

液液相分离在心血管疾病中的研究进展

成春锋^{1,2} 方红城²

1.广州中医药大学第一附属医院 广东 广州 510405

2.深圳市中西医结合医院 广东 深圳 518104

【摘要】：液液相分离（Liquid-Liquid Phase Separation, LLPS）作为近年来生物物理学领域的重要发现，其与心血管疾病（CVD）的关联逐渐成为研究热点。本文结合最新研究进展，系统阐述 LLPS 在心血管疾病中的分子机制、病理作用及潜在治疗价值。

【关键词】：相分离；心力衰竭；心脏纤维化；心肌缺血再灌注损伤；动脉粥样硬化

DOI:10.12417/2811-051X.25.09.012

LLPS 是指蛋白质与蛋白质或蛋白质与 RNA 之间通过弱相互作用形成不稳定的核心，然后募集蛋白质形成无膜细胞器的动态过程，这种弱相互作用由分子之间的特定区域提供，包括 IDR 区、疏水性氨基酸区、带电区等^[1]。相分离通过调控基因转录、信号转导等机制参与细胞稳态维持。在心血管系统中，LLPS 被发现参与心肌细胞收缩调控、血管内皮屏障功能调节等关键生理过程，了解相分离在心血管疾病发病中的作用，将为心血管疾病的治疗及药物开发提供潜在靶点。

1 相分离与心力衰竭

蛋白质的动态相分离在心力衰竭(HF)中扮演着重要角色，蛋白质相分离的失调可能广泛参与心血管系统内的病理生理过程。研究发现，转录因子 Runx2 在高血压刺激下会通过其 PTS 结构域与 Alox5 的 PEST 结构域直接结合，形成相分离凝聚体并定位于细胞核特定区域。Alox5 的酶活性被认为是促进 Runx2 相分离的关键因素。在高血压诱导的心脏重构模型中，Alox5 过表达会增强 Runx2 的相分离能力，进而激活 EGFR 信号通路，导致心肌细胞肥大和纤维化相关基因的过度表达，最终加剧病理性心室重构^[2]。HIP-55 作为信号适配蛋白，能够调节各种信号通路。P38/MAPK 磷酸激酶，也称为应激激活蛋白激酶，是一种丝/苏氨酸 MAPK 类型，对心肌肥大、纤维化、炎症和心肌细胞死亡起关键作用。大量研究表明，心脏病理刺激，如缺血、压力过载和交感神经过度激活，会导致 P38/MAPK 通路过度激活^[3]。抑制 P38/MAPK 通路的过度激活可以显著减轻不良心脏重塑和心力衰竭（HF）的进展。HIP-55 的磷酸化调节动态液-液相分离控制 β -AR 下游 P38/MAPK HF 通路。持续的过度交感神经激活降低了 HIP-55 的磷酸化，导致异常的 HIP-55 液-液相分离和 P38/MAPK 的过度激活，最终导致心力衰竭^[4]。

2 相分离与心肌缺血再灌注损伤

恢复阻塞冠状动脉的血流被认为是心肌梗死患者的最佳处理方法，然而，这种再灌注可能会激活对心肌有害的一系列损伤，称为再灌注损伤（I/R）^[5]。越来越多的证据表明，炎症小体的激活是炎症驱动的心肌 I/R 损伤的一个重要组成部分

^[6]。抑制 NLRP3 炎症小体的激活已知可以限制心肌 I/R 损伤后的梗死面积和心脏功能障碍^[7]。PGAM5 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶，属于 PGAM 家族，它定位于线粒体外膜，并参与多种生物过程^[8]。研究发现，PGAM5 在炎症小体激活和 IL-1 β 释放中起关键作用^[9]。在缺血再灌注损伤的小鼠心脏中，PGAM5 作为支架蛋白，和 MAVS 能够在心肌细胞中发生 LLPS，并促进 NLRP3 炎症小体的激活 加重再灌注损伤引起的梗死面积和心脏功能障碍，表明 PGAM5 加重了再灌注损伤后的心脏功能障碍和炎症反应^[10]。

3 相分离与动脉粥样硬化

内皮细胞（ECs）是血管的一层连续细胞，在维持血管完整性和稳态中发挥重要作用^[11]。血管通透性升高是血管疾病（包括动脉粥样硬化）发展和进展的基础。内皮细胞具有感知机械力的作用，并与剪切应力有关，这种能力有助于维持内皮屏障功能，而促动脉粥样硬化剪切应力则增加内皮通透性^[12]。Kindlin-2 是基底膜连接和内皮黏附的关键成分，在内皮细胞（ECs）中表现出相分离能力，从而在维持血管稳定性中发挥关键作用^[13]。PRMT5 可催化 Kindlin-2 的精氨酸甲基化，精氨酸过度甲基化抑制 Kindlin-2 的液-液相分离，影响基底膜连接的组装和连接的成熟。Kindlin-2 的 R290 位点是相分离的关键残基，也是精氨酸甲基化的关键位点。抑制精氨酸甲基化可减少内皮细胞激活和斑块形成。因此靶向 Kindlin-2 的精氨酸甲基化有望成为基于血流动力学治疗血管疾病和动脉粥样硬化的有前景策略^[14]。

