

物理生物医学——原创交叉研究的新领域

杜全生^{1*}, 栗硕^{1, 3}, 戴慧^{1, 4}, 李舟^{2*}

1. 国家自然科学基金委员会交叉科学部, 北京 100085;

2. 中国科学院北京纳米能源与系统研究所, 北京 101400

3. 上海市重大传染病和生物安全研究院, 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

4. 北京大学基础医学院免疫学系, 北京 100191

* 联系人, E-mail: duqs@nsfc.gov.cn; zli@binn.cas.cn



杜全生 国家自然科学基金委员会交叉科学部三处处长, 研究员。研究领域涉及面向人民生命健康、聚焦生命复杂系统的多层次跨尺度作用机制, 探索生命健康交叉研究新模式。



李舟 中国科学院北京纳米能源与系统研究所所长助理, 研究员。主要从事植入/穿戴的新型电子医疗器件和电的生物学效应研究, 包括生物传感器、电刺激器和电刺激治疗等。

Physical Biomedical Science: A New Field of Original Interdisciplinary Research

Quansheng Du^{1*}, Shuo Su^{1,3}, Hui Dai^{1,4}, Zhou Li^{2*}

¹ Department of Interdisciplinary Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China;

² Beijing Institute of Nanoenergy and Nanosystems, Chinese Academy of Sciences, Beijing 101400, China;

³ Shanghai Institute of Infectious Disease and Biosecurity, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China;

⁴ Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

* Corresponding authors, E-mail: duqs@nsfc.gov.cn; zli@binn.cas.cn

Abstract: Physical biomedical science is an emerging interdisciplinary research field that deeply integrates physics and biomedicine, and incorporates knowledge and technology from physical sciences in multiple fields such as materials science, chemistry, information science, and mechanical engineering. Starting from the development process of modern interdisciplinary research between physics and biomedicine, this paper clearly proposes that “physical biomedical science”, as a cutting-edge interdisciplinary subject, its scientific connotation is to reveal the physical laws of life phenomena and use physical methods and technologies to control the process of life activities. Through comparison, the differences in research paradigms, research methods and research objects between “physical biomedical science”, “biophysics” and “chemical biology” are also clarified. From the perspective of research scope, “physical biomedical science” focuses on the analysis of endogenous physical signals generated along with life activities; as well as exploring the regulatory effects of exogenous physical fields on cells, tissues, organs, and individuals and revealing the underlying mechanisms. Specifically, the authors summarize four important research directions of “physical biomedical science”. (1) Discovering the targets of physical stimulation: In addition to receptors that specifically sense physical stimuli, exogenous physical signals can also directly interact with a variety of biological macromolecules, thereby changing the conformation of biological molecules and regulating life activities. The study of targets that respond to physical stimuli also lays the foundation for the development of emerging technologies such as optogenetics, electrogenetics, and magnetogenetics. (2) Exploring the biological regulatory effects and mechanisms of physical stimulation: Physical stimulations have regulatory mechanisms through

1 “receptor activation and signal transduction pathways” similar to those in “chemical biology”; they
2 can also directly act on and alter the structure and function of tissues/cells/subcellular
3 components/molecules. (3) Detecting extremely weak physical signals in life activities: Exploring
4 the changing patterns of endogenous physical signals under physiological and pathological
5 conditions provides a basis for revealing the occurrence and development of diseases, and also
6 provides theoretical guidance for disease treatment strategies based on physical stimulation. (4)
7 Developing new physical diagnosis and treatment techniques: Design and manufacture highly
8 integrated bioelectronics that can apply physical stimulation or detect physical signals to meet the
9 development needs of digitalization, personalization, intelligence, and portability of medical devices.
10 At the end of this paper, challenges and urgent scientific issues that need to be solved in “physical
11 biomedical science” research are also summarized. The authors hope that through the innovation of
12 research mechanisms and the forward-looking layout of research directions, “physical biomedical
13 science” is expected to become a leading and world-class competitive discipline in the future.

