



人工细胞刺激响应行为的研究进展

王一竹, 肖睿琦, 刘红云*

北京师范大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 北京100875

*通讯作者, E-mail: liuhongyun@bnu.edu.cn

收稿日期: 2021-12-31; 接受日期: 2022-03-11; 网络版发表日期: 2022-03-17

北京市自然科学基金(2182027)资助项目

摘要 人工细胞是具有类细胞特征的人造生命体系, 可以用于模拟真实细胞的功能和结构, 有助于深入理解生命体内细胞的运行机制. 细胞能够通过感知外部环境的信号刺激而产生相应的响应性行为, 进而进行与生命活动密切相关的各种反应. 通过研究人工细胞的刺激响应行为实现对模拟细胞功能的调控, 对探索 and 开发真实细胞中的反应具有重要的理论意义, 并在生物传感、疾病诊断、药物递送等方面具有重要的潜在应用价值, 是目前的研究热点之一. 本文总结了近年来人工细胞刺激响应行为的研究进展. 主要包括刺激响应性人工细胞的构建以及刺激响应行为在调节酶促反应、物质运输、人工细胞间通信以及人工细胞粘附等功能方面的研究, 并对其发展方向进行了展望.

关键词 人工细胞, 刺激响应, 细胞行为调控

1 引言

细胞是生命体的基本单位, 是绝大多数已知生物的基本结构和功能单元. 活细胞具有高度的动态性和结构复杂性, 能够整合一系列时空有序的化学反应和生理过程, 并且与环境动态交换能量、信息和生物分子^[1]. 尽管人们已经对多种细胞的功能有所了解, 但由于自然细胞固有的复杂性和脆弱性, 完整地阐明某单一成分的结构和功能或某一生化途径仍然具有极大的挑战. 因此, 为了更深层次地理解细胞的作用机制, 构建人工细胞模拟和研究生物细胞的结构、功能以及行为, 在生命起源研究、合成生物学以及生物医学等领域, 具有重要的理论意义和实际应用价值^[1~3].

人工细胞具有细胞样结构并表现出“活”细胞的一

些关键功能, 如进化、自我繁殖和代谢等. 广义的人工细胞也可称为细胞模拟物(cell mimics), 包括各种类型的合成细胞, 对结构没有限制, 例如具有生命起源研究中最初假定细胞样结构的原始细胞(protocells)就是典型的人工细胞^[4,5]. 这些细胞模拟物可以看作是简单的分隔系统, 用来模拟生物细胞的基本特征, 如为细胞内部反应提供环境的区室化结构^[6]、细胞的分裂^[7]、细胞繁殖^[8]、细胞生长^[9]、细胞融合^[10]等, 也可用于研究某种活细胞的具体功能. Kyoung等人^[11]在由脂材料构筑的人工细胞膜表面插入蛋白质, 成功模拟了 Ca^{2+} 触发的神经细胞间的融合功能, 初步探究了突触小泡和突触前膜之间的蛋白质作用机理. Qiao等人^[12]由凝聚体和蛋白质囊泡构筑两种原始细胞群, 对人工细胞的群体行为进行研究, 探索了人工细胞的捕食

引用格式: Wang Y, Xiao R, Liu H. Research progress in stimulus-responsive behaviors of artificial cells. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 814–825, doi: 10.1360/SSC-2021-0277

行为。

为了在动态环境中生存, 细胞必须不断地感知和响应其周围环境的微小变化^[7], 使自身适应环境, 从而进行代谢、信号传递、能量交换等生命过程。开发具有刺激响应性的人工细胞并研究细胞动态调控的作用机制, 有助于深入研究细胞在适应环境过程中的生理现象与作用机理, 为理解和探索生命活动的本质提供新的平台。深入研究人工细胞对外部刺激(物理信号如光、温度等; 化合物浓度如pH值和生物大分子如核酸、蛋白质等)产生的类似于生物信号反应模式的刺激响应性行为, 将为药物和疫苗的智能化递送、生物医学成像和用于疾病诊断的智能传感器的制备等技术开发提供重要理论依据^[1,13,14]。

近年来, Xu等人^[6]从仿生材料的角度综述了人工细胞的构建及应用策略; Buddingh'等人^[1]报道了人工细胞在模拟生物结构、功能与在适应环境方面的最新进展。本文重点介绍了刺激响应性人工细胞构建方式, 并综述了人工细胞的刺激响应行为在调节酶促反应、物质运输、人工细胞间通信以及人工细胞粘附等多方面的研究现状(图1), 并对其发展方向进行了展望。

2 刺激响应性人工细胞的构建

人工细胞的构建策略一般分为“自上而下”和“自下而上”两种方式。“自上而下”的策略旨在降低生物体分子水平上的细胞复杂性, 将细胞简化到最小功能单元, 即拥有最少数量的基因以维持最基本的生命功能^[15]。“自下而上”的策略则更具挑战性, 通过组装非生物分子构建人工细胞, 进行功能或结构上的模拟, 架起非生物与生物世界的桥梁^[16]。本文主要介绍“自下而上”的人工细胞的构建。

2.1 人工细胞的构建

仿生材料是构建人工细胞的物质基础。常用的人工细胞仿生材料有脂质体(liposomes)、凝聚体(coacervates)、聚合物囊泡(polymersomes)、蛋白质囊泡(proteinosomes)、胶体囊泡(colloidosomes)等(图1)。

脂质体是由磷脂分子自发组装形成的水性囊腔, 能够包裹多种酶及底物、核酸和小分子等。可以通过温和水化、电合成、乳液转移、双乳液模板、微流控喷射、挤压法等多种方法制备脂质体^[17]。由于磷脂是

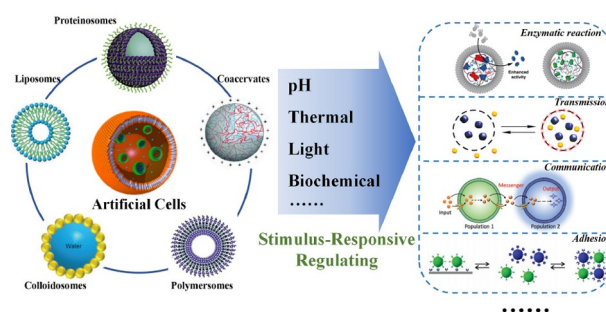


图1 人工细胞的构建及刺激响应行为的调控 (网络版彩图)

Figure 1 Fabrication of artificial cells and regulation of stimulus-responsive behaviors (color online).

