

# 液 - 液相分离在肝细胞癌中的研究进展

张凯旋, 范钟辰, 程昊宇, 曹学峰, 张兴元\*

滨州医学院附属医院肝胆外科, 山东 滨州

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月12日

## 摘要

蛋白质、核酸等生物大分子在细胞内可通过液 - 液相分离, 依赖多价相互作用形成动态、无膜的液体凝聚物, 从而构建相对独立的功能区室, 参与转录调控、信号转导等重要生命过程。近年来, 越来越多的研究揭示, 液 - 液相分离在肝细胞癌的发生、发展及转移中发挥着突出作用, 它通过影响关键信号通路、重塑肿瘤微环境、介导癌相关基因的表达调控, 进而驱动肿瘤的恶性进展。基于此, 靶向液 - 液相分离过程的新兴治疗策略正逐渐浮出水面, 为肝癌干预提供了潜在新靶点。因此, 系统阐明液 - 液相分离在肝细胞癌中的具体作用机制, 对于开发新型抗肿瘤策略具有重要意义。本文将从液 - 液相分离发生的生物物理学基础、其在肝细胞癌中的分子机制与病理功能, 以及相关临床转化前景等方面展开综述, 以期对肝细胞癌的精准治疗与药物研发提供新的思路 and 方向。

## 关键词

液 - 液相分离, 肝细胞癌, 凝聚物, 生物大分子, 临床转化

# Advances in Research on Liquid-Liquid Phase Separation in Hepatocellular Carcinoma

Kaixuan Zhang, Zhongchen Fan, Haoyu Cheng, Xuefeng Cao, Xingyuan Zhang\*

Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 12, 2026

## Abstract

**Proteins, nucleic acids, and other biomacromolecules can undergo liquid-liquid phase separation within**

\*通讯作者。

文章引用: 张凯旋, 范钟辰, 程昊宇, 曹学峰, 张兴元. 液-液相分离在肝细胞癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2417-2425. DOI: 10.12677/acm.2026.162646

cells, forming dynamic, membrane-less liquid condensates through multivalent interactions. These condensates establish relatively independent functional compartments involved in critical biological processes such as transcriptional regulation and signal transduction. In recent years, growing evidence has revealed that liquid-liquid phase separation plays a prominent role in the initiation, progression, and metastasis of hepatocellular carcinoma. It drives malignant tumor progression by influencing key signaling pathways, remodeling the tumor microenvironment, and mediating the expression regulation of cancer-related genes. Consequently, emerging therapeutic strategies targeting the liquid-liquid phase separation process are gradually surfacing, offering potential novel targets for hepatocellular carcinoma intervention. Therefore, systematically elucidating the specific mechanisms of liquid-liquid phase separation in hepatocellular carcinoma holds significant importance for developing novel anti-tumor strategies. This review will summarize the biophysical basis of liquid-liquid phase separation, its molecular mechanisms and pathological functions in hepatocellular carcinoma, as well as the prospects for clinical translation, aiming to provide new insights and directions for precision therapy and drug development in hepatocellular carcinoma.

## Keywords

Liquid-Liquid Phase Separation, Hepatocellular Carcinoma, Condensates, Biomacromolecules, Clinical Translation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)是将蛋白质或核酸等生物大分子区室化为无膜的生物分子凝聚体的过程,是细胞内各种生物活动运行的基础。近来,LLPS对肝细胞癌的作用已迅速成为肝癌研究的焦点,涉及肝细胞癌发生发展的各个过程,包括信号转导、转录失调、表观遗传失调、癌基因表达和细胞质量控制等。基于LLPS原理设计的治疗策略和药物递送载体也显现出巨大活力,为“不可靶向”蛋白提供了干预窗口,成为肝癌治疗和药物开发的新工具。肝细胞癌的研究正逐渐从单一靶点治疗发展为复杂系统调控,阐明LLPS在肝细胞癌中的机制有望推动肝癌治疗策略的全面革新。

