特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-087

基于LUCA的人工合成细胞

余凡尘[1]，许阳[1]，贾怡[1]，李峻柏[1,2]
（[1] 中国科学院化学研究所，胶体、界面与化学热力学重点实验室，北京分子科学国家研究中心，北京 100190；[2] 中国科学院大学，北京 100049）

摘要：人工合成细胞有助于更深层次地揭示生命形成的本质。近期发布的“人工合成细胞路线图”指出，原始细胞的组成“含至少200个基因”，但现代细胞基因组复杂，难以界定极简基因组。本文将地球上所有生物最后的普适共同祖先（Last Universal Common Ancestor，简称LUCA）作为人工合成细胞的理论蓝图，系统分析了LUCA所含的355个蛋白质编码基因，包括含110个基因的代谢系统（9个模块）、含71个基因的遗传系统（11个模块）、含66个基因的其余细胞功能模块（6个模块）以及含108个基因的未知、重复、未表征与预测基因模块。通过比对LUCA的功能模块与现代细胞的异同，揭示了LUCA精简的线性代谢网络及其依赖海底热液喷口地球化学反应的生存策略，可有效精简人工合成细胞的基因选择。在此基础上，本文提出采用“环境-基因协同”的设计理念，即视外部受控理化环境与无机催化作为基因组功能的补集，前期通过外源底物补给与金属无机催化代偿残缺的酶促代谢通路，以缓解基因组的编码负担。后期通过分阶段引入功能基因模块以替换低效的无机催化或环境补充，逐步降低人工合成细胞对外部环境的依赖性。以LUCA为蓝图构建人工合成细胞的简化思路，为从原始细胞到自主细胞的分步演进提供了重要的设计参考。

关键词：人工合成细胞；最后的普适共同祖先（LUCA）；生命起源；代谢系统；遗传系统

中图分类号：Q11；Q789　　**文献标志码：**A

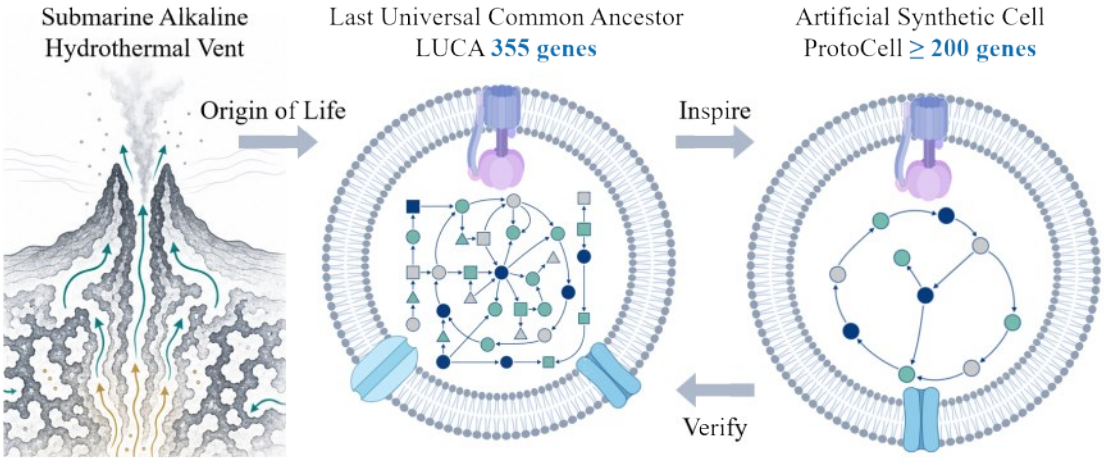
Artificial synthetic cells based on LUCA

YU Fanchen[1]，XU Yang[1]，JIA Yi[1]，LI Junbai[1,2]
（[1]*Beijing National Laboratory for Molecular Sciences*，*CAS Key Lab of Colloid*，*Interface and Chemical Thermodynamics*，*Institute of Chemistry*，*Chinese Academy of Sciences*，*Beijing 100190*，*China*；[2]*University of Chinese Academy of Sciences*，*Beijing 100049*，*China*）

Abstract: The bottom-up construction of artificial synthetic cells represents a critical frontier in synthetic biology, offering profound insights into the fundamental physical and chemical principles of life. Recently, a global roadmap for artificial synthetic cell research established an ambitious milestone: engineering ProtoCells characterized by a minimal genome of "at least 200 genes." However, a significant engineering bottleneck impedes this goal. Modern cellular

收稿日期：2026-08-25 修回日期：2026-11-09
基金项目：中国科学院战略性先导科技专项（XDB1410302和XDB0480000）；国家自然科学基金（22193031）；北京市自然科学基金（2264101）
引用本文：余凡尘，许阳，贾怡，李峻柏. 基于LUCA的人工合成细胞[J]. 合成生物学，2026，7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-087
Citation: YU Fanchen, XU Yang, JIA Yi, LI Junbai. Artificial synthetic cells based on LUCA[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-087

genomes are deeply burdened by billions of years of evolutionary accretion, featuring highly redundant regulatory networks, convoluted metabolic pathways, and complex molecular machineries. This overwhelming biological complexity makes the exact delineation of a universally applicable minimal genome both theoretically ambiguous and practically formidable. To overcome these biological barriers, this review proposes utilizing the Last Universal Common Ancestor (LUCA) as an evolutionary blueprint for designing artificial synthetic cells. We comprehensively review the reconstructed genomic repertoire of LUCA, comprising exactly 355 protein-coding genes. By systematically dissecting this ancient genetic architecture, we categorize LUCA's functional machinery into four primary systems: a 110-gene metabolic system subdivided into 9 core modules, a 71-gene genetic system spanning 11 essential modules, other cellular functional modules encompassing 66 genes (6 modules), and a 108-gene module of unknown, duplicate, uncharacterized, and predicted genes. Through an in-depth comparative analysis between LUCA and modern cells, we elucidate how LUCA's stripped-down functional modules can inspire the streamlined engineering of synthetic chassis. Crucially, we highlight that LUCA's survival strategy, relying on highly linear metabolic networks strongly coupled with spontaneous geochemical reactions in submarine hydrothermal vents, offers an effective strategy to streamline gene selection for artificial synthetic cells. Building on these insights, we propose an "environment-gene synergy" design strategy, which treats the external physicochemical environment and inorganic catalysis as functional complements to the synthetic genome. Under this framework, complex biochemical syntheses are initially outsourced to external substrate supply and metal/inorganic catalysis to compensate for incomplete enzymatic pathways and alleviate the genetic encoding burden; subsequently, through the stepwise, modular introduction of specific functional genes, these constructs progressively reduce their environmental dependence. Ultimately, this LUCA-inspired simplification strategy not only provides a stepwise technological pathway for the transition from ProtoCells to autonomous cells, but also establishes a theoretical bridge connecting synthetic biology with origin-of-life research.



Keywords: artificial synthetic cells; last universal common ancestor (LUCA); origin of life; metabolic system; genetic system

1 约40亿年前的自然“合成”细胞案例

合成生物学的目标之一，是自下而上地构建具有完整生命特征的人工合成细胞[1]。如今，全球人工合成细胞的研究正在从兴趣导向的探索，演变为一场全球科技“登月计划”，把从零构建细胞生命推升为一项跨国工程[2-3]。为此，2014年，德国启动MaxSynBio联盟[4-8]。2017年，荷兰

BaSyC[9-15]、欧洲SynCellEU[16-21]与美国Build-A-Cell[22-25]倡议相继登场。2024年，英国与日本依托Japan-UK SYNERGY与fabriCELL展开合作[26-28]。一张汇聚全球人工合成细胞研发力量的创新网络已然成型[29]。2026年，由中国科学院深圳先进技术研究院刘陈立研究员牵头，联合亚洲六国逾百个实验室组成的SynCell Asia联盟，发布了人工合成细胞的十年路线图，旨在解决过去数十年来在传统模块化研究中面临的协调性瓶颈[30]。在这一路线图中，第一阶段明确设定了构建“ProtoCell（原始细胞）”的量化技术指标：即在磷脂囊泡内部，构建一个至少包含200个基因的极简基因组，并确保该基因组中超过90%的蛋白质能够被内源表达，同时维持关键代谢物的内源合成[30]。

然而，如何在庞大的现代生物基因库中理性挑选出这200余个关键基因，目前仍是一项重大挑战[31-34]。现代原核生物的基因组通常包含数千个蛋白质编码基因，这些基因经过了数十亿年演化，呈现出极高的复杂性与冗余度[35-36]。如何在极简的基因数量限制下，确保人工合成细胞具备代谢连续性和核糖体自主性等能力[37-39]，目前仍不明确。在探索极简基因集的过程中[40]，地球上所有生物最后的普适共同祖先（Last Universal Common Ancestor，简称LUCA）展现出了独特的蓝图价值[41]。LUCA是约40亿年前[42-43]自然“合成”的细胞，即由无机环境和早期生化模块逐步自然演化而成的原始生命形式。由于LUCA的基因是古老的、保守的、先出现的，因而某种意义上对生命更重要[44-46]，也值得被优先重构到人工合成细胞中。LUCA可为人工合成细胞的构建提供一种简化思路，该思路也可为合成细胞研究与生命起源研究搭建桥梁。

William Martin团队基于对原核生物基因组序列中610万个蛋白质编码基因的系统发育学分析，鉴定出355个在细菌和古菌中广泛保守的LUCA基因[47]。以这355个LUCA基因为蓝图，可为ProtoCell挑选出具有演化合理性的基因候选。此外，LUCA的生存策略也能启发人工合成细胞从ProtoCell过渡到AutoCell（自主细胞）的构建思路。LUCA的内源代谢过程并非完全自主，存在许多缺失，并由深海热液喷口环境中的地球化学来填补[48-49]。这为缓解合成关键代谢物的基因编码压力提供了一种方案，启发ProtoCell无需在有限的基因组里引入全套代谢酶，前期可先把复杂的物质供应外包给环境，或利用金属与无机矿物催化来代替部分酶催化反应。后期再通过逐步引入代谢基因，过渡到内源自主代谢。

本文系统梳理了LUCA的355个基因（图1）[47]，并将其划分为包含110个基因的代谢系统（共9个功能模块）、包含71个基因的遗传系统（共11个功能模块）、包含66个基因的其余细胞功能模块（共6个功能模块）以及包含108个基因的未知、重复、未表征、预测基因模块。在此基础上，本文对比了LUCA的功能模块与现代细胞相应模块的异同，并探讨了LUCA如何为人工合成细胞的自下而上构建提供理论启发与设计蓝图。

1.1 LUCA的特征与栖息地

LUCA并非地球上出现的第一种生命形式，而是生命演化树分化出细菌与古菌这最古老的两域之前，理论上能追溯的最后共同祖先，也可被视为一种存在过的原始细胞[41]。LUCA构成了连接无生命的地球化学世界与现代复杂生物圈的关键节点[50]。在缺乏实体化石的情况下，对LUCA特征的认知主要依赖于比较基因组学与系统发育学的逆向推演[43]。William Martin团队分析了来自1847种细菌和134种古菌基因组的610万个蛋白质编码基因，寻找在其之间广泛同源且高度保守的基因家族[47]。为了剔除漫长演化史中基因丢失与水平基因转移（即物种间互相交换基因）造成的干扰，他们引入了严格的筛选标准：（1）候选LUCA基因至少存在于两个细菌门和两个古菌门中。若某同源基因仅孤立分布于单一的细菌门与古菌门中，则该基因大概率是源于后期的水平基因转移，而非从LUCA垂直遗传获得。（2）候选基因构建出的系统发育树表现出细菌与古菌在根部的彻底分化，即细菌与古菌的同源序列分别聚类为独立的单系群，从而排除基因转移的痕迹。基于此标准，该团队最终甄别出LUCA包含355个基因［图2(a)］[47]。值得注意的是，如果改变筛选



图1 LUCA中355个基因的模块化分类示意图

（（括号内数字表示基因的数量））

Fig. 1 Schematic representation of the modular classification of the 355 genes of LUCA

(Numbers in parentheses indicate the number of genes)

标准或算法，则可能推测出不同基因丰度的LUCA（表1）。例如，若遵循严格的跨域普遍存在标准，会推演出仅包含约60个基因的极简LUCA模型[41]。该模型仅保留了核糖体与核心翻译机器，因忽略了演化史中频繁的基因丢失而完全缺失代谢系统，能作为无细胞表达系统的极简参考，但难以指导具备代谢连续性的人工合成细胞构建。反之，若放宽筛选标准，在统计模型中同时纳入基因丢失与物种间水平基因转移，则会推测出具有约2600个基因的高度自主型LUCA［图2(b)］[43]。但该方法容易将细菌与古菌分化早期的水平转移基因纳入其中，且基因数量过高，仅适合作为远期自主型AutoCell的参考。本综述主要聚焦于具有355个基因的LUCA，因为其基因规模较好地平衡了系统的精简性和功能性，更适合于指导SynCell Asia倡议的ProtoCell（≥200个基因）的构建。

LUCA已具备细胞膜、蛋白质、RNA和DNA，拥有转录和翻译的功能，并能利用三磷酸腺苷（ATP）合酶从跨膜质子梯度中转化能量，以驱动尚不完整的代谢物合成途径[47]。在生理与生态特征上，它表现为厌氧、嗜热，以及依赖H_2与CO_2进行化能自养，主要栖息于海底碱性热液喷口中[51]。此类碱性热液喷口，例如失落之城（Lost City）[52]以及规模是其百倍的昆仑热液群[53]，是由海底富含橄榄石的地幔岩石与海水发生蛇纹石化反应而形成的[54]。该地质过程持续释放大量的H_2和H_2S，并涌出温热（40°C~90°C）且呈碱性（pH 9~11）的热液流体[55]。当这些碱性热液与早期地球微酸性（pH 6.5~7）且富含CO_2的原始海洋交汇时，会形成天然的地质质子梯度[56]。此外，热液系统内部那些由硫化铁、硫化镍等矿物构成的微米级多孔微室，为LUCA提供了催化环境，还可能充当生命孕育初期的原始细胞区室[57]。

2 LUCA代谢系统（110）

2.1 固碳模块（11）

对于旨在实现独立存活和物质积累的自养型人工合成细胞而言，固碳代谢是连接无机环境与有机生物大分子的枢纽。LUCA的固碳模块含11个基因，分为羰基分支中一氧化碳（CO）脱氢酶/乙酰辅酶A合成酶（CODH/ACS复合体）的5个基因（*cdh*、*cdhD*、*acsA*、*acs-3*、*iorB1*），以及甲基

表1 不同基因丰度与筛选算法的LUCA模型对比

Table 1 Comparison of LUCA models with differing gene contents and filtering algorithms

