

液-液相分离在心血管疾病中的研究进展

黄佳宇 熊安琪 蒋弼瀛 陈文佳

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】液-液相分离 (LLPS) 是指细胞中的生物大分子 (如蛋白质、核酸等) 在溶液中凝聚浓缩成液滴状从而形成不同液相的过程。该过程受到多种因素的调节, 如翻译后修饰、氧化还原反应、温度、光度、离子浓度和伴侣蛋白等。LLPS 是细胞生命活动中普遍存在且至关重要的现象, 参与无膜细胞器的形成、基因转录调控、细胞信号转导和血管生成等过程。近年来, LLPS 参与众多心血管疾病如动脉粥样硬化的发展、心肌纤维化的形成、心肌病的发生等。现对 LLPS 的生理机制以及在各种心血管疾病中的作用进行详细综述, 旨在为心血管疾病的治疗提供新思路。

【关键词】液-液相分离; 心血管疾病; 生物分子凝集体; 动脉粥样硬化; 心肌纤维化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.007

Liquid-Liquid Phase Separation in Cardiovascular Disease

HUANG Jiayu, XIONG Anqi, JIANG Biying, CHEN Wenjia

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Liquid-liquid phase separation (LLPS) refers to the process in which biological macromolecules (such as proteins, nucleic acids, etc.) in cells condense into droplets in solution to form different liquid phases. This process is regulated by many factors, such as post-translational modification, redox reaction, temperature, luminosity, ion concentration, chaperone protein and so on. LLPS is a ubiquitous and crucial phenomenon in cell life activities, which participates in the formation of membranous organelles, gene transcriptional regulation, cell signal transduction, angiogenesis and so on. In recent years, LLPS has been involved in many cardiovascular diseases, such as the development of atherosclerosis, the formation of myocardial fibrosis, the occurrence of cardiomyopathy and so on. This article provides a detailed review of the physiological mechanism of LLPS and its role in various cardiovascular diseases, aiming to provide new ideas for the treatment of cardiovascular diseases.

【Keywords】 Liquid-liquid phase separation; Cardiovascular disease; Biomolecular condensates; Atherosclerosis; Myocardial fibrosis

心血管疾病是人类死亡的重要原因之一。据报道, 中国现患心血管病患者数超过 3.3 亿, 并且每年死亡人数为 400 万例以上, 是导致城乡居民死亡的首要原因^[1]。由于心血管疾病病情复杂多变, 致残致死率高, 众多机制参与其中, 一直以来都是医学界研究的热点, 最近有研究发现, 相分离相关机制也参与心血管疾病的发生发展。相分离是基于化学、物理学及工程学中的基本概念, 即同类物质间存在相互聚集或分离的“力”, 有助于同类物质的快速聚集或解离^[2]。其中液-液相分离 (liquid-liquid phase separation, LLPS) 近年来受到广泛关注, 它与细胞的生命活动密切相关。已有研究表明 LLPS 参与多种疾病的发生, 如肌萎缩侧索硬化症等各种神经退行性疾病^[3], 各种癌症的发生也与 LLPS 相关^[4]。最近, 有研究发现 LLPS 参

与多种心血管疾病如动脉粥样硬化的发生发展。现主要对 LLPS 在各种心血管疾病的发生发展过程中的作用机制和治疗作用的相关进展进行综述。

1 LLPS 的生化性质及影响因素

1.1 LLPS 的概念

2009 年 Brangwynne 等^[5]在秀丽隐杆线虫虫卵中首次观察到一种由蛋白质和 RNA 组成的无膜细胞器 P 颗粒, 平时可均匀地分布在整個细胞质中, 但随着单细胞分裂, P 颗粒会慢慢凝聚并朝细胞后侧集中。液体形式存在的无膜细胞器其实也身处于同是液态的细胞浆或核液中, 且互有着清晰的界限。由此将这种无膜细胞器之间像液滴一样可相互融合、流动与形变的现象称为 LLPS。通过 LLPS 形成的液滴可流动、融合, 且具有荧光漂白后漂白区能快速恢复荧光的物理学