## 2. LLPS 发生的生物物理学原理

LLPS 是一种热力学过程,可将混合物分为密相和稀相,以达最低自由能状态。核仁、应激颗粒和 Cajal 小体等无膜细胞器可通过 LLPS 组装成无膜的生物分子凝聚体(biomolecular condensate, BMC),使细胞功能区室化。BMC 的形成归因于蛋白质、核酸及其复合物的多价弱相互作用力,包括静电作用、疏水作用、 $\pi$ - $\pi$  和阳离子- $\pi$  相互作用等[1]。蛋白质的固有无序区(intrinsically disordered region, IDR)、模块化结构域、金属离子和核酸链均可通过其多共价性驱动 LLPS 产生[2]。其中, IDR 缺乏稳定的三维结构且以动态无序的形式存在,可作为与短线性基序相互作用的支架。亲水性残基、芳香族残基和带电残基在 IDR 中高度富集,有助于弱相互作用的形成。相比之下,脂肪族残基在 IDR 中较少被观察到[3]。许多 RNA 结合蛋白具有 IDR,即类朊病毒样结构域,因此可以在拥挤的细胞核内发生 LLPS [4]。磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化等翻译后修饰可调控多价分子间的弱相互作用,动态驱动 LLPS 的凝聚物组装过程[5]。分子间或分子内的多价亲和力可以受 pH、温度、离子浓度和渗透压等物理条件的调节,从而改变生物分子系统的 LLPS 行为[6]。除了多价依赖性,包含 Src 同源 3 结构域(Src homology 3 domain, SH3)这一典型

模块化结构域的蛋白质,可与富含脯氨酸的基序相互作用,通过浓度依赖性的机制诱发内源性 LLPS [7]。一些金属离子尤其是二价阳离子,也可调节 LLPS,控制蛋白质或 RNA 凝聚物的形成[8] [9]。

LLPS 不仅限于蛋白质, RNA 也可通过 LLPS 参与 RNA-蛋白质复合物(如应激颗粒和 P 小体等) BMC 的形成。高 RNA/蛋白比值抑制 LLPS 凝聚物形成,而低 RNA/蛋白比值具有促进作用。细胞核内 RNA 水平降低或存在影响 RNA 与蛋白质结合的遗传改变时,可引起过度 LLPS,导致病理性凝聚物形成 [10]。有研究证实, RNA N<sup>6</sup>-甲基腺苷(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m6A)甲基化等转录后修饰可通过影响 RNA 与蛋白质的结合促进应激颗粒的形成[11]。RNA G-四链体作为富含鸟嘌呤的核酸二级结构,可作为多价分子平台,与 RNA 结合蛋白或其他 RNA 分子相互作用驱动 LLPS 发生[12]。在巨膜囊泡模型中,具有平行 G-四链体的单链 DNA 分子可与 G-四链体结合蛋白相互作用,并在巨膜囊泡内形成 BMC [13]。

### 3. LLPS 在肝细胞癌中的机制研究

肝细胞癌是最常见的原发性肝癌类型,因其高异质性和复杂的分子机制导致治疗耐药的频发,亟需新机制的解析和新治疗靶点的挖掘。最新的研究证据表明, LLPS 在肝细胞癌恶性进程中发挥关键作用。我们将剖析近年来 LLPS 在肝细胞癌中的生物学功能,旨在为肝细胞癌治疗策略的研发和生物标志物的发掘提供新视角。

#### 3.1. LLPS 与异常信号转导

传统观点认为,葡萄糖在肿瘤中的消耗显著增加以支持生长。但研究发现,早期肝癌汲取葡萄糖后更倾向储存为糖原而非无氧酵解。积累的糖原可发生 LLPS,抑制 Hippo 抑癌信号通路活性并激活下游原癌蛋白 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP),驱动肝癌起始[14]。此外,真核翻译延伸因子 1 epsilon-1 (eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon-1, EEF1E1)的 LLPS 通过磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)/蛋白激酶 B 信号通路介导的 DNA 修复增强肝细胞癌的肿瘤干性[15]。细胞朊病毒蛋白 PrP<sup>C</sup>的 C 端球状结构域可诱导形成 LLPS 凝聚物,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路并上调白细胞介素-8 表达,促进肝细胞癌进展[16]。值得注意的是,肿瘤细胞在恶性转化过程中往往重现胚胎发育阶段的特征,多种癌胎蛋白已被鉴定并应用临床。胎儿转化生长因子  $\beta$  激酶激酶 1 (transforming growth factor- $\beta$ activated kinase 1, TAK1)具有组成型活性,并与 TAK1 结合蛋白 3 (TAK1 binding protein 3, TAB3)形成液滴状凝聚物,激活下游信号通路,促进肝细胞癌的恶性生物学进程[17]。

