players for supramolecular chemistry [J]. Chemical Reviews, 2016, 116 (14): 7937-8002.

[51] MARTINS J N, RAIMUNDO B, RIOBOO A, et al. Photoswitchable calixarene activators for controlled peptide transport across lipid membranes [J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(24): 13126-13133.

[52] CHENG C, SUN S, ZHAO D, et al. Anion/ion pair binding and chiral modulation investigation based on an 18-crown-6-functionalized Schiff base macrocyclic receptor [J]. Organic Chemistry Frontiers, 2026, 13(9): 2905-2911.

[53] REN L, SONG J, ZHANG N, et al. Crown ether rotaxane-induced construction of COF membranes with recognition channels for high-efficiency ion sieving [J]. Angewandte Chemie, 2026, 138(12): e25413.

[54] MAMAD-HEMOUCH H, BACRI L, HUIN C, et al. Versatile cyclodextrin nanotube synthesis with functional anchors for efficient ion channel formation: design, characterization and ion conductance [J]. Nanoscale, 2018, 10(32): 15303-15316.

[55] GOU F, YAO Y, WANG Q, et al. Conformation-adaptive crown ether-polyimides as superfast and exceptionally selective artificial Na^+ channels [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2026, 65(22): e6835315.

[56] YANG Z-H, WANG X-H. Molecules and linear polymers with incorporated pillar[5]arene units: Enhanced aggregation-induced emission and their applications [J]. Chemistry – A European Journal, 2026, 32(13): e03567.

[57] TABUSHI I, KURODA Y, YOKOTA K. A, B, D, F-tetrasubstituted β-cyclodextrin as artificial channel compound [J]. Tetrahedron Letters, 1982, 23(44): 4601-4.

[58] XIN P, REN W, ZHU Q, et al. Synthetic cation channel: reconstructing the ion permeation pathway of TRPA1 in an artificial system [J]. RSC Advances, 2024, 14(37): 26933-26937.

[59] CAZACU A, TONG C, VAN DER LEE A, et al. Columnar self-assembled ureido crown ethers: An example of ion-channel organization in lipid bilayers [J]. Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(29): 9541-9548.

[60] REN C, SHEN J, ZENG H. Combinatorial evolution of fast-

conducting highly selective K^+-Channels via modularly tunable directional assembly of crown ethers [J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(36): 12338-12341.

[61] KRAGTEN U, ROKS M, NOLTE R. Facilitated ion-transport in a biomembrane model - artificial ion channels as pores in dihexadecyl phosphate vesicles [J]. Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 1985, (19): 1275-1276.

[62] LI Z, YUAN L, CHANG W, et al. A controllable photoresponsive potassium transporter [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 6926.

[63] TIAN J-Q, CHANG M-Y, CHEN C, et al. Interfacial energy-mediated bulk transport across artificial cell membranes [J]. Nature Chemical Engineering, 2024, 1(7): 450-461.

[64] IQBAL K S J, ALLEN M C, FUCASSI F, et al. Artificial transmembrane ion channels from commercial surfactants [J]. Chemical Communications, 2007, (38): 3951-3953.

[65] ZUBAIR I, MARTÍNEZ-CRESPO L, WEBB S J. Foldamer-mediated transport across phospholipid bilayers [J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2025, 84: 102549.

[66] WANG D, GUO L, ZHANG J, et al. Artificial ion channels formed by a synthetic cyclic peptide [J]. Journal of Peptide Research, 2001, 57(4): 301-306.

[67] TAIRA J, OSADA S, HAYASHI R, et al. Trans-bilayer ion conduction by proline containing cyclic hexapeptides and effects of amino acid substitutions on ion conducting properties [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2010, 83(6): 683-688.

[68] GARCIA-FANDINO R, AMORIN M, CASTEDO L, et al. Transmembrane ion transport by self-assembling α,γ-peptide nanotubes [J]. Chemical Science, 2012, 3(11): 3280-3285.

[69] CHEN F, SHEN J, LI N, et al. Pyridine/oxadiazole-based helical foldamer ion channels with exceptionally high K^+/Na^+ selectivity [J]. Angewandte Chemie-International Edition, 2020, 59(4): 1440-1444.