14

15 **Key Words:** physical biomedical science, physical signal detection, physical stimulation treatment,
16 physical field, interdisciplinary

17

“物理生物医学”是物理学与生物医学深度融合的新兴交叉研究领域，融入了材料学、化学、信息科学、机械工程等多个领域物质科学的知识和技术。它的科学内涵在于揭示生命现象的物理规律，并利用物理的方法和技术实现对生命过程的调控。因此，“物理生物医学”既要解析伴随生命活动所产生的内源性物理信号的奥秘，同时还要探索外源性物理场对细胞、组织、器官、个体的调节作用并揭示其背后的机制。通过机制创新和前瞻性布局，“物理生物医学”在未来有望成为中国引领、世界一流的优势学科。

一、“物理生物医学”的研究背景及科学内涵

生命自诞生之日起就处于多种物理场之中，其发生和发展的过程受到多种物理信号的影响。如地球磁场、引力场、太阳辐射及其产生的温度变化等，这些物理信号调控了生物的生命周期。除了环境中无处不在的物理场，在生命活动的过程中也伴随多种物理信号的产生^[1]。比如，内源性电信号广泛存在于生命体（动物、植物以及微生物）的不同结构层次（细胞器、细胞、组织和器官等），在系统发育、生长代谢以及组织再生等生物学过程中有重要的生物学意义^[2]；生物与其他生物或物质间存在广泛的力相互作用，在细胞层面亦存在多种内源性力信号，如肌动蛋白和肌球蛋白可将化学能转变为机械能^[3]，影响细胞运动、形态和功能；由生物体内的电荷运动以及细胞自身合成的磁性材料也会产生生物磁场^[4]，与神经系统、心血管系统、免疫系统的功能密切相关；热传递是生命最基本的特征之一，是维持代谢、呼吸、体温等调节生命活动的基础^[5]（图1）。

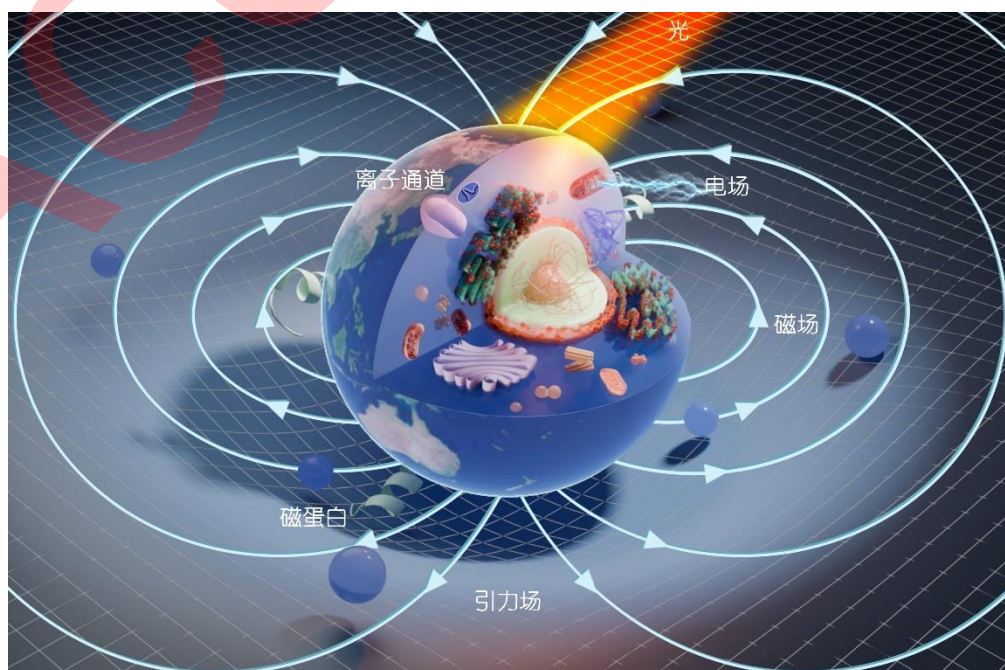


图1. 与地球所处环境和运行状态类似，细胞不仅处于多种物理场中，其自身也会产生各种物理信号。

Figure 1. Similar to the environmental conditions and operating states of the Earth, cells not only exist in various physical fields, but also generate a variety of physical signals themselves.

虽然研究复杂生命结构活动规律的生物学与探究物质在空间和时间中的运动、行为和能量的物理学看似相距甚远，但是从上述的例子中不难看出，两者实际上存在千丝万缕的联系，物理原理每时每刻都在支撑着生命活动。在近代科学发展的过程中，物理学曾无数次与生物学碰撞出灵感的火花。1945 年，著名的物理学家薛定谔（E. Schrödinger）出版了题为《生命是什么？——活细胞的物理观》（What Is Life? with Mind and Matter and Autobiographical Sketches）的著作^[6]，在其中他大量运用物理学的概念分析生命现象，试图为生命系统的特殊性、有序性和基因的本质提供线索。正是在薛定谔和玻尔（N. H. D. Bohr）“将物理方法引入生命研究”的倡导下，克里克（F. H. C. Crick）与沃森（J. D. Watson）等使用 X 射线衍射技术解析了脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）分子的双螺旋结构模型^[7]，揭开了分子生物学新时代的序幕。以 X 射线晶体学、核磁共振技术、电子显微技术为代表的一系列基于物理原理的检测手段也开启了生物物理研究的先河，将生物学研究带入了更微观的世界。