活细胞膜的固有成分, 因此脂质体具有生物相容性好的优点, 可以用于模拟细胞融合、细胞分裂等功能^[17]。但仅有磷脂分子构建的脂质体膜, 通常情况下结构简单且致密, 不具有可调控的通透性, 往往需要通过插入通道蛋白或DNA纳米孔实现控制物质进出的功能^[18]。Boxer团队^[10]将互补DNA链锚定在两个脂质体的膜上, 利用DNA链的杂交, 促进两个脂质体的融合, 建立了模拟细胞融合的新模型。

凝聚体是由带相反电荷的聚离子之间的静电作用而凝聚形成的无膜体系^[19-21], 是原始细胞的基本形式。凝聚体与真实细胞的相似性较低, 稳定性较差。但与脂质体相比, 凝聚体具有更好的动态性和通透性, 并且能够自发富集部分生命物质。此外, 凝聚体的制备十分简便, 采用微流控方法或原位合成法即可, 因此基于凝聚体的人造细胞模型受到了广泛的关注^[22]。Booth等人^[23]在囊泡内提前包封带正电的聚二烯丙基二甲基氯化铵(PDDA), 向其注入带负电的三磷酸腺苷(ATP)溶液, 即可通过静电作用原位合成具有原始细胞模型的凝聚体。

聚合物囊泡是由两亲共聚物自组装制备的共聚囊泡, 具有与脂质体类似的两亲性, 但是稳定性优于脂质体, 化学用途更广泛^[18]。通常可采用可逆加成-断裂链转移聚合(RAFT)^[24]、表面引发活性自由基聚合(SI-LRP)^[25]等方法制备聚合物囊泡。除了可以在表面插入膜蛋白以调节物质进出, 还可以通过设计聚合物囊泡的成分实现其在例如酸碱度、温度、氧化还原或光的触发下的“开关”行为^[26,27]。但聚合物囊泡的生物相容性较低, 合成较为耗时复杂, 限制了其作为仿生命体的应用。

蛋白质囊泡是由天然两亲蛋白质(如脂肪酶)或天然亲水蛋白与疏水性聚合物合成的两亲性蛋白质形成的^[28]。最早, Mann团队^[28]在油水相界面上通过自组方法成功制备了两亲性蛋白质-聚合物共轭物, 并提出了蛋白质囊泡的概念。首先将氨基化牛血清白蛋白(BSA-NH₂)与聚*N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)的混合水溶液与油相混合, 然后经乳化过程形成Pickering乳液, 再在油水相界面上采用交联和去除表面油层的操作产生微型隔室, 最后形成仿生原始细胞结构(图2)。此外, 也可以通过蛋白质在固体球形模板上逐层(LbL)沉积, 然后再进行交联和去核获得蛋白质囊泡^[29]。蛋白质囊泡的显著特点在于其模拟的细胞膜是由蛋白质组分富集而成, 因此可以采用功能化蛋白构建蛋白质囊泡, 获得具有目标功能的人工细胞。Charan等人^[30]用跨膜蛋白通道作为物质进出的“门”, 并将具有刺激响应性的共轭聚合物接枝到跨膜蛋白上, 制备了具有通透性可调节的蛋白质囊泡。

胶体囊泡是指由胶体粒子为结构基元构筑成的微胶囊, 其直径在几十微米以内, 与细胞的直径相似^[6], 是合成细胞的良好模型^[8,31]。胶体囊泡多由无机材料组成, 一般通过胶体粒子在乳液液滴表面自组装形成^[32,33]。常用的无机胶体材料包括二氧化硅纳米粒子、金属(Pd、Au和Pt)纳米粒子和磁性Fe₃O₄纳米粒子等。与上述脂质体、聚合物囊泡、蛋白质囊泡相比, 胶体囊泡不仅可以实现脂质体等软物质对细胞功能的模拟, 其结构也更为稳定。此外, 胶体囊泡的多孔膜结构是由胶体颗粒之间的孔隙形成, 具有选择性通透的显著特征^[34]。Li等人^[8]利用四甲氧基硅烷(TMOS)在油

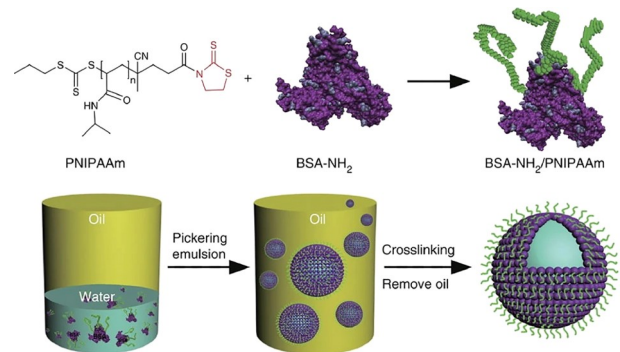


图2 油水相界面自组法制备蛋白质囊泡的流程^[28] (网络版彩图)
Figure 2 General procedure for preparing proteinosomes by the water/oil-interfacial-self-assembly method ^[28] (color online).

水相界面上水解产生甲醇和二氧化硅低聚物的性质, 探索出了一种基于二氧化硅的胶体囊泡诱导自我繁殖的方法。表1中总结对比了上述五种人工细胞的构建材料、制备方法及其优缺点等。

2.2 人工细胞的刺激响应性

具有刺激响应行为的人工细胞往往是由于其组成的仿生材料对外界刺激产生响应。根据外界刺激信号的类型, 具体可分为: 热响应、pH响应、光响应及其他类型的响应等。

2.2.1 热响应

温度是调节人工细胞功能的最常见的刺激信号之一。聚*N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)是一种最为常见的具有接近人体体温的较低临界相变温度(LCST)的

表1 人工细胞构建一览表
Table 1 A list for the construction of artificial cells

分类	构建材料	制备方法	优缺点	参考文献
脂质体 (liposomes)	磷脂分子 如磷脂酰胆碱	温和水化、电合成、乳液转移、 双乳液模板、微流控喷射、挤压 法等	生物相容性良好; 通透性差, 需要额外插入功能性 蛋白等	[17]
凝聚体 (coacervates)	带相反电荷的聚离子 如PDDA与ATP	微流控方法、原位合成法等	良好的动态性、通透性; 与真实细胞 的相似性较低, 稳定性较差	[22]
聚合物囊泡 (polymersomes)	两亲共聚物 如聚丁二烯- <i>b</i> -聚(环氧乙烷)	可逆加成-断裂链转移聚合、表面 引发活性自由基聚合等	稳定性好、化学用途广泛; 生物相容性较低, 合成较为耗时复杂	[18]
蛋白质囊泡 (proteinosomes)	天然/合成两亲性蛋白 如BSA-NH ₂ 与PNIPAAm合成 的两亲性蛋白	油水相界面自组法、逐层沉积 法等	可设计, 可以采用功能化蛋白获得具 有目标功能的人工细胞	[13]
胶体囊泡 (colloidosomes)	无机胶体粒子 如二氧化硅纳米粒子	自组法法等	结构稳定、具有选择性通透性	[34]

温敏性聚合物^[35]. 在低于其LCST(32℃)时, PNIPAAm的酰胺基团与水分子之间形成氢键, 薄膜结构为“溶胀”的亲水状态; 当高于LCST时, PNIPAAm的酰胺基团与水分子之间的氢键断裂, 薄膜结构呈现为“塌缩”的疏水状态, 且这种温度调控的相变转化是可逆的. Gobbo等人^[36]将牛血清白蛋白与聚(*N*-异丙基丙烯酸酰胺共甲基丙烯酸) (PNIPAAm-co-MAA)偶联, 利用PNIPAAm的热响应性, 成功制备了具有LCST为37℃的热响应原始细胞. Deng等人^[37]基于聚尿氨酸(polyU)和精胺组成的凝聚体构建了温度敏感性的凝聚体. 其中, polyU作为温敏性材料, 在温度低于LCST(20℃)时, polyU具有分子内二级结构和碱基堆积相互作用, 可以与精胺形成可溶性配合物, 凝聚体溶解, 其中储存的DNA会释放; 当温度高于LCST时, polyU的原有结构丧失, 转变为无规则的卷曲构象, 可以与精胺组装成为凝聚体, 表现出可逆的凝聚现象(图3).

