特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-101

人工细胞与天然细胞通信及其生物医学应用

王苗[1,2]，贺芳[1]，聂舟[1]
（[1] 湖南大学化学生物传感全国重点实验室，化学化工学院，生物大分子化学生物学湖南省重点实验室，长沙 410012；[2] 中国科学院深圳先进技术研究院，深圳合成生物学创新研究院，定量合成生物学全国重点实验室，深圳 518055）

摘要：细胞间通信是多细胞生命系统维持组织稳态和协调生理功能的重要基础。天然细胞通过分泌信号分子、膜表面配体-受体相互作用以及细胞间连接等方式交换信息，但其复杂的信号网络和动态反馈过程增加了通信机制解析、人工重构和调控的难度。因此，构建具有模块化功能和可编程信息处理能力的人工体系，以重构或调控天然细胞通信过程，已成为合成生物学的重要研究方向。人工细胞具有结构可设计、功能模块化和信息处理过程可编程等特点，可通过整合区室结构、信号转换元件和内部反应网络，实现外部信号输入、内部信息处理和响应输出，从而与天然细胞建立可控的信息联系。本文首先介绍人工细胞通信的结构基础和主要功能模块；随后以人工细胞与天然细胞之间的空间组织关系为主线，按照二者从空间分离、界面接触到空间嵌套的变化，总结分布式通信、接触依赖性通信和嵌套式通信三种基本模式，并讨论不同空间组织形式下的信号传递机制及其在代谢调节、组织再生和免疫调控等方面的应用。最后，本文从通信阈值、有效通信距离、响应时间、信噪比和串扰等参数出发，讨论复杂组织环境下的通信稳定性，以及长期功能、安全性和制造一致性等问题。本文旨在梳理不同人工细胞与天然细胞通信模式的实现机制、性能差异与适用条件，并为复杂生理环境中的工程化设计、性能评价及生物医学应用提供参考。

关键词：人工细胞；天然细胞；细胞间通信；空间组织；生物医学应用

中图分类号：Q813　　**文献标志码：**A

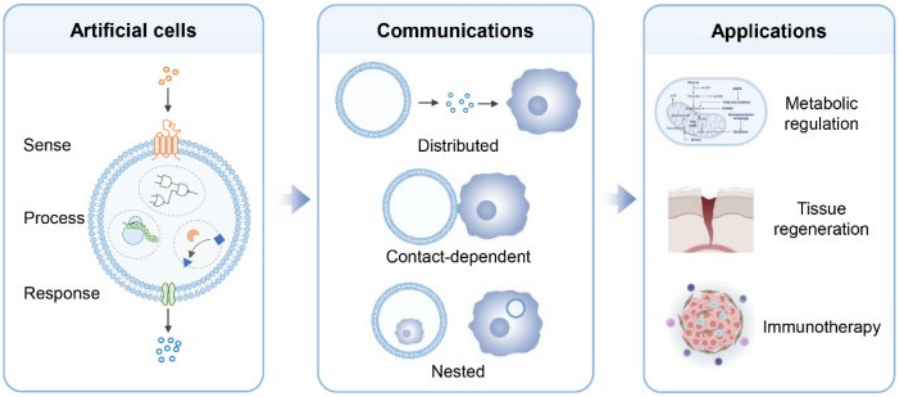
Communication between artificial cells and natural cells: mechanisms and biomedical applications

WANG Miao[1,2], HE Fang[1], NIE Zhou[1]
([1]*State Key Laboratory of Chemo and Biosensing, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Provincial Key Laboratory of Biomacromolecular Chemical Biology, Hunan University, Changsha 410012, Hunan, China*; [2]*State Key Laboratory of Quantitative Synthetic Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong, China*)

Abstract: Cell-cell communication is essential for maintaining tissue homeostasis and coordinating physiological

收稿日期：2026-09-09 修回日期：2026-11-17
基金项目：国家重点研发计划（2024YFA0916700）；教育部基础学科和交叉学科突破计划（JYB2025XDXM602）；国家自然科学基金（22507141，22407044）
引用本文：王苗，贺芳，聂舟. 人工细胞与天然细胞通信及其生物医学应用[J]. 合成生物学，2026，7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-101
Citation: WANG Miao, HE Fang, NIE Zhou. Communication between artificial cells and natural cells: mechanisms and biomedical applications[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-101

functions in multicellular organisms. Natural cells exchange information through the secretion of signaling molecules, membrane-bound ligand-receptor interactions, and intercellular junctions. However, the complexity of cellular signaling networks and their dynamic feedback mechanisms presents considerable challenges for understanding, reconstructing, and controlling these communication processes. Consequently, the development of artificial systems with modular functionalities and programmable information-processing capabilities has emerged as an important research direction in synthetic biology, offering new opportunities to reconstruct or modulate communication involving natural cells. Artificial cells provide a versatile platform for this purpose because of their tunable architectures, modular functional components, and programmable information-processing capabilities. By integrating compartmentalized structures, signal-transducing elements, and internal reaction networks, artificial cells can receive external signals, process information, and generate specific outputs, thereby establishing controllable communication with natural cells. This review first introduces the structural foundations and major functional modules underlying artificial cell communication. It then systematically examines three fundamental modes of communication between artificial and natural cells, namely distributed communication, contact-dependent communication, and nested communication, based on their relative spatial organization, progressing from spatial separation to direct interfacial contact and spatial nesting. Particular attention is given to the mechanisms of signal transmission associated with these distinct spatial arrangements, as well as their respective advantages, limitations, and conditions of applicability. Representative biomedical applications are further discussed, including metabolic regulation, tissue regeneration, and immune modulation, with an emphasis on the relationships between communication mechanisms and biological responses. Finally, this review addresses key challenges in the quantitative evaluation and practical implementation of artificial cell-natural cell communication. Important performance parameters, including communication thresholds, effective communication distances, response times, signal-to-noise ratios, and crosstalk, are considered alongside the challenges of maintaining reliable communication in complex tissue environments. Issues related to long-term functional stability, biosafety, and manufacturing consistency are also discussed. By systematically comparing the underlying mechanisms, performance characteristics, and application requirements of different communication modes, this review aims to provide a conceptual framework and practical guidance for the rational design, quantitative evaluation, and biomedical application of artificial cell-natural cell communication systems under complex physiological conditions.



Keywords: artificial cells; natural cells; cell-cell communication; spatial organization; biomedical applications

细胞间通信是多细胞生命系统协调细胞行为、维持组织稳态和执行生理功能的重要基础。天然细胞可通过分泌可溶性信号分子、膜表面配体-受体相互作用以及细胞间连接等方式传递信息，从

而协调不同细胞的功能状态并响应环境变化[1-3]。这一过程涉及信号产生、传递、识别和胞内信号转导等多个环节，并受到细胞类型、空间分布及局部微环境的共同影响。因此，构建组成相对明确、结构和功能可设计的人工体系，有助于研究特定细胞通信机制，并为天然细胞功能调控提供新的技术手段。

人工细胞通过自下而上的策略组装脂质、聚合物、蛋白质、核酸等组分，形成具有区室结构和特定生化功能的细胞样体系[4-6]。早期研究主要围绕膜结构形成、基因表达、代谢反应、物质运输以及生长与分裂等基本细胞特征开展功能重构[7-12]。随着无细胞转录翻译、酶反应网络、液-液相分离和膜界面工程等技术的发展，人工细胞可以进一步接收外部化学或物理输入，并通过内部反应网络或功能界面产生相应的分子或界面输出[13-15]。当这些输出能够被天然细胞识别并引起生物学响应时，即形成了人工细胞与天然细胞之间的信息联系。与主要关注载荷运输和释放的传统递送体系相比，人工细胞通信更强调人工体系作为信号发送端、接收端或转换节点的作用，以及信号传递机制与天然细胞响应之间的联系。

根据人工细胞与天然细胞之间空间关系从分离、接触到包含的变化，现有通信策略可概括为分布式通信、接触依赖性通信和嵌套式通信三种基本模式。分布式通信中，人工细胞与天然细胞在空间上相互分离，信息主要通过小分子、蛋白质、核酸或其载体在胞外环境中传递，有效通信范围受到信号产生、释放、传播、降解及接收细胞响应阈值等因素影响。接触依赖性通信通过人工界面与天然细胞直接接触，依靠配体-受体识别、界面力学作用或跨膜连接实现局部信息传递，其性能受到接触条件、界面稳定性及功能分子空间组织的影响。嵌套式通信则通过空间包含关系建立功能耦联，包括天然细胞被包封于人工区室内部，以及人工功能区室进入天然细胞内部等形式。此类结构能够提高不同功能组分的空间邻近性，但实际信息传递仍取决于区室通透性、代谢物运输及宿主环境相容性。三种模式主要反映不同空间组织条件下的信号传递路径与功能耦联方式，可为代谢调节、组织再生和免疫调控等应用提供不同的设计思路。

本文在既有人工细胞通信研究基础上，以人工细胞与天然细胞的空间组织关系为主线，系统梳理不同通信模式的实现机制、功能特点及应用进展。本文首先介绍区室边界对信号交换的调控作用，以及酶催化网络、无细胞转录翻译体系和核酸反应网络等通信功能模块；随后讨论分布式、接触依赖性和嵌套式通信的实现方式及其限制因素，并总结其在代谢调节、组织再生和免疫调控等生物医学领域的应用。最后，从有效通信距离、响应时间、响应阈值、信噪比和信号串扰等方面讨论通信性能的定量评价，并分析复杂生理环境适应性、长期功能稳定性、免疫相容性、体内清除及制备一致性等方面的挑战，为人工细胞与天然细胞通信体系的理性设计与应用转化提供参考。

1 人工细胞通信的结构和功能基础

人工细胞与天然细胞之间的通信依赖信号的有效传递与识别，其建立既与人工区室的边界性质有关，也取决于内部反应网络及功能界面的组成和组织方式。区室边界通过调控分子通透性、跨界面运输及局部富集，影响信号的输入、输出和传递效率；内部反应网络则通过酶促反应、基因表达或核酸反应等过程，实现信号的产生、识别、转换与整合；功能界面还可通过配体呈递、膜力学作用或跨膜连接直接参与信息传递。因此，人工细胞既可作为信号发送端，产生、释放或呈递能够被天然细胞识别的分子及界面信号，也可通过“输入—识别/转换—输出”过程，将外部化学信号、物理刺激或天然细胞相关信息转化为特定的功能响应（图1）。

需要指出的是，人工细胞通信与一般刺激响应型递送体系在功能上存在交叉，但二者的研究重点并不相同。刺激响应型递送体系主要通过调节载荷的包封、运输与释放行为实现物质递送，其功能通常以载荷释放特性或治疗效果进行评价。相比之下，人工细胞通信更加关注人工体系是否作为信号发送端、接收端或转换节点参与信息传递，以及其输出能否被天然细胞识别并引起相应的信号转导或功能变化。人工细胞既可以原位合

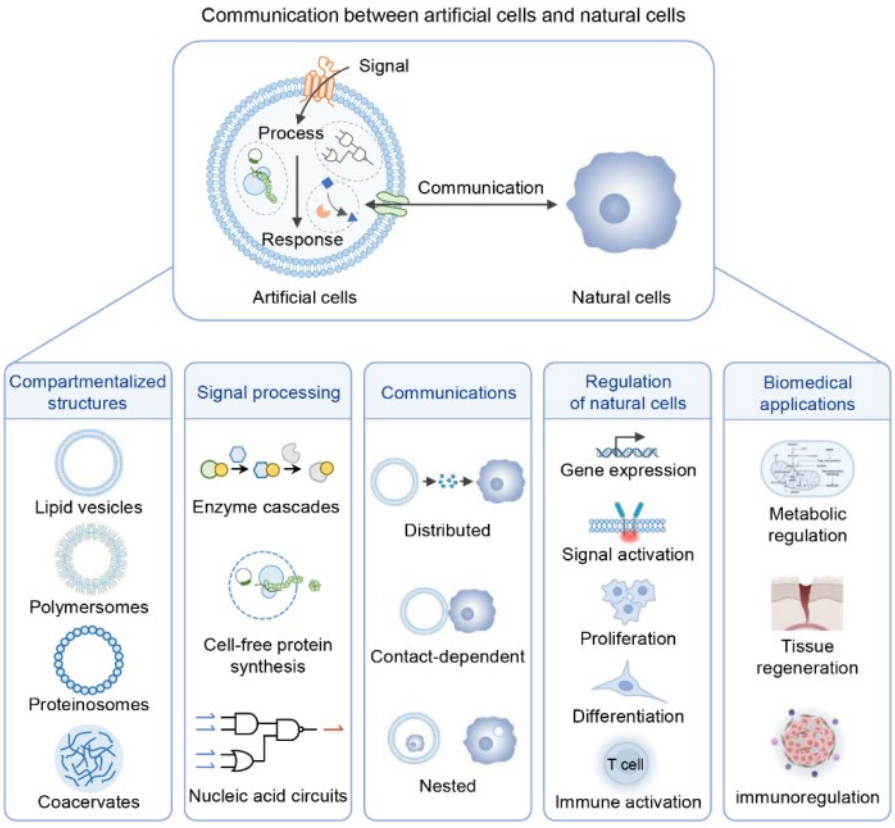


图1 人工细胞与天然细胞的通信过程。人工细胞通过区室边界调控信号的输入与输出，并利用内部信息处理模块实现信号的识别与转换。根据人工细胞与天然细胞之间的相对空间关系，二者可通过分布式通信、接触依赖性通信和嵌套式通信三种模式传递信息，进而调控天然细胞的信号转导、基因表达及功能状态。

Fig. 1 Communication between artificial cells and natural cells. Artificial cells regulate signal input and output through compartmentalized boundaries and utilize internal information-processing modules for signal recognition and conversion. Depending on their relative spatial organization, artificial cells and natural cells can exchange information through three communication modes: distributed communication, contact-dependent communication, and nested communication, thereby modulating signal transduction, gene expression, and functional states in natural cells.