尽管研究人员早已认识到生命的发生与发展遵循物理学原理，并已在生物医学的研究中广泛使用了物理实验技术，然而“物理生物医学”作为前沿交叉研究领域，其概念在近年来才逐渐被提出并得以发展。在传统的“生物物理”研究中，物理学更多扮演着从属角色，并主要发挥“工具”作用，即利用光学成像、电子显微成像、X 射线和核磁共振等技术实现对分子、细胞、组织等结构和功能的观测^[8]。与之截然不同的是，“物理生物医学”的内涵在于揭示复杂生物现象背后的物理规律，并基于物理学理论、利用物理的方法和技术实现对生命过程的调控，与“化学生物学”研究中以活性小分子为主体的调控策略形成很好的互补^[9-11]。由此可见，在“物理生物医学”的研究中，物理已不再是观察者的工具，而是和生物医学同等重要的研究主体，并成为左右研究的关键变量。此外，“物理生物医学”的发展也绝非仅依靠物理学和生命科学的交叉融合，而是得益于在材料学、化学、信息科学、机械工程等多个领域物质科学的知识积累和技术进步。

总体而言，“物理生物医学”的研究范畴可分为两个方面：（一）研究生理和病理条件下生物体内源性物理信号的变化，系统阐释生命规律背后的物理机制；（二）探索外源性物理场对细胞、组织、器官、个体的调节作用并揭示其背后的机制，开创基于物理刺激的疾病治疗新策略。前者侧重于检测伴随生命活动产生的内在物理信号；后者则强调施加外部物理刺激对生命活动的干预。

二、“物理生物医学”备受国内外关注

近年来，一些著名的大学 and 研究所正在物理和生物医学的交叉领域建立学科专业或研究中心以顺应“物理生物医学”这一新领域发展的需要。例如，哈佛大学建立了“物理生物学”专业；霍普金斯大学成立了“物理与工程生物学”研究生计划；莱斯大学作为美国国家科学基金会理论生物物理中心的所在地，已成立 20 多个物理生物学的研究小组；加州理工学院在已故诺贝尔奖得主 A. H. Zewail 的领导下，建立了“物理生物学”研究中心，并召集了生物学、物理学、化学等多个领域的诺贝尔奖得主和相关学科的顶级学者（如 D. Baltimore, G. Whitesides, L. Hood, S. Quake 等）参与“物理生物学”研讨会。虽然国外高校在该领域布局较早，但从研究内容来看，上述机构多数从事荧光成像、结构生物学、定量神经科学、单细胞测序等研究，没有完全摆脱传统“生物物理”研究的局限，物理学的“工具属性”仍然明显。我们在国际上定义“物理生物医学”的研究范围，希望进一步推动相关学科的建设，扩大我国在这个新兴交叉领域学术影响力并提升话语权。

除了大学和科研院所，学术出版机构也在这一领域积极布局。作为物理领域具有广泛影响力和极高认可度的专业出版机构之一，英国物理学会（Institute of Physics, IOP）出版社早在 1956 年便发行了名为 *Physics in Medicine & Biology* 的期刊，涵盖的主题有：治疗物理学、生物医学成像、图像重建和分析、生物医学领域的人工智能技术、纳米材料的成像和治疗、放射生物学等。近年来，亦涌现出一批新的学术期刊，以报道这一领域的最新进展和发现。如英国物理学会出版社在 2004 年又上线了名为 *Physical Biology* 的学术期刊，以报道生物物理学、系统生物学、种群动力学等最新成果。2008 年，Imperial College Press 出版社（现合并到 World Scientific 出版社）出版了由 A. H. Zewail 编辑的先锋书籍《Physical Biology: From Atoms to Medicine》^[12]。

“物理生物医学”的研究内容也受到了各国政府、民间团体和跨国公司的重视。比如，采用物理手段的疾病诊疗及增强人体机能的研究已得到了各国政府的大力支持，并通过科研战略布局、划拨专项资金以加强对该领域的支持。2014 年，美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）启动了一项为期 7 年、耗资 2.48 亿美元的研究计划，以推进生物电子药物（Bioelectronic Medicine）的研发，重点关注心脏病、哮喘和胃肠道疾病的治疗策略。美国国防高级研究计划局（Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA）也启动了 ElectRx 计划，耗资 7890 万美元，旨在利用神经调节技术创造新的生物电子疗法。即便上述