#### 3.2. LLPS 与转录失调

有氧情况下依赖糖酵解产能是癌细胞的特征。糖酵解的第一个关键酶步骤是己糖激酶(hexokinase, HK)介导的葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸。有研究发现,肝细胞癌中应激诱导蛋白 2 (sestrin 2, SESN2)可通过降解 HK2 mRNA 参与形成的应激颗粒,降低 HK2 mRNA 的半衰期并下调其表达,从而抑制有氧糖酵解以克服葡萄糖饥饿[18]。近来,环状 RNA 的研究迅速发展并成为一个极具前景的学科方向,揭示了这类独特的 RNA 分子在肝癌等恶性肿瘤中的重要功能。核环状 RNA-ASH2 可通过促进 Y 框结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1)的 LLPS,募集异构核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)形成功能复合物,干扰原肌球蛋白 4 (tropomyosin 4, TPM4)转录本的剪接并加速其降解,从而破坏肝细胞癌细胞骨架的组装,抑制体内转移[19]。锌指基质 2 型蛋白(zinc finger matrin-type 2, ZMAT2)属于锌指蛋白家族成员,位于细胞核内,通过剪接体参与 mRNA 的剪接。研究发现, ZMAT2 可通过 LLPS 形成液滴状凝聚物,与三结构域蛋白 28 (tripartite motif containing 28, TRIM28) mRNA 形成蛋白质-核酸缩合物,从而调节 TRIM28 mRNA 的选择性剪接,减少活性氧积累,最终加速肝细胞癌的增殖[20]。此外,南开大

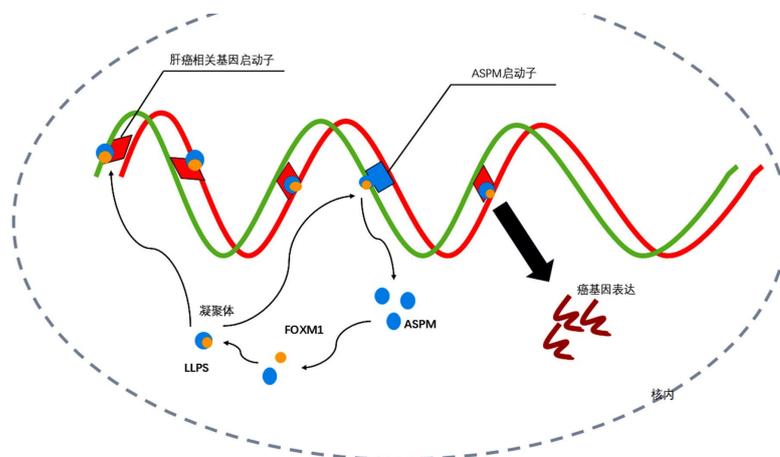
学孙涛团队的研究发现, 扭曲相关蛋白 1 (twist-related protein 1, TWIST1)和阴阳蛋白 1 (yin yang 1, YY1) 可与 E1A 结合蛋白 p300 (E1A binding protein p300, p300)结合形成转录复合体, 并在 miRNA-9 的超级增强子处形成局部高浓度的 LLPS 凝聚物, 诱导 miRNA-9 过表达, 促进原发性肝癌的迁移和侵袭。二甲双胍可通过抑制转录复合体的形成并抑制 miRNA-9 表达, 从而抑制原发性肝癌的恶性演进[21]。

### 3.3. LLPS 与表观遗传失调

混合谱系白血病蛋白 1 (mixed lineage leukemia 1, MLL1)是一种与基因表达和染色质结构控制有关的组蛋白甲基转移酶。MLL1 可通过非经典酶活性甲基化 Borealin 的 K143 位点, 进而促使染色体乘客复合体发生 LLPS, 降低极光激酶 B (aurora kinase B, AURKB)的活性, 显著增加肝细胞癌亚群中染色体的不稳定性[22]。值得注意的是,  $\alpha$ -胰蛋白酶抑制剂重链 1 (inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 1, ITIH1)作为一种仅在肝脏中表达的分泌蛋白, 可作为整合素  $\alpha 5\beta 1$  的配体, 拮抗纤连蛋白, 抑制粘着斑激酶信号通路, 最终抑制肝细胞癌进展。转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )可促进甲基转移酶样 3 (methyltransferase like 3, METTL3)蛋白 LLPS 凝聚物的形成并通过 m6A 修饰降低 ITIH1 mRNA 的稳定性[23]。故而, ITIH1 有望作为治疗肝细胞癌的新兴靶点和诊断的生物标志物。

### 3.4. LLPS 与癌基因表达

环状 RNA-VAMP3 (circular vesicle-associated membrane protein 3, circVAMP3)是一种在肝细胞癌细胞中显著下调的环状 RNA, 其低表达与预后不良有关。circVAMP3 作为分子骨架可与细胞周期相关蛋白 1 (cell cycle associated protein 1, CAPRN1)结合, 导致 CAPRN1 聚集并发生 LLPS, 驱动细胞内应激颗粒形成, 抑制 c-Myc 原癌基因翻译, 在体内外负向调控肝细胞癌的增殖和迁移[24]。环指蛋白 214 (ring finger protein 214, RNF214)属于 E3 泛素连接酶家族, 在肝细胞癌中高表达。He 等人的研究表明, RNF214 作为癌基因通过其卷曲螺旋结构域介导 LLPS, 参与肝细胞癌的增殖、迁移和转移等恶性生物学行为[25]。叉头框蛋白 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1)属于叉头框转录因子家族成员, 可结合靶基因启动子调控细胞周期、增殖和 DNA 修复。在肝细胞癌中, 人类异常纺锤体样小头畸形相关蛋白(abnormal spindle-like microcephaly-associated protein, ASPM)可与 FOXM1 通过 LLPS 形成核内凝聚体, 捕获并稳定 FOXM1, 共同激活下游促癌基因的表达。同时, FOXM1 能结合 ASPM 的启动子区域, 转录激活 ASPM 的表达。LLPS 和转录调控在二者之间形成致癌的正反馈回路(见图 1) [26]。