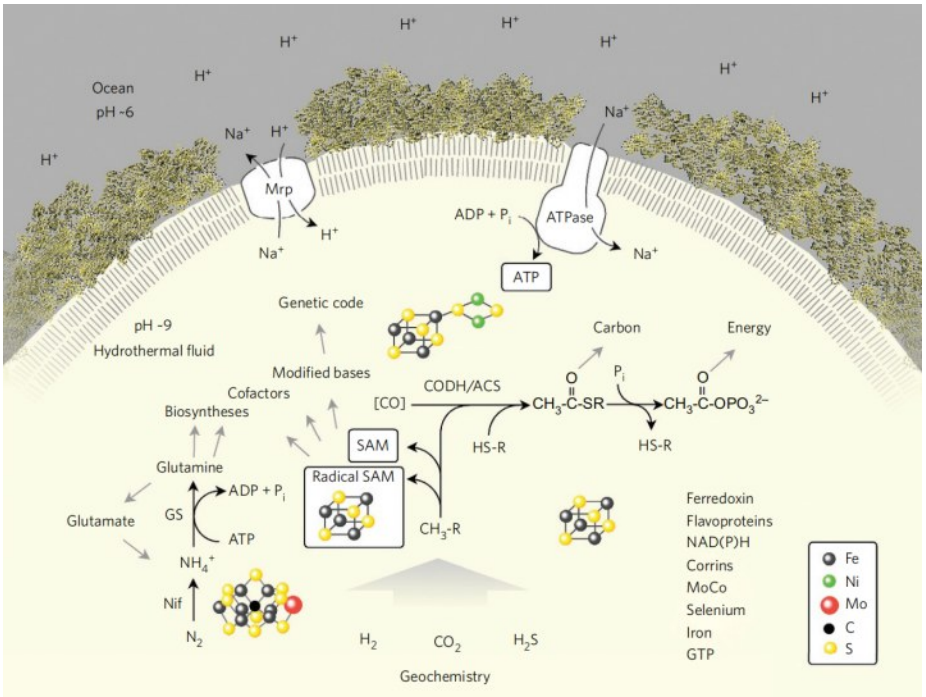
	约60个基因[41]	355个基因[47]	约2600个基因[43]
基因数据源	已完成全基因组测序的约100个代表性物种（涵盖细菌、古菌与真核生物），基于跨物种同源基因数据库进行比对。	1847个细菌与134个古菌的完整基因组，共计约610万个蛋白质编码基因，按序列相似性归类为约286万个基因家族。	从基因组数据库中平衡选取的350个细菌与350个古菌代表性基因组，对9365个已知功能的基因家族进行演化历史重建。
筛选标准	仅统计某基因在现代物种中的存在比例。要求入选基因必须在几乎所有（90%-100%）被测序的现代生物基因组中同时存在，不检验该基因在历史上是否发生过跨物种转移。	不要求存在于所有物种，但至少同时存在于细菌和古菌各自的2个以上主要分类类群中。根据单个基因序列推算出的演化关系，必须显示细菌与古菌各自形成完全独立的演化分支，即未发生过跨界基因转移。	承认古老基因在后代演化中既可能丢失，也可能在不同物种间横向转移。通过数学模型分离晚期转移事件，计算每个基因在共同祖先节点存在的概率。筛选存在概率超过75%的基因，鉴定出399个高可信度基因家族。结合现代微生物基因组规模进行统计校准，推算出总计约2657个基因。
生物学特征	几乎全部由蛋白质合成机器及核酸转录核心组件构成，包含约30个普适核糖体大小亚基蛋白、核心氨酰-tRNA合成酶、翻译延伸因子、信号识别颗粒及RNA聚合酶核心亚基。完全缺乏物质代谢、能量转换所需的相关基因，无法独立维持生命活动。	具备利用氢气与二氧化碳固定碳源并转化能量的核心代谢框架，以及维持高温下遗传物质稳定的酶类，但缺失了大量基础的蛋白质合成及碳代谢基因。	同时具备完整的遗传物质复制与蛋白质合成系统、多条中心碳代谢与能量转换途径，以及用于抵御早期病毒侵染的免疫系统，表明其生活在复杂的早期微生物群落中。
方法学局限与不确定性	在40亿年演化中，许多后代物种因适应特定环境（如寄生）而丢失了部分古老基因。该方法将后代丢失等同于共同祖先原本不存在，导致估算出的基因数量低于维持独立生命所需的下限。	原本存在于共同祖先的古老基因，只要在后续40亿年中发生过一次跨界转移，就会被该标准排除，造成基因漏检。此外，历经数十亿年变异后，容易因序列趋同而产生错误的亲缘关系划分，将后期跨物种转移的基因误判为共同祖先遗产。	该方法得到的是数百个高概率基因与数千个低概率基因累加的结果，无法确切指认那约2200个低概率基因的身份。概率计算结果受细菌与古菌演化树最早期分支位置的影响，若演化树根部结构调整，基因数量估算值将随之变动。

分支的6个基因（*fhcA*、*fhcD*、*fwdC-2*、*mch*、*ssuD*、*fpoF*）[47]。这些基因构成的固碳模块以深海碱性热液喷口提供的H_2为电子供体，将原始海洋中溶解的CO_2还原，最终合成出乙酰辅酶A。现代需氧自养生物（如蓝细菌）广泛采用卡尔文循环进行碳固定，该过程涉及数十个复杂的酶促反应且高耗能，每固定1个CO_2要消耗3个ATP和2个还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）[58]。相比之下，LUCA依赖的Wood-Ljungdahl（WL）固碳途径在能量效率上占优（零ATP净消耗），其本身是一个热力学下坡过程。值得注意的是，相比现代产甲烷菌的WL途径，LUCA具有其步骤③、⑥、⑩、⑪的酶（图3），但缺少了步骤④和⑧的酶，这暗示LUCA的酶促固碳途径可能尚不完整，推测其需要依赖环境提供的无机催化剂和游离的甲基供体来进行功能代偿。

在人工合成细胞的构建中，引入现代的卡尔文循环会为转录翻译系统带来较大的基因负担，以及迅速消耗有限的胞内ATP。因此，LUCA为人工合成细胞的固碳模块提供了一个有效的极简模板。若在磷脂囊泡中引入LUCA的固碳模块，并将其置于持续通入H_2和CO_2的无氧微流控反应器中，人工合成细胞有望在无需消耗额外ATP的情况下，实现乙酰辅酶A的持续合成。此外，LUCA残缺的固碳模块还启发了人工合成细胞的代谢途径构建，即其不必编码完整途径上每一个酶的基因，可适当用无机催化剂和环境提供的底物作为代偿。这种策略可有效节省基因编码资源，或将为未来开发固定CO_2的高效生物制造提供思路。

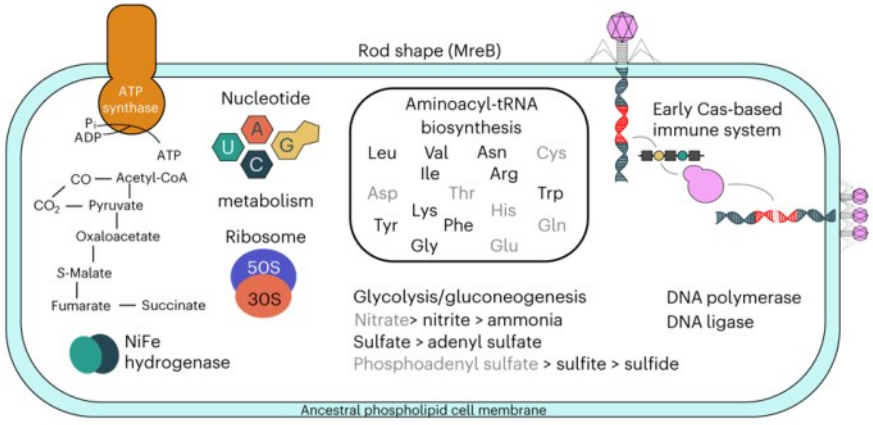
2.2 固氮模块（5）

固氮模块是人工合成细胞由ProtoCell向AutoCell跨越、实现氮源自足的关键。LUCA的固



(a) 具有355个基因的环境依赖型LUCA [47]

(a) Environment-dependent LUCA with 355 genes[47]



(b) 具有2600个基因的自主型LUCA [43]

(b) Autonomous LUCA with 2600 genes[43]

图2 具有不同基因数量和自主性的LUCA示意图

Fig. 2 Schematic diagram of LUCA models with differing gene contents and autonomy

氮模块由5个基因构成：*nifH*、*nifD*、*nfnB*、*glnA*、*draG* [47]。该模块能够利用通过铁氧还蛋白（Fd）传来的高能电子，消耗ATP将原始海洋中溶解的N_2还原为NH_3。随后，glnA谷氨酰胺合成酶将NH_3与碳骨架结合，合成谷氨酰胺，完成氮同化，从而为LUCA后续合成氨基酸和核苷酸等生物分子提供原料。固氮酶催化裂解N_2是一个高耗能过程，LUCA每固定一个N_2需要16个ATP [59]。为避免在氮源充足时过度消耗ATP，draG可作为固氮酶的调控开关，在氮源匮乏时解除固氮酶的抑制状态 [60]。nfnB可通过电子分叉，在不消耗ATP的情况下为固氮酶提供还原力 [61]。由于固氮酶易受到游离氧的破坏，现代好氧固氮菌为保护催化中心并组装铁钼辅因子，演化出了庞杂的调控网络以

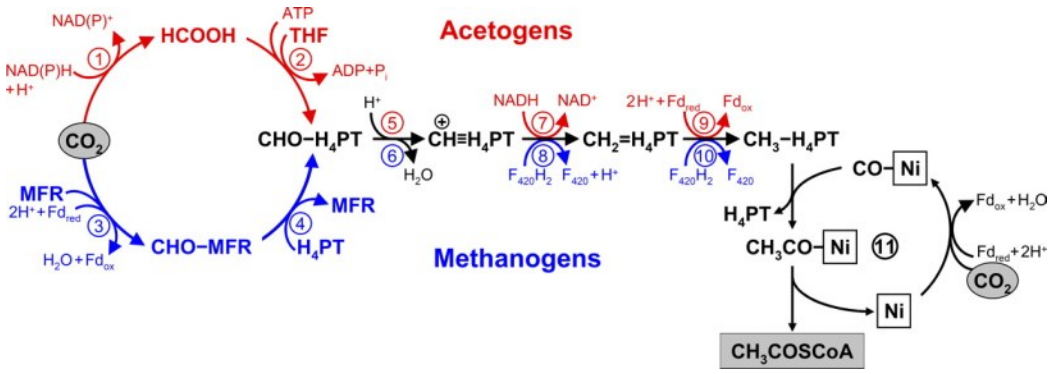


图 3　还原性乙酰辅酶 A 固碳途径的示意图 [58]

（上半红色部分为产乙酸菌的途径变体，下半蓝色部分为产甲烷菌的途径。Fd—铁氧还蛋白；THF—四氢叶酸；H_4PT—四氢蝶呤；MFR—甲烷呋喃；F_{420}—辅酶 F_{420}。酶：①—甲酸脱氢酶；②—甲酰四氢叶酸合成酶；③—甲酰甲烷呋喃脱氢酶；④—甲酰甲烷呋喃：四氢甲烷蝶呤甲酰转移酶；⑤—次甲基四氢叶酸环化水解酶；⑥—次甲基四氢甲烷蝶呤环化水解酶；⑦—亚甲基四氢叶酸脱氢酶；⑧—亚甲基四氢甲烷蝶呤脱氢酶；⑨—亚甲基四氢叶酸还原酶；⑩—亚甲基四氢甲烷蝶呤还原酶；⑪—一氧化碳脱氢酶/乙酰辅酶 A 合成酶）

Fig. 3　Schematic representation of the reductive acetyl-CoA carbon fixation pathway[58]

(The upper red branch shows the pathway variant in acetogens, and the lower blue branch shows the pathway in methanogens. Fd—ferredoxin; THF—tetrahydrofolate; H4PT—tetrahydropterin; MFR—methanofuran; F_{420}—coenzyme F_{420}. Enzymes: ①—formate dehydrogenase; ②—formyl-THF synthetase; ③—formyl-MFR dehydrogenase; ④—formyl-MFR:tetrahydromethanopterin formyltransferase; ⑤—methenyl-THF cyclohydrolase; ⑥—methenyl-tetrahydromethanopterin cyclohydrolase; ⑦—methylene-THF dehydrogenase; ⑧—methylene-tetrahydromethanopterin dehydrogenase; ⑨—methylene-THF reductase; ⑩—methylene-tetrahydromethanopterin reductase; ⑪—CO dehydrogenase/acetyl-CoA synthase)

及数十个 *nif* 附属基因 [60]。相反，LUCA 生存在无氧环境，仅保留了固氮酶的核心催化骨架，推测其可能尚未演化出从头合成复杂铁钼簇的完整通路，不自己合成金属簇，而是摄取并利用热液喷口富含的铁/钼硫矿物簇作为催化核心 [62]。

LUCA 的固氮系统指明了一条精简路径，即舍弃现代固氮系统庞杂的抗氧化相关辅助基因。人工合成细胞仅需保留 nifH 和 nifD 的结构核心，通过将人工合成细胞培养在高度还原、惰性气体保护的人工环境中，并以微流控技术向其输送人工合成的金属硫化物，辅助固氮酶辅基的组装。此外，引入类似 draG 的反馈调节机制，确保系统仅在氮源匮乏时才启动固氮模块等高耗能模块，以避免过度消耗能量。这种仿 LUCA 的精简设计或许能推动在人工合成细胞中实现高效的固氮生物制造。

2.3　能量代谢模块（2）

LUCA 的能量代谢模块含 2 个基因：编码磷酸转乙酰酶的 *pta* 和编码 ATP 合酶的 *atpI-2* [47]。其中，pta 是连接能量代谢模块和固碳模块的枢纽。如果 LUCA 通过固碳模块合成的乙酰辅酶 A 过度堆积，细胞内的游离辅酶 A 就会耗尽，导致代谢停滞。pta 能够将乙酰辅酶 A 的乙酰基团转移给无机磷酸（Pi），生成乙酰磷酸并再生出辅酶 A，从而维持辅酶 A 的稳态，确保上游固碳通路的持续运转 [63]。在现代细胞中，乙酰磷酸通常通过乙酰激酶（ACK）介导的底物水平磷酸化来合成 ATP [64]。但 LUCA 缺乏 ACK 的基因 [47]，这暗示热液环境中的金属离子可能作为 ACK 功能的前体 [65]，如在 Fe^{3+} 和 ADP 的催化下，乙酰磷酸可通过非酶促反应磷酸化 ADP 产生 ATP [66]。

驱动 ATP 合酶合成 ATP 需要跨膜质子梯度 [67]。现代细胞几乎都依赖内源性的高耗能主动转运系统来建立质子梯度。这类系统基于复杂的跨膜蛋白复合体，如细胞色素 *c* 氧化酶复合体和光合系统 [68]，通过将电子在醌池等载体间传递，主动将质子逆浓度梯度泵出膜外 [69]。但 LUCA 基因组中缺乏现代细胞复杂的电子传递链，既没有细胞色素，也不具备醌类合成途径 [47]。这一基因缺失现象表明，LUCA 在早期可能主要依靠外源的地质质子梯度 [56]。例如在碱性热液喷口处，碱性热液（pH 9~11）与酸性海洋（pH 6.5~7）之间天然形成了达 3 个单位的地质 pH 梯度 [56]。在该理论模型下，LUCA 无需消耗自身代谢能量去主动泵出质

