综　述

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.10
文章编号：2095-1264(2025)04-0500-10

相分离在肿瘤信号通路中的作用及其潜在治疗应用★

周韧超[1]，陈长仁[2]，徐晓帆[1]，汪飞宇[1]，马　浩[1*]，吕巧莉[1,3*]
([1]宜春学院，江西 宜春，336000；[2]南昌大学第一附属医院 药学部，江西 南昌，330006；
[3]江西省肿瘤医院，江西 南昌，330029)

摘要：恶性肿瘤是全球关注的重要健康问题，也是世界范围内主要的死亡原因之一。它是由体内细胞生长调控机制失衡引起的一系列疾病，能够影响身体任何部位的细胞，并具有侵犯和破坏邻近正常组织的能力。液-液相分离(LLPS)是蛋白质和核酸等生物大分子在弱多价相互作用的驱动下凝聚成无膜细胞器的过程。通过LLPS形成的凝聚体能选择性富集特定蛋白质，同时排除其他分子，以维持正常的细胞功能。最近研究发现，通过LLPS形成的生物分子凝聚物可直接调节肿瘤病理学涉及的关键过程。本文重点阐述了LLPS调节Hippo 、Wnt/β-catenin、TGF-β、铁死亡、自噬等相关信号通路与恶性肿瘤之间的关系，并探讨了LLPS治疗肿瘤的潜在策略。随着对LLPS在肿瘤中作用机制的理解不断深入，预计未来相分离有望成为治疗恶性肿瘤的新策略，为恶性肿瘤的诊疗提供新方案。

关键词：LLPS；Hippo；Wnt/β-catenin；TGF-β；铁死亡；自噬；cGAS-STING；肿瘤
中图分类号：R730.2　**文献标识码：**A

The role of phase separation in tumor signaling pathways and its potential therapeutic applications★

ZHOU Renchao[1], CHEN Zhangren[2], XU Xiaofan[1], WANG Feiyu[1], MA Hao[1], LÜ Qiaoli[1,3*]*
([1]Yichun University, Yichun, 336000, Jiangxi, China; [2]Pharmacy Department, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, Jiangxi, China; [3]Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang, 330029, Jiangxi, China)

Abstract: Cancer is a global concern and one of the leading causes of death worldwide. It is a family of diseases caused by an imbalance in the body′s cell growth regulatory mechanisms, capable of affecting cells in any part of the body and having the ability to invade and destroy neighboring normal tissues. Liquid-liquid phase separation (LLPS) is the process by which biological macromolecules, such as proteins and nucleic acids, coalesce into membrane-free organelles driven by weak multivalent interactions. The formation of condensates by LLPS enables selective concentration of specific proteins while excluding other molecules to maintain normal cellular function. Recent studies have revealed that the formation of biomolecular condensates by liquid-liquid phase separation directly regulates key processes involved in cancer cell pathology. Here, we focus on the relationship between the regulation of Hippo , Wnt/β-catenin, TGF-β, iron death, autophagy, and other related signaling pathways by LLPS and malignancy, and discuss potential strategies for targeting LLPS to treat tumors. With the deepening understanding of the mechanism of action of LLPS in cancer, it is expected that phase separa-

★基金项目：国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(82360736)；杰出青年基金项目(原创探索类)(20224ACB216015)；江西省教育厅科学技术研究重点项目(GJJ2203508)。
作者简介：周韧超，女，硕士研究生，研究方向为临床药学。
*通信作者：马浩，男，博士，副教授，研究方向为临床药学及抗衰老药物；吕巧莉，女，博士，副主任药师，研究方向为：临床药学。

tion is expected to be a new target for the treatment of malignant tumors in the future, providing new solutions for cancer detection and treatment.

Keywords: Phase separation; Hippo; Wnt/β-catenin; TGF-β; Ferroptosis; Autophagy; cGAS-STING; Cancer

0 前言

肿瘤是一种由细胞稳态失衡引发的疾病，其特征在于细胞生化途径偏离正常轨道，突破生长限制，进而无节制地增殖。肿瘤的发展受多种因素的影响，如遗传因素、环境因素及生活方式等。液-液相分离（liquid-liquid phase separation，LLPS）是指细胞内生物大分子（如蛋白质和核酸）在特定条件下通过弱多价相互作用凝聚成无膜细胞器的过程。研究表明，肿瘤细胞中的特定蛋白质可通过LLPS机制形成凝聚体，这些凝聚体的形成在肿瘤的生长与进展中发挥着重要作用。LLPS在肿瘤细胞的多个生物过程中扮演关键角色，包括但不限于基因表达调控、蛋白质功能改变、细胞信号转导调节等，这些过程均对肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡及转移等行为产生重要影响。因此，深入研究LLPS在肿瘤发生发展中的作用机制，对于揭示肿瘤的生物学本质以及开发新型治疗策略具有重要意义。

1 LLPS

1.1 LLPS的定义

LLPS是指生物大分子从均相环境中凝聚形成类似于液滴的致密相，并且该致密相与稀相共存[1]。LLPS是细胞形成无膜细胞器的物理化学基础，在细胞内发挥着重要作用，如调控基因表达、转录翻译、转录后修饰、细胞信号转导等生物学过程[2]。相分离在物理和化学领域中是一个更为广泛的概念，指物质在不同条件下从一种相态转变为另一种相态的过程。例如，当两种互溶液体因浓度变化而自发分层时，就会形成两个不同的液相。相分离不仅包括LLPS，还包括固-液相分离、气-液相分离等多种形式。简而言之，LLPS是相分离的一个特例，专注于细胞内生物大分子通过特定的物理化学过程形成的无膜细胞器，而相分离是一个更广义的术语，涵盖了所有物质在不同条件下的相态变化，包括但不限于LLPS。