2.2.2 pH响应

pH是另一种可以触发人工细胞功能改变的刺激信号. 聚甲基丙烯酸-*N,N*-二甲氨基乙酯(PDMAEMA)^[38]、聚赖氨酸(PLys)^[39]等都是常见的具有pH敏感性质的聚合物材料, 常被用作制备pH响应性人工细胞. 以PDMAEMA为例, 当人工细胞的环境pH低于其 pK_a (7.5)时, 聚合物链上的叔氨基发生质子化而带有正电荷, 由于静电作用发生排斥, 聚合物呈现伸展的溶胀状态; 而当环境pH大于其 pK_a 时, PDMAEMA的去质子化使聚合物不带电荷而呈现收缩状态, 从而导致人工细胞的通透性改变. Wen等人^[40]制备了含有PDMAEMA的聚合物囊泡, 当葡萄糖氧化酶催化氧化葡萄糖产生葡萄糖酸导致环境pH值由8.0降至6.5时, 可实现囊泡体积的溶胀.

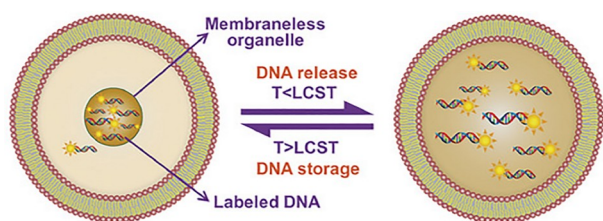


图3 脂质体内凝聚体中标记的DNA分子的热触发释放和储存^[37] (网络版彩图)

Figure 3 Thermally triggered release and storage of labelled DNA molecules in the coacervates within liposomes^[37] (color online).

由聚离子形成的凝聚体一般具有pH响应性. Black等人^[41]采用PLys和聚谷氨酸(PGlu)制备凝聚体. 由于PLys的等电点是10.5, 在中性条件下带正电, 可以与带负电的PGlu在静电作用下形成凝聚体. 当pH下降时, PGlu的羧酸侧链的质子化程度增大, 与PLys的静电作用减弱, 凝聚体发生解离. 该研究所构建的pH刺激响应性的凝聚体可用于负载蛋白质, 在药物递送方面有潜在的应用价值.

2.2.3 光响应

具有光响应的人工细胞可以在不同波长的光照射下, 产生具有时空选择性的光学响应. 通常将光敏感的材料用于构建人工细胞, 例如偶氮苯及其衍生类物质^[42]、细菌视紫红质^[43]、含有邻硝基苄基的嵌段共聚物^[44]等. 偶氮苯在紫外光照射下可以形成亚稳态的顺式偶氮苯, 在蓝光照射下会形成稳态的反式偶氮苯. Mu等人^[19]制备的凝聚体的光敏特性就来自于其中的偶氮苯. 在该原始细胞体系中, 在蓝光照射下偶氮苯与谷氨酸形成凝聚体; 而在紫外光照射下, 由于偶氮苯处于亚稳态, 凝聚体则会解离. Berhanu等人^[43]在脂质体中插入具有捕获光子功能的细菌视紫红质蛋白, 可以利用光能将氢离子转运到细胞外, 从而产生能量梯度, 在ATP合成时发挥重要作用.

2.2.4 其他响应

除以上几种常见的刺激响应类型外, 也有关于氧化还原刺激响应、电场刺激响应的人工细胞的报道. 目前的氧化还原刺激响应的人工细胞主要研究对象是谷胱甘肽(GSH). Zhao等人^[14]将人血清白蛋白(HSA)与PLys混合后, 在二硫苏糖醇(DTT)作用下, 蛋白质分子间的二硫键断裂后重组, 构建了具有氧化还原刺激响应性的原始细胞. 当环境中存在还原性GSH时, 原始细胞破裂并释放出其中包埋的药物, 成为药物递送的良好载体. Niu等人^[45]以DNA和PLys形成的凝聚体液滴为原始细胞模型, 研究了该模型在电场下的动态行为. 在电场诱导下, 凝聚体中的复合物会发生极化, 从而发生吸附、融合以及释放小粒子的行为.

综合所述, 刺激响应性材料是构建具有刺激响应性的人工细胞的前提条件. 因此在探索具有更丰富的刺激响应行为的人工细胞研究中, 可以通过筛选具有优良生物相容性和刺激响应性的智能薄膜材料^[46]并

对各种刺激响应性材料进行功能化设计, 在尽可能简化的前提下, 构建具有多重刺激响应性的人工细胞。

3 人工细胞的刺激响应行为的调节

3.1 调节人工细胞中的酶促反应

生物体内的绝大多数代谢反应都经由酶的催化, 因此生理条件(如pH、温度、渗透压)的细微变化会显著影响酶的催化功能, 进而对细胞器和细胞功能产生影响。目前, 调节人工细胞内的代谢过程大多数为酶促反应^[47,48], 主要分为以下两种调节方式。

3.1.1 调节膜的通透性

外界刺激信号(温度、pH等)可以通过调节人工细胞膜对底物分子的通透性, 控制底物进入人工细胞, 进而调控酶促反应的速率^[26,28,31]。Liu等人^[26]构建了能够时空控制多酶级联反应的功能性人工细胞(图4)。构筑的人工细胞内的人工细胞器具有pH响应性, 在pH为6时, 由于人工细胞器表面质子化后溶胀, 处于开放状态; 在pH为8时, 人工细胞器则处于闭合状态。因此, 可以通过调节溶液中的pH值调节葡萄糖分子能否进入人工细胞器, 进而激活/抑制人工细胞中葡萄糖氧化酶(GOx)与肌红蛋白(Myoglobin)或过氧化氢酶(Cat)的双酶级联反应(图4b)。Li等人^[31]制备了基于二氧化硅水分

散性的胶体囊泡, 并将具有pH响应的共聚物接枝到二氧化硅表面。该人工细胞对底物4-硝基苯基磷酸具有pH依赖的通透性。碱性磷酸酶(ALP)被提前包埋进二氧化硅胶囊内部, 在pH较大时, 无机膜上的高负电荷抑制了双阴离子底物4-硝基苯基磷酸酯(pNPP)向胶体囊泡的转移, 使ALP与底物的反应速率急剧降低。该研究成功构建了一种基于静电门控通透性的具有酶活性的生物无机人工细胞。

3.1.2 限域效应

限域效应可以理解为: 将酶和底物富集到特定区域内, 二者由于空间临近而提高了酶促反应的速率。人工细胞中, 区室化的模拟结构可以将不同种酶定位在膜的特定区域中, 通过调控酶的空间位置来调控酶反应速率^[49]。Mu等人^[19]用蛋白质囊泡包裹凝聚体构建了原始细胞。具有pH敏感的谷氨酸衍生物和光敏的二羧基偶氮苯通过液-液相分离制备成的凝聚体可以通过光照或调节环境pH实现凝聚体的解离和凝聚。该体系所构建的原始细胞可以感知细胞外信号, 在蓝光照射和pH=4.5~7.5范围内, 聚合物发生凝聚, 在此pH范围外和紫外光照射下凝聚体将发生解离。将辣根过氧化物酶(HRP)与非荧光10-乙酰基-3,7-二羟基苯恶嗪(Amplex Red)包封在凝聚体内, 向周围溶液中添加H₂O₂, 引发HRP催化在凝聚体内的Amplex Red发生氧化反应, 并将其转化为荧光产物(Resorufin)。与分散在溶液中的游离酶相比, 由于凝聚体内HRP的积累, 与酶底物Amplex Red的空间临近效应加快了氧化反应速率。而当蛋白质囊泡中的凝聚体暴露于紫外光下时, 凝聚体被分解, 催化反应速率降低。该研究实现了利用光和pH双重刺激来调节凝聚体的凝聚与解离, 成功引入了生物逻辑门并用于生物计算。

