

本文引用: 项宇坤, 曹雪洁, 于宝琪. 相分离在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 9-15.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.01.002.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-01-0009-07

· 专家论坛 ·

相分离在心血管疾病中的研究进展

项宇坤^{1,2,3}, 曹雪洁^{1,2,3}, 于宝琪^{1,2,3}

1. 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系, 2. 心血管重塑相关疾病教育部重点实验室,
3. 代谢紊乱相关心血管疾病北京市重点实验室, 北京市 100069

[专家简介] 于宝琪, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 入选首都医科大学青年学者博士招生绿色通道计划。主要从事干细胞与血管重塑性疾病的机制研究, 发表 SCI 论文 30 余篇, 其中以第一作者及通信作者(含共同)在 *Circulation* 等心血管领域杂志上发表 SCI 论文 6 篇。获国家自然科学基金面上项目 2 项, 并作为课题骨干参与国家重点研发计划青年科学家项目。获北京市委组织部优秀人才(青年拔尖个人项目)、北京市教委市属高校高水平教师队伍建设(青年拔尖人才培养计划)、北京市海外高层次人才(青年项目)等多项人才项目, 授权 1 项发明专利。现任《中国动脉硬化杂志》编委会青年编委、北京生理科学会理事会理事、中国生物物理学会代谢生物学会青年委员、*Global Translational Medicine* 编委。



[摘要] 近年来, 越来越多的研究发现相分离在心血管疾病的发生和发展中起到重要作用。相分离是指蛋白质、核酸等生物大分子在一定条件下自发地分离成浓缩相和稀释相的现象。相分离能在细胞内形成特定功能区室, 并参与多种细胞生物学功能。相分离的驱动力来源于静电相互作用、疏水相互作用和 π - π 堆积等多价相互作用。固有无序结构域、低复杂性结构域、折叠域和核酸结合域是常见的驱动相分离的蛋白质区域。该文梳理了近 5 年来相分离在心力衰竭、心肌纤维化和动脉粥样硬化等心血管疾病中的研究进展。未来的研究应着力于揭示相分离在心血管疾病中的具体机制, 并探索相分离作为治疗靶点的潜力。

[关键词] 心血管疾病; 相分离; 相分离的驱动力; 基因表达调控

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on phase separation in cardiovascular diseases

XIANG Yukun^{1,2,3}, CAO Xuejie^{1,2,3}, YU Baoqi^{1,2,3}

1. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Capital Medical University, 2. The Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling-related Diseases, 3. Ministry of Education & Beijing Key Laboratory of Metabolic Disorder Related Cardiovascular Diseases, Beijing 100069, China

[ABSTRACT] In recent years, more and more studies have found that phase separation plays an important role in the onset and progression of cardiovascular diseases. Phase separation refers to the process in which biological macromolecules, such as proteins and nucleic acids, spontaneously segregate into concentrated and diluted phases under certain conditions. This process creates distinct functional compartments within cells and is involved in various cellular biological functions. The driving forces of phase separation include multivalent interactions such as electrostatic interactions, hydrophobic interactions, and π - π stacking. Key protein regions that promote phase separation include intrinsically disordered regions, low complexity domains, folded domains, and nucleic acid binding domains. This article reviews recent progress in understanding the role of phase separation in cardiovascular diseases, including heart failure, myocardial fibrosis, and atherosclerosis, with a particular focus on the last five years of research. Future studies should aim to elucidate the specific mechanisms of phase separation in cardiovascular diseases and explore its potential as a therapeutic target.

[KEY WORDS] cardiovascular disease; phase separation; driving forces of phase separation; gene expression regulation

[收稿日期] 2024-08-09

[修回日期] 2024-09-13

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2023YFC3606500); 国家自然科学基金项目(32271231、81870186)

[作者简介] 项宇坤, 博士研究生, 研究方向为干细胞与血管重塑性疾病, E-mail: xykun@ccmu.edu.cn。通信作者于宝琪, 博士, 副教授, 研究方向为干细胞与血管重塑性疾病, E-mail: baoqiyu@ccmu.edu.cn。