1.2 LLPS的驱动因素

研究表明，LLPS通常由具有内在无序区域（intrinsically disordered region，IDR）的蛋白质之间的多价相互作用驱动，并可进一步由蛋白质与核酸（包括核非编码RNA）的相互作用促进[3]。参与LLPS凝聚体形成的蛋白质通常具有IDR。IDR没有特定的三维结构，能够通过弱多价大分子相互作用，从而促进LLPS的发生[4]。例如，DDX21蛋白通过其N端的IDR结构域与MCM5发生LLPS，形成凝聚体，从而促进结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的转移[5]。M2巨噬细胞中的YY1-IDR与EGFP蛋白通过LLPS形成核凝聚体，进而上调IL-6表达，促进前列腺癌的发展[6]。蛋白质之间的多价相互作用可以驱动LLPS，如m6A阅读蛋白YTHDF1可以通过YTH结构域与AGO2蛋白相互作用，通过LLPS促进P体的形成来降解靶向mRNA[7]。综上所述，蛋白质中IDR的存在以及多价相互作用的介导是驱动LLPS的关键机制。LLPS在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用，其异常调控不仅揭示了肿瘤发生的潜在机制，也为靶向干预提供了新的治疗思路和潜在靶点。

2 LLPS异常对恶性肿瘤中信号通路的影响

随着对LLPS在信号转导途径中作用机制的深入研究，研究者发现，许多经典的信号转导复合物实际上是通过模块化蛋白质相互作用域的多价相互作用诱导LLPS，而这些复合物往往缺乏核凝聚体的RNA/DNA结合特性[8]。信号通路中的复合物发生LLPS的能力提高了信号输出效率，同时还招募了特定的调节成分[9]。细胞正常的生命周期往往依赖于LLPS获得适当的功能和输出，从而在细胞的生命周期中发挥关键作用。因此，凝聚体功能的改变可能导致信号异常或稳态失调，进而引发疾病，如恶性肿瘤和神经退行性疾病等。

肿瘤的发生发展主要是由抑癌基因失活和癌基因激活驱动，这些基因的突变会导致细胞周期调控失衡，从而促进肿瘤的生长和进展。LLPS参与细胞的各种生命活动，适当的LLPS对于信号转导和细胞活动的调节至关重要。然而，肿瘤的发生往往伴随着LLPS的异常，这种异常会干扰正常的信号转导途径，进而影响细胞的正常功能[10]。越来越多的证据表明，在许多不同的恶性肿瘤中，肿瘤相关信号通路异常激活可以促进肿瘤细胞的增殖、转移及上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，

EMT）等过程。本文将重点阐明恶性肿瘤相关信号通路与LLPS之间的关系（表1）。随着对LLPS在多种生物学过程中的作用的认识不断深入，其在调控肿瘤相关蛋白及其上下游信号通路中的潜在作用也逐渐被揭示。

表1　不同恶性肿瘤中的信号通路发生LLPS的蛋白

Tab. 1　Proteins and functions of signaling pathways occurring LLPS in different malignant tumors

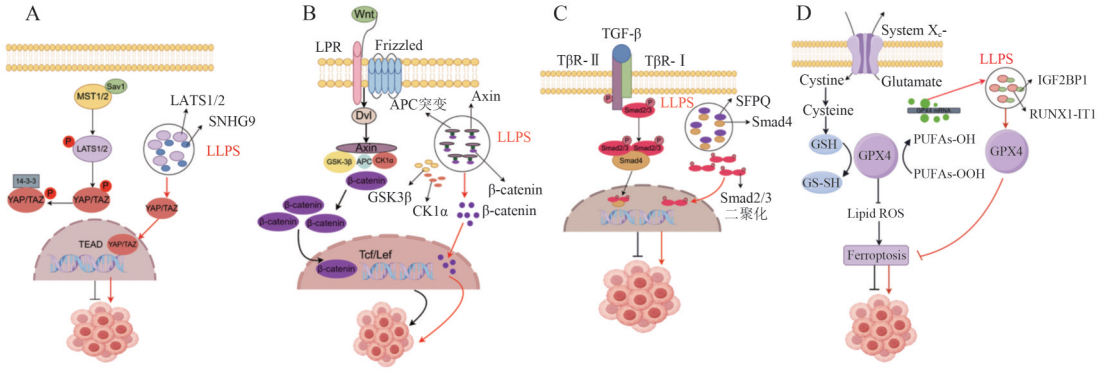
通路	肿瘤	发生LLPS的蛋白或激酶	在信号通路中的功能	在肿瘤中的作用
Hippo	乳腺癌	SNHG9、YAP、LATS1	SNHG9促进LATS1发生LLPS，抑制YAP磷酸化，从而激活YAP	导致乳腺癌的发展[11]
	肝癌	Laforin、Mst1/2、YAP	糖原经历LLPS，导致Laforin-Mst1/2复合物的组装，将Mst1/2隔离在糖原液滴中，减轻对Yap的抑制	导致肝癌的发生[12]
	室管膜瘤	YAP、MAMLD1、BRD4、MED1、TEAD	YAP-MAMLD1将转录因子和共激活因子（包括BRD4、MED1和TEAD）浓缩在凝聚体中，同时排除转录抑制性PRC2，促进转录	驱动室管膜瘤的发生[13]
	肝母细胞瘤	YAP、TEAD4	YAP通过LLPS形成活性转录位点，招募关键转录因子TEAD4	促进肝母细胞瘤的发生[14]
	2型神经纤维瘤	NF2变体、LATS	NF2变体在细胞质中与LATS形成LLPS，从而抑制LATS质膜定位	促进脑膜细胞的增殖和肿瘤发生[15]
Wnt/β-catenin	结直肠癌	Axin、APC、β-catenin、CK1a、GSK3β、USP10	APC突变干扰β-catenin破坏复合物缩合物的功能，使其不能募集GSK 3β和CK1α USP10通过促进Axin1和β-catenin的相分离来抑制β-catenin的活性	导致结直肠癌的发展[16] 抑制结直肠癌生长[17]
TGF-β	乳腺癌、前列腺癌	DACT1	DACT1 IDR形成凝聚体	促进乳腺癌和前列腺癌骨转移[18]
	肝癌	SFPQ、Smad4	SFPQ通过PrLD介导的LLPS将Smad4隔离，阻止其与Smad2/3结合，抑制Smad复合物形成及转录激活	导致肝癌的发生[19]
	结直肠癌	EphA2	抑制EphA2的LLPS能力，调控铁死亡	抑制结直肠癌的恶性进展[20]
铁死亡	乳腺癌	IGF2BP1、RUNX1-IT1	RUNX1-IT1促进IGF2BP1的LLPS，稳定GPX4表达，阻断铁死亡	促进乳腺癌的发生[21]
	肝癌	URB1-AS1、铁蛋白	URB1-AS1通过诱导铁蛋白LLPS和降低细胞游离铁含量减少索拉非尼诱导的铁死亡	促进肝癌细胞的存活和恶性进展[22]
自噬	前列腺癌	SPOP、SQSTM1	SPOP突变影响SQSTM1的LLPS和自噬	增强前列腺癌细胞的抗氧化能力和存活潜力[23]

