

液-液相分离在癌症中的研究进展

任晨璐, 徐 盈, 马博乙, 殷亚东, 陈志浩, 林晓红, 杨 红
(空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032)

摘要: 细胞内液-液相分离 (liquid-liquid phase separation, LLPS) 是真核细胞中无膜细胞器形成的一种重要且普遍存在的现象, 其自发地将均质溶液分离成两个或多个共存的相 (稀相和浓相), 这使特定的分子集中在特定的位置, 从而形成异质环境。LLPS 被证明与多种肿瘤 (如白血病、乳腺癌、肉瘤等) 的发生及进展密切相关, 参与肿瘤增殖、侵袭、转移等生物学过程。全文综述 LLPS 的发生机制, 了解多价分子如何驱动相变形成生物分子凝聚物, 并重点介绍了探索相分离和癌症相关过程之间的机制联系, 以期为肿瘤治疗提供新的选择。

关键词: 液-液相分离; 生物分子凝聚物; 癌症; 肿瘤相关信号通路

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)03-0249-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B012

Research Progress on Liquid-Liquid Phase Separation in Cancer

REN Chenlu, XU Ying, MA Boyi, YIN Yadong, CHEN Zhihao, LIN Xiaohong, YANG Hong

(The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Intracellular liquid-liquid phase separation (LLPS) is a common phenomenon in the formation of membraneless organelles in eukaryotic cells. It spontaneously separates a homogeneous solution into two or more coexisting phases (dilute and concentrated), causing specific molecules to be concentrated at specific locations, thus forming a heterogeneous environment. It has been shown that LLPS is closely related to the occurrence and development of a variety of malignant tumors (leukemia, breast cancer, sarcoma, etc.). It is involved in various biological activities of malignant tumors, including cell proliferation, invasion and metastasis. Here, we review the mechanisms of LLPS formation, focusing on the phase transition to form biomolecular condensates driven by multivalent molecules and the link between phase separation and cancer-related processes to provide new insight for cancer treatment.

Subject words: liquid-liquid phase separation; biomolecular condensates; cancer; tumor-related signaling pathways

相分离在生物学中是一个相对陌生的概念,但在物理化学领域却是一个非常普遍的现象。它描述了生物分子从均一的环境进入相对致密的相,形成稀疏相和致密相的动态浓度^[1]。研究发现液-液相分离 (liquid-liquid phase separation, LLPS) 与神经退行性疾病的发病机制有关。目前已知细胞中的 LLPS 凝聚物与积聚在神经退行性疾病中的几种蛋白质有关,包括 FUS、TDP-43、HNRNPA1、DDX 以及 Tau 等^[2]。研究表明,癌症发生与相分离凝析物的形成也有密切的联系,如转录凝析物、超级增强子、DNA 修复凝

析物、应激颗粒、SPOP/DAXX 体和 PML 病灶等^[1]。本文以 LLPS 发生机制及其与癌症相关过程之间的联系进行综述,讨论生物分子凝聚物参与调节肿瘤相关信号通路,从而促进癌细胞存活;阐述 LLPS 在肿瘤的诊断和治疗中的应用。

1 LLPS 概述

LLPS 是一种生物过程,它自发地将均质溶液分离成两个或多个共存的相 (稀相和浓相)^[3]。这使特定的分子集中在特定的位置,并将其他分子排除在外,从而形成了异质环境。这些通过 LLPS 组装的无膜细胞器统称为生物分子凝聚物^[4]。溶液中是否发

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82172993); 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2022JQ-977); 陕西省创新平台 (2023PT-07)
通信作者: 杨 红; E-mail: yanghong@fmmu.edu.cn
收稿日期: 2023-09-22; **修回日期:** 2023-10-31

生相分离在很大程度上取决于大分子和溶液的浓度、性质以及环境条件。相分离在不同细胞过程中的不同功能,包括应激反应、基因表达调控、信号转导控制、蛋白质降解、细胞骨架组、基因激活或抑制。研究表明,许多基本的生物过程与相分离是分不开的,包括异染色质形成、核细胞质运输、超分子组装和无膜室的组装^[5]。在不同的生理病理情况下,生物分子凝聚物可以转化成不同的状态,如黏性液体、凝胶,甚至固体,这对其不同的功能至关重要^[3]。