子，即可利用天然的地质质子梯度驱动ATP合酶产生ATP[70]。

在构建人工合成细胞时，若尝试将完整的电子传递链重组到磷脂囊泡上，则面临着组装复杂以及膜插入方向随机等挑战[71]。而LUCA揭示了一种极简策略，即放弃完整人工电子传递链的构建，仅在磷脂囊泡上重组ATP合酶。在需要能量合成时，利用微流控周期性切换酸性或碱性的环境pH，为人工合成细胞的质子梯度充能，便能以极低的基因和代谢成本为ProtoCell提供持续的ATP供应。未来，若需要人工合成细胞自主产生质子梯度，则可以引入能量转换氢化酶等原始质子泵[61]。

2.4 氨基酸代谢模块（12）

在LUCA中几乎无法找到完整的氨基酸从头合成途径，仅能追踪到少量零散的12个核心基因：*aspA*、*pheA*、*lysC*、*dapB*、*hisA*、*hsvA*、*leuA*、*paaK*、*menC*、*gabT-1*、*selD*、*h16_A1953*[47]。其中，aspA（天冬氨酸裂解酶）可在高浓度NH_3条件下利用延胡索酸合成天冬氨酸[72]。gabT-1等转氨酶可通过转氨作用将氨基分配给其他碳骨架，从而衍生出更多种类的氨基酸[73]。selD和h16_A1953将环境中的无机硒活化成硒磷酸，用于合成硒半胱氨酸。预苯酸脱水酶pheA、异丙基苹果酸合成酶leuA、天冬氨酸激酶lysC等基因的存在，则说明LUCA已不只局限于使用甘氨酸和丙氨酸等简单氨基酸，也能合成带有苯环、长碳链等复杂侧链的氨基酸，从而扩展其蛋白质的结构多样性和催化功能[74]。

现代细胞演化出了一套复杂的氨基酸从头合成网络，能以丙酮酸、草酰乙酸或α-酮戊二酸等代谢物为起点，逐步合成全套的20种标准氨基酸，这一系统占据了现代细胞的大量基因组存储空间，通常超过100个基因[75]。而LUCA的基因中没有完整的氨基酸从头合成通路，这表明热液喷口的高温高压与矿物催化条件，能够通过非生物化学途径合成多种氨基酸及有机短链前体分子（图4）[76-78]。因此，LUCA未演化出高耗能的从头合成途径，而是利用如pheA和aspA等少数枢纽基因，对地质环境提供的半成品进行结构转化与修饰，以满足自身翻译机器的需求。

若为ProtoCell配备完整的氨基酸生物合成通路，庞大的基因负担将占满有限的转录和翻译资源。LUCA的极简氨基酸代谢系统启发了将人工合成细胞视为环境依赖型的营养缺陷体。可将20种氨基酸作为标准化介质加入环境体系中，而人工合成细胞内部仅保留少数关键的枢纽转化与调控基因，以维持胞内氨基酸池的稳定。通过削减冗余的代谢途径，人工合成细胞才能腾出宝贵的核糖体资源，投入更核心的生物制造任务中。

2.5 核苷酸代谢模块（11）

LUCA的核苷酸代谢模块包含11个基因：*prsA*、*purM*、*dcd*、*pyrE*、*codA*、*deoA*、*purR*、*thyX*、*nudF*、*nrdD*、*phnP*[47]。prsA（磷酸核糖焦磷酸合成酶）负责生成核苷酸合成的高能前体磷酸核糖焦磷酸（PRPP），而purM和pyrE则分别参与嘌呤环与嘧啶环的合成。nrdD能在无氧环境中将核糖核苷酸转化为脱氧核糖核苷酸，以增强遗传信息的稳定性。codA、deoA和purR的存在，让LUCA能回收利用环境或代谢副产物中的游离碱基和核苷，避免细胞内资源浪费与代谢毒性积累。现代细胞维护着一套完整的嘌呤和嘧啶从头合成网络，通常需要数十个基因。LUCA的核苷酸代谢仍然是残缺的，热液环境中的非生物化学反应能够提供丰富的游离核苷及碱基前体（图5）[80]，LUCA主要依赖少数枢纽基因加工获取的游离核苷酸前体。

核苷酸的从头合成是现代细胞中能耗最大且复杂的网络之一。人工合成细胞也可学习LUCA的极简策略，设置环境时在囊泡内外提供单磷酸核苷或核糖核苷前体物质。之后，只需在基因组中引入少数几个激酶基因及核糖核苷酸还原酶，人工合成细胞便能以低能耗完成碱基活化、激酶级联磷酸化及脱氧还原反应，从而满足自身核酸复制的需求。

2.6 糖代谢模块（16）

LUCA的糖代谢模块含16个基因：*malE*、

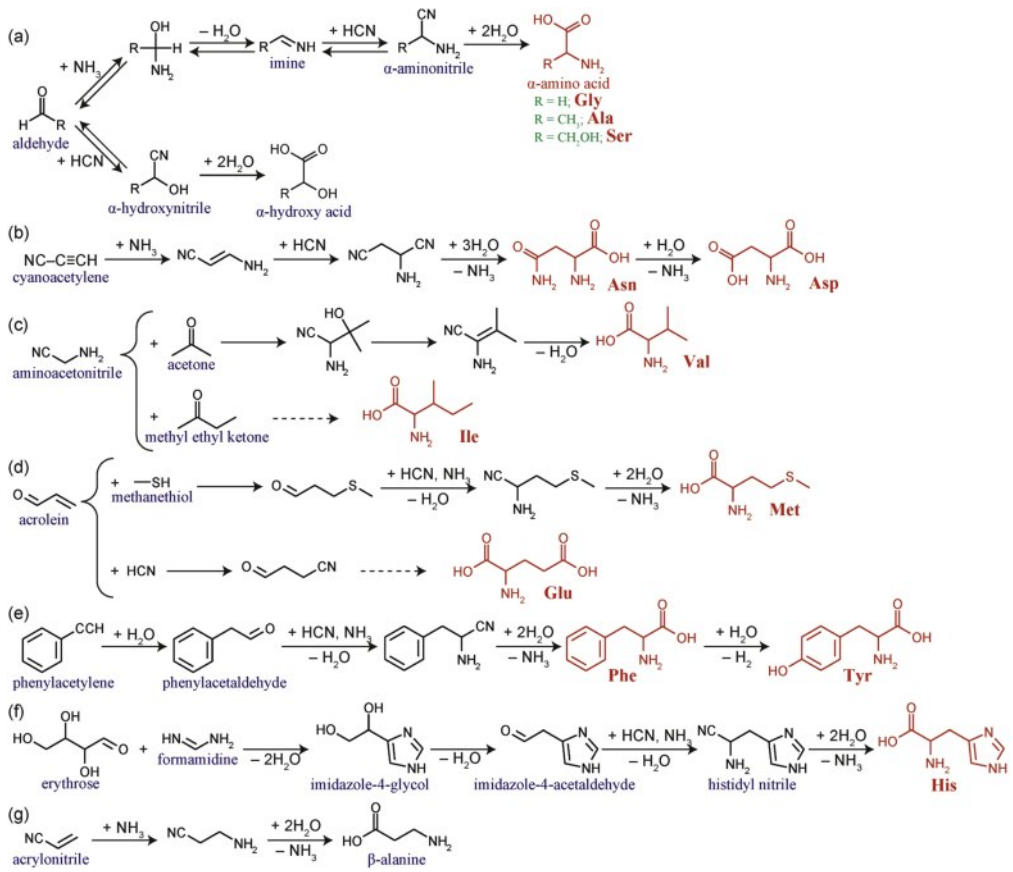


图 4　氨基酸和羟基酸的非生物合成途径 [79]

Fig. 4　Abiotic synthetic pathways of amino acids and hydroxy acids[79]

galT、*galM*、*ybgG*、*ycaI*、*tpiA*、*rhgT*、*gph_2*、*engD*、*fucI*、*oxdC*、*gla15*、*chbF*、*wbiC*、*ehaT*、*gloB* [47]。首先，作为糖类受体的 malE 介导糖类物质的跨膜摄取 [81]。复杂糖类受到多种糖基水解酶（如 gla15、chbF、engD、ybgG）的分解，而部分非特异性水解酶（rhgT、ycaI）则裂解有机大分子的酯键与酰胺键 [82]，使复合碳源转化为结构更为简单的单糖衍生物，作为细胞内部碳代谢的底物补充。混杂糖激酶 ehaT 消耗胞内的高能磷酸基团供体对中性糖进行磷酸化，使其活化并以糖磷酸盐的形式截留于胞内。随后，galM 与 fucI 负责满足下游酶促反应的立体化学要求，tpiA 负责催化磷酸二羟丙酮与 3-磷酸甘油醛之间的可逆异构化，这一反应连接了糖类降解途径与脂质生物合成的甘油骨架生成，保障了早期细胞膜前体的碳源供应 [83]。在合成支路上，galT 能偶联单糖磷酸盐与核苷酸生成尿苷二磷酸（UDP）-半乳糖等活化糖供体，进一步经由 wbiC 催化形成稳定的 β-糖苷键，用于生产原始的细胞被膜聚糖 [84]。此外，针对三碳糖磷酸盐易自发降解产生的毒性甲基乙二醛，gloB 可将其转化为无害的乳酸衍生物 [85]。gph_2 则负责水解 2-磷酸乙醇酸等代谢废物的磷酸单酯键以回收 Pi。oxdC 能降解二羧酸副产物生成甲酸和 CO_2，以防止胞内二价阳离子的沉淀 [86]。

现代异养细胞依赖糖酵解途径将葡萄糖分解以获取 ATP，以及依靠涉及 10 余个基因的糖异生途径从头合成糖类 [87]。相比之下，LUCA 缺失己糖激酶等糖酵解限速酶和糖异生旁路酶，其糖代谢模块不具备提取净能量和从头合成糖类的功能，而主要用于摄取和重组环境中的复杂糖类碳源（图 5）。现代代谢酶对底物的识别通常具有极高的立体化学专一性，而 LUCA 的糖代谢酶多被归类为大型结构超家族，通常具有较宽泛的活性中心构象，能够催化多种具有相似结构的底物 [88]。这种低特异性允许 LUCA 仅凭借少数的基因集合，维持较广泛的糖类转化。在构建人工合成细胞时

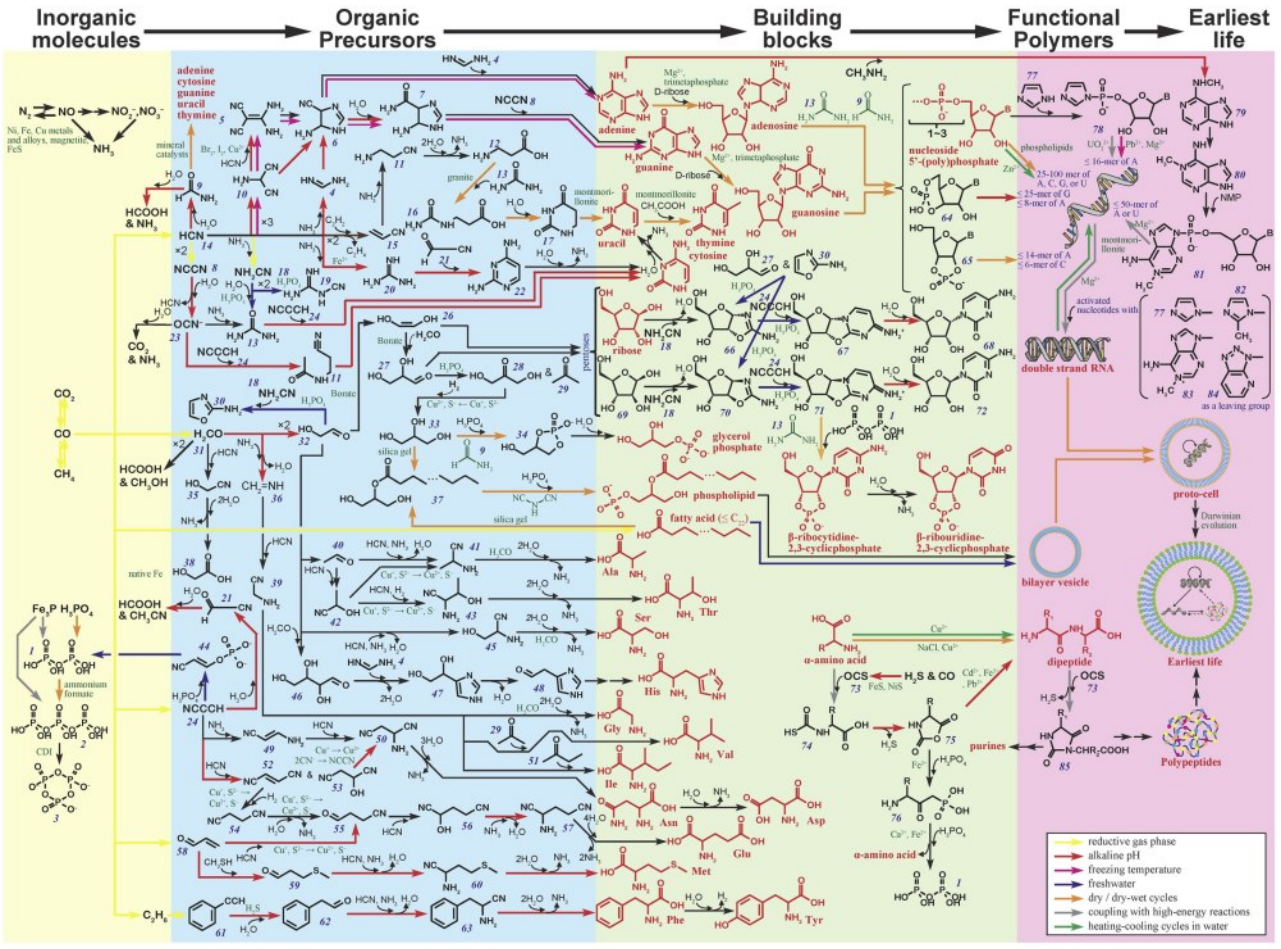


图5 氨基酸、核苷酸、糖类、脂质等生物分子的非生物合成网络，以及生命的化学进化概述[79]

Fig. 5 Abiotic synthesis networks of biomolecules, including amino acids, nucleotides, sugars, and lipids, and an overview of the chemical evolution of life[79]

可借鉴LUCA的这种模式，导入混杂酶以及降解毒性副产物的酶。

2.7 脂质代谢模块（8）

LUCA的脂质代谢模块包含8个基因：*pssA-2*、*paaZ*、*idi*、*fadB2*、*acd13*、*pcrB*、*ephE*、*ybaW*[47]。该模块的基因无法从头合成一层完整的细胞膜，也不用于提取能量，而主要用于脂质修饰。硫酯酶ybaW与羧酸酯酶ephE能水解从环境获取的脂质复合物或酰基载体，释放出游离的疏水碳链。随后，acd13、fadB2与paaZ对这些酰基辅酶A或醛类衍生物进行脱氢加工[89]，以填补自身无法从头延伸脂肪酸的缺陷。在另一条带有古菌特征的脂质代谢支路上，异构酶idi负责催化生成关键的异戊二烯（类萜）前体，并交由pcrB将其连接到甘油磷酸骨架上，产生基于醚键的疏水尾链。pssA-2负责极性头基的修饰，将丝氨酸连接至脂质骨架上[90]，从而将混合了修饰脂肪酸与异戊二烯衍生物的产物转化为原始磷脂。因此，推测LUCA的细胞膜可能具有显著的化学异质性与高渗透性，其疏水尾链同时包含通过酯键连接的脂肪酸与通过醚键连接的异戊二烯衍生物，且甘油磷酸骨架尚未建立严格的立体化学专一性。根据深海热液喷口区室假说推演，LUCA生活在海底碱性热液喷口的无机矿物微孔里[48]，岩壁构成了其天然的细胞区室。因此LUCA或许仅需在矿物孔隙的内表面铺垫一层脂质膜内衬就足以维持局部化学稳态，尚无需也无力去构建现代意义上厚实致密的磷脂双分子层膜。

