

生物相变过程及其物化性质理论研究

禩科材¹

(中国科学技术大学化学与材料科学学院, 安徽合肥 230026)

摘要 本课题以粗粒化模型对蛋白质 β -折叠片层的动力学性质进行建模, 基于 slab 方法通过分子动力学软件 LAMMPS 进行计算机模拟, 并使用 Mathematica 进行数据处理与分析, 研究了蛋白质的液-液相分离行为以及基本物理化学参数与单体间微观作用力的关系。结果表明, 分子间的配位作用力是导致液-液相分离的关键因素, 并发现临界粘度系数与温度呈现非单调的关系。

关键字 生物相变、粗粒化模型、液-液相分离、slab 方法、LAMMPS、Mathematica

Theoretical Study on Biological Phase Transition Process and Its Physicochemical Properties

Kecai Xuan

(School of Chemistry and Material Science, USTC, Hefei 230026, China)

Abstract In this subject, the coarse-grained model is used to model the dynamic properties of protein β -folded sheets. Based on the slab method, the molecular dynamics software LAMMPS is used for computer simulation, and Mathematica is used for data processing and analysis. Liquid phase separation behavior and the relationship between fundamental physicochemical parameters and the microscopic forces between monomers are studied. The results show that the coordination force between molecules is the key factor leading to the liquid-liquid phase separation, and it is found that the critical viscosity coefficient has a non-monotonic relationship with temperature.

Keywords Biological phase transitions, coarse-grained models, liquid-liquid phase separation, slab methods, LAMMPS, Mathematica

1 引言

细胞物质的时空组织形式在生命过程的调控中发挥着关键的作用——许多重要的胞内过程以此种方式进行: 如细胞分裂、分化、粘附、运动、应激反应、代谢控制和死亡。细胞内的化学反应主要发生于细胞器内部以及表面, 后者主要分为膜结构细胞器 (高尔基体、线粒体) 与无膜细胞器 (P 颗粒、核仁、应激颗粒、卡哈尔体)。这些无膜细胞器之所以能够在复杂的细胞内环境中形成较为独立的功能区域, 是因为在它们周围存在一定的液-液相分离 (LLPS) 现象。

¹中国科学技术大学化学物理系 2020 级本科在读, 邮箱 ustxkc@mail.ustc.edu.cn

近年来，科学家发现了诸多相分离与胞内生化反应和功能直接关联的实验证据。一方面，相分离能够推动胞内的化学反应——通过凝聚物分子之间的吸引作用降低反应物的化学势和运动能力，从而加速反应的发生；另一方面，它参与细胞实现其生理功能的关键步骤，例如 *oskar* 核糖核蛋白的液-固相变过程能直接影响果蝇胚胎发育。此外，胞内物质不正常的相分离行为也被证实与某些疾病有关。

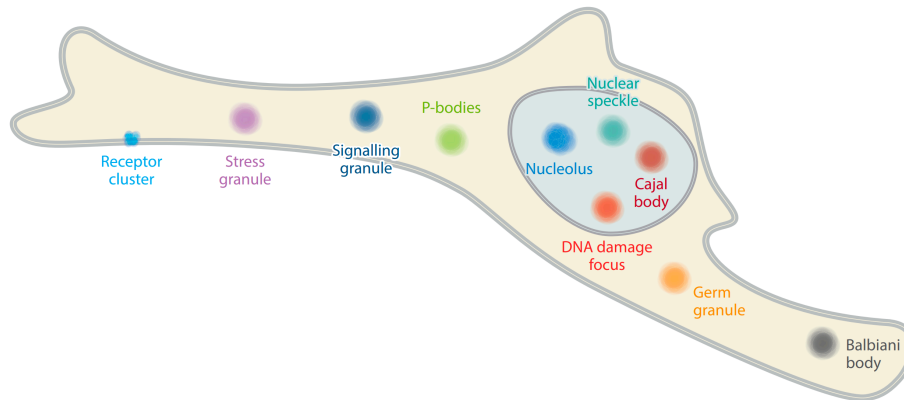


图 1: 细胞内的无膜结构

得益于计算机的发展，目前生物相分离领域正得到越来越多的关注。同时，人们在生物实验方面虽然也不断取得新的进展，但对这些结果普遍缺乏物理上的认识，难以从理论上理解相分离的过程。由于相分离是大量蛋白分子的统计平均，传统的分子动力学模拟在当前技术条件下变得困难，所以我们一方面需要对生物大分子进行粗粒化处理，使其既能反映大分子参与相分离的关键结构信息，又能保证模拟效率；另一方面需要提升计算机的运行效率，减少模拟成本。因此，我们必须转向更简单的模型，这样的模型既需要具备被研究蛋白质之所以能够相分离的特异性，同时仍能提供蛋白质序列水平的信息。

