特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-078

多尺度耦合下人工细胞群体时空动力学编程

吴舒淇[1,2]，田良飞[1,2]
([1] 浙江大学生物医学工程与仪器科学学院，浙江 杭州 310000；[2] 浙江大学滨江研究院智能医疗技术与装备研究中心，浙江 杭州 310000)

摘要：人工细胞动态功能的实现与群体协同行为的涌现，源于反应网络拓扑、空间组织模式及外部环境调控的系统性耦合，是反应动力学、物质输运、空间连接与环境输入在多尺度上非线性相互作用的结果。本文系统综述了人工细胞反应网络与群体动力学调控的研究进展，聚焦网络基元构建、群体耦合机制及环境时空调控三大核心模块，并讨论了随机波动与个体差异对目标动力学实现的影响。文章首先梳理了单一及多基元耦合反馈网络的构建策略，归纳了动力学行为的可编程实现路径与现存瓶颈；进而比较自由扩散与固定结构群体的通信机制，阐释不同空间拓扑下群体信号处理与协同响应的原理；最后探讨开放环境中物理化学场对群体的时空编程作用，揭示“环境-网络-群体”的动态耦合关系。本综述旨在为人工细胞反应网络设计与动态行为精准编程提供理论支撑，推动该领域从单一功能复刻向复杂群体自适应响应体系演进。

关键词：人工细胞；反应网络；群体行为；动力学编程；自适应响应

中图分类号：Q939.9；Q789　　**文献标志码：**A

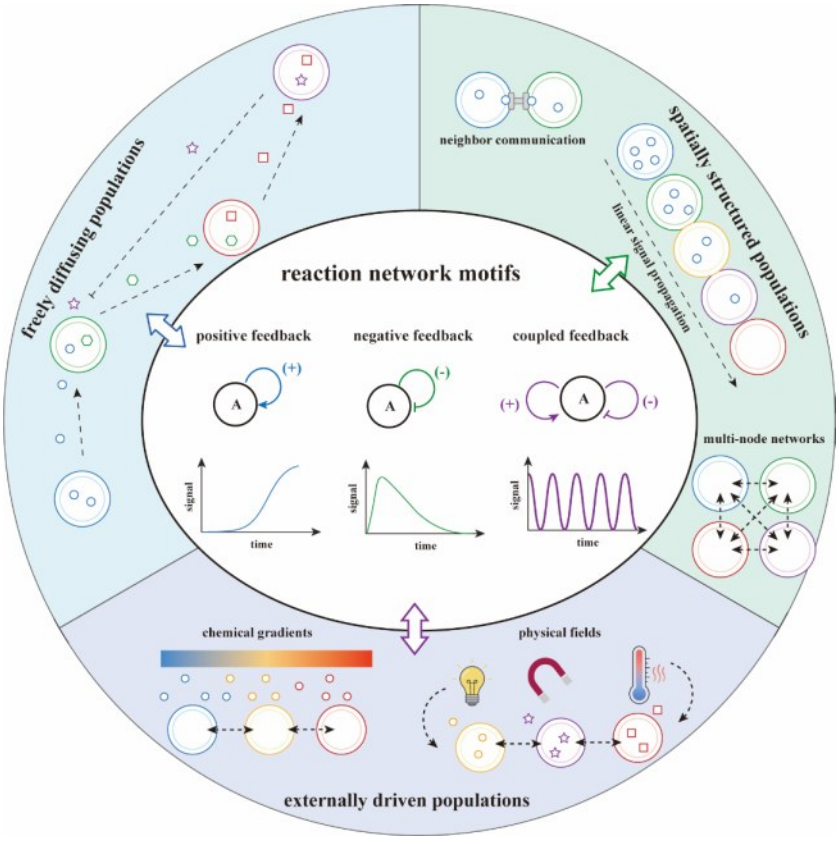
Programming spatiotemporal dynamics of artificial cell populations through multiscale coupling

WU Shuqi[1,2], TIAN Liangfei[1,2]
([1]*College of Biomedical Engineering & Instrument Science, Zhejiang University, Hangzhou 310000, Zhejiang, China*;
[2]*Innovation Center for Smart Medical Technologies & Devices, Binjiang Institute of Zhejiang University, Hangzhou, 310000, Zhejiang, China*)

Abstract: The realization of dynamic functions in artificial cells and the emergence of collective cooperative behavior arise from the coupling of reaction network topology, spatial organization patterns, and external environmental regulation. These phenomena result from nonlinear interactions among reaction kinetics, mass transport, spatial connectivity, and environmental inputs across multiple scales. This review systematically summarizes recent progress in the regulation of reaction networks and collective dynamics in artificial cells, while discussing how stochastic fluctuations and cell-to-cell variability affect the realization of desired dynamics. It focuses on three core

收稿日期：2026-08-11 修回日期：2026-11-23
基金项目：国家自然科学基金委（22427806）；浙江省自然科学基金委（LZ26C100001）；浙江大学“百人计划”
引用本文：吴舒淇，田良飞. 多尺度耦合下人工细胞群体时空动力学编程[J]. 合成生物学，2026，7. DOI：10.12211/2096-8280.2026-078
Citation：WU Shuqi，TIAN Liangfei. Programming spatiotemporal dynamics of artificial cell populations through multiscale coupling[J]. Synthetic Biology Journal，2026，7. DOI：10.12211/2096-8280.2026-078

modules, namely the construction of reaction network motifs, the mechanisms underlying collective coupling, and the spatiotemporal regulation of populations by the environment. The review first outlines construction strategies for feedback networks based on single motifs and multiple coupled motifs, summarizing programmable pathways for achieving a diverse range of dynamic behaviors as well as the limitations of current network designs. The topology of feedback networks, the relative rates of individual reaction branches, and the conditions within compartments jointly influence dynamic behaviors such as signal amplification, transient responses, bistability, and oscillations. It then compares communication mechanisms in freely dispersed populations and populations with fixed spatial architectures. In freely dispersed populations, diffusible signals mediate communication and feedback across compartments through a shared medium, with signal generation, transport, and receiver responses jointly determining effective coupling. In fixed spatial architectures, spatial organization, interface selectivity, and reactions within individual nodes jointly shape signal propagation and processing. Finally, the review examines how physicochemical fields in open environments exert spatiotemporal programming effects on populations, revealing the dynamic coupling among the environment, networks, and populations. This review provides a theoretical basis for the design of artificial cell reaction networks and the programming of their dynamics, with the aim of advancing the field from reproducing isolated functions toward constructing complex artificial cell populations capable of adaptive responses.



Keywords: artificial cells; reaction networks; collective behavior; dynamical programming; adaptive response

生命系统中的许多群体功能并不是单个细胞能力的简单线性叠加[1]，而是来源于细胞间相互作用形成的集体动力学过程。细胞之间通过物质交换、界面接触和环境改造建立多尺度相互作用

网络后[2-3]，能够出现同步振荡[4]、空间分化[5]、代谢分工[6]和集体迁移[7]等涌现行为。单个细胞的动态响应取决于其内部反应和局部输入，群体行为则进一步受到信号来源、传播路径、节点状态和反馈连接的共同控制[8-9]。因此，从单细胞功能拓展至群体行为，本质上是从相对独立的反应区室走向跨细胞耦合的动态网络[10]。为了解构高阶群体行为中的动态耦合关系并揭示其非线性响应机制，自下而上的合成生物学通过简化体系组成、抽取关键功能模块和控制作用参数，为生物学机制研究提供了可控且可定量的实验平台[11]。目前有很多策略去构建具有类生命特性的人工细胞结构[12-18]，这种微尺度区室能够将反应组分组织在局部空间中，构建正反馈、负反馈及其耦合等反应网络，并通过限域效应和选择性界面调节局部浓度、反应速率及物质交换，从而塑造网络响应的幅度、时间尺度和稳定性，实现信号放大[19]、双稳态切换[20]、自主振荡[21]等动态行为[22-23]。

当反应网络被进一步拆分并分配至多个存在相互作用的人工细胞单元时，局域化的反应过程可通过可扩散化学信使或直接接触界面实现跨区室耦合，对应着不同的空间信号处理逻辑，使单个区室的状态变化演变为群体尺度的时空响应[24]。这种跨区室耦合在单元内部反应的基础上，引入了耦合强度、信号传递延迟和连接拓扑等新的调控参数，这些参数共同影响群体响应的时间尺度和空间分布[23]。这一过程涉及分子反应、人工细胞区室、群体空间结构和外部环境等多个层次及其耦合。分子反应产生并处理信号，区室的限域作用与界面通透性调节局部反应和物质交换，群体的空间分布与连接方式影响信号传播及节点响应，外部环境则通过化学梯度和物理场调节这些过程，并可受到群体活动的反向影响。因此，群体动力学的编程需要将功能模块的设计与多尺度耦合的调控相结合，通过协调反应网络、传质过程、空间组织及环境输入，从而实现信号传播与放大[25]、同步振荡[26-27]、群体状态分化[28-29]、空间模式形成[30-31]及协同运动[32-33]等类生命功能。

本文从上述多尺度耦合关系出发，系统综述了人工细胞反应网络与群体动力学调控的研究进展，围绕网络基元构建、群体耦合机制和环境时空调控三个核心模块展开论述，并讨论了随机波动与个体差异对目标动力学实现的影响。从单一反馈基元与多基元耦合网络的构建策略切入，归纳人工细胞动力学行为的可编程实现方式及现存瓶颈；进而剖析自由扩散群体的各向同性耦合通信与固定结构群体的方向性信号转导机制，阐释不同空间拓扑下群体信号处理与协同响应的原理；继而探讨开放环境中物理化学场对人工细胞群体的时空调控，揭示环境、网络和群体三者间的动态耦合关系，为人工细胞反应网络设计、群体协同功能优化和动态行为精准编程提供理论参考，推动人工细胞从功能复刻向复杂群体自适应响应体系的演进。

1 反应网络基元的构建策略

细胞的信息处理能力并非来自孤立分子，而是建立在基因表达、蛋白质功能和代谢反应等层级传递的网络之上。例如，转录因子等蛋白质能够调节基因表达，代谢物也可通过影响酶活性调节反应速率，使这些组分之间形成多层次的调控联系。天然网络虽然组分众多，其动力学大多可以分解为少数反复出现的基元，包括正反馈、负反馈及二者的耦合[34]。对人工细胞而言，这些基元构成了编程动态行为的基本语法。正反馈能够增强响应并产生非线性放大，负反馈则限制响应幅度或促进体系恢复，而不同反馈基元的组合可进一步塑造系统的时间演化，使其表现出适应[35]、脉冲[36]、状态转换[37]或振荡[21]等更复杂的动态行为[38-39]。

1.1 单一网络基元的构建

正反馈的基本特征是体系的输出能够反过来促进自身生成或维持，其中分子自催化是最直接的实现方式（图1a-b）[40]。在自催化体系中，产物直接或通过多步反应间接促进更多同类产物生成，使产物积累进而加速后续反应。在常见的有限底物自催化体系中，这一过程可表现为诱导、快速增长和趋于饱和的时间变化，为微弱分子输入转化为可检测输出提供基础。Zambrano等[41]将聚合