[70] LIN Z, YU S, CHEN J, et al. Artificial Foldamer-based calcium ion carriers with high Ca^{2+}/Mg^{2+} selectivity ratio [J]. Chinese Journal of Chemistry, 2025, 43(19): 2485-2490.

[71] DUTTA C, KRISHNAMURTHY P, SU D, et al. Nature-inspired synthetic oligourea foldamer channels allow water transport with high salt rejection [J]. Chem, 2023, 9(8): 2361-2363.

[72] SØGAARD A B, PEDERSEN A B, LØVSCHALL K B, et al. Transmembrane signaling by a synthetic receptor in artificial cells [J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 1646.

[73] LIU C Z, ZHANG C, LI Z Y, et al. Multiple non-covalent-interaction-directed supramolecular double helices: the orthogonality of hydrogen, halogen and chalcogen bonding [J]. Chemical Communications, 2024, 60(47): 6063-6066.

[74] LANGTON M J, WILLIAMS N H, HUNTER C A. Recognition-controlled membrane translocation for signal transduction across lipid bilayers [J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(18): 6461-6466.

[75] DENG S, LI Z, YUAN L, et al. Light-powered propeller-like transporter for boosted transmembrane ion transport [J]. Nano Letters, 2024, 24(35): 10750-10758.

[76] KIKUCHI J-I, YASUHARA K. Cerasomes: A new family of artificial cell membranes with ceramic surface [M]. GEORGE A. Advances in Biomimetics. London; IntechOpen. 2011.

[77] INOBE T, SAKAGUCHI R, OBITA T, et al. Structural insights into rapamycin-induced oligomerization of a FRB – FKBP fusion protein [J]. FEBS Letters, 2024, 598(18): 2292-2305.

[78] BARTON P, HUNTER C A, POTTER T J, et al. Transmembrane signalling [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2002, 41(20): 3878-3881.

[79] DIJKSTRA H P, HUTCHINSON J J, HUNTER C A, et al. Transmission of binding information across lipid bilayers [J]. Chemistry – A European Journal, 2007, 13(25): 7215-7222.

[80] PETERS E, TANASE D A, DI MICHELE L, et al. Cation-controlled assembly, activity, and organization of biomimetic dna receptors in synthetic cell membranes [J]. Journal of the American Chemical Society, 2025, 147(37): 33780-33789.

[81] BUDDINGH B C, LLOPIS-LORENTE A, ABDELMOHSEN L K E A, et al. Dynamic spatial and structural organization in artificial cells regulates signal processing by protein scaffolding [J]. Chemical Science, 2020, 11(47): 12829-12834.

[82] BERNITZKI K, SCHRADER T. Entirely artificial signal transduction with a primary messenger [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48(43): 8001-8005.

[83] BERNITZKI K, MAUE M, SCHRADER T. Artificial signal transduction with primary and secondary messengers [J]. Chemistry – A European Journal, 2012, 18(42): 13412-13417.

[84] BEKUS R, RUDOLPH K, RIEBE S, et al. Monitoring receptor clustering by aggregation-induced emission [J]. ChemPlusChem, 2025, 90(11): e202500286.

[85] QIU S, CAI Y, YAO H, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 132.

[86] GIANNETTI A, TOMBELLI S. Aptamer optical switches: From biosensing to intracellular sensing [J]. Sensors and Actuators Reports, 2021, 3: 100030.

[87] YOSHIKAWA A M, RANGEL A E, ZHENG L, et al. A massively parallel screening platform for converting aptamers into molecular switches [J]. Nature Communications, 2023, 14 (1): 2336.

[88] LANGTON M J, SCRIVEN L M, WILLIAMS N H, et al. Triggered release from lipid bilayer vesicles by an artificial transmembrane signal transduction system [J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(44): 15768-15773.

[89] YANG H, DU S, YE Z, et al. A system for artificial light signal transduction via molecular translocation in a lipid membrane [J]. Chemical Science, 2022, 13(8): 2487-2494.

[90] BURTSCHER V, SCHICKER K, FREISSMUTH M, et al. Kinetic models of secondary active transporters [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(21): 5365.