4 心脏纤维化

在正常组织中，肌成纤维细胞很少见，而在炎症发生时会从多种细胞类型分化而来，它们的分化是由炎症部位免疫细胞分泌的体液因子触发的，如转化生长因子（TGF）- β ，并可以激活 Smad 信号通路^[15]。分化后的肌成纤维细胞产生过多的胶原蛋白，这些胶原蛋白在组织中积累并导致硬化，引起心脏收缩功能障碍^[16]。Vestigial-like 家族成员 3（VGLL3）是一种转录共因子，能够与 TEA 结构域（TEAD）转录因子结合^[17]。在细胞核中，VGLL3 通过其低复杂性结构域进行液液相分离，

VGLL3 结合 EWSR1 并抑制靶向胶原 mRNA 的 miR-29b。在 Vgl3 缺失的小鼠中，心肌梗死后心脏纤维化显著减轻，miR-29b 表达增加。因此，由 VGLL3 介导控制肌成纤维细胞的胶原产生的通路，代表了一种新的组织纤维化治疗靶点^[18]。

5 总结与展望

相分离是近年来在细胞生物学中备受关注的热点，这一机制在调控细胞内、蛋白质聚集和等方面发挥重要作用^[19]。深入研究相分离在心血管疾病中的具体机制，将有助于理解这些疾病的病理基础。特别是需要探索如何通过调控相分离过程来改善心血管功能。相分离机制的发现可能为心血管疾病的治疗提供新的策略。开发能够影响相分离过程的药物或基因疗法，可能成为治疗心血管疾病的新途径。

制在调控细胞内、蛋白质聚集和等方面发挥重要作用^[19]。深入研究相分离在心血管疾病中的具体机制，将有助于理解这些疾病的病理基础。特别是需要探索如何通过调控相分离过程来改善心血管功能。相分离机制的发现可能为心血管疾病的治疗提供新的策略。开发能够影响相分离过程的药物或基因疗法，可能成为治疗心血管疾病的新途径。

参考文献:

- [1] WHEELER J R, MATHENY T, JAIN S, et al. Distinct stages in stress granule assembly and disassembly[J]. *Elife*, 2016, 5
- [2] 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.
- [3] YIN Q, LU H, BAI Y, et al. A metabolite of Danshen formulae attenuates cardiac fibrosis induced by isoprenaline, via a NOX2/ROS/p38 pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5573-5585.
- [4] 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.
- [5] CHEN J, HUANG Q, LI J, et al. Panax ginseng against myocardial ischemia/reperfusion injury: A review of preclinical evidence and potential mechanisms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115715.
- [6] CHEN L, MAO L S, XUE J Y, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: The balance mechanism between mitophagy and NLRP3 inflammasome[J]. *Life Sci*, 2024, 355: 122998.
- [7] SHEN S, WANG Z, SUN H, et al. Role of NLRP3 Inflammasome in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Ventricular Remodeling[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934255.
- [8] YU B, MA J, LI J, et al. Mitochondrial phosphatase PGAM5 modulates cellular senescence by regulating mitochondrial dynamics[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2549.
- [9] MORIWAKI K, FARIAS LUZ N, BALAJI S, et al. The Mitochondrial Phosphatase PGAM5 Is Dispensable for Necroptosis but Promotes Inflammasome Activation in Macrophages[J]. *J Immunol*, 2016, 196(1): 407-415.
- [10] LIU S, BI Y, HAN T, et al. The E3 ubiquitin ligase MARCH2 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting pyroptosis via negative regulation of PGAM5/MAVS/NLRP3 axis[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 24.
- [11] WANG X, SHEN Y, SHANG M, et al. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8): 1656-1675.
- [12] LIM X R, HARRAZ O F. Mechanosensing by Vascular Endothelium[J]. *Annu Rev Physiol*, 2024, 86: 71-97.
- [13] PLUSKOTA E, BLEDZKA K M, BIALKOWSKA K, et al. Kindlin-2 interacts with endothelial adherens junctions to support vascular barrier integrity[J]. *J Physiol*, 2017, 595(20): 6443-6462.
- [14] MA N, WU F, LIU J, et al. Kindlin-2 Phase Separation in Response to Flow Controls Vascular Stability[J]. *Circ Res*, 2024, 135(12): 1141-1160.
- [15] PAKSHIR P, NOSKOVICOVA N, LODYGA M, et al. The myofibroblast at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(13)
- [16] BERRY M F, ENGLER A J, WOO Y J, et al. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(6): H2196-2203.
- [17] FIGEAC N, MOHAMED A D, SUN C, et al. VGLL3 operates via TEAD1, TEAD3 and TEAD4 to influence myogenesis in skeletal muscle[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(13)
- [18] 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.
- [19] CHENG X, CASE L B. Phase separation in chemical and mechanical signal transduction[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 85: 102243.