Love等人^[21]制备了由脂质体包裹的pH刺激响应凝聚体的人工细胞。凝聚体由聚赖氨酸(PLys)和ATP构成, 其中PLys的pH响应性能够调节凝聚体的凝聚与解离。在pH低于PLys的pK_a时, 质子化后的胺基与ATP由于静电吸引而凝聚; 在pH高于PLys的pK_a时, 胺基去质子化, 凝聚体则发生解离。在凝聚体凝聚时, 底物甲酸盐与辅酶β-NAD⁺以及甲酸脱氢酶进入凝聚体, 使局部区域内的底物和酶浓度增加, 在限域效应的作用下激活酶反应的发生。

调节膜的通透性以改变物质的进出是通过改变底

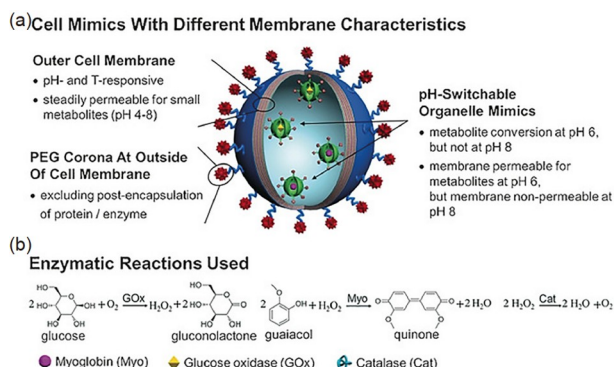


图4 (a) 细胞模拟物配备pH可切换细胞器模拟物和具有温度、pH响应性和聚乙二醇(PEG)表面功能化的仿生细胞膜。(b) 利用葡萄糖氧化酶(GOx)、肌红蛋白(Myoglobin)和过氧化氢酶(Cat)进行代谢模拟的酶级联反应^[26](网络版彩图)

Figure 4 (a) Cell mimics equipped with (i) pH-switchable organelle mimics and (ii) biomimetic cell-membrane possessing temperature (T) and pH responsiveness and PEG surface functionalization. (b) Enzymatic cascade reactions using glucose oxidase (GOx), myoglobin (Myo) and catalase (Cat) for metabolism mimicry^[26] (color online).

物浓度来调节酶促反应的速率, 限域效应则是通过提高底物的有效浓度、引入邻近或定向效应, 甚至是模拟酶活性区域微环境等手段来进一步提高酶促反应速率^[19,21]. 但目前这种方法主要基于凝聚体的凝聚与解离作用.

3.2 调节人工细胞的物质运输行为

物质运输是细胞的基本功能之一, 细胞通过物质运输实现与外界环境间的物质交换, 以维持正常的生命活动. 人工细胞可以通过对刺激信号的调节模拟真实细胞的物质运输功能, 在药物释放及疾病治疗领域有着广泛的应用前景. 人工细胞对物质运输的调控可以通过以下三种方式进行: 调节人工细胞的“胞吐”行为^[50,51]、调节膜的通透性^[52,53], 或是控制触发孔/通道的开关^[54-57].

3.2.1 调节“胞吐”的行为

Chen等人^[50]成功制备了由脂质体构成的具有多室“囊泡中的囊泡”结构的人工胰岛β细胞(AβCs)(图5). 人工细胞外的葡萄糖经大囊泡上的葡萄糖转运体吸收, 经过大囊泡内的GOx转化为葡萄糖酸, 造成大囊泡内环境的pH值降低. 微环境酸性的增高导致小囊泡上外部肽的空间位阻移除, 实现空间去屏蔽, 进而能够与锚定在大囊泡(OLV)内表面的互补肽形成卷曲线圈,

从而将内外囊泡的膜结合在一起. 这种pH触发的融合直接导致负载于小脂质体囊泡(ISV)内的胰岛素发生“胞吐”. 这一简单设计所制备的人工细胞成功实现了pH可控的膜融合机制及“胞吐”行为. 该体系能够感知血糖水平, 并在血糖浓度高时自动释放出胰岛素, 展现了人工细胞在疾病诊断与治疗方面的潜在价值.

3.2.2 调节膜的通透性

刺激因素可以直接调节人工细胞膜的通透性来实现物质的释放^[52,53]. Wen等人^[40]设计了一种在蛋白质囊泡内包埋聚合物囊泡的细胞样多室微型结构, 用于调控胰岛素的释放. 其中蛋白质囊泡膜用于模拟细胞膜, 内部的聚合物囊泡用于模拟人工细胞器. 胰岛素被装载到pH敏感的人工细胞器内, 葡萄糖进入膜内后经GOx催化氧化形成葡萄糖酸, 造成胞内的pH值降低, 形成的酸性条件使人工细胞器的聚合物囊泡和蛋白质囊泡膜发生溶胀, 导致胰岛素释放到细胞外, 成功模拟了在糖尿病血液水平的葡萄糖浓度下胰岛素的释放过程, 展现了刺激响应性人工细胞在药物递送方面的应用潜力. Qu等人^[52]则是利用气辅法构建了“山竹”型双面海藻酸钠芯微球. 微球的表面是负载有胰岛素的壳聚糖构成的外壳; 微球的内部一面负载GOx, 另一面负载Cat. 外界的葡萄糖可以扩散进入微球内, 在GOx的催化下生成葡萄糖酸, 使微球环境pH降低, 引发壳聚糖上的氨基质子化, 并在溶胀后释放出其中的胰岛素. 而另一面的Cat则分解上述过程中产生的过氧化氢, 消除其活性氧的副作用. 通过这种工程化手段, 成功实现了在单个人工细胞微球中发生多重级联反应, 并制备了生物相容性良好的药物释放体系.

3.2.3 调节孔/通道的物质运输

可以通过调节生物孔/通道的开关或形成实现物质在膜内外的被动运输^[58]. Einfalt等人^[54]设计了集成通道蛋白的合成膜. 插入的外膜孔蛋白F (OmpF)被具有pH响应的“分子帽”化学修饰后, 阻塞通道蛋白孔隙, 形成蛋白质“门”. 在pH=7.4时, 分子帽的结构保持完整, 而在pH=5.5时, 分子帽结构发生裂解, 从而实现酶分子的跨膜转运.