成并输出信号，也可以通过受控释放预封装分子或表面呈递功能配体建立通信，因此，是否具备持续合成能力或复杂逻辑运算功能并非判定通信体系的必要条件。对于同时具有递送与通信特征的体系，应结合其信号输入、传递机制及天然细胞响应进行分析，而不宜仅根据是否预先负载活性分子进行区分。本文重点讨论具有明确细胞间信息传递过程及天然细胞功能响应的人工体系，并将相关人工细胞间通信研究作为功能模块的设计基础。

1.1 区室化边界对信号传递的调控

区室化结构为人工细胞内部反应提供相对独立的空间，同时通过界面性质调控外部物质输入与内部产物输出。不同人工区室的差异不仅体现在组成材料上，还包括边界结构、分子通透性、组分分配及功能分子组织方式。这些因素共同影响信号的跨界面传递、局部浓度及其与内部反应模块的耦联。因此，区室结构的设计不仅需要维持功能组分的有效组织，还需满足特定通信信号的输入与输出需求。

1.1.1 脂质囊泡

脂质囊泡具有与天然细胞膜相似的脂质双层结构，可用于封装酶、核酸和无细胞转录翻译体系，并支持离子通道、孔蛋白、转运蛋白及部分受体蛋白的功能重构[16-18]。由于脂质膜对离子及多

数亲水性分子的通透性较低，通常需要引入孔蛋白或其他转运元件调节跨膜交换[15, 19-22]。例如，α-溶血素（α-hemolysin，α-HL）可促进小分子运输，产气荚膜梭菌溶血素O（perfringolysin O，PFO）形成的较大膜孔可促进特定蛋白质释放，DNA纳米孔则可通过结构设计调节分子运输。因此，脂质膜可通过选择性通透及功能化修饰调控信号输入与输出，其运输能力取决于孔道结构和目标分子的性质。

1.1.2 聚合物体

聚合物体由两亲性聚合物自组装形成，其膜厚度、力学性质及通透性可通过聚合物组成调节，部分体系具有较高的稳定性和较低的非特异性渗漏[23-24]。引入pH、温度或光响应单元后，可通过外界刺激调节膜结构与物质交换[25-26]。然而，聚合物膜与天然脂质膜在厚度和流动性上的差异可能影响膜蛋白的功能重构[27]。脂质-聚合物杂化膜则可在一定程度上兼顾结构稳定性和膜蛋白相容性[28-30]。因此，聚合物体的通信性能需要协调膜稳定性、刺激响应性和跨膜运输能力。

1.1.3 蛋白质体

蛋白质体通常由蛋白质–聚合物复合物组装形成，其半透性界面可在保留部分内部反应组分的同时，允许特定小分子或寡核苷酸跨界面扩散[31-32]。例如，Joesaar等将DNA链置换网络封装于蛋白质体中，利用可扩散短链DNA连接不同人工区室，实现信号传递与信息处理[33]。此外，引入温度响应型聚（N-异丙基丙烯酰胺）（poly（N-isopropylacrylamide），PNIPAAm）可进一步调节界面通透性[34-36]。因此，蛋白质体能够通过半透性边界协调反应组分保留与信号交换，其通透范围取决于界面结构及分子性质。

1.1.4 凝聚体

凝聚体通常通过液-液相分离形成，其物质交换主要依赖凝聚相与周围水相之间的选择性分配和扩散。分子电荷、疏水性、尺寸及分子间相互作用均会影响组分富集与空间分布[14]。例如，Jimenez-Lopez等在具有稳定化界面的凝聚体中观察到，辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase，HRP）主要分布于内部，而葡萄糖氧化酶（glucose oxidase，GOx）倾向于富集于周缘，从而形成支持酶级联反应的空间组织[37]。凝聚体的稳定性及组分分配还受pH、离子强度、温度和组分浓度等因素影响[14, 38]；在其表面引入脂质、聚合物或无机界面后，可进一步提高结构稳定性并调节分子运输[39-41]。因此，凝聚体主要通过选择性分配与局部富集组织内部反应，而界面修饰可在此基础上提供额外的结构稳定和传质调控功能。

综上所述，不同人工区室的通信差异主要体现在信号跨边界运输、局部富集和功能分子组织方式。脂质囊泡和聚合物体主要通过膜通透性及孔道或转运蛋白调节跨膜运输；蛋白质体借助半透性界面实现选择性扩散；凝聚体则主要利用相分配和局部富集组织反应组分。由此，不同区室结构为信号交换与反应组织提供基础，而具体的信息转换功能还依赖内部反应网络及功能界面。

1.2 人工细胞的通信功能模块

人工细胞通信通常包括信号产生或输入、识别与转换以及功能输出等环节。人工体系既可作为信号发送端，持续产生或呈递能够被天然细胞识别的分子或界面信号；也可接收化学分子、物理刺激、天然细胞释放物或界面接触等外部信息，并通过酶促反应、基因表达、核酸反应网络、膜通透性调控或界面组织等过程，实现信号的识别、转换、放大或整合。最终，人工细胞可通过小分子、蛋白质、核酸、膜表面信号或跨膜物质交换等形式向天然细胞传递信息，并引发相应的胞内信号变化与功能响应。

人工细胞中常见的信息处理模块包括酶催化网络、无细胞转录翻译体系和核酸反应网络。酶催化网络可通过底物识别、变构调控和连续催化反应实现化学信号转换，并在具有信号增益机制时产生放大效应[42]；无细胞转录翻译体系可通过基因表达调控将分子输入转换为特定RNA或蛋白质输出[43]；核酸反应网络则利用序列互补、链置换和构象变化实现信号识别、转换、放大及逻辑运算[44-48]。需要指出的是，部分研究虽主要在人工细胞间验证信息处理与信号传递机制，尚未直接连接天然细胞，但其设计原则为构建人工细胞与天然细胞通信提供了模块基础。

1.2.1 酶催化反应

酶催化网络通过底物识别和催化反应将输入转化为新的化学输出，多个反应还可按照底物-产物关系形成级联[49-50]。当体系进一步包含变构调控、催化循环或反馈等机制时，可增强低浓度输入驱动下游输出的能力[51]。

Elani等将乳糖水解、葡萄糖氧化和过氧化物酶反应分别限制于不同区室，通过葡萄糖和过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）等可扩散中间产物连接各反应步骤，实现跨区室的连续化学转换及荧光输出[52]（图2a）。Buddingh等则利用腺苷一磷酸（adenosine monophosphate，AMP）作为变构信号，激活巨型单层囊泡（giant unilamellar vesicle，GUV）中的酶反应[53]。发送端产生的AMP经α-HL孔进入接收端，并通过变构激活糖原磷酸化酶b及后续酶级联产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）。由于AMP在变构激活过程中不作为底物被消耗，低浓度AMP可持续促进下游反应，说明酶催化网络可将低浓度化学输入转化为增强的下游响应。这些研究表明，酶催化反应主要发挥分子识别、化学转换和信号输出等作用，而区室边界决定中间产物能否在不同功能模块间传递。

1.2.2 无细胞转录翻译体系

无细胞转录翻译体系可将分子输入转化为特定RNA或蛋白质输出[43]。通过引入启动子、转录调控因子、核糖开关或RNA调控元件，可将外部输入与特定基因表达过程相耦联，从而调节输出分子的类型和表达水平[54-57]。

Ricouvier等在人工细胞阵列中整合基因振荡线路，通过区室间的物质扩散实现耦合振荡及空间相位变化，展示了人工细胞群体的动态信息传递能力[58]。无细胞转录翻译体系还可与RNA调控元件结合，实现对多个输入信号的逻辑处理。Lehr等利用小转录激活RNA（small transcription activating RNA，STAR）和触发RNA（trigger RNA）分别调控转录和翻译过程，使接收细胞只有在同时获得两种RNA输入信号时才表达报告蛋白，实现分布式“与”门（AND gate）逻辑处理[59]（图2b）。上述研究表明，无细胞转录翻译体系不仅能够产生特定RNA和蛋白质，还可结合基因调控线路实现信号整合与群体尺度的信息处理，为进一步构建能够响应天然细胞信号的人工体系提供基础。

1.2.3 核酸反应网络

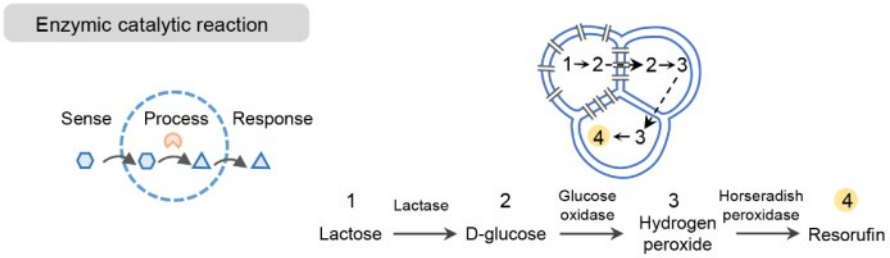
核酸反应网络利用核酸序列之间的特异性识别，将输入分子转化为可触发后续反应的核酸输出，并可在不依赖蛋白质翻译的条件下实现信息处理[60-62]。其中，基于趾端（toehold）的DNA链置换反应可通过预先设计的互补序列控制反应路径。将多个链置换模块连接后，可实现信号级联、放大、反馈及布尔逻辑运算[63-67]。

Joesaar等将DNA链置换网络封装于半透性蛋白质体中，利用短链单链DNA（single-stranded DNA，ssDNA）跨越区室边界，在不同人工细胞群体之间传递信号，并构建具有级联放大、反馈调控及逻辑运算功能的分布式核酸反应网络[33]（图2c）。在此基础上，核酸反应网络还可与转录模块耦联，实现信号分子类型的转换。Yang等将基于genelet的DNA转录开关固定于蛋白质体内部，通过外源DNA输入激活转录，产生能够在不同区室之间扩散的RNA信号，并利用该RNA触发邻近区室中的核酸探针响应及相关CRISPR/Cas功能调控[68]。这些研究说明，核酸反应网络能够通过序列设计实现特异性的信号识别和信息处理，而不同核酸分子之间的转换与传递则可进一步扩展人工区室之间的通信方式。

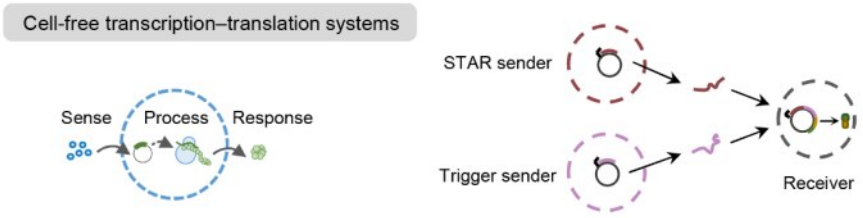
综上，人工细胞通信的建立依赖区室边界、内部反应网络和功能界面的协同作用。区室边界通过分子通透性和组分分配调控信号交换与局部传质；酶催化网络、无细胞转录翻译体系及核酸反应网络分别通过化学转换、基因表达和序列特异性反应实现信号产生与信息处理；功能界面则可通过配体呈递、力学作用及跨膜连接参与直接信息传递。通过整合这些模块，人工细胞既能够产生或呈递可被天然细胞识别的信号，也能够对外部输入进行转换和调控。这些结构设计与功能重构策略为后续建立分布式通信、接触依赖性通信及嵌套式通信提供了基础。

2 人工细胞与天然细胞的分布式通信

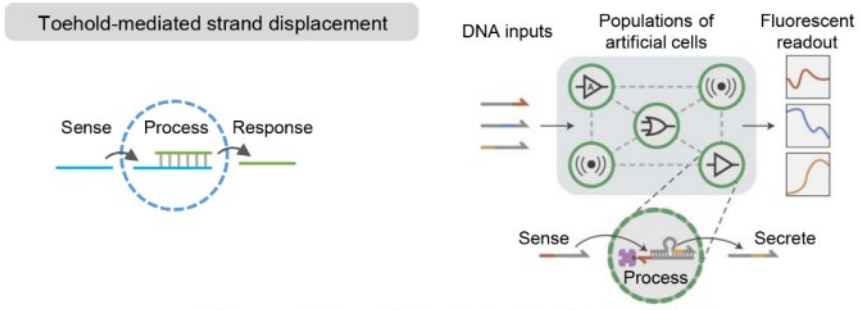
分布式通信是指人工细胞与天然细胞在空间



（a）可扩散中间产物跨区室传递，依次驱动下游酶催化反应[52]。
(a) Diffusible intermediates propagate between compartments and sequentially drive downstream enzymatic reactions [52].



（b）STAR与trigger RNA分别激活转录和翻译，共同实现AND门控制的蛋白表达[59]。
(b) STAR and trigger RNA activate transcription and translation, respectively, enabling AND-gated protein expression [59].



（c）可扩散ssDNA通过DNA链置换反应实现跨区室级联与反馈调控[33]。
(c) Diffusible ssDNA enables intercompartmental cascades and feedback regulation through DNA strand-displacement reactions [33].

图 2　人工细胞中的信号处理模块。

Fig. 2　Signal processing modules in artificial cells.