[91] SHILTON B. Active transporters as enzymes: an energetic framework applied to major facilitator superfamily and ABC importer systems [J]. Biochemical Journal, 2015, 467: 193-199.

[92] CHEN S, WANG Y, NIE T, et al. An artificial molecular shuttle operates in lipid bilayers for ion transport [J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140(51): 17992-17998.

[93] PANG S, SUN X, YAN Z, et al. A rigid-axle-based molecular rotaxane channel facilitates K^+/Cl^- co-transport across a lipid membrane [J]. Chemical Communications, 2023, 59(26): 3866-3869.

[94] YE K, ZHANG Z, YAN Z, et al. Molecular rotaxane shuttle-relay accelerates K^+/Cl^- symport across a lipid membrane [J]. Science China Chemistry, 2023, 66(8): 2300-8.

[95] IWABUCHI S, KAWAMATA I, MURATA S, et al. A large, square-shaped, DNA origami nanopore with sealing function on a giant vesicle membrane [J]. Chemical Communications, 2021, 57(24): 2990-2993.

[96] TUNUGUNTLA R H, ESCALADA A, A FROLOV V, et al. Synthesis, lipid membrane incorporation, and ion permeability testing of carbon nanotube porins [J]. Nature Protocols, 2016, 11(10): 2029-2047.

[97] FANG Y, CHEN X, QI Q, et al. DNA origami and its applications in synthetic biology [J]. Advanced Science, 2026, 13(2): e13357.

[98] ZHOU Z-R, WU M-S, YANG Z, et al. Synthetic transmembrane DNA receptors enable engineered sensing and actuation [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 1464.

[99] PENG R, XU L, WANG H, et al. DNA-based artificial molecular signaling system that mimics basic elements of reception and response [J]. Nature Communications, 2020, 11 (1): 978.

[100] KRISHNAN S, ZIEGLER D, ARNAUT V, et al. Molecular transport through large-diameter DNA nanopores [J]. Nature Communications, 2016, 7: 12787.

[101] COCHEREAU R, MAFFEIS V, DOS SANTOS E C, et al. Polymeric giant unilamellar vesicles with integrated DNA-origami nanopores: An efficient platform for tuning bioreaction dynamics through controlled molecular diffusion [J]. Advanced Functional Materials, 2023, 33(48): 2304782.

[102] ZHAN P, YANG J, DING L, et al. 3D DNA origami pincers that multitask on giant unilamellar vesicles [J]. Science Advances, 2024, 10(33): eadn8903.

[103] YANG Q, GUO Z, LIU H, et al. A cascade signaling network between artificial cells switching activity of synthetic transmembrane channels [J]. Journal of the American Chemical Society, 2021, 143(1): 232-240.

[104] GENG J, KIM K, ZHANG J, et al. Stochastic transport through carbon nanotubes in lipid bilayers and live cell membranes [J]. Nature, 2014, 514(7524): 612-615.

[105] LI Y, LI Z, AYDIN F, et al. Water-ion permselectivity of narrow-diameter carbon nanotubes [J]. Science Advances, 6 (38): eaba9966.

[106] POWERS J, SHIN J, RIZWAN F, et al. Cell-free protein synthesis of fusion-protein building blocks enables autonomous growth in globular protein vesicle protocells [J]. Biomacromolecules, 2025, 26(6): 3879-3887.

[107] LIU J, GUO Z, LIANG K. Biocatalytic metal-organic framework-based artificial cells [J]. Advanced Functional Materials, 2019, 29(45): 1905321.

[108] YANG S, PIETERS P A, JOESAAR A, et al. Light-activated signaling in DNA-encoded sender – receiver architectures [J]. ACS Nano, 2020, 14(11): 15992-16002.

[109] FU S, WANG Q, WANG R, et al. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes within the bacterial communities in aquacultural environment [J]. Science of The Total Environment, 2022, 820: 153286.

[110] FUERTE-STONE J, MIMEE M. Advances in biocontainment strategies of engineered microbes for use in humans [J]. Current Opinion in Microbiology, 2026, 91: 102727.

[111] VOYVODIC P L, BONNET J. Cell-free biosensors for biomedical applications [J]. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2020, 13: 9-15.