**Figure 1.** Schematic diagram illustrating the mechanism by which ASPM mediates nuclear retention of FOXM1 through LLPS  
**图 1.** ASPM 通过 LLPS 介导 FOXM1 的核内捕获机制示意图

### 3.5. LLPS 与细胞质量控制

铁死亡是一种新兴的程序性死亡类型，由铁代谢失调和过量活性氧介导的脂质过氧化引发，最终导致细胞膜破裂和细胞死亡。长非编码 RNA URB1-反义 RNA1 (URB1 antisense RNA 1, URB1-AS1)通过促进铁蛋白的 LLPS，并调节溶酶体降解途径抑制核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁蛋白降解，以降低细胞游离铁含量来减轻索拉菲尼造成的铁死亡。其中，缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )可直接与 URB1-AS1 启动子结合来激活其表达，从而增强 URB1-AS1 的表达[27]。因此，靶向 URB1-AS1 或 HIF-1 $\alpha$  可能是改善肝细胞癌对索拉菲尼耐药的潜在方向(见图 2)。

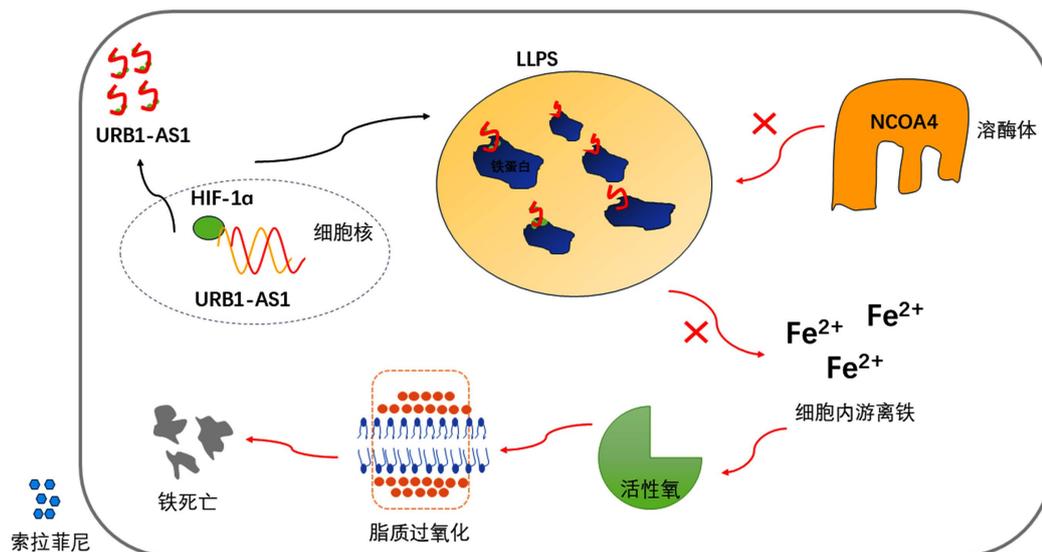


Figure 2. Schematic diagram of URB1-AS1 alleviating ferroptosis through LLPS  
图 2. URB1-AS1 通过 LLPS 缓解铁死亡示意图

## 4. 临床转化

### 4.1. 靶向 LLPS 的治疗策略

肝细胞癌的发生发展与 LLPS 凝聚物的形成密切相关，从理论上讲，通过干预 LLPS 过程中的关键环节——如调节 IDR 的构象动态修饰、翻译后修饰(post-translational modification, PTM)状态、使用相分离激动剂或分散剂等——可能影响肿瘤的恶性进展。目前，多项临床前研究已初步验证了靶向 LLPS 的可行性。例如，有研究表明通过干预 IDR 可改变蛋白的相分离行为，进而影响肿瘤生长；也有研究利用 PTM 组学数据发现肝癌中大量磷酸化事件与 IDR 及 LLPS 密切相关，提示靶向 PTM 可能具有治疗潜力[28][29]。此外，针对特定分子长非编码 RNA-锌指蛋白 32 反义 RNA2 (zinc finger protein 32 antisense RNA 2, ZNF32-AS2)的相分离分散剂在细胞与动物模型中显示出抑制肿瘤进展、改善耐药的效果[30]。蛋白质降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTAC)等技术也为通过调节靶蛋白浓度以干预 LLPS 提供了新思路[31]。