相分离是由大分子(例如蛋白质和核酸)之间的弱多价相互作用驱动的。研究发现,两种类型的多价相互作用有助于 LLPS,即细胞内蛋白质-蛋白质、蛋白质-RNA 和 RNA-RNA 相互作用以及内在无序区之间微弱的、短暂的多价相互作用,包括 π - π 相互作用、阳离子-阴离子相互作用、偶极子-偶极子相互作用和 π -阳离子相互作用^[6]。参与相分离的蛋白质通常包含内在无序区(intrinsically disordered regions, IDRs) 和低复杂性区 (low-complexity regions, LCRs)。IDRs/ LCRs 与模块结构域明显不同,氨基酸组成和分布不能满足紧凑折叠的要求。IDRs 缺乏稳定的三级结构,往往表现出灵活多变的构象^[7]。IDRs 可以根据其序列组成和基序进行分类。一类 IDRs 包括那些富含精氨酸和甘氨酸的重复序列,它们可以进行自相互作用并与 RNA 结合,促进含 RNA 凝聚物的形成。另一类 IDRs 具有高度偏倚的氨基酸组成,并且富含有限的残基子集,例如聚甘氨酸、聚谷氨酰胺和聚丝氨酸,这些区域也被称为低复杂性区域。IDRs 和 LCRs 中灵活的构象和大量相似的残基完美地满足了驱动蛋白 LLPS 多价的弱相互作用的要求。在大多数情况下,蛋白质相分离与相分离蛋白中 IDRs 和 LCRs 存在密切相关^[4]。因此,生物分子凝聚组装的关键驱动力是多价蛋白-蛋白和/或蛋白质-RNA 相互作用。

LLPS 对影响多价相互作用的环境变化敏感,如浓度、温度、pH 值和盐浓度。蛋白质翻译后修饰,包括磷酸化、甲基化、泛素化和 SUMO 化,改变了相互作用的强度和价(例如,通过精氨酸甲基化破坏阳离子- π 相互作用,或通过酪氨酸磷酸化产生 SH2 结构域结合基序),从而将各种信号与 LLPS 整合。与膜结合细胞器不同,生物分子凝聚物的组装是高度动态和可逆的,并且可以对细胞环境的扰动做出快速反

应^[4]。因此,相分离的异常形式与多种疾病的发生密切相关,如癌症、神经退行性疾病、心血管疾病、传染病和衰老性疾病等^[3]。

2 LLPS 在癌症中的相关研究

LLPS 参与细胞中的多种生物过程,如染色质结构、DNA 损伤修复、转录调节、细胞内信号传导和蛋白质降解等。这些活动发生在所有类型的细胞中,这些过程中的异常是肿瘤生物学研究的中心事件。因此,LLPS 可能参与肿瘤的发生及进展^[3]。

2.1 LLPS 在不同癌症中的作用

2.1.1 LLPS 与肺癌

赖氨酸甲基转移酶 *EZH2* 和转录因子 *STAT3* 的失调与肺癌的发生及进展有关。Zhang 等^[8]研究结果表明,在肺癌细胞中,*EZH2* 通过 N-肉豆蔻酰化在体内外形成相分离的液滴,参与肺癌的增殖和转移。该研究还发现肉豆蔻酰化介导的 *EZH2* LLPS 将其非典型底物 *STAT3* 分隔,并激活 *STAT3* 信号通路,最终导致肺癌细胞的加速生长。因此,靶向肉豆蔻酰化过程,调节 *EZH2* 缩合物的性质,可能有望开发新的治疗措施。

2.1.2 LLPS 与白血病

N^6 -甲基腺苷(m^6A)介导不同的生物学过程,其失调与肿瘤发生有关。Cheng 等^[9]研究显示,YTHDC1 是急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 中必不可少的 m^6A 读取器,且 YTHDC1 需要 m^6A 进行 LLPS,并形成细胞核 YTHDC1- m^6A 凝聚体核体以维持 mRNA 的稳定性,控制癌细胞的存活和分化。YTHDC1- m^6A 凝聚体相分离也提供了一种控制细胞核中 m^6A -mRNA 的调控机制。此外,Li 等^[10]发现 YY1 与 HDAC1/3 结合并以 LLPS 方式调节甲基转移酶样蛋白 3 (METTL3) 的表达。YY1 或 HDAC 抑制剂治疗的 HDAC 结合位点突变后,YY1 与 HDAC1/3 分离,从而抑制 METTL3 表达和 AML 细胞增殖。