现代细菌依赖庞大的脂肪酸合酶复合体，将

乙酰辅酶A连续延伸为长链脂肪酸[91]，而LUCA中只有零星的脱氢酶（acd13、fadB2），无法进行连续的碳链延伸，只能加工热液喷口中非生物合成的疏水碳链，如费托反应生成的单链脂肪酸等两亲性小分子（图5）。此外，现代细菌演化出了一套庞大的基因簇，用于合成基于*sn*-甘油-3-磷酸（G3P）与直链脂肪酸通过酯键结合的细胞膜，而现代古菌则演化出了另一套独立的网络，合成基于sn-甘油-1-磷酸（G1P）与异戊二烯通过醚键结合的细胞膜[92]。LUCA的基因组中这两套系统都不存在，这意味着现代细菌和古菌复杂的细胞膜合成机制可能是在LUCA之后各自独立演化出来的[92]。

在人工合成细胞的构建中，若使用现代低渗透性的双链磷脂囊泡，外部的核苷酸、氨基酸等营养物质难以跨膜扩散进入细胞内部，导致内部转录翻译系统很快因底物耗竭而停滞。可借鉴LUCA的高渗透性膜策略，改用简单的单链游离脂肪酸（如油酸或癸酸）去构建囊泡。这种高渗透性的脂肪酸膜，允许小分子营养物质扩散进入囊泡内部，同时又能将核酸和蛋白等大分子截留在内，实现无跨膜蛋白参与下的物质交换与区室化隔离[93]。此外，现代细胞膜的分裂需要复杂的FtsZ等机制，加重了人工合成细胞的基因负担。而由简单单链脂肪酸构成的囊泡，无需导入分裂蛋白基因，只要在外部流体中持续补充游离的脂肪酸微胶束，囊泡便会因融合这些胶束而表面积增大，最终在流体剪切力下自发分裂[94]。

2.8 辅因子合成模块（21）

LUCA的辅因子合成模块包含21个基因[47]。其中，6个基因（*hemA*、*hemG*、*batA*、*cbiX*、*cysG*、*cbiE*）用于搭建并修饰卟啉环骨架，利用环境中的钴、铁、镁等过渡金属，组装出用于碳代谢的西罗血红素与维生素B_{12}前体。4个基因（*moaA*、*moaC*、*moeA*、*nifB-nifX*）负责合成用于固碳的钼蝶呤，以及用于固氮的铁钼金属簇。3个基因（*ybhK*、*oxr1*、*aepY*）负责组装适应还原环境的电子载体辅酶F_{420}，以及产甲烷古菌的辅酶M。3个基因（*folP*、*thiH*、*ubiA*）分别合成叶酸与硫胺素以保障单碳转移与脱羧反应，以及合成脂溶性酚类/醌类前体介导膜界面的电子传递。2个基因（*ybdK*、*gshB*）负责合成谷胱甘肽，以抵抗热液喷口的重金属毒性并维持氧化还原稳态。LUCA的全酶激活模块包含3个基因：*hypB*、*hypF*、*fes*。其负责氢化酶或脲酶的成熟。hypB可结合并向催化中心传递金属辅因子Ni^{2+}，而hypF可转移氨甲酰基，激活脱辅基酶蛋白成为具有完整催化活性的全酶[95]。

LUCA仍缺乏现代细胞的完整辅因子从头合成途径[96]，主要去捕获、修饰并组装热液喷口环境中非生物生成的金属簇或有机分子前体（图6）。现代细胞脱离了这种地质环境，面临游离金属匮乏和氧化胁迫的问题，于是演化出单加氧酶与抗氧化系统，并在代谢中转向依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+/NADH）等更温和的电子载体，还建立了一套特异性的金属伴侣蛋白网络[97]。伴侣蛋白可通过疏水结构域结合活泼的金属离子或新合成的辅因子，在隔离胞内毒性的同时，再将辅因子定向转运并插入脱辅基蛋白的活性中心[98]。相比之下，LUCA主要依赖高浓度驱动的非酶促自发配位来完成全酶的组装，仅为氢化酶等关键酶保留这种催化中心的装配机制。

基于无细胞转录翻译系统表达金属酶时，常面临折叠失败、产物无催化活性的挑战[99]。与其在人工合成细胞有限的基因组中引入复杂的伴侣蛋白网络，不如从模拟LUCA的环境着手，例如在厌氧环境中向人工合成细胞内注入金属簇或辅因子前体。LUCA耐极端环境的极简辅因子模块，仅需约20个基因即可维持全局碳和氮转化等代谢途径，以及其具备底物混杂性的古老酶系，为精简人工合成细胞的基因组提供了思路。

2.9 氧化还原模块（24）

LUCA的氧化还原模块包含24个基因[47]。其中，4个基因（*hysB*、*ferB*、*fdhA2*、*BisC*）用于连接胞外地质环境的无机电子供受体，通过氧化H_2与甲酸来提取高能电子，并利用连四硫酸盐等硫化物作为电子受体[101-102]。7个基因（*nuoI*、*aor_2*、*aor-3*、*fdnH*、*petA*、*ykgE*、*napF*）利用铁硫簇与

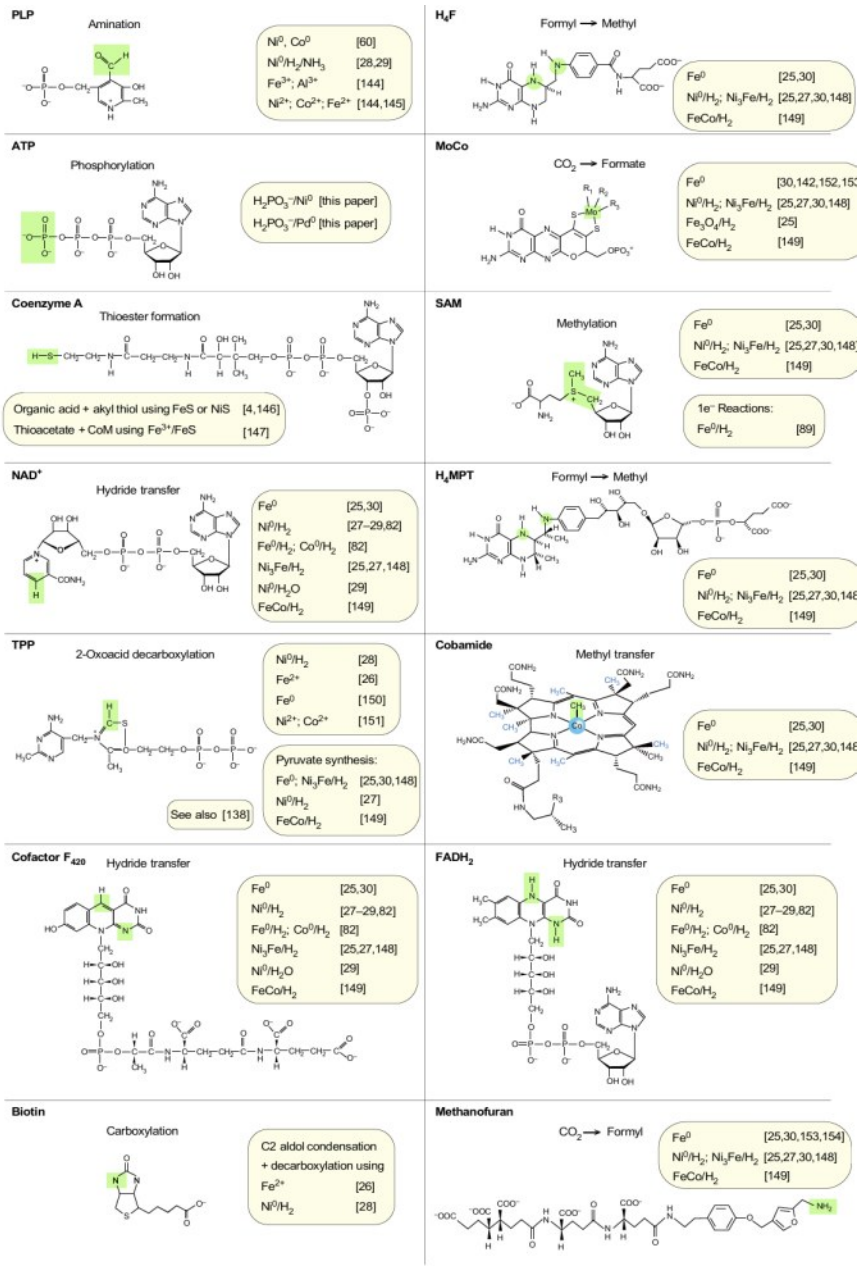


图6 可用金属替代的辅因子功能[100]

（催化反应的金属在阴影框中显示）

Fig. 6 Functions of cofactors that are replaced by metals[100]

(The metals catalyzing the reactions are shown in the shaded boxes)

铁氧还蛋白搭建胞内主要的低电位电子传递网络[103]。7个基因（*fni*、*NIMA*、*spoVFB*、*betA*、*etfA-2*、*ndbA*、*npdG1*）负责组装中高电位的可溶性电子载体，利用黄素等辅因子在各类胞内脱氢酶与铁氧还蛋白之间传递电子。3个基因（*ydjG*、*gldA*、*mocA*）用于加工有机碳骨架，介导甘油骨架、芳香族醇类或酮类衍生物的脱氢与还原。3个基因（*trxB*、*yccK*、*ccsA*）负责传递无机硫以组装铁硫簇，以及维持蛋白质巯基的还原态。

LUCA的电子传递更依赖于基于金属簇的铁氧还蛋白，但游离金属易沉淀，且易通过Fenton反应产生氧化损伤。而现代细胞更多使用可溶的有机大分子NAD^+/NADH，以及能在脂质双分子层中穿梭的脂溶性醌类[104]，将高能电子包裹在有机碳骨架中传递。借鉴LUCA氧化还原系统的机制，可使人工合成细胞利用H_2或甲酸，通过一步脱氢

反应获取并传递高能电子。

3 LUCA遗传系统（71）

3.1 核糖体大亚基（5）

LUCA的核糖体大亚基包括5个基因：*rplA*、*rplB*、*rplE*、*rplK*、*rplN*[47]。LUCA的核糖体大亚基负责把两个氨基酸连接形成肽键，不过催化肽键形成的不是蛋白质，而是大亚基内部的23S rRNA[105]。其中，rplB与rplN作为支架固定这条具有催化活性的古老RNA，并连接核糖体的大小亚基。两侧伸展的rplA与rplK构成了灵活的核糖体侧柄，分别负责释放tRNA以及招募延伸因子以提供机械位移的动力。位于顶部中央凸起的rplE则负责结合5S rRNA促进核糖体的早期组装，以及协调tRNA位移。

现代细菌核糖体大亚基拥有约33个蛋白，比LUCA多出的20余个蛋白质大多覆盖在核糖体的外表面，而LUCA的这5个蛋白全部深埋在现代核糖体的内层[105]。这暗示在富含高浓度镁离子Mg^{2+}的热液喷口环境中，RNA自身可能折叠稳定，不需要太多外围蛋白保护。后来LUCA走出热液喷口，面对温度下降、金属离子浓度改变的新环境，细菌和古菌各自独立演化出了不同的外壳蛋白来保护这个古老的内核[106]。

3.2 核糖体小亚基（5）

LUCA的核糖体小亚基包括5个基因：*rpsE*、*rpsH*、*rpsI*、*rpsJ*、*rpsK*[47]。核糖体小亚基主要负责翻译过程的信息解码。其中，rpsH与rpsJ作为小亚基的蛋白支架，分别负责在中央结构域和头部固定并折叠古老的16S rRNA。位于mRNA通道周围的rpsE与rpsK分别负责调控通道的动态构象以及检查tRNA反密码子的配对保真度。而向内部深处伸出游离尾部的rpsI则负责固定P位点上的tRNA，并协调翻译起始密码子的正确配对[105]。

现代细菌通常具有21个小亚基蛋白，多出的蛋白大多位于小亚基的外围表面。现代细胞依赖S1蛋白来识别mRNA上的核糖体结合位点序列，以定位起始复合物[107]。但LUCA缺失S1蛋白，这说明其可能主要采取无前导序列的翻译起始机制，即小亚基在底物浓度驱动下结合于mRNA的起始密码子处。现代细胞的外围核糖体蛋白常参与特定条件下的转录/翻译反馈调节。LUCA的小亚基缺乏这些外围蛋白，也缺乏相应的调控途径。鉴于LUCA缺乏S1蛋白，在设计人工合成细胞的基因序列时，可省去核糖体结合位点序列，采用无前导序列进行表达，可降低基因组的序列复杂度及启动子串扰。

如果人工合成细胞想实现自复制，它就需在囊泡内部依靠有限的资源，再生自己的核糖体。现代核糖体包含近60种的蛋白质，这对人工合成细胞意味着沉重的基因编码负担，目前核糖体难在体外环境中完成自组装[108-109]。可参考LUCA剔除现代大肠杆菌核糖体外围蛋白，节约掉这些用于适应常温和低离子环境的冗余蛋白，并模仿LUCA的环境和基因来构建极简的核糖体。

3.3 核糖体组装与质量控制模块（8）

LUCA的核糖体组装与质量控制模块包括8个基因：*ychF*、*hflX*、*ylqF*、*rsgA*、*drg*、*ycaO*、*rimI6*、*h16_A2117*[47]。该模块负责核糖体的折叠、组装、纠错与修饰[110]。其中，drg参与调控rRNA折叠的早期构象，以便后续核糖体蛋白的组装。随后，rsgA释放小亚基中的组装因子并固定其构象，使其具备结合mRNA的活性。ylqF协助大亚基的组装，并使其与小亚基对接。当核糖体大小亚基组装后，ychF会插进核糖体的A位点，测试这个口袋的结构是否正确。如果口袋形状不正确，它就会结合在那里，阻止tRNA进入，防止核糖体翻译出折叠错误的蛋白。如果核糖体在翻译受损的mRNA时卡住，hflX负责消耗鸟苷三磷酸（GTP）拆开大小亚基，实现核糖体组分的回收与再利用[111]。最后ycaO、rimI6与h16_A2117通过甲基硫基化或乙酰化特定核糖体蛋白改变局部电荷或亲疏水性，从而提高核糖体结构的稳定性及翻译过程的保真度[112-113]。