技术多数处于临床前研发阶段，但也足以吸引很多行业巨头的持续关注及跟进。全球生物医药的领军企业葛兰素史克（GlaxoSmithKline, GSK）一直是生物电子药物领域最活跃的公司投资者，旗下拥有专注于生物电子医学的战略风险投资机构 Action Potential Venture Capital，以及开发生物电子产品的 Galvani Bioelectronics。其他跨国医药巨头，如强生、默克、诺和诺德、辉瑞和诺华等也对该领域进行了持续不断的投资。

综上所述，“物理生物医学”作为新兴的交叉研究领域，正持续受到全球政府、学术界和企业界越来越多的关注，将逐渐成为重要的前沿学科方向。“物理生物学”不仅提供了对生命更深刻的理解和认识，也势必为医学研究和药物开发提供新的视角和方法。

三、“物理生物医学”的重要研究方向

（1）发现物理刺激的作用靶点是共性基础问题

物理信号调控生命活动的物质基础是生物体中存在的可响应物理信号的生物大分子（图2）。高级生命体进化出感知光和温度的蛋白，如辣椒素受体（Transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1）、光受体光敏色素、光修复酶等；光和温度则通过激活感受蛋白启动下游信号通路，实现对生物体行为和生理功能的调控^[13-15]。电活动是人体生命活动的基础，其物质基础来源于细胞膜表面离子通道的分布及功能。电刺激可以通过影响电压门控离子通道的离子转运（如钙离子通道和钾离子通道）调控生命活动^[16]，也可通过细胞之间连接方式进行电信号的传导，实现组织功能的一致性（如节律性心跳和神经振荡）^[17]。力信号可以通过机械门控离子通道（如机械力感知蛋白、PIEZO 蛋白）调控细胞的生理机能^[18]，亦可通过整合素和细胞骨架进行力学信号的传导，从而调控基因表达并影响细胞的增殖、分化、迁移等活动。在地球磁场的指引下，动物可实现长距离迁徙和精准定位，这是由于磁感应蛋白赋予了动物磁导航能力^[19]。除了特异性感知物理刺激的受体，外源性物理信号还可以与多种生物大分子发生直接相互作用，从而改变生物分子的构象，实现对生命活动的调节。例如，当电磁波的能量与蛋白、核酸等生物大分子的旋转和振动能级相似时，电磁辐射可与分子群产生共振，由此改变其结构和空间构象^[20, 21]。对感应物理信号受体的研究及接收物理刺激后细胞信号传导途径的探索，为“物理生物医学”的发展提供了理论依据。光遗传学、电遗传学和磁遗传学等新兴技术也在此基础上得以发展^[22-24]。

（2）探究物理刺激的生物调控效应及其机制

与“化学生物学”研究中生物活性分子干预细胞的生命活动相似，物理刺激存在类似的调

控机制。作为一直伴随生命发生发展的光、电、力、磁、热、声等物理信号首先作用于相关的感受蛋白，并通过第二信使级联反应向细胞内传递信息^[25]，最终影响核糖核酸（Ribonucleic Acid, RNA）转录、蛋白质翻译及翻译后修饰，表现为细胞增殖、迁移、分化、凋亡和坏死等行为变化^[26]。此外，物理刺激还可通过改变亚细胞结构实现信号的传导^[27]。如机械刺激信号可调节线粒体动力学，从而影响其代谢功能^[28, 29]；高尔基体在力的作用下可发生结构的变化，进而介导细胞的定向迁移^[27]（图 2）。上述物理刺激的细胞调控策略将为疾病治疗提供理论依据，基于光、电、力、磁、热、声等物理疗法也将成为医学研究的热点。目前，针对特殊疾病的物理治疗策略往往是将物理信号发生器直接贴附于患病器官和组织表面或远端支配神经。其中器官和组织作为由多种类型细胞通过适宜的排列方式形成的具有功能性的细胞集体，在外源性物理刺激下对这类细胞集体的干预将在组织和器官层面产生宏观的群体效应。在组织工程的研究中，低强度物理刺激已被证实可通过调控器官/组织多种细胞的行为实现组织的修复（神经再生、骨修复、伤口愈合、血管再生）、重塑（皮肤瘢痕、骨重塑）和功能恢复（心脏除颤、脊髓电刺激恢复脊髓损伤患者运动功能）^[30]。在神经系统疾病的治疗中，声、光、电、磁等物理刺激已被证实具有提升认知和改变行为的能力，这可能是物理刺激影响了大脑固有的神经振荡，以神经挟带的方式可逆性地调控大脑和神经元的活动，恢复和重建神经系统的平衡状态^[31, 32]。低强度的物理刺激可通过调节靶神经元活动，刺激脑区神经组织、激发细胞活性以实现神经系统生理功能的调控^[33]。低强度声波可调节基底前脑和内侧前额叶皮层的活动，实现对行为的选择性神经调节^[34]。在肿瘤治疗中，热消融、电消融（不可逆电穿孔）等通过强物理刺激实现细胞膜或膜内细胞器的迅速破坏，对肿瘤细胞产生不可逆的杀伤^[35]。此外，外源性物理刺激的频率、强度和时间与所产生的生物学效应有很强相关性，合理利用不同参数的外源性刺激在疾病治疗中具有重要意义。