酶-切口酶-外切酶（polymerase-nickase-exonuclease，PEN）自催化网络限制在具有半透膜的蛋白质胶囊中。脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）信号进入微区室后与内部固定的模板结合，经聚合酶延伸和切口酶切割生成更多相同的DNA产物。新生成的DNA能够再次进入同一反应路径，使信号持续自我复制。微区室对模板的局部富集进一步提高了自催化速率，使蛋白质胶囊内部出现明显的非线性信号放大（图1c）。

与正反馈促进状态积累不同，负反馈通过体系输出抑制自身生成过程，从而抵消体系受到的扰动（图1d-e）[42]。反馈较快时，可以稳定基础状态、限制最大响应或加快体系接近稳态；反馈相对滞后时，输出可能先升高，随后在抑制作用建立后回落，形成瞬态响应。如果持续输入存在时，输出仍能逐渐返回接近刺激前的水平，体系便表现出适应，使其减少对恒定背景的响应，同时保留对后续变化的敏感性。反应过程与区室结构之间的双向作用，也可以构成负反馈，使响应受到限制并最终关闭。Modi等[43]将过氧化氢酶与带正电的葡聚糖组装成具有酸碱响应性的凝聚液滴。液滴内部的酶富集加速了过氧化氢分解，同时引起局部酸碱度变化。随着环境逐渐偏离维持凝聚相所需的条件，液滴开始溶解，酶的局部富集随之消失，反应也逐渐减弱。反应因此破坏了承载自身的微区室，构成自我终止的负反馈（图1f）。

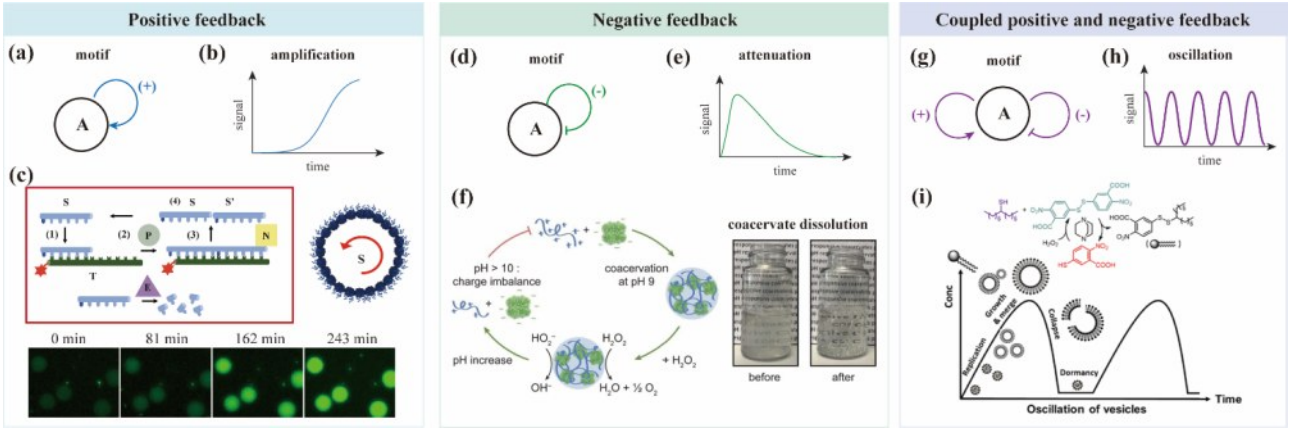


图1 反馈网络基元及其在人工细胞中的动力学输出。（a，b）正反馈基元（a）及其典型的信号放大响应（b）。（c）半透性蛋白质胶囊中的PEN DNA自催化网络。底物链S与模板T结合，经聚合酶延伸和切口酶切割生成S和S′；当S′与S相同时，产物重新进入反应并形成自催化放大，荧光图像显示蛋白质胶囊内DNA信号随时间增强。图片转载自参考文献[41]，基于CC BY 4.0协议授权使用。（d，e）负反馈基元（d）及其典型的衰减响应（e）。（f）过氧化氢酶与二乙氨基乙基（DEAE）-葡聚糖形成pH响应凝聚液滴。加入的过氧化氢分解引起pH升高并促使凝聚体溶解，使酶的局部富集和催化活性下降。图片转载自参考文献[43]，基于CC BY-NC 3.0协议授权使用。（g，h）正负反馈耦合基元（g）及其振荡输出（h）。（i）两亲性分子的自催化生成、延迟消耗及前体再生，驱动囊泡群体周期性经历形成、增长与坍塌。图片转载自参考文献[44]，基于CC BY 4.0协议授权使用。

Figure 1 Feedback network motifs and their dynamic outputs in artificial cells. (a, b) Positive feedback motif (a) and its typical signal amplification response (b). (c) A PEN DNA autocatalytic network confined within semipermeable proteinosomes. The substrate strand S binds to template T and undergoes polymerase extension followed by nicking-enzyme cleavage to generate S and S′. When S′ is identical to S, the product re-enters the reaction cycle, resulting in autocatalytic amplification. Fluorescence images show the time-dependent increase in DNA signal within the proteinosomes. Reproduced from Ref. [41], licensed under CC BY 4.0. (d, e) Negative feedback motif (d) and its typical decay response (e). (f) pH-responsive coacervate droplets formed by catalase and diethylaminoethyl (DEAE) -dextran. Decomposition of added hydrogen peroxide increases the pH and induces coacervate dissolution, thereby reducing local enzyme enrichment and catalytic activity. Reproduced from Ref. [43], licensed under CC BY-NC 3.0. (g, h) Coupled positive – negative feedback motif (g) and its oscillatory output (h). (i) Autocatalytic amphiphile production, delayed consumption, and precursor regeneration drive the vesicle population through periodic cycles of formation, growth, and collapse. Reproduced from Ref. [44], licensed under CC BY 4.0.

并且，负反馈的动力学调节并不只由反应速率决定。底物进入液滴的速率、反应产物向外扩散的速度以及液滴尺寸都会改变反应终止所需的时间。

1.2 多基元耦合的构建

单一基元通常只能调节响应的放大、衰减或持续时间。持续的正反馈会将体系推向并维持在高活性状态，较强的负反馈则使响应逐渐减弱，或促使承载反应的结构解体。当多个生成、抑制和恢复过程被连接后，体系的动力学不再由某一条支路单独决定，而取决于各支路形成的整体拓扑、反应非线性及其时间尺度关系[45]。其中，整体拓扑是指各支路通过激活或抑制作用相互连接的方式，以及这些作用如何构成正、负反馈回路。反应非线性是指反应速率随相关组分浓度的变化并非简单的线性关系，例如协同调控产生的阈值响应和酶反应的饱和效应。时间尺度关系则指生成、抑制和恢复过程的相对快慢，以及反馈作用出现的延迟。通过将激活、状态保持、抑制和恢复等功能分配给不同支路，并协调各支路的作用时序，多基元耦合才能够拓展体系可实现的动态行为范围。并且同一种动态功能可以由不同的网络结构实现，但这些结构需要满足相应行为产生所需的共同动力学条件。以双稳态为例，当正反馈与充分非线性的响应相结合时，体系可以存在两个稳定状态，只有当输入推动体系越过转换阈值时，输出才会跃迁至另一状态。而这种正反馈响应的设计可以通过输出促进自身生成形成自我强化[46]，也可以通过两个相互抑制的支路闭合形成[47]。尽管二者的连接方式不同，在一定的非线性条件下，低态与高态都能够分别保持稳定。Greiss等[48]在人工细胞微区室中构建的λ噬菌体CI阻遏蛋白（CI repressor）与Cro阻遏蛋白（Cro repressor）互抑网络便利用这一拓扑，使一种转录因子的升高持续压低另一种，并进一步解除自身受到的抑制，最终形成两个互斥的稳定输出状态。

振荡同样可以由不同网络结构实现，但都需要活性组分交替经历生成、抑制和恢复[49]。这个过程通常需要延迟负反馈、足够的反应非线性，以及相互对抗过程之间适当的时间尺度关系。活性组分首先积累，滞后的抑制作用随后将其压低；抑制解除或反应条件恢复后，下一轮激活才得以开始。延迟既可由多步负反馈产生[50]，也可来自快速放大与较慢消耗之间的时间尺度差异[51-53]，使体系在不同状态间持续转换（图1g-h）。Zhang等[44]构建了由化学反应网络驱动的自复制囊泡振荡体系。两相分离的反应前体首先生成具有表面活性的两亲性分子，并进一步自组装形成囊泡。生成的聚集体能够促进原本分隔的反应物接触，从而加快更多两亲性分子的形成，建立自催化放大过程。当限制性反应物逐渐耗尽后，两亲性分子的破坏反应开始占据优势，囊泡随之发生非线性坍塌。持续供给的化学燃料随后将反应废物重新转化为生成所需的前体，使体系重新进入两亲性分子积累和囊泡形成阶段。生成、破坏与前体再生由此构成闭合循环，使囊泡群体反复经历复制、增长、坍塌和休眠，并将分子浓度振荡进一步转化为类细胞区室数量和结构的周期性变化（图1i）。

然而，反馈网络的拓扑界定了体系可实现的动力学类型，但具体输出还取决于各反应支路的相对速率及其所处的物理环境。Weitz等[54]将振荡网络封装在细胞尺寸的液滴中，发现区室体积和组分随机分配会改变振荡的频率、振幅和衰减，并在液滴群体中产生显著的动力学异质性。空间不对称还能够改变网络的输出形式。Liu等[55]将具有生成耗散循环的瞬态酰胺自组织液滴体系置于空间分离的源汇环境下，使原本随时间变化的组装过程转化为稳定的表面张力梯度和定向运输。因此，反馈网络的动力学编程不仅涉及网络拓扑，还需要协调反应与组装速率、组分分配、空间限域、物质交换和外部边界条件等[22, 56]。

1.3 从网络构建到可预测的动力学编程

现有研究已经证明，正反馈、负反馈及其耦合能够在人工细胞体系中产生信号放大、自限性关闭、双稳态和振荡等动态行为[41, 43, 48, 57]。然而，多数工作仍以重构某一种特定现象为主要目标，网络设计通常依赖经验筛选和逐步调参，尚未形成能够从目标输出反推网络结构和参数范围的通

用方法。即使采用相似的反馈拓扑，反应速率和组分浓度的细微变化，也可能使体系由稳定响应转变为阻尼振荡、持续振荡或完全失活[54]。因此，网络基元能否被连接，并不等同于预期动力学能够稳定实现。