在此，我们提出一种针对蛋白质二级结构 β -折叠片层 (β -sheet) 的粗粒化模型，并使用分子动力学软件 LAMMPS 与符号计算软件 Mathematica 分别对系统进行计算机模拟与数据分析，进而对生物大分子的相变过程与物理化学性质进行初步的研究。

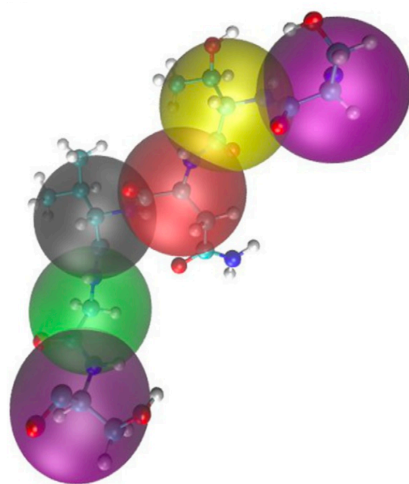
2 研究方法

2.1 工具

本文使用的 LAMMPS 版本为 LAMMPS 29 Oct 2020, 数据处理使用 Wolfram Mathematica 13.0.1.0 Student Edition for Mac, 其他程序的编写由 Visual Studio Code 1.73.0 完成。

2.2 粗粒化模型

所谓粗粒化模型 (coarse-grained model, CG), 是指将组成大分子的单体分子整体视为一个圆球, 并将一定的作用力参数赋予其上, 使得每一个这样的圆球在降低计算复杂度的前提下能够有效地近似实际单体的外场特性。



Type	Mass (amu)	Charge	σ (Å)	λ
ALA	71.08	0	5.04	0.730
ARG	156.20	1	6.56	0.000
ASN	114.10	0	5.68	0.432
ASP	115.10	-1	5.58	0.378
CYS	103.10	0	5.48	0.595
GLN	128.10	0	6.02	0.514
GLU	129.10	-1	5.92	0.459
GLY	57.05	0	4.50	0.649
HIS	137.10	0.5	6.08	0.514
ILE	113.20	0	6.18	0.973
LEU	113.20	0	6.18	0.973
LYS	128.20	1	6.36	0.514
MET	131.20	0	6.18	0.838
PHE	147.20	0	6.36	1.000
PRO	97.12	0	5.56	1.000
SER	87.08	0	5.18	0.595
THR	101.10	0	5.62	0.676
TRP	186.20	0	6.78	0.946
TYR	163.20	0	6.46	0.865
VAL	99.07	0	5.86	0.892

图 2: 蛋白质的粗粒化模型, 图中一个小球用以代表一个氨基酸, 而表中数据则为它们的经验参数

对于所有 20 种天然氨基酸, 我们使用不同的作用力参数值来保存它们的详细信息, 并认为以下参数集合完全定义了模型中每个氨基酸的特征: 氨基酸质量 (Mass), 接近中性时的氨基酸电荷 (Charge), 氨基酸范德华直径 (σ) 和亲水性 (λ), 其中亲水性与氨基酸之间的短程相互作用密切相关, 每个氨基酸的 λ 值由 Kapcha 和 Rossky 提出的原子性亲水度标度估算。

CG 模型中的球-球相互作用包含三部分——化学键相互作用、库伦相互作用以及短程相互作用。对于化学键相互作用, 我们使用具有 $10\text{kJ}/^2$ 的弹簧常数和 3.8 单位键长的谐振子势函数模拟其动力学性质。故在我们的 CG 模型中, 蛋白质采取完全松散、无规卷曲的构象。

静电相互作用使用附加 Debye-Hückel 静电屏蔽项的点电荷模型:

$$E_{i,j} = \frac{q_i q_j}{4\pi D r} \exp(-r/\kappa) \quad (1)$$

其中 κ 是 Debye 屏蔽长度, 它与溶液中的离子强度有关, 取 $D = 80$ 为溶剂的介电常数。而 Debye 长度正比于溶液离子强度的平方根, 每 10 单位的 Debye 屏蔽长度对应于室温下大约 100mM 的离子强度。