2.1　Hippo信号通路

Hippo通路是一种进化上保守的信号通路，在器官发育、上皮稳态、组织再生、伤口愈合和免疫调节中起关键作用[24]。Hippo信号通路的核心由一系列激酶和适配蛋白组成，包括MST1/2、LATS1/2、YAP和TAZ。这些激酶和适配蛋白是Hippo信号通路的主要调节因子，参与多种致癌过程和通路[25]。YAP/TAZ过表达或激活可诱发肿瘤的发生、发展、复发和耐药性[26]。

最近的研究表明，参与Hippo信号通路的蛋白质可通过LLPS调控Hippo信号通路[27]。例如，小核仁RNA宿主基因9（small nucleolar RNA host gene 9，SNHG9）通过与大肿瘤抑制激酶1（large tumor suppressor kinase 1，LATS1）的C端结构域相互作用，促进LATS1发生LLPS并抑制YAP磷酸化，从而激活YAP，促进乳腺癌的生长和进展（图

1A)[11]。糖原积累通常存在于人类和小鼠肝肿瘤的早期阶段,并且增加糖原储存会加速肿瘤发生。研究发现,积累的糖原经历 LLPS,促进 Laforin-Mst1/2 复合物在糖原液滴中组装,以减轻其对 YAP 的抑制,从而促进肝癌的发生[12]。YAP 的核定位可激活调控细胞增殖、生长和肿瘤发生的基因[28],此外,YAP 融合蛋白会排斥 PRC2 抑制复合物,同时招募并集中转录因子和共激活因子组成核凝聚体,并诱导增强子-启动子相互作用,从而激活致癌程序,最终促进室管膜瘤的发生[13]。综上所述,LLPS 通过介导 Hippo 信号通路关键分子的动态组装与功能调控,在肿瘤的发生与进展中发挥重要作用。因此,通过靶向干预 LLPS 相关机制调控 Hippo 通路的激活状态,可能为肿瘤治疗提供一种新颖且具有前景的策略。



注:(A) SNHG9 通过调节 LATS1 液滴形成抑制 Hippo 通路;(B) APC 突变阻断 GSK 3β 和 CK1α 的募集,导致破坏复合物功能丧失,使 β-catenin 在细胞质中累积并发生核易位,影响 Wnt 信号通路;(C) SFPQ 通过 PrLD 驱动的 LLPS 隔离 Smad4,干扰 Smad 复合物组装并抑制其转录活性,影响 TGF-β 信号转导;(D) IGF2BP1 结合并促进 IGF2BP1 的 LLPS 生物分子凝聚体形成,诱导 GPX4 阻断铁死亡。

Note: (A) In the Hippo signaling pathway, SNHG9 regulates the formation of LATS1 liquid droplets and suppresses the Hippo pathway. (B) In the Wnt/β-catenin signaling pathway, APC mutations fail to recruit GSK3β and CK1α, resulting in the loss of function of the destruction complex. This leads to the accumulation and nuclear translocation of β-catenin in the cytoplasm, affecting Wnt signaling. (C) SFPQ drives LLPS through its PrLD to sequester Smad4, interfering with the assembly of the Smad complex and suppressing its transcriptional activity, thereby affecting TGF-β signaling. (D) In the ferroptosis signaling pathway, IGF2BP1 binds and promotes the formation of IGF2BP1 LLPS biomolecular condensates, enhancing GPX4 and blocking ferroptosis.

图 1　LLPS 与肿瘤的信号通路

Fig. 1　LLPS and signaling pathways in tumors

2.2　Wnt/β-catenin 信号通路

Wnt/β-catenin 通路通过调控 β-catenin 的核转位并依赖 TCF/LEF 家族转录因子的激活作用启动靶基因表达,在多种恶性肿瘤的发生与发展中发挥关键作用[29]。该通路在肿瘤干细胞的维持、自我更新、增殖及分化过程中均具有重要影响[30],因此,深入解析 Wnt/β-catenin 信号通路的分子机制,对于恶性肿瘤靶向治疗具有重要意义。Wnt/β-catenin 通路由四部分组成:细胞外信号段、膜段、细胞质段和核段[31]。β-catenin 作为该通路的核心效应分子,进入细胞核后可与 TCF/LEF 共激活因子相互作用,并激活 Wnt 下游靶基因,促进细胞增殖、存活、分化和迁移相关基因的表达[30]。

最近研究表明,Wnt 信号通路中的部分关键分子可发生 LLPS,这一过程在 Wnt 信号功能调控中具有重要作用[32]。DVL 蛋白是 Wnt 信号通路的主要成分,可控制多种细胞过程[33]。例如,DVL2 蛋白的 IDR 介导了 LLPS,而 DVL2 形成的 LLPS 可抑制 Axin1 的 LLPS,进而破坏 β-catenin 降解复合物的组装,增强 Wnt/β-catenin 信号的转导效率[34]。在结直肠癌中,β-catenin 破坏复合物表现出液滴的特性,然而,当 APC 基因发生突变时,复合物无法有效招募 GSK3β 和 CK1α,导致破坏复合物功能丧失,使 β-catenin 在细胞质中累积并发生核易位,最终激活 Wnt 信号通路,促进细胞增殖和肿瘤的发生(图 1B)[16]。淋巴增强子结合因子 1(lymphoid enhancer binding factor 1, LEF1)通过 IDR 依赖性 LLPS 增强 β-catenin 反式激活,促进结直肠癌细胞增殖和迁移[35]。综上,Wnt/β-catenin 信号通路中的关键因子可通过 LLPS 调控其活性,这一机制的异常可能诱发