心血管疾病,包括冠心病、心肌梗死、高血压等,是全球发病率及死亡率最高的疾病。根据 2021 年世界卫生组织的报告,心血管疾病每年导致约 1 790 万人死亡,占全球死亡人数的 32%,其中 75% 以上发生在中低收入国家^[1]。中国心血管疾病患者数量高达 3.3 亿,2020 年住院总费用达 2 709.01 亿元,且随着人口老龄化的加速和生活方式的变化,心血管疾病的发病率和死亡率预计将进一步增加^[1]。

近年来,越来越多的研究表明相分离参与心血管疾病的发生发展。相分离是指蛋白质、核酸等生物大分子在一定条件下自发地分离成浓缩相和稀释相,并稳定共存的现象^[2]。相分离这一过程依赖于分子浓度的变化,当浓度超过饱和浓度时,发生相分离,生物分子形成无膜的液态凝聚体,从而在细胞内形成特定的功能区室^[2]。这些区室广泛地参与到细胞生物学功能中,如分子富集与隔离、信号传导、转录调控、DNA 修复及细胞应激反应等^[3]。相分离的主要驱动力来自多价相互作用,如静电相互作用、疏水相互作用、 π - π 堆积等。固有无序结构

域(intrinsically disordered region, IDR)、低复杂性结构域(low complexity domain, LCD)、折叠域以及核酸结合域是常见的驱动相分离的蛋白质区域,这些区域通过灵活的构象和特定的氨基酸序列,有助于形成多价弱相互作用,驱动相分离的发生^[3]。

了解相分离的机制及其在心血管疾病中的具体功能,有助于揭示心血管疾病的发病机制,并为开发新的治疗策略提供理论基础。本文将综述相分离在心血管疾病发病机制中的最新进展,为心血管疾病的治疗及药物开发探讨潜在的靶点。

1 相分离的基本机制

相分离是一种依赖蛋白质、DNA 和 RNA 间相互作用的动态生物物理过程,主要受静电相互作用、 π 效应和范德华力等影响^[4]。这些作用促使分子动态聚集,形成功能性液滴(图 1)。本文将重点探讨驱动相分离的关键蛋白质结构域,包括 IDR、LCD、折叠域和核酸结合域。