通过刺激触发通道蛋白的形成也可用于控制物质的运输. Thamboo等人^[55]成功在可触发多腔室的人工

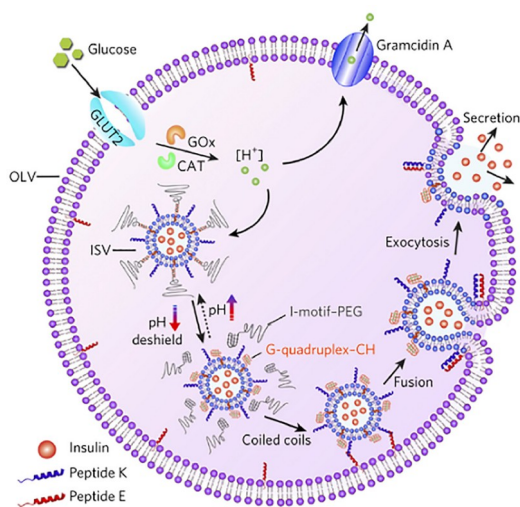


图5 人工胰岛β细胞内部的生物化学过程示意图^[50] (网络版彩图)

Figure 5 Schematic diagram of the biochemical processes inside the AβCs^[50] (color online).

细胞中构建了钠离子通道. 通过将离子通道短杆菌肽(gA)预包埋在含二硫键的纳米颗粒中, 在DTT的作用下, 纳米颗粒上的二硫键断裂并释放出gA. 疏水性的gA自发插入到疏水性的巨大单层囊泡(GUV)膜中, 钠离子可以从环境中流入GUV腔(图6A)或从GUV腔内流出(图6B), 并激活钠离子敏感染料(ANG2)发出荧光, 成功模拟了离子导入与导出过程.

大多数的生物孔/通道都是进行被动运输, 很少能够实现主动运输. 而将膜蛋白整合到人工细胞膜中, 可以通过调节其通道的开关控制物质进行主动运输^[54,56]. 最近, Xu等人^[57]首次报道了具有主动运输能力的无机细胞模拟物. 该研究使用多面体低聚倍半硅氧烷(POSSs)、三甲氧基硅烷衍生物(TPM)等聚合物制造了接近红细胞大小的细胞膜, 形成油滴. 研究者将聚苯乙烯(PS)置于油滴的油/水相界面处, PS溶解后形成了单个微孔, 并在形成的纳米通道中添加了固体光催化剂. 在光刺激下, 催化剂可以通过化学反应形成真空环境, 将周围的物质“吸入”细胞膜内; 在光照停止时, 被“吸入”的物质可以储存在人工细胞膜内并进行反应. 在不需要ATP支持的情况下, 这种主动传输机制可以有效地从各种胶体悬浮液中捕获固体颗粒、乳化液滴或细菌, 可以用于模拟蛋白质通道进行物质交换. 这种方法制备的人工细胞可以根据加入的PS的量的多少形成不同大小的微孔, 直径小于微孔的物质均可被吸入, 因此这种主动运输没有选择性.

3.3 调节人工细胞间的通信行为

一个孤立的活细胞远远不能完成细胞内生化反应和物质交换的生命活动. 细胞与细胞间需要通过“通信”进行交流达到共同完成生命活动的任务. 发送信号的细胞释放的化学物质(如DNA、葡萄糖小分子)作为一种刺激信号, 接收信号的细胞通过接受刺激产生的响应行为实现细胞间的信息交流^[59-62]. 这种化学通信是细胞交流间最普遍的机制之一^[63].

Sun等人^[59]设计了基于胶体囊泡的原始细胞群(图7). 含有GOx的二氧化硅胶体囊泡作为释放信号的原始细胞群, 在葡萄糖进入后可以在GOx的催化下, 生成过氧化氢作为化学信号, 扩散到更大的粘土胶体囊泡中, 触发了热响应聚(*N*-异丙基烯酰胺) (PNIPAAm)外壳的形成. 由于PNIPAAm是一种温度敏感型材料, 因此通过这样的化学通信过程使接收信号的粘土胶体囊泡在不同温度下表现出不同的通透性, 从而影响对硝基苯磷酸(PNPP)进/出粘土胶体囊泡与碱性磷酸酶(ALP)发生反应. 该研究成功实现了原始细胞群之间的单向信号通路, 探索出通过人工细胞间的化学信号, 激活胶体囊泡外壳形成的新特性.

Tang等人^[60]成功在两个合成原始细胞群体之间设计了基因介导的单向通信途径(图8). 发送信号的囊泡由内含化学诱导阻遏开关(EsaR)和信号分子(葡萄糖, Gluc)的脂质体构建而成. 脂膜渗透性小分子转录诱导剂*N*-(3-氧代己酰)-*L*-高丝氨酸内酯(3O₆CHSL)的

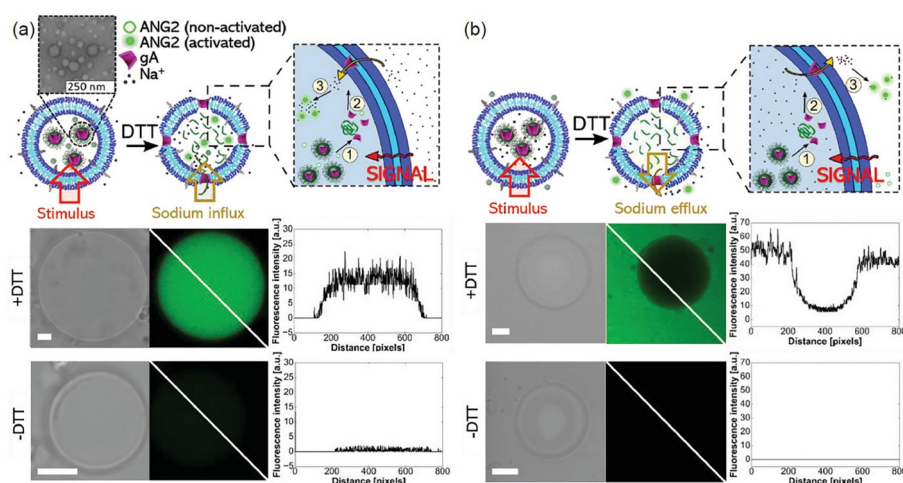


图6 使用激光扫描共聚焦显微镜(CLSM)成像触发短杆菌肽(gA)离子通道从内部子隔室募集到多隔室的聚合物膜^[55] (网络版彩图)

Figure 6 Triggered gramicidin (gA) ion-channel recruitment from internal subcompartments to the polymer membrane of a multicompartment using CLSM imaging ^[55] (color online).

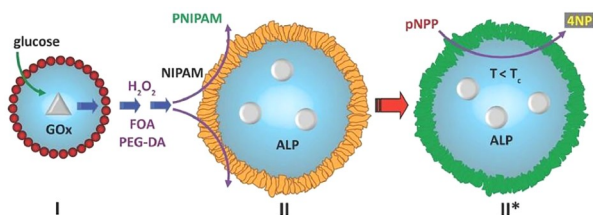


图 7 胶体群落中化学通信和功能性的适应的方案^[59] (网络版彩图)

Figure 7 Scheme showing chemical communication and functional adaptation in colloidosome communities^[59] (color online).