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动基金 (LBH-Q20109); 哈尔滨医科大学研究生科研和实践创新项目 (YJSCX2023-192HYD)

通信作者: 陈文佳, E-mail: chenwenjia0725@163.com

特性。这种由 LLPS 形成的液滴通常被称为“生物分子凝集体”^[6]。LLPS 现象参与整个细胞周期的调控过程,从 DNA 的组装、RNA 的转录和翻译、蛋白质的修饰到细胞的增殖及衰老等,贯穿细胞整个生命活动^[7]。当 LLPS 发生在错误的时间或地点,就可能造成特定分子的异常蓄积,从而引起一系列相关疾病^[8]。

1.2 LLPS 的驱动因素

LLPS 过程依赖于蛋白质与蛋白质或蛋白质与 RNA 之间的多价相互作用。这种多价相互作用通常由分子间的特定区域提供,即蛋白质固有无序区域(intrinsically disordered region, IDR),这些 IDR 是缺乏三级结构的蛋白质片段,通常富含特定的极性和带电氨基酸,包括甘氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸、谷氨酸、赖氨酸和精氨酸^[9-10]。除此之外,还包括一些疏水氨基酸,如芳香族残基。这种独特的结构对于 IDR 介导的 LLPS 至关重要,它们能通过电荷-电荷、电荷- π 和 π - π 堆积相互作用而驱动相分离液滴的形成^[11]。LLPS 受多种因素影响,如翻译后修饰、氧化还原反应、温度、光度、离子浓度、伴侣蛋白等。其中翻译后修饰是最为重要的机制,它能通过调节 IDR 的电荷分布和疏水特性来促进或抑制 LLPS^[12-13]。除环境因素外,生物大分子的浓度对于驱动 LLPS 也至关重要。只有当生物大分子达到一定的浓度,即相分离发生的阈值浓度,LLPS 才可能发生^[14]。

1.3 LLPS 的研究方法

目前,对于鉴定 LLPS 现象的研究方法主要是对相关核酸分子或蛋白进行荧光标记,再通过体外组装进行荧光漂白恢复(fluorescence recovery after photobleaching, FRAP)实验,观察荧光漂白区是否能在短时间内恢复荧光^[15]。通过 FRAP 验证的分子如果能在短时间内恢复荧光,就可证实该分子具有高效流动性,能与周围环境进行频繁的物质交换^[2]。其他体外实验还包括液滴形成实验、凝胶形成实验、电镜拍摄原纤维等。此外,还可通过活细胞成像显微镜观察细胞内的 LLPS 现象^[16]。

2 相分离的生理学作用

2.1 参与无膜细胞器的形成

众所周知,细胞内如内质网、高尔基体等是由磷脂双分子层构成的有膜细胞器,它们具有生物膜所构成的物理屏障,可将内外环境隔绝开,从而形成执行特定生理功能的场所,确保细胞内的各种生物化学反应高效有序地进行且互不干扰。然而生物体内还存在许多无膜细胞器,如核仁、核糖核蛋白颗粒、自噬体等,它们是由不同蛋白质、核酸和其他生物分子通过 LLPS 形成的生物分子凝集体。虽然缺乏将其内部成分与周围环境分开的物理屏障,但它们仍能保持相对

独立的胞内结构,可分隔和浓缩特定的分子组,这些结构在生物体内同样发挥着重要作用。它们通过 LLPS 形成的无膜区室可与周围环境进行物质交换来维持细胞稳定(图 1),由此可见,与经典的有膜细胞器相比,它们可不受膜的干扰,无需专门的分子和信号进行输入和输出,能以更灵活的方式调节聚合物的组成^[13,17]。如应激颗粒是真核细胞在发生各种应激反应时所形成的凝聚体,它包含许多非翻译 mRNA 和一些影响 mRNA 功能的蛋白质,其中含有多个 IDR 结构的 Ras-GTP 酶激活蛋白 SH3 结构域结合蛋白(Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein, G3BP)在应激颗粒的组装中发挥重要作用。在应激条件下,G3BP 发生 LLPS,与 RNA 结合从而引起 G3BP 的构象改变,促进参与其他蛋白质与蛋白质或蛋白质与 RNA 相互作用^[18]。此外,细胞中核仁的大小可通过 LLPS 随着细胞大小的变化而改变^[19],从而更有利于与周围环境进行物质交换以及进行生物化学反应。