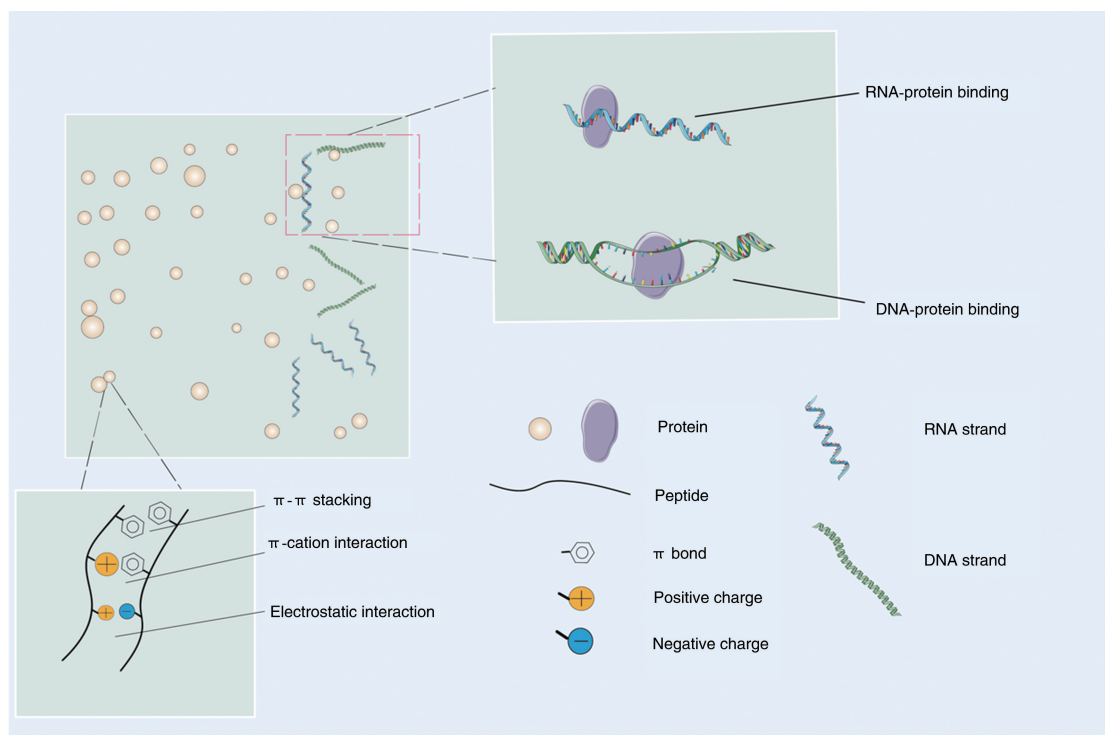


图 1. 相分离的驱动力

Figure 1. Driving forces of phase separation

1.1 固有无序结构域

IDR 是真核蛋白质中最常见的组成部分,占 33% ~ 55%^[5]。IDR 通常富含极性和带电氨基酸,缺乏疏水氨基酸,使得 IDR 无法形成稳定的二级结

构及三级结构^[6],因此具有高度的构象灵活性。这种灵活性有助于促进分子间的结合和相互作用。例如,ARID1A/B 的 IDR 富含酪氨酸,这些残基通过阳离子- π 相互作用和 π - π 堆积驱动 cBAF 复合体

相分离,当这些酪氨酸突变为丝氨酸后,相分离能力显著减弱,表明相分离与序列中酪氨酸的含量密切相关^[7]。目前,多种工具如 IUPred、MobiDB、LLPSDB、DrLLPS、PhaSepDB 等可用于预测蛋白质的 IDR^[8]。

1.2 低复杂性结构域

LCD 是指蛋白质中简单重复序列区域,主要由特定氨基酸如甘氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸和脯氨酸组成,与 IDR 相比具有更高的重复性^[9]。LCD 可以通过芳香族氨基酸介导的 π 效应促进相分离^[10]。此外,LCD 中还有一种特殊的结构域,能自发组装形成淀粉样蛋白聚合体,被称为朊病毒样结构域^[11]。这种结构域富含亲水氨基酸,能形成可逆的凝聚体,在一定条件下可转变为稳定的淀粉样纤维^[12]。例如,TAR DNA 结合蛋白 43 的 M337V 和 Q331K 突变使其形成稳定的淀粉样纤维,与肌萎缩性侧索硬化症和额颞叶痴呆等神经退行性疾病密切相关^[13]。

1.3 折叠域

折叠域是蛋白质中能形成稳定三维结构的区域,这种稳定性依赖氢键、疏水作用和范德华力等在内的分子间相互作用^[14]。折叠域为 IDR 或 LCD 驱动的分相过程提供了稳定的支架,促进同源寡聚化和液滴形成^[15]。例如,TDP-43 的 N 端结构域可以促进相分离并形成保护 RNA 的无膜细胞器^[16]。带电的折叠域通过电荷-电荷相互作用,如带正电的精氨酸或赖氨酸与带负电的 RNA 结合,也是调控相分离的关键机制^[14]。此外,折叠域的多价性,指的是蛋白质上具有多个结合位点,能促进相分离的发生^[17]。如酪氨酸激酶非催化区适配蛋白含有 3 个 SH3 结构域,这些结构域可以与神经 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白上的脯氨酸富集基序发生特异性互作,形成液滴状凝聚体^[18]。这种多点位的相互作用促进了相分离的发生,显示多价性在细胞内动态结构形成中的重要作用。

1.4 核酸结合域

核酸结合域是指能够特异性识别和结合 DNA 或 RNA 的蛋白质结构域,通常富含带正电的氨基酸残基,如赖氨酸和精氨酸^[19]。这些结构域在形态上多样,包括转录因子 III 的锌指结构^[20]和细胞髓样瘤基因的碱性螺旋-环-螺旋结构^[21]等。这些核酸结合域在基因表达调控、DNA 修复、RNA 加工中扮演关键角色。例如,在基因表达调控方面,核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2, NRF2) 在抗氧化应激反应中通过与肌腱膜