然而，这些策略目前大多仍处于临床前研究阶段，其向临床转化的路径尚不明确。一个重要挑战在于如何确保干预的特异性与安全性：许多参与 LLPS 的蛋白同样参与正常生理过程，非特异性抑制可能引发毒性反应。此外，LLPS 的动态性与可逆性也对药物作用时机、剂量和递送精度提出了更高要求。未来需进一步开展体内药效学、药代动力学及安全性评价，明确其临床适用性与潜在风险。

## 4.2. LLPS 与药物递送

基于 LLPS 原理的药物递送系统是近年来的研究热点，理论上有望提升药物的胞内递送效率与靶向性。例如，利用相分离形成的微米级凝聚微滴可通过非经典内吞途径穿透细胞膜，并在细胞内响应性释放药物[32]；某些合成肽段可在细胞膜上诱导相分离，促进肽类药物的内化[33]；此外，一些药物(如顺铂)可选择性富集于转录凝聚物中，干扰致癌基因表达[34]；还有研究利用点击化学与相分离结合实现药物的长效滞留[35]；以及通过 LLPS 制备的凝聚囊泡作为生物大分子药物的多功能载体[36]。

然而，这些新型递送系统应用于肝细胞癌治疗时，仍面临诸多实际障碍。首先，肝脏作为代谢主要器官，存在明显的“首过效应”，许多药物或载体在到达肿瘤前已被肝脏代谢或清除，导致靶部位药物浓度不足[37]。其次，肝细胞癌的肿瘤微环境具有高度异质性，包含纤维化基质、免疫细胞浸润、缺氧及高压区域，这些因素可能阻碍药物在肿瘤内的均匀分布与渗透[38]。此外，基于 LLPS 的载体，其稳定性、生物相容性、大规模制备及质量控制等问题也尚未完全解决。因此，尽管 LLPS 为药物递送提供了创新思路，但其临床转化仍需载体设计、体内靶向性、安全性及规模化生产等方面取得实质性突破。

## 5. 挑战与局限

尽管 LLPS 在肝细胞癌中的研究已取得显著进展，其潜在机制与治疗价值逐渐明晰，但该领域仍面临多重方法论与转化上的挑战。以下将就当前 LLPS 研究中的主要局限与未解问题进行探讨。

### 5.1. 体外实验与体内环境的差异

目前大多数 LLPS 研究依赖于体外重组蛋白或细胞模型，这些模型虽能揭示相分离的基本物理化学特性，却难以完全模拟细胞内复杂的微环境[37]。细胞内的分子拥挤、离子强度、pH 梯度、膜结构以及多种生物大分子的共存状态，均可能显著影响 LLPS 的发生与功能[38]。例如，在体外观察到的相分离行为在活细胞中可能因分子伴侣、翻译后修饰或亚细胞定位的调控而发生显著变化。因此，单纯依赖体外实验数据推导生理或病理机制，可能导致结论与真实病理过程存在偏差。

### 5.2. LLPS 抑制剂的非特异性与毒性

针对 LLPS 的小分子抑制剂或调控策略目前仍处于早期开发阶段。由于许多驱动 LLPS 的蛋白(如含 IDR 的蛋白)也参与正常的细胞生理过程，抑制其相分离可能引起广泛的非靶向效应，导致细胞毒性或器官功能障碍。此外，LLPS 凝聚物往往具有动态、可逆的特性[39]，针对其进行药物干预时需精确控制作用时机与空间分布，否则可能干扰正常细胞功能区室的形成，影响基本生命活动[40]。

### 5.3. 功能性相分离与病理性聚集的区分

在病理状态下，LLPS 可能与蛋白质异常聚集、淀粉样纤维形成等过程交织，导致功能性与病理性凝聚物在形态上难以区分[31]。例如，某些应激颗粒在适度形成时具有细胞保护作用，而过度形成或长期存在则可能导致翻译抑制、蛋白毒性应激甚至神经退行性病变。在肝细胞癌中，如何准确区分 LLPS 在肿瘤发生中的“驱动性”功能与其作为细胞应激反应的“伴随性”现象，仍是当前研究的难点[41] [42]。未来需结合高分辨率动态成像、定量蛋白质组学与功能性筛选，明确 LLPS 在肝细胞癌中的特异性作用模式。

### 5.4. 临床转化中的挑战

将 LLPS 相关机制转化为临床可用的诊断工具或治疗策略，仍面临诸多障碍。一方面，LLPS 相关生

物标志物在血液或组织中的检测标准化尚未建立；另一方面，针对 LLPS 的药物设计与递送系统仍需优化，以提高其靶向性、稳定性和生物相容性。此外，LLPS 在个体之间的异质性也可能影响治疗反应的均一性，未来需结合患者分层与个性化医疗策略进行深入探索。

