

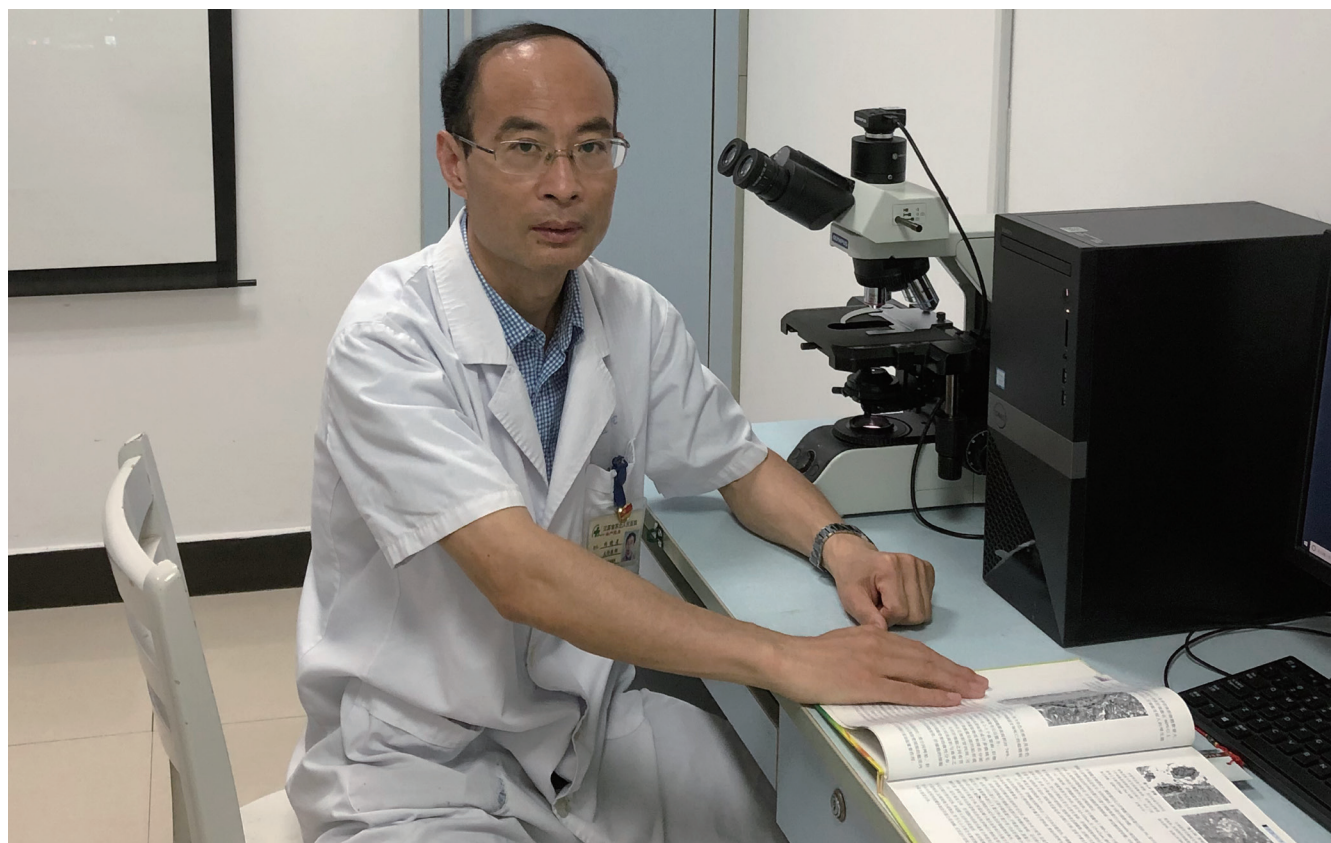
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 9 月 28 日 第 28 卷 第 18 期 (Volume 28 Number 18)



18/2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 873 人类免疫缺陷病毒的传播途径及影响因素
杨贵波
- 884 生物大分子的“液-液”相分离及其在生理与疾病中的作用
陈娅婧, 杨金娥

临床研究

- 891 一氧化氮合酶、环氧合酶-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义
岳爱君, 尹宇杰, 李莹
- 898 不同营养方式在腹腔镜远端胃癌根治术后的临床疗效
吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生

文献综述

- 904 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制
杨焕珍, 周喜汉
- 914 胰十二指肠切除术胰瘘的相关危险因素及预防措施的最新进展
杨均兴, 叶思严, 戴东
- 920 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展
陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天
- 925 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展
吴彩霞, 王荣福

消 息

- 883 《世界华人消化杂志》参考文献要求
890 《世界华人消化杂志》栏目设置
903 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
913 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

向晓星, 主任医师, 消化内科主任, 苏北人民医院, 扬州大学临床医学院. 上海第二医科大学内科学博士学位. 扬州大学和大连医科大学硕士生导师. 江苏省临床医学重点专科学术带头人, 扬州市“十三五”临床医学创新团队领军人才. 核心期刊发表论著和综述60余篇, 主持或主要参与国家、省市级科研课题5项, 获得省市级科技进步奖4项. 科研专长为肝脏疾病的应用基础和临床研究.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 873 Transmission routes of human immunodeficiency virus and affecting factors

Yang GB

- 884 Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases

Chen YJ, Yang JE

CLINICAL RESEARCH

- 891 Significance of expression of nitric oxide synthetase and cyclooxygenase-2 in different types of gastroesophageal reflux disease

Yue AJ, Yin YJ, Li Y

- 898 Clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal gastric cancer

Wu GZ, Gao SQ, Mao GJ, Luo JS

REVIEW

- 904 Mechanism for hypoxia inducible factor-1 α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment

Yang HZ, Zhou XH

- 914 Risk factors and preventive measures for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

Yang JX, Ye SY, Dai D

- 920 Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease

Chen X, Li GX, Fang JH, Xu SN, Gao YF, Sun YT

- 925 Clinical application and research advancement of positron emission tomography/computed tomography in colorectal cancer

Wu CX, Wang RF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 18 September 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Xing Xiang, Medical Doctor, Postgraduate Tutor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, No. 98 West Nantong Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

生物大分子的“液-液”相分离及其在生理与疾病中的作用

陈娅婧, 杨金娥

陈娅婧, 杨金娥, 中山大学生命科学学院基因功能与调控教育部重点实验室 广东省广州市 510275

陈娅婧, 主要从事基因的功能与调控研究.