纤维肉瘤癌基因同源物蛋白形成异二聚体并激活抗氧化基因^[22]。在 DNA 修复方面,放射敏感基因 51 通过与损伤 DNA 的互作促进同源重组修复过程^[23]。对于 RNA 加工, YT521-B 同源域家族蛋白识别并绑定到 m⁶A 修饰的 mRNA,影响 mRNA 的稳定性和翻译效率^[24]。这些作用体现了核酸结合域在细胞功能和生理过程中的重要地位。

2 相分离的调节因素

2.1 理化因素

温度、pH、离子强度是影响相分离的重要理化因素。温度可以显著调节分子间的相互作用,例如,高温条件下,GTP 酶激活蛋白结合蛋白 1 与 RNA 的相互作用增强,RNA 招募应激颗粒,以保护 RNA 免受损伤^[25]。pH 的改变可以显著影响蛋白质的溶解度和相分离行为,例如,调节 pH 可以诱导带有 His 标签的蛋白进行相分离,这是低盐条件下蛋白质纯化的一种策略^[26]。此外,离子强度,特别是盐浓度的调节也能影响相分离,例如,盐浓度的降低有助于诱导 hnRNPA1 的相分离^[27]。

2.2 生物大分子浓度

生物大分子浓度是形成无膜细胞结构的驱动力,当生物大分子如蛋白质或 RNA 的浓度达到一定阈值时,会触发相分离,形成专门的细胞内区域。例如,秀丽隐杆线虫胚胎中的核仁仅在纤维蛋白 1 高于阈值浓度时形成,相反,如果通过增加细胞体积来降低核仁成分的浓度,可以观察到核仁大小的减小^[28]。这种调节机制显示了生物大分子浓度在细胞结构形成和功能执行中的关键作用。

2.3 翻译后修饰

翻译后修饰对相分离的调节作用体现在多种生物化学过程中。蛋白质的磷酸化、乙酰化、甲基化、多聚 ADP-核糖基化 [poly (ADP-ribosyl) ation, PARylation] 和小泛素样修饰 (small ubiquitin-like modifier conjugation, SUMOylation) 等均可改变蛋白质的电荷、构象、亲疏水性或稳定性,从而影响其相分离行为^[29]。

磷酸化通过改变蛋白质的电荷和构象,可以增强或抑制特定蛋白质的相分离能力^[29]。在心力衰竭研究中,亨廷顿结合蛋白 55 (Huntingtin interacting protein-55, HIP-55) 蛋白的磷酸化影响其与 β -肾上腺素能受体的相互作用,调节信号传递途径^[30]。蛋白质的甲基化则能通过调节精氨酸和酪氨酸的阳

离子- π 相互作用进而影响蛋白质间的相互作用^[31]。PARylation 和 SUMOylation 则在 DNA 损伤修复、转录调控等过程中,通过增强特定蛋白的稳定性和功能集成性调节相分离现象^[32]。这些翻译后修饰通过微调蛋白质的生物化学性质,对细胞内的相分离机制和功能结构的形成起到关键的调控作用。

3 相分离在心血管疾病中的作用

目前大多数相分离的研究集中在神经退行性疾病方面,而在其他系统疾病中研究较少。最近有研究发现,在心血管疾病中也存在着潜在的相分离机制。该章节将近 5 年来相分离研究在心血管疾病中的进展进行了梳理(图 2)。

3.1 相分离与心脏病理性重塑

心脏病理性重塑是指心脏在受到病理性刺激后,心脏结构和功能发生改变的过程,这一现象通常发生在一些心血管疾病(如高血压、心肌梗死、心力衰竭)之后,表现为心肌细胞的肥大、凋亡以及细胞外基质的重构^[33-34]。Jiang 等^[30]的研究揭示了心肌细胞中 HIP-55 通过磷酸化调控的动态相分离在防止心力衰竭中的作用机制:当 HIP-55 发生磷酸化时,能够形成液滴状的相分离凝聚体,这种结构在细胞内具有一定的动态性,可以迅速融合和分离, HIP-55 通过相分离机制抑制 β -肾上腺素能受体介导的 p38/MAPK 信号通路的过度激活,从而降低心肌肥大、纤维化和细胞死亡发生率,减轻心脏的病理性重构和心力衰竭。在长时间的交感神经系统过度激活下, HIP-55 的磷酸化水平显著降低,导致其相分离功能失调,形成异常的不溶性凝聚物。这些凝聚物会加剧心脏的病理性变化。研究发现, HIP-55 磷酸化缺失突变体(HIP-55AA)的相分离能力显著下降,降低了其对心力衰竭的保护作用。Xie 等^[35]的研究发现花生四烯酸 5-脂氧合酶(arachidonate 5-lipoxygenase, Alox5)通过直接与 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)结合,致使 Runx2 在心肌细胞核内发生相分离形成凝聚体,从而促进表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的转录;EGFR 的表达上调进一步激活 MAPK 信号通路,进而促使下游分子(如 p38、JNK、ERK1/2)表达升高;而 MAPK 通路的过度激活会引发心肌细胞的体积增大,进而引起心肌肥厚,长期的心肌肥厚会导致心脏结构的病理性重塑,最终引发心力衰竭。在心脏重塑的过程中,心肌纤维