上彼此分离，二者之间不形成直接接触界面或嵌套关系，信息通过胞外空间中的化学信号实现传递。在这一通信模式中，人工细胞或天然细胞作为信号发送端，通过合成、转换或释放信号分子向胞外环境输出信息，接收端则通过相应的感知机制产生生物学响应。小分子信号通常能够在胞外环境中扩散传播，而蛋白质、核酸等生物大分子的跨区室释放与递送则往往依赖膜孔、囊泡或其他膜通透性调控机制。天然细胞可通过受体识别、膜转运或胞吞等方式接收外部信号，并将其转化为胞内信号转导和功能响应。需要指出的是，分布式通信并不对应固定的作用距离，其有效通信范围取决于信号的产生与释放速率、胞外扩散和降解特性，以及接收细胞的感知能力与响应阈值。根据介导信息传递的信号类型，以下分别讨论小分子以及蛋白质、核酸等生物大分子介导的分布式通信。

2.1　小分子介导的分布式通信

2.1.1　小分子信号转换与群体感应通信

细菌群体感应分子具有相对明确的合成、传播和识别机制，且部分天然细菌具备相应的感知与响应通路，因此被广泛用于构建人工细胞与天然细菌之间的分布式化学通信体系[69-71]。早期研究

主要验证人工区室产生的化学信号能否被天然细菌识别并诱导功能响应。Gardner等将非天然自催化反应限制于脂质囊泡内，可生成能够激活哈维氏弧菌群体感应系统的糖-硼酸复合物，并诱导细菌产生生物发光响应[72]；随后，Rampioni等构建了表达RhlI的脂质人工细胞，通过无细胞蛋白质合成体系产生N-丁酰-L-高丝氨酸内酯（N-butanoyl-L-homoserine lactone，C4-HSL），并利用其激活铜绿假单胞菌的RhlR调控系统，实现人工细胞向天然细菌的单向信号传递[73]。上述研究表明，人工细胞既能够通过非天然化学反应产生可被天然细胞识别的信号，也能够重构天然群体感应分子的合成途径，从而作为独立的化学信号发送端。

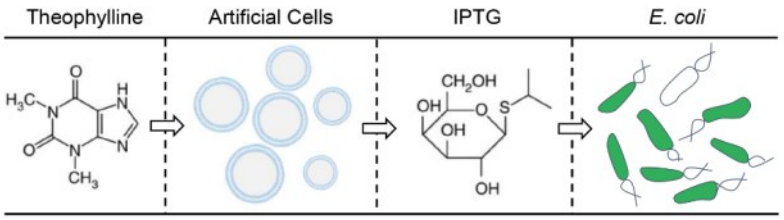
在实现信号产生与输出的基础上，人工细胞还可通过整合信号感知和转换模块，将天然细胞无法直接识别的化学输入转化为可识别的输出信号。Lentini等构建了具有化学信号转换功能的脂质人工细胞[74]。茶碱进入人工细胞后激活核糖开关，诱导成孔蛋白α-HL的表达及膜孔形成，促进预封装的异丙基-β-D-1-硫代半乳糖苷（isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside，IPTG）释放。IPTG随后被大肠杆菌感知并激活其lac调控系统（图3a）。由于大肠杆菌不能直接响应茶碱，该体系通过人工细胞介导的信号转换，将原本无法被接收细胞识别的化学输入转化为能够触发其基因表达的信号，实现了人工细胞对天然细胞感知能力的功能性扩展。在此基础上，Lentini等进一步将群体感应分子的感知、合成与降解模块整合至脂质人工细胞中，使其能够参与不同天然细菌之间的信号中继与调控[75]。人工细胞感知费氏弧菌产生的N-（3-氧代己酰基）-L-高丝氨酸内酯（N-（3-oxohexanoyl）-L-homoserine lactone，3OC6-HSL）后，启动另一类群体感应分子N-（3-氧代十二酰基）-L-高丝氨酸内酯（N-（3-oxododecanoyl）-L-homoserine lactone，3OC12-HSL）的合成，并诱导工程化大肠杆菌产生荧光响应，从而建立由人工细胞介导的跨菌种信号传递（图3b）。这些研究表明，人工细胞能够将化学信号的感知与输出相耦联，在天然细胞之间承担信号转换功能，使其由单一信号发送端发展为具有信息处理能力的通信节点。

进一步地，群体感应通信还可与功能效应耦联，形成具有反馈特征的调控网络。Ding等将基于EsaI/EsaR的N-酰基-L-高丝氨酸内酯（N-acyl-L-homoserine lactone，AHL）群体感应线路封装于脂质人工细胞中，实现了人工细胞与细菌间的双向化学通信和反馈调控[76]。人工细胞产生的AHL可被细菌识别，并诱导抗菌肽Bac2A表达；Bac2A在抑制细菌生长的同时，还可破坏产生AHL的人工细胞，从而限制信号持续输出并形成负反馈。在反向通信模式中，细菌产生的AHL可被人工细胞识别并转化为抗菌效应。该设计说明，人工细胞不仅能够传递化学信息，还能够将信号感知与功能输出连接起来，使天然细胞状态反过来影响后续通信过程。

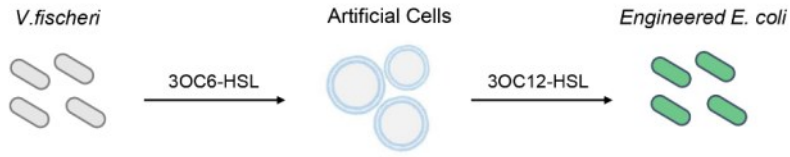
除化学信号输入外，外部物理刺激还可用于调控人工细胞通信的启动时间和空间位置。Smith等在人工细胞内DNA模板的T7启动子区域引入可光裂解的阻断结构，使无细胞转录体系在暗条件下受到抑制，并在365 nm紫外光照射后解除转录阻断，恢复AHL合酶BjaI的表达，进而合成可扩散的N-异戊酰-L-高丝氨酸内酯（N-isovaleryl-L-homoserine lactone，IV-HSL），诱导接收细菌的基因表达[77]（图3c）。通过局部光照，可选择性启动特定位置人工细胞的信号合成与输出，从而提高通信启动的时空可控性。然而，由于产生的群体感应分子仍可在胞外环境中扩散，该策略主要实现对信号发送端的时空调控，而非对接收细胞响应范围的空间限制。

2.1.2 代谢物和活性小分子

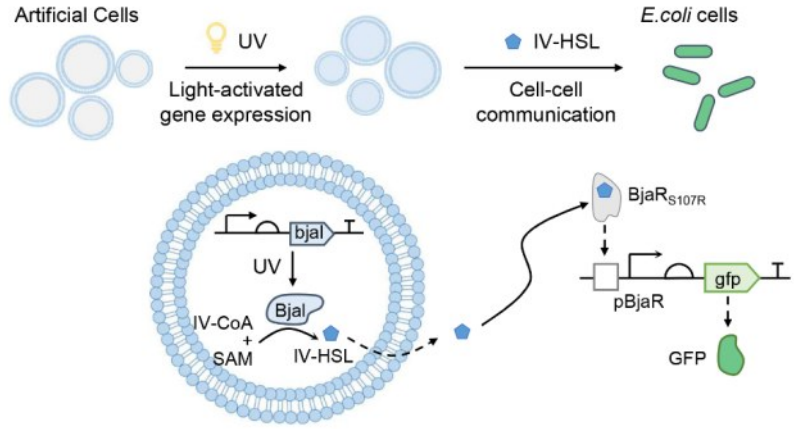
除群体感应分子外，人工细胞还可通过酶催化反应产生代谢物或活性小分子，并利用其与天然细胞的氧化还原过程或信号转导网络建立功能联系。H_2O_2可由葡萄糖氧化反应产生，并能够在胞外环境中扩散及通过特定途径跨越细胞膜，因此可作为连接人工细胞与哺乳动物细胞的化学信号[78-80]。例如，Wang等利用声学驻波构建了人工细胞与HepG2细胞的共定位微阵列，其中经蜂毒肽修饰、封装GOx的脂质囊泡可产生H_2O_2，并诱导邻近HepG2细胞死亡[79]。Wang等进一步将GOx封装于GUV中，产生的H_2O_2扩散至邻近红细胞，



（a）茶碱激活人工细胞内的核糖开关，诱导α-HL成孔并释放IPTG，进而触发细菌响应[74]。
(a) Theophylline activates a riboswitch in artificial cells, inducing α-HL pore formation and IPTG release to trigger bacterial responses [74].



（b）人工细胞将细菌产生的AHL信号转换为另一种AHL信号，实现不同细菌间的信息传递[75]。
(b) Artificial cells convert bacterial AHL signals into another type of AHL, enabling communication between different bacterial populations [75].



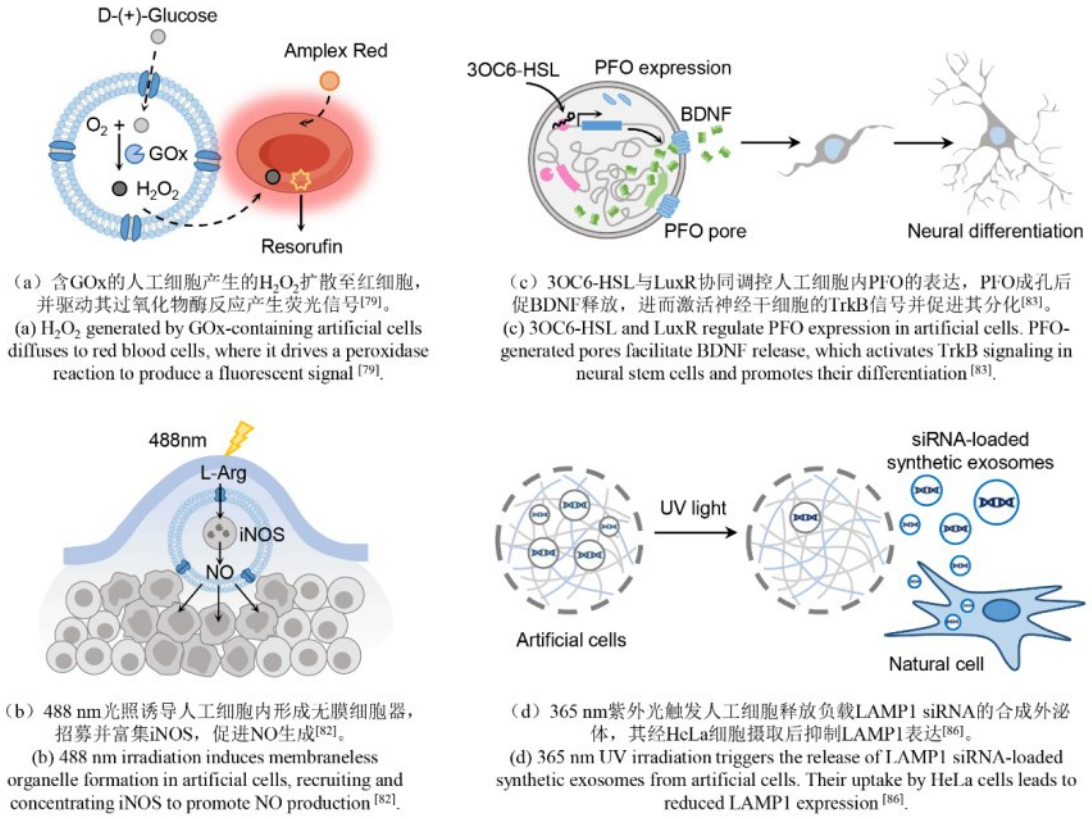
（c）光刺激启动人工细胞内AHL合酶的表达，产生并释放AHL，诱导邻近细菌响应[77]。
(c) Light stimulation activates AHL synthase expression in artificial cells, leading to AHL production and release that trigger responses in neighboring bacteria [77].

图 3　可扩散信号介导的人工细胞与细菌的分布式通信。

Fig. 3　Diffusible signal-mediated distributed communication between artificial cells and bacteria.

参与其内部的过氧化物酶反应并产生荧光信号，实现人工细胞与天然细胞之间的酶级联信息传递[80]（图 4a）。这些研究表明，人工细胞产生的 H_2O_2 既可介导跨区室化学反应，也可通过影响天然细胞的氧化还原状态产生生物学效应，但其作用结果取决于局部浓度及接收细胞的抗氧化能力。

与 H_2O_2 相比，一氧化氮（nitric oxide，NO）是哺乳动物血管、免疫和神经系统中的重要内源信号分子[81]，能够通过天然细胞已有的信号转导通路发挥作用。Zhao 等构建了具有光控无膜细胞器的人工细胞，将光响应蛋白与带正电荷的诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS$^+$）共同封装于 GUV 中。488 nm 光照诱导人工细胞内部形成无膜细胞器，招募并富集 iNOS$^+$，从而增强 NO 生成[82]（图 4b）。该体系在小鼠黑色素瘤模型中表现出治疗作用，说明人工细胞可通过调节酶的空间组织控制活性小分子的产生。总体而言，H_2O_2 和 NO 能够通过扩散连接人工反应网络与天然细胞，但其生物学作用具有浓度和时间依赖性，有效通信范围及细胞选择性仍受到局部生成、扩散和清除过程的限制。



（a）含GOx的人工细胞产生的H_2O_2扩散至红细胞，并驱动其过氧化物酶反应产生荧光信号[79]。
(a) H_2O_2 generated by GOx-containing artificial cells diffuses to red blood cells, where it drives a peroxidase reaction to produce a fluorescent signal [79].

（c）3OC6-HSL与LuxR协同调控人工细胞内PFO的表达，PFO成孔后促BDNF释放，进而激活神经干细胞的TrkB信号并促进其分化[83]。
(c) 3OC6-HSL and LuxR regulate PFO expression in artificial cells. PFO-generated pores facilitate BDNF release, which activates TrkB signaling in neural stem cells and promotes their differentiation [83].

（b）488 nm光照诱导人工细胞内形成无膜细胞器，招募并富集iNOS，促进NO生成[82]。
(b) 488 nm irradiation induces membraneless organelle formation in artificial cells, recruiting and concentrating iNOS to promote NO production [82].

（d）365 nm紫外光触发人工细胞释放负载LAMP1 siRNA的合成外泌体，其经HeLa细胞摄取后抑制LAMP1表达[86]。
(d) 365 nm UV irradiation triggers the release of LAMP1 siRNA-loaded synthetic exosomes from artificial cells. Their uptake by HeLa cells leads to reduced LAMP1 expression [86].

图4 人工细胞与哺乳动物细胞的分布式通信。

Fig. 4 Distributed communication between artificial cells and mammalian cells.