基金项目: 广东省自然科学基金, No. 2017A030313107.

作者贡献分布: 本文由陈娅婧与杨金娥完成; 杨金娥审校.

通讯作者: 杨金娥, 博士, 副教授, 510275, 广东省广州市海珠区新港西路135号, 中山大学生命科学学院基因功能与调控教育部重点实验室. lssyje@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-18

修回日期: 2020-06-09

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-09-28

Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases

Ya-Jing Chen, Jin-E Yang

Ya-Jing Chen, Jin-E Yang, Key Laboratory of Gene Function and Regulation of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2017A030313107.

Corresponding author: Jin-E Yang, PhD, Associate Professor, Key Laboratory of Gene Function and Regulation of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, No. 135 Xingang West Road, Haizhu District, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China. lssyje@mail.sysu.edu.cn

Received: 2020-05-18

Revised: 2020-06-09

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-09-28

Abstract

There are many liquid-like membraneless compartments

in eukaryotic cells. Recent studies have shown that these membraneless compartments are formed through liquid-liquid phase separation (LLPS), driven by proteins, nucleic acids, and other biomacromolecules. LLPS is involved in different cell activities such as regulation of gene expression, signal transduction, stress response and so on. It is shown that dysregulation of LLPS is associated with neurodegenerative disease and cancer. This review discusses the formation and regulation of liquid-liquid separation and their roles in cell physiology and diseases.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Membrane-less compartments; Liquid-liquid phase separation; Disease

Citation: Chen YJ, Yang JE. Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(18): 884-890

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/884.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.884>

摘要

真核生物细胞中存在许多无膜液相区室. 近年来研究发现, 这些无膜区室是通过生物大分子如核酸、蛋白质凝聚发生“液-液”相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)后形成的. 它参与基因表达调控和细胞信号转导等多个生理过程LLPS结构的失调与神经退行性疾病及肿瘤相关. 本文就细胞中LLPS结构的形成、调控、功能及其与疾病的关系做一综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 无膜区室; “液-液”相分离; 疾病

核心提要: 真核生物细胞中的无膜区室是通过生物大分子如核酸、蛋白质凝聚发生“液-液”相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)后形成的. 它参与基因表达调控和细胞信号转导等多个生理过程. LLPS结构的失调与神经退行性疾病及肿瘤相关.

文献来源: 陈娅婧, 杨金娥. 生物大分子的“液-液”相分离及其在生理与疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 884-890

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/884.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i18.884>

0 引言

真核生物的细胞器将细胞分隔为不同的区室, 使得细胞内同时进行的各种化学反应互不干扰, 从而保证细胞活动的高效有序地进行. 除传统的有膜细胞器如内质网、线粒体外, 细胞内还有一类无膜的区室结构, 如核仁、应激颗粒等, 它们也参与到细胞活动的调控, 因而又被称为无膜细胞器^[1]. 近年来的证据表明, “液-液”相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)是细胞内无膜区室形成的基础. 含有内在无序区域(intrinsically disordered region, IDR)的蛋白质具有发生LLPS的潜质, 它们参与调控核仁、应激颗粒等无膜细胞器的形成^[2]. 大量研究结果显示, 细胞中LLPS相关蛋白的改变会引起无膜组分的内部性质改变, 如凝胶化、固体化等, 而这种变化与神经退行性疾病及肿瘤等疾病的发生相关^[3]. 本文就LLPS现象及其在细胞生理与疾病中的作用做一综述.

1 LLPS结构的形成

1.1 相分离是无膜细胞器形成的基础 细胞中的无膜细胞器的形成机制以及其物理化学本质, 是困扰了研究者多年的问题. 相分离是一个系统的能量降到最低的过程, 通常需要分子之间产生相互作用的吸引力驱动他们发生凝聚^[3]. 2009年, Brangwynne等^[4]首次将“相分离”的概念引入生物系统中, 用于解释秀丽隐杆线虫中生殖颗粒(P granule)不对称分配的问题. 他们观察到秀丽隐杆线虫的P granule存在边界清晰的圆形液滴, 这些液滴相互接触后可融合成更大的液滴, 而且在固体表面可出现润湿的现象. 此外, 利用荧光漂白及恢复技术, 即荧光标记P granule后, 使用高能激光束将细胞内选定区域的荧光淬灭, 然后观察邻近相同的荧光标记物重新扩散入该区域的速度和方式, 发现局部光漂白后, 经过短暂的时间, 选定区域的荧光可恢复; 而且P granule在应力剪切力的作用下液滴会变形, 说明P granule具有较高的流动性. 这些特征与体外构建的相分离体系形成的液滴十分一致. 考虑到细胞中其他的无膜细胞器也有同样类似的性质, 因此作者提出通过LLPS可提供一种特定的

方式让细胞内的特定分子聚集起来, 从而在混乱的细胞内部形成特定的无膜腔室, 为研究无膜细胞器的形成机制提供了全新的思路.