化是一种重要的病理反应,表现为细胞外基质中胶原纤维的过度沉积,逐渐引起并加剧心脏组织僵硬,导致功能受损^[36-37]。此外,心肌纤维化还通过影响心肌的力学特性和电传导系统,进一步推动心功能恶化^[38]。近年来,逐渐有学者发现相分离在调控心肌纤维化的过程中发挥了重要作用。Hori 等^[39]研究发现,在心脏成纤维细胞的细胞核中,类 Vestigial 家族成员 3(Vestigial like family member 3, VGLL3)通过其 LCD 进行相分离,并与 EWS RNA 结合蛋白 1(EWS RNA-binding protein 1, EWSR1)相互结合参与不含 POU 结构域的八聚体结合蛋白(non-POU-domain-containing octamer binding protein, NONO)凝聚体的形成。NONO 凝聚体能够抑制抗纤维化的关键 miRNA—miR-29b 的表达,从而促进成纤维细胞中胶原蛋白的合成,进而推动心肌纤维化的发展。在心肌梗死的动物模型中,敲除 VGLL3 显著减轻心肌纤维化程度,改善心脏功能,表明 VGLL3 通过相分离机制在心肌纤维化过程中发挥了关键作用。

3.2 相分离与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种严重的心血管疾病,其发病率在全球范围内呈上升趋势^[40]。在动脉粥样硬化的复杂病理过程中,越来越多的研究发现相分离在调控炎症基因表达和信号转导等方面发挥着重要作用,逐渐成为调控动脉粥样硬化发生发展的关键环节。研究表明,巨噬细胞相关的脂质代谢失调和炎症反应在动脉粥样硬化的发生发展中起着关键作用^[41]。Li 等^[42]的研究发现, BRD4 和介导复合物亚基 1(mediator complex subunit 1, MED1)的相分离是炎症基因超级增强子形成和高效转录的关键步骤。BRD4 通过识别乙酰化组蛋白,通过相分离形成超级增强子,促进炎症基因的高表达。姜黄素通过抑制组蛋白乙酰化,减少 BRD4 在超级增强子区域的结合,进而抑制相分离过程。这减少了 BRD4 依赖的超级增强子复合体的形成,降低了炎症基因的表达,从而发挥抗炎作用。在动脉粥样硬化中,相分离除了能调控基因表达外,在信号转导方面也发挥了重要作用。Liu 等^[43]的研究揭示了血流剪切力会诱导内皮细胞中盘状结构域受体 1(discoidin domain receptor 1, DDR1)发生构象变化,促使 DDR1 寡聚化,表现为 DDR1 发生相分离,形成液滴状的生物分子凝聚体。寡聚化后的 DDR1 会进一步发生自磷酸化,并与酪氨酸 3-单氧化酶/色氨酸 5-单氧化酶活化蛋白 ϵ (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein ϵ , YWHA ϵ)共凝聚,