## 6. 总结与展望

LLPS 在肝细胞癌的研究中已取得显著发展，但仍处于研究的早期阶段。一方面，体外实验难以模拟细胞内复杂的微环境对液-液相分离的调控，导致结果与真实的病理生理过程存在偏差。另一方面，凝聚物内部和外界环境的通讯机制也存在很大空白。虽然 LLPS 的作用正被逐渐揭示，但在表型和机械水平上证明相分离功能的实验仍相当匮乏。此外，LLPS 是人体广泛存在的生物物理学过程，如何对 LLPS 凝聚物实现精准调控是目前面临的难点。不仅如此，如何将 LLPS 进行临床转化也是当前亟需解决的问题。总之，关于 LLPS 在肝细胞癌中的研究还需要进一步阐明才能更好地服务于临床。

## 致 谢

本研究在文献调研与文章撰写过程中，得到了多位老师与同仁的指导与帮助，在此深表感谢。感谢滨州医学院附属医院肝胆外科提供的良好科研平台与学术氛围。感谢各位同行在学术讨论中提出的宝贵意见与建议，使本文的内容得以进一步完善。同时，诚挚感谢审稿专家对本文提出的建设性意见。最后，感谢家人和朋友在研究与写作过程中给予的理解与支持。

## 基金项目

山东省省级临床重点肝胆胰肿瘤专科学科建设项目(slczdzk-0701)；黄河三角洲肝胆胰外科专科联盟。

## 参考文献

- [1] Mondal, S., Narayan, K., Botterbusch, S., Powers, I., Zheng, J., James, H.P., *et al.* (2022) Multivalent Interactions between Molecular Components Involved in Fast Endophilin Mediated Endocytosis Drive Protein Phase Separation. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5017. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32529-0>
- [2] Xie, Q., Cheng, J., Mei, W., Yang, D., Zhang, P. and Zeng, C. (2023) Phase Separation in Cancer at a Glance. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 237. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04082-x>
- [3] Peng, Q., Tan, S., Xia, L., Wu, N., Oyang, L., Tang, Y., *et al.* (2022) Phase Separation in Cancer: From the Impacts and Mechanisms to Treatment Potentials. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 5103-5122. <https://doi.org/10.7150/ijbs.75410>
- [4] Carrasco, J., Antón, R., Valbuena, A., Pantoja-Uceda, D., Mukhi, M., Hervás, R., *et al.* (2023) Metamorphism in TDP-43 Prion-Like Domain Determines Chaperone Recognition. *Nature Communications*, **14**, Article No. 466. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36023-z>
- [5] Chakraborty, S., Nandi, P., Mishra, J., Niharika, Roy, A., Manna, S., *et al.* (2024) Molecular Mechanisms in Regulation of Autophagy and Apoptosis in View of Epigenetic Regulation of Genes and Involvement of Liquid-Liquid Phase Separation. *Cancer Letters*, **587**, Article ID: 216779. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216779>
- [6] Villegas, J.A., Heidenreich, M. and Levy, E.D. (2022) Molecular and Environmental Determinants of Biomolecular Condensate Formation. *Nature Chemical Biology*, **18**, 1319-1329. <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01175-4>
- [7] Lu, J., Qian, J., Xu, Z., Yin, S., Zhou, L., Zheng, S., *et al.* (2021) Emerging Roles of Liquid-Liquid Phase Separation in Cancer: From Protein Aggregation to Immune-Associated Signaling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 631486. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.631486>
- [8] Hong, K., Song, D. and Jung, Y. (2020) Behavior Control of Membrane-Less Protein Liquid Condensates with Metal Ion-Induced Phase Separation. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5554. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19391-8>
- [9] Onuchic, P.L., Milin, A.N., Alshareedah, I., Deniz, A.A. and Banerjee, P.R. (2019) Divalent Cations Can Control a Switch-Like Behavior in Heterotypic and Homotypic RNA Coacervates. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12161. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48457-x>
- [10] Wadsworth, G.M., Srinivasan, S., Lai, L.B., Datta, M., Gopalan, V. and Banerjee, P.R. (2024) RNA-Driven Phase Transitions in Biomolecular Condensates. *Molecular Cell*, **84**, 3692-3705. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.09.005>