2.2 生物大分子介导的分布式通信

与AHL、H_2O_2和NO等小分子相比，蛋白质和核酸具有更丰富的结构和序列编码能力，可通过受体激活、基因表达调控等机制传递功能信息。然而，受分子尺寸和理化性质限制，这类大分子通常难以自由跨越人工区室边界，其输出往往需要膜孔、囊泡释放或其他递送机制。天然细胞则可通过受体识别、膜转运或胞吞等方式接收信号，并产生相应的生物学响应。

2.2.1 蛋白质信号

蛋白质是天然细胞间通信的重要信号分子和功能执行分子。人工细胞可通过无细胞转录翻译体系合成功能蛋白，并利用膜孔或其他释放机制将其输出至胞外环境，从而模拟天然细胞的蛋白质信号分泌过程。

Toparlak等构建了能够调控神经干细胞命运的脂质人工细胞[83]。该体系通过无细胞表达系统合成脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF），并利用3OC6-HSL与LuxR共同调控成孔蛋白PFO的表达。PFO在人工细胞膜上形成孔道后，促进BDNF释放；释放的BDNF与神经干细胞表面的原肌球蛋白受体激酶B（tropomyosin receptor kinase B，TrkB）结合，激活下游信号并促进神经元分化（图4c）。该研究将外部化学输入、膜通透性调控和蛋白质信号输出相结合，实现了对天然细胞分化过程的调节。人工细胞的蛋白质输出也可用于产生直接的治疗效应。Krinsky等利用无细胞表达体系构建了治疗型人工细胞[84]，其能够在肿瘤微环境中表达并释放铜绿假单胞菌外毒素A，并在4T1乳腺癌细胞模型以及荷瘤小鼠模型中观察到明显的肿瘤细胞杀伤作用和肿瘤生长抑制效果。

除调节蛋白质的产生和释放外，人工细胞还可利用耗散反应网络控制蛋白质信号的作用时间。Sethi等构建了三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）驱动的DNA连接-酶切耗散网络，并将其与人工细胞中的DNA链置换模块耦联，实现DNA信

号链的暂态释放[85]。通过将肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNFα）与单链DNA偶联，该体系能够产生时间受限的TNFα-DNA信号输出，激活天然细胞的核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路并诱导绿色荧光蛋白（green fluorescent protein，GFP）报告基因表达。与持续性信号输出相比，该策略通过能量驱动的耗散过程调节信号的可用时间，为人工细胞实现动态蛋白质通信提供了新的设计思路。

2.2.2 核酸信号

核酸具有序列可编程性和特异性分子识别能力，可通过碱基互补、基因表达调控及核酸酶反应等机制传递功能信息。然而，游离核酸在胞外环境中可能受到核酸酶降解，且通常难以有效跨越天然细胞膜，因此其在人工细胞与天然细胞之间的传递通常需要借助囊泡或其他保护性载体。

Cook等构建了具有光控RNA输出能力的凝聚体人工细胞，将负载小干扰RNA（small interfering RNA，siRNA）的聚合物囊泡富集于人工区室内部[86]。365 nm紫外光照射使囊泡表面的光敏基团发生裂解，引起表面电荷变化并促进囊泡从凝聚体中释放。释放的囊泡被HeLa细胞摄取后，将siRNA递送至胞内，降低溶酶体相关膜蛋白1（lysosome-associated membrane protein 1，LAMP1）的表达（图4d）。该体系通过将光刺激、囊泡释放与核酸递送相耦联，实现了对天然细胞基因表达的时空调控，体现了人工细胞利用载体传递核酸信息的能力。

除调控基因表达外，核酸还可通过形成特定结构直接改变天然细胞功能。Li等构建了DNA编码的人工T细胞模拟体系，利用酸性环境触发脂质化富G DNA链（LG4）的释放[87]。LG4随后插入邻近细胞膜并形成具有K^+转运能力的人工跨膜通道，扰乱细胞离子稳态并诱导凋亡。该设计借鉴了细胞毒性T细胞通过成孔效应分子损伤靶细胞的作用方式，表明核酸不仅可作为遗传调控信息的载体，也可通过结构组装直接产生细胞功能效应。

综上所述，分布式通信通过化学信号或其递送载体跨越胞外空间，在相互分离的人工细胞与天然细胞之间建立信息联系。不同信号在传递方式、接收机制及生物学效应方面存在差异。AHL等群体感应分子通过匹配的感知与调控线路实现信号识别和转换，其通信特异性取决于信号与接收系统的匹配程度；H_2O_2和NO等活性小分子可通过氧化还原反应或信号转导过程影响天然细胞，但其作用范围和生物学效应受局部浓度、反应活性及清除过程限制。蛋白质可通过受体识别等机制调控细胞功能，而核酸可通过胞内基因调控或直接作用于细胞膜产生效应，但其释放、胞外稳定性及有效递送可能限制通信效率。因此，分布式通信无需人工细胞与天然细胞直接接触，适用于需要连接空间分离细胞群的应用，但其有效通信范围和响应特异性取决于信号产生、释放、传播及天然细胞接收等多个环节，应用中仍需关注信号持续时间、非目标细胞响应及胞外环境的影响。

3 人工细胞与天然细胞的接触依赖性通信

接触依赖性通信是指人工细胞与天然细胞通过直接接触形成局部功能界面，并在该界面发生信号识别、转导或物质交换。与依赖胞外信号传播的分布式通信不同，该模式主要通过界面结合的功能分子或直接跨膜连接传递信息，因而有利于将信号作用限制在接触区域。然而，界面接触并不必然提高通信效率或细胞选择性，其作用效果仍取决于目标细胞的可达性、接触面积与持续时间，以及界面功能分子的组成和空间组织。

根据实现机制，接触依赖性通信主要包括两类信息传递途径：一类是界面介导的信号转导，即人工细胞通过表面配体、受体激动分子或机械作用调控天然细胞的受体活化与胞内信号；另一类是跨膜通道介导的物质交换，即相邻膜上的通道蛋白对接形成连续传输通路，使部分亲水性小分子直接跨界面转移。前者主要受到配体组成、表面密度、侧向流动性及界面力学性质的影响，后者则依赖膜间接触、通道蛋白的相容性及功能组装。

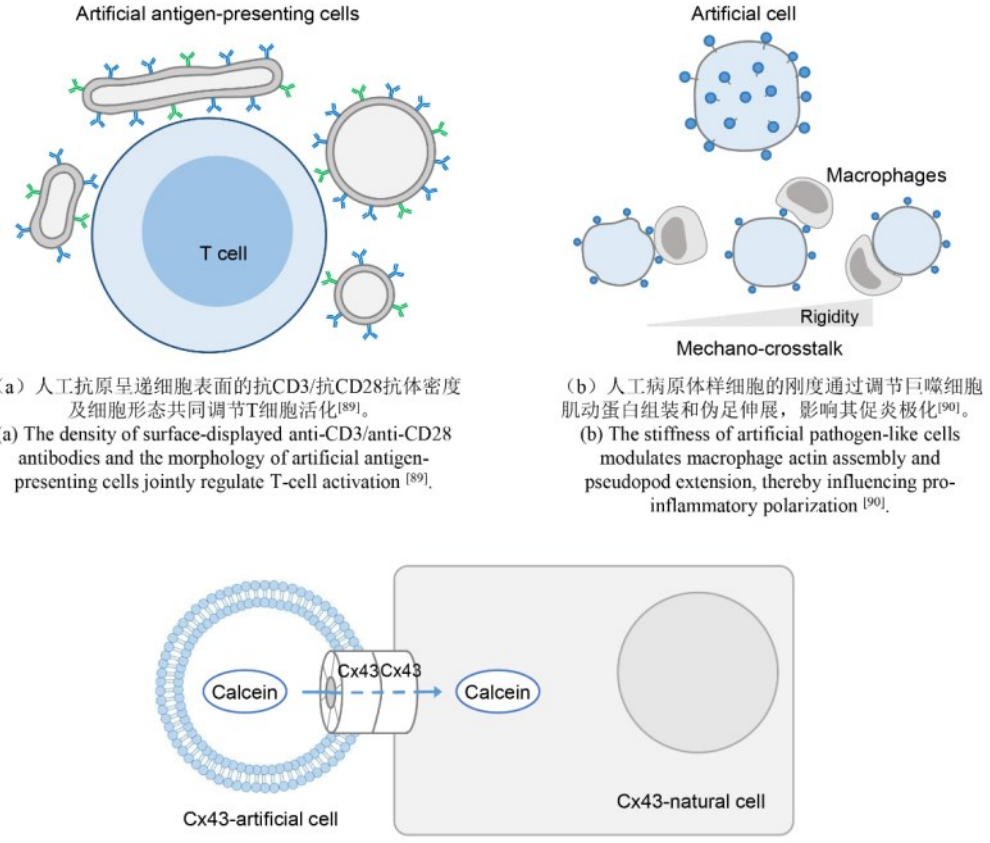
3.1 配体–受体相互作用

天然细胞间的免疫识别、共刺激信号传递和

细胞黏附均涉及膜表面配体与受体的相互作用。人工细胞可通过表面呈递蛋白质、抗体、糖类配体或核酸适配体，重构特定的细胞识别与信号调控功能。此类界面通信不仅取决于配体与受体的结合，还受到配体密度、侧向流动性、接触面积及界面机械性质等因素影响。其中，配体密度决定单位接触面积内可形成的配体-受体复合物数量；侧向流动性影响接触形成后配体的重排与局部富集；人工细胞的尺寸、形貌和刚度可进一步改变界面接触与天然细胞的机械感知。因此，人工细胞膜界面既是生化信号的呈递界面，也是调控细胞响应的物理界面。

Burgstaller等利用液滴支撑脂质双层技术构建人工抗原呈递细胞，在其表面呈递具有侧向流动性的抗CD3和抗CD28抗体[88]。与人原代$CD8^+$ T细胞接触后，抗CD3抗体在接触区域富集，并促进T细胞活化与扩增，表明膜表面配体的侧向重排可参与调控局部受体刺激。Wauters等进一步利用不同尺寸和形貌的聚合物体构建人工抗原呈递体系，研究抗体密度与界面几何结构对T细胞活化的影响[89]。结果表明，较高抗体密度能够增强T细胞活化；而在较低抗体密度下，较大的长管状人工细胞表现出更强的刺激作用（图5a）。这一现象可能与长管状结构增加细胞接触机会及有效抗体结合有关，说明人工界面的形貌可与表面信号密度共同影响T细胞响应。

除配体呈递外，人工界面的机械性质也可调控天然细胞的信号转导。Yu等构建了具有不同刚度的人工病原体样细胞，并在其表面呈递Toll样受体1/2（TLR1/2）激动剂Pam3CSK4[90]。研究发现，较高刚度的人工细胞能够通过透明质酸（hyaluronic acid，HA）-CD44介导的机械连接，促进巨噬细胞肌动蛋白组装和伪足伸展，并增强促炎极化（图5b）。该结果表明，人工界面的机械信



（a）人工抗原呈递细胞表面的抗CD3/抗CD28抗体密度及细胞形态共同调节T细胞活化[89]。
(a) The density of surface-displayed anti-CD3/anti-CD28 antibodies and the morphology of artificial antigen-presenting cells jointly regulate T-cell activation [89].

（b）人工病原体样细胞的刚度通过调节巨噬细胞肌动蛋白组装和伪足伸展，影响其促炎极化[90]。
(b) The stiffness of artificial pathogen-like cells modulates macrophage actin assembly and pseudopod extension, thereby influencing pro-inflammatory polarization [90].

（c）人工细胞膜上的Cx43半通道与天然细胞膜上的Cx43半通道对接，介导calcein向细胞内转移[93]。
(c) Cx43 hemichannels on artificial cells dock with those on natural cell membranes, mediating calcein transfer into cells [93].

图5 人工细胞与天然细胞的接触依赖性通信。

Fig. 5 Contact-dependent communication between artificial cells and natural cells.

号可与免疫刺激共同影响巨噬细胞功能。Mukwaya等通过在透明质酸基人工细胞表面组装修饰有Pam3CSK4和麦胚凝集素的合成病毒样纳米颗粒，构建具有多种免疫刺激功能的人工界面，并通过多受体协同作用增强巨噬细胞活化[91]。这些研究说明，人工细胞可通过整合表面生化信号与界面物理性质，实现对天然细胞响应的协同调控。

接触依赖性通信的建立还受到人工细胞在复杂细胞环境中定位和形成接触界面的能力影响。Piernitzki等将液滴支撑脂质双层人工细胞引入Panc-1三维肿瘤球，发现部分人工细胞能够整合至肿瘤球内部，并与周围天然细胞形成接触界面[92]。通过在人工细胞表面呈递CD40配体（CD40 ligand，CD40L），可促进接触区域的CD40受体富集，并上调下游抗凋亡蛋白Bcl-2相关蛋白A1（Bcl-2-related protein A1，Bfl-1）的表达。该研究表明，人工细胞能够在三维细胞环境中形成具有信号传递功能的接触界面，但其通信效果同时受到人工细胞整合与定位、界面形成及受体识别等因素限制。因此，接触依赖性通信的有效性不仅取决于功能配体本身，还与人工细胞能否接触目标细胞并维持适当的界面组织密切相关。

3.2 跨膜通道

除配体-受体介导的界面信号转导外，人工细胞还可利用跨膜通道与天然细胞建立直接物质交换。天然细胞的缝隙连接由相邻细胞膜上的连接蛋白（connexin）组装形成，每侧膜中的六聚体半通道（connexon）相互对接后，形成连接两侧胞质空间的连续通路，允许特定离子及小分子通过。与配体-受体介导的信号转导不同，这种通信方式需要两侧膜保持适当的空间邻近，并使相容的半通道正确定位和对接。因此，界面稳定性、通道蛋白组成及其功能状态是影响直接物质交换的重要因素。

Kaneda等利用无细胞表达体系在脂质囊泡膜中重构缝隙连接蛋白43（connexin 43，Cx43），使人工细胞膜中的Cx43与天然细胞膜上的Cx43半通道对接，形成类似缝隙连接的物质交换通路[93]。人工细胞内的亲水性荧光分子calcein能够转移至表达Cx43的天然细胞，而加入缝隙连接阻断剂后转移明显降低，表明该过程依赖Cx43介导的通道连接（图5c）。Kamiya等随后制备了含Cx43的巨型脂质囊泡，实现亲水性荧光分子向表达Cx43的U2OS细胞转移[94]。上述研究表明，人工脂质区室可通过重构缝隙连接蛋白，与天然细胞形成直接的跨膜物质交换通路。