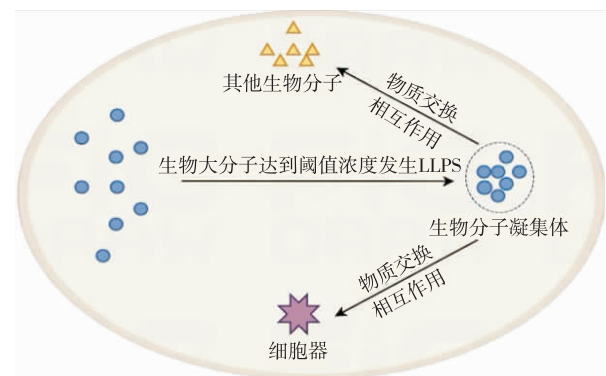
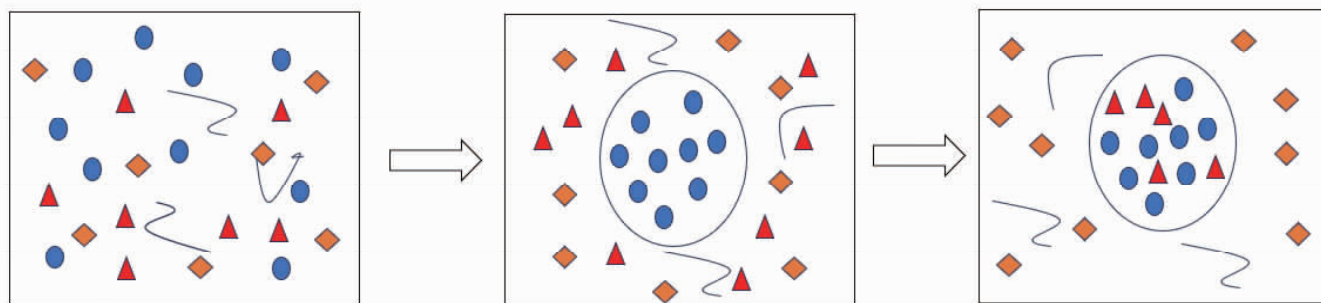


图 1 LLPS 参与无膜细胞器的形成

2.2 参与基因转录调控

超级增强子是基因组中大量增强子富集的转录调控区域,能大幅度地激活基因的表达,且具有较高的组织特异性,可调节在细胞中发挥特别重要作用的基因。近年来,有研究表明转录调控可能由通过 LLPS 形成的生物分子凝集体驱动。2018 年 Boija 等^[20]在小鼠胚胎干细胞中观察到溴结构域蛋白 4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)和转录共激活因子介体亚基 1(transcriptional coactivator mediator subunit 1, MED1),它们作为超级增强子激活的关键成分在超级增强子驱动的转录位点通过 LLPS 形成生物分子凝集体,由此参与细胞的转录调控。研究者通过 FRAP 实验观察到含有 IDR 结构的 BRD4 与 MED1 在小鼠胚胎干细胞中具有类似液体的性质,与相分离液滴相似,能在溶液中自由移动。MED1 通过 LLPS 将转录装置的关键成分从复杂的细胞核中隔离出来并集中在超级增强子调节的基因上,实现转录过程的区室化反应(图 2),进而调控关键基因的表达^[21]。