肿瘤的发生。因此，开发靶向调控这些信号分子LLPS行为的小分子药物，或将为肿瘤治疗提供全新的策略。

2.3 TGF-β信号通路

TGF-β信号通路是一条进化保守的通路，在细胞分裂、增殖和凋亡中起调节作用，该通路的失调与包括恶性肿瘤在内的多种人类疾病有关[36]。TGF-β受体可被其配体激活，引发丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化，进而诱导细胞内效应SMAD的磷酸化。活化的SMAD蛋白可以转移到细胞核，激活其靶基因的转录并调节细胞功能[10]。

研究发现，TGF-β通路中的一些信号分子具有IDR，并且能够通过LLPS调控恶性肿瘤的进展。DACT1是一种能促进骨转移的蛋白，TGF-β信号可以诱导DACT1在细胞质中形成LLPS的凝聚体，然而，DACT1中IDR的缺失会破坏其形成凝聚体的能力，进而抑制TGF-β信号通路。此外，DACT1在乳腺癌和前列腺癌骨转移中的作用也依赖于DACT1在细胞中的聚集[18]。RNA结合蛋白SFPQ可通过其朊病毒样结构域（prion-like domain，PrLD）发生LLPS，并将肿瘤抑制因子Smad4隔离于相分离的凝聚体中，进而抑制Smad复合物的形成和TGF-β信号介导的转录激活，最终促进肝癌的发生（图1C）[19]。这些研究表明，LLPS可能通过调节TGF-β信号通路调控肿瘤的进展。

2.4 铁死亡信号通路

铁死亡（ferroptosis）是一种铁依赖性的程序性细胞死亡，主要由铁代谢异常和脂质过氧化引起[37]，其特征包括线粒体嵴减少或消失、线粒体外膜破裂和线粒体膜浓缩[38]。铁死亡这一概念最早于2012年被提出[39]。研究发现，谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）将有潜在毒性的脂质氢过氧化物（L-OOH）转化为无毒脂质醇（L-OH），从而抑制铁死亡，是铁死亡的重要调节因子[37]。铁死亡与许多病症和疾病的病理生理过程之间存在因果关系，包括癌症、神经退行性变、组织和器官损伤、急性肾损伤和血液系统疾病等[40]。

在恶性肿瘤的背景下触发铁死亡已成为一种非常有前途的方法，与免疫疗法联合可起到协同作用，甚至可以杀死耐药和转移性肿瘤[41]。3-苯基喹唑啉酮类化合物icFSP1作为有效的铁死亡抑制蛋白1（ferroptosos suppressor protein 1，FSP1）抑制剂，可通过FSP1 N端肉豆蔻酰基化、独特氨基酸残基和IDR发生LLPS，促进凝聚体的形成，并可与GPX4发挥协同作用，抑制体内肿瘤的生长[42]。研究发现，LLPS与铁死亡的发生密切相关。促红细胞生成素肝细胞A2（erythro-poietin-producing hepatocyte A2，EphA2）是一种具有LLPS能力的新型膜蛋白，并且与铁死亡和免疫细胞浸润有关。EphA2 IDR在细胞膜上发生LLPS，通过抑制EphA2的LLPS能力调控铁死亡，从而抑制结直肠癌的恶性进展[20]。RUNX1内含子转录本1（RUNX1-IT1）通过与m6A阅读器胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白1（insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 1，IGF2BP1）结合，并通过促进IGF2BP1发生LLPS上调GPX4表达，阻断铁死亡，促进乳腺癌的发生（图1D）[21]。另一项研究显示，索拉非尼的抗肿瘤活性主要源于其诱导铁死亡的能力，而长链非编码RNA URB1-AS1可与铁蛋白结合，促进其发生LLPS并降低细胞内游离铁水平，从而减少索拉非尼诱导的铁死亡，促进肝癌细胞的存活和恶性进展，最终导致治疗失败及预后不良[22]。综上所述，铁死亡相关信号分子的LLPS行为在肿瘤发生发展中发挥着关键调控作用，靶向干预这些LLPS过程，可能为抗肿瘤治疗开辟全新的策略和方向。

2.5 自噬信号通路

自噬是细胞降解异常蛋白和受损细胞器以维持细胞内稳态的过程[43]。在各种应激条件的刺激下，细胞质中的大分子、聚集蛋白、受损细胞器或病原体被递送至溶酶体并发生降解[44]。细胞中存在3种不同形态和机制的自噬类型：大自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬[45]。自噬是一个连续且保守的复杂过程，主要包括自噬的诱导、自噬体的组装和形成、自噬体与溶酶体的融合，以及自噬体内自噬内容物的降解和再循环[44]。研究发现，细胞自噬失调可能引发各种疾病，如神经退行性疾病、肥胖症、心血管疾病、糖尿病和恶性肿瘤等[46]。

自噬参与调节肿瘤细胞增殖和凋亡，在肿瘤发展的不同阶段具有双重功能。自噬能够通过自噬体[酵母中前自噬体结构（pre-autophagosomal structure，PAS）从头合成的双膜结构]降解LLPS形成的缩合物，PAS是Atg蛋白通过LLPS形成的缩合物。自噬引发的Atg1复合物在体外通过LLPS形成液滴，点突变或磷酸化可抑制LLPS，从而进一步抑制PAS的形成[47]。PAS具有高流动性，使得其成分与细胞质中的成分能够动态交换[48]，抑制PAS的形成

会导致自噬体的产生减少。SPOP是一种E3泛素连接酶适配器，SQSTM1/p62是一种选择性巨自噬/自噬受体，可将泛素化分子转运至溶酶体进行降解。SPOP突变可通过影响SQSTM1的LLPS和自噬功能增强前列腺癌细胞的抗氧化能力和存活潜力[23]。ATG4B是一种关键的自噬相关蛋白，circSPECC1是一种新的circRNA，circSPECC1通过促进ATG4B的LLPS和泛素化降解，抑制自噬并促进肿瘤细胞凋亡[49]。综上，LLPS可通过调控自噬相关蛋白或受体发挥抗肿瘤作用。