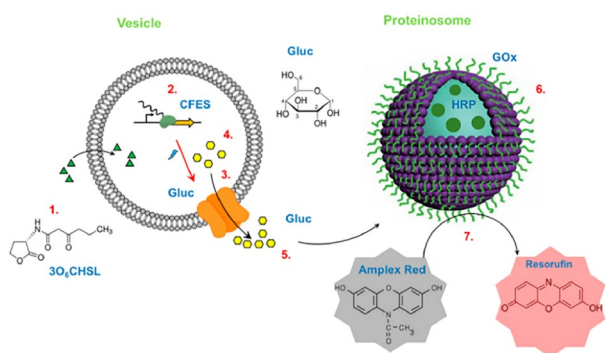


图 8 在合成原始细胞的二元群体中从脂质体到蛋白质囊泡的基因定向化学通信的一般策略^[60] (网络版彩图)

Figure 8 Schematic diagram showing a general strategy for gene-directed chemical communication from lipid vesicles to proteinosomes in a binary population of synthetic protocells^[60] (color online).

添加可触发EsaR的打开,使膜形成孔,进而促进Gluc的释放。Gluc的释放将信息从脂质体发送到接收信号的蛋白质囊泡上。蛋白质囊泡由交联的GOx、PNIPAAm膜和被包裹的HRP组成。葡萄糖释放后进入蛋白质囊泡后可以发生酶的级联反应,产生荧光产物。通过该项研究首次实现了一种基于基因介导的单向化学通信手段,可以在未来作为体外研究的重要模型。但这种方式属于两个原始细胞群体间的远程运输,过程中受到的干扰较多。

通过外界刺激作用于发送信号的人工细胞,可以实现人工细胞间的化学通信。Chen等人^[62]提出了一种光门控原始细胞模型。该原始细胞模型由等离子体胶体胶囊(CCs)与细菌视紫红质组装而成。细菌视紫红质在光照的刺激下将氢离子转运到细胞外,使由包含ATP合成酶的脂质体构建的接收细胞能够在氢离子的刺激下完成ATP合成。这种研究证明了通过利用质子作为“化学信号”来触发生物合成的潜力。

3.4 调节人工细胞的粘附行为

细胞与胞外基质以及邻近细胞间的粘附是细胞进行生命行为的基础^[64]。利用人工细胞的刺激响应性行为研究粘附行为的时空调节,有助于更好地理解真实细胞粘附机制的本质^[65-69]。人工细胞粘附的研究可以分为两类:模拟人工细胞与基质之间的粘附^[65-67]和模拟人工细胞间的粘附^[69-71]。

3.4.1 人工细胞-基质粘附

细胞与基质之间的粘附是非静态的,本质上具有动态的时空调制性,这一特性是细胞通过粘附产生相关功能的核心。对人工细胞与基质之间的粘附研究,可由外部刺激触发仿生粘附达到类似真实细胞的时空控制。Bartelt等人^[65]使用聚乙烯醇(PVA)凝胶辅助形成巨大单层囊泡(GUV),将改进后的光诱导二聚体(iLID)和一种可与iLID结合的蛋白(Micro)分别固定在基质和GUV上。在蓝光照射下,GUV与基质由于iLID与Micro之间发生反应结合形成复合物从而发生粘附;在黑暗条件下,二者则发生可逆的解离。此外,通过调节蓝光的位置,可以实现人工细胞与基质的空间可控粘附。该研究成功模拟了人工细胞在基质上的简单运动。

3.4.2 人工细胞-细胞间粘附

多细胞生物的复杂性部分来自于不同的细胞形成的细胞间的粘附并能够执行单个细胞无法完成的任务^[64]。因此,可以通过刺激响应信号对人工细胞间的粘附进行时空调控,进一步理解细胞的运行机制。Chakraborty等人^[71]利用改进后的光诱导二聚体iLID和一种可与iLID反应的蛋白(Nano)作为粘附分子,分别修饰到发送囊泡(Sender GUV)和接收囊泡(Receiver GUV)上,通过蓝光照射和黑暗条件可逆地控制GUV之间的粘附,进而控制它们的空间接近程度(图9)。Sender GUV中提前包埋 Ca^{2+} ,在Receiver GUV中提前包埋一种 Ca^{2+} 敏感染料(Rhod2)。蓝光照射时,两个GUV发生粘附, Ca^{2+} 通过在GUV表面插入的 Ca^{2+} 载体从Sender GUV中释放并进入Receiver GUV,导致Receiver GUV内部的Rhod2产生荧光,完成信息传输。而在黑暗条件下GUV之间未发生粘附时,由于两个GUV之间的空间位置远,检测不到Receiver GUV内荧光的产生。该研究通过 Ca^{2+} 的传递说明了调控细胞粘附在人工细胞间化学信息交流间的重要作用。

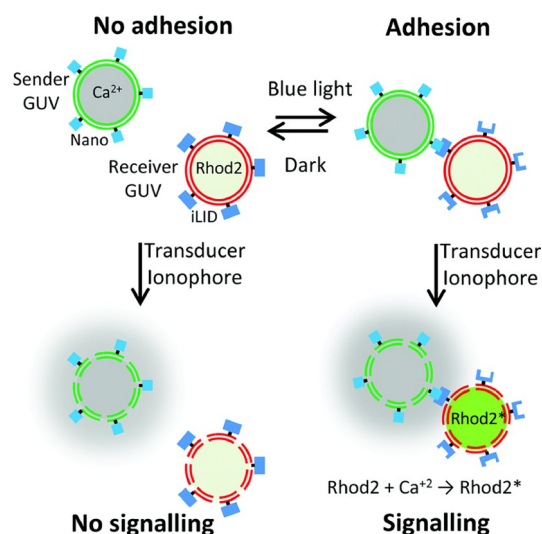


图9 利用光来控制发送方和接收方人工细胞之间的粘附的示意图^[71] (网络版彩图)

Figure 9 Schematic diagram of using light to control adhesion between sender- and receiver-artificial cells ^[71] (color online).

4 总结与展望

构建刺激响应性人工细胞可以模拟真实细胞在适应外界变化时所产生的响应性行为, 受到广泛关注. 目前人工细胞的典型刺激响应行为的研究在调节酶促反应、物质运输、人工细胞通信以及人工细胞粘附等相关方面取得了显著进展. 相关研究工作的开展对全面理解真实细胞的功能机制具有重要的指导性作用, 为细胞工程、药物输送、智能诊疗等众多领域的蓬勃发展奠定重要基础.

虽然人工细胞在刺激响应性等方面的研究已经取得了一系列的进展, 但以下几个方面的研究仍可进一步拓展和加深.

4.1 刺激响应性人工细胞的构建

仿生材料中的刺激响应性组分仍是人工细胞实现高级功能的核心. 如何在保持生物相容性和体系简化的前提下设计人工细胞的刺激性是一个重要课题, 并存在一定的进步空间. 目前在构建刺激响应性人工细胞时, 所采用的仿生材料的成分较为复杂, 例如构建聚合物囊泡时往往使用多达五六种成分的复杂共聚物. 与之相反的是, 所构建的人工细胞具有的刺激响应性却较为单一. 此外, 大部分人工细胞体系中只能进行

单一来源的刺激响应行为的模拟. 刺激源的种类也相对单调, 多见pH、光、温度、某些离子或酶的底物, 而针对生命活动中常见的电场刺激^[66]、氧化还原刺激^[55]的研究非常有限. 如何设计制备方法与组成相对简单却具有多重刺激响应性的优良生物相容性材料^[46]用于构建人工细胞, 研究其多重复杂的刺激响应行为将是具有意义的研究方向.