进一步还需要考虑反应网络与人工细胞之间的相互作用，限域体积、分子随机分配、跨膜扩散和界面反应也会直接改变各支路的有效速率和时间延迟[22, 58]。同时，网络运行中的随机波动不仅会引起输出起伏，还可能影响动态状态的选择与维持，使相同条件下的网络呈现不同的响应轨迹。这些波动与区室间差异共同造成个体响应的多样性，群体平均曲线因而可能掩盖单个人工细胞中的脉冲、振荡或状态切换[29, 48, 54]。随着体系由均一溶液转向微区室或多级区室，原本在体相中确定的参数往往不能直接移植[59]。因此，网络设计需要将拓扑选择、动力学参数和物理边界作为一个整体进行优化，明确不同条件下网络所处的动态区间，并评估目标行为对随机波动和个体差异的容忍程度，才能在人工细胞体系中获得状态记忆、自限性关闭或自主振荡等预期行为。

2 自由扩散群体中的各向同性耦合网络

当反应网络被分装到多个自由分散的区室中，信号的生成、传输和处理可以分别由不同人工细胞群体承担。发送端释放的分子进入连续液相后向周围扩散，并被空间中随机分布的接收端捕获[24]。由于区室之间不存在固定的邻接关系或预设传播通路，信号在均一液相中的空间传播通常近似各向同性。信号生成速率、液相扩散、膜通透性和接收阈值共同决定有效作用范围与群体响应强度[60]。

2.1 可扩散信使介导的单向通信

单向通信是自由分散群体中最基础的耦合形式。发送群体将底物或外部刺激转化为能够跨越区室边界的信使，信使经共享液相到达接收群体，并被内部反应网络转化为可测输出[61]。由于接收结果不反向改变发送端，信息主要沿发送端至接收端传递。

这类系统面临的核心限制是扩散稀释。信使离开发送端后，其浓度随传播距离增加而降低，因此接收端需要具备低浓度识别和信号放大能力。针对这个问题，Buddingh等[25]构建了通过腺苷一磷酸（adenosine monophosphate，AMP）通信的巨型单层囊泡群体。发送囊泡中的酶将三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）转化为AMP，随后经α-溶血素孔道释放至外部液相。腺苷一磷酸扩散进入接收囊泡后，变构激活糖原磷酸化酶b，并启动后续酶促级联，最终生成具有荧光读出的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）（图2a-b）。接收端的变构识别和催化放大补偿了信号传播中的浓度损失，使低浓度信使仍能产生清晰响应。这里的AMP作为变构激活剂，将信使识别与接收端的催化级联连接起来，而放大输出由下游底物的酶促转化产生。因此，设计时既要保证信使经扩散和跨膜输运后仍能有效激活接收端，也要为下游放大反应配置足够的催化能力与底物供给。

接收端的信号放大主要用于提高通信灵敏度和延伸有效作用范围，而群体间的化学耦合还可以进一步改变人工细胞的物理状态。例如通过将连续酶反应拆分到不同脂质体群体中，上游区室产生的中间体进入液相后驱动下游反应，并可通过局部底物消耗和产物生成形成浓度梯度，将化学通信进一步转化为脂质体运动变化[62]。

2.2 群体间的双向通信与反馈调控

当发送群体也能够接收另一群体传回的信号时，群体间的通信便由单向传递扩展为双向交换。若接收群体对输入产生的响应进一步反向调节原发送群体的信号生成、释放或输运，则形成跨群体反馈。在自由分散群体中，信号分子、代谢产物及其引起的液相状态变化均可介导这种反向作用，使不同群体的反应过程相互耦合[61]。反馈可以作用于信号生成、膜通透性或内部反应活性等不同环节，从而调节群体通信的强度与持续时间。

较简单的设计是在单向通信链路中引入针对上游信号生成的负反馈，以限制信号释放和通信

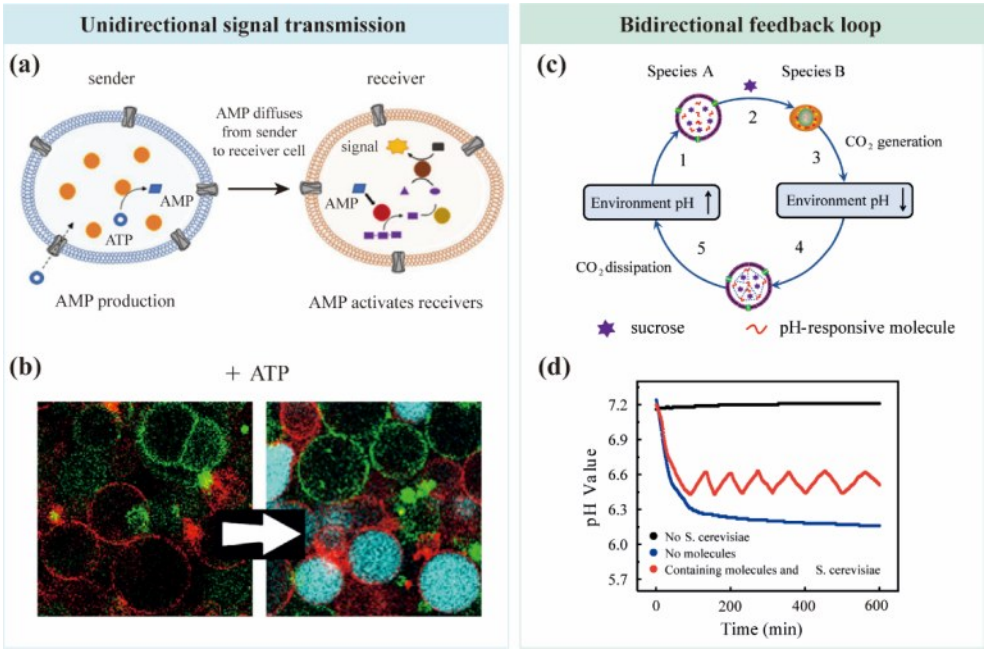


图 2　自由扩散人工细胞群体中的单向通信与跨群体反馈。（a）发送囊泡将 ATP 转化为 AMP 并经 α-溶血素孔道释放，AMP 扩散进入接收囊泡后变构激活糖原磷酸化酶，并通过下游酶促级联产生 NADH 荧光输出。（b）加入 ATP 后 50 min 和 690 min 发送端与接收端混合群体的荧光图像，显示低浓度 AMP 经接收端催化级联被放大。图片转载自参考文献 [25]，基于 CC BY 4.0 协议授权使用。（c）pH 响应人工细胞（物种 A）与酵母（物种 B）构成的闭合反馈。较高 pH 促进蔗糖释放，酵母消耗蔗糖并产生 CO_2 使环境酸化，低 pH 抑制后续释放；CO_2 逸散后 pH 回升并重新开启释放。（d）完整体系出现可重复的环境 pH 振荡，而缺少酵母或 pH 响应分子的对照不产生振荡。图片转载自参考文献 [27]，基于 CC BY 4.0 协议授权使用。

Figure 2　Unidirectional communication and interpopulation feedback in freely dispersed artificial-cell populations. (a) Sender vesicles convert ATP into AMP and release it through α-hemolysin pores. AMP diffuses into receiver vesicles, where it allosterically activates glycogen phosphorylase and initiates a downstream enzymatic cascade that generates an NADH fluorescence output. (b) Fluorescence images of mixed sender and receiver populations at t = 50 min and 690 min after ATP addition, showing amplification of low concentrations of AMP through the catalytic cascade in the receiver vesicles. Reproduced from Ref. [25], licensed under CC BY 4.0. (c) Closed-loop feedback between pH-responsive artificial cells (species A) and yeast cells (species B). Higher pH promotes sucrose release, which is consumed by yeast to produce CO_2 and acidify the surrounding environment. The resulting decrease in pH suppresses further sucrose release. As CO_2 escapes, the pH rises again, reactivating sucrose release. (d) The complete system exhibits reproducible oscillations in environmental pH, whereas control systems lacking either yeast cells or the pH-responsive component show no oscillations. Reproduced from Ref. [27], licensed under CC BY 4.0.

输出的幅度 [63]。也有研究利用环境酸碱度调节聚合物囊泡的膜通透性，使反应产物造成的环境变化反过来控制底物进入速率 [64]。这些体系能够产生瞬态响应或非平衡变化，但反馈通常只作用于局部模块，尚未形成两个群体之间完整的往复调控。

Li 等 [27] 构建的人工细胞与酵母混合群落则实现了跨群体反馈。pH 响应人工细胞在较高 pH 下释放蔗糖，酵母利用蔗糖并产生二氧化碳（carbon dioxide，CO_2），使环境酸化；降低的 pH 又诱导人工细胞内部凝胶化，抑制后续蔗糖释放。随着 CO_2 逐渐逸散，环境 pH 恢复，释放通路重新开启。人工细胞产生的营养信号驱动酵母代谢，酵母代谢产生的反向信号又控制人工细胞状态，从而闭合两个群体之间的反馈回路（图 2c-d）。这一体系也说明，周期性群体响应并不只是引入负反馈的结果。蔗糖释放和酵母代谢维持正向物质通量，CO_2 积累与环境酸化构成具有时间延迟的抑制作用，人工细胞内部的 pH 响应相变提供非线性开关，而 CO_2 逸散则使体系能够恢复至可再次启动的状态。因此，设计这类回路时，需要分别调节抑制作用的强度和解除抑制的速率，使上游释放能够被及

时关闭，并在环境恢复后重新启动。只有生成、抑制与恢复过程在时间尺度上相互匹配，跨群体反馈才能由一次性状态转换进一步发展为可重复的动态响应[49]。

2.3 从扩散通信到可编程的群体反馈

自由扩散体系已经能够利用小分子、代谢物和环境变量，在彼此分离的人工细胞群体之间实现单向传递和闭合反馈。这类体系通过共享液相将大量区室纳入同一化学耦合网络，因此更接近天然群体中由分泌信号和公共环境介导的集体调控[65]。不过，天然细胞可通过内源反馈调节信号响应[66]，而现有人工体系对信号感知、传递与响应恢复的整合仍较有限[61]。因此，人工群体通信的设计还需协调内部反应与物质输运，兼顾信号的有效作用范围及反馈建立与解除的时间尺度。

扩散稀释是限制网络规模和反馈稳定性的主要因素。随着传播距离增加或接收群体数量增多，单个区室能够获得的信号通量逐渐降低[67]。提高信号生成速率或接收端增益虽然可以增强响应，但也可能造成背景激活、信号串扰和过度放大[60]。对于闭合反馈体系，传播、跨膜输运、代谢转换和环境恢复还会分别引入不同程度的延迟。延迟不足时，负反馈可能主要表现为稳态抑制。随着有效延迟及反馈非线性增强，体系可由稳定状态转变为周期振荡，而不同单元间时间尺度或耦合周期的失配还可能引起复杂波动或同步状态改变[26, 49, 68]。因此，群体反馈的构建不仅需要规定哪些群体相互作用，还需要协调信号生成、扩散、识别、抑制和恢复过程的相对时间尺度。

通信还会改变个体响应之间的相关性。一个单元释放的信号成为其他单元的输入，使局部变化能够通过共享环境影响更大范围的群体。例如对于振荡网络，这种耦合可以调整单元之间的频率和相位关系，使原本不同步的动态形成协调的节律[69]。但共享信号并不保证所有单元具有相同的响应，群体中仍可能存在相位差异及不同的局部动态。因此，整体输出的变化既可能来自单元自身动力学的改变，也可能来自单元之间协调程度的变化。仅凭平均信号的增强或衰减，难以区分这两种机制。