2.6 cGAS-STING信号

GMP-AMP合酶（cyclic GMP-AMP synthetase，cGAS）是一种细胞质DNA传感器，cGAS能够识别病原体感染和细胞应激引起的细胞质中异常DNA[50]。cGAS在识别到DNA后转化成活性状态，并催化GTP和ATP合成第二信使分子环状GMP-AMP（circular GMP-AMP，cGAMP）[51]，cGAMP与位于内质网膜上的STING结合并激活STING[52]。激活后的STING转移到高尔基体上，招募和活化TANK结合激酶1（TANK binding kinase 1，TBK1），TBK1进一步激活干扰素调节因子3（interferon regulatory factor 3，IRF3），使其发生磷酸化和二聚化。磷酸化后的IRF3转移到细胞核，促进Ⅰ型干扰素（如IFN-β）和其他炎症因子的基因表达[53]。

研究表明，DNA诱导cGAS的LLPS会促进先天免疫信号转导。cGAS的N端具有无序结构，携带正电荷，并包含多个DNA结合位点。通过DNA结合位点和DNA之间的多价相互作用，cGAS可驱动DNA诱导的LLPS，导致自身被激活[54]。此外，长链DNA和游离锌离子在促进cGAS LLPS和cGAS酶活性方面更有效[55]。TREX1是cGAS-STING免疫信号的主要负调控因子，作为一种胞质核酸外切酶，能够降解细胞质中的DNA。cGAS-DNA的LLPS会抑制TREX1的活性，有效保护胞质DNA免受TREX1的降解，从而增强免疫感应[56]。值得注意的是，过量的cGAMP可诱导STING缩合物形成，从而抑制先天免疫信号转导[57]，而cGAS-STING信号转导受抑制会导致肿瘤的发生。肿瘤抑制因子神经丝蛋白2（neurofilament protein 2，NF2）可促进胞质核酸的先天免疫感应，但患者来源的NF2 FERM结构域（NF2m）突变通过LLPS使得激活的IRF3直接结合并诱导NF2m形成细胞凝聚体，这一过程会消除TBK1的活化，抑制cGAS-STING信号通路，最终导致抗肿瘤免疫[58]。总之，LLPS生成的生物分子缩合物广泛存在于cGAS-STING信号转导中，并在先天性免疫应答的激活和调节中发挥关键作用。

LLPS除了在上述信号通路中影响肿瘤的进展，还有研究发现，PARP5A与RNF146通过多价相互作用发生LLPS，形成液体状凝聚体，进而抑制RIPK1依赖性坏死性凋亡[59]。AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸激酶，可作为能量传感器，在细胞能量代谢中起核心作用。PRMT6介导的AMPKα1在R403位点的甲基化促进了AMPKα1 LLPS凝聚体的生成[60]。蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，参与调控细胞生长、增殖、存活和代谢等多个细胞过程[61]。AKT激酶导致HIP-55的S269和T291位点磷酸化，抑制了LLPS液滴的形成[62]。在秀丽隐杆线虫胚胎发育过程中，LLPS在调控PGL颗粒的组装和功能中起着关键作用。在热应激条件下，mTORC1通过介导PGL-1和PGL-3磷酸化促进其发生LLPS，形成更大的PGL颗粒。这些颗粒具有抗自噬降解的特性，从而帮助胚胎在应激环境中存活[63]。综上所述，LLPS不仅可调控坏死性凋亡、AMPK、AKT及mTOR等信号通路的活性，而且可能在与这些通路相关的病理状态中发挥深远影响。尽管目前已有研究揭示了LLPS在上述信号网络中的调控作用，但尚缺乏其与肿瘤发生、发展之间具体关联的系统研究。因此，深入探索这些非经典信号通路在肿瘤中的功能及其通过LLPS介导的调控机制，有望为恶性肿瘤的诊断与靶向治疗提供全新的理论依据和干预策略。

3 LLPS在肿瘤治疗中的应用

药物在细胞内特定非膜凝聚区的分布对其疗效和耐药性都有影响。这一新认识表明，可以通过药物设计使药物集中于靶点所在的特定细胞内区室，从而提高治疗指数（表2）[64]。例如，USP10小分子抑制剂spautin-1能够抑制USP10、Axin1和β-catenin通过LLPS形成凝聚体，进而抑制肿瘤生长[17]。EphA2抑制剂ALW-Ⅱ-41-27可阻碍EphA2在细胞膜上形成LLPS缩合物，从而抑制结直肠癌的恶性进展[20]。Nudix水解酶5（Nudix hydrolase 5，NUDT5）对乳腺癌细胞核中的ATP合成至关重要，TH5427作为NUDT5的靶向抑制剂，能够破坏核内ATP的生成，损害激素诱导的染色质重塑，并干扰乳

表 2　针对 LLPS 设计的代表性药物

Tab. 2　Representative drugs designed for LLPS

代表性药物	药物靶点	靶向目标
USP10 小分子抑制剂 spautin-1 [17]	USP10、Axin1 和 β-catenin	抑制 Wnt/β-catenin 来抑制结直肠癌生长
EphA2 抑制剂 ALW-Ⅱ-41-27 [20]	EphA2 在细胞膜上形成的 LLPS 缩合物	抑制结直肠癌的恶性进展
HDAC 抑制剂[66]	YY1 与 HDAC1/3 的结合物	抑制 AML 细胞增殖
顺铂和他莫昔芬[67]	改变凝聚体机制	减少耐药
EPI-001 [69]	雄激素受体的 IDR	抑制前列腺癌进展
elvitegravir [71]	SRC-1 缩合物	抑制肿瘤细胞中 YAP 转录活性
C108 [72]	GTP 酶激活蛋白结合蛋白 2	干扰乳腺肿瘤进展