1.2 多价互作驱动LLPS 在细胞中, 驱动相分离结构形成的因子通常为高分子化合物, 包括蛋白质和核酸等. 类似于蛋白质聚集形成淀粉样蛋白颗粒, 蛋白质和核酸发生LLPS可能是一种普遍的现象. 但是人们发现, 只有特定的一部分蛋白质能够在生理或者病理条件下发生LLPS^[5]. 分析这些蛋白质特征发现, 它们通常含有IDR^[6,7]. IDR为一些低复杂度区域(low-complexity region, LCR), 其氨基酸构成较为单一, 含有少量的芳香族氨基酸, 缺乏驱动高阶折叠的结构, 如富含丝氨酸、酪氨酸、谷氨酰胺或天冬酰胺等极性氨基酸的朊病毒蛋白样结构域(prion-like domain, PLD)^[8,9]. 另一类LCR为RNA结合蛋白中常见的RGG结构域, 富含精氨酸^[10]. 这些结构域通过介导分子间电荷-电荷, π - π 和阳离子- π 相互作用来促进分子间的多价相互作用, 从而驱动相分离结构的组装. 2012年Li等^[11]发表工作, 揭示Nephrin、Nck接头蛋白(Nck adaptor protein, Nck)和神经Wiskott - Aldrich综合征蛋白(neural Wiskott-Aldrich syndrome protein, N-WASP)组成的肌动蛋白调控信号通路中, Nephrin可通过磷酸化酪氨酸与Nck的多折叠串联重复序列SH3m和N-WASP的富脯氨酸基序相互作用形成多价互作的网络, 最终形成相分离结构. 此外, RNA、蛋白的修饰如甲基化、磷酸化、泛素化等过程, 都可产生新的结合位点, 形成多价结合. 如mRNA的N6-甲基腺嘌呤甲基化修饰(N6-methyladenosine, m6A)可在RNA上增加多个m6A阅读蛋白yt521-b同源结构域家族蛋白的结合位点, 从而驱动LLPS发生^[12]. 从已有的结果来看, 蛋白质-蛋白质, 蛋白质-RNA以及RNA-RNA之间的多价作用都能驱动相分离发生.

2 LLPS结构的形成及稳定性调节

当细胞中的生物大分子浓度达到形成相分离的所需的最低浓度, 即饱和浓度时, 即有可能发生相分离. 转录、翻译、蛋白质和核酸的修饰等这些影响生物大分子浓度以及结合状态的细胞活动, 均可能调控相分离的过程. 2019年Söding等^[13]提出了相分离结构形成和稳定性调节的模型: Localization-Induction model及Enrichment-Inhibition model. 这两种模型都通过调节蛋白的修饰, 进而调控大分子之间的相互作用, 最终影响生物大分子凝聚体的形成和稳定性.

当细胞中蛋白浓度小于饱和浓度的时候, 不能自发形成相分离结构. 在这种情况下, 细胞通过Localization-Induction model调节蛋白的修饰, 如磷酸化、糖基化. 修

饰后的蛋白进一步通过多价互作聚集, 从而提高局部蛋白浓度, 促进相分离的发生. 在DNA损伤修复过程中, PARP-1蛋白对自身和其靶标蛋白进行多聚ADP核糖修饰, 进而与含RGG结构的带正电的蛋白(如FUS)多价互作, 促进相分离结构的形成. 类似地, T细胞信号转导过程中, 观察到经磷酸化修饰的蛋白通过多价互作, 被招募到膜上的ZAP70激酶上^[14,15], 参与形成相分离结构, 也间接证实了Localization-Induction model的存在的可能.

当生物大分子的浓度高于饱和浓度时, 细胞通过Enrichment-Inhibition model调节相分离结构的稳定性. 此时, 由于液相区室中富集激酶, 相分离关键驱动蛋白磷酸化加强, 因此液滴中磷酸化蛋白的浓度高于液滴外. 为避免浓度过高导致生物大分子溶解及液滴解体, 被磷酸化的蛋白通过自由扩散离开液滴, 并在液滴外去磷酸化; 而未磷酸化蛋白则通过自由扩散进入液滴, 在液滴内被磷酸化, 从而形成动态调节回路, 保持液滴大小稳定在一定范围. 该模型与线虫胚胎细胞中P granule的调节机制比较吻合: MEG蛋白是促进胚胎P granule组装的驱动蛋白, 当它被磷酸酶PPTR-1去磷酸化时, 可促进P granule组装. 而P granule中的MBK-2激酶使MEG蛋白磷酸化时, 促进P granule的分解^[16]. 除此之外, 应激颗粒^[17]、核旁斑^[18,19]、Cajal小体^[20]以及突触小泡^[21]的调节也符合该模型. 虽然以上模型较好地解释了相分离结构形成和稳定性调节的机制, 但是目前仍缺乏直接的实验证据揭示细胞中存在这两种动态过程, 因此细胞中的真正情况仍有待探讨.

除了上述两种主动调节机制之外, 近年来还发现mRNA在低浓度的时候可以作为LLPS发生的驱动力, 而高浓度的mRNA则会引起相分离结构稳定性下降及相分离组分解聚^[22]. 因此有研究者认为, 通过调节相分离关键组分的转录或翻译^[16,22,23], 从而调节相分离结构的形成、大小或者数量, 是另一种相对缓慢但却更为基本的相变调节模式.

3 LLPS结构的生理功能

LLPS可以驱动细胞的区域化, 各种无膜细胞器, 如细胞核中的核仁、Cajal小体、核旁斑等以及细胞质中的P-body、应激颗粒等, 它们的形成均离不开LLPS. 此外, 异染色质^[24]、核孔复合体中的运输通道^[25]和细胞膜上的膜受体簇^[15]等亚细胞结构也通过LLPS形成. 相分离结构参与到各种各样的细胞生理活动中, 是细胞复杂功能网络中重要的一部分.