注:细胞核中的 MED1 (蓝色) 经过 LLPS 形成相分离液滴,从而将转录装置相关的成分 (红色) 与其他物质区分开,形成转录过程的区室化反应。

图 2 LLPS 参与基因转录调控过程

2.3 参与细胞信号转导

细胞信号转导是指细胞表面或细胞内受体接受细胞外界信号,然后配体受体互相作用并被激活,引起受体细胞内域发生变化,导致第二信使参与下游蛋白分子激活及其基因表达等分子事件。该过程与细胞生命活动密切相关,是实现细胞内通信的关键过程。近年来有研究发现,LLPS 参与细胞信号转导过程。2016 年 Su 等^[22]通过运用体外重组 T 细胞受体信号通路的方法,模拟细胞中膜蛋白发生的 LLPS 现象,结果发现参与 T 细胞信号通路的 pLAT、Grb2 和 Sos1 蛋白能发生 LLPS。研究者通过 FRAP 观察到脂质膜上的 pLAT、Grb2 和 Sos1 蛋白表现出动态的类液态特性,并且能自由移动和融合,这足以说明它们发生了 LLPS。之后 pLAT 蛋白聚集,促进信号通路中的下游生化反应,由此介导细胞骨架的肌动蛋白重排,促进 T 细胞受体信号通路的激活^[22]。

2.4 参与血管生成

血管生成在生理和病理条件下发挥着重要作用,其生成受到各种信号通路的严格调控。血管过度生成的相关疾病可通过抑制血管生成过程来治疗。最近,有研究发现 LLPS 也参与血管生成。2023 年 Jiang 等^[23]在一项研究中通过对 C57BL/6 小鼠角膜微袋植入 LLPS 抑制剂来观察 LLPS 是否参与病理性血管生成,结果发现使用了 LLPS 抑制剂的小鼠角膜血管明显减少。之后还通过主动脉环测定以研究主动脉环微血管的情况,结果同样发现,使用了 LLPS 抑制剂的主动脉环可显著抑制微血管向外生长。这些研究结果均表明 LLPS 可能在血管生成中起作用,通过抑制 LLPS 可能对血管过度生成具有治疗效果,但 LLPS 参与血管生成具体机制还有待进一步研究。

3 LLPS 与心血管疾病

3.1 LLPS 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的特点是脂质在内膜堆积、纤维组织增生、钙质沉着从而导致动脉壁逐渐增厚,血管腔变窄,最终引起一系列并发症。2023 年 Liu 等^[24]发现

盘状蛋白结构域受体 1 (discoidin domain receptor 1, DDR1) 能发生 LLPS,介导 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 进入细胞核,从而参与动脉粥样硬化的调节。研究者在 HEK293T 细胞中通过延时成像观察到 DDR1 发生融合和裂变。然而,在添加了 LLPS 抑制剂的培养基中观察到 DDR1 斑点的减少和溶解。这表明 DDR1 具有相变能力并可凝结成液滴,并且在 HEK293T 细胞和血管平滑肌细胞中还观察到 DDR1 荧光信号在光漂白后发生快速恢复,这说明 DDR1 发生了 LLPS。之后,激活的 DDR1 在通过 LLPS 形成的凝聚态中募集 HIPPO 通路中的大肿瘤抑制因子 1 (large tumor suppressor 1, LATS1) 以抑制 LATS1 磷酸化,使下游效应因子 YAP 入核,促进血管平滑肌细胞中胶原沉积以及细胞外基质硬化,从而介导动脉粥样硬化的进一步发展^[24]。核不均一核糖核蛋白 A1 (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A1, hnRNP A1) 是一种核细胞质穿梭蛋白,已成为各种基因调控的重要调节剂,参与调节 DNA 转录、mRNA 剪接、核输出、翻译和周转等^[25]。2015 年有研究者^[26]通过体外纯化 hnRNP A1,在显微镜下观察到溶液中的 hnRNP A1 能形成液滴,并可自由移动且相互融合,在 FRAP 实验中也发现荧光信号快速恢复,这些数据表明 hnRNP A1 是高度动态的,能发生 LLPS。hnRNP A1 发生 LLPS 形成相分离液滴,作为核心支架成分募集周围环境中的 miR-124、Drosha 和 DGCR8,以协调血管平滑肌细胞的增殖^[12]。当 hnRNP A1 的 LLPS 能力缺陷时,可能无法招募环境中的 miR-124,导致血管平滑肌细胞增殖,进而促进动脉粥样硬化的发生。另外有研究^[27]发现氧化低密度脂蛋白可通过抑制转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 的核转运,进而抑制细胞核内 TFEB 的 LLPS 过程,引起溶酶体基因的激活,导致自噬缺陷。随后,自噬缺陷导致活性氧水平和 P300 活性升高, P300 通过促进 BRD4 的 LLPS 过程,与炎症基因启动子区域的结合增加,促进炎症因子的表达,由此介导动脉粥样硬化的发生^[28]。这些研究结果表明动脉粥样硬化