总体而言，自由扩散群体的动力学复杂性并不单纯来源于区室种类或反应组分数量的增加，还取决于信号在不同群体之间的传递顺序、作用范围和反馈方向[70]。通过调节扩散、跨膜输运、识别阈值与反馈强度，并协调响应和恢复过程的时间尺度，才可以将各向同性的分子传播进一步组织为具有特定强度、持续时间和动态模式的群体响应。

3 固定结构群体中的方向性信号转导

自由扩散群体中的通信通常依赖信号进入共享液相，人工细胞只要处于扩散范围内便可能接收到输入，信号的传播对象和方向因而难以精确控制[71]。将人工细胞固定在预设位置，或使其通过选择性界面作用自发形成稳定结构，可以稳定其相对位置和邻接关系，为设计信号交换的界面与传播路径提供空间基础[72-73]。但固定结构并不必然等同于方向性通信，还需要界面通透性、分子识别与空间拓扑相配合。界面通透性调节信号跨越人工细胞边界或接触界面的过程，分子识别赋予接收节点对不同输入的响应选择性，空间拓扑则规定节点的位置与邻接关系，并影响扩散距离和接触机会。这些因素共同影响节点之间能否建立有效的功能连接[74]。单个接触界面建立局部通信，多个界面依次连接形成链式路径，更多节点发生分流和汇聚后则产生分级处理网络。空间组织与信号传递、识别机制的共同设计，可将节点间的物质交换组织为具有明确作用对象、上下游关系和功能分工的信息流，并调节不同节点的响应时序。

3.1 界面限定的近邻通信

固定群体中最基本的通信单元，是两个相邻人工细胞之间形成的接触界面。人工细胞只有先建立稳定而具有选择性的邻接关系，才能将物质交换限制在特定近邻之间[75-76]。与借助外部模板逐个排列人工细胞相比，自组装策略可以将界面识别编码在人工细胞自身的组成和表面性质中，使

分散单元自主选择接触对象，并形成有序的高阶结构[77]。例如，在 Mu 等[78]构建的双凝聚体体系中，异类液滴通过选择性黏附形成交替排列的结构，并借助分子分配和界面扩散实现近距离交换。然而，稳定接触本身并不能阻止信号进入外相，也难以将邻接关系直接转化为专属通信路径。

Sihorwala 等[79]通过在相邻脂质囊泡之间构建跨细胞通道，使接触界面本身成为信号传递的物理连接。研究者在囊泡膜上分别组装连接蛋白半通道，并利用黏附蛋白维持两个囊泡的稳定接触。只有位于相对膜面的半通道在界面处正确配对，才能形成贯穿两层脂质膜的连续纳米通道，直接连通两个囊泡的内部空间。信号分子因而不必先释放至共享液相，再由接收者重新摄取，而是沿特定的细胞间界面直接传输。通道的形成条件进一步赋予近邻通信可编程的选择性。不同连接蛋白亚型之间具有特定的配对兼容性，因此即使多个囊泡彼此接触，也只有携带匹配半通道的人工细胞能够建立内部连通（图 3a）。并且，还可以利用光响应门控去控制通道的开放状态，使通信不仅受到空间邻接关系的限制，还具有外部可调的时间窗口。由此，固定界面不再只是缩短信号传播距离，而是同时规定接收对象、传递路径和启动时机，将人工细胞之间的物理接触转化为可寻址、低串扰的点对点通信连接。

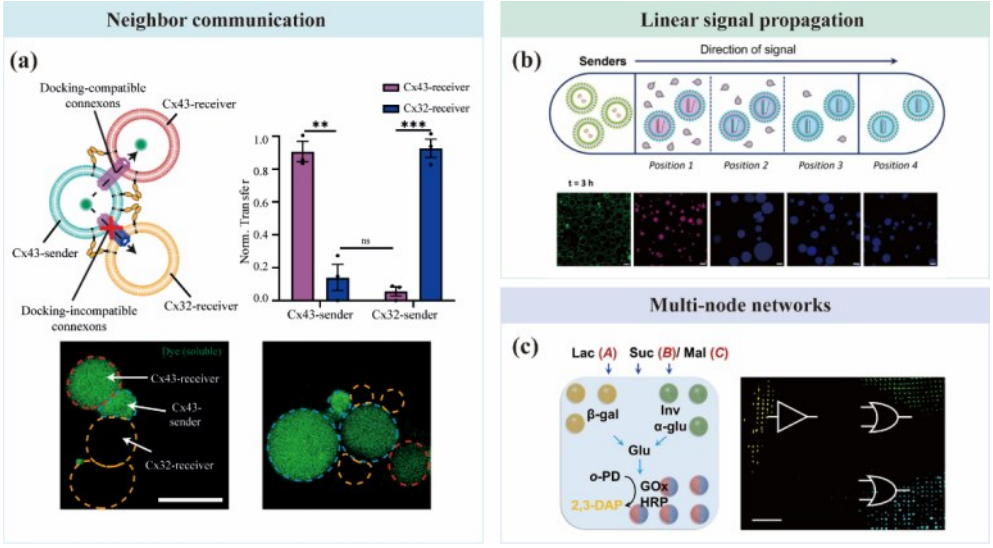


图 3　固定结构人工细胞群体中的方向性信号转导与多节点处理。（a）配对相容的连接蛋白 43（connexin 43，Cx43）半通道在相邻囊泡界面形成跨细胞纳米通道，使信号优先由 Cx43 发送端传递至 Cx43 接收端；与 Cx32 接收端不相容的通道显著降低非目标传递。图片转载自参考文献[79]，基于 CC BY-NC-ND 4.0 协议授权使用。（b）发送端产生的可扩散 pH 信号沿空间传播，并在不同距离处依次触发接收端 DNA 纳米结构的构象响应，从而形成距离依赖的时序信号传导。图片转载自参考文献[80]，基于 CC BY 4.0 协议授权使用。（c）声学驻波固定的酶编码凝聚液滴阵列通过可扩散中间产物连接局部反应模块，实现以乳糖、蔗糖和麦芽糖为输入的 YES/OR/OR 分布式逻辑运算。图片转载自参考文献[81]，基于 CC BY 4.0 协议授权使用。

Figure 3　Directional signal transduction and multi-node processing in spatially organized artificial cell populations. (a) Paired compatible connexin 43 (Cx43) hemichannels form intercellular nanoscopic channels at the interface between adjacent vesicles, enabling preferential signal transmission from Cx43 sender vesicles to Cx43 receiver vesicles, whereas incompatibility with Cx32 receiver vesicles markedly reduces off-target transmission. Reproduced from Ref. [79], licensed under CC BY-NC-ND 4.0. (b) A diffusible pH signal generated by the sender propagates through space and sequentially triggers conformational responses of DNA nanostructures in receivers at different distances, producing distance-dependent temporal signal transmission. Reproduced from Ref. [80], licensed under CC BY 4.0. (c) Enzyme-encoded coacervate droplet arrays immobilized by acoustic standing waves connect local reaction modules through diffusible intermediates, enabling distributed YES/OR/OR logic operations with lactose, sucrose, and maltose as inputs. Reproduced from Ref. [81], licensed under CC BY 4.0.

3.2 线性拓扑中的链式信号传导

单个接触界面只能实现局部交换，其方向性表现为信使在浓度差驱动下，经选择性界面由发送端向特定接收端的传输。当多个通信单元沿固定方向排列时，相邻单元间的短程通信可以被串联为具有输入端、传播路径和输出端的信号链[82]，其方向性表现为信号由输入端向下游传播，并引发多个节点的有序响应。但信号在长距离传递中容易受到扩散稀释和反应消耗，因此线性结构不仅要规定传播方向，还需要在延长传播距离的同时保留对信号的加工能力。已有一维无细胞反应体系利用中间节点重新生成信号，以维持信号向下游传播。上游输入可以启动相邻位置的基因表达，局部反应产生的活性组分再继续作用于下游，从而通过重复激活推动表达前沿向前传播。中间位置在这里并非被动接受信号，而是通过局部反应补偿传播损失，并成为新的信号源，使短程扩散与信号再生共同维持从输入端向下游的传播[83]。

在线性拓扑中，人工细胞与信号源之间的空间距离可以进一步转化为信号传递的时间顺序，使固定排列不仅规定传播方向，也参与调节各节点的响应动力学。Llopis-Lorente等[80]将发送端与接收端人工细胞布置在预定位置，发送端通过酶促反应将分子输入转化为可扩散的pH信号，信号向外传播后驱动接收端内部pH响应DNA纳米结构发生构象变化。随着发送端与接收端距离增加，信号到达和积累所需时间延长，接收端响应相应推迟，从而利用空间距离建立具有时间顺序的信号传导过程（图3b）。这种传播并不依赖每个节点重新产生下一种信使，其方向性是由信号源位置、接收端排列与浓度梯度共同建立，反映的是来自空间距离所建立的时序关系，从而将连续扩散过程转化为不同位置节点依次读取的局部输入。类似地，Dupin和Simmel[29]将发送微滴与多个接收微滴排列成稳定的多区室结构，发送端产生的小分子沿阵列扩散，并被不同位置接收端中的前馈线路转化为瞬态荧光脉冲。随着传播距离增加，脉冲峰值逐渐延后并减弱。这些结果表明，在线性排列的人工细胞群体中，节点间距不仅限定信号传播路径，还可通过改变局部信号的到达时间和浓度历程，将空间连接关系进一步转化为有序的动态响应。

3.3 多节点拓扑中的信号分配与分级处理

线性排列主要规定信号沿单一路径传播，而多节点结构可以使一个上游输出连接多个下游模块，也可以使来自不同路径的信号进入共同节点[84]。固定位置为节点之间提供稳定的连接边界，节点内部的反应网络则决定输入如何被识别、转换和重新输出。复杂任务因而可以被拆分到不同人工细胞群体中，并通过节点之间的物质交换重新连接[85]。

Joesaar等[36]将DNA链置换线路分别封装在蛋白质胶囊中，并将这些人工细胞群体固定在微流控阵列内。该人工细胞膜允许较短的信号链通过，但将较长的DNA线路保留在内部。上游蛋白质胶囊接收输入后，通过链置换反应释放新的DNA信号。该信号扩散进入下游蛋白质胶囊，再触发下一组线路。研究者通过为不同群体配置相互匹配的输入链和输出链，将多个蛋白质胶囊依次连接，实现了信号级联、放大和逻辑判断。如在与门网络中，两个上游群体分别识别不同输入，并各自产生可扩散的DNA信号。只有当两种信号同时进入共同的下游蛋白质胶囊时，其中的链置换线路才会被完整激活并产生荧光输出；任一输入单独存在均不足以启动响应。由此，两个原本独立的信号支路在固定阵列中的共同节点处汇聚，由多个群体依次完成输入识别、信号传递和组合响应。DNA信号在这里既是节点间传递的信息，也是重新定义节点连接关系的编码工具。