现代细胞的核糖体生物合成涉及超200种组装因子[114]。LUCA仅用基于8个基因的组装因子和

修饰酶，来维持翻译系统的运行。这为人工合成细胞的极简核糖体再生提供了关键的辅助因子候选。

3.4 蛋白质质量控制与降解模块（9）

LUCA的蛋白质质量控制与降解模块包括9个基因：*lon*、*pep*、*yaeL*、*aprM*、*trx-1*、*pepN*、*pepP*、*bla*、*lonC*[47]。该模块负责维持细胞内部的蛋白质稳态，降解错误折叠、热变性或无用的蛋白质，并回收氨基酸资源[115]。ATP依赖型蛋白酶lon和lonC消耗能量，初级降解错误折叠或受损的蛋白质。外肽酶与寡肽酶pep、pepN、pepP进一步处理初级降解后产生的短肽片段，将其水解成氨基酸单体以重新进入翻译过程。yaeL、aprM、bla负责切割特定的肽键，参与膜蛋白的成熟与调控。trx-1内部的硫氧还蛋白结构域能够还原错误交联的二硫键，使蛋白质恢复正常构象。

现代真核细胞演化出了由数十个亚基组成的蛋白酶体复合体，且依赖泛素化等降解标签来靶向目标[116]。相比之下，LUCA缺乏这类精密的修饰标签，主要依赖单组分的Lon蛋白酶。其无需复杂的辅助亚基，通过识别蛋白质表面异常暴露的疏水氨基酸残基来启动降解。人工合成细胞在大量表达时易发生错误蛋白质的积累[99]，引入LUCA这套无需标签系统的极简蛋白质降解模块，有助于维持人工合成细胞的稳态，从而延长其工作寿命。

3.5 翻译延伸因子模块（2）

LUCA的翻译延伸因子模块包含2个基因：*tuf*和*fusA*[47]。它们负责多肽合成过程中的氨基酸递送和核糖体位移。延伸因子Tu（EF-Tu，由*tuf*编码）负责结合携带氨基酸的氨酰-tRNA，并将其转移至核糖体的A位点。EF-Tu通过GTP水解机制控制翻译的准确性，仅当tRNA上的反密码子与mRNA上的密码子正确配对时，EF-Tu才会水解结合的GTP，发生构象改变，并释放氨酰-tRNA以参与后续的肽键形成。若配对错误，EF-Tu与tRNA的复合体将从核糖体脱离。在核糖体催化肽键形成后，延伸因子G（EF-G，由*fusA*编码）结合到核糖体上。通过水解GTP释放能量，EF-G引起核糖体的构象变化，使mRNA和结合在核糖体上的tRNA移动一个密码子的距离[117]。

现代细胞有多套翻译起始因子，如细菌的IF1、IF2、IF3和真核生物的eIFs[118]。LUCA缺失起始因子，推测其翻译起始机制可能主要依赖mRNA与16S rRNA序列之间的碱基互补配对，或借助高浓度二价阳离子完成起始复合物的组装。现代细胞还具有释放因子以终止翻译（如RF1、RF2、RF3）的功能，并通过回收因子（RRF）分开核糖体大小亚基以进行下一轮翻译[117]。LUCA同样缺失这些因子，可能通过hflX回收核糖体，或在热液喷口的高温下无负载核糖体自发解离。在延伸因子方面，LUCA缺少现代细胞的EF-Ts、EF-P、LepA等，难以快速释放EF-Tu结合的鸟苷二磷酸（GDP），不能专门处理连续脯氨酸序列导致的停滞，以及缺少高级的纠错和调控机制[119-120]。根据LUCA缓慢、易错的原始翻译模块，构建人工合成细胞时可尝试不引入起始因子、释放因子和核糖体回收因子，通过设计缺乏终止密码子的环状或截短的mRNA，降低系统复杂度。

3.6 氨酰-tRNA合成与修饰模块（10）

LUCA的氨酰-tRNA合成酶（aaRS）与修饰模块包括10个基因：*alaS*、*ileS*、*gltX*、*glyS*、*proS*、*pheT*、*pheS*、*argS*、*gatB*、*thgL*[47]。该模块建立起氨基酸与密码子间的关系，aaRS识别tRNA分子上的特定反密码子环及受体茎结构，消耗ATP催化特定的氨基酸与其对应tRNA共价结合，生成氨酰-tRNA[121]。gatB通过间接氨酰化途径，将结合在tRNA上的天冬氨酸或谷氨酸转化为天冬酰胺或谷氨酰胺[122]。

现代细胞通常具有20种以上的aaRS基因，而LUCA缺失了多种氨基酸的aaRS，其可能依赖底物混杂性的aaRS以及间接修饰途径。LUCA缺失某些aaRS说明维持包含20种氨基酸的标准密码表，并不一定需要20种aaRS基因。利用类LUCA的底物混杂性aaRS以及tRNA转酰胺修饰途径，可减少人工合成细胞的基因数量。

3.7 RNA修饰模块（9）

LUCA的RNA修饰模块包括9个基因：*truA1*、

gcp、*truB*、*rumA*、*sun*、*yccW*、*lasT*、*kptA*、*YSH1*[47]。在tRNA修饰模块中，假尿苷合成酶truA1、truB与核糖甲基化酶lasT通过修饰tRNA骨架，增强碱基堆积和降低骨架的柔性，提高RNA的相变温度以增强其在高温下的结构稳定性。而氨甲酰基转移酶gcp通过修饰反密码子环，增强遗传密码解码的保真度[123]。在rRNA修饰模块中，甲基转移酶sun、yccW分别催化16S和23S rRNA关键残基的甲基化修饰，促进核糖体大小亚基正确折叠与催化核心成熟。在泛RNA的修饰模块中，酶表现出底物混杂性，rumA能够跨tRNA与rRNA进行尿嘧啶的甲基化，而kptA则切除RNA骨架内部残留的2′-磷酸基团，完成RNA的成熟[124]。RNA外切核酸酶YSH1负责从RNA分子末端逐个水解核苷酸，参与rRNA和tRNA前体的成熟加工，以及废弃mRNA片段的降解回收。

现代细胞拥有复杂的RNA修饰网络，包含数十种到上百种修饰基因，负责各种动态调控修饰[125]。LUCA仅保留了9个基因，缺乏现代细胞那种用于应对复杂环境应激和基因表达调控的RNA修饰网络。这为人工合成细胞的转录翻译提供了一个可适应高温环境的极简RNA修饰模块。

3.8 转录因子模块（8）

LUCA的转录因子模块包括8个基因：*asnC*、*sinR*、*ytrA*、*lstR*、*cmi2*、*ybfA*、*ybiH*、*finR*[47]。转录因子通过结合DNA序列中的启动子或操纵子区域，利用空间位阻效应阻遏，或招募RNA聚合酶激活目标基因的转录[126]。在代谢转录因子模块中，asnC、finR分别负责响应天冬酰胺、活性氧（ROS）的浓度变化，调节相关代谢途径的基因表达水平[127]。在环境应激转录因子模块中，ybfA、ybiH、lstR、ytrA负责感知细胞膜损伤，识别环境中的有机溶剂、酚类化合物、水杨酸盐、抗生素、脂质等有害物质，并通过控制抗性基因及外排泵模块的转录来维持细胞稳态。

现代细胞通常有数百个转录调控因子，其能形成具备复杂层级结构的全局调控网络[128]。而LUCA的转录因子模块高度精简，主要为线性应激响应，缺乏现代细胞中的全局调控机制，这与其处于相对单一的环境压力相适应。在构建人工合成细胞时，无需引入现代细胞的全局调控网络，仅需配置类似LUCA的数个核心转录因子，即可满足最小的代谢和应激需求。

3.9 DNA修复与剪切模块（9）

LUCA缺乏DNA复制模块如DNA聚合酶和RNA逆转录酶，却具有DNA修复与剪切模块，其含9个基因：*ruvB*、*dinB*、*recQ*、*xerD*、*nucS*、*top-RG*、*mcrB*、*mcrC*、*insH-11*[47]。DNA修复模块负责通过核酸水解和拓扑异构化等功能，维持DNA的完整性[129]。在高温环境下，DNA双链易发生热变性与解链，反向旋转酶top-RG可通过消耗ATP为DNA引入正超螺旋，提高DNA双螺旋的解链相变温度，维持DNA在高温下不发生热变性和断裂。mcrB和mcrC作为限制性内切酶，识别带有特定甲基化标记的外源DNA，并通过水解磷酸二酯键将其切断，从而阻止外源病毒或游离DNA在宿主细胞内的复制。而内切核酸酶nucS则负责切除错配的碱基或受损的DNA二级结构。转座酶insH-11负责催化特定DNA序列（转座子）的剪切与粘贴过程。当聚合酶遇到DNA损伤卡住时，dinB使复制进程得以绕过损伤位点。解旋酶recQ能够解开停滞的复制叉并抑制非正常链缠绕，ruvB通过消耗ATP驱动交叉的DNA分支移动，解开两条重组的DNA。当环状染色体形成二聚体时，xerD负责将二聚体拆解为单体，从而保障后续的细胞正常分裂。

LUCA拥有转录和翻译系统，却没有逆转录酶或DNA聚合酶，这暗示在LUCA时代，DNA可能刚出现或只被部分用作一种需持续修补的静态模板，其仍主要依赖RNA作为遗传信息的存储载体[130]。在高温环境中，DNA的降解速率快，因此修复受损DNA的需求先于高精度、高速度的DNA复制，DNA可能先作为一种需要不断修补的模板而存在，而非活跃的复制载体[131]。

LUCA的案例说明，在初期的人工合成细胞构建中，可无需重构完整DNA复制模块。向磷脂囊泡中输入体外转录的RNA库，即可驱动极简翻译系统合成大分子。若以质粒为模板进行转录翻译，

无需向体系中引入现代细胞庞大且耗能的修复网络。仅需引入几个基因，即可建立极简的DNA修复模块，以低基因成本维持质粒的稳定性。

3.10 核酸解旋酶模块（3）

LUCA的核酸解旋酶模块含3个基因：*lhr*、*res*、*dbp*[47]。在热液喷口的温度梯度中，单链RNA不稳定，易折叠成发夹结构。当核糖体沿着mRNA移动时，如果遇到发夹结构，核糖体就会停滞。核酸解旋酶消耗ATP解开那些错误配对的氢键，把折叠的RNA梳理成线性单链，确保核糖体翻译顺畅。LUCA的rRNA和tRNA也易发生错误折叠，这些核酸解旋酶可反复解开它们，给它们重新折叠的机会，直到它们形成正确的、具有催化活性的结构[132]。此外，lhr、res、dbp具有底物混杂性，可兼任DNA解旋酶。dbp与res可消耗ATP解开局部的核酸双链或异常二级结构。而lhr则负责处理更大尺度的结构障碍，特别是解开转录过程中易产生的RNA-DNA杂合链。

现代真核细胞拥有高达数十种RNA解旋酶，而LUCA只有底物混杂性强的这几种核酸解旋酶。构建人工合成细胞时，直接引入res这类[133]多功能、底物混杂的解旋酶，可替代复杂的特异性解旋酶系统，从而缩减其所需基因。

3.11 蛋白质分泌与定位模块（3）

LUCA的蛋白质分泌与定位模块含3个基因：*ftsY*、*ffh*、*tatC*[47]。该模块负责将蛋白质导向、插入细胞膜或分泌到细胞外[134]。ffh负责结合正在核糖体上翻译且带有疏水信号肽的新生多肽链，ftsY作为膜受体，负责识别上述复合物，消耗GTP将新生多肽链导向并锚定在细胞膜表面。tatC将已折叠的蛋白质跨膜转运到细胞膜外[135]。

现代细菌拥有复杂的secA蛋白，它可以消耗ATP将新生蛋白通过Sec通道插入或排出细胞膜。LUCA缺乏secA，其膜蛋白嵌入依赖于共翻译易位机制，即核糖体贴在膜上利用翻译时肽键合成的推力将蛋白挤入膜内，具有低耗能优势[136]。在人工合成细胞的构建中，内部营养耗尽导致反应停止，为限制寿命的瓶颈。若让合成细胞与外界进行物质交换，需在膜上插入转运蛋白，可参考LUCA实现膜蛋白嵌入磷脂膜的极简模块。

4 LUCA其余细胞功能模块（66）

4.1 细胞分裂模块（2）

LUCA的细胞分裂模块包含2个基因：*FtsZ*和*minD*[47]。FtsZ是一种能够水解GTP的马达蛋白。它会在细胞即将分裂的位置聚合成一个环状结构（Z环），通过不断收缩，为细胞膜的内陷和分裂提供机械力[137]。细胞如果随意分裂会导致遗传物质分配不均或死亡，minD能抑制分裂隔膜在细胞的两极形成，从而将FtsZ组成的收缩环定位到细胞中央，确保母细胞能够对称分裂出两个同等大小的子细胞[138]。

现代细菌的分裂系统除了FtsZ，还包含FtsA、FtsW、FtsI等几十个辅助蛋白，需要同时协调膜收缩、细胞壁的合成以及染色体的分离[139]。而LUCA的分裂模块，仅保留了一个提供收缩动力的FtsZ和一个提供位置定位的minD。这为人工合成细胞的分裂提供了一种极简的模型[140]。

4.2 免疫模块（2）

LUCA的免疫模块包含2个基因：*crm2-2*和*cst2*[47]。LUCA面临着病毒的寄生与攻击，该模块充当了LUCA的成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白（CRISPR-Cas）适应性免疫系统。现代细菌和古菌演化出了庞大且分工明确的CRISPR-Cas系统，例如基因编辑技术广泛使用的、只切割DNA的II型Cas9系统，而LUCA拥有的组件指向了III型CRISPR系统，其以Cas10和Cas7为标志[141]。III型系统通常表现出底物混杂性，能切割DNA和RNA。这反映LUCA可能处于RNA向DNA过渡的阶段，需要应对多种核酸威胁[43]。这为构建能抵御外来遗传物质入侵和基因编辑功能的人工合成细胞提供了思路。

4.3 信号转导与应激响应模块（11）

LUCA的信号转导与应激响应模块包含11个

基因：*cheA*、*traB*、*UspA*、*h16_A1979*、*kaiC*、*yieN*、*yqxK*、*kipI*、*yhcC*、*cotM*、*speE*[47]。LUCA细胞膜上的趋化性组氨酸激酶cheA可感知外界剧烈的理化变化[142]。traB可调控信号分子的释放，参与群体间的化学通讯。kaiC可通过周期性进行磷酸化和去磷酸化，作为环境节律的感知器。胞内的yieN、yqxK和kipI可响应信号，通过去磷酸化或辅因子的结合，调控代谢网络。组蛋白乙酰转移酶yhcC可给缠绕DNA的类组蛋白加上乙酰基，从而使DNA暴露出来，让RNA聚合酶得以结合并转录。热休克蛋白cotM和泛用型应激蛋白UspA可广泛结合并保护核酸与蛋白质骨架，防止其在热休克或重金属毒性下发生变性、解折叠与聚集。聚磷酸激酶h16_A1979能在资源充足时消耗ATP合成多聚磷酸盐，作为能量储备，而在ATP枯竭时将高能磷酸键释放出来再生ATP。这些多聚磷酸盐还可螯合游离的有毒金属离子，或热休克时附着在蛋白质表面，以防止蛋白质聚集[143]。