Sihorwala等进一步开发了具有光响应能力的人工细胞连接通道，通过工程化设计分别使Cx43和连接蛋白32（connexin 32，Cx32）通道的形成受到紫外光和近红外光调控。光照触发相应蛋白酶切除通道的阻断结构，使相邻人工细胞膜上的半通道能够组装形成完整连接，并实现不同小分子的选择性传递[95]。尽管该研究主要关注人工细胞之间的通信，但其结果表明，人工跨膜通道不仅能够实现物质传递，还可通过分子设计实现通道形成的选择性和动态调控，为人工细胞与天然细胞之间构建具有动态调控能力的接触通信界面提供了设计基础。

综上所述，接触依赖性通信通过局部功能界面实现人工细胞与天然细胞之间的信息传递，主要包括界面信号转导和跨膜通道介导的物质交换。配体-受体相互作用及界面力学调控适用于需要局部激活细胞受体、模拟免疫识别或调节细胞功能的场景；跨膜通道则可建立相邻区室间的直接分子交换通路，但对膜间接触和通道组装具有更严格的要求。与分布式通信相比，该模式能够减少对胞外信号扩散的依赖，并将作用主要限制于接触区域，但其细胞选择性仍取决于接触对象、受体表达及界面功能分子的匹配关系。因此，接触依赖性通信更适用于目标细胞可接近、能够形成有效接触界面且需要局部信号调控或直接物质交换的应用，其主要限制在于复杂环境中的目标定位、界面稳定性和功能分子组织调控。

4 人工细胞与天然细胞的嵌套式通信

嵌套式通信是指人工体系与天然细胞形成空间包含关系，并通过物质交换、环境感知或功能输出建立相互联系的通信模式。其核心不仅在于

一个体系位于另一个体系内部，还在于二者之间存在功能耦联。与分布式通信和接触依赖性通信相比，嵌套结构使人工功能模块与天然细胞处于相对邻近的空间环境，有利于局部代谢物交换和生化反应耦联，但并不必然提高传质效率，其功能仍受到区室通透性、结构稳定性及生物相容性等因素限制。

根据空间包含方向，嵌套式通信主要包括两种形式：一是将完整天然细胞封装于人工区室内部，使其作为人工体系中的功能单元参与代谢或生化转换；二是将人工功能区室引入天然细胞内部，通过胞内物质交换和催化反应影响宿主细胞功能。需要指出的是，嵌套式通信主要反映空间组织方式，其具体信息传递仍依赖分子扩散、膜转运或代谢物交换等过程。

4.1 天然细胞嵌入人工细胞的通信

将天然细胞封装于人工细胞内部，可利用天然细胞的代谢、基因表达和环境感知能力，为人工体系提供功能模块。Elani等利用微流控技术将大肠杆菌以及多种哺乳动物细胞封装于GUV中，并构建天然细胞代谢与人工酶级联相连接的体系[96]。其中，表达β-半乳糖苷酶的工程化结肠癌细胞水解乳糖产生葡萄糖，葡萄糖进入GUV内部后经GOx催化生成H_2O_2，进一步驱动HRP催化反应（图6a）。该研究通过代谢物的跨界面传递，将天然细胞的代谢功能与人工酶反应网络连接起来，实现嵌套结构内的连续生化转换。

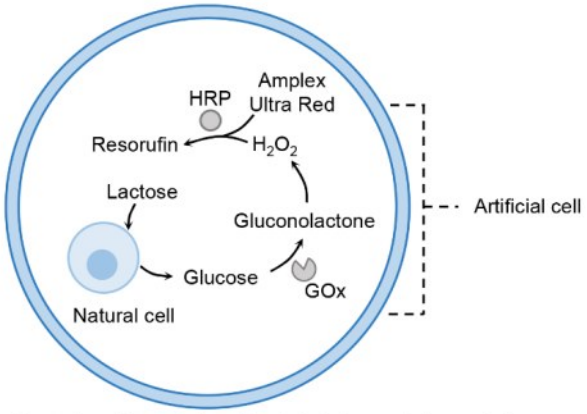
人工区室还可通过膜边界调节封装细胞与外部环境之间的物质交换。Elani等发现，GUV膜能够降低外界Cu^{2+}对内部细胞的毒性，有利于维持封装细胞存活[96]。在此基础上，后续研究进一步将工程化活细胞的环境感知和能量转换功能引入人工体系[97-99]。Trantidou等将具有乳酸响应基因线路的工程化大肠杆菌封装于GUV中，作为生物传感模块实时监测外部环境中的乳酸[97]；Jahnke等则将表达光驱动内向质子泵xenorhodopsin的大肠杆菌封装于人工细胞尺寸的区室内，利用光照调节局部质子浓度和pH，并通过pH响应性DNA三链体结构控制DNA纳米结构与GUV膜的结合[98]。这些研究表明，活细胞嵌入人工细胞体系的判定标准不在于是否封装天然细胞，而在于封装后的天然细胞是否参与跨边界物质交换或功能输出，并与人工区室形成持续的功能联系。

4.2 人工细胞嵌入天然细胞的通信

与天然细胞嵌入人工区室的通信模式不同，人工细胞嵌入天然细胞的通信是将人工功能区室引入天然细胞内部，使其作为相对独立的胞内功能模块持续参与宿主细胞调控。这类体系与一般胞内递送的主要区别在于，人工模块进入细胞后仍需保持相应功能，并通过底物交换、环境感知或产物输出影响宿主细胞。因此，单纯的材料内化不足以构成嵌套式通信，关键在于人工模块与宿主细胞之间是否建立了明确的功能联系。该模式与人工细胞器工程存在交叉，但本文更关注人工区室与宿主细胞之间是否形成明确的输入-输出关系。

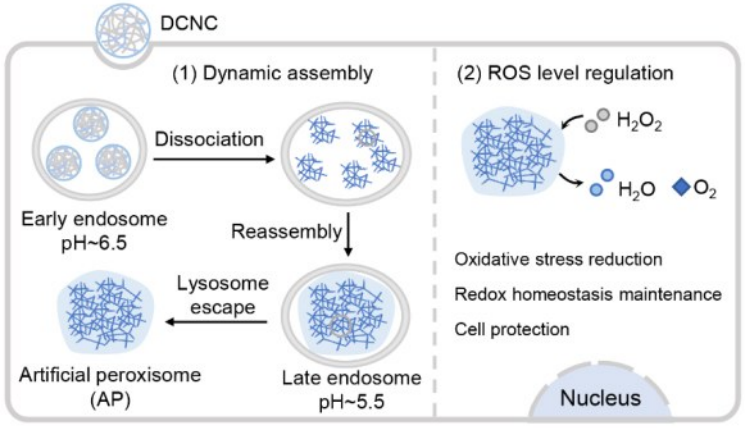
Yao等构建了DNA-氧化铈纳米复合物，利用DNA中的i-motif结构响应晚期内体的酸性环境，诱导纳米复合物在细胞内原位组装为人工过氧化物酶体[100]。形成的人工结构通过氧化铈的类酶催化活性分解H_2O_2，降低胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平并缓解氧化应激（图6b）。Einfalt等将HRP封装于具有还原响应性蛋白孔道的聚合物体中，利用胞内还原型谷胱甘肽（reduced glutathione，GSH）解除孔道封闭，促进底物进入人工区室并启动酶催化反应[101]。这些研究表明，人工功能模块能够利用宿主胞内环境调控其组装状态或反应活性，并通过催化过程产生功能效应。

人工模块还可通过释放信号分子参与天然细胞的生理活动。Staufer等将负载Ca^{2+}和光敏螯合剂的GUV型人工模块引入哺乳动物成纤维细胞，利用405 nm光照触发Ca^{2+}释放，提高宿主细胞胞质Ca^{2+}水平，并诱导邻近细胞产生后续Ca^{2+}响应[102]。此外，人工区室还可通过胞内酶催化反应调节宿主细胞的氧化还原状态[103-104]。van Oppen等利用负载过氧化氢酶（catalase，CAT）的可降解聚合物体分解H_2O_2，减轻细胞氧化损伤[103]。这些研究表



（a）包封于人工细胞内的工程化天然细胞水解乳糖释放葡萄糖，驱动人工区室内GOx/HRP级联反应并产生荧光信号[96]。

(a) Engineered natural cells encapsulated within artificial cells hydrolyze lactose to release glucose, driving a GOx/HRP enzymatic cascade that generates a fluorescent signal in the artificial compartment [96].



（b）DNA-氧化铈纳米复合物在天然细胞内原位组装为人工过氧化物酶体，催化H_2O_2分解并缓解氧化应激[100]。

(b) DNA-ceria nanocomplexes assemble in situ into artificial peroxisomes within natural cells, catalyzing H_2O_2 decomposition and alleviating oxidative stress [100].

图6 人工细胞与天然细胞的嵌套式通信。

Fig. 6 Nested communication between artificial cells and natural cells.

明，人工区室的胞内功能可用于调节宿主细胞信号分子水平和维持细胞稳态。

综上所述，嵌套式通信通过人工体系与天然细胞之间的空间包含关系及跨界面物质交换，实现局部生化反应与细胞功能的耦联。在天然细胞嵌入人工区室的模式中，封装细胞可提供代谢、感知或能量转换功能，驱动人工体系中的后续反应；在人工区室嵌入天然细胞的模式中，人工模块可响应胞内环境，或通过催化反应与信号分子输出调节宿主细胞功能。与分布式和接触依赖性通信相比，嵌套结构提高了功能模块的空间邻近性，但并不必然增强通信效率，其实际作用仍受到跨界面物质运输、反应动力学、胞内定位及区室稳定性等因素限制。因此，嵌套式通信适用于天然细胞代谢功能与人工反应网络的局部耦联，以及人工功能区室对宿主胞内环境的感知和功能调控，但其应用仍受到天然细胞封装、人工模块胞内递送与定位、长期功能稳定性及生物相容性等因素限制。

5 人工细胞与天然细胞通信的生物医学应用

人工细胞与天然细胞之间的通信为疾病干预提供了可设计的信号调控策略。与主要关注载荷

运输和释放的传统递送体系相比，人工细胞通信更强调人工体系参与信号产生、感知、转换或界面调控，并通过相应输出影响天然细胞功能。治疗性分子既可预先封装并受控释放，也可通过酶催化或无细胞蛋白质合成等过程原位产生；人工界面还可通过配体呈递和力学作用直接调节天然细胞。因此，不同通信模式可分别通过可扩散分子输出、局部界面信号调控或胞内功能耦联，为代谢调节、组织再生和免疫调控提供不同的实现途径。

5.1 代谢调节

人工细胞可通过补充特定生理功能或产生具有生物活性的代谢信号，调节天然细胞及组织的功能状态。Chen等构建了具有“囊泡中囊泡”结构的人工β细胞，通过整合葡萄糖感知、代谢反应与膜融合模块，实现葡萄糖响应性胰岛素释放[105]。葡萄糖经葡萄糖转运蛋白2（glucose transporter 2，GLUT2）进入人工细胞后，通过酶催化反应引起内部pH降低，进而触发胰岛素储存囊泡与外层膜融合并释放胰岛素（图7a）。该体系经皮下植入1型糖尿病小鼠后，可使血糖恢复至接近正常范围，并在约5天内维持葡萄糖响应能力。这一研究通过将代谢感知与治疗分子释放相耦联，在动物水平验证了人工细胞模拟胰岛β细胞部分生理功能的可行性，但其长期稳定性、重复使用能力及安全性仍需进一步评价。

除血糖调节外，人工细胞还能够通过原位生成NO调控血管功能。Liu等构建了含血红蛋白的红细胞膜包覆GOx复凝聚体，用于人工NO生成[106]。葡萄糖进入凝聚体后经GOx催化产生H_2O_2，随后参与血红蛋白介导的羟基脲转化反应，产生的NO扩散至天然血管并诱导血管舒张（图7b）。该体系在离体血管和动物实验中均表现出血管舒张作用，体现了人工酶反应网络与天然组织生理信号的功能耦联。在此基础上，Zhang等将含GOx和HRP的GUV进行空间组装，构建能够产生NO的人工组织样体系[107]。GOx所在区室产生的H_2O_2扩散至HRP区室，驱动羟基脲转化生成NO，并在离体大鼠主动脉环实验中使血管张力降低2.59 g、舒张率达到31.2%。上述研究表明，人工细胞可通过分布式化学信号输出调控天然组织功能，而人工区室的空间组装还能进一步组织多步酶催化反应。需要指出的是，血管舒张效果受到底物供给、NO生成速率及局部清除过程影响，其持续作用能力和体内安全性仍有待进一步验证。