2.1.3 LLPS 与结肠癌

SENPI 是 RNF168 的特异性去 SUMO 化酶,在结直肠癌中高表达。Wei 等^[11]研究表明,SUMO 化的 RNF168 经历了 LLPS,限制 RNF168 募集到 DNA 损伤位点,抑制核凝聚物中的 53BP1,最终降低了非

同源 DNA 末端连接修复效率。作为对 DNA 损伤的响应, SENP1 降低了 RNF168 SUMO 化并阻止了 RNF168 形成核凝聚物, 从而促进了损伤修复效率和癌细胞对 DNA 损伤剂的抵抗力。此外, SENP1 高表达与癌症患者的不良预后相关, 并且 SENP1 耗竭使癌细胞对化疗敏感。总之, 研究表明 DNA 损伤反应被 SUMO 化诱导的 RNF168 LLPS 抑制, 并表明 SENP1 是癌症治疗的潜在靶点。

2.1.4 LLPS 与前列腺癌

Chen 等^[12]研究发现, YY1 在前列腺癌中的 M2 巨噬细胞中高表达, 并与较差的临床结局相关。M2 巨噬细胞中 YY1 复合物的相分离通过促进白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)增强子-启动子的相互作用来上调 IL-6, 从而促进前列腺癌的进展。该研究揭示了 LLPS 在巨噬细胞功能中的作用, 并强调了 YY1 在巨噬细胞中建立免疫抑制前列腺癌微环境中的新作用, 从而为靶向巨噬细胞中 YY1 治疗晚期前列腺癌提出了一种有前途的策略。

2.1.5 LLPS 与其他癌症

LLPS 参与了许多其他癌症的发生及进展, 例如淋巴瘤、骨肉瘤、乳腺癌、肝癌等^[12-15]。Chu 等^[16]发现 PARP1 对转录伸长因子 P-TEFb 的聚 ADP-核糖基化破坏相分离, 抑制 DNA 损伤后的整体转录, 破坏 P-TEFb 复合物使卵巢癌对 PARP 抑制剂敏感, 能有效地改善患者预后。但目前 LLPS 在卵巢癌中的研究尚不充分, 需要进一步探索。

综上所述, LLPS 是多种类型癌症发生及进展中的关键步骤, 然而 LLPS 在癌症中的相关研究较少, 未来仍需要更多的研究去探索 LLPS 在癌症发生及进展中的作用机制。

2.2 参与 LLPS 的肿瘤蛋白

肿瘤进展主要由抑癌基因失活和癌基因过活驱动, 如 *P53*、*MYC*、*RAS*、*EGFR*。越来越多的证据表明, 在许多不同肿瘤中, 肿瘤相关信号通路的异常活化可以诱导肿瘤细胞增殖、转移和上皮-间质转化, 如 Wnt/ β -catenin 信号、Hippo 信号和 mTOR 信号^[1]。LLPS 是一个新兴的研究领域, 为细胞内信号通路的调节提供了新的见解^[17]。

2.2.1 SPOP/DAXX

SPOP 在实体瘤中经常发生突变, 特别是在前列腺癌中。它的基因产物 SPOP(斑点型 POZ 蛋白)是

Cullin3-RING 泛素连接酶(CRL3)的底物接头, 可募集连接酶的底物以进行泛素化和随后的蛋白酶体降解, 从而保护正常细胞免受癌症的侵袭^[18]。当 SPOP 底物蛋白(死亡结构域相关蛋白 DAXX)与 SPOP 共表达时, 可通过 LLPS 形成一种液体状液滴——SPOP/DAXX 小体, 导致 DAXX 泛素化, 从而降低 DAXX 水平^[19]。但 SPOP 典型突变会破坏这种相分离, 阻止 SPOP/DAXX 小体形成, 导致 DAXX 积累^[4]。由于 DAXX 通过抑制各种肿瘤抑制因子, 如转录因子 P53(TP53)的转录活性来促进癌细胞存活。因此, SPOP LLPS 缺陷会破坏 SPOP 凝聚物的形成, 导致癌蛋白积累, 推动癌症进展^[20]。