现代细胞拥有上百种特异性的传感器，能识别分子、温度、pH或渗透压等变化，具有自诱导物构成的群体感应系统，其应激响应分为热休克、冷休克、氧化应激等多条独立通路[142]。而LUCA没有多余的基因去精细分辨危险类型，感知到异常会激活全局的应激蛋白。这为人工合成细胞的通用型信号转导模块提供了参考。

4.4 细胞壁模块（5）

LUCA的细胞壁模块包含5个基因：*uppS1*、*ldcA*、*rfaG*、*murG*、*pilF*[47]。uppS1可合成脂质载体十一异戊烯基焦磷酸，其负责在细胞膜内侧结合水溶性的细胞壁前体物质，并将其翻转运输到细胞膜外侧。糖基转移酶rfaG和murG负责将糖基前体（如UDP-*N*-乙酰氨基葡萄糖）转移到脂质载体或聚合物链上，从而构建细胞壁的多糖或肽聚糖骨架。pilF负责在细胞表面组装出长纤维状的蛋白质，羧肽酶ldcA主要参与肽聚糖成分的降解与回收[144]。

现代细菌演化出由数十个基因组成的细胞壁网络，用于合成致密且高度交联的细胞壁结构以抵抗渗透压[144]，而LUCA仅保留了脂质载体和少数糖基转移酶，推测其尚未形成完备的抗渗透压肽聚糖网状细胞壁，这些早期胞外多糖修饰组件的主要功能可能是帮助细胞黏附到热液喷口矿物岩壁上，以避免被热液流体冲入大海。这可启发人工合成细胞构建以黏附为主要功能的细胞壁，以提升其在复杂流体环境中的结构稳定性与定殖能力。

4.5 氧气模块（6）

LUCA的氧气模块包含6个基因：*ctaD*、*sodC*、*bcpB*、*hmgA*、*hpaB*、*rr-2*[47]。该模块主要执行对氧气及其衍生毒性物质的清除与利用。超氧化物歧化酶sodC、过氧化物还原酶bcpB和红素氧还蛋白rr-2负责清除细胞内具有破坏性的ROS，防止核酸、蛋白质和辅因子等被氧化破坏。ctaD可用于微量氧存在下的电子传递。hmgA和hpaB则利用氧气作为反应底物，催化芳香环的羟基化和开环裂解。LUCA被推断是厌氧的，其氧气模块基因呈现零散分布，主要用于应对热液喷口环境中的微量氧气。模仿LUCA构建人工合成细胞时，可以利用该模块处理反应过程中产生的微量ROS。

4.6 转运模块（40）

LUCA的转运模块包含40个基因[47]。其中，6个基因用于跨膜离子梯度的转化。它们通过Na^+/H^+或K^+/H^+逆向转运蛋白（*cdu*、*ehbI*、*mnhC*、*nuoL*）将热液喷口的天然质子梯度转化为Na^+或K^+梯度，进而驱动mmdB进行脱羧反应或trkA摄取K^+。12个基因（*cbiM*、*cbiN*、*cbiQ*、*nixA*、*appB*、*dppE*、*oppC*、*oppF*、*b2392*、*fhuD*、*hmuU*、*modF*）构成过渡金属离子的捕获系统，通过消耗ATP或离子梯度从热液中摄取钴、镍、铁、钼、锰等金属离子，为胞内的代谢反应提供催化中心[145]。8个基因（*entS*、*mtlG*、*ugpB*、*pyrP*、*PotE*、*ydiK*、*scp2*、*mdcM*）介导有机分子的跨膜输入，摄取环境中的糖磷酸、核苷酸、氨基酸以及脂质前体，以维持胞内代谢的物质供应。2个基因（*kefA*、*ybdG*）构成了机械敏感性通道，以感知渗透压波动，在应激时排出胞内K^+等渗透活性离子及有机酸，以防原始脂质膜破裂[146]。其余12个

基因组成了ATP或离子梯度驱动的分子外排系统。其中，yrbG、czcD泵出过量金属离子以避免蛋白质和核酸沉淀。msbA、nodJ、yceE、rhaT10可排出乙酸等短链有机酸代谢废物以避免胞内过度酸化，排出多环芳烃等脂质代谢废物以避免膜渗透性改变与破裂，排出阿拉伯糖等非标准糖类代谢废物以避免竞争性抑制。lanT、ybjZ、yejB可排出抗生素等防御性多肽。spoVB、ccmB、VirB11可将疏水性辅因子和原始细胞壁成分泵出膜外[134]。

与现代细胞包含数百至数千个基因的转运网络相比[147]，LUCA仅凭40个基因构建的转运模块呈现出环境依赖性。在底物偏好上，现代细胞演化出针对大量复杂有机物与次级代谢产物的特异性转运机制，而LUCA的物质流较单一，聚焦于摄取基础无机物与过渡金属。此外，LUCA尚未演化出自主产生跨膜电位的完整机制，因而依赖热液喷口天然的地质质子梯度来驱动其余的次级转运。LUCA能以较低的基因成本来转化离子梯度、维持渗透压稳态、摄取反应底物与金属离子，为构建人工合成细胞提供了参考。

5 未知、重复、未表征、预测的基因模块（108）

LUCA该模块的108个基因可被分为四类[47]，第一类是完全未知蛋白，其折叠同源域无法匹配已知的生化功能。第二类是多拷贝的重复基因。第三类是未表征蛋白，其在现代细菌和古菌中存在，具体功能尚不明确。第四类是预测蛋白，能通过折叠结构粗略预测其作为酶的大类，例如带有一个模糊的ATP结合口袋，但其催化的具体反应不清。它们可能具有的潜在功能包括参与代谢的自由基*S*-腺苷甲硫氨酸超家族酶、转移酶、胆碱激酶、乙酰转移酶、GTP环化水解酶、酰胺水解酶、焦磷酸酶、磷酸二酯酶等。

这些未知功能基因并非可有可无。此前Craig Venter团队自上而下删减支原体的基因组，构建出只有473个基因的最简细胞JCVI-syn3.0，发现删减部分功能未知基因会导致细胞死亡，最终被迫保留了149个功能未知的基因以维持细胞生存[35]。但需要明确区分的是，JCVI-syn3.0与LUCA在演化定位和生理机制上存在本质差异，JCVI-syn3.0是高度适应实验室内富营养培养基的现代异养菌，依赖外源直接摄取生物大分子前体。而LUCA是通过系统发育学逆向推演出的约40亿年前化能自养共同祖先，依赖海底热液喷口的无机地球化学条件生存。因此，两者的未知功能基因集合并不直接对应，不能将JCVI-syn3.0未知基因的具体功能简单类比或外推至LUCA。尽管如此，JCVI-syn3.0的构建经验仍提示我们，生命系统底层往往存在尚待解析的隐性稳态需求。未来若在人工合成细胞体系中逐步测试并阐明这些LUCA的未知基因功能，将有助于推动极简合成细胞底盘的研究，或许还能为生命起源提供新见解。

与JCVI-syn3.0或LUCA均含大量未知基因不同，自下而上构建人工合成细胞的一大优势是组分明确、无未知功能基因干扰。例如，近期报道的SpudCell凭封装在囊泡内的无细胞表达体系和包含36个已知功能基因的人工基因组（分布于总长90.3 kb的7个质粒中）[148]，便实现了基因组复制，并通过融合外部饲喂脂质体以摄取预制营养、完成被动分裂。其基因组包含氨酰-tRNA合成与修饰模块（23个基因）、翻译因子模块（9个基因）、转录模块（1个基因）、DNA复制模块（1个基因）、摄食与膜融合生长模块（1个基因）以及1个报告基因。但与耦合热液地球化学反应的化能自养型LUCA相比，SpudCell完全依赖外源ATP、单体及成熟核糖体，缺乏内源代谢、核糖体自组装、蛋白降解与废物外排机制，仅能维持约5代分裂。在未来研究中或可结合SpudCell，基于受LUCA启发而提出的“环境-基因协同”路线（表2），分步引入功能模块以构建符合SynCell Asia倡议的ProtoCell：（1）引入LUCA核糖体大小亚基、组装质控、RNA修饰、解旋酶、混杂氨酰-tRNA合成及无标签蛋白质降解模块，配合无前导序列mRNA设计，实现核糖体自组装与错误蛋白回收，达成90%以上蛋白质内源表达。（2）引入能量代谢、固碳、固氮及氨基酸与核苷酸代谢模块，耦合微流控酸碱梯度与金属催化代偿，实现关键代谢物内源合成。（3）整合糖脂代谢、分泌定位、跨膜转运、DNA修复与细胞分裂模块，实现废物

外排与主动对称分裂，建成超200个基因的ProtoCell。进一步向AutoCell演进时，一方面需引入LUCA辅因子合成与全酶激活、胞内氧化还原、应激响应、氧气清除、细胞壁、免疫及经解析的必需未知基因模块，用内源金属全酶取代游离金属催化。另一方面需参考自主型LUCA模型，补齐DNA复制、核糖体外围蛋白、中心碳代谢、全套从头合成通路及主动质子泵，最终实现自主增殖与演化。

6 总结与展望

本文立足于SynCell Asia人工合成细胞路线图所设定的战略挑战，针对从LUCA的355个基因中精准筛选200个基因构建模块这一关键问题，深入剖析了以LUCA为蓝图构建人工合成细胞的战略意义与实施路径。需要明确的是，LUCA并非地球上诞生的最早生命形式，而是前生物化学世界历经漫长演化、在细菌与古菌两大生命域分化之前所能追溯到的最后普适共同祖先，其本身已具备相当程度的生物化学复杂性。此外，本文提出的基于LUCA 355个基因集的人工合成细胞设计方案，本质上属于系统发育学与合成生物学交叉的理论推演。受限于远古基因重构算法的不确定性，这些推演出的古老基因在现代体外无细胞表达体系及人工脂质囊泡中的实际催化活性与模块兼容性，均尚待未来通过祖先序列重构与体外合成实验加以严格验证。

尽管存在上述理论推演边界，文章系统介绍了LUCA的355个基因，详细阐述了其在固碳、固氮、能量代谢及辅因子合成等代谢途径上的环境依赖性与极简架构。在此基础上，本文对比解析了现代复杂细胞与LUCA极简遗传系统的核心差异，涵盖DNA复制与修复机制、转录翻译体系、低保真高兼容的遗传解码机制，以及高容错性的翻译质量监控体系等关键模块。本文进一步将LUCA极端环境下的极简生存策略与人工合成细胞构建逻辑深度耦合，提出环境-基因协同设计的创新思路。该思路将人工合成细胞的环境调控视为基因组设计的补集，通过外部环境补给完善细胞代谢通路，缓解人工合成细胞的基因组编码负担；同时通过逐步引入功能基因、完善内源代谢通路，来减少人工合成细胞对环境的依赖性，最终实现从极简ProtoCell向自主可控人工合成细胞的迭代升级。总体而言，基于LUCA的设计框架为人工合成细胞构建提供了清晰的理论蓝图，但结合SynCell Asia设定的阶段性研发目标来看，人工合成细胞在系统集成、功能模块兼容等核心层面仍存在诸多亟待突破的技术瓶颈。

在维持代谢连续性与能量再生体系构建方面，尽管理论上可利用游离金属在磷脂囊泡内部分代替固碳等代谢反应。然而，如何在磷脂囊泡中精准调控金属的催化活性，防止其发生聚集沉淀，并避免其引发芬顿反应而导致氧化损伤，仍是亟待突破的难题。在能量供给层面，透析法虽然可将无细胞表达系统维持数天，但将其整合至密闭磷脂囊泡后，跨膜物质交换及渗透压平衡等难题亟待攻克，而LUCA中存在的离子转运与宽泛转运蛋白或许能为此提供解决途径。

核糖体在囊泡内的自我再生是AutoCell构建的核心难点。即便采用了LUCA剥离冗余外壳蛋白后的极简版本，在缺乏完善伴侣蛋白的囊泡中，实现数十种新翻译出的蛋白质与超长链rRNA的精准时空组装与耦合，仍极具挑战。此外，难以降解老化核糖体也是目前无细胞表达系统无法自我维持的关键因素。通过引入LUCA的解旋酶和核糖体质量控制与降解等模块，有望以较低的基因成本改善上述难题。

展望未来，人工合成细胞的构建可模拟生命起源中原始细胞从环境依赖走向独立生存的演化脉络，遵循以LUCA为蓝图从ProtoCell到AutoCell分步演进的构建路线（表2）。在ProtoCell的初期构建中，可依赖残缺的酶促代谢通路耦合金属催化网络维持基础的能量转化与物质供应，辅以极简的转录翻译系统。待该极简底盘体系运行稳定后，逐步吸纳新基因，用内源合成的具有高选择性的金属酶逐步取代低效的游离金属催化剂，推动ProtoCell向高自主、高稳定的人工合成细胞迭代。具体而言，这一操作路线可划分为59个基因的遗传-代谢自催化阶段、158个基因的单体-辅因子同化与稳态耦合阶段、247~355个基因的环境依赖型ProtoCell阶段，以及约400~2600个基因的自