综上所述，与“化学生物学”基于小分子的调控策略相比，“物理生物医学”研究中基于物理刺激的调控策略既有相似之处，也同时存在明显的差异。相似之处在于，物理刺激在作用于相应的感应蛋白后，细胞内信号通路的分子机制可以充分借鉴“化学生物学”的知识体系；不同之处在于，物理刺激可以直接作用并改变组织/细胞/细胞器/分子的结构和功能，从而发挥生物学效应（图 2）。目前，我们对物理刺激生物调控机制的了解只是冰山一角。

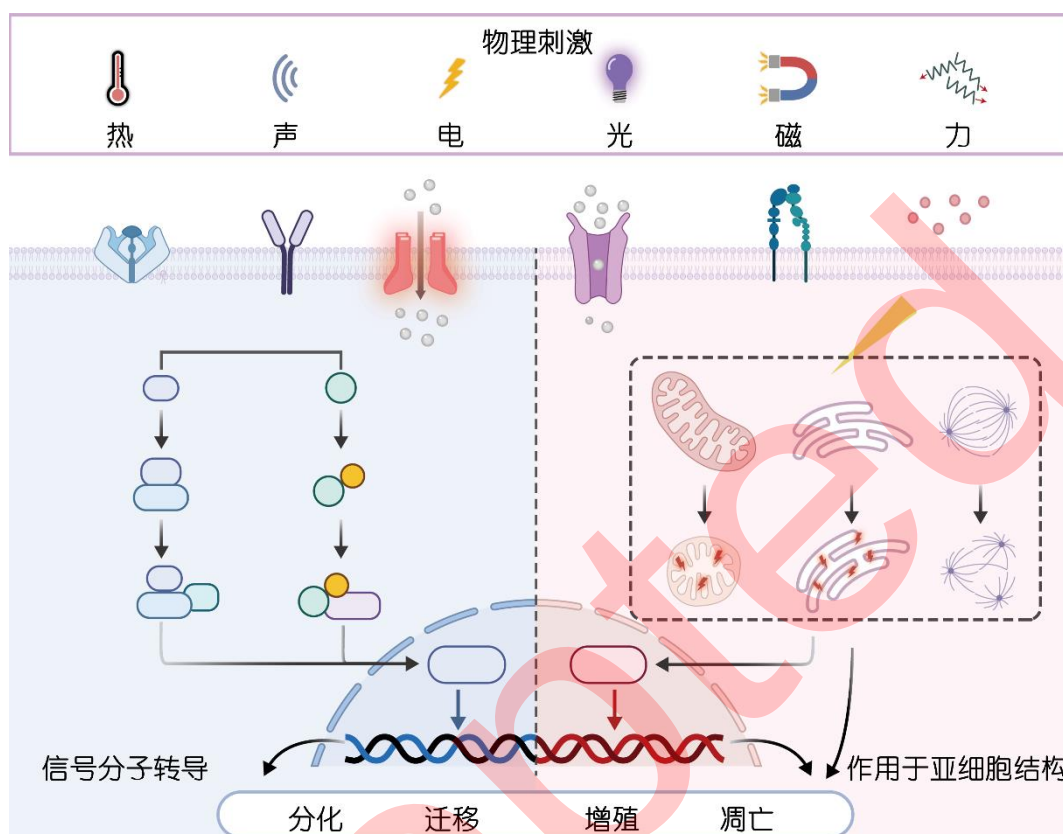


图 2. 物理刺激的生物调控机制，即存在与“化学生物学”相似的，通过“受体激活和信号转导通路”的调节机制；也可直接作用并改变组织/细胞/亚细胞组分/分子的结构和功能^[36-39]。

Figure 2. The biological regulatory mechanism of physical stimulation. There are regulatory mechanisms through “receptor activation and signal transduction pathways” similar to those in “chemical biology”; they can also directly act on and alter the structure and function of tissues/cells/subcellular components/molecules^[36-39].