3.1 相分离与基因表达调控 2017年Hnisz等^[23]发现在基因的超级增强子处, 转录因子和转录起始复合物可形成大分子凝聚物, 具有相分离结构的特征. 在c-Myc等已知

的具有超级增强子结构的基因启动子上游, 都可以观察到具有相分离特征的大分子凝聚物形成^[26]. 当干扰相分离结构的组装, 则会造成基因转录水平下降^[27,28]. 此外, 通过调控RNA聚合酶II的C-端结构域的磷酸化, 可调整转录起始复合物相分离结构中募集的成分, 从而促进启动子逃离, 启动转录延伸^[29,30]. 相分离还可促进了异染色质的形成, 导致基因沉默^[31,32]. 以上研究结果提示相分离可通过遗传与表观遗传水平, 参与调控基因表达. 2019年Cai等^[27]发现, 高渗胁迫的条件下, 转录因子YAP在细胞质和细胞核都能形成相分离结构. 在胞质中, 这些液滴协助YAP进行核转位, 有利于它入核发挥转录因子的功能. 在细胞核中, YAP液滴可以重塑基因组, 从而促进YAP靶基因的表达, 以抵抗高渗胁迫环境. 这个现象也提示, 相分离结构可以调控细胞应激行为.

更有趣的是, 有研究者发现, DNA损伤导致的断裂双链DNA会募集转录起始延伸所需复合物, 从而以断裂链为模板转录合成DNA损伤特异诱导表达的lncRNAs, 驱动MDC1、53BP1等DNA修复相关蛋白发生相分离, 形成DNA损伤修复位点, 提示相分离在DNA损伤修复中也扮演重要角色^[33,34].

除了直接调控DNA转录, 相分离结构也参与调节mRNA稳定性和蛋白质翻译的过程. 在人类细胞中研究比较广泛的相分离结构是应激颗粒和P-body, 二者均为未翻译的mRNA储存场所, 在mRNA降解及翻译抑制等过程中发挥作用^[35]. 正常生理情况下, P-body通过分子之间多价互作将胞质中富余的、未被核糖体结合的mRNA募集到其相分离腔室中, 并进一步抑制其翻译或者使之降解. 而当在P-body溶解、相分离结构消失后, mRNA可重新进入细胞质, 以便翻译成蛋白质. 因此, P-body可作为细胞中mRNA和蛋白质的移动储存器, 是蛋白翻译加工的缓冲地带^[36]. 而在细胞受到胁迫的时候, 翻译受阻的mRNA、胞质中的翻译起始因子, 以及核质穿梭蛋白FUS、TDP-43等可被募集到应激颗粒液体腔室中, 待胁迫信号消失以后, 应激颗粒解聚, 蛋白和mRNA重新恢复功能^[37].

相分离甚至参与细胞中基因表达的空间调控. 一个典型的例子是神经细胞轴突中用于长距离运输mRNA的RNA转运颗粒. 它们通过相分离结构将mRNA沿轴突运输到远端, 当到达预定部位后, 可重新释放mRNA用于翻译. 肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)相关蛋白ANXA11的N-端LCR结构域可发生LLPS, 进入RNA转运颗粒液体腔室中, 同时其C端膜结合域可与溶酶体膜结合. ANXA11通过这样的方式使得RNA转运颗粒与溶酶体相连, 从而使得RNA转运颗粒可通过“搭便车”的方式, 随溶酶体在细胞微管上运动, 从而

长距离转运mRNA^[38].

3.2 相分离和细胞信号转导 细胞信号转导往往涉及到多个配体、受体和通路上多个蛋白之间的互作. 研究发现, 许多涉及到膜受体信号转导的过程中都存在相分离的现象. 除了Nephrin-Nck-N-WASP信号通路中膜上的相分离, T细胞受体被激活后, 下游信号蛋白会发生相分离形成膜上液体样簇来介导信号转导^[15]. 此外, 信号转导中间分子也会通过发生相分离来发挥作用. 如细胞质的DNA与其感受器环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)结合后, 强烈地诱导cGAS发生LLPS并激活cGAS酶活性, 最终促进了环状GAMP的产生和先天免疫信号转导^[39]. 有意思的是, 2018年Ma等^[40]发现, RNA结合蛋白TIS11B形成的相分离结构TIS 颗粒与糙面内质网组成一种亚细胞区室, 被称为TIGER域. TIS 颗粒富含具长3'UTR的膜受体CD47的mRNA (CD47-LU mRNA), 可通过其3'UTR招募信号分子SET蛋白. TIGER 域可促进CD47-LU mRNA翻译产生的CD47与SET蛋白相互作用, 从而使CD47更高效地定位到细胞膜上.

3.3 相分离的其他功能 近年来研究发现, 相分离结构在蛋白质质量控制中发挥重要作用. 核仁可通过相分离募集因胁迫信号错误折叠的蛋白, 防止它们自发聚集形成核内包涵体而对细胞造成毒性^[41]. 类似地, 应激条件下, 蛋白酶体可依赖于泛素化修饰蛋白形成相分离液滴, 促进蛋白酶体底物蛋白的降解^[42].

除了在细胞内发现的相分离现象, 研究者也在细胞外基质以及细胞紧密连接处也发现了蛋白相分离结构. ZO蛋白会发生LLPS并与细胞膜结合形成区室化结构, 通过该结构ZO蛋白可选择性募集紧密连接相关的蛋白, 从而介导细胞之间的紧密连接^[43]. 在细胞外基质中, 介导细胞连接和信号转导的细胞外凝集素蛋白Gatectin3可通过NTD中的芳香族残基驱动LLSP发生, 局部提高Gatectin3的浓度, 促进Gatectin3的凝集功能^[44]. 这些结果提示, 相分离结构可参与到介导细胞之间的紧密连接以及细胞黏附.

4 LLPS与疾病

蛋白质或者核酸也影响着相分离结构的结合状态和理化性质, 大分子之间的多价结合状态发生异常改变会造成相分离结构的解聚或者流动性降低形成不可溶颗粒, 破坏其正常生理功能, 最终引起各种各样的疾病.