表2 受LUCA启发的ProtoCell到AutoCell分阶段构建路线

Table 2 LUCA-inspired stepwise construction roadmap from ProtoCell to AutoCell

	阶段一：遗传-代谢自催化（59个基因）	阶段二：单体-辅因子同化与稳态耦合（158个基因）	阶段三：环境依赖型原始细胞ProtoCell（247-355个基因）	阶段四：自主细胞AutoCell（约400-2600个基因）
阶段划分	建立固碳供能和翻译的简单闭环。因翻译系统多组件功能偶联，需引入42个遗传基因以完成核糖体组装、RNA修饰解旋与肽链合成。而单体由环境供给，仅需17个代谢基因执行电子摄取、固碳与ATP再生。	克服外源单体耗竭、游离金属毒性与错误蛋白堆积瓶颈。新增69个代谢基因，实现固氮、氨基酸与核苷酸合成及金属全酶内源装配。新增30个遗传与转运基因，执行错误蛋白降解回收、膜蛋白嵌入与金属离子捕获。	解决DNA热变性、副产物毒性与被动分裂局限，整合247个已知基因以达标ProtoCell（≥200个基因）。新增89个基因以补齐糖脂膜修饰、DNA修复、转录调控、废物外排与主动分裂功能，并筛查纳入108个未知基因。	突破355基因模型的环境依赖局限，参考约2600个基因的自主型LUCA。全面补齐DNA复制机器、核糖体外围蛋白、中心碳代谢、全套大分子从头合成通路及主动质子泵，实现自主增殖与演化。
环境补给	微流控装置持续通入H_2与CO_2，并通过酸碱产生质子梯度。外源供给20种氨基酸、核苷酸、游离辅因子、Mg^{2+}及脂肪酸。	大幅削减外源氨基酸、核苷酸及有机辅因子补给，改为供给N_2、H_2、CO_2、H_2S、短链有机酸与核糖核苷半成品，并输入铁、钼、镍、钴等过渡金属离子及人工合成的金属硫化物簇。	停止供给中间代谢半成品，仅由外部环境提供基础无机气体、复合多糖碳源、疏水脂质前体、痕量金属离子及维持跨膜电位的酸碱流体。	脱离微流控酸碱脉冲、高浓度外源有机前体补给，仅需包含基础无机盐、痕量金属元素及常规化学能源的厌氧培养基。
金属与无机催化的替代	利用Fe^{3+}与ADP非酶促催化乙酰磷酸磷酸化合成ATP，代偿乙酰激酶功能。利用零价过渡金属（Fe^0、Ni^0）及铁硫矿物代偿固碳途径缺失步骤与甲基转移反应。利用高浓度Mg^{2+}替代核糖体外围蛋白以稳定rRNA构象。	通过内源表达的辅因子合成酶与全酶激活蛋白捕获环境金属硫化物簇，定向装配固氮酶、氢化酶及铁氧还蛋白的催化中心，逐步淘汰胞内低效的游离金属非特异性催化，抑制芬顿反应引发的氧化损伤。	依托完备的跨膜转运网络、多聚磷酸盐螯合机制及微量活性氧清除酶系，精准调控胞内过渡金属离子的摄取与外排稳态，阻断自由基对核酸与蛋白质的氧化损伤。	全面完成从无机地球化学催化向酶促生物催化的演进，由可溶性有机辅因子与膜结合电子传递链主导催化，通过能量转换氢化酶等原始质子泵主动建立跨膜质子梯度。
逐步引入基因模块	遗传系统引入核糖体大亚基（5）、核糖体小亚基（5）、翻译延伸因子（2）、氨酰-tRNA合成与修饰（10）、核糖体组装与质量控制（8）、RNA修饰（9）及核酸解旋酶模块（3）。代谢系统引入能量代谢（2）、固碳（11）及氧化还原模块中的胞外无机电子摄取子集（4）。	代谢系统引入固氮（5）、氨基酸代谢（12）、核苷酸代谢（11）、辅因子合成与全酶激活（21）及氧化还原模块中的胞内电子传递与硫还原子集（20）。遗传系统引入蛋白质质量控制与降解（9）及蛋白质分泌与定位模块（3）。其余细胞功能引入转运模块中的离子梯度转化（6）与过渡金属捕获子集（12）。	代谢系统补齐糖代谢（16）与脂质代谢模块（8）；遗传系统补齐DNA修复与剪切（9）及转录因子模块（8）。其余细胞功能补齐转运模块中的有机物输入、机械敏感通道与废物外排子集（22），以及信号转导与应激响应（11）、氧气清除（6）、细胞壁（5）、细胞分裂（2）与免疫模块（2）。随后筛查并引入未知、重复、未表征与预测基因模块（108）。	遗传系统扩充高保真DNA聚合酶、连接酶、核糖体外围保护蛋白、翻译起始与终止释放因子及全局转录调控网络。代谢与生理系统扩充完整中心碳代谢（糖酵解与糖异生）、全套氨基酸与核苷酸从头合成通路、立体专一性双链磷脂从头合成网络及主动电子传递链。
自主性提升指标	实现囊泡内极简核糖体的自发组装与无前导序列翻译，完成ATP与乙酰辅酶A的持续再生。依靠高渗透性单链脂肪酸膜扩散摄取营养，并在融合外源脂肪酸与流体剪切力作用下实现被动分裂。	实现无机氮同化、核心生物分子加工及金属全酶的内源组装。通过无标签依赖的蛋白酶降解错误折叠蛋白以实现氨基酸循环再生。通过共翻译易位将转运蛋白嵌入膜内，建立跨膜Na^+/K^+梯度。	超过90%的编码蛋白实现内源表达，主动外排有机酸代谢废物并清除毒性副产物。维持高温下DNA拓扑结构稳定，利用收缩环马达蛋白与定位蛋白实现初步的主动对称分裂。	在常规理化环境中实现基因组DNA自主复制、完整核糖体从头自组装、致密双链磷脂膜自主生长与受控细胞分裂的时空耦合，具备达尔文式连续传代与适应性演化能力。

主细胞AutoCell四个递进阶段（表2）。为应对由于基因模块增加和代谢物网络扩展而引发的系统复杂度激增，人工合成细胞的未来发展将深度融合基于人工智能驱动的中央生物铸造厂技术，向数据驱动的大科学系统工程范式转型。未来的研究将依托全自动化的DBTL（设计-构建-测试-学习）闭环系统，结合单合成细胞多组学技术与微流控高通量筛选，在单细胞分辨率下高通量采集

基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等多维信息，为机器学习提供海量数据。通过DBTL循环的持续迭代与模型校准，该领域有望在未来十年攻克人工合成细胞自我维持的核心技术，最终构建出具备完整自主运行能力的强人工细胞。

参 考 文 献

[1] Schwille P. Bottom-up synthetic biology: Engineering in a tinkerer's world[J]. Science, 2011, 333(6047):1252-1254.

[2] Giaveri S, Abil Z, Kohyama S, et al. Building a synthetic cell together[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 7488.

[3] Adamala K P, Dogterom M, Elani Y, et al. Present and future of synthetic cell development[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(3): 162-167.

[4] Schwille P, Spatz J, Landfester K, et al. MaxSynBio: Avenues towards creating cells from the bottom up[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2018, 57(41): 13382-13392.

[5] Weiss M, Frohnmayer J P, Benk L T, et al. Sequential bottom-up assembly of mechanically stabilized synthetic cells by microfluidics[J]. Nature Materials, 2018, 17(1): 89-96.

[6] Schwander T, Schada von Borzyskowski L, Burgener S, et al. A synthetic pathway for the fixation of carbon dioxide in vitro [J]. Science, 2016, 354(6314): 900-904.

[7] Fu M, Burkart T, Maryshev I, et al. Mechanochemical feedback loop drives persistent motion of liposomes[J]. Nature Physics, 2023, 19(8): 1211-1218.

[8] Miller T E, Beneyton T, Schwander T, et al. Light-powered CO_2 fixation in a chloroplast mimic with natural and synthetic parts[J]. Science, 2020, 368(6491): 649-654.

[9] Zwart H. The bioethics of synthetic cells[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(3): 157-158.

[10] Abil Z, Danelon C. Roadmap to building a cell: An evolutionary approach[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8: 927.

[11] Habets M G J L, Zwart H E, van Est R. Why the synthetic cell needs democratic governance[J]. Trends in Biotechnology, 2021, 39(6): 539-541.

[12] Heinen L, van den Noort M, King M S, et al. Synthetic syntrophy for adenine nucleotide cross-feeding between metabolically active nanoreactors[J]. Nature Nanotechnology, 2025, 20(1): 112-120.

[13] Powell K. How biologists are creating life-like cells from scratch[J]. Nature, 2018, 563(7730): 172-175.

[14] Koster C C, da Costa Oliveira H, van Beveren F, et al. De novo design of synthetic microbial genomes[J]. Nature Reviews Bioengineering, 2026, 4(6): 523-540.

[15] Buddingh B C, van Hest J C M. Artificial cells: Synthetic compartments with life-like functionality and adaptivity[J]. Accounts of Chemical Research, 2017, 50(4): 769-777.

[16] Giaveri S, Bohra N, Diehl C, et al. Integrated translation and metabolism in a partially self-synthesizing biochemical network[J]. Science, 2024, 385(6705): 174-178.

[17] Tran M P, Chakraborty T, Poppleton E, et al. Genetic encoding and expression of RNA origami cytoskeletons in synthetic cells [J]. Nature Nanotechnology, 2025, 20(5): 664-671.

[18] 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.

[19] Karfusehr C, Eder M, Yang H Y, et al. Self-assembled cell-scale containers made from DNA origami membranes[J]. Nature Materials, 2026, 25(3): 502-510.

[20] Wenisch M, Li Y, Braun M G, et al. Toward synthetic life—emergence, growth, creation of offspring, decay, and rescue of fuel-dependent synthetic cells[J]. Chem, 2025, 11(9): 102578.

[21] Andersen D G, Pedersen A B, Jørgensen M H, et al. Chemical zymogens and transmembrane activation of transcription in synthetic cells[J]. Advanced Materials, 2024, 36(6): 2309385.

[22] Frischmon C, Sorenson C, Winikoff M, et al. Build-A-Cell: Engineering a synthetic cell community[J]. Life, 2021, 11(11): 1176.

[23] Pelletier J F, Sun L, Wise K S, et al. Genetic requirements for cell division in a genomically minimal cell[J]. Cell, 2021, 184 (9): 2430-2440.

[24] Sampson K, Sorenson C, Adamala K P. Preparing for the future of precision medicine: Synthetic cell drug regulation[J]. Synthetic Biology, 2024, 9: ysae004.

[25] Rothschild L J, Averesch N J H, Strychalski E A, et al. Building synthetic cells—from the technology infrastructure to cellular entities[J]. ACS Synthetic Biology, 2024, 13(4): 974-997.

[26] Maruyama T, Gong J, Takinoue M. Temporally controlled multistep division of DNA droplets for dynamic artificial cells [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 7397.

[27] Matsumoto R, Watanabe T, Yamazaki E, et al. A universal polyphosphate kinase powers in vitro transcription[J]. Nature Communications, 2026, 17(1): 1252.

[28] Fletcher M, Diggines B, Elani Y. Molecular systems engineering of synthetic cells[J]. Nature Chemistry, 2026, 18 (1): 14-22.

[29] Staufer O, De Lora J A, Bailoni E, et al. Building a community to engineer synthetic cells and organelles from the bottom-up [J]. eLife, 2021, 10: e73556.

[30] Dai Z, Aoki W, Chaiyen P, et al. A framework for building a synthetic cell from the SynCell Asia initiative[J]. Nature Biotechnology, 2026, 44(7): 1084-1088.

[31] Gil R, Silva F J, Peretó J, et al. Determination of the core of a minimal bacterial gene set[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2004, 68(3): 518-537.

[32] Koonin E V. How many genes can make a cell: The minimal-

gene-set concept[J]. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2000, 1: 99-116.

[33] Rees-Garbutt J, Chalkley O, Landon S, et al. Designing minimal genomes using whole-cell models[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 836.

[34] Garzón M J, Reyes-Prieto M, Gil R. The minimal translation machinery: What we can learn from naturally and experimentally reduced genomes[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 858983.

[35] Hutchison C A, Chuang R-Y, Noskov V N, et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome[J]. Science, 2016, 351 (6280): aad6253.

[36] Koonin E V, Wolf Y I. Genomics of bacteria and archaea: The emerging dynamic view of the prokaryotic world[J]. Nucleic Acids Research, 2008, 36(21): 6688-6719.

[37] De Capitani J, Mutschler H. The long road to a synthetic self-replicating central dogma[J]. Biochemistry, 2023, 62(7): 1221-1232.

[38] Ganesh R B, Maerkl S J. Towards self-regeneration: Exploring the limits of protein synthesis in the protein synthesis using recombinant elements (PURE) cell-free transcription – translation system[J]. ACS Synthetic Biology, 2024, 13(8): 2555-2566.

[39] Stano P, Luisi P L. Semi-synthetic minimal cells: Origin and recent developments[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2013, 24(4): 633-638.

[40] Forster A C, Church G M. Towards synthesis of a minimal cell [J]. Molecular Systems Biology, 2006, 2: 45.

[41] Koonin E V. Comparative genomics, minimal gene-sets and the last universal common ancestor[J]. Nature Reviews Microbiology, 2003, 1(2): 127-136.

[42] Betts H C, Puttick M N, Clark J W, et al. Integrated genomic and fossil evidence illuminates life's early evolution and eukaryote origin[J]. Nature Ecology & Evolution, 2018, 2(10): 1556-1562.

[43] Moody E R R, Álvarez-Carretero S, Mahendrarajah T A, et al. The nature of the last universal common ancestor and its impact on the early Earth system[J]. Nature Ecology & Evolution, 2024, 8(9): 1654-1666.

[44] Fang G, Rocha E, Danchin A. How essential are nonessential genes? [J]. Molecular Biology and Evolution, 2005, 22(11): 2147-2156.

[45] Jordan I K, Rogozin I B, Wolf Y I, et al. Essential genes are more evolutionarily conserved than are nonessential genes in bacteria[J]. Genome Research, 2002, 12(6): 962-968.

[46] Danchin A, Fang G, Noria S. The extant core bacterial proteome is an archive of the origin of life[J]. Proteomics, 2007, 7(6): 875-889.

[47] Weiss M C, Sousa F L, Mrnjavac N, et al. The physiology and habitat of the last universal common ancestor[J]. Nature Microbiology, 2016, 1(9): 16116.

[48] Martin W, Russell M J. On the origins of cells: A hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2003, 358(1429): 59-85.

[49] Muchowska K B, Varma S J, Moran J. Nonenzymatic metabolic reactions and life's origins[J]. Chemical Reviews, 2020, 120(15): 7708-7744.

[50] Sutherland J D. Opinion: Studies on the origin of life — the end of the beginning[J]. Nature Reviews Chemistry, 2017, 1 (2): 0012.

[51] Martin W, Baross J, Kelley D, et al. Hydrothermal vents and the origin of life[J]. Nature Reviews Microbiology, 2008, 6 (11): 805-814.

[52] Proskurowski G, Lilley M D, Seewald J S, et al. Abiogenic hydrocarbon production at Lost City hydrothermal field[J]. Science, 2008, 319(5863): 604-607.

[53] Li L, Zhang H, Xi S, et al. A large intraplate hydrogen-rich hydrothermal system driven by serpentinization in the western Pacific: Kunlun[J]. Science Advances, 2025, 11(32): eadx3202.

[54] Martin W F, Sousa F L, Lane N. Energy at life's origin[J]. Science, 2014, 344(6188): 1092-1093.

[55] Kelley D S, Karson J A, Früh-Green G L, et al. A serpentinite-hosted ecosystem: The Lost City hydrothermal field[J]. Science, 2005, 307(5714): 1428-1434.

[56] Lane N, Martin W F. The origin of membrane bioenergetics[J]. Cell, 2012, 151(7): 1406-1416.

[57] Koonin E V, Martin W. On the origin of genomes and cells within inorganic compartments[J]. Trends in Genetics, 2005, 21 (12): 647-654.

[58] Berg I A. Ecological aspects of the distribution of different autotrophic CO_2 fixation pathways[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(6): 1925-1936.

[59] Simpson F B, Burris R H. A nitrogen pressure of 50 atmospheres does not prevent evolution of hydrogen by nitrogenase[J]. Science, 1984, 224(4653): 1095-1097.

[60] Dixon R, Kahn D. Genetic regulation of biological nitrogen fixation[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2(8): 621-631.

[61] Buckel W, Thauer R K. Energy conservation via electron bifurcating ferredoxin reduction and proton/Na^+ translocating ferredoxin oxidation[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 2013, 1827(2): 94-113.

[62] Sousa F L, Martin W F. Biochemical fossils of the ancient transition from geoenergetics to bioenergetics in prokaryotic one carbon compound metabolism[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 2014, 1837(7): 964-981.

[63] Schuchmann K, Müller V. Autotrophy at the thermodynamic limit of life: A model for energy conservation in acetogenic bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2014, 12(12): 809-821.

[64] Wolfe A J. The acetate switch[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2005, 69(1): 12-50.

[65] Whicher A, Camprubi E, Pinna S, et al. Acetyl phosphate as a primordial energy currency at the origin of life[J]. Origins of Life and Evolution of Biospheres, 2018, 48(2): 159-179.