(3) 检测生命活动中的微弱物理信号

除了探索外源性物理刺激对细胞、组织、器官的调控功能，检测生命活动产生的内源性物理信号，并揭示其在生理和病理条件下的变化规律，对阐述生命现象的物理基础具有重要意义^[40]。如，通过利用电生理信号采集系统、膜片钳等设备测量阿尔茨海默症、癫痫、心血管病患者器官的电生理信号，有助于判断病理进程并指导疾病的治疗；通过采集和分析接收指令后大脑皮层、脊髓、各器官的神经电活动，为神经调控认知和行为提供了理论基础和实践依据；通过对单细胞力信号的实时检测可判断细胞是否处于炎症环境，并基于细胞力指标开发相应的药物筛选平台^[41, 42]；细胞力检测在接近零磁场的环境下检测器官的极弱生物磁信号可用于心脑血管和肿瘤疾病的诊断^[43]。生命活动中的物理信号检测技术为揭示疾病的发

1 生和发展过程提供了依据，也为基于物理刺激的疾病治疗策略提供了理论指导。

2 (4) 开发新的物理诊疗技术方法

3 开发施加物理刺激的医疗器械是“物理生物医学”从基础研究迈向临床应用的重要步骤。
4 为满足医疗器械数字化、个性化、智能化、便携化的发展需求，具有高集成度的生物电子器
5 件已成为物理治疗设备的发展趋势。特别是随着新技术的涌现，为物理刺激器件的设计带来
6 革命性的创新。比如，纳米发电机、无线供电装置、高性能电池等新型供能单元的开发已经
7 可以让电刺激医疗器件摆脱电源的束缚；穿戴、植入、可拉伸、可降解等一系列器件工作形
8 式的创新等也大幅提升了医疗装置的便携性并拓宽了其应用场景；微型磁控机器人可在复杂
9 的生理条件下实现精准药物递送、微型手术和疾病标志物检测。

10

11 四、“物理生物医学”研究中亟待解决的科学问题

12 我国是最早提出物理刺激疗法的国家之一，针灸、推拿、拔罐作为我国传统医学的瑰宝，
13 都是通过对人体特定部位施加物理刺激实现疾病的治疗，其有效性经历了几千年的临床验证。
14 近年来，越来越多的学者针对针灸等中医传统理疗方法展开了高质量循证医学研究，并从现
15 代生物医学的角度揭示其发挥疗效的机制，获得了国际学术界的广泛认可^[44-46]，为发展具有
16 中国特色的“物理生物医学”学科奠定了基础。中国在“物理生物医学”领域具有得天独厚的优
17 势，我们应当尽快在国际学术界建设中国引领的“物理生物医学”学科体系，其中包括：构建
18 符合“物理生物医学”研究特色的新科研范式；逐步发展有别于其他学科的理论体系；在高校
19 和科研院所布局相关研究方向；有意识地培养相关领域的青年学者；在各学会中成立分会并
20 组织学术研讨。

21 2023年9月15日，由国家自然科学基金委员会交叉科学部资助、中国科学院北京纳米能
22 源与系统研究所主办的“物理生物医学”战略研讨会在北京召开。通过一天的热烈讨论，与会
23 专家一致认为“物理生物医学”的研究存在以下亟待解决的科学问题，凝练如下：

- 24 1. 生命体产生的物理信号是生命活动的结果，以“果”为导向的调控策略是否能影响“因”？
- 25 2. 生物体涉及大量离子运输过程，外源性物理场（或物理刺激）是如何干预离子转移过程的？
- 26 3. 在生物体中，是否存在电子/空穴/光子或其他各种粒子与离子的交换现象？
- 27 4. 对一些物理信号感知的细胞机制已清晰，如何上升到组织、器官甚至意识等更高层次的结
28 构？对某些物理信号的感应是否需要要有特异的受体（感受器）？
- 29 5. 如何摆脱笼统的物理刺激，建立细化物理参数与健康状态的对应关系？

6. 是否还需关注人类感受不到的能量形式（人类能看到或是感受到的能量存在形式仅占整个宇宙的 4%）对生物的影响？
7. 不同物理刺激间的一致性与区别性是什么？多场耦合的多模态刺激能否达到更好的效果？
8. 物理刺激对生理状态和病理状态的作用是否存在差异？
9. 已经在动物模型上验证的物理调控机制是否在人体上适用？
10. 如何建立物理刺激和人类高级功能的联系？
11. 对于生命活动中的物理信号检测，如何同时提高检测技术的时间分辨率和空间分辨率？

“物理生物医学”作为新兴的交叉研究领域，将聚焦“物理理论与技术结合下生命规律的系统阐释”及“物理刺激对生命过程和疾病发展的干预机制”两大方向，为开发基于物理信号的诊断技术和基于物理刺激的治疗策略提供新的思路。通过机制创新和前沿布局，“物理生物医学”在未来有望成为中国引领、世界一流的新学科领域。