目前, 人工细胞在生物传感、疾病诊断、药物递送等领域的研究主要集中在理论研究阶段, 实际应用方面的工作相对较少. 为了使人工细胞能在药物递送、疾病治疗等领域实现生命体内的实际应用, 需要探索运用工程化技术构建人工细胞, 制备出生物相容性良好、药物封装量较大、结构稳定的人工细胞. 因此在工程化构建刺激响应性人工细胞方面仍有较大的研究前景.

4.2 人工细胞的刺激响应行为研究

目前报道的人工细胞刺激响应行为的研究主要是本文第3部分提到的有限几个方向. 而真实细胞的功能极其丰富, 人工细胞刺激响应性为的研究应该往更接近于活体细胞的其他行为的研究方向拓展. 最近, Liu等人^[72]实现了基于金属有机框架(MOF)的人工细胞中的基因转录和翻译, 制备的人工细胞可以感知酸性pH环境并表达出绿色荧光蛋白作为响应, 展现了人工细胞在生物传感和治疗应用中的潜力. 然而人工细胞能否在外界环境条件变化后实现细胞繁殖、进化、生长的其他响应性行为仍然具有挑战性.

除了拓宽对人工细胞刺激响应行为种类的研究, 对于目前的研究方向还需要进一步深入. 如在调控酶促反应的研究中, 多数模拟人工细胞的酶促反应以及人工细胞间信息交流所涉及的酶促反应过程较为简单, 生物学意义不够深入, 这也是刺激信号所调控的人工细胞的行为较为单一的主要原因. 为了更好地模拟细胞代谢, 还需探索更多人体内所涉及的酶的相关反应以及人体内生物分子的合成. 而当前人工细胞代谢的另一个问题是由于不可持续的材料和能源供应, 代谢物的生产时间很短. 未来如果可以利用外界刺激使人工细胞内的ATP可以循环合成将是人工细胞能够实现可持续代谢的重要一步^[17]. 再如, 目前的刺激响应性的人工细胞间的通信行为的研究主要是化学物质作为通信信号, 较为单一, 拓宽通信信号的种类如产生光

信号或热信号等都将是未来研究的挑战。

本文中介绍的研究工作中, 人工细胞针对不同的外界刺激产生的响应信号几乎都是光学信号, 目前少见与生理电现象密切相关的电信号输出。然而真实的生物体系是非常复杂的, 可能同时存在多种环境刺激, 而且不同的刺激响应行为之间会产生干扰, 这对人工细胞刺激响应功能的研究提出了挑战。

4.3 刺激响应性人工细胞在生物计算方面的应用潜力

已有不少研究报道了基于蛋白质^[73]、核酸^[74]、酶^[46]等生物大分子的生物计算体系, 并将目光投向利用真实细胞构建逻辑门体系。将细胞作为“活体计算

机”, 对生物体的细胞功能和代谢活动进行编程, 在活细胞内引入逻辑门进行数字计算, 可能会在未来的基于基因和基于细胞的治疗中提供新的治疗策略和生物电子接口^[75]。而在人工细胞中引入布尔逻辑门的研究较少^[19,76], 所构建的布尔逻辑门也相对较为简单。在人工细胞内引入逻辑门, 可以模拟真实细胞中的信息处理过程, 便于研究与理解复杂的细胞网络, 构建可编程的智能人工细胞, 可为智能化的疾病诊断与治疗提供研究动力。而在人工细胞内构建逻辑门离不开刺激响应信号的支持, 因此想在未来实现基于人工细胞的复杂代谢反应网络和具体的化学计算仍需很长时间的探索并且对人工细胞的刺激响应行为进行更为深入的研究。

参考文献

- Buddingh' BC, van Hest JCM. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 769–777
- Szostak JW. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 11037–11043
- Trantidou T, Friddin M, Elani Y, Brooks NJ, Law RV, Seddon JM, Ces O. *ACS Nano*, 2017, 11: 6549–6565
- Xu BY, Xu J, Yomo T. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47: 1909–1919
- Lopez A, Fiore M. *Life*, 2019, 9: 49
- Xu C, Hu S, Chen X. *Mater Today*, 2016, 19: 516–532
- Kurihara K, Tamura M, Shohda KI, Toyota T, Suzuki K, Sugawara T. *Nat Chem*, 2011, 3: 775–781
- Li M, Huang X, Mann S. *Small*, 2014, 10: 3291–3298
- Berclaz N, Müller M, Walde P, Luisi PL. *J Phys Chem B*, 2001, 105: 1056–1064
- Chan YHM, van Lengerich B, Boxer SG. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 979–984
- Kyoung M, Zhang Y, Diao J, Chu S, Brunger AT. *Nat Protoc*, 2013, 8: 1–16
- Qiao Y, Li M, Booth R, Mann S. *Nat Chem*, 2017, 9: 110–119
- Wang X, Liu X, Huang X. *Adv Mater*, 2020, 32: 2001436
- Zhao F, Shen G, Chen C, Xing R, Zou Q, Ma G, Yan X. *Chem Eur J*, 2014, 20: 6880–6887
- Browning ST, Shuler ML. *Biotechnol Bioeng*, 2001, 76: 187–192
- Rasmussen S, Chen L, Nilsson M, Abe S. *Artificial Life*, 2003, 9: 269–316
- Wang X, Du H, Wang Z, Mu W, Han X. *Adv Mater*, 2021, 33: 2002635
- Wang L, Song S, van Hest J, Abdelmohsen LKEA, Huang X, Sánchez S. *Small*, 2020, 16: 1907680
- Mu W, Ji Z, Zhou M, Wu J, Lin Y, Qiao Y. *Sci Adv*, 2021, 7: f9000
- Martin N, Tian L, Spencer D, Coutable-Pennarun A, Anderson JLR, Mann S. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 14594–14598
- Love C, Steinkühler J, Gonzales DT, Yandrapalli N, Robinson T, Dimova R, Tang TYD. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 5950–5957
- Yan L, Ren Y, Wang X, Mu W, Han X. *Acta Chim Sin*, 2020, 78: 1150–1163
- Booth R, Qiao Y, Li M, Mann S. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 9120–9124
- Qin S, Geng Y, Discher D, Yang S. *Adv Mater*, 2006, 18: 2905–2909
- Huang X, Appelhans D, Formanek P, Simon F, Voit B. *Macromolecules*, 2011, 44: 8351–8360
- Liu X, Formanek P, Voit B, Appelhans D. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 16233–16238
- Wang X, Hu J, Liu G, Tian J, Wang H, Gong M, Liu S. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 15262–15275
- Huang X, Li M, Green DC, Williams DS, Patil AJ, Mann S. *Nat Commun*, 2013, 4: 2239