2.2.2 YAP/TAZ

YES 相关蛋白(YAP)和带 PDZ 结合基序的转录共激活因子(TAZ)是 Hippo 通路中的两种主要转录调控因子。它们通过控制转录因子 TEAD 家族直接调控基因表达^[1]。在细胞中, YAP 在超增强子区聚集成凝聚体, 这些核凝聚体包括 TAZ 和转录因子 TEAD1。近年来研究发现, 类固醇受体共激活因子 1 (SRC-1)是 YAP/TEAD 转录复合体中重要的共激活因子。Zhu 等^[21]发现, 在肺癌中 YAP 生成的凝聚物可以通过与 SRC-1 相互作用进一步形成 YAP/TEAD/SRC-1 区隔, 增强 YAP 的转录活性^[19]。因此, 开发调节 SRC-1 相分离的小分子化合物, 可以为抑制 YAP 信号在癌症中的作用提供新的思路^[5]。

2.2.3 SHP2

SHP2 是一种普遍存在的由 *PTPN11* 编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶, 是 RAS-丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路激活和正常发育所必需的^[22]。SHP2 磷酸酶活性受其自身构象变化控制^[5]。SHP2 蛋白的突变与多种人类疾病密切相关, 不同位点的突变可促进 SHP2 在体外和细胞内的异常相分离。SHP2 突变相分离形成蛋白凝聚物, 招募野生型 SHP2, 极大地促进 SHP2 磷酸酶活性, 从而激活 MAPK 信号通路, 促进肿瘤发生^[6]。

2.2.4 53BP1

P53 结合蛋白 1 (53BP1)可调控 P53 信号转导和 DNA 损伤反应。53BP1 可以形成相分离液滴, 富集抑癌蛋白 P53。通过破坏 53BP1 的相分离, 可以抑制 P53 靶基因的表达和 53BP1 依赖的 P53 诱导^[23]。53BP1 也是 DNA 损伤修复途径的主要参与者, 在

DNA 损伤时通过相分离来驱动 DNA 损伤修复室的形成^[24]。Zhang 等^[25]发现, 53BP1 与异染色质蛋白 HP1 α 以相互依赖的方式进行 LLPS, 维持异染色质的完整性和基因组的稳定性。因此, 针对 P53 相分离的形成可能是癌症治疗的一个重要方式^[26]。

2.2.5 G3BP1

G3BP1 是应激颗粒(SGs)的关键组分蛋白, 通过其 C 端 RNA 识别基序(RRM)与特异性 RNA 分子结合, 调节 mRNA 的稳定性, 影响肿瘤细胞的增殖^[27]。在食管癌中, G3BP1 表达的增加通过激活 Wnt/ β -catenin 和 PI3K/AKT 信号通路增强食管癌细胞的迁移和侵袭能力。在年龄相关肿瘤中, G3BP1 通过环 GMP-AMP 合成酶 (cGAS) 激活 NF- κ B 和 STAT3 通路, 促进衰老相关分泌表型(SASP), 刺激肿瘤细胞迁移^[28]。G3BP1 还可以降解外周髓鞘蛋白 22(PMP22) mRNA 抑制 PMP22 表达, 从而促进乳腺癌细胞的增殖。此外, Gupta 等^[29]证实了应激颗粒相关蛋白 G3BP2 促进乳腺癌的增殖和转移。研究表明, 应激颗粒可调节多种肿瘤细胞的生物学行为, 为肿瘤治疗提供了新方向。

其他与 LLPS 相关的肿瘤蛋白还包括 NUP98、AKAP95、ASXL1、DCAT1 等^[30-33]。这些蛋白在肿瘤增殖、迁移、侵袭中的调控说明 LLPS 可能成为癌症治疗的新靶点。随着研究的不断深入, LLPS 相关蛋白在肿瘤中的作用机制及治疗潜力将会得到进一步阐明。