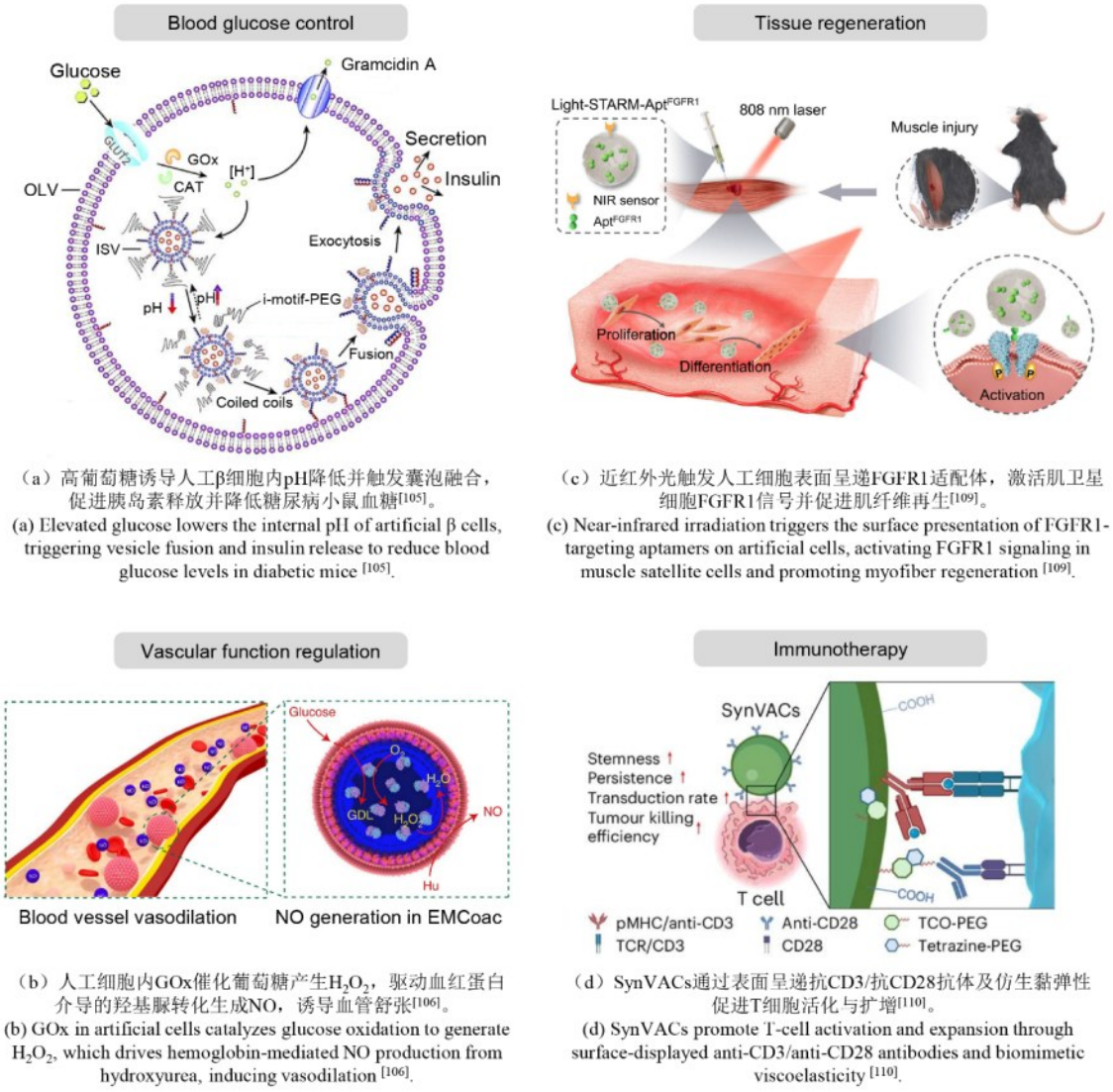
5.2 组织再生

组织修复过程中，细胞间依赖多种生长因子和信号分子的动态调控。人工细胞能够通过持续产生和释放生长因子，模拟天然支持细胞功能，为组织再生提供新的工程化策略。Chen等利用GUV封装无细胞蛋白质合成体系，使人工细胞能够原位合成人源碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）[108]。单个人工细胞的蛋白质产量最高可达约9×10^6个bFGF分子；释放的bFGF可促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成。在小鼠Matrigel植入模型中，局部给予人工细胞后观察到内皮细胞和新生血管向植入区域浸润增加。该研究通过人工细胞原位合成生长因子，实现了对天然细胞促血管生成行为的调节，并在动物水平验证了局部促血管生成作用，但尚不能表明受损组织功能的完全恢复。

与依赖可扩散生长因子的策略不同，人工细胞还可通过调节表面配体呈递，实现局部受体信号控制。Wang等构建了近红外光响应型DNA人工细胞，在808 nm光照下暴露靶向成纤维细胞生长因子受体1（fibroblast growth factor receptor 1，FGFR1）的适配体，通过与天然细胞表面FGFR1结合，激活下游信号通路[109]。在小鼠胫骨前肌损伤模型中，该体系促进Pax7阳性肌卫星细胞增殖及肌纤维再生（图7c），验证了外部光刺激与接触依赖性通信相结合调控组织修复的可行性。与生长因子的持续分子输出相比，该策略能够通过光刺激控制配体呈递时间，但其实际效能仍依赖人工细胞在损伤部位的定位及与靶细胞的有效接触，长期治疗效果仍需进一步研究。

5.3 免疫调控

人工细胞在免疫治疗中的作用主要包括模拟



（a）高葡萄糖诱导人工β细胞内pH降低并触发囊泡融合，促进胰岛素释放并降低糖尿病小鼠血糖[105]。
(a) Elevated glucose lowers the internal pH of artificial β cells, triggering vesicle fusion and insulin release to reduce blood glucose levels in diabetic mice [105].

（c）近红外光触发人工细胞表面呈递FGFR1适配体，激活肌卫星细胞FGFR1信号并促进肌纤维再生[109]。
(c) Near-infrared irradiation triggers the surface presentation of FGFR1-targeting aptamers on artificial cells, activating FGFR1 signaling in muscle satellite cells and promoting myofiber regeneration [109].

（b）人工细胞内GOx催化葡萄糖产生H_2O_2，驱动血红蛋白介导的羟基脲转化生成NO，诱导血管舒张[106]。
(b) GOx in artificial cells catalyzes glucose oxidation to generate H_2O_2, which drives hemoglobin-mediated NO production from hydroxyurea, inducing vasodilation [106].

（d）SynVACs通过表面呈递抗CD3/抗CD28抗体及仿生黏弹性促进T细胞活化与扩增[110]。
(d) SynVACs promote T-cell activation and expansion through surface-displayed anti-CD3/anti-CD28 antibodies and biomimetic viscoelasticity [110].

图7 人工细胞与天然细胞通信在生物医学领域的应用。

Fig. 7 Artificial cell-natural cell communication for biomedical applications.

抗原呈递界面和重构细胞毒性效应。Liu等构建了合成黏弹性T细胞活化细胞（synthetic viscoelastic T-cell-activating cells，SynVACs），通过表面呈递抗CD3/抗CD28抗体并模拟天然抗原呈递细胞的黏弹性，调节T细胞活化与扩增[110]（图7d）。与常规刚性或弹性刺激颗粒相比，SynVACs可促进人$CD8^+$ T细胞扩增，并在嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T cells，CAR-T cells）制备过程中实现约90%的CAR转导效率。利用该体系制备的CAR-T细胞进一步在淋巴瘤和卵巢癌异种移植小鼠模型中表现出增强的抗肿瘤作用。需要指出的是，动物实验验证的是经SynVACs体外活化和扩增的CAR-T细胞的治疗效果，而非SynVACs在体内直接发挥抗肿瘤作用。因此，该研究的主要应用价值在于优化细胞治疗制备过程。人工界面的机械调控也为解析免疫细胞活化机制提供了工具。Yu等构建了具有仿生膜-内质结构的人工细胞。通过调节其刚度、黏弹性和表面功能分子，研究T细胞与人工界面形成免疫突触时的受体聚集、力学感知及活化过程[111]。该研究揭示了界面机械性质对T细胞信号转导的调控作用，并非直接证明了体内免疫治疗效果。

除直接调控免疫细胞受体外，基于人工细胞设计原则构建的仿生治疗体系还可通过功能分子

释放影响肿瘤细胞和免疫微环境。Zhang等开发了聚焦超声响应型人工杀伤细胞（artificial killer cells，AKCs），利用超声触发铜离子及C-C基序趋化因子配体5（C-C motif chemokine ligand 5，CCL5）的释放，诱导肿瘤细胞死亡并调节肿瘤免疫环境[112]。在荷瘤小鼠中，AKCs表现出肿瘤富集及肿瘤生长抑制效果。另一项研究构建人工T细胞（artificial T cells，ATCs），将颗粒酶B和holin蛋白整合于人工细胞中，同时作用于肿瘤细胞和肿瘤相关细菌[113]。肿瘤微环境触发ATCs中效应分子释放后，颗粒酶B杀伤肿瘤细胞，holin破坏细菌膜结构；细胞与细菌破坏产生的碎片还可促进免疫细胞浸润，并在动物实验中表现出抗肿瘤作用。该体系将天然细胞毒性T细胞的杀伤功能与抗菌作用整合到人工结构中，为复杂肿瘤微环境治疗提供了新的策略。

从通信机制与应用场景的对应关系来看，三种模式具有不同的适用条件与技术限制（表1）。分布式通信通过分子信号或其递送载体跨越胞外空间传递信息，已用于葡萄糖响应性胰岛素释放、NO介导的血管舒张及bFGF促进血管生成等研究[105-108]，但其作用范围和效果受到信号释放、胞外传播、降解与清除以及接收细胞响应等因素影响。接触依赖性通信通过配体-受体识别及界面力学作用调节天然细胞功能，适用于FGFR1信号介导的肌肉再生和T细胞活化及体外细胞治疗制备等场景[109-111]，但其作用依赖目标细胞的可达性、有效接触及界面功能稳定性。嵌套式通信通过空间包含关系建立局部功能耦联，可实现天然细胞代谢与人工反应网络的连接，以及人工功能区室对宿主胞内氧化还原状态和Ca^{2+}信号的调控[96-104]。三种通信模式主要依据空间组织关系划分，并非相互排斥的信号传递机制，其适用性仍需结合目标细胞位置、信号作用方式及具体实验条件进行判断。

总体而言，人工细胞与天然细胞通信的生物医学研究已从体外功能验证扩展至离体组织及动物模型。其中，葡萄糖响应型人工β细胞[105]、NO生成人工细胞[106]和光控DNA人工细胞[109]已在动物模型中验证特定生理或治疗效果；人工组织样NO生成体系主要完成离体血管功能验证[107]；SynVACs则主要作为体外T细胞工程平台，其应用效果通过制备的CAR-T细胞在动物模型中得到进一步评价[110]。这些研究为人工细胞与天然细胞通信的生物医学应用提供了临床前依据，但短期生物学效应尚不能直接推断长期治疗效果或临床可行性。未来仍需结合具体通信机制，系统评价剂量-效应关系、信号作用范围与持续时间、体内稳定性、免疫相容性、组织分布与清除，以及制备和批次一致性等问题，以推动相关通信体系向可重复、可评价的生物医学应用发展。

6 挑战与展望

人工细胞与天然细胞通信的研究已从单一信号产生与功能模拟，逐步拓展至具有信号感知、信息处理、界面识别和响应输出等功能的人工通信体系。根据人工细胞与天然细胞的空间组织关系，分布式通信、接触依赖性通信和嵌套式通信分别通过胞外信号传递、局部界面作用及空间包含条件下的功能耦联，调节天然细胞的生物学响应。相关研究已在血糖调节、血管舒张、组织再生及免疫调控等方面展示应用潜力，但多数体系仍处于体外、离体或动物水平的概念验证阶段。目前，不同研究在通信信号、实验模型和功能评价方法上存在较大差异，尚难以直接比较其通信性能与应用效果。因此，未来需要重点解决通信性能定量评价、复杂生理环境中的功能稳定性，以及生物医学转化中的安全性与可制造性等问题。

6.1 通信性能的定量评价

目前，人工细胞通信研究多以报告基因表达、荧光变化或细胞功能响应作为验证依据，但终点生物学效应难以全面反映信号产生、传递和接收各环节的实际性能。因此，应在明确发送端输入、信号输出及天然细胞响应的基础上，建立包括响应阈值、通信增益、动态范围、响应时间、信噪比和串扰在内的定量评价指标。其中，响应阈值可根据预设的响应判定标准确定；通信增益可通过输入-输出关系的变化率表征；动态范围反映体系能够有效响应或区分的输入范围；响应时间应

表1 人工细胞与天然细胞三类空间通信模式的主要特征

Tab. 1 Major characteristics of the three spatial modes of communication between artificial cells and natural cells

主要特征	分布式通信	接触依赖性通信	嵌套式通信
空间组织形式	两体系空间分离，经胞外环境传递信号	两体系直接接触，形成局部功能界面	一体系位于另一体系内部
主要信号载体与传递机制	AHL、H_2O_2、NO、蛋白质及核酸等分子信号或其递送载体	配体－受体识别、界面力学作用及Cx43介导的通道连接	跨膜扩散、膜转运、代谢物交换（如ROS、Ca^{2+}、GSH）
有效作用距离	跨越胞外空间；受传播、降解和响应阈值限制	局限于直接接触界面	主要发生于包含区室及宿主细胞内部
空间限域性	受信号扩散及发送端定位影响，易形成浓度梯度	作用主要发生于接触区域	具有局部空间邻近性，受区室定位和分子扩散影响
时间动力学	受信号生成、释放、传播、清除及接收过程影响	受接触形成、界面重排、通道组装及信号转导影响	受跨边界运输、内部反应及宿主细胞响应影响
信号正交性/串扰风险	取决于信号-接收系统匹配，存在非目标响应及串扰风险	受体/通道匹配及界面接触共同影响	可减少胞外串扰；可能与宿主内源网络交叉作用
体内功能稳定性	受信号稀释、降解、清除及局部环境影响	依赖界面接触持续性、结构稳定性及功能分子活性	依赖区室完整性、功能保持、胞内定位及宿主相容性
主要优势	无需直接接触，可连接空间分离的细胞	便于局部受体调控、界面力学作用及直接物质交换	提高功能模块空间邻近性，便于局部功能耦联
主要限制	信号易稀释、降解或清除，可能产生非目标作用	依赖有效接触及界面功能维持	封装与递送复杂，受跨边界运输及生物相容性限制
适用条件	目标细胞空间分离，信号可经胞外传播并被有效接收	目标细胞可接近，能够形成有效接触界面	需要局部功能耦联，且具备可行的封装或胞内递送条件
代表性场景	葡萄糖响应性胰岛素释放与血糖调节[105]；NO介导血管舒张[106-107]；bFGF促进血管生成[108]	FGFR1信号激活与肌肉再生[109]；SynVACs辅助T细胞活化与扩增[110]；界面力学调控T细胞活化[111]	天然细胞代谢与人工酶级联耦联[96]；人工功能模块介导的胞内氧化还原调节[100, 103]

注：由于目前尚缺乏跨体系统一的定量测试标准，表中的有效作用距离、空间限域性、动力学、正交性、体内稳定性为基于本文所综述体系的定性比较，并非统一实验条件下获得的绝对数值。具体性能受到人工细胞尺度、信号类型、浓度、膜通透性、接收细胞状态、局部环境及实验模型等因素影响。