4.1 相分离失调和神经退行性疾病 目前, 大量的LLPS失调相关的疾病研究都集中于神经退行性疾病领域. 蛋白质的突变会造成大分子之间的相互作用结合状态发生改变, 从而使得相分离液滴的物理化学性质发生改

变, 从动态程度较高的液态结构逐渐转变为半凝胶状甚至是固态^[45]. 凝胶状态的相分离经常不可逆转, 这也为阿尔兹海默症等神经退行性疾病中淀粉样纤维的形成, 提供了全新的思路. 已有大量实验证据表明, FUS、TDP-43和hnRNPA1等应激颗粒相关组分的突变会引起应激颗粒凝胶化并进一步固化形成不可溶颗粒(包涵体), 促进细胞中产生纤维样蛋白沉淀, 与肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)和包涵体肌病等神经退行性疾病的发生有关^[46]. C9orf72的内含子移码突变产生富含精氨酸的重复二肽结构会促进应激颗粒组分蛋白中PLD结构域之间的相互作用, 破坏应激颗粒的液相流动性或者黏性, 引起细胞毒性, 最终引起ALS^[47,48]. 在线虫模型以及ALS病人脑组织中都能观察到松散的网状纤维结构, 与体外重组含ALS相关突变的FUS蛋白形成的结构相类似^[49]. 亦有研究发现, TDP-43的ALS相关突变会破坏胞质中RNA 颗粒的长距离运输过程, 从而引起疾病^[50]. 在几乎所有的神经退行性疾病, 包括阿尔兹海默病、帕金森病、FTD和亨廷顿病, 都发现了含有错误折叠聚集或碎片的TDP-43包涵体^[51]. 最近在Wang等^[52]发表的研究工作表明, 引起后天神经发育障碍雷特综合症的x连锁基因突变会造成其编码蛋白MeCP2错误定位, 引起相分离发生的能力削弱, 破坏异染色质结构引起疾病.

4.2 相分离失调和其他疾病 相分离与皮肤屏障缺陷相关的疾病和肿瘤的发生也密切相关. 研究表明哺乳动物表皮形成的过程中也会有相分离的现象发生, 相分离现象失调会造成表皮发育不良, 从而引起皮肤屏障缺陷相关的疾病^[53]. 癌症是威胁人类生命健康的主要疾病之一, 人们发现在癌症的发生发展中也有相分离失调的现象. 尤因氏肉瘤中发现相关基因的易位破坏了原有蛋白的LCD结构域, 从而造成新产生的融合蛋白与核酸结合能力的下降, 引起下游蛋白功能的异常^[54]. 前列腺癌中常见的SPOP蛋白突变会导致SPOP和底物共定位和液相分离, 使得底物不能被泛素化降解, 造成癌蛋白的累积, 引起癌症发生^[55].

5 结论

LLPS结构的发现为研究生物大分子的“高维”结构和功能提供了一个新视点. 随着研究的深入, 人们也越来越清晰地认识到细胞中LLPS结构是一种具有重要生物学功能的独特结构, 也认识到其复杂性, 因而LLPS结构也成为近年来生命科学研究的热点.

然而目前相分离的研究主要依赖于体外重构相分离体系和细胞内成像实验, 无法在体内确认相分离体系的精确特征. 通过在细胞内过表达蛋白, 观察到形成

较大的, 球状的结构, 通常无法准确反映细胞内的蛋白生理浓度水平下的真实情况. 由于显微技术的限制和精确衡量标准的缺失, 人们也无法准确地绘制活细胞内蛋白相变化的动态过程^[2]. 虽然通过人工添加的蛋白标签或者光诱导相分离技术可观察细胞内蛋白的动态变化^[56,57], 但是这种方式容易引入额外的结合价位干扰. 因此, 需要开发更多更准确地实验技术对相分离这一现象进行研究.

另外, 目前有关LLPS与疾病的研究大多集中在神经退行性疾病方面, 相分离在其他疾病尤其是癌症发生发展中的功能仍是未知之谜. 研究者发现在细胞中关键的信号通路(如TCR信号转导途径、cGAS免疫信号转导途径)中都存在相分离现象^[15,39], 而这些通路上蛋白的突变是促进癌症发生发展的关键, 可推测相分离的失调与癌症发生发展之间有着密切的关系^[58]. 因此, 各种疾病和肿瘤发生发展中LLPS的作用与机制也是值得加强的方向.