腺癌细胞中孕激素依赖性基因调控和增殖[65]。阴阳蛋白 1（Yin-Yang 1，YY1）可与组蛋白脱乙酰酶 1/3（histone deacetylase 1/3，HDAC1/3）结合，YY1 以 HDAC1/3 依赖性方式进行 LLPS，促进 METTL3 表达，并最终促进急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）增殖。HDAC 抑制剂可显著减少 YY1 与 HDAC1/3 的结合，导致 LLPS 过度活跃，从而下调 METTL3 表达和 AML 细胞增殖[66]。综上，某些药物可以特异性阻止有助于疾病进展的凝集物的形成，通过设计靶点所在特定细胞内区室小分子的特定靶点药物，为抗肿瘤治疗提供新方案。

抗肿瘤药物在体外或肿瘤细胞中浓缩在特定的凝聚体中，这一特性可影响其药物活性，研究发现，药物可不依赖其靶标分子的物理化学特性，选择性富集成凝聚体（例如顺铂和他莫昔芬），因此，调控凝聚体的形成机制或可成为对抗耐药性的策略[67]。IDR 最初被视为不可成药靶点，原因在于其通常缺乏传统药物化学方法针对的稳定二级和三级结构，而且与 IDR 结合的小分子通常亲和力较弱[68]。然而，近期研究进展为靶向 IDR 的药物开发带来了契机。例如，小分子化合物 EPI-001 可通过选择性结合雄激素受体的 IDR 抑制去势抵抗性前列腺癌的进展[69]。

经历了飞速发展的以 PROTAC 为代表的靶向蛋白质降解技术（targeted protein degradation，TPD），被认为是最有可能解决难成药靶点问题的突破性技术之一。最近研究发现了一种新型 TPD——PDF-Bin，其核心组分是一种能够同时结合 p62 蛋白和靶标蛋白的双特异性纳米抗体，能够将 STAT3 蛋白特异性地招募至 p62 降解凝聚体中，从而有效抑制肿瘤细胞的增殖和迁移[70]，为新型抗肿瘤药物的研发提供了新的策略。

4　讨论

LLPS 存在于多种疾病中，且越来越多的肿瘤相关蛋白被证实具有 LLPS 功能。研究发现，这些蛋白可通过 LLPS 调控相关疾病过程，对细胞结构、功能以及肿瘤细胞的存活和生命周期产生深远影响。本文综述了多种信号通路中相关蛋白如何通过 LLPS 机制影响恶性肿瘤的发展，这些信号通路在肿瘤的起始和进展过程中相互交织，形成复杂的调控网络。抗肿瘤治疗的关键策略之一是针对这些信号通路的关键分子进行靶向治疗，从而抑制肿瘤的生长和扩散。因此，研发靶向信号通路中参与 LLPS 的关键蛋白的小分子药物，有望成为抗肿瘤治疗的新途径。深入探究 LLPS 在恶性肿瘤相关信号通路中的作用，不仅为理解肿瘤的生物学机制提供了新视角，也为未来将 LLPS 作为治疗新策略奠定了理论基础。对 LLPS 机制的进一步揭示有望为抗肿瘤治疗带来创新性的策略和药物开发方向。

参考文献

[1] XIAO Q, MCATEE C K, SU X. Phase separation in immune signalling [J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(3): 188-199. DOI: 10.1038/s41577-021-00572-5.

[2] ALBERTI S, GLADFELTER A, MITTAG T. Considerations and challenges in studying liquid-liquid phase separation and biomolecular condensates [J]. Cell, 2019, 176(3): 419-434. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.035.

[3] NOZAWA R S, YAMAMOTO T, TAKAHASHI M, et al. Nuclear microenvironment in cancer: Control through liquid-liquid phase separation [J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3155-3163. DOI: 10.1111/cas.14551.

[4] TANIUE K, AKIMITSU N. Aberrant phase separation and cancer [J]. Febs J, 2022, 289(1): 17-39. DOI: 10.1111/febs.15765.

[5] GAO H, WEI H, YANG Y, et al. Phase separation of DDX21 promotes colorectal cancer metastasis *via* MCM5-dependent EMT pathway [J]. Oncogene, 2023, 42(21): 1704-1715. DOI: 10.1038/s41388-023-02687-6.

[6] CHEN S, LU K, HOU Y, et al. YY1 complex in M2 macrophage promotes prostate cancer progression by upregulating IL-6 [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(4): e006020. DOI: 10.1136/jitc-2022-006020.

[7] LI J, CHEN K, DONG X, et al. YTHDF1 promotes mRNA degradation *via* YTHDF1-AGO2 interaction and phase separation [J]. Cell Prolif, 2022, 55(1): e13157. DOI: 10.1111/cpr.13157.

[8] PARRA A S, JOHNSTON C A. Phase separation as a driver of stem cell organization and function during development [J]. J Dev Biol, 2023, 11(4): 45. DOI: 10.3390/jdb11040045.

[9] CASE L B, DITLEV J A, ROSEN M K. Regulation of transmembrane signaling by phase separation [J]. Annu Rev Biophys, 2019, 48: 465-494. DOI: 10.1146/annurev-biophys-052118-115534.

[10] PENG Q, TAN S, XIA L, et al. Phase separation in cancer: from the impacts and mechanisms to treatment potentials [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(13): 5103-5122. DOI: 10.7150/ijbs.75410.

[11] LI R H, TIAN T, GE Q W, et al. A phosphatidic acid-binding lncRNA SNHG9 facilitates LATS1 liquid-liquid phase separation to promote oncogenic YAP signaling [J]. Cell Res, 2021, 31(10): 1088-1105. DOI: 10.1038/s41422-021-00530-9.

[12] LIU Q X, LI J X, ZHANG W J, et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation [J]. Cell, 2021, 184(22): 5559-5576. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.001.

[13] HU X, WU X, BERRY K, et al. Nuclear condensates of YAP fusion proteins alter transcription to drive ependymoma tumourigenesis [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(2): 323-336. DOI: 10.1038/s41556-022-01069-6.