多节点网络也可以通过酶促中间产物建立。Mishra等[81]将不同酶组合分别富集在凝聚体液滴中，再利用声学驻波将凝聚体固定成二维阵列。每类凝聚体只完成局部的底物识别和酶促转换，产生的可扩散中间体则可进入其他群体并触发后续反应，从而将彼此分离的酶模块连接成分布式反应网络。在YES门/OR门/OR门电路中，不同凝聚体群体分别执行局部逻辑转换，上游产生的中间体继续作为下游模块的输入，最终将三种外部输入组合为荧光输出（图3c）。空间分隔使各酶线

路保持相对独立，而可扩散产物又按照预设的输入输出关系将其依次接通。通过改变各群体封装的酶线路及模块之间的化学连接关系，可以重新规定信号经过的反应路径及最终输出。固定多节点结构由此将复杂计算拆分为多个局部反应步骤，并通过节点间的中间产物传递完成信号的延续、分支和汇聚。这类网络中，空间位置限定潜在的交换对象，DNA序列匹配或酶的底物选择性则决定哪些输入能够被节点实际处理。对于需要多输入共同作用的汇聚节点，还应匹配各信号的有效浓度与作用时间，使不同支路的输入能够在下游反应的有效时间窗内共同发挥作用。

3.4 从静态连接到可重构的空间网络

固定结构使人工细胞之间的邻接关系由随机碰撞转变为预先规定的物理连接，并已能够支持点对点通信、链式传播以及多支路信号的分流与汇聚。与自由扩散群体相比，这类体系能够更清楚地指定信号的发送对象和传播顺序，也便于将不同反应模块分配到特定空间节点中。然而，固定空间并不必然等同于方向性通信。即使人工细胞被排列成链状或二维阵列，只要信号仍可自由进入公共液相，其实际作用范围仍可能超出相邻节点，使几何上的近邻关系无法完全转化为化学上的专属连接。随着节点数量增加，不同支路释放的信号还可能在外相中交叉扩散，增加旁路激活和信号串扰的风险[61]。因此，扩展固定网络不能只依赖增加节点或缩短间距，还需要使物理邻接、界面通透性与分子识别具有一致的选择性，使网络的实际化学连接更接近预设的空间拓扑。

传播路径得到限定后，各节点对输入的处理进一步决定信号能否沿该路径有效延续。信号在逐级传递中会经历局部反应的转换，其强度和时间特征也随之改变。已有合成调控网络研究表明，多级级联能够使输入—输出响应呈现更明显的开关特征，并滤除部分短暂扰动，但也可能在状态转换区间放大输入差异，使不同单元的响应时间更加分散[86]。这一认识提示，人工细胞网络中的局部差异可能在传递中被削弱，也可能被放大为下游节点启动与否的差别。因此，即使具有相同的空间连接，不同的节点响应状态也可能产生不同的信号传播结果。

节点状态与传播路径的共同作用，进一步提出了将二者协同调控的设计方向。除了调整节点内部的反应，还可以使连接关系随运行条件发生变化。人工细胞之间的黏附、通道开放和节点位置可以响应光、化学信号或机械刺激而发生改变，使原本静态的传播路径能够按需建立、关闭或切换[87-89]。节点也可以根据内部反应状态改变其表面识别或信号释放能力，从而在运行过程中重新定义上游与下游关系[90]。在这种体系中，空间结构不再只是反应网络的固定支架，而能够参与信息处理，使网络拓扑与节点状态共同演化[26, 91]。除改变群体内部的连接关系外，外部环境还可以通过持续输入化学物质或物理能量，同时调节多个节点的活性及其空间响应，从而将群体动力学的控制由预设连接进一步扩展至开放环境中的动态驱动。

4 开放环境中的群体动力学调控

在自由分散群体中，共享液相作为信号交换的耦合介质，将不同群体的反应过程相互连接。但群体的动态行为不仅取决于内部反应网络的耦合动力学，也受到外部环境持续输入的调节[92]。开放环境可以从群体外部引入化学物质或物理能量，并以空间梯度或时间变化的形式同时作用于大量人工细胞。人工细胞通过膜响应、分子构象变化和内部反应网络，将连续的环境输入转化为运动、表达、释放和结构变化等群体输出[93-94]。外部环境由此不再只是反应发生的背景，而成为决定群体响应范围、空间位置和持续时间的重要控制变量。

4.1 反应扩散环境中的时空状态编程

化学物质在开放环境中的扩散和消耗能够形成连续浓度场，为人工细胞提供空间信息[95]。当局部反应使人工细胞两侧的物质交换或界面状态产生差异时，化学梯度可以进一步转化为定向运动。例如，Dindo等[96]将催化酶富集在无膜液滴

中，使液滴持续消耗外部底物并释放反应产物。相邻液滴产生的化学场相互叠加，造成液滴界面两侧反应条件不对称，并驱动液滴靠近和协同迁移。液滴在这一过程中既产生局部梯度，也响应其他液滴形成的梯度，从而将简单催化反应转化为群体运动。

外部梯度还可以与膜变化和反馈网络耦合，将连续浓度差转换为离散的群体空间状态。Wu等[97]构建了一个处于单向化学梯度中的人工细胞群体。外部激活物从体系一端进入，并依次作用于不同位置的人工细胞。靠近输入端的人工细胞首先发生膜变化并释放内部酶。释放出的酶进入外部水凝胶后启动后续反应，产生能够抑制进一步膜解体的保护剂梯度。激活过程因而不会沿梯度持续传播，而会受到随后形成的负反馈限制，最终导致一侧群体发生膜破裂，另一侧保持完整。由此，连续变化的浓度场被转换为空间分离的群体状态（图4a）。并且该群体空间分布还受到其所处的外部物理几何环境和内部不同群体的空间排列所调控。在这个体系中，开放环境并不只是向人工细胞提供预先设定的梯度。人工细胞的响应还可以反向重塑环境中的反应扩散场，使输入传播范围受到网络自身调节。从动力学编程的角度看，外部物质的扩散速率、膜响应阈值、酶释放速率、反馈反应强度和物理环境共同决定空间边界的位置和稳定性。群体空间状态因此可以通过环境传质参数与反馈网络的协同设计进行编程。

4.2 物理场介导的群体网络输入

化学信号需要依靠物质扩散进入人工细胞群体，其传播速度和作用范围受到介质性质、反应消耗和体系尺度的限制。光、温度、磁场和电场等物理输入则可以从外部作用于整个群体，并通过光敏结构、温度响应材料或能量转换材料调节膜状态、物质输运及内部反应网络[99-101]。物理场通常不直接参与人工细胞内部的生化反应，而是作为外部控制信号，通过改变分子构象、模板可及性或局部能量状态，调节特定网络节点的活性以及反应发生的时间和空间范围[102-103]。

Armendarez等[98]构建了由脂质膜连接的液滴区室网络。相邻液滴的接触界面形成脂质双层膜，成孔肽（alamethicin，Alm）赋予这些界面电压敏感的导电能力。通过在液滴链的一端施加随时间变化的电流，另一端接地，并同时记录不同节点的电压。输入电流首先使电荷在膜两侧积累，当跨膜电压达到一定阈值后，Alm插入膜并组装成离子通道，增强相邻区室间的离子传导。界面导电状态的变化又影响两侧液滴的电压，并通过相邻膜界面影响其他节点，使各区室的响应相互关联。通过在液滴链中测得了多个节点随输入变化的电压响应（图4b），展示了外部电输入能够通过调节区室间的电耦合，从而塑造整个网络的时间响应。

此外，光和温度也可以作为网络接入方式。例如，Smith等[104]利用光敏DNA模板控制转录启动，并通过局部照射将外部光图案转换为人工细胞群体中的表达图案。Gobbo等[105]将温度响应蛋白质胶囊连接成人工组织，利用温度变化引起的可逆集体收缩改变物质输运，从而调节跨区室酶级联反应的速率。这些研究表明，不同形式的物理输入均可通过相应的感知与转换模块调节节点活性及信号输运，从而控制功能启动的时间、空间位置和响应阈值。但这种群体尺度的外部调控并不必然意味着群体协同。物理场首先提供的是一种群体尺度的时空输入，当这种输入进一步与节点间的物质交换、反馈连接或环境重塑等过程相耦合，使不同节点的响应相互影响时，才可能产生更复杂的群体动力学。

4.3 环境输入的时空匹配与协同调控

开放环境为人工细胞群体提供了区别于内部连接网络的另一类调控维度。化学梯度能够通过物质扩散和反应消耗形成连续的空间输入，物理场则可以跨越局部传播路径，同时作用于多个人工细胞。现有研究已经利用这些环境输入控制群体的运动、表达、膜变化和物质释放，并将外部信号转化为时空演化的功能输出[99]。这些输出既受到输入空间分布的影响，也取决于输入变化与内部响应之间的时间关系。对于梯度诱导的空间分化，梯度建立的速度、网络作出响应的时间以及反应活性能够维持的期限，共同决定哪些位置

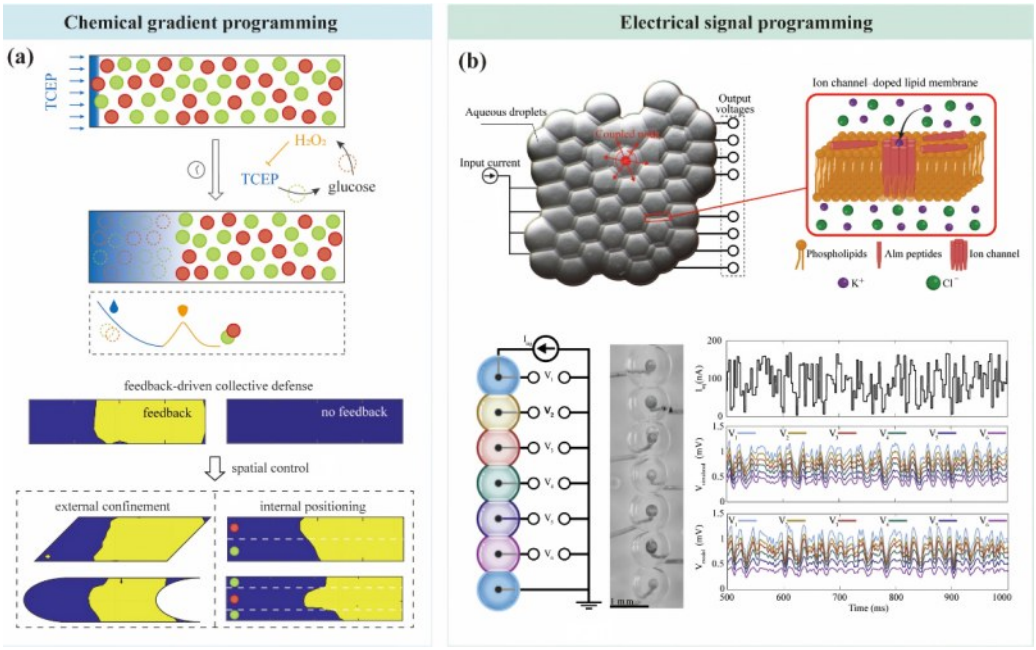


图 4　开放环境中的化学梯度与电输入编程。（a）单向三（2-羧乙基）膦（Tris（2-carboxyethyl）phosphine，TCEP）反应-扩散梯度触发蛋白质胶囊膜解体和酶释放。由双群体酶级联产生的 H_2O_2 形成负反馈，限制膜解体的进一步传播并建立群体状态边界。外部几何限域及不同人工细胞群体的内部排列可进一步改变边界位置和形态。图片转载自参考文献 [97]，版权归美国化学会所有，2025 年。（b）由含丙甲菌素（alamethicin，Alm）离子通道的脂质双层膜连接的液滴网络。外部电流输入使膜两侧电荷积累；当跨膜电压达到通道激活阈值后，Alm 成孔并增强相邻液滴间的离子传导，使各节点电压通过膜界面相互耦合。液滴链的实物图以及模拟与实验得到的多节点电压响应表明，该网络能够将时变电流输入转换为耦合的非线性动态输出。图片转载自参考文献 [98]，基于 CC BY-NC 4.0 协议授权使用。