致谢 感谢国家自然科学基金(T2125003, T2241011)的资助。本文部分观点来源于由国家自然科学基金委员会交叉科学部资助、中国科学院北京纳米能源与系统研究所主办的“物理生物医学”战略研讨会的报告和发言，在此向韩启德院士、杨卫院士、王中林院士及全体与会专家表示最诚挚的感谢！

参考文献

- 1 Zhang Y, Habibovic P. Delivering mechanical stimulation to cells: State of the art in materials and devices design. *Adv Mater*, 2022, 34: 2110267
- 2 Levin M. Bioelectric signaling: Reprogrammable circuits underlying embryogenesis, regeneration, and cancer. *Cell*, 2021, 184: 1971-1989
- 3 Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Bäse K, et al. Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: A molecular motor. *Science*, 1993, 261: 50-58
- 4 Buss MT, Ramesh P, English MA, et al. Spatial control of probiotic bacteria in the gastrointestinal tract assisted by magnetic particles. *Adv Mater*, 2021, 33: 2007473
- 5 Song P, Gao H, Gao Z, et al. Heat transfer and thermoregulation within single cells revealed by transient plasmonic imaging. *J Appl Phys*, 2022, 132: 094701
- 6 Schrödinger E. *What is life?: With mind and matter and autobiographical sketches*. Cambridge University Press, 1992
- 7 JD W. Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 1953, 171: 737-740

- 1 8 Ouyang Z C. Climbing the Tower of Life Sciences in the 21st Century--A Discussion of Biological Physics: Energy,
2 Information, Life (in Chinese). The Science Magazine, 2007, 59: 39-42 [欧阳钟灿. 攀登 21 世纪生命科学的通天塔——
3 漫谈《生物物理学: 能量, 信息, 生命》. 科学, 2007, 59: 39-42]
- 4 9 Wu H M. Chemical Biology: A Rapidly Rising Frontier (in Chinese). Prog. Chem., 2000, 12: 423 [吴厚铭. 化学生
5 物学-新兴的交叉前沿学科领域. 化学进展, 2000, 12: 423]
- 6 10 Gilpin W, Bull MS, Prakash M. The multiscale physics of cilia and flagella. Nat Rev Phys, 2020, 2: 74-88
- 7 11 Bottaro S, Lindorff-Larsen K. Biophysical experiments and biomolecular simulations: A perfect match? Science,
8 2018, 361: 355-360
- 9 12 Zewail AH. Physical biology: From atoms to medicine. Imperial college press, 2008
- 10 13 Kim M, Sisco NJ, Hilton JK, et al. Evidence that the trpv1 s1-s4 membrane domain contributes to thermosensing.
11 Nat Commun, 2020, 11: 4169
- 12 14 Liu XY, Zhang TS, Fang Q, et al. Hydrogen - bond network determines the early photoisomerization processes of
13 cph1 and anpixj phytochromes. Angew Chem Int Edit, 2021, 133: 18836-18841
- 14 15 Faraji S, Zhong D, Dreuw A. Characterization of the intermediate in and identification of the repair mechanism of
15 (6 - 4) photolesions by photolyases. Angew Chem Int Edit, 2016, 55: 5175-5178
- 16 16 Fernandez - Yague MA, Trotier A, Demir S, et al. A self - powered piezo - bioelectric device regulates tendon
17 repair - associated signaling pathways through modulation of mechanosensitive ion channels. Adv Mater, 2021, 33:
18 2008788
- 19 17 Leybaert L, De Smet MA, Lissoni A, et al. Connexin hemichannels as candidate targets for cardioprotective and
20 anti-arrhythmic treatments. J Clin Invest, 2023, 133:
- 21 18 Szczot M, Pogorzala LA, Solinski HJ, et al. Cell-type-specific splicing of piezo2 regulates mechanotransduction.
22 Cell Rep, 2017, 21: 2760-2771
- 23 19 Wan G, Hayden AN, Iiams SE, et al. Cryptochrome 1 mediates light-dependent inclination magnetosensing in
24 monarch butterflies. Nat Commun, 2021, 12: 771
- 25 20 Sun L, Zhao L, Peng R-Y. Research progress in the effects of terahertz waves on biomacromolecules. Mil Med Res,
26 2021, 8: 1-8
- 27 21 Sugiyama J-i, Tokunaga Y, Hishida M, et al. Nonthermal acceleration of protein hydration by sub-terahertz
28 irradiation. Nat Commun, 2023, 14: 2825
- 29 22 Boesmans W, Hao MM, Vanden Berghe P. Optogenetic and chemogenetic techniques for neurogastroenterology.
30 Nat Rev Gastro Hepat, 2018, 15: 21-38
- 31 23 Krawczyk K, Xue S, Buchmann P, et al. Electro-genetic cellular insulin release for real-time glycemic control in type
32 1 diabetic mice. Science, 2020, 368: 993-1001
- 33 24 Stanley SA, Sauer J, Kane RS, et al. Remote regulation of glucose homeostasis in mice using genetically encoded
34 nanoparticles. Nat Med, 2015, 21: 92-98
- 35 25 Belluati A, Craciun I, Palivan CG. Bioactive catalytic nanocompartments integrated into cell physiology and their
36 amplification of a native signaling cascade. ACS nano, 2020, 14: 12101-12112
- 37 26 Jeong H-W, Hernández-Rodríguez B, Kim J, et al. Transcriptional regulation of endothelial cell behavior during
38 sprouting angiogenesis. Nat Commun, 2017, 8: 726
- 39 27 Phuyal S, Romani P, Dupont S, et al. Mechanobiology of organelles: Illuminating their roles in mechanosensing and
40 mechanotransduction. Trends Cell Biol, 2023, 33: P1049-1061