DDR1 与 YWHAE 的共凝聚体会阻碍 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 磷酸化, 导致 YAP 从细胞质转移到细胞核中, 进而激活促炎和增殖相关基因 (如 CTGF、CYR61) 的表达。这有可能是 DDR1 内皮激活促进动脉粥样硬化的潜在机制。此外, 在血管平滑肌细胞中 DDR1 还会被细胞外基质的机械和化学信号诱导, 发生相分离形成凝聚体, 并与 Hippo 通路中大型肿瘤抑制激酶 1 (large tumor sup-

pressor kinase 1, LATS1) 共凝聚。DDR1-LATS1 凝聚体的形成抑制 LATS1 磷酸化, 使 LATS1 失活, 阻断 YAP 的磷酸化过程, 导致 YAP 的核转移与激活, 最终引起血管平滑肌细胞发生表型转化, 致使平滑肌细胞过度增殖和迁移。此外, YAP 激活后, 血管平滑肌细胞会增加胶原蛋白的沉积, 进一步加剧细胞外基质的硬化, 形成 DDR1-YAP 激活正反馈回路, 导致动脉粥样硬化加速发展^[44]。

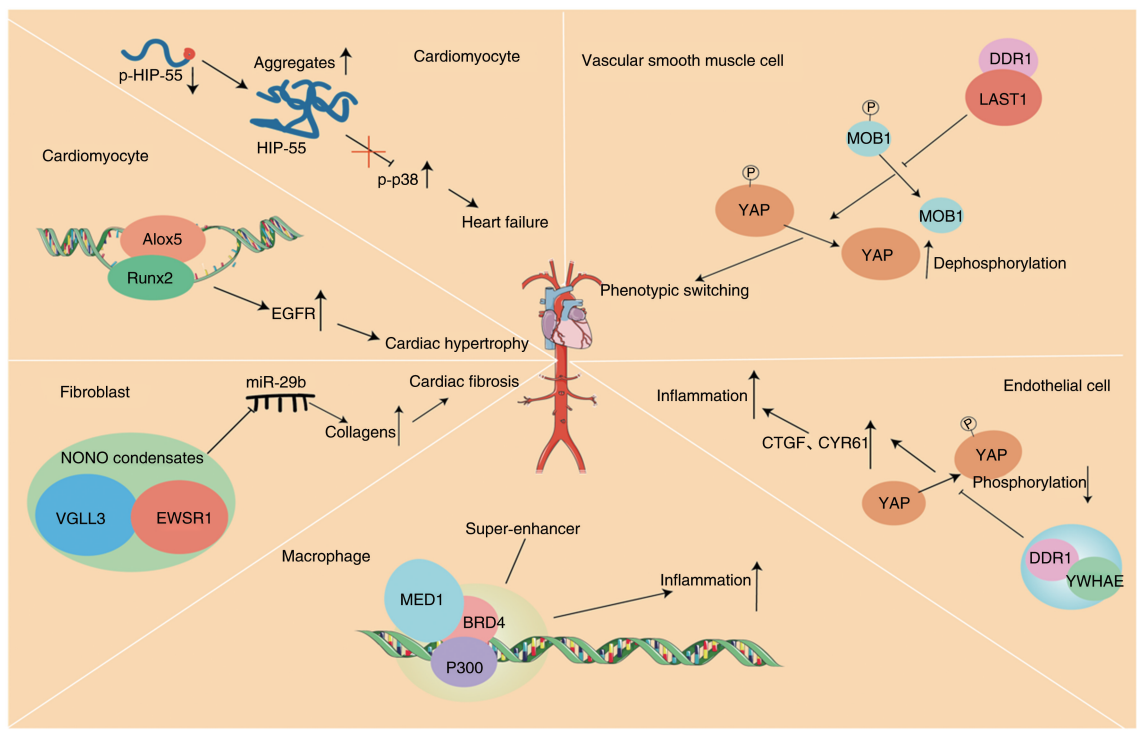


图 2. 相分离与心血管疾病
Figure 2. Phase separation and cardiovascular diseases

4 总结与展望

心血管疾病已成为当今社会的主要健康负担, 是全球发病率和死亡率最高的疾病类型。关于相分离在心血管疾病中的研究为理解这些疾病的分子机制提供了新的视角。相分离通过调控基因表达、信号传导等多种途径参与心血管疾病的发生和发展。尽管目前的研究多集中于神经退行性疾病领域, 但已有证据表明相分离在心力衰竭、心肌纤维化、动脉粥样硬化等心血管疾病中同样发挥着重要作用。现有研究主要基于体外实验和小鼠模型, 未来需要更多的人类研究以验证这些发现。此外, 系统性地揭示相分离在心血管疾病中的具体机制和全面作用, 仍有待于进一步探索。干预相分离过程或其下游效应的治疗策略已展现出巨大的治疗