2.3 LLPS 在癌症治疗中的应用

目前, LLPS 的形成和调控正在改变研究人员和临床医生对癌症的看法, 包括癌症诊断和治疗^[34]。例如, 研究人员从生物分子凝聚物的角度考虑癌症中高度复发的点突变, 已知的癌症突变对调节生物分子的浓度和修饰的影响预示着生物分子凝聚物是癌症的共同特征^[35]。由于许多生物分子凝聚物会改变其成分和生物物理性质以响应与癌症相关的修饰, 这些变化现在可以用于区分癌症类型。研究人员发现, 许多癌症相关蛋白如 YAP、TAZ 和 β -catenin 形成生物分子凝聚物, 可视化这些蛋白的标志物可用于特定癌症的诊断^[36]。与传统的癌症治疗方法如化疗相比, 靶向癌症治疗通常对患者的毒性较小, 并且已经产生了许多成功的药物。但在靶向治疗中, 被破坏的蛋白质区域通常具有明确的结构, 这为小分子结合和破坏这些相互作用提供了机会。然而, 癌细胞

和正常细胞之间的许多蛋白质差异被认为是不可用药物治疗的, 因为其位于蛋白质的无序区域。这些无序结构域通常允许癌症特异性蛋白质进行 LLPS 形成凝聚物^[20]。人们开始关注可用于癌症治疗的生物分子凝聚物。此外, 自噬通过去除未折叠的蛋白质和受损的细胞器来维持正常的细胞稳态。这一过程的失调有助于癌症的发生, 提供能量和大分子前体的细胞成分的增加需要自噬来维持肿瘤的生存和生长。因此, 靶向自噬也有望用于癌症治疗^[35]。

3 总结与展望

发生相分离的蛋白质可通过调节相关信号通路参与癌症进展, 具有作为抗肿瘤药物和新治疗靶点的巨大潜力^[37]。然而, 相分离是一个复杂的生物过程, 如何准确地控制相分离仍有许多问题需要解决。目前, 关于相分离在肿瘤调控中的研究主要集中在相分离形成的生物分子凝聚物在癌细胞中的作用。然而, 相分离的动态特性在肿瘤发生及进展中的具体机制尚不清楚。因此, 相分离与癌症的关系还需要进一步探索。

此外, 已有多种方法观察和表征 LLPS, 如显微镜、光漂白后的荧光恢复、光漂白中的荧光损失等。但相分离是一个高度复杂的过程^[6]。由于生物分子凝聚物的液体特性和动态过程, 现有技术无法深入观察相分离的精细过程。因此, 需要发展新技术, 将分子的微观特征与其宏观行为相联系起来, 更深入地了解 LLPS 现象的物理化学性质与其生物学功能之间的关系。研究 LLPS 在癌症进展中的作用将有助于理解癌症复杂的病理过程, 并提供新的治疗选择。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] BOYKO S, SUREWICZ W K. Tau liquid-liquid phase separation in neurodegenerative diseases[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(7):611-623.
- [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] TANIUE K, AKIMITSU N. Aberrant phase separation and cancer[J]. *FEBS J*, 2022, 289(1):17-39.