Figure 4　Programming artificial cell populations in open environments using chemical gradients and electrical inputs. (a) A unidirectional reaction–diffusion gradient of tris(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP) triggers proteinosome membrane disassembly and enzyme release. H_2O_2 generated by an enzymatic cascade involving two artificial cell populations provides negative feedback that restricts further propagation of membrane disassembly and establishes a population state boundary. External geometric confinement, as well as the internal organization of distinct artificial cell populations, can further modify both the location and the morphology of the boundaries. Reproduced from Ref. [97], Copyright 2025 American Chemical Society. (b) A droplet network connected by lipid bilayer membranes containing alamethicin (Alm) ion channels. External current input induces charge accumulation across the membranes. When the transmembrane voltage reaches the channel-activation threshold, Alm pore formation increases ionic conduction between adjacent droplets, coupling the voltage dynamics of different nodes through the membrane interfaces. The photograph of the droplet chain and the simulated and experimental multi-node voltage responses demonstrate the conversion of time-varying current inputs into coupled nonlinear dynamic outputs. Reproduced from Ref. [98], licensed under CC BY-NC 4.0.

可以完成状态转换。即使最终的输入分布相近，不同的建立过程也可能产生不同的空间输出 [95]。因此，空间响应不能仅由外部浓度阈值推定，还需要考察输入在何时被读取，以及所形成的状态能否继续保持。个体响应时间和阈值的差异还会影响响应模式的清晰程度与可重复性，使时空匹配同时涉及平均响应和个体差异。进一步实现持续的环境调控，则需要将这种输入与响应关系扩展为群体与环境之间的相互作用。然而，多数体系仍以预先施加的单次刺激或静态梯度为主，人工细胞主要被动读取环境信息，外部输入与群体内部网络之间尚未普遍形成持续的双向耦合 [106]。

在物理化学的环境触发下，人工细胞释放的酶、代谢物或界面活性物质可以重塑局部浓度场，改变后续刺激的传播范围和作用强度。当这种环境变化再次反馈至人工细胞时，外部空间便不再

只是输入信号的载体，而成为连接不同群体的动态网络节点[107]。因此，开放环境中的群体动力学编程不应停留在利用刺激启动预设功能，而需要建立外部输入、人工细胞响应和环境重塑之间的闭合关系[106]。通过将刺激的空间分布和时间变化与网络拓扑、膜传质及反应动力学协同设计，开放环境才能由静态背景或外部开关进一步转化为可参与状态选择、反馈调节和群体组织的动态控制层。

5 总结与展望

人工细胞群体动力学编程正经历从单一分子功能模拟向复杂系统理性设计的范式转变[108]。其动态功能实现与群体协同行为涌现取决于反应网络拓扑、空间组织模式及外部环境调控的系统性耦合。群体行为并非局部反应的线性叠加，而是反应动力学、物质输运、空间连接与环境输入在多尺度上非线性相互作用的结果[106]。在反应网络层面，正负反馈回路及其耦合构成动态行为的通用语法，通过自催化、酶促级联及超分子组装等机制，已在区室化环境中重构出信号放大、自适应稳态、双稳态记忆及自主振荡等功能基元[109]。这些基元的动力学表征高度依赖群体间信息交互模式并受环境边界条件调制。自由扩散群体经共享液相实现各向同性化学耦合，支持全局同步响应与环境适应，但其作用范围和响应延迟受到信号生成、扩散及消耗的共同限制。固定结构提供可设计的邻接关系。当空间组织、界面选择性与节点反应相匹配时，可支持选择性的近邻交换，并建立具有明确上下游关系的信号传递与处理网络[61]。在环境互作层面，开放环境已由被动背景转变为主动控制维度，化学梯度与物理场不仅提供时空输入信号，还可能被群体响应反向重塑，这种双向耦合机制使连续外部刺激转化为离散状态分布或定向运动，为非平衡态时空自组织开辟了新路径[99]。因此人工细胞群体动力学编程实质上是在化学反应网络、空间拓扑结构与开放环境边界三者间探寻匹配的动态参数空间，唯有实现分子反应时间尺度、信号传递空间范围及环境反馈强度的跨尺度协同，方能稳定涌现预期类生命行为。

尽管现有研究已证实多种动态行为的可行性，构建具备鲁棒性、可扩展性与自适应特征的人工细胞群体仍面临关键瓶颈。首先需建立可预测的逆向设计理论以替代经验试错，针对当前正向重构为主且缺乏由目标动力学反推网络结构方法的现状，应发展融合化学反应动力学、传质过程与随机效应的多尺度计算模型，建立拓扑、参数与物理边界的量化映射及逆向设计算法，明确不同行为的参数空间与稳定性边界[110-112]。考虑到相近的群体平均输出可能对应不同的个体动态，因此逆向设计还需结合个体轨迹、响应分布及其时空关联约束模型[26, 48]。进一步通过输入或耦合条件的扰动检验模型预测，筛选在随机波动和个体差异下仍能保持目标功能的网络结构与参数组合。其次需构建动态可重构网络以突破静态预设连接的局限，通过开发响应型界面材料与门控机制，使人工细胞间的黏附、通道通透性及空间位置随内部状态或外部指令发生可逆变化，实现结构即功能的动态演化，使网络拓扑成为信息处理变量而非固定支架[113-114]。最后需在开放环境中建立闭环共生与持续能量耗散机制，改变目前单向触发或简单负反馈的调控模式，构建人工细胞与环境间的深度闭环，使其通过集体代谢主动维持环境非平衡态，推动人工细胞群体从受控演示迈向自适应响应[106, 115]。

参 考 文 献

[1] FLEMMING H C, WINGENDER J, SZEWZYK U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(9): 563-575. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.94.

[2] BASSLER B L, LOSICK R. Bacterially speaking[J]. Cell, 2006, 125(2): 237-246. DOI:10.1016/j.cell.2006.04.001.

[3] BELARDI B, SON S, FELCE J H, et al. Cell–cell interfaces as specialized compartments directing cell function[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21(12): 750-764. DOI: 10.1038/s41580-020-00298-7.

[4] GREGOR T, FUJIMOTO K, MASAKI N, et al. The onset of collective behavior in social amoebae[J]. Science, 2010, 328 (5981): 1021-1025. DOI:10.1126/science.1183415.

[5] BRISCOE J, SMALL S. Morphogen rules: design principles of gradient-mediated embryo patterning[J]. Development, 2015,

142(23): 3996-4009. DOI:10.1242/dev.129452.

[6] PANDE S, SHITUT S, FREUND L, et al. Metabolic cross-feeding via intercellular nanotubes among bacteria[J]. Nature Communications, 2015, 6: 6238. DOI:10.1038/ncomms7238.

[7] FRIEDL P, GILMOUR D. Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2009, 10(7): 445-457. DOI: 10.1038/nrm2720.

[8] KHOLODENKO B N. Cell-signalling dynamics in time and space[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2006, 7(3): 165-176. DOI:10.1038/nrm1838.

[9] ALON U. Network motifs: theory and experimental approaches [J]. Nature Reviews Genetics, 2007, 8(6): 450-461. DOI: 10.1038/nrg2102.

[10] THURLEY K, WU L F, ALTSCHULER S J. Modeling cell-to-cell communication networks using response-time distributions [J]. Cell Systems, 2018, 6(3): 355-367. e5. DOI: 10.1016/j.cels.2018.01.016.

[11] SCHWILLE P. Bottom-up synthetic biology: engineering in a tinkerer's world[J]. Science, 2011, 333(6047): 1252-1254. DOI: 10.1126/science.1211701.

[12] WALDE P, COSENTINO K, ENGEL H, et al. Giant vesicles: preparations and applications[J]. ChemBioChem, 2010, 11(7): 848-865. DOI:10.1002/cbic.201000010.

[13] MONCK C, ELANI Y, CERONI F. Genetically programmed synthetic cells for thermo-responsive protein synthesis and cargo release[J]. Nature Chemical Biology, 2024, 20: 1380-1386. DOI:10.1038/s41589-024-01673-7.

[14] KAMAT N P, KATZ J S, HAMMER D A. Engineering polymersome protocells[J]. Journal of Physical Chemistry Letters, 2011, 2(13): 1612-1623. DOI:10.1021/jz200640x.

[15] BELLUATI A, JIMAJA S, CHADWICK R J, et al. Artificial cell synthesis using biocatalytic polymerization-induced self-assembly[J]. Nature Chemistry, 2024, 16(4): 564-574. DOI: 10.1038/s41557-023-01391-y.

[16] LI M, HUANG X, MANN S. Spontaneous growth and division in self-reproducing inorganic colloidosomes[J]. Small, 2014, 10 (16): 3291-3298. DOI:10.1002/smll.201400639.

[17] 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. DOI:10.1038/ncomms3239.

[18] YIN C Y, YU X R, WU B H, et al. Spontaneous emergence of lipid vesicles in a coacervate-based compartmentalized system [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2025, 64(5): e202414372. DOI:10.1002/anie.202414372.

[19] LI J C, YANG C, ZHANG L Z, et al. Phase separation of DNA-encoded artificial cells boosts signal amplification for biosensing[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2023, 62(39): e202306691. DOI:10.1002/anie.202306691.

[20] GENOT A J, BACCOUCHE A, SIESKIND R, et al. High-resolution mapping of bifurcations in nonlinear biochemical circuits[J]. Nature Chemistry, 2016, 8(8): 760-767. DOI: 10.1038/nchem.2544.

[21] LI A Z T, LIWANG A, SUBRAMANIAM A B. Reconstitution of circadian clock in synthetic cells reveals principles of timekeeping[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 6686. DOI:10.1038/s41467-025-61844-5.