潜力, 尤其是通过分子伴侣机制和反义寡核苷酸等手段干预, 为心血管疾病治疗提供了新的策略和方法。例如, 激活特定的分子伴侣可以帮助纠正正常的相分离, 防止病理性聚集体的形成, 而针对特定基因表达调节的反义寡核苷酸可以直接干预病变过程, 这提供了一种精确的治疗选项^[45-46]。综上所述, 相分离在心血管疾病中的研究不仅拓展了对这些疾病的理解, 也为开发新的治疗策略提供了重要的理论基础。随着研究的深入, 相信与相分离相关的干预手段将在心血管疾病的防治中发挥越来越重要的作用。

[参考文献]
[1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管

- 杂志, 2023, 28(4): 297-312.
- Compilation Team for the 2022 China Cardiovascular Health and Disease Report. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2022[J]. Chin J Cardiovasc, 2023, 28(4): 297-312.
- [2] MEHTA S, ZHANG J. Liquid-liquid phase separation drives cellular function and dysfunction in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(4): 239-252.
 - [3] TONG X, TANG R, XU J, et al. Liquid-liquid phase separation in tumor biology[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 221.
 - [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] OLDFIELD C J, DUNKER A K. Intrinsically disordered proteins and intrinsically disordered protein regions[J]. Annu Rev Biochem, 2014, 83: 553-584.
 - [6] BORCHERDS W, BREMER A, BORGIA M B, et al. How do intrinsically disordered protein regions encode a driving force for liquid-liquid phase separation? [J]. Curr Opin Struct Biol, 2021, 67: 41-50.
 - [7] PATIL A, STROM A R, PAULO J A, et al. A disordered region controls cBAF activity via condensation and partner recruitment[J]. Cell, 2023, 186(22): 4936-4955. e26.
 - [8] 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.
 - [9] LEE J, CHO H, KWON I. Phase separation of low-complexity domains in cellular function and disease[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(9): 1412-1422.
 - [10] BENTLEY E P, FREY B B, DENIZ A A. Physical chemistry of cellular liquid-phase separation[J]. Chemistry (Easton), 2019, 25(22): 5600-5610.
 - [11] BARTOLOMÉ-NAFRÍA A, GARCÍA-PARDO J, VENTURA S. Mutations in human prion-like domains: pathogenic but not always amyloidogenic[J]. Prion, 2024, 18(1): 28-39.
 - [12] SAWAYA M R, HUGHES M P, RODRIGUEZ J A, et al. The expanding amyloid family: structure, stability, function, and pathogenesis[J]. Cell, 2021, 184(19): 4857-4873.
 - [13] CHIEN H M, LEE C C, HUANG J J. The different faces of the TDP-43 low-complexity domain: the formation of liquid droplets and amyloid fibrils[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8213.
 - [14] MOHANTY P, KAPOOR U, SUNDARAVADIVELU DEVARAJAN D, et al. Principles governing the phase separation of multidomain proteins[J]. Biochemistry, 2022, 61(22): 2443-2455.
 - [15] BIENZ M. Head-to-tail polymerization in the assembly of biomolecular condensates [J]. Cell, 2020, 182(4): 799-811.
 - [16] WANG A, CONICELLA A E, SCHMIDT H B, et al. A single N-terminal phosphomimic disrupts TDP-43 polymerization, phase separation, and RNA splicing[J]. EMBO J, 2018, 37(5): e97452.
 - [17] LI P, BANJADE S, CHENG H C, et al. Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins[J]. Nature, 2012, 483(7389): 336-340.
 - [18] BANJADE S, WU Q, MITTAL A, et al. Conserved inter-domain linker promotes phase separation of the multivalent adaptor protein Nck [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(47): E6426-E6435.
 - [19] DAI Z, YANG X. The regulation of liquid-liquid phase separated condensates containing nucleic acids[J]. FEBS J, 2024, 291(11): 2320-2331.
 - [20] DREAB A, BAYSE C A. Molecular dynamics simulations of reduced and oxidized TFIIIA Zinc fingers free and interacting with 5S RNA[J]. J Chem Inf Model, 2022, 62(4): 903-913.
 - [21] SAMMAK S, HAMDANI N, GORREC F, et al. Crystal structures and nuclear magnetic resonance studies of the Apo form of the c-MYC: MAX bHLHZip complex reveal a helical basic region in the absence of DNA[J]. Biochemistry, 2019, 58(29): 3144-3154.
 - [22] BOURDAKOU M M, FERNÁNDEZ-GINÉS R, CUADRADO A, et al. Drug repurposing on Alzheimer's disease through modulation of NRF2 neighborhood[J]. Redox Biol, 2023, 67: 102881.
 - [23] MU Y, HAN J, WU M, et al. Fibrillar promotes homologous recombination repair by facilitating the recruitment of recombinase RAD51 to DNA damage sites[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(12): 1165-1173.
 - [24] ZACCARA S, JAFFREY S R. A unified model for the function of YTHDF proteins in regulating m⁶A-modified mRNA[J]. Cell, 2020, 181(7): 1582-1595. e18.
 - [25] WADSWORTH G M, ZAHURANCIK W J, ZENG X, et al. RNAs undergo phase transitions with lower critical solution temperatures[J]. Nat Chem, 2023, 15(12): 1693-1704.
 - [26] WANG H, SUN H, GAO C, et al. A phase separation process induced by pH change for purification of His-tagged protein at low salt concentration[J]. Biochem Eng J, 2023, 191: 108792.
 - [27] MOLLIEUX 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.
 - [28] WEBER S C, BRANGWYNNE C P. Inverse size scaling of the nucleolus by a concentration-dependent phase transition[J]. Curr Biol, 2015, 25(5): 641-646.