- [5] LUO Y,XIANG S,FENG J. Protein phase separation: new insights into carcinogenesis [J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(23):5971.
- [6] WANG B,ZHANG L,DAI T,et al. Liquid-liquid phase separation in human health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):290.
- [7] 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.
- [8] ZHANG J,ZENG Y,XING Y,et al. Myristoylation-mediated phase separation of EZH2 compartmentalizes STAT3 to promote lung cancer growth[J]. *Cancer Lett*, 2021,516: 84–98.
- [9] CHENG Y,XIE W,PICKERING B F,et al. N(6)-Methyladenosine on mRNA facilitates a phase-separated nuclear body that suppresses myeloid leukemic differentiation[J]. *Cancer Cell*, 2021,39(7):958–972. e958.
- [10] 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.
- [11] WEI M,HUANG X,LIAO L,et al. SENP1 decreases RNF168 phase separation to promote DNA damage repair and drug resistance in colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2023,83(17):2908–2923.
- [12] CHEN S,LU K,HOU Y,et al. YY1 complex in M2 macrophage promotes prostate cancer progression by up-regulating IL-6[J]. *J Immunother Cancer*, 2023,11(4): e006020.
- [13] LU B,ZOU C,YANG M,et al. Pharmacological inhibition of core regulatory circuitry liquid-liquid phase separation suppresses metastasis and chemoresistance in osteosarcoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021,8(20):e2101895.
- [14] CHANG G,SHI L,YE Y,et al. YTHDF3 induces the translation of m6A-enriched gene transcripts to promote breast cancer brain metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2020,38(6):857–871. e857.
- [15] ZHANG J Z,LU T W,STOLERMAN L M,et al. Phase separation of a PKA regulatory subunit controls cAMP compartmentation and oncogenic signaling [J]. *Cell*, 2020,182(6):1531–1544. e1515.
- [16] CHU Y Y,CHEN M K,WEI Y,et al. Targeting the ALK-CDK9-Tyr19 kinase cascade sensitizes ovarian and breast tumors to PARP inhibition via destabilization of the P-TEFb complex[J]. *Nat Cancer*, 2022,3(10):1211–1227.
- [17] ZOU Y,ZHENG H,NING Y,et al. New insights into the important roles of phase separation in the targeted therapy of lung cancer[J]. *Cell Biosci*, 2023,13(1):150.
- [18] BOUCHARD J J,OTERO J H,SCOTT D C,et al. Cancer mutations of the tumor suppressor SPOP disrupt the formation of active,phase-separated compartments [J]. *Mol Cell*, 2018,72(1):19–36. e18.
- [19] TONG X,TANG R,XU J,et al. Liquid - liquid phase separation in tumor biology [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1):221.
- [20] REN J,ZHANG Z,ZONG Z,et al. Emerging implications of phase separation in cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022,9(31):e2202855.
- [21] 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.
- [22] ZHU G,XIE J,KONG W,et al. Phase separation of disease-associated SHP2 mutants underlies MAPK hyperactivation[J]. *Cell*, 2020,183(2):490–502. e418.
- [23] SU Q,MEHTA S,ZHANG J. Liquid-liquid phase separation: orchestrating cell signaling through time and space [J]. *Mol Cell*, 2021,81(20):4137–4146.
- [24] JIANG S,FAGMAN J B,CHEN C,et al. Protein phase separation and its role in tumorigenesis[J]. *Elife*, 2020,9: e60264.
- [25] ZHANG L,GENG X,WANG F,et al. 53BP1 regulates heterochromatin through liquid phase separation [J]. *Nat Commun*, 2022,13(1):360.
- [26] MARQUES M A,DE OLIVEIRA G A P,SILVA J L. The chameleonic behavior of p53 in health and disease: the transition from a client to an aberrant condensate scaffold in cancer[J]. *Essays Biochem*, 2022,66(7):1023–1033.
- [27] LEE J I,NAMKOONG S. Stress granules dynamics: benefits in cancer[J]. *BMB Rep*, 2022,55(12):577–586.
- [28] ZHOU H,LUO J,MOU K,et al. Stress granules: functions and mechanisms in cancer[J]. *Cell Biosci*, 2023,13(1):86.
- [29] 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.
- [30] TERLECKI-ZANIEWICZ S,HUMER T,EDER T,et al. Biomolecular condensation of NUP98 fusion proteins drives leukemogenic gene expression [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021,28(2):190–201.
- [31] LI W,HU J,SHI B,et al. Biophysical properties of AKAP95 protein condensates regulate splicing and tumorigenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020,22(8):960–972.
- [32] 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.
- [33] YAMAMOTO K,GOYAMA S,ASADA S,et al. A histone modifier,ASXL1,interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells[J]. *Cell Rep*, 2021,36(8):109576.
- [34] CAI D,LIU Z,LIPPINCOTT-SCHWARTZ J. Biomolecular condensates and their links to cancer progression [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021,46(7):535–549.
- [35] BOIJA A,KLEIN I A,YOUNG R A. Biomolecular condensates and cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021,39(2):174–192.
- [36] ALBERTI S,DORMANN D. Liquid-liquid phase separation in disease[J]. *Annu Rev Genet*, 2019,53:171–194.
- [37] ALBERTI S,HYMAN A A. Biomolecular condensates at the nexus of cellular stress,protein aggregation disease and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021,22(3):196–213.