6 参考文献

- Banani SF, Lee HO, Hyman AA, Rosen MK. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 285-298 [PMID: 28225081 DOI: 10.1038/nrm.2017.7]
- Alberti S, Gladfelter A, Mittag T. Considerations and Challenges in Studying Liquid-Liquid Phase Separation and Biomolecular Condensates. *Cell* 2019; 176: 419-434 [PMID: 30682370 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.035]
- Shin Y, Brangwynne CP. Liquid phase condensation in cell physiology and disease. *Science* 2017; 357: eaaf4382 [PMID: 28935776 DOI: 10.1126/science.aaf4382]
- Brangwynne CP, Eckmann CR, Courson DS, Rybarska A, Hoeghe C, Gharakhani J, Jülicher F, Hyman AA. Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation. *Science* 2009; 324: 1729-1732 [PMID: 19460965 DOI: 10.1126/science.1172046]
- Fowler DM, Koulov AV, Balch WE, Kelly JW. Functional amyloid—from bacteria to humans. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 217-224 [PMID: 17412596 DOI: 10.1016/j.tibs.2007.03.003]
- Lin Y, Protter DS, Rosen MK, Parker R. Formation and Maturation of Phase-Separated Liquid Droplets by RNA-Binding Proteins. *Mol Cell* 2015; 60: 208-219 [PMID: 26412307 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.08.018]
- Wang J, Choi JM, Holehouse AS, Lee HO, Zhang X, Jahnel M, Maharana S, Lemaître R, Pozniakovsky A, Drechsel D, Poser I, Pappu RV, Alberti S, Hyman AA. A Molecular Grammar Governing the Driving Forces for Phase Separation of Prion-like RNA Binding Proteins. *Cell* 2018; 174: 688-699.e16 [PMID: 29961577 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.006]
- Alberti S, Halfmann R, King O, Kapila A, Lindquist S. A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins. *Cell* 2009; 137: 146-158 [PMID: 19345193 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.044]
- Franzmann TM, Alberti S. Prion-like low-complexity sequences: Key regulators of protein solubility and phase behavior. *J Biol Chem* 2019; 294: 7128-7136 [PMID: 29921587 DOI: 10.1074/jbc.TM118.001190]
- Chong PA, Vernon RM, Forman-Kay JD. RGG/RG Motif Regions in RNA Binding and Phase Separation. *J Mol Biol* 2018; 430: 4650-4665 [PMID: 29913160 DOI: 10.1016/j.jmb.2018.06.014]
- Li P, Banjade S, Cheng HC, Kim S, Chen B, Guo L, Llaguno M, Hollingsworth JV, King DS, Banani SF, Russo PS, Jiang QX, Nixon BT, Rosen MK. Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins. *Nature* 2012; 483: 336-340 [PMID: 22398450 DOI: 10.1038/nature10879]
- Ries RJ, Zaccara S, Klein P, Olarerin-George A, Namkoong S, Pickering BF, Patil DP, Kwak H, Lee JH, Jaffrey SR. m⁶A enhances the phase separation potential of mRNA. *Nature* 2019; 571: 424-428 [PMID: 31292544 DOI: 10.1038/s41586-019-1374-1]
- Söding J, Zwicker D, Sohrabi-Jahromi S, Boehning M, Kirschbaum J. Mechanisms for Active Regulation of Biomolecular Condensates. *Trends Cell Biol* 2020; 30: 4-14 [PMID: 31753533 DOI: 10.1016/j.tcb.2019.10.006]
- Mortusewicz O, Fouquerel E, Amé JC, Leonhardt H, Schreiber V. PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)- and PCNA-dependent mechanisms. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 5045-5056 [PMID: 21398629 DOI: 10.1093/nar/gkr099]
- Su X, Ditlev JA, Hui E, Xing W, Banjade S, Okrut J, King DS, Taunton J, Rosen MK, Vale RD. Phase separation of signaling molecules promotes T cell receptor signal transduction. *Science* 2016; 352: 595-599 [PMID: 27056844 DOI: 10.1126/science.aad9964]
- Wang JT, Smith J, Chen BC, Schmidt H, Rasoloson D, Paix A, Lambrus BG, Calidas D, Betzig E, Seydoux G. Regulation of RNA granule dynamics by phosphorylation of serine-rich, intrinsically disordered proteins in *C. elegans*. *Elife* 2014; 3: e04591 [PMID: 25535836 DOI: 10.7554/eLife.04591]
- Rai AK, Chen JX, Selbach M, Pelkmans L. Kinase-controlled phase transition of membraneless organelles in mitosis. *Nature* 2018; 559: 211-216 [PMID: 29973724 DOI: 10.1038/s41586-018-0279-8]
- Colwill K, Pawson T, Andrews B, Prasad J, Manley JL, Bell JC, Duncan PI. The Clk/Sty protein kinase phosphorylates SR splicing factors and regulates their intranuclear distribution. *EMBO J* 1996; 15: 265-275 [PMID: 8617202]
- Kwon I, Xiang S, Kato M, Wu L, Theodoropoulos P, Wang T, Kim J, Yun J, Xie Y, McKnight SL. Poly-dipeptides encoded by the C9orf72 repeats bind nucleoli, impede RNA biogenesis, and kill cells. *Science* 2014; 345: 1139-1145 [PMID: 25081482 DOI: 10.1126/science.1254917]
- Liu J, Hebert MD, Ye Y, Templeton DJ, Kung H, Matera AG. Cell cycle-dependent localization of the CDK2-cyclin E complex in Cajal (coiled) bodies. *J Cell Sci* 2000; 113: 1543-1552 [PMID: 10751146]
- Milovanovic D, Wu Y, Bian X, De Camilli P. A liquid phase of synapsin and lipid vesicles. *Science* 2018; 361: 604-607 [PMID: 29976799 DOI: 10.1126/science.aaf5671]
- Maharana S, Wang J, Papadopoulos DK, Richter D, Pozniakovsky A, Poser I, Bickle M, Rizk S, Guillén-Boixet J, Franzmann TM, Jahnel M, Marrone L, Chang YT, Sternecker J, Tomancak P, Hyman AA, Alberti S. RNA buffers the phase separation behavior of prion-like RNA binding proteins. *Science* 2018; 360: 918-921 [PMID: 29650702 DOI: 10.1126/science.aar7366]
- Hnisz D, Shrinivas K, Young RA, Chakraborty AK, Sharp PA. A Phase Separation Model for Transcriptional Control. *Cell* 2017; 169: 13-23 [PMID: 28340338 DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.007]
- Strom AR, Emelyanov AV, Mir M, Fyodorov DV, Darzacq X, Karpen GH. Phase separation drives heterochromatin domain formation. *Nature* 2017; 547: 241-245 [PMID: 28636597 DOI: 10.1038/nature21000]