区分人工细胞输出延迟与天然细胞响应延迟；信噪比和串扰则分别用于评价目标信号相对于背景波动的可辨识程度，以及通信过程中非预期信号或接收端的激活情况。不同指标应明确测量对象、实验条件及计算方法，避免将分子输出强度直接等同于天然细胞的功能响应。

不同通信模式的评价重点也应有所区别。对于分布式通信，应结合信号生成与释放速率、胞外传播和清除过程，测定有效通信距离、距离相关响应衰减及非目标细胞响应。其中，有效通信距离应定义为在特定实验条件下能够使接收端达到预设响应标准的空间范围，而非信号分子能够到达的最远距离。对于接触依赖性通信，应重点评价目标细胞接触比例、有效接触面积、接触持续时间、表面功能分子组织及受体或通道的功能状态，以区分界面形成不足与界面信号传递失效。对于嵌套式通信，则应关注活细胞封装或人工模块胞内递送效率、跨边界物质交换、内部反应活性及宿主细胞响应，明确空间包含关系能否转化为有效的功能耦联。

此外，通信体系的长期运行能力需要通过动态实验评价。人工区室的结构存在并不意味着通信功能持续有效，其酶活性、膜通透性、基因表达能力或表面配体活性均可能随时间变化。因此，应区分结构稳定性与功能稳定性，监测信号输出、响应阈值、响应时间及重复刺激后的功能变化，并在可降解体系中明确功能终止与材料降解、清除之间的关系。建立统一的实验报告内容和可重复的定量评价方法，将有助于不同通信体系之间的合理比较。

6.2 复杂生理环境中的通信稳定性

人工细胞在体外建立的通信关系进入复杂组

织后，可能受到局部微环境变化的影响。组织中的细胞外基质、血管分布、氧张力、pH、代谢物、酶活性及免疫细胞组成等因素具有时空异质性，可能改变人工细胞的分布、信号传递及天然细胞响应[114-115]。对于分布式通信，局部扩散、稀释、降解和清除过程可能限制信号到达接收端的有效浓度；接触依赖性通信还受到目标细胞可达性、接触界面形成及持续时间的影响；嵌套式通信则进一步依赖封装细胞的存活状态，或人工模块的胞内递送、定位及功能保持。因此，复杂环境中的通信效果不仅取决于信号分子的特异性，还取决于人工体系能否到达目标位置并维持相应的功能状态。

对于响应pH、ROS、缺氧或异常酶活性等病理特征的人工细胞，固定响应阈值可能因组织异质性而导致激活不足或非目标响应。多输入逻辑识别可在适当条件下提高响应选择性[116]，但也可能因输入信号分布不一致而降低目标覆盖率。光、超声等外源刺激可用于控制人工细胞的功能输出[117]，但刺激作用范围、组织穿透能力及安全性仍需结合具体应用进行评价。

因此，应结合三维细胞模型、类器官、组织芯片及动物模型，评价人工细胞在复杂环境中的定位、信号传播和实际功能响应，并利用适当的成像与分子检测方法分析局部信号分布及非目标效应。在通信模式选择上，分布式通信适用于目标细胞空间分离且信号能够有效传播的情形；接触依赖性通信更适用于目标细胞可达、能够形成有效功能界面的场景；嵌套式通信则适用于需要局部代谢耦联或直接调节宿主胞内状态的任务，不同通信模式可以根据实际应用需求组合使用。

6.3 临床转化、安全性与可制造性

目前，人工细胞与天然细胞通信体系的生物医学研究主要集中于体外功能验证、离体组织实验和动物模型。尽管部分体系已表现出血糖调节、血管舒张、组织修复或免疫细胞功能增强等效果，但短期实验结果尚不能直接证明其长期治疗有效性和临床安全性。因此，转化评价应结合具体应用途径，系统考察信号输出、剂量–效应关系、长期功能稳定性、免疫相容性、组织分布及材料清除等问题。

不同应用形式具有不同的转化要求。对于体内给药或局部植入的人工细胞，应重点评价其体内分布、功能持续时间、治疗信号的局部与全身暴露、降解清除及重复给药的安全性。对于用于体外T细胞活化或CAR-T细胞制备的人工界面，则应重点关注刺激效率、功能稳定性、批次一致性，以及其对最终细胞产品表型和功能的影响。对于尚停留在人工区室或体外细胞模型中的通信体系，应进一步建立与目标疾病相关的功能评价模型，避免将概念验证直接等同于临床转化潜力。

人工细胞通常整合脂质、聚合物、蛋白质、核酸及细胞来源组分，其生物相容性不仅取决于单一材料，还受到组装结构、表面性质及功能输出的影响。体内应用时，人工界面可能发生蛋白质吸附、免疫识别或吞噬清除，功能分子及其降解产物也可能引起非预期生物学效应。因此，应同时监测人工细胞功能组分、信号输出及天然细胞响应，并评价局部炎症、免疫反应和组织损伤。对于含有天然细胞或具有自主复制能力组分的体系，还需根据具体风险评估遗传信息转移及环境持续性，并采取相应的生物安全控制措施。

制造一致性也是影响人工细胞应用的重要因素。区室尺寸、膜组成、封装效率、功能分子含量及表面配体密度的差异，均可能改变信号输入与输出关系。因此，质量控制除材料组成、结构完整性和产量外，还应根据通信机制纳入膜通透性、功能组分活性、响应阈值、动态范围、响应时间和储存稳定性等指标，并评价不同批次在标准化条件下的通信功能一致性。

总体而言，人工细胞与天然细胞通信已展示出调控天然细胞功能的潜力，但其进一步发展仍需从单一功能验证转向可定量、可重复和可预测的通信体系构建。未来应建立与不同空间通信模式相适应的性能评价方法，明确信号产生、传递和天然细胞响应之间的定量关系，并进一步验证其在复杂生理环境中的稳定性、选择性及长期安全性。在此基础上，将通信功能评价与材料制造、质量控制及应用场景相结合，才能更准确地判断不同人工细胞体系的适用条件，为其在代谢调节、

组织再生和免疫调控等领域的进一步发展提供依据。

参 考 文 献

[1] ARMINGOL E, OFFICER A, HARISMENDY O, et al. Deciphering cell-cell interactions and communication from gene expression[J]. Nature Reviews Genetics, 2021, 22(2): 71-88.

[2] SU J, SONG Y, ZHU Z, et al. Cell-cell communication: new insights and clinical implications[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024, 9(1): 196.

[3] 陈子墨, 陶泓儒, 胡子昂, 等. 多细胞复杂系统的化学与生物及医学交叉前沿[J]. 中国科学: 化学, 2026, 56. DOI:10.1360/SSC-2025-0223.
CHEN Zimo, TAO Hongru, HU Ziang, et al. Chemical, biological, and medical frontiers in multicellular complex systems[J]. Scientia Sinica Chimica, 2026, 56. DOI: 10.1360/SSC-2025-0223.

[4] JIANG W, WU Z, GAO Z, et al. Artificial cells: past, present and future[J]. ACS Nano, 2022, 16(10): 15705-15733.

[5] PENG H, ZHAO M, LIU X, et al. Biomimetic materials to fabricate artificial cells[J]. Chemical Reviews, 2024, 124(23): 13178-13215.

[6] HAZEGH NIKROO A, DAS A, VERWIEL M A M, et al. Bottom-up coacervate-based artificial cells: integrating cellular hallmarks into complex life-like systems[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2026, 65(22): e00002.

[7] IVANOV I, LOPEZ CASTELLANOS S, BALASBAS S, et al. Bottom-up synthesis of artificial cells: recent highlights and future challenges[J]. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 2021, 12: 287-308.

[8] VANCE J A, DEVARAJ N K. Membrane mimetic chemistry in artificial cells[J]. Journal of the American Chemical Society, 2021, 143(22): 8223-8231.

[9] JIA H, SCHWILLE P. Bottom-up synthetic biology: reconstitution in space and time[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2019, 60: 179-187.

[10] CHANG M Y, ARIYAMA H, HUCK W T S, et al. Division in synthetic cells[J]. Chemical Society Reviews, 2023, 52: 3307-3325.

[11] PARK S H, JO S M. Bottom-up synthetic biology for artificial cell design: from scaffold materials to functional integration[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2026, 36: e2604021.

[12] JIA Y, ZHAO J, XU W, et al. Advances in artificial cells capable of metabolic mimicry: from fundamentals to applications[J]. Chemical Society Reviews, 2026, 55: 2465-2492.

[13] MOGHIMIANAVVAL H, NEWELL C, PARVIZIAN P, et al. Strategies and applications of synthetic cell communication[J]. Nature Chemical Biology, 2025, 21(9): 1317-1329.

[14] CHEN C, LI J. Recent advances in coacervate protocells from passive catalysts to chemically programmable systems[J]. Communications Chemistry, 2026, 9: 76.

[15] DACK C, LI B, NEWELL C, et al. Membrane-associated biomolecules for synthetic cell signalling[J]. ChemBioChem, 2026, 27(13): e70450.

[16] FLETCHER M, ELANI Y, KEYSER U F, et al. Giant unilamellar vesicles as a model system for studying ion transport[J]. Biophysical Reviews, 2025, 17(4): 1105-1118.

[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] NISHIMURA K, MATSUURA T, NISHIMURA K, et al. Cell-free protein synthesis inside giant unilamellar vesicles analyzed by flow cytometry[J]. Langmuir, 2012, 28(22): 8426-8432.

[19] KACPRZYK-STOKOWIEC A, KULMA M, TRACZYK G, et al. Crucial role of perfringolysin O D1 domain in orchestrating structural transitions leading to membrane-perforating pores[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(41): 28738-28752.

[20] LI Y, KARRASCH T, KEYSER U F, et al. Membrane-spanning nanopores formed from nucleic acids[J]. Chemical Reviews, 2026, 126(11): 6081-6100.

[21] TIVONY R. Synthetic ion channels made of DNA[J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2025, 84: 102567.

[22] FAN S, WANG S, DING L, et al. Morphology remodelling and membrane channel formation in synthetic cells via reconfigurable DNA nanorafts[J]. Nature Materials, 2025, 24: 278-286.

[23] ZHU Y, CAO S, HUO M, et al. Recent advances in permeable polymersomes: fabrication, responsiveness, and applications [J]. Chemical Science, 2023, 14(27): 7411-7437.

[24] HASANNIA M, ALIABADI A, ABNOUS K, et al. Synthesis of block copolymers used in polymersome fabrication: Application in drug delivery[J]. Journal of Controlled Release, 2022, 341: 95-117.

[25] CAO S, IVANOV T, DE SOUZA MELCHIORS M, et al. Controlled membrane transport in polymeric biomimetic nanoreactors[J]. ChemBioChem, 2023, 24(7): e202200718.

[26] CAO S, CAIRE DA SILVA L, LANDFESTER K. Light-activated membrane transport in polymeric cell-mimics[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2022, 61(34): e202205266.

[27] ITEL F, NAJER A, PALIVAN C G, et al. Dynamics of

membrane proteins within synthetic polymer membranes with large hydrophobic mismatch[J]. Nano Letters, 2015, 15(6): 3871-3878.

[28] BEALES P A, KHAN S, MUENCH S P, et al. Durable vesicles for reconstitution of membrane proteins in biotechnology[J]. Biochemical Society Transactions, 2017, 45(1): 15-26.

[29] BRODSZKIJ E, STADLER B. Advances in block copolymer-phospholipid hybrid vesicles: from physical-chemical properties to applications[J]. Chemical Science, 2024, 15(28): 10724-10744.

[30] ROTTET S, IQBAL S, BEALES P A, et al. Characterisation of hybrid polymersome vesicles containing the efflux pumps NaAtm1 or p-Glycoprotein[J]. Polymers, 2020, 12(5): 1049.

[31] LI R, LIU X, HUANG X. Engineering proteinosomes with cellular-like functionalities[J]. ChemBioChem, 2025, 26(16): e202500448.

[32] GAO M, WANG D, WILSCH-BRAUNINGER M, et al. Cell free expression in proteinosomes prepared from native protein-PNIPAAm conjugates[J]. Macromolecular Bioscience, 2024, 24(3): e2300464.

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

[34] HUANG X, LI M, GREEN D C, et al. Interfacial assembly of protein-polymer nano-conjugates into stimulus-responsive biomimetic protocells[J]. Nature Communications, 2013, 4: 2239.

[35] PARK J H, GALANTI A, AYLING I, et al. Colloidosomes as a protocell model: engineering life-like behaviour through organic chemistry[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2022, 2022(43): e202200968.

[36] BOGELS B W A, NGUYEN B H, WARD D, et al. DNA storage in thermoresponsive microcapsules for repeated random multiplexed data access[J]. Nature Nanotechnology, 2023, 18: 912-921.

[37] JIMENEZ-LOPEZ C, GARCIA-ABUIN L, FERNANDEZ-MEGIA E. Dendritic membranized coacervate microdroplets: a robust platform for synthetic-living cell consortia[J]. Journal of the American Chemical Society, 2025, 147(32): 29457-29467.

[38] HARRIS R, BERMAN N, LAMPEL A. Coacervates as enzymatic microreactors[J]. Chemical Society Reviews, 2025, 54(9): 4183-4199.

[39] GAO N, MANN S. Membranized coacervate microdroplets: from versatile protocell models to cytomimetic materials[J]. Accounts of Chemical Research, 2023, 56(3): 297-307.

[40] CAKMAK F P, MARIANELLI A M, KEATING C D. Phospholipid membrane formation templated by coacervate droplets[J]. Langmuir, 2021, 37(34): 10366-10375.

[41] JI Y, LIN Y, QIAO Y. Interfacial assembly of biomimetic MOF-based porous membranes on coacervates to build complex protocells and prototissues[J]. Nature Chemistry, 2025, 17(7): 986-996.

[42] KATZ E, PRIVMAN V. Enzyme-based logic systems for information processing[J]. Chemical Society Reviews, 2010, 39 (5): 1835-1857.

[43] SILVERMAN A D, KARIM A S, JEWETT M C. Cell-free gene expression: an expanded repertoire of applications[J]. Nature Reviews Genetics, 2020, 21: 151-170.