[22] 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. DOI:10.1021/acs.accounts.6b00512.

[23] ROSSI F, RISTORI S, ABOU-HASSAN A. Multiscale approach for tuning communication among chemical oscillators confined in biomimetic microcompartments[J]. Accounts of Chemical Research, 2024, 57(18): 2607-2619. DOI:10.1021/acs.accounts.4c00232.

[24] MUKWAYA V, MANN S, DOU H. Chemical communication at the synthetic cell/living cell interface[J]. Communications Chemistry, 2021, 4(1): 161. DOI: 10.1038/s42004-021-00597-w.

[25] BUDDINGH' B C, ELZINGA J, VAN HEST J C M. Intercellular communication between artificial cells by allosteric amplification of a molecular signal[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 1652. DOI: 10.1038/s41467-020-15482-8.

[26] RICOUVIER J, MOSTOV P, SHABTAI O, et al. Large-scale-integration and collective oscillations of 2D artificial cells[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 10202. DOI: 10.1038/s41467-024-54098-0.

[27] LI S B, ZHAO Y M, WU S Q, et al. Regulation of species metabolism in synthetic community systems by environmental pH oscillations[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 7507. DOI:10.1038/s41467-023-43398-6.

[28] HIGASHI S L, ZHENG Y J, CHAKRABORTY T, et al. Adaptive metal ion transport and metalloregulation-driven differentiation in pluripotent synthetic cells[J]. Nature Chemistry, 2025, 17: 54-65. DOI: 10.1038/s41557-024-01682-y.

[29] DUPIN A, SIMMEL F C. Signalling and differentiation in emulsion-based multi-compartmentalized in vitro gene circuits [J]. Nature Chemistry, 2019, 11(1): 32-39. DOI: 10.1038/s41557-018-0174-9.

[30] TIAN L F, LI M, PATIL A J, et al. Artificial morphogen-mediated differentiation in synthetic protocells[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 3321. DOI: 10.1038/s41467-019-11316-4.

[31] WU S Q, JI W, LI M, et al. Spatially coded transformations in

gradient-dependent protocell morphogenesis[J]. ChemSystemsChem, 2025, 7(1): e202400064. DOI: 10.1002/syst.202400064.

[32] PESCHKE P, KUMAR B V V S P, WALTHER T, et al. Autonomous oscillatory movement of sensory protocells in stratified chemical media[J]. Chem, 2024, 10(2): 600-614. DOI:10.1016/j.chempr.2023.10.002.

[33] GAO N, LI M, TIAN L F, et al. Chemical-mediated translocation in protocell-based microactuators[J]. Nature Chemistry, 2021, 13(9): 868-879. DOI: 10.1038/s41557-021-00728-9.

[34] TYSON J J, NOVÁK B. Functional motifs in biochemical reaction networks[J]. Annual Review of Physical Chemistry, 2010, 61: 219-240. DOI: 10.1146/annurev.physchem.012809.103457.

[35] KREHAN J, LI C R, MASUKAWA M, et al. Homeostatic artificial cells enable self-protection in prototissue spheroids [J]. Chem, 2025, 11(6): 102409. DOI: 10.1016/j.chempr.2024.102409.

[36] JOESAAR A, YANG S, BÖGELS B, et al. DNA-based communication in populations of synthetic protocells[J]. Nature Nanotechnology, 2019, 14(4): 369-378. DOI: 10.1038/s41565-019-0399-9.

[37] VAN SLUIJS B, MAAS R J M, VAN DER LINDEN A J, et al. A microfluidic optimal experimental design platform for forward design of cell-free genetic networks[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3626. DOI: 10.1038/s41467-022-31306-3.

[38] BRANDMAN O, MEYER T. Feedback loops shape cellular signals in space and time[J]. Science, 2008, 322(5900): 390-395. DOI:10.1126/science.1160617.

[39] PURVIS J E, LAHAV G. Encoding and decoding cellular information through signaling dynamics[J]. Cell, 2013, 152(5): 945-956. DOI:10.1016/j.cell.2013.02.005.

[40] HANOPOLSKYI A I, SMALIAK V A, NOVICHKOV A I, et al. Autocatalysis: kinetics, mechanisms and design[J]. ChemSystemsChem, 2021, 3(1): e2000026. DOI: 10.1002/syst.202000026.

[41] ZAMBRANO A, FRACASSO G, GAO M F, et al. Programmable synthetic cell networks regulated by tuneable reaction rates[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3885. DOI:10.1038/s41467-022-31471-5.

[42] EL-SAMAD H. Biological feedback control—respect the loops [J]. Cell Systems, 2021, 12(6): 477-487. DOI: 10.1016/j.cels.2021.05.004.

[43] MODI N, CHEN S W, ADJEI I N A, et al. Designing negative feedback loops in enzymatic coacervate droplets[J]. Chemical Science, 2023, 14(18): 4735-4744. DOI:10.1039/d2sc03838b.

[44] ZHANG Z H, HOWLETT M G, SILVESTER E, et al. A chemical reaction network drives complex population dynamics in oscillating self-reproducing vesicles[J]. Journal of the American Chemical Society, 2024, 146(27): 18262-18269. DOI:10.1021/jacs.4c00860.

[45] GOLDBETER A. Dissipative structures in biological systems: bistability, oscillations, spatial patterns and waves[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2018, 376 (2124): 20170376. DOI:10.1098/rsta.2017.0376.

[46] SUBSOONTORN P, KIM J, WINFREE E. Ensemble Bayesian analysis of bistability in a synthetic transcriptional switch[J]. ACS Synthetic Biology, 2012, 1(8): 299-316. DOI: 10.1021/sb300018h.

[47] PADIRAC A, FUJII T, RONDELEZ Y. Bottom-up construction of in vitro switchable memories[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(47): E3212-E3220. DOI: 10.1073/pnas.1212069109.

[48] GREISS F, DAUBE S S, NOIREAUX V, et al. From deterministic to fuzzy decision-making in artificial cells[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 5648. DOI: 10.1038/s41467-020-19395-4.

[49] NOVÁK B, TYSON J J. Design principles of biochemical oscillators[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2008, 9 (12): 981-991. DOI:10.1038/nrm2530.

[50] SRINIVAS N, PARKIN J, SEELIG G, et al. Enzyme-free nucleic acid dynamical systems[J]. Science, 2017, 358(6369): eaal2052. DOI:10.1126/science.aal2052.

[51] SEMENOV S N, WONG A S Y, VAN DER MADE R M, et al. Rational design of functional and tunable oscillating enzymatic networks[J]. Nature Chemistry, 2015, 7(2): 160-165. DOI: 10.1038/nchem.2142.

[52] DEV D, WAGNER N, PRAMANIK B, et al. A peptide-based oscillator[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(48): 26279-26286. DOI:10.1021/jacs.3c09377.

[53] SEMENOV S N, KRAFT L J, AINLA A, et al. Autocatalytic, bistable, oscillatory networks of biologically relevant organic reactions[J]. Nature, 2016, 537(7622): 656-660. DOI: 10.1038/nature19776.

[54] WEITZ M, KIM J, KAPSNER K, et al. Diversity in the dynamical behaviour of a compartmentalized programmable biochemical oscillator[J]. Nature Chemistry, 2014, 6(4): 295-302. DOI:10.1038/nchem.1869.

[55] LIU K, BLOKHUIS A W P, DIJT S J, et al. Molecular-scale dissipative chemistry drives the formation of nanoscale assemblies and their macroscale transport[J]. Nature Chemistry, 2025, 17(1): 124-131. DOI: 10.1038/s41557-024-01665-z.

[56] WANG D Y, ZHOU L Y, ZHANG X K, et al. Supramolecular

switching of liquid-liquid phase separation for orchestrating enzyme kinetics[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2025, 64(14): e202422601. DOI:10.1002/anie.202422601.

[57] HOWLETT M G, ENGWERDA A H J, SCANES R J H, et al. An autonomously oscillating supramolecular self-replicator[J]. Nature Chemistry, 2022, 14(7): 805-810. DOI:10.1038/s41557-022-00949-6.

[58] SMOKERS I B A, VISSER B S, SLOOTBEEK A D, et al. How droplets can accelerate reactions—coacervate protocells as catalytic microcompartments[J]. Accounts of Chemical Research, 2024, 57(14): 1885-1895. DOI: 10.1021/acs.accounts.4c00114.

[59] GONZALES D T, YANDRAPALLI N, ROBINSON T, et al. Cell-free gene expression dynamics in synthetic cell populations[J]. ACS Synthetic Biology, 2022, 11(1): 205-215. DOI:10.1021/acssynbio.1c00376.

[60] KAROUI H, PATWAL P S, PAVAN KUMAR B V V S, et al. Chemical communication in artificial cells: basic concepts, design and challenges[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2022, 9: 880525. DOI:10.3389/fmolb.2022.880525.

[61] MOGHIMIANAVVAL H, NEWELL C, PARVIZIAN P, et al. Strategies and applications of synthetic cell communication[J]. Nature Chemical Biology, 2025, 21(9): 1317-1329. DOI: 10.1038/s41589-025-02002-2.

[62] TSENG Y C, SONG J Q, ZHANG J H, et al. Chemomechanical communication between liposomes based on enzyme cascades[J]. Journal of the American Chemical Society, 2024, 146(23): 16097-16104. DOI: 10.1021/jacs.4c03415.

[63] JI B T, PAN H T, QIAN Z G, et al. Programming biological communication between distinct membraneless compartments [J]. Nature Chemical Biology, 2025, 21(7): 1110-1117. DOI: 10.1038/s41589-025-01840-4.

[64] RIFAIE-GRAHAM O, YEOW J, NAJER A, et al. Photoswitchable gating of non-equilibrium enzymatic feedback in chemically communicating polymersome nanoreactors[J]. Nature Chemistry, 2023, 15(1): 110-118. DOI:10.1038/s41557-022-01062-4.

[65] NIEDERHOLTMEYER H, CHAGGAN C, DEVARAJ N K. Communication and quorum sensing in non-living mimics of eukaryotic cells[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 5027. DOI:10.1038/s41467-018-07473-7.

[66] ALON U, SURETTE M G, BARKAI N, et al. Robustness in bacterial chemotaxis[J]. Nature, 1999, 397(6715): 168-171. DOI:10.1038/16483.

[67] BALESTRI A, HUANG X, LÖRTSCHER E, et al. Differential compartmentalization of enzymatic reactions for lactate signaling across protocells[J]. Advanced Functional Materials, 2025, 35(50): e04939. DOI:10.1002/adfm.202504939.

[68] AUFINGER L, BRENNER J, SIMMEL F C. Complex dynamics in a synchronized cell-free genetic clock[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 2852. DOI: 10.1038/s41467-022-30478-2.

[69] TAYAR A M, KARZBRUN E, NOIREAUX V, et al. Synchrony and pattern formation of coupled genetic oscillators on a chip of artificial cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(44): 11609-11614. DOI:10.1073/pnas.1710620114.