- [11] Fu, Y. and Zhuang, X. (2020) M6a-Binding YTHDF Proteins Promote Stress Granule Formation. *Nature Chemical Biology*, **16**, 955-963. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0524-y>
- [12] Matsuo, K., Asamitsu, S., Maeda, K., Suzuki, H., Kawakubo, K., Komiya, G., *et al.* (2024) RNA G-Quadruplexes Form Scaffolds That Promote Neuropathological  $\alpha$ -Synuclein Aggregation. *Cell*, **187**, 6835-6848.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.037>
- [13] Liu, X., Xiong, Y., Zhang, C., Lai, R., Liu, H., Peng, R., *et al.* (2021) G-Quadruplex-Induced Liquid-Liquid Phase Separation in Biomimetic Protocells. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 11036-11043. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03627>
- [14] Liu, Q., Li, J., Zhang, W., Xiao, C., Zhang, S., Nian, C., *et al.* (2021) Glycogen Accumulation and Phase Separation Drives Liver Tumor Initiation. *Cell*, **184**, 5559-5576.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.001>
- [15] Pu, X., Zhang, C., Jin, J., Jin, Y., Ren, J., Zhou, S., *et al.* (2025) Phase Separation of EEF1E1 Promotes Tumor Stemness via PTEN/AKT-Mediated DNA Repair in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **613**, Article ID: 217508. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217508>
- [16] Liu, Y., Zhang, J., Zhai, Z., Liu, C., Yang, S., Zhou, Y., *et al.* (2024) Upregulated PrPC by HBx Enhances NF- $\kappa$ B Signal via Liquid-Liquid Phase Separation to Advance Liver Cancer. *NPJ Precision Oncology*, **8**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00697-5>
- [17] Yan, Q., Fang, X., Liu, X., Guo, S., Chen, S., Luo, M., *et al.* (2023) Loss of ESRP2 Activates TAK1-MAPK Signaling through the Fetal RNA-Splicing Program to Promote Hepatocellular Carcinoma Progression. *Advanced Science*, **11**, e2305653. <https://doi.org/10.1002/adv.202305653>
- [18] Li, M., Thorne, R.F., Wang, R., Cao, L., Cheng, F., Sun, X., *et al.* (2023) Sestrin2-Mediated Disassembly of Stress Granules Dampens Aerobic Glycolysis to Overcome Glucose Starvation. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01411-3>
- [19] Liu, B., Shen, H., He, J., Jin, B., Tian, Y., Li, W., *et al.* (2023) Cytoskeleton Remodeling Mediated by circRNA-YBX1 Phase Separation Suppresses the Metastasis of Liver Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2220296120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2220296120>
- [20] Zhu, Y., Li, J., Li, S., Yang, Z., Qiao, Z., Gu, X., *et al.* (2024) ZMAT2 Condensates Regulate the Alternative Splicing of TRIM28 to Reduce Cellular ROS Accumulation, Thereby Promoting the Proliferation of HCC Cells. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 407. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01790-9>
- [21] Meng, J., Han, J., Wang, X., Wu, T., Zhang, H., An, H., *et al.* (2023) Twist1-YY1-p300 Complex Promotes the Malignant Progression of HCC through Activation of miR-9 by Forming Phase-Separated Condensates at Super-Enhancers and Relieved by Metformin. *Pharmacological Research*, **188**, Article ID: 106661. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106661>
- [22] Sha, L., Yang, Z., An, S., Yang, W., Kim, S., Oh, H., *et al.* (2023) Non-Canonical MLL1 Activity Regulates Centromeric Phase Separation and Genome Stability. *Nature Cell Biology*, **25**, 1637-1649. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01270-1>
- [23] Liao, Z., Zhang, H., Liu, F., Wang, W., Liu, Y., Su, C., *et al.* (2024) m<sup>6</sup>A-Dependent ITIH1 Regulated by TGF- $\beta$  Acts as a Target for Hepatocellular Carcinoma Progression. *Advanced Science*, **11**, e2401013. <https://doi.org/10.1002/adv.202401013>
- [24] Chen, S., Cao, X., Zhang, J., Wu, W., Zhang, B. and Zhao, F. (2022) circVAMP3 Drives CAPRIN1 Phase Separation and Inhibits Hepatocellular Carcinoma by Suppressing c-Myc Translation. *Advanced Science*, **9**, e2103817. <https://doi.org/10.1002/adv.202103817>
- [25] He, Z.J., He, K., Cai, S.W., Zhang, R., Shao, Z., Wang, S., *et al.* (2024) Phase Separation of RNF214 Promotes the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06869-2>
- [26] Jiang, X., Liu, J., Wang, K., Sun, J., Yin, H., Jiang, Y., *et al.* (2025) ASPM Mediates Nuclear Entrapment of FOXM1 via Liquid-Liquid Phase Separation to Promote Progression of Hepatocarcinoma. *Genome Biology*, **26**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s13059-025-03526-5>
- [27] Gao, Y., Tong, M., Wong, T., Ng, K., Xie, Y., Wang, Z., *et al.* (2023) Long Noncoding RNA URB1-Antisense RNA 1 (AS1) Suppresses Sorafenib-Induced Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma by Driving Ferritin Phase Separation. *ACS Nano*, **17**, 22240-22258. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c01199>
- [28] Xie, F., Zhou, X., Ran, Y., Li, R., Zou, J., Wan, S., *et al.* (2025) Targeting FOXM1 Condensates Reduces Breast Tumour Growth and Metastasis. *Nature*, **638**, 1112-1121. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08421-w>
- [29] Lao, Y., Jin, Y., Wu, S., Fang, T., Wang, Q., Sun, L., *et al.* (2025) Correction: Deciphering a Profiling Based on Multiple Post-Translational Modifications Functionally Associated Regulatory Patterns and Therapeutic Opportunities in Human Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02268-z>
- [30] Peng, W., Li, Y., Cheng, B., Cao, M., Liu, L., Yang, Y., *et al.* (2024) Liquid-Liquid Phase Separation-Related lncRNA