[112] BOYD M A, THAVARAJAH W, LUCKS J B, et al. Robust and tunable performance of a cell-free biosensor encapsulated in lipid vesicles [J]. Science Advances, 9(1): eadd6605.

[113] TRANTIDOU T, DEKKER L, POLIZZI K, et al. Functionalizing cell-mimetic giant vesicles with encapsulated bacterial biosensors [J]. Interface Focus, 2018, 8(5): 20180024.

[114] LENTINI R, SANTERO S P, CHIZZOLINI F, et al. Integrating artificial with natural cells to translate chemical messages that direct E-coli behaviour [J]. Nature Communications, 2014, 5: 4012.

[115] GARAMELLA J, MAJUMDER S, LIU A P, et al. An adaptive synthetic cell based on mechanosensing, biosensing, and inducible gene circuits [J]. Acs Synthetic Biology, 2019, 8(8): 1913-1920.

[116] LAI S N, ZHOU X, OUYANG X, et al. Artificial cells capable of long-lived protein synthesis by using aptamer grafted polymer hydrogel [J]. Acs Synthetic Biology, 2020, 9(1): 76-83.

[117] 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.

[118] LENTINI R, MARTIN N Y, FORLIN M, et al. Two-way chemical communication between artificial and natural cells [J]. Acs Central Science, 2017, 3(2): 117-123.

[119] SU J, KITAGUCHI T, OHMURO-MATSUYAMA Y, et al. Transmembrane signaling on a protocell: Creation of receptor-enzyme chimeras for immunodetection of specific antibodies and antigens [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 18189.

[120] LIU S, ZHANG Y, LI M, et al. Enzyme-mediated nitric oxide production in vasoactive erythrocyte membrane-enclosed coacervate protocells [J]. Nature Chemistry, 2020, 12(12): 1165-1173.

[121] BISHNOI S, JANSMAN M M T, CHEN J, et al. Enzyme-loaded rod-like microgel shapes: a step towards the creation of shape-specific microreactors for blood detoxification purposes [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2024, 12(19): 4736-4747.

[122] CHEN Y, SONG Y, XIE Y, et al. Half-life extension and immunogenicity in therapeutic proteins: mechanisms, trade-offs, and a decision framework [J]. Biochemical Pharmacology, 2026, 248: 117846.

[123] ZHAO Y, LI S, LIU Y, et al. Artificial cells capable of NO generation with light controllable membraneless organelles for melanoma therapy [J]. Advanced Materials, 2025, 37(28): 2500242.

[124] REN T, LIU D, ZHAO J, et al. Construction of artificial cells with urea cycle pathway for ammonia detoxification [J]. Angewandte Chemie-International Edition, 2026, 65(2): 2516955.

[125] ZHANG X, LI C, LIU F, et al. High-throughput production of functional prototissues capable of producing NO for vasodilation [J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 2148.

[126] JOESAAR A, YANG S, BÖGELS B, et al. DNA-based communication in populations of synthetic protocells [J]. Nature Nanotechnology, 2019, 14(4): 369-378.

[127] LYU Y, PENG R, LIU H, et al. Protocells programmed through artificial reaction networks [J]. Chemical Science, 2020, 11(3): 631-642.

[128] MU W, JI Z, ZHOU M, et al. Membrane-confined liquid-liquid phase separation toward artificial organelles [J]. Science Advances, 2021, 7(22): eabf9000.

通讯作者：韩晓军（1975—），男，教授，博士，博士生导师。研究方向人造细胞、合成生物学、癌症诊疗、药物控释、污染物检测与降解、生物传感器等。

E-mail：hanxiaojun@hit. edu. cn

第一作者：刘延浩（1996—），男，博士研究生。研究方向为人造细胞、合成生物学。

E-mail：lynchrisliu@163. com

作者贡献声明：

刘延浩、韩晓军：提出概念、基本框架、提出研究方向、设计论文框架；刘延浩：文献调研与整理，撰写论文；刘延浩、韩晓军：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：

韩晓军是本刊编委，在同行评议过程中未进行影响公平性的行为。其他作者没有利益冲突。