[70] YANG S, JOESAAR A, BÖGELS B W A, et al. Protocellular CRISPR/Cas-based diffusive communication using transcriptional RNA signaling[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2022, 61(26): e202202436. DOI:10.1002/anie.202202436.

[71] DE LUIS B, LLOPIS-LORENTE A, SANCENÓN F, et al. Engineering chemical communication between micro/nanosystems[J]. Chemical Society Reviews, 2021, 50(16): 8829-8856. DOI:10.1039/d0cs01048k.

[72] LIU Z T, LIU L, HUANG R, et al. Engineering protocell networks for prototissue development[J]. Advanced Healthcare Materials, 2025, 14(31): e2500376. DOI: 10.1002/adhm.202500376.

[73] QI C, MA X D, ZHONG J F, et al. Facile and programmable capillary-induced assembly of prototissues via hanging drop arrays[J]. ACS Nano, 2023, 17(17): 16787-16797. DOI: 10.1021/acsnano.3c03516.

[74] GAO R, YU X R, KUMAR B V V S P, et al. Hierarchical structuration in protocellular system[J]. Small Methods, 2023, 7 (12): e2300422. DOI:10.1002/smtd.202300422.

[75] MOGHIMIANAVVAL H, LOI K J, HWANG S W, et al. Light-based juxtacrine signaling between synthetic cells[J]. Small Science, 2025, 5(1): 2400401. DOI:10.1002/smsc.202400401.

[76] MISHRA A, TAYLOR H, PATIL A J, et al. Dynamic co-clustering and self-sorting in interactive protocell populations [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2025, 64(7): e202420209. DOI:10.1002/anie.202420209.

[77] WANG X L, QIAO X, YANG H Y, et al. Hierarchical assembly of proteinosomes and coacervates communities into 3D protocellular networks[J]. Small, 2025, 21(42): e07338. DOI:10.1002/smll.202507338.

[78] MU W J, JIA L Y, ZHOU M S, et al. Superstructural ordering in self-sorting coacervate-based protocell networks[J]. Nature Chemistry, 2024, 16(2): 158-167. DOI: 10.1038/s41557-023-01356-1.

[79] 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(1): 11549. DOI:10.1038/s41467-025-66621-y.

[80] LLOPIS-LORENTE A, SHAO J X, VENTURA J, et al.

Spatiotemporal communication in artificial cell consortia for dynamic control of DNA nanostructures[J]. ACS Central Science, 2024, 10(8): 1619-1628. DOI: 10.1021/acscentsci.4c00702.

[81] MISHRA A, PATIL A J, MANN S. Biocatalytic programming of protocell-embodied logic gates and circuits[J]. Chem, 2025, 11(5): 102379. DOI:10.1016/j.chempr.2024.11.017.

[82] VENTURA J, LLOPIS-LORENTE A, ABDELMOHSEN L K E A, et al. Models of chemical communication for micro/nanoparticles[J]. Accounts of Chemical Research, 2024, 57(6): 815-830. DOI:10.1021/acs.accounts.3c00619.

[83] TAYAR A M, KARZBRUN E, NOIREAUX V, et al. Propagating gene expression fronts in a one-dimensional coupled system of artificial cells[J]. Nature Physics, 2015, 11(12): 1037-1041. DOI:10.1038/nphys3469.

[84] LEHR F X, BANLAKI I, BUMÜLLER E, et al. RNA-based communication in heterogeneous populations of cell mimics [J]. ACS Synthetic Biology, 2026, 15(2): 574-585. DOI: 10.1021/acssynbio.5c00657.

[85] LIU S Y, ZHANG Y W, HE X X, et al. Signal processing and generation of bioactive nitric oxide in a model prototissue[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 5254. DOI: 10.1038/s41467-022-32941-6.

[86] HOOSHANGI S, THIBERGE S, WEISS R. Ultrasensitivity and noise propagation in a synthetic transcriptional cascade[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(10): 3581-3586. DOI: 10.1073/pnas.0408507102.

[87] HEIDARI A, SENTÜRK O I, YANG S, et al. Orthogonal light-dependent membrane adhesion induces social self-sorting and member-specific DNA communication in synthetic cell communities[J]. Small, 2023, 19(13): e2206474. DOI:10.1002/smll.202206474.

[88] BOLOGNESI G, FRIDDIN M S, SALEHI-REYHANI A, et al. Sculpting and fusing biomimetic vesicle networks using optical tweezers[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 1882. DOI: 10.1038/s41467-018-04282-w.

[89] LI Q C, LI S B, ZHANG X X, et al. Programmed magnetic manipulation of vesicles into spatially coded prototissue architectures arrays[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 232. DOI:10.1038/s41467-019-14141-x.

[90] LI L X, LIU S, ZHU C D, et al. DNA-based signal circuit for self-regulated bidirectional communication in protocell-living cell communities[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2025, 64(24): e202503903. DOI: 10.1002/anie.202503903.

[91] SAMANTA A, HÖRNER M, LIU W, et al. Signal-processing and adaptive prototissue formation in metabolic DNA protocells[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3968. DOI: 10.1038/s41467-022-31632-6.

[92] SAMANTA A, BARANDA PELLEJERO L, MASUKAWA M, et al. DNA-empowered synthetic cells as minimalistic life forms[J]. Nature Reviews Chemistry, 2024, 8(6): 454-470. DOI:10.1038/s41570-024-00606-1.

[93] CHANG M Y, ARIYAMA H, HUCK W T S, et al. Division in synthetic cells[J]. Chemical Society Reviews, 2023, 52(10): 3307-3325. DOI:10.1039/d2cs00985d.

[94] JIANG W T, WU Z Y, GAO Z, et al. Artificial cells: past, present and future[J]. ACS Nano, 2022, 16(10): 15705-15733. DOI:10.1021/acsnano.2c06104.

[95] DUPIN A, AUFINGER L, STYAZHKIN I, et al. Synthetic cell-based materials extract positional information from morphogen gradients[J]. Science Advances, 2022, 8(14): eabl9228. DOI: 10.1126/sciadv.abl9228.

[96] DINDO M, BEVILACQUA A, SOLIGO G, et al. Chemotactic interactions drive migration of membraneless active droplets [J]. Journal of the American Chemical Society, 2024, 146(23): 15965-15976. DOI:10.1021/jacs.4c02823.

[97] WU S Q, MYRGORODSKA I, LI M, et al. Protocell survival networks in spatially modulated chemical gradients[J]. Journal of the American Chemical Society, 2025, 147(49): 44804-44816. DOI:10.1021/jacs.5c11734.

[98] ARMENDAREZ N X, MOHAMED A S, HASAN M S, et al. Neuromorphic tissues: Soft biomolecular networks for brain-inspired temporal computing[J]. Science Advances, 2026, 12(30): eaed0971. DOI:10.1126/sciadv.aed0971.

[99] SMITH J M, CHOWDHRY R, BOOTH M J. Controlling synthetic cell-cell communication[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2022, 8: 809945. DOI: 10.3389/fmolb.2021.809945.

[100] YIN Y D, NIU L, ZHU X C, et al. Non-equilibrium behaviour in coacervate-based protocells under electric-field-induced excitation[J]. Nature Communications, 2016, 7: 10658. DOI: 10.1038/ncomms10658.

[101] TIAN J Q, CHANG M Y, CHEN C, et al. Interfacial energy-mediated bulk transport across artificial cell membranes[J]. Nature Chemical Engineering, 2024, 1(7): 450-461. DOI: 10.1038/s44286-024-00088-4.

[102] SUZUKI M, KAMIYA K. Synthetic cells on demand: from molecular stimuli to cellular functions[J]. ChemSystemsChem, 2026, 8(2): e00071. DOI:10.1002/syst.202500071.

[103] ALLEN M E, FRANK S, LOUIS M, et al. Let there be light! Light as an engine and regulator in synthetic cells[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2026, 65(24): e4174230. DOI:10.1002/anie.4174230.

[104] 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. DOI:10.1038/s41589-023-01374-7.

[105] GOBBO P, PATIL A J, LI M, et al. Programmed assembly of synthetic protocells into thermoresponsive prototissues[J]. Nature Materials, 2018, 17(12): 1145-1153. DOI: 10.1038/s41563-018-0183-5.

[106] WANG X J, WU S Q, TANG T Y D, et al. Engineering strategies for sustainable synthetic cells[J]. Trends in Chemistry, 2022, 4(12): 1106-1120. DOI: 10.1016/j.trechm.2022.09.011.

[107] TAYLOR H, GAO N, MANN S. Chemical communication and protocell-matrix dynamics in segregated colloidosome microcolonies[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2023, 62(24): e202300932. DOI:10.1002/anie.202300932.

[108] LIN A J, SIHORWALA A Z, BELARDI B. Engineering tissue-scale properties with synthetic cells: forging one from many[J]. ACS Synthetic Biology, 2023, 12(7): 1889-1907. DOI:10.1021/acssynbio.3c00061.

[109] 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. DOI: 10.1021/acs.chemrev.3c00681.

[110] LEURS Y H A, VAN DEN HOUT W, GARDIN A, et al. Automated navigation of condensate phase behavior with active machine learning[J]. Nature Communications, 2025, 16 (1): 9598. DOI:10.1038/s41467-025-64617-2.

[111] KOHYAMA S, FROHN B P, BABL L, et al. Machine learning-aided design and screening of an emergent protein function in synthetic cells[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 2010. DOI:10.1038/s41467-024-46203-0.

[112] 孙智, 杨宁, 娄春波, 等. 功能拓扑的理性设计及其在合成生物学中的应用[J]. 合成生物学, 2023, 4(3): 444-463.
Sun Z, Yang N, Lou C B, et al. Rational design for functional topology and its applications in synthetic biology[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(3): 444-463. DOI: 10.12211/2096-8280.2023-003.

[113] DI IORIO D, HEIDARI A, WEGNER S V. Design rules for adhesion-driven synthetic cell motility on dynamic membranes [J]. Chemical Science, 2025, 16(36): 16638-16644. DOI: 10.1039/d5sc05324b.

[114] FAN S S, WANG S, DING L J, et al. Morphology remodelling and membrane channel formation in synthetic cells via reconfigurable DNA nanorafts[J]. Nature Materials, 2025, 24 (2): 278-286. DOI:10.1038/s41563-024-02075-9.

[115] BAILONI E, PARTIPILO M, COENRADIJ J, et al. Minimal out-of-equilibrium metabolism for synthetic cells: a membrane perspective[J]. ACS Synthetic Biology, 2023, 12(4): 922-946. DOI:10.1021/acssynbio.3c00062.



通讯作者：田良飞（1983—），男，研究员，博士，博士生导师。研究方向为多尺度仿生体系。
E-mail：liangfei. tian@zju. edu. cn



第一作者：吴舒淇（1997—），女，博士。研究方向为多尺度仿生体系。
E-mail：12215005@zju. edu. cn

作者贡献声明：

田良飞：确定综述主题、框架、切入角度；吴舒淇、田良飞：文献调研、起草论文、修订论文、审核论文；

利益冲突：

没有利益冲突。