的发生与 LLPS 过程密不可分,通过干预 LLPS 可能在未来成为治疗动脉粥样硬化发展的新手段。

3.2 LLPS 与心肌纤维化

心肌纤维化的特征是胶原蛋白和细胞外基质过度沉积,引起心脏结构变化,进一步导致心脏功能受损,最终演变为心力衰竭。最近一项研究^[29]表明,退化样家族成员 3 (vestigial-like family member 3, VGLL3) 可通过独特的 IDR 结构进行 LLPS,从而参与心肌纤维化的发生。研究者首先在心脏成纤维细胞中观察到 VGLL3 在细胞核中呈点状,并在 NIH3T3 细胞中通过 FRAP 发现 VGLL3 光漂白后迅速恢复,而使用了 LLPS 抑制剂后的细胞没有观察到这种情况,这说明 VGLL3 发生了 LLPS。之后研究者进一步发现 VGLL3 在 NIH3T3 细胞中的过表达显著增加了细胞外基质基因 *Colla1* 的 mRNA 表达,而在 VGLL3 IDR 突变体中 *Colla1* 的 mRNA 的表达却并未增加。这些结果说明 VGLL3 促进胶原蛋白的表达,并且这可能取决于其 LLPS 能力。此外,该研究还发现 VGLL3 通过 LLPS 形成的凝聚体与无 POU 域八聚体结合蛋白凝聚体共定位,并抑制 miR-29B 的产生,从而增加胶原蛋白的表达,导致心肌纤维化。

3.3 LLPS 与心肌病

扩张型心肌病是一种原因不明的异质性心肌病,主要的病因包括感染、遗传以及免疫功能异常,其特征是左心室或双心室扩大并伴有收缩功能障碍。既往研究^[30]发现,转录共激活因子中介体亚基 1 (mediator subunit 1, Med1) 的心脏特异性缺失会导致扩张型心肌病、心脏功能下降和死亡。Sabari 等^[21]发现在小鼠胚胎干细胞中的 Med1 可通过 LLPS 将转录过程所需的成分聚集起来。Med1 的 LLPS 能力缺陷会影响转录装置的组建,从而导致扩张型心肌病。BRD4 同样被证实能在超级增强子驱动的转录位点通过 LLPS 形成凝聚体^[21],从而调节转录过程,当 BRD4 的 LLPS 能力缺陷时,无法将周围与转录相关的物质融合起来,从而使转录过程受到抑制。而研究^[31]发现转录过程 BRD4 的缺失也可能导致扩张型心肌病。推测 BRD4 的 LLPS 能力缺失可能也是导致扩张型心肌病的原因之一。此外, RNA 结合基序蛋白 20 是一种主要分布在细胞核中的 RNA 结合蛋白,其突变会导致扩张型心肌病^[32]。Schneider 等^[33]发现 RNA 结合基序蛋白 20 由于突变而发生错误的 LLPS 过程,导致胞浆中核糖核蛋白颗粒的异常积累,从而引起心肌病。