- [29] ZHANG W, LI Z, WANG X, et al. Phase separation is regulated by post-translational modifications and participates in the developments of human diseases[J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e34035.
- [30] JIANG Y, GU J, NIU X, et al. Phosphorylation-regulated dynamic phase separation of HIP-55 protects against heart failure[J]. *Circulation*, 2024, 150(12): 938-951.
- [31] WANG Q, LI Z, ZHANG S, et al. Global profiling of arginine dimethylation in regulating protein phase separation by a steric effect-based chemical-enrichment method[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(43): e2205255119.
- [32] WANG L, WANG P, XU S, et al. The cross-talk between PARYlation and SUMOylation in C/EBP β at K134 site participates in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 783-799.
- [33] NORAMBUENA-SOTO I, DENG Y, BRENNER C, et al. NAD in pathological cardiac remodeling: metabolic regulation and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3): 167038.
- [34] 施雯, 陈亨, 陈宇潇, 等. 心脏纤维化中力学信号转导的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(1): 24-33.
- SHI W, CHEN H, CHEN Y X, et al. Research progress of mechanotransduction in cardiac fibrosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(1): 24-33.
- [35] 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.
- [36] MARUYAMA K, IMANAKA-YOSHIDA K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: a review of recent progress[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2617.
- [37] KRUSZEWSKA J, CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA A, CZARZASTA K. Remodeling and fibrosis of the cardiac muscle in the course of obesity-pathogenesis and involvement of the extracellular matrix[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4195.
- [38] VERHEULE S, SCHOTTEN U. Electrophysiological consequences of cardiac fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3220.
- [39] 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.
- [40] 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 287-296.
- WANG M Y, LIU J, HUANG Y, et al. Non-vascular diseases and atherosclerosis: The critical role of endothelial inflammation and oxidative stress[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 287-296.
- [41] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- CHEN Y F, SHEN W, SHI H M. Advances in studies on macrophage immunometabolism and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 74-80.
- [42] 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.
- [43] LIU J, ZHAO C, XIAO X, et al. Endothelial discoidin domain receptor 1 senses flow to modulate YAP activation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6457.
- [44] 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.
- [45] SUN S, ZHOU J. Phase separation as a therapeutic target in tight junction-associated human diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(10): 1310-1313.
- [46] VERDILE V, DE PAOLA E, PARONETTO M P. Aberrant phase transitions: side effects and novel therapeutic strategies in human disease[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 173.
- (此文编辑 文玉珊)