- 10.1038/nature22989]
- 25 Schmidt HB, Görlich D. Transport Selectivity of Nuclear Pores, Phase Separation, and Membraneless Organelles. *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 46-61 [PMID: 26705895 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.11.001]
- 26 Boija A, Klein IA, Sabari BR, Dall'Agnese A, Coffey EL, Zamudio AV, Li CH, Shrinivas K, Manteiga JC, Hannett NM, Abraham BJ, Afeyan LK, Guo YE, Rimel JK, Fant CB, Schuijers J, Lee TI, Taatjes DJ, Young RA. Transcription Factors Activate Genes through the Phase-Separation Capacity of Their Activation Domains. *Cell* 2018; 175: 1842-1855.e16 [PMID: 30449618 DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.042]
- 27 Cai D, Feliciano D, Dong P, Flores E, Gruebele M, Porat-Shliom N, Sukenik S, Liu Z, Lippincott-Schwartz J. Phase separation of YAP reorganizes genome topology for long-term YAP target gene expression. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1578-1589 [PMID: 31792379 DOI: 10.1038/s41556-019-0433-z]
- 28 Lu Y, Wu T, Gutman O, Lu H, Zhou Q, Henis YI, Luo K. Phase separation of TAZ compartmentalizes the transcription machinery to promote gene expression. *Nat Cell Biol* 2020; 22: 453-464 [PMID: 32203417 DOI: 10.1038/s41556-020-0485-0]
- 29 Guo YE, Manteiga JC, Henninger JE, Sabari BR, Dall'Agnese A, Hannett NM, Spille JH, Afeyan LK, Zamudio AV, Shrinivas K, Abraham BJ, Boija A, Decker TM, Rimel JK, Fant CB, Lee TI, Cisse II, Sharp PA, Taatjes DJ, Young RA. Pol II phosphorylation regulates a switch between transcriptional and splicing condensates. *Nature* 2019; 572: 543-548 [PMID: 31391587 DOI: 10.1038/s41586-019-1464-0]
- 30 Lu H, Yu D, Hansen AS, Ganguly S, Liu R, Heckert A, Darzacq X, Zhou Q. Phase-separation mechanism for C-terminal hyperphosphorylation of RNA polymerase II. *Nature* 2018; 558: 318-323 [PMID: 29849146 DOI: 10.1038/s41586-018-0174-3]
- 31 Gallego LD, Schneider M, Mittal C, Romanauska A, Gudino Carrillo RM, Schubert T, Pugh BF, Köhler A. Phase separation directs ubiquitination of gene-body nucleosomes. *Nature* 2020; 579: 592-597 [PMID: 32214243 DOI: 10.1038/s41586-020-2097-z]
- 32 Wang L, Gao Y, Zheng X, Liu C, Dong S, Li R, Zhang G, Wei Y, Qu H, Li Y, Allis CD, Li G, Li H, Li P. Histone Modifications Regulate Chromatin Compartmentalization by Contributing to a Phase Separation Mechanism. *Mol Cell* 2019; 76: 646-659. e6 [PMID: 31543422 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.08.019]
- 33 Kilic S, Lezaja A, Gatti M, Bianco E, Michelenia J, Imhof R, Altmeyer M. Phase separation of 53BP1 determines liquid-like behavior of DNA repair compartments. *EMBO J* 2019; 38: e101379 [PMID: 31267591 DOI: 10.15252/embj.2018101379]
- 34 Pessina F, Giavazzi F, Yin Y, Gioia U, Vitelli V, Galbiati A, Barozzi S, Garre M, Oldani A, Flaus A, Cerbino R, Parazzoli D, Rothenberg E, d'Adda di Fagnana F. Functional transcription promoters at DNA double-strand breaks mediate RNA-driven phase separation of damage-response factors. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1286-1299 [PMID: 31570834 DOI: 10.1038/s41556-019-0392-4]
- 35 Youn JY, Dyakov BJA, Zhang J, Knight JDR, Vernon RM, Forman-Kay JD, Gingras AC. Properties of Stress Granule and P-Body Proteomes. *Mol Cell* 2019; 76: 286-294 [PMID: 31626750 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.014]
- 36 Hubstenberger A, Courel M, Bénard M, Souquere S, Ernoul-Lange M, Chouaib R, Yi Z, Morlot JB, Munier A, Fradet M, Daunesse M, Bertrand E, Pierron G, Mozziconacci J, Kress M, Weil D. P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. *Mol Cell* 2017; 68: 144-157.e5 [PMID: 28965817 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.003]
- 37 Dormann D, Rodde R, Edbauer D, Bentmann E, Fischer I, Hruscha A, Than ME, Mackenzie IR, Capell A, Schmid B, Neumann M, Haass C. ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt Transportin-mediated nuclear import. *EMBO J* 2010; 29: 2841-2857 [PMID: 20606625 DOI: 10.1038/emboj.2010.143]
- 38 Liao YC, Fernandopulle MS, Wang G, Choi H, Hao L, Drerup CM, Patel R, Qamar S, Nixon-Abell J, Shen Y, Meadows W, Vendruscolo M, Knowles TPJ, Nelson M, Czekalska MA, Musteikyte G, Gachechiladze MA, Stephens CA, Pasolli HA, Forrest LR, St George-Hyslop P, Lippincott-Schwartz J, Ward ME. RNA Granules Hitchhike on Lysosomes for Long-Distance Transport, Using Annexin A11 as a Molecular Tether. *Cell* 2019; 179: 147-164.e20 [PMID: 31539493 DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.050]
- 39 Du M, Chen ZJ. DNA-induced liquid phase condensation of cGAS activates innate immune signaling. *Science* 2018; 361: 704-709 [PMID: 29976794 DOI: 10.1126/science.aat1022]
- 40 Ma W, Mayr C. A Membraneless Organelle Associated with the Endoplasmic Reticulum Enables 3'UTR-Mediated Protein-Protein Interactions. *Cell* 2018; 175: 1492-1506.e19 [PMID: 30449617 DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.007]
- 41 Frottin F, Schueder F, Tiwary S, Gupta R, Körner R, Schlichthaerle T, Cox J, Jungmann R, Hartl FU, Hipp MS. The nucleolus functions as a phase-separated protein quality control compartment. *Science* 2019; 365: 342-347 [PMID: 31296649 DOI: 10.1126/science.aaw9157]
- 42 Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernández-Busnadiego R, Tanaka K, Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. *Nature* 2020; 578: 296-300 [PMID: 32025036 DOI: 10.1038/s41586-020-1982-9]
- 43 Beutel O, Maraspini R, Pombo-García K, Martin-Lemaitre C, Honigsmann A. Phase Separation of Zonula Occludens Proteins Drives Formation of Tight Junctions. *Cell* 2019; 179: 923-936.e11 [PMID: 31675499 DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.011]
- 44 Chiu YP, Sun YC, Qiu DC, Lin YH, Chen YQ, Kuo JC, Huang JR. Liquid-liquid phase separation and extracellular multivalent interactions in the tale of galectin-3. *Nat Commun* 2020; 11: 1229 [PMID: 32144274 DOI: 10.1038/s41467-020-15007-3]
- 45 Patel A, Lee HO, Jawerth L, Maharana S, Jahnel M, Hein MY, Stoykov S, Mahamid J, Saha S, Franzmann TM, Pozniakovski A, Poser I, Maghelli N, Royer LA, Weigert M, Myers EW, Grill S, Drechsel D, Hyman AA, Alberti S. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell* 2015; 162: 1066-1077 [PMID: 26317470 DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.047]
- 46 Molliex A, Temirov J, Lee J, Coughlin M, Kanagaraj AP, Kim HJ, Mittag T, Taylor JP. Phase separation by low complexity domains promotes stress granule assembly and drives pathological fibrillization. *Cell* 2015; 163: 123-133 [PMID: 26406374 DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.015]
- 47 Boeynaems S, Bogaert E, Kovacs D, Konijnenberg A, Timmerman E, Volkov A, Guharoy M, De Decker M, Jaspers T, Ryan VH, Janke AM, Baatsen P, Vercruysse T, Kolaitis RM, Daelemans D, Taylor JP, Kedersha N, Anderson P, Impens F, Sobott F, Schymkowitz J, Rousseau F, Fawzi NL, Robberecht W, Van Damme P, Tompa P, Van Den Bosch L. Phase Separation of C9orf72 Dipeptide Repeats Perturbs Stress Granule Dynamics. *Mol Cell* 2017; 65: 1044-1055.e5 [PMID: 28306503 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.013]
- 48 Gittings LM, Boeynaems S, Lightwood D, Clargo A, Topia S, Nakayama L, Troakes C, Mann DMA, Gitler AD, Lashley T, Isaacs AM. Symmetric dimethylation of poly-GR correlates with disease duration in C9orf72 FTL and ALS and reduces poly-GR phase separation and toxicity. *Acta Neuropathol* 2020;