1 28 Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol*
2 *Cell Biol*, 2020, 21: 204-224

3 29 Tharp KM, Higuchi-Sanabria R, Timblin GA, et al. Adhesion-mediated mechanosignaling forces mitohormesis.
4 *Cell Metab*, 2021, 33: 1322-1341. e1313

5 30 Ferrigno B, Bordett R, Duraisamy N, et al. Bioactive polymeric materials and electrical stimulation strategies for
6 musculoskeletal tissue repair and regeneration. *Bioact Mater*, 2020, 5: 468-485

7 31 Berényi A, Belluscio M, Mao D, et al. Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation.
8 *Science*, 2012, 337: 735-737

9 32 Lakatos P, Gross J, Thut G. A new unifying account of the roles of neuronal entrainment. *Curr Biol*, 2019, 29:
10 R890-R905

11 33 Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields.
12 *Cell*, 2017, 169: 1029-1041. e1016

13 34 Folloni D. Ultrasound neuromodulation of the deep brain. *Science*, 2022, 377: 589-589

14 35 Chen Z, Wang Q, Wang H, et al. Ultrathin pegylated w18o49 nanowires as a new 980 nm - laser - driven
15 photothermal agent for efficient ablation of cancer cells in vivo. *Adv Mater*, 2013, 25: 2095-2100

16 36 Zhang D, Sun Y, Wang Z, et al. Switchable biomimetic nanochannels for on-demand so2 detection by light-
17 controlled photochromism. *Nat Commun*, 2023, 14: 1901

18 37 Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, et al. Structure of the mechanically activated ion channel piezo1. *Nature*,
19 2018, 554: 481-486

20 38 Zhao Y, Shi H, Pan Y, et al. Sensory circuitry controls cytosolic calcium-mediated phytochrome b
21 phototransduction. *Cell*, 2023, 186: 1230-1243. e1214

22 39 Cheng B, Wan W, Huang G, et al. Nanoscale integrin cluster dynamics controls cellular mechanosensing via
23 fakyl397 phosphorylation. *Sci Adv*, 2020, 6: eaax1909

24 40 Yao G, Mo X, Liu S, et al. Snowflake-inspired and blink-driven flexible piezoelectric contact lenses for effective
25 corneal injury repair. *Nat Commun*, 2023, 14: 3604

26 41 Yu D, Nie Q, Xue J, et al. Direct mapping of cytomolecular homeostasis destruction in osteoarthritis based on
27 silicon nanopillar array. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12: 2301126

28 42 Zheng Q, Peng M, Liu Z, et al. Dynamic real-time imaging of living cell traction force by piezo-phototronic light
29 nano-antenna array. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe7738

30 43 Wei K, Ji W, Fu C, et al. Constraints on exotic spin-velocity-dependent interactions. *Nat Commun*, 2022, 13: 7387

31 44 Cheng L, Duan B, Huang T, et al. Identification of spinal circuits involved in touch-evoked dynamic mechanical
32 pain. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 804-814

33 45 Liu S, Wang Z, Su Y, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal–adrenal axis. *Nature*,
34 2021, 598: 641-645

35 46 Qi L, Lin S-H, Ma Q. Spinal vglut3 lineage neurons drive visceral mechanical allodynia but not sensitized
36 visceromotor reflexes. *Neuron*, 2023, 111: 669-681. e665

37