[14] MAO S, LIU Q, WU H, et al. Phase separation of YAP mediated by coiled-coil domain promotes hepatoblastoma proliferation *via* activation of transcription [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(8): 1398-1407. DOI: 10.1111/jgh.16173.

[15] JIA Z X, YANG S X, LI M Y, et al. A novel NF2 splicing mutant causes neurofibromatosis type 2 *via* liquid-liquid phase separation with large tumor suppressor and Hippo pathway [J]. iScience, 2022, 25(11): 105275. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105275.

[16] ZHANG D, NI Q Q, WANG S Y, et al. APC mutations disrupt β-catenin destruction complex condensates organized by Axin phase separation [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 57. DOI: 10.1007/s00018-023-05068-0.

[17] WANG Y, MAO A, LIU J, et al. USP10 strikes down β-catenin by dual-wielding deubiquitinase activity and phase separation potential [J]. Cell Chem Biol, 2023, 30(11): 1436-1452.e10. DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.07.016.

[18] ESPOSITO M, FANG C, COOK K C, et al. TGF-β-induced DACT1 biomolecular condensates repress Wnt signalling to promote bone metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2021, 23(3): 257-267. DOI: 10.1038/s41556-021-00641-w.

[19] XIAO M, WANG F, CHEN N, et al. Smad4 sequestered in SFPQ condensates prevents TGF-β tumor-suppressive signaling [J]. Dev Cell, 2024, 59(1): 48-63. e8. DOI: 10.1016/j.devcel.2023.11.020.

[20] LI Y, PENG Q, WANG L. EphA2 as a phase separation protein associated with ferroptosis and immune cell infiltration in colorectal cancer [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(22): 12952-12965. DOI: 10.18632/aging.205212.

[21] WANG S T, WANG Y F, LI Q, et al. RUNX1-IT1 favors breast cancer carcinogenesis through regulation of IGF2BP1/GPX4 axis [J]. Discov Oncol, 2023, 14(1): 42. DOI: 10.1007/s12672-023-00652-z.

[22] GAO Y, TONG M, WONG T L, et al. Long noncoding RNA URB1-antisense RNA 1 (AS1) suppresses sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving ferritin phase separation [J]. ACS Nano, 2023, 17(22): 22240-22258. DOI: 10.1021/acsnano.3c01199.

[23] GAO K, SHI Q, LIU Y, et al. Enhanced autophagy and NFE2L2/NRF2 pathway activation in SPOP mutation-driven prostate cancer [J]. Autophagy, 2022, 18(8): 2013-2015. DOI: 10.1080/15548627.2022.2062873.

[24] FU M, HU Y, LAN T, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 376. DOI: 10.1038/s41392-022-01191-9.

[25] MOROISHI T, HANSEN C G, GUAN K L. The emerging roles of YAP and TAZ in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(2): 73-79. DOI: 10.1038/nrc3876.

[26] LUO J, DENG L, ZOU H, et al. New insights into the ambivalent role of YAP/TAZ in human cancers [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 130. DOI: 10.1186/s13046-023-02704-2.

[27] BONELLO T T, CAI D, FLETCHER G C, et al. Phase separation of hippo signalling complexes [J]. EMBO J, 2023, 42(6): e112863. DOI: 10.15252/embj.2022112863.

[28] PAJTLER K W, WEI Y, OKONECHNIKOV K, et al. YAP1 subgroup supratentorial ependymoma requires TEAD and nuclear factor I-mediated transcriptional programmes for tumorigenesis [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3914. DOI: 10.1038/s41467-019-11884-5.

[29] NIEHRS C. The complex world of WNT receptor signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(12): 767-779. DOI: 10.1038/nrm3470.

[30] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 165. DOI: 10.1186/s13045-020-00990-3.

[31] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 3. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.

[32] SHI Q, KANG K, CHEN Y G. Liquid-liquid phase separation drives the β-catenin destruction complex formation [J]. Bioessays, 2021, 43(10): e2100138. DOI: 10.1002/bies.202100138.

[33] SHARMA M, CASTRO-PIEDRAS I, SIMMONS G E, et al. Dishevelled: a masterful conductor of complex Wnt signals [J]. Cell Signal, 2018, 47: 52-64. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.03.004.

[34] KANG K, SHI Q, WANG X, et al. Dishevelled phase separation promotes Wnt signalosome assembly and destruction complex disassembly [J]. J Cell Biol, 2022, 221(12): e202205069. DOI: 10.1083/jcb.202205069.

[35] ZHAO B, LI Z, YU S, et al. LEF1 enhances β-catenin transactivation through IDR-dependent liquid-liquid phase separation [J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(11): e202302118. DOI: 10.26508/lsa.202302118.