[44] JIA S, LV H, LI Q, et al. DNA-based biocomputing circuits and their biomedical applications[J]. Nature Reviews Bioengineering, 2025, 3: 535-548.

[45] NAN H, CAI M, WANG Y, et al. Advancements in DNA-driven precision modulation of cell surface receptor for programmable cellular functions[J]. Advanced Science, 2025, 12(32): e05073.

[46] YANG S, WANG M, TIAN D, et al. DNA-functionalized artificial mechanoreceptor for de novo force-responsive signaling[J]. Nature Chemical Biology, 2024, 20: 1066-1077.

[47] TANG R, FU Y H, GONG B, et al. A chimeric conjugate of antibody and programmable DNA nanoassembly smartly activates T cells for precise cancer cell targeting[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2022, 61(36): e202205902.

[48] 袁燕燕, 陈慧芳, 杨思慧, 等 . 人工调控受体聚集的化学合成生物学策略及应用[J]. 合成生物学, 2024, 5(1): 53-76.
YUAN Yanyan, CHEN Huifang, YANG Sihui, et al. Engineering artificial receptor cluster: chemical synthetic biology strategies and emerging applications[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(1): 53-76.

[49] GHOSH S, BALTUSSEN M G, IVANOV N M, et al. Exploring emergent properties in enzymatic reaction networks: design and control of dynamic functional systems[J]. Chemical Reviews, 2024, 124(5): 2553-2582.

[50] SPERL J M, SIEBER V. Multienzyme cascade reactions-status and recent advances[J]. ACS Catalysis, 2018, 8(3): 2385-2396.

[51] GOODEY N M, BENKOVIC S J. Allosteric regulation and catalysis emerge via a common route[J]. Nature Chemical Biology, 2008, 4(8): 474-482.

[52] ELANI Y, LAW R V, CES O. Vesicle-based artificial cells as chemical microreactors with spatially segregated reaction pathways[J]. Nature Communications, 2014, 5: 5305.

[53] 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: 1652.

[54] GARENNE D, NOIREAUX V. Membrane functions genetically programmed in synthetic cells: A barrier to conquer [J]. Current Opinion in Systems Biology, 2020, 24: 9-17.

[55] RICOUVIER J, DUPIN A, SCHWARZ-SCHILLING M, et al. Cell-free protein synthesis in microcompartments towards cell-cell communication[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2026, 97: 103416.

[56] HOETZEL J, WANG T, SUESS B. Beyond the niche-unlocking the full potential of synthetic riboswitches[J]. Nature Communications, 2025, 16: 9897.

[57] GAO Y, WANG L, WANG B. Customizing cellular signal processing by synthetic multi-level regulatory circuits[J]. Nature Communications, 2023, 14: 8415.

[58] RICOUVIER J, MOSTOV P, SHABTAI O, et al. Large-scale-integration and collective oscillations of 2D artificial cells[J]. Nature Communications, 2024, 15: 10202.

[59] LEHR F X, BANLAKI I, BUMULLER E, et al. RNA-based communication in heterogeneous populations of cell mimics [J]. ACS Synthetic Biology, 2026, 15(2): 574-585.

[60] HE F, WANG M, WANG J, et al. An extracellular miRNA-responsive artificial receptor via dynamic DNA nano-assembly for biomarker-driven therapy[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2023, 62(31): e202305227.

[61] ZHANG J, QIU Z, FAN J, et al. Scan and unlock: a programmable DNA molecular automaton for cell-selective activation of ligand-based signaling[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2021, 60(12): 6733-6743.

[62] LI H, WANG M, SHI T, et al. A DNA-mediated chemically induced dimerization (D-CID) nanodevice for nongenetic receptor engineering to control cell behavior[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2018, 57(32): 10226-10230.

[63] SIMMEL F C, YURKE B, SINGH H R. Principles and applications of nucleic acid strand displacement reactions[J]. Chemical Reviews, 2019, 119(10): 6326-6369.

[64] CHEN C, WEN J, WEN Z, et al. DNA strand displacement based computational systems and their applications[J]. Frontiers in Genetics, 2023, 14: 1120791.

[65] ZHOU Z, LIN N, OUYANG Y, et al. Cascaded, feedback-driven, and spatially localized emergence of constitutional dynamic networks driven by enzyme-free catalytic DNA circuits[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(23): 12617-12629.

[66] LI H, GAO J, CAO L, et al. A DNA molecular robot that autonomously walks on the cell membrane to drive cell motility [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2021, 60(50): 26087-26095.

[67] WANG F, LV H, LI Q, et al. Implementing digital computing with DNA-based switching circuits[J]. Nature Communications, 2020, 11: 121.

[68] YANG S, JOESAAR A, BOGELS B W A, et al. Protocellular CRISPR/Cas-based diffusive communication using transcriptional RNA signaling[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2022, 61(26): e202202436.

[69] MUKWAYA V, MANN S, DOU H. Chemical communication at the synthetic cell/living cell interface[J]. Communications Chemistry, 2021, 4: 161.

[70] MUKHERJEE S, BASSLER B L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments[J]. Nature Reviews Microbiology, 2019, 17: 371-382.

[71] BOO A, LEDESMA-AMARO R, STAN G B. Quorum sensing in synthetic biology: a review[J]. Current Opinion in Systems Biology, 2021, 28: 100378.

[72] GARDNER P M, WINZER K, DAVIS B G. Sugar synthesis in a protocellular model leads to a cell signalling response in bacteria[J]. Nature Chemistry, 2009, 1(5): 377-383.

[73] RAMPIONI G, D'ANGELO F, MESSINA M, et al. Synthetic cells produce a quorum sensing chemical signal perceived by Pseudomonas aeruginosa[J]. Chemical Communications, 2018, 54(17): 2090-2093.

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

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

[76] DING Y, CONTRERAS-LLANO L E, MORRIS E, et al. Minimizing context dependency of gene networks using artificial cells[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10 (36): 30137-30146.

[77] SMITH J M, HARTMANN D, BOOTH M J. Engineering cellular communication between light-activated synthetic cells and bacteria[J]. Nature Chemical Biology, 2023, 19(9): 1138-1146.

[78] VEAL E A, KRITSILIGKOU P. How are hydrogen peroxide messages relayed to affect cell signalling?[J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2024, 81: 102496.

[79] WANG X, TIAN L, DU H, et al. Chemical communication in spatially organized protocell colonies and protocell/living cell micro-arrays[J]. Chemical Science, 2019, 10(41): 9446-9453.

[80] WANG X, TIAN L, REN Y, et al. Chemical information exchange in organized protocells and natural cell assemblies with controllable spatial positions[J]. Small, 2020, 16(27): e1906394.

[81] ALMEIDA B, ROGERS K E, NAG O K, et al. Sensing nitric oxide in cells: historical technologies and future outlook[J]. ACS Sensors, 2021, 6(5): 1695-1703.

[82] 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.

[83] TOPARLAK O D, ZASSO J, BRIDI S, et al. Artificial cells drive neural differentiation[J]. Science Advances, 2020, 6(38): eabb4920.

[84] KRINSKY N, KADURI M, ZINGER A, et al. Synthetic cells synthesize therapeutic proteins inside tumors[J]. Advanced Healthcare Materials, 2018, 7(9): e1701163.

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

[86] COOK A B, SUN S, LI Y, et al. Photoactivatable synthetic exosomes for RNA-based communication between artificial cells and living cells[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2025, 64(44): e202514041.

[87] LI C, WANG D, GAO H, et al. Leveraging DNA-encoded cell-mimics for environment-adaptive transmembrane channel release-induced cell death[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2024, 63(30): e202406186.

[88] BURGSTALLER A, PIERNITZKI N, KUCHLER N, et al. Soft synthetic cells with mobile membrane ligands for *ex vivo* expansion of therapy-relevant T cell phenotypes[J]. Small, 2024, 20(37): e2401844.

[89] WAUTERS A C, SCHEERSTRA J F, VERMEIJLEN I G, et al. Artificial antigen-presenting cell topology dictates T cell activation[J]. ACS Nano, 2022, 16(9): 15072-15085.

[90] YU X, MUKWAYA V, WANG L, et al. Mechano-crosstalk between living and artificial cells[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 8582.

[91] MUKWAYA V, ZHANG P, LIU L, et al. Programmable membrane-mediated attachment of synthetic virus-like nanoparticles on artificial protocells for enhanced immunogenicity[J]. Cell Reports Physical Science, 2021, 2(1): 100291.

[92] PIERNITZKI N, GAO N, GASPARONI G, et al. Self-assembly of hybrid 3D cultures by integrating living and synthetic cells[J]. Nature Communications, 2025, 16: 11073.

[93] KANEDA M, NOMURA S I M, ICHINOSE S, et al. Direct formation of proteo-liposomes by in vitro synthesis and cellular cytosolic delivery with connexin-expressing liposomes [J]. Biomaterials, 2009, 30(23-24): 3971-3977.

[94] KAMIYA K, TSUMOTO K, ARAKAWA S, et al. Preparation of connexin43-integrated giant liposomes by a baculovirus expression-liposome fusion method[J]. Biotechnology and Bioengineering, 2010, 107(5): 836-843.

[95] SIHORWALA A Z, LIN A J, RAMIREZ-VELEZ I, et al. Light-controlled synthetic communication networks via paired connexon nanopores[J]. Nature Communications, 2025, 16: 11549.

[96] ELANI Y, TRANTIDOU T, WYLIE D, et al. Constructing vesicle-based artificial cells with embedded living cells as organelle-like modules[J]. Scientific Reports, 2018, 8: 4564.

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

[98] JAHNKE K, RITZMANN N, FICHTLER J, et al. Proton gradients from light-harvesting E. coli control DNA assemblies for synthetic cells[J]. Nature Communications, 2021, 12: 3967.

[99] YANG B Y, LI S B, MU W, et al. Light-harvesting artificial cells containing cyanobacteria for CO_2 fixation and further metabolism mimicking[J]. Small, 2023, 19(13): 2201305.

[100] YAO C, XU Y, TANG J, et al. Dynamic assembly of DNA-ceria nanocomplex in living cells generates artificial peroxisome[J]. Nature Communications, 2022, 13: 7739.

[101] EINFALT T, WITZIGMANN D, EDLINGER C, et al. Biomimetic artificial organelles with in vitro and in vivo activity triggered by reduction in microenvironment[J]. Nature Communications, 2018, 9: 1127.

[102] STAUFER O, SCHROTER M, PLATZMAN I, et al. Bottom-up assembly of functional intracellular synthetic organelles by droplet-based microfluidics[J]. Small, 2020, 16(27): e1906424.

[103] VAN OPPEN L M P E, ABDELMOHSEN L K E A, VAN EMST-DE VRIES S E, et al. Biodegradable synthetic organelles demonstrate ROS shielding in human-complex-I-deficient fibroblasts[J]. ACS Central Science, 2018, 4(7): 917-928.

[104] ZHANG Y, LIU S, YAO Y, et al. Invasion and defense interactions between enzyme-active liquid coacervate protocells and living cells[J]. Small, 2020, 16(29): e2002073.

[105] CHEN Z, WANG J, SUN W, et al. Synthetic beta cells for fusion-mediated dynamic insulin secretion[J]. Nature Chemical Biology, 2018, 14(1): 86-93.

[106] 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: 1165-1173.

[107] 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: 2148.

[108] CHEN G, LEVIN R, LANDAU S, et al. Implanted synthetic cells trigger tissue angiogenesis through de novo production of recombinant growth factors[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2022, 119(38): e2207525119.

[109] WANG M, NAN H, WANG M, et al. Responsive DNA artificial cells for contact and behavior regulation of mammalian cells[J]. Nature Communications, 2025, 16: 2410.

[110] LIU Z, LI Y R, YANG Y, et al. Viscoelastic synthetic antigen-presenting cells for augmenting the potency of cancer therapies [J]. Nature Biomedical Engineering, 2024, 8(12): 1615-1633.

[111] YU X, MUKWAYA V, YUE M, et al. Decoding mechanoregulation in immunological synapses using biomimetic artificial cells[J]. Nature Methods, 2026, 23(9): 1882-1894.

[112] ZHANG J, WANG P, MENG L, et al. Focused ultrasound-responsive artificial killer cells for enhanced closed-loop cancer immunotherapy[J]. Materials Horizons, 2025, 12(19): 8134-8146.

[113] ZHANG S, ZHU H, PENG X, et al. Efficient Artificial T cell therapy for bacterial-colonized tumors[J]. Advanced Materials, 2025, 37(33): 2503087.

[114] HE Y L, NIU L, REN Y M, et al. Heterogeneity in cancer: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2026, 11: 402.

[115] GOMERDINGER V F, NABAR N, HAMMOND P T. Advancing engineering design strategies for targeted cancer nanomedicine[J]. Nature Reviews Cancer, 2025, 25(9): 657-683.

[116] ZHU B, YIN H, ZHANG D, et al. Synthetic biology approaches for improving the specificity and efficacy of cancer immunotherapy[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2024, 21(5): 436-447.

[117] KOBZEV D, KULYK O, BARMIN R A, et al. Clinical translation and landscape of stimuli-responsive nanomedicines and microscale therapeutics[J]. Chemical Society Reviews, 2026, 55(12): 6704-6738.



通讯作者：聂舟（1982—），男，博士，教授，博士生导师。研究方向：围绕功能核酸理性设计及其生物传感与成像、细胞信号通路调控应用等方面开展了深入研究，系统建立了基于物理/化学信号响应型核酸工具调控细胞受体信号通路的细胞功能重编程技术，以及RNA结构靶向活细胞/活体成像技术。

E-mail：niezhou@hnu. edu. cn



第一作者：王苗（1994—），女，博士研究生。研究方向为基于化学生物学手段的细胞命运调控。

E-mail：miao. wang2@siat. ac. cn

作者贡献声明：

王苗、聂舟：提出概念、基本框架、提出研究方向、设计论文框架；王苗：文献调研与整理，撰写论文；王苗、贺芳、聂舟：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：

作者聂舟是本刊编委，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。