- Prognostic Signature and ZNF32-AS2 as a Novel Biomarker in Hepatocellular Carcinoma. *Computers in Biology and Medicine*, **169**, Article ID: 107975. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2024.107975>
- [31] Tong, X., Tang, R., Xu, J., Wang, W., Zhao, Y., Yu, X., *et al.* (2022) Liquid-Liquid Phase Separation in Tumor Biology. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01076-x>
- [32] Sun, Y., Lau, S.Y., Lim, Z.W., Chang, S.C., Ghadessy, F., Partridge, A., *et al.* (2022) Phase-Separating Peptides for Direct Cytosolic Delivery and Redox-Activated Release of Macromolecular Therapeutics. *Nature Chemistry*, **14**, 274-283. <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00854-4>
- [33] Guo, R., Zhang, X., Fan, P., Song, B., Li, Z., Duan, Z., *et al.* (2021) *In Vivo* Self-Assembly Induced Cell Membrane Phase Separation for Improved Peptide Drug Internalization. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 25128-25134. <https://doi.org/10.1002/anie.202111839>
- [34] Klein, I.A., Boija, A., Afeyan, L.K., Hawken, S.W., Fan, M., Dall'Agnese, A., *et al.* (2020) Partitioning of Cancer Therapeutics in Nuclear Condensates. *Science*, **368**, 1386-1392. <https://doi.org/10.1126/science.aaz4427>
- [35] Liang, T., Dong, Y., Cheng, I., Wen, P., Li, F., Liu, F., *et al.* (2024) *In Situ* Formation of Biomolecular Condensates as Intracellular Drug Reservoirs for Augmenting Chemotherapy. *Nature Biomedical Engineering*, **8**, 1469-1482. <https://doi.org/10.1038/s41551-024-01254-y>
- [36] Wen, P., Huang, H., Zhang, R., Zheng, H., Liang, T., Zhuang, C., *et al.* (2025) Coacervate Vesicles Assembled by Liquid-liquid Phase Separation Improve Delivery of Biopharmaceuticals. *Nature Chemistry*, **17**, 279-288. <https://doi.org/10.1038/s41557-024-01705-8>
- [37] Hefnawy, A., Abdelhamid, A.S., Abdelaziz, M.M., Elzoghby, A.O. and Khalil, I.A. (2024) Recent Advances in Nano-Based Drug Delivery Systems for Treatment of Liver Cancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **113**, 3145-3172. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.08.012>
- [38] Yu, Z., Huang, L. and Guo, J. (2024) Anti-Stromal Nanotherapeutics for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Controlled Release*, **367**, 500-514. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.01.050>
- [39] McSwiggen, D.T., Mir, M., Darzacq, X. and Tjian, R. (2019) Evaluating Phase Separation in Live Cells: Diagnosis, Caveats, and Functional Consequences. *Genes & Development*, **33**, 1619-1634. <https://doi.org/10.1101/gad.331520.119>
- [40] Zhang, M., Zhang, Z., Niu, X., Ti, H., Zhou, Y., Gao, B., *et al.* (2024) Interplay between Intracellular Transport Dynamics and Liquid-Liquid Phase Separation. *Advanced Science*, **11**, e2308338. <https://doi.org/10.1002/advs.202308338>
- [41] Zhang, Y., Jin, C., Xu, X., Guo, J. and Wang, L. (2024) The Role of Liquid-Liquid Phase Separation in the Disease Pathogenesis and Drug Development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **180**, Article ID: 117448. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117448>
- [42] Ahmad, A., Uversky, V.N. and Khan, R.H. (2022) Aberrant Liquid-Liquid Phase Separation and Amyloid Aggregation of Proteins Related to Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Biological Macromolecules*, **220**, 703-720. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.08.132>