[36] HUSSEN B M, SALEEM S J, ABDULLAH S R, et al. Current landscape of miRNAs and TGF-β signaling in lung cancer progression and therapeutic targets [J]. Mol Cell Probes, 2023, 72: 101929. DOI: 10.1016/j.mcp.2023.101929.
[37] ZUO Y B, ZHANG Y F, ZHANG R, et al. Ferroptosis in cancer progression: role of noncoding RNAs [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5): 1829-1843. DOI: 10.7150/ijbs.66917.
[38] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(7): 381-396. DOI: 10.1038/s41568-022-00459-0.
[39] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
[40] SUN S, SHEN J, JIANG J, et al. Targeting ferroptosis opens new avenues for the development of novel therapeutics [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 372. DOI: 10.1038/s41392-023-01606-1.
[41] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. $CD8^+$ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. Nature, 2019, 569(7755): 270-274. DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y.
[42] NAKAMURA T, HIPP C, SANTOS DIAS MOURÃO A, et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis [J]. Nature, 2023, 619(7969): 371-377. DOI: 10.1038/s41586-023-06255-6.
[43] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 648. DOI: 10.1038/s41419-023-06154-8.
[44] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 12. DOI: 10.1186/s12943-020-1138-4.
[45] FLEMING A, BOURDENX M, FUJIMAKI M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration [J]. Neuron, 2022, 110(6): 935-966. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.01.017.
[46] RAHMAN M A, RAHMAN M D H, HOSSAIN M S, et al. Molecular insights into the multifunctional role of natural compounds: autophagy modulation and cancer prevention [J]. Biomedicines, 2020, 8(11): E517. DOI: 10.3390/biomedicines8110517.
[47] FUJIOKA Y, ALAM J M, NOSHIRO D, et al. Phase separation organizes the site of autophagosome formation [J]. Nature, 2020, 578(7794): 301-305. DOI: 10.1038/s41586-020-1977-6.
[48] NODA N N, WANG Z, ZHANG H. Liquid-liquid phase separation in autophagy [J]. J Cell Biol, 2020, 219(8): e202004062. DOI: 10.1083/jcb.202004062.
[49] WU Y, CHEN Y, YAN X, et al. Lopinavir enhances anoikis by remodeling autophagy in a circRNA-dependent manner [J]. Autophagy, 2024, 20(7): 1651-1672. DOI: 10.1080/15548627.2024.2325304.
[50] SUN L, WU J, DU F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. Science, 2013, 339(6121): 786-791. DOI: 10.1126/science.1232458.
[51] ABLASSER A, GOLDECK M, CAVLAR T, et al. cGAS produces a 2′-5′-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING [J]. Nature, 2013, 498(7454): 380-384. DOI: 10.1038/nature12306.
[52] WU J, SUN L, CHEN X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. Science, 2013, 339(6121): 826-830. DOI: 10.1126/science.1229963.
[53] HOPFNER K P, HORNUNG V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(9): 501-521. DOI: 10.1038/s41580-020-0244-x.
[54] ABLASSER A. Phase separation focuses DNA sensing [J]. Science, 2018, 361(6403): 646-647. DOI: 10.1126/science.aau6019.
[55] DU M, CHEN Z J. DNA-induced liquid phase condensation of cGAS activates innate immune signaling [J]. Science, 2018, 361(6403): 704-709. DOI: 10.1126/science.aat1022.
[56] ZHOU W, MOHR L, MACIEJOWSKI J, et al. cGAS phase separation inhibits TREX1-mediated DNA degradation and enhances cytosolic DNA sensing [J]. Mol Cell, 2021, 81(4): 739-755.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.01.024.
[57] YU X, ZHANG L, SHEN J, et al. The STING phase-separator suppresses innate immune signalling [J]. Nat Cell Biol, 2021, 23(4): 330-340. DOI: 10.1038/s41556-021-00659-0.
[58] MENG F, YU Z, ZHANG D, et al. Induced phase separation of mutant NF2 imprisons the cGAS-STING machinery to abrogate antitumor immunity [J]. Mol Cell, 2021, 81(20): 4147-4164.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.07.040.
[59] HOU S Q, ZHANG J, JIANG X Y, et al. PARP5A and RNF146 phase separation restrains RIPK1-dependent necroptosis [J]. Mol Cell, 2024, 84(5): 938-954.e8. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.12.041.
[60] YOO Y J, CHO G, KIM D, et al. Asymmetric dimethylation of AMPKα1 by PRMT6 contributes to the formation of phase-separated puncta [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 666: 92-100. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.04.089.
[61] TSAI P J, LAI Y H, MANNE R K, et al. Akt: a key transducer in cancer [J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 76. DOI: 10.1186/s12929-022-00860-9.
[62] 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. DOI: 10.1161/circulationaha.123.067519.
[63] ZHANG G, WANG Z, DU Z, et al. mTOR regulates phase separation of PGL granules to modulate their autophagic degradation [J]. Cell, 2018, 174(6): 1492-1506.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.006.
[64] BOIJA A, KLEIN I A, YOUNG R A. Biomolecular condensates and cancer [J]. Cancer Cell, 2021, 39(2): 174-192. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.003.
[65] XU W X, QU Q, ZHUANG H H, et al. The burgeoning significance of liquid-liquid phase separation in the pathogenesis and therapeutics of cancers [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(5): 1652-1668. DOI: 10.7150/ijbs.92988.
[66] LI M, LI M, XIA Y, et al. HDAC1/3-dependent moderate liquid-liquid phase separation of YY1 promotes METTL3 expression and AML cell proliferation [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 992. DOI: 10.1038/s41419-022-05435-y.
[67] KLEIN I A, BOIJA A, AFEYAN L K, et al. Partitioning of

cancer therapeutics in nuclear condensates [J]. Science, 2020, 368(6497): 1386-1392. DOI: 10.1126/science.aaz4427.

[68] TONG X, TANG R, XU J, et al. Liquid-liquid phase separation in tumor biology [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 221. DOI: 10.1038/s41392-022-01076-x.

[69] DE MOL E, FENWICK R B, PHANG C T, et al. EPI-001, a compound active against castration-resistant prostate cancer, targets transactivation unit 5 of the androgen receptor [J]. ACS Chem Biol, 2016, 11(9): 2499-2505. DOI: 10.1021/acschembio.6b00182.

[70] JIA W, LI W, LI Z, et al. An all-in-one targeted protein degradation platform guided by degradation condensates-bridging bi-specific nanobodies [J]. Cell Res, 2024, 34(5): 389-392. DOI: 10.1038/s41422-024-00942-3.

[71] ZHU G, XIE J, FU Z, et al. Pharmacological inhibition of SRC-1 phase separation suppresses YAP oncogenic transcription activity [J]. Cell Res, 2021, 31(9): 1028-1031. DOI: 10.1038/s41422-021-00504-x.

[72] GUPTA N, BADEAUX M, LIU Y, et al. Stress granule-associated protein G3BP2 regulates breast tumor initiation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(5): 1033-1038. DOI: 10.1073/pnas.1525387114.

校稿：董珊珊　李征

本文引用格式： 周韧超, 陈长仁, 徐晓帆, 等. 相分离在肿瘤信号通路中的作用及其潜在治疗应用[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(4): 500-509. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.10.

Cite this article as: ZHOU Renchao, CHEN Zhangren, XU Xiaofan, et al. The role of phase separation in tumor signaling pathways and its potential therapeutic applications[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2025, 15(4): 500-509. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.10.