- 29 Shi P, Qin J, Wu X, Wang L, Zhang T, Yang D, Zan X, Appelhans D. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 39209–39218
- 30 Charan H, Glebe U, Anand D, Kinzel J, Zhu L, Bocola M, Garakani TM, Schwaneberg U, Böker A. *Soft Matter*, 2017, 13: 2866–2875
- 31 Li M, Harbron RL, Weaver JVM, Binks BP, Mann S. *Nat Chem*, 2013, 5: 529–536
- 32 Rodríguez-Arco L, Kumar BVVSP, Li M, Patil AJ, Mann S. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 6333–6337
- 33 Su J, Wang S, Xu Z, Wu G, Wang L, Huang X. *Chem Commun*, 2019, 55: 10760–10763
- 34 Shang L, Zhao Y. *Matter*, 2021, 4: 95–115
- 35 Yu X, Lian W, Zhang J, Liu H. *Biosens Bioelectron*, 2016, 80: 631–639
- 36 Gobbo P, Patil AJ, Li M, Harniman R, Briscoe WH, Mann S. *Nat Mater*, 2018, 17: 1145–1153
- 37 Deng NN, Huck WTS. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 9736–9740
- 38 Liu X, Appelhans D, Voit B. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 16106–16114
- 39 Rodríguez-Hernández J, Lecommandoux S. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 2026–2027
- 40 Wen P, Wang X, Moreno S, Boye S, Voigt D, Voit B, Huang X, Appelhans D. *Small*, 2021, 17: 2005749
- 41 Black KA, Priftis D, Perry SL, Yip J, Byun WY, Tirrell M. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 1088–1091
- 42 Willner I, Rubin S, Shatzmiller R, Zor T. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 8690–8694
- 43 Berhanu S, Ueda T, Kuruma Y. *Nat Commun*, 2019, 10: 1325
- 44 Cabane E, Malinova V, Menon S, Palivan CG, Meier W. *Soft Matter*, 2011, 7: 9167–9176
- 45 Niu L, Yang X, Zhu X, Yin Y, Qu W, Zhou J, Zhao M, Liang D. *Chem Commun*, 2015, 51: 1506–1509
- 46 Lian W, Xiao R, Li J, Yao H, Liu H. *Sens Actuat Rep*, 2021, 3: 100054
- 47 Liu J, Guo Z, Liang K. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1905321
- 48 Altenburg WJ, Yewdall NA, Vervoort DFM, van Stevendaal MHME, Mason AF, van Hest JCM. *Nat Commun*, 2020, 11: 6282
- 49 Vázquez-González M, Wang C, Willner I. *Nat Catal*, 2020, 3: 256–273
- 50 Chen Z, Wang J, Sun W, Archibong E, Kahkoska AR, Zhang X, Lu Y, Ligler FS, Buse JB, Gu Z. *Nat Chem Biol*, 2018, 14: 86–93
- 51 Chen H, Wang L, Wang S, Li J, Li Z, Lin Y, Wang X, Huang X. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 20795–20802
- 52 Qu Q, Zhang X, Ravanbakhsh H, Tang G, Zhang J, Deng Y, Braeckmans K, De Smedt SC, Xiong R, Huang C. *Chem Eng J*, 2022, 428: 132607
- 53 Gumz H, Boye S, Iyisan B, Krönert V, Formanek P, Voit B, Lederer A, Appelhans D. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801299
- 54 Einfalt T, Goers R, Dinu IA, Najer A, Spulber M, Onaca-Fischer O, Palivan CG. *Nano Lett*, 2015, 15: 7596–7603
- 55 Thamboo S, Najer A, Belluati A, Planta C, Wu D, Craciun I, Meier W, Palivan CG. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1904267
- 56 Edlinger C, Einfalt T, Spulber M, Car A, Meier W, Palivan CG. *Nano Lett*, 2017, 17: 5790–5798
- 57 Xu Z, Hueckel T, Irvine WTM, Sacanna S. *Nature*, 2021, 597: 220–224
- 58 Garni M, Thamboo S, Schoenenberger CA, Palivan CG. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Biomembranes*, 2017, 1859: 619–638
- 59 Sun S, Li M, Dong F, Wang S, Tian L, Mann S. *Small*, 2016, 12: 1920–1927
- 60 Tang TYD, Cecchi D, Fracasso G, Accardi D, Coutable-Pennarun A, Mansy SS, Perriman AW, Anderson JLR, Mann S. *ACS Synth Biol*, 2018, 7: 339–346
- 61 Yang Q, Guo Z, Liu H, Peng R, Xu L, Bi C, He Y, Liu Q, Tan W. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 232–240
- 62 Chen Z, De Queiros Silveira G, Ma X, Xie Y, Wu YA, Barry E, Rajh T, Fry HC, Laible PD, Rozhkova EA. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 4896–4900
- 63 Yeh Martin N, Valer L, Mansy SS. *Emerging Top Life Sci*, 2019, 3: 597–607
- 64 Bartelt SM, Chervyachkova E, Ricken J, Wegner SV. *Adv Biosys*, 2019, 3: 1800333
- 65 Bartelt SM, Steinkühler J, Dimova R, Wegner SV. *Nano Lett*, 2018, 18: 7268–7274
- 66 Steinkühler J, Agudo-Canalejo J, Lipowsky R, Dimova R. *Biophys J*, 2016, 111: 1454–1464
- 67 Xu D, Kleineberg C, Vidaković-Koch T, Wegner SV. *Small*, 2020, 16: 2002440
- 68 Kong L, Askes SHC, Bonnet S, Kros A, Campbell F. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 1396–1400
- 69 Wen P, Liu X, Wang L, Li M, Huang Y, Huang X, Mann S. *Small*, 2017, 13: 1700467
- 70 Chakraborty T, Wegner SV. *ACS Nano*, 2021, 15: 9434–9444
- 71 Chakraborty T, Bartelt SM, Steinkühler J, Dimova R, Wegner SV. *Chem Commun*, 2019, 55: 9448–9451
- 72 Liu J, Guo Z, Li Y, Liang J, Xue J, Xu J, Whitelock JM, Xie L, Kong B, Liang K. *Adv NanoBio Res*, 2021, 1: 2000034

- 73 Dokholyan NV. *npj Syst Biol Appl*, 2021, 7: 15
- 74 Li J, Green AA, Yan H, Fan C. *Nat Chem*, 2017, 9: 1056–1067
- 75 Ausländer S, Ausländer D, Müller M, Wieland M, Fussenegger M. *Nature*, 2012, 487: 123–127
- 76 Joesaar A, Yang S, Bögers B, van der Linden A, Pieters P, Kumar BVVSP, Dalchau N, Phillips A, Mann S, de Greef TFA. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 369–378

Research progress in stimulus-responsive behaviors of artificial cells

Yizhu Wang, Ruiqi Xiao, Hongyun Liu*

Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

*Corresponding author (email: liuhongyun@bnu.edu.cn)

Abstract: Artificial cells with cell-like characteristics can be used as biomimetic systems to simulate the function and structure of real cells for further investigating the operation mechanism of cells in life. Cells can respond corresponding behaviors by sensing the signal stimulation from the external minimal interference, and then carry out various reactions related to biological activities. Thus, study of the stimulus-responsive behaviors of artificial cells not only has theoretical significance for exploring and understanding properties of biological cells, but also demonstrates important potential applications in biosensors, disease diagnosis, drug delivery and so on. In this review, the recent research progress of stimuli-responsive behaviors of artificial cells, including the construction of stimuli-responsive artificial cells, the research on stimuli-responsive behaviors in regulating enzymatic reactions, material transport, communication and adhesion, is briefly introduced. Finally, current challenges and future perspectives for controlling artificial cells are discussed.

Keywords: artificial cells, stimulus-response, controlling cell behaviors

doi: [10.1360/SSC-2021-0277](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0277)