- 139: 407-410 [PMID: 31832771 DOI: 10.1007/s00401-019-02104-x]
- 49 Murakami T, Qamar S, Lin JQ, Schierle GS, Rees E, Miyashita A, Costa AR, Dodd RB, Chan FT, Michel CH, Kronenberg-Versteeg D, Li Y, Yang SP, Wakutani Y, Meadows W, Ferry RR, Dong L, Tartaglia GG, Favrin G, Lin WL, Dickson DW, Zhen M, Ron D, Schmitt-Ulms G, Fraser PE, Shneider NA, Holt C, Vendruscolo M, Kaminski CF, St George-Hyslop P. ALS/FTD Mutation-Induced Phase Transition of FUS Liquid Droplets and Reversible Hydrogels into Irreversible Hydrogels Impairs RNP Granule Function. *Neuron* 2015; 88: 678-690 [PMID: 26526393 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.10.030]
 - 50 Alami NH, Smith RB, Carrasco MA, Williams LA, Winborn CS, Han SSW, Kiskinis E, Winborn B, Freibaum BD, Kanagaraj A, Clare AJ, Badders NM, Bilican B, Chaum E, Chandran S, Shaw CE, Eggan KC, Maniatis T, Taylor JP. Axonal transport of TDP-43 mRNA granules is impaired by ALS-causing mutations. *Neuron* 2014; 81: 536-543 [PMID: 24507191 DOI: 10.1016/j.neuron.2013.12.018]
 - 51 Gasset-Rosa F, Lu S, Yu H, Chen C, Melamed Z, Guo L, Shorter J, Da Cruz S, Cleveland DW. Cytoplasmic TDP-43 De-mixing Independent of Stress Granules Drives Inhibition of Nuclear Import, Loss of Nuclear TDP-43, and Cell Death. *Neuron* 2019; 102: 339-357.e7 [PMID: 30853299 DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.038]
 - 52 Wang L, Hu M, Zuo MQ, Zhao J, Wu D, Huang L, Wen Y, Li Y, Chen P, Bao X, Dong MQ, Li G, Li P. Rett syndrome-causing mutations compromise MeCP2-mediated liquid-liquid phase separation of chromatin. *Cell Res* 2020; 30: 393-407 [PMID: 32111972 DOI: 10.1038/s41422-020-0288-7]
 - 53 Quiroz FG, Fiore VF, Levorse J, Polak L, Wong E, Pasolli HA, Fuchs E. Liquid-liquid phase separation drives skin barrier formation. *Science* 2020; 367: eaax9554 [PMID: 32165560 DOI: 10.1126/science.aax9554]
 - 54 Aguzzi A, Altmeyer M. Phase Separation: Linking Cellular Compartmentalization to Disease. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 547-558 [PMID: 27051975 DOI: 10.1016/j.tcb.2016.03.004]
 - 55 Bouchard JJ, Otero JH, Scott DC, Szulc E, Martin EW, Sabri N, Granata D, Marzahn MR, Lindorff-Larsen K, Salvatella X, Schulman BA, Mittag T. Cancer Mutations of the Tumor Suppressor SPOP Disrupt the Formation of Active, Phase-Separated Compartments. *Mol Cell* 2018; 72: 19-36.e8 [PMID: 30244836 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.027]
 - 56 Bracha D, Walls MT, Brangwynne CP. Probing and engineering liquid-phase organelles. *Nat Biotechnol* 2019; 37: 1435-1445 [PMID: 31792412 DOI: 10.1038/s41587-019-0341-6]
 - 57 Shin Y, Berry J, Pannucci N, Haataja MP, Toettcher JE, Brangwynne CP. Spatiotemporal Control of Intracellular Phase Transitions Using Light-Activated optoDroplets. *Cell* 2017; 168: 159-171.e14 [PMID: 28041848 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.054]
 - 58 Alberti S, Dormann D. Liquid-Liquid Phase Separation in Disease. *Annu Rev Genet* 2019; 53: 171-194 [PMID: 31430179 DOI: 10.1146/annurev-genet-112618-043527]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



9 771009 307056