[66] Werner E, Pinna S, Mayer R J, et al. Metal/ADP complexes promote phosphorylation of ribonucleotides[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(39): 21630-21637.

[67] Fei J, Li J. Advance in ATP-involved active self-assembled systems[J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2023, 63: 101647.

[68] Wikström M, Krab K, Sharma V. Oxygen activation and energy conservation by cytochrome *c* oxidase[J]. Chemical Reviews, 2018, 118(5): 2469-2490.

[69] Sousa F L, Thiergart T, Landan G, et al. Early bioenergetic evolution[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2013, 368(1622): 20130088.

[70] Yu F, Fei J, Jia Y, et al. Chemiosmotic ATP synthesis by minimal protocells[J]. Cell Reports Physical Science, 2025, 6 (3): 102461.

[71] Jia Y, Li J. Reconstitution of F_oF_1-ATPase-based biomimetic systems[J]. Nature Reviews Chemistry, 2019, 3(6): 361-374.

[72] Fibriansah G, Veetil V P, Poelarends G J, et al. Structural basis for the catalytic mechanism of aspartate ammonia lyase[J]. Biochemistry, 2011, 50(27): 6053-6062.

[73] Braakman R, Smith E. The compositional and evolutionary logic of metabolism[J]. Physical Biology, 2013, 10(1): 011001.

[74] Kirschning A. On the evolutionary history of the twenty encoded amino acids[J]. Chemistry-A European Journal, 2022, 28(55): e202201419.

[75] Bono H, Ogata H, Goto S, et al. Reconstruction of amino acid biosynthesis pathways from the complete genome sequence[J]. Genome Research, 1998, 8(3): 203-210.

[76] Huber C, Wächtershäuser G. α-Hydroxy and α-amino acids under possible Hadean, volcanic origin-of-life conditions[J]. Science, 2006, 314(5799): 630-632.

[77] Amend J P, Shock E L. Energetics of amino acid synthesis in hydrothermal ecosystems[J]. Science, 1998, 281(5383): 1659-1662.

[78] Yu F, Zhang S, Xu Y, et al. Amino acid-based coacervates with tunable stimulus-responsive properties for enhanced acute colitis therapy[J]. Advanced Materials, 2026, 38(54): e73203.

[79] Kitadai N, Maruyama S. Origins of building blocks of life: A review[J]. Geoscience Frontiers, 2018, 9(4): 1117-1153.

[80] Becker S, Feldmann J, Wiedemann S, et al. Unified prebiotically plausible synthesis of pyrimidine and purine RNA ribonucleotides[J]. Science, 2019, 366(6461): 76-82.

[81] Davidson A L, Dassa E, Orelle C, et al. Structure, function, and evolution of bacterial ATP-binding cassette systems[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2008, 72(2): 317-364.

[82] Cantarel B L, Coutinho P M, Rancurel C, et al. The carbohydrate-active enzymes database (CAZy): An expert resource for glycogenomics[J]. Nucleic Acids Research, 2009, 37(1): 233-238.

[83] Holden H M, Rayment I, Thoden J B. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism[J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(45): 43885-43888.

[84] Lairson L L, Henrissat B, Davies G J, et al. Glycosyltransferases: Structures, functions, and mechanisms [J]. Annual Review of Biochemistry, 2008, 77: 521-555.

[85] Linster C L, Van Schaftingen E, Hanson A D. Metabolite damage and its repair or pre-emption[J]. Nature Chemical Biology, 2013, 9(2): 72-80.

[86] Svedružić D, Jónsson S, Toyota C G, et al. The enzymes of oxalate metabolism: Unexpected structures and mechanisms [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2005, 433(1): 176-192.

[87] Romano A H, Conway T. Evolution of carbohydrate metabolic pathways[J]. Research in Microbiology, 1996, 147(6): 448-455.

[88] Khersonsky O, Roodveldt C, Tawfik D S. Enzyme promiscuity: Evolutionary and mechanistic aspects[J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2006, 10(5): 498-508.

[89] Fujita Y, Matsuoka H, Hirooka K. Regulation of fatty acid metabolism in bacteria[J]. Molecular Microbiology, 2007, 66 (4): 829-839.

[90] Lombard J, Moreira D. Origins and early evolution of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis in the three domains of life[J]. Molecular Biology and Evolution, 2011, 28 (1): 87-99.

[91] Parsons J B, Rock C O. Bacterial lipids: Metabolism and membrane homeostasis[J]. Progress in Lipid Research, 2013, 52(3): 249-276.

[92] Lombard J, López-García P, Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life[J]. Nature Reviews Microbiology, 2012, 10(7): 507-515.

[93] Mansy S S, Schrum J P, Krishnamurthy M, et al. Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell[J]. Nature, 2008, 454(7200): 122-125.

[94] Zhu T F, Szostak J W. Coupled growth and division of model protocell membranes[J]. Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(15): 5705-5713.

[95] Lubitz W, Ogata H, Rüdiger O, et al. Hydrogenases[J]. Chemical Reviews, 2014, 114(8): 4081-4148.

[96] Kirschning A. On the evolution of coenzyme biosynthesis[J]. Natural Product Reports, 2022, 39(11): 2175-2199.

[97] Raymond J, Segrè D. The effect of oxygen on biochemical networks and the evolution of complex life[J]. Science, 2006, 311(5768): 1764-1767.

[98] Waldron K J, Robinson N J. How do bacterial cells ensure that metalloproteins get the correct metal? [J]. Nature Reviews Microbiology, 2009, 7(1): 25-35.

[99] Silverman A D, Karim A S, Jewett M C. Cell-free gene expression: An expanded repertoire of applications[J]. Nature Reviews Genetics, 2020, 21(3): 151-170.

[100] Mrnjavac N, Hoffmann N K, Schlikker M L, et al. Intermediate stages in the origin of metabolism at a phosphorylating hydrothermal vent[J]. Science Advances, 2026, 12(32): eaef3128.

[101] Vignais P M, Billoud B. Occurrence, classification, and biological function of hydrogenases: An overview[J]. Chemical Reviews, 2007, 107(10): 4206-4272.

[102] Fontecilla-Camps J C, Amara P, Cavazza C, et al. Structure–function relationships of anaerobic gas-processing metalloenzymes[J]. Nature, 2009, 460(7257): 814-822.

[103] Baymann F, Lebrun E, Brugna M, et al. The redox protein construction kit: Pre-last universal common ancestor evolution of energy-conserving enzymes[J]. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 2003, 358(1429): 267-274.

[104] Schoepp-Cothenet B, van Lis R, Atteia A, et al. On the universal core of bioenergetics[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 2013, 1827(2): 79-93.

[105] Melnikov S, Ben-Shem A, Garreau de Loubresse N, et al. One core, two shells: Bacterial and eukaryotic ribosomes[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2012, 19(6): 560-567.

[106] Bowman J C, Hud N V, Williams L D. The ribosome challenge to the RNA world[J]. Journal of Molecular Evolution, 2015, 80 (3): 143-161.

[107] Zheng X, Hu G-Q, She Z-S, et al. Leaderless genes in bacteria: Clue to the evolution of translation initiation mechanisms in prokaryotes[J]. BMC Genomics, 2011, 12(1): 361.

[108] Jewett M C, Fritz B R, Timmerman L E, et al. In vitro integration of ribosomal RNA synthesis, ribosome assembly, and translation[J]. Molecular Systems Biology, 2013, 9: 678.

[109] Kosaka Y, Miyawaki Y, Mori M, et al. Autonomous ribosome biogenesis in vitro[J]. Nature Communications, 2025, 16 (1): 514.

[110] Klinge S, Woolford J L. Ribosome assembly coming into focus [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, 20(2): 116-131.

[111] Zhang Y, Mandava C S, Cao W, et al. HflX is a ribosome-splitting factor rescuing stalled ribosomes under stress conditions[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2015, 22 (11): 906-913.

[112] Vetting M W, de Carvalho L P S, Yu M, et al. Structure and functions of the GNAT superfamily of acetyltransferases[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2005, 433(1): 212-226.

[113] Burkhart B J, Schwalen C J, Mann G, et al. YcaO-dependent posttranslational amide activation: Biosynthesis, structure, and function[J]. Chemical Reviews, 2017, 117(8): 5389-5456.

[114] Woolford J L, Baserga S J. Ribosome biogenesis in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Genetics, 2013, 195(3): 643-681.

[115] Tyedmers J, Mogk A, Bukau B. Cellular strategies for controlling protein aggregation[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2010, 11(11): 777-788.

[116] Tsai J M, Nowak R P, Ebert B L, et al. Targeted protein degradation: From mechanisms to clinic[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(9): 740-757.

[117] Schmeing T M, Ramakrishnan V. What recent ribosome structures have revealed about the mechanism of translation[J]. Nature, 2009, 461(7268): 1234-1242.

[118] Jackson R J, Hellen C U T, Pestova T V. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2010, 11(2): 113-127.

[119] Doerfel L K, Wohlgemuth I, Kothe C, et al. EF-P is essential for rapid synthesis of proteins containing consecutive proline residues[J]. Science, 2013, 339(6115): 85-88.

[120] Qin Y, Polacek N, Vesper O, et al. The highly conserved LepA is a ribosomal elongation factor that back-translocates the ribosome[J]. Cell, 2006, 127(4): 721-733.

[121] Ibba M, Söll D. Aminoacyl-tRNA synthesis[J]. Annual Review of Biochemistry, 2000, 69: 617-650.

[122] Sheppard K, Yuan J, Hohn M J, et al. From one amino acid to another: tRNA-dependent amino acid biosynthesis[J]. Nucleic Acids Research, 2008, 36(6): 1813-1825.

[123] Helm M. Post-transcriptional nucleotide modification and alternative folding of RNA[J]. Nucleic Acids Research, 2006, 34(2): 721-733.

[124] Steiger M A, Jackman J E, Phizicky E M. Analysis of 2′-phosphotransferase (Tpt1p) from *Saccharomyces cerevisiae*: Evidence for a conserved two-step reaction mechanism[J]. RNA, 2005, 11(1): 99-106.

[125] Roundtree I A, Evans M E, Pan T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. Cell, 2017, 169 (7): 1187-1200.

[126] Browning D F, Busby S J W. The regulation of bacterial transcription initiation[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2(1): 57-65.

[127] Maddocks S E, Oyston P C F. Structure and function of the LysR-type transcriptional regulator (LTTR) family proteins[J]. Microbiology, 2008, 154(12): 3609-3623.

[128] Shen-Orr S S, Milo R, Mangan S, et al. Network motifs in the transcriptional regulation network of *Escherichia coli*[J]. Nature Genetics, 2002, 31(1): 64-68.

[129] Friedberg E C. DNA damage and repair[J]. Nature, 2003, 421 (6921): 436-440.

[130] Koonin E V, Krupovic M, Ishino S, et al. The replication machinery of LUCA: Common origin of DNA replication and transcription[J]. BMC Biology, 2020, 18(1): 61.

[131] Prorok P, Grin I R, Matkarimov B T, et al. Evolutionary origins of DNA repair pathways: Role of oxygen catastrophe in the

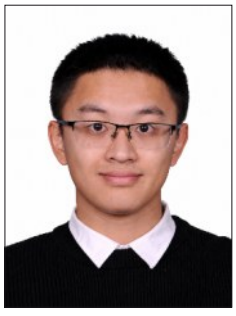
emergence of DNA glycosylases[J]. Cells, 2021, 10(7): 1591.
[132] Jarmoskaite I, Russell R. RNA helicase proteins as chaperones and remodelers[J]. Annual Review of Biochemistry, 2014, 83: 697-725.
[133] Bohnsack K E, Yi S, Venus S, et al. Cellular functions of eukaryotic RNA helicases and their links to human diseases[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2023, 24(10): 749-769.
[134] Costa T R D, Felisberto-Rodrigues C, Meir A, et al. Secretion systems in Gram-negative bacteria: Structural and mechanistic insights[J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(6): 343-359.
[135] Palmer T, Berks B C. The twin-arginine translocation (Tat) protein export pathway[J]. Nature Reviews Microbiology, 2012, 10(7): 483-496.
[136] Park E, Rapoport T A. Mechanisms of Sec61/SecY-mediated protein translocation across membranes[J]. Annual Review of Biophysics, 2012, 41: 21-40.
[137] Erickson H P, Anderson D E, Osawa M. FtsZ in bacterial cytokinesis: Cytoskeleton and force generator all in one[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2010, 74(4): 504-528.
[138] Lutkenhaus J. Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring[J]. Annual Review of Biochemistry, 2007, 76: 539-562.
[139] Haeusser D P, Margolin W. Splitsville: Structural and functional insights into the dynamic bacterial Z ring[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(5): 305-319.
[140] Osawa M, Anderson D E, Erickson H P. Reconstitution of contractile FtsZ rings in liposomes[J]. Science, 2008, 320 (5877): 792-794.
[141] Makarova K S, Wolf Y I, Iranzo J, et al. Evolutionary classification of CRISPR–Cas systems: A burst of class 2 and derived variants[J]. Nature Reviews Microbiology, 2020, 18 (2): 67-83.
[142] Capra E J, Laub M T. Evolution of two-component signal transduction systems[J]. Annual Review of Microbiology, 2012, 66: 325-347.
[143] Gray M J, Wholey W-Y, Wagner N O, et al. Polyphosphate is a primordial chaperone[J]. Molecular Cell, 2014, 53(5): 689-699.
[144] Hashimi A, Tocheva E I. Cell envelope diversity and evolution across the bacterial tree of life[J]. Nature Microbiology, 2024, 9 (10): 2475-2487.
[145] Rees D C, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: The power to change[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2009, 10(3): 218-227.
[146] Booth I R. Bacterial mechanosensitive channels: Progress towards an understanding of their roles in cell physiology[J]. Current Opinion in Microbiology, 2014, 18: 16-22.
[147] Saier M H, Reddy V S, Tsu B V, et al. The transporter classification database (TCDB): Recent advances[J]. Nucleic Acids Research, 2016, 44(1): 372-379.
[148] Gaut N, Deich C, Cash B, et al. A chemically defined synthetic cell capable of growth and replication[PP/OL]. V1. biorxiv (2026-07-01) [2026-10-20]. https://doi. org/10.64898/2026.07.01.735724.



通讯作者：李峻柏（1964—），男，博士，研究员，博士生导师。研究方向为生物分子马达体外重组、多维度模拟细胞器结构与功能应用，短肽分子组装与解组装、结构转变调控及其光电性质研究等。
E-mail：jbli@iccas. ac. cn



通讯作者：贾怡（1984—），女，博士，副研究员。研究方向为生物活性分子的超分子组装与生物医学应用。
E-mail：jiayi@iccas. ac. cn



第一作者：余凡尘（1998—），男，博士，博士后。研究方向为极简凝聚体的构建，生命起源、原始细胞和人工合成细胞。
E-mail：yufanchen@iccas. ac. cn

作者贡献声明：

余凡尘、贾怡、李峻柏：提出概念、基本框架、研究方向、设计论文框架余凡尘、许阳：文献调研与整理余凡尘：起草论文余凡尘、许阳、贾怡、李峻柏：修订论文、审核论文

所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突：

作者声明没有利益冲突。