3.4 LLPS 与心力衰竭

心力衰竭是一种危及生命的疾病,它是各种心血管疾病的终末期,在世界范围内发病率和死亡率很高。近

年来,有研究发现 LLPS 与心力衰竭的发生可能相关。2022 年 Xie 等^[34]在新生大鼠的心室肌细胞中观察到 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 在细胞核中形成了明亮而独特的点状结构。之后研究者对其进行了 FRAP 实验,发现 Runx2 的荧光信号在漂白后迅速恢复,且具有高度流动性,与之前提到的相分离液滴特征高度一致,并且 Runx2 也有独特的 IDR 结构。这些发现进一步证实了 Runx2 进行了 LLPS,之后 Runx2 发生核易位,参与促分裂原活化的蛋白质激酶和表皮生长因子受体信号转导,并由此介导了心肌细胞肥大,最终导致心力衰竭。由此推测通过干扰 Runx2 的 LLPS 过程可能成为病理性心脏重构和心力衰竭的治疗方法。

3.5 LLPS 与心房颤动

心房颤动是最常见的心律失常之一,与心房颤动密切相关的应激颗粒也被报道发生 LLPS。应激颗粒是由 RNA 结合蛋白和 RNA 通过 LLPS 组成的无膜细胞器^[35]。2019 年 Dong 等^[36]通过以 600 次/min 的场强刺激在 HL-1 细胞中建立心房颤动细胞模型,随后在此模型中观察到应激颗粒能被快速诱导存在于心房颤动中,这也说明了通过 LLPS 形成的应激颗粒与心房颤动有着密切的联系。但 LLPS 在心房颤动的具体作用机制还有待进一步研究。

4 总结与展望

LLPS 是细胞生命活动中的重要过程,是一种蛋白质-蛋白质或蛋白质-RNA 相互作用的过程,在无膜细胞器的形成、基因转录调控、细胞信号转导以及血管生成等过程中发挥重要作用。近年来,越来越多的研究证实 LLPS 参与众多心血管疾病,如促进动脉粥样硬化的发生、参与心肌纤维化的发展等。并且众多学者在研究中发现 LLPS 抑制剂能改善病理性血管的生成以及抑制细胞胶原蛋白的产生。LLPS 在这些心血管疾病中的具体机制尚未完全阐明,相关的药物也有待进一步研发,但 LLPS 的研究为各种心血管疾病的防治提供了新的思路。未来需进行大量且深入的系统性研究进一步了解 LLPS 在心血管疾病中的作用,为心血管疾病的防治提供新靶点。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] 刘颂, 王萌, 管文贤. 蛋白相分离的相关研究进展[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(4): 430-432.
- [3] Bosco DA, Lemay N, Ko HK, et al. Mutant FUS proteins that cause amyotrophic lateral sclerosis incorporate into stress granules[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(21): 4160-4175.
- [4] Ren J, Zhang Z, Zong Z, et al. Emerging implications of phase separation in

- cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(31): e2202855.
- [5] Brangwynne CP, Eckmann CR, Courson DS, et al. Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation[J]. *Science*, 2009, 324(5935): 1729-1732.
- [6] 吴荣波, 李丕龙. 液-液相分离与生物分子凝集体[J]. *科学通报*, 2019, 64(22): 2285-2291.
- [7] Banjade S, Rosen MK. Phase transitions of multivalent proteins can promote clustering of membrane receptors[J]. *Elife*, 2014, 3: e04123.
- [8] Dolgin E. What lava lamps and vinaigrette can teach us about cell biology[J]. *Nature*, 2018, 555(7696): 300-302.
- [9] Romero P, Obradovic Z, Li X, et al. Sequence complexity of disordered protein [J]. *Proteins*, 2001, 42(1): 38-48.
- [10] Vucetic S, Brown CJ, Dunker AK, et al. Flavors of protein disorder[J]. *Proteins*, 2003, 52(4): 573-584.
- [11] Vernon RM, Chong PA, Tsang B, et al. Pi-Pi contacts are an overlooked protein feature relevant to phase separation[J]. *Elife*, 2018, 7: e31486.
- [12] Mo Y, Feng Y, Huang W, et al. Liquid-liquid phase separation in cardiovascular diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3040.
- [13] Shin Y, Brangwynne CP. Liquid phase condensation in cell physiology and disease[J]. *Science*, 2017, 357(6357): eaaf4382.
- [14] Cai Z, Mei S, Zhou L, et al. Liquid-liquid phase separation sheds new light upon cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15418.
- [15] Hyman AA, Weber CA, Jülicher F. Liquid-liquid phase separation in biology [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 39-58.
- [16] 李惠, 刘庆喜, 李新军, 等. 细胞内生物大分子的相分离研究进展[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(7): 1261-1268.
- [17] Zhang H, Ji X, Li P, et al. Liquid-liquid phase separation in biology: mechanisms, physiological functions and human diseases[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(7): 953-985.
- [18] 勾泓基, 卞知玄, 孙奋勇. 相分离视角下的应激颗粒研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2022, 43(5): 603-610.
- [19] Brangwynne CP. Phase transitions and size scaling of membrane-less organelles [J]. *J Cell Biol*, 2013, 203(6): 875-881.
- [20] Boija A, Klein IA, Sabari BR, et al. Transcription factors activate genes through the phase-separation capacity of their activation domains [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1842-1855.
- [21] Sabari BR, Dall' Agnese A, Boija A, et al. Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control [J]. *Science*, 2018, 361(6400): eaar3958.
- [22] Su X, Ditlev JA, Hui E, et al. Phase separation of signaling molecules promotes T cell receptor signal transduction[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 595-599.
- [23] Jiang Y, Lei G, Lin T, et al. 1, 6-Hexanediol regulates angiogenesis via suppression of cyclin A1-mediated endothelial function[J]. *BMC Biol*, 2023, 21(1): 75.
- [24] Liu J, Wang J, Liu Y, et al. Liquid-liquid phase separation of DDR1 counteracts the Hippo pathway to orchestrate arterial stiffening [J]. *Circ Res*, 2023, 132(1): 87-105.
- [25] Zhang L, Chen Q, An W, et al. Novel pathological role of hnRNP A1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) in vascular smooth muscle cell function and neointima hyperplasia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(11): 2182-2194.
- [26] Molliex A, Temirov J, Lee J, et al. Phase separation by low complexity domains promotes stress granule assembly and drives pathological fibrillization [J]. *Cell*, 2015, 163(1): 123-133.
- [27] Chen D, Wang Z, Zhao YG, et al. Inositol polyphosphate multikinase inhibits liquid-liquid phase separation of TFEB to negatively regulate autophagy activity [J]. *Dev Cell*, 2020, 55(5): 588-602.
- [28] Li X, Zhu R, Jiang H, et al. Autophagy enhanced by curcumin ameliorates inflammation in atherogenesis via the TFEB-P300-BRD4 axis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2280-2299.
- [29] Horii Y, Matsuda S, Toyota C, et al. VGLL3 is a mechanosensitive protein that promotes cardiac fibrosis through liquid-liquid phase separation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 550.
- [30] Spitler KM, Ponce JM, Oudit GY, et al. Cardiac Med1 deletion promotes early lethality, cardiac remodeling, and transcriptional reprogramming [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(4): H768-H780.
- [31] Song S, Liu L, Yu Y, et al. Inhibition of BRD4 attenuates transverse aortic constriction- and TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition and cardiac fibrosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 83-96.
- [32] Reichart D, Magnussen C, Zeller T, et al. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: a translational review of current literature [J]. *J Intern Med*, 2019, 286(4): 362-372.
- [33] Schneider JW, Oommen S, Qureshi MY, et al. Dysregulated ribonucleoprotein granules promote cardiomyopathy in RBM20 gene-edited pigs [J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1788-1800.
- [34] Xie S, Chen M, Fang W, et al. Diminished arachidonate 5-lipoxygenase perturbs phase separation and transcriptional response of Runx2 to reverse pathological ventricular remodeling [J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104359.
- [35] Protter DSW, Parker R. Principles and properties of stress granules [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(9): 668-679.
- [36] Dong G, Liang F, Sun B, et al. Presence and function of stress granules in atrial fibrillation [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0213769.

收稿日期: 2024-01-18