而短程相互作用包含除化学键作用与静电作用以外的相互作用, 如氢键、溶剂作用等。它的形式较为复杂, 我们使用如下的近似:

$$\Phi(r) = \begin{cases} \Phi_{LJ} + (1 - \lambda_{ij}) \epsilon, & \text{if } r \leq 2^{\frac{1}{6}} \sigma_{ij} \\ \lambda_{ij} \Phi_{LJ}, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

其中 Φ_{LJ} 为标准 12 - 6 的 Lennard-Jones 势:

$$\Phi_{LJ} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] \quad (3)$$

2.3 slab 方法

要想构建蛋白质的热力学相图，需要以控制变量（例如温度）的方法估算蛋白质高密度相和低密度相中蛋白质的饱和浓度。本文采取共存方法研究蛋白质的相分离，即人为构建一个两相存在公共界面的系统，通过允许两相物质自由交换来使得蛋白在这些相中的密度得以充分平衡。为简化计算，我们选择平板（slab）结构，并构建平面界面——如此可有效降低系统尺寸对模拟结果的影响。

我们通过这样的方法构建分子的 slab 型共存体系，即首先让蛋白在低浓度下达到热平衡，然后通过 NPT 过程压缩，使得蛋白达到较高浓度的热平衡。接下来再经过一个沿 z 轴拉伸 NPT 过程实现最后的 slab 型共存体系。再次热平衡后，沿 z 轴统计蛋白分子在单位长度中的密度，就可以得到蛋白的密度分布图，如图 (3) 所示。

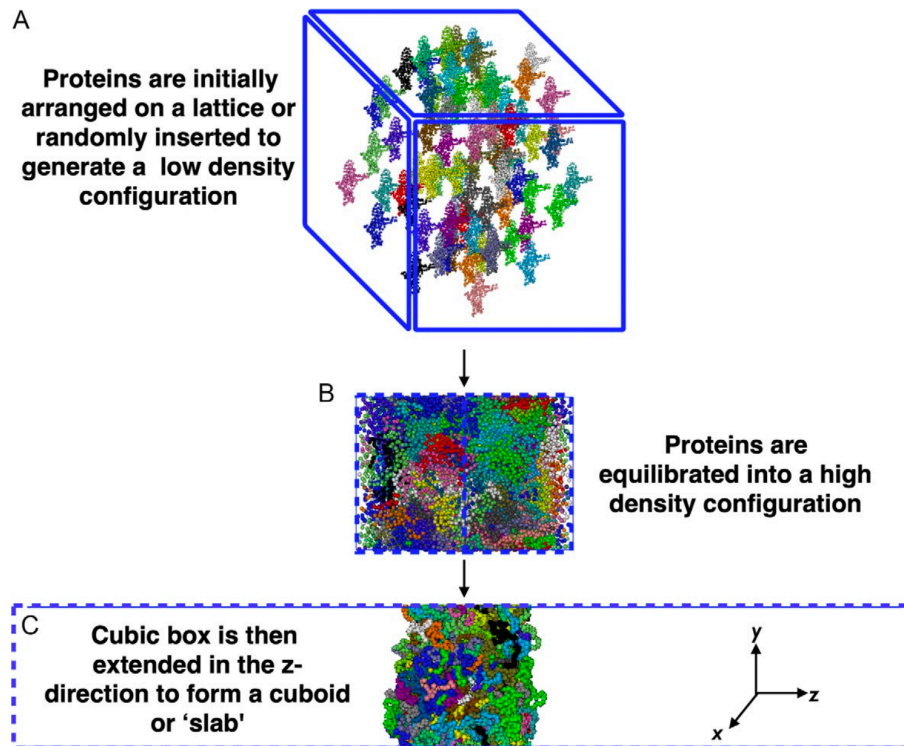


图 3: (A) 蛋白在低浓度下达到平衡; (B) NPT 压缩过程使得蛋白在高浓度平衡; (C) NPT 拉伸过程形成 slab 型共存体系。

2.4 相图的绘制

根据三维 Ising 模型，分离两相的密度有如下关系：

$$\rho_H - \rho_L = A (T_c - T)^\beta \quad (4)$$

其中 $\beta = 0.325$ 为临界指数项， T_c 为临界温度，而 A 是与蛋白结构有关的常数。将同一蛋白在不同温度下的两相密度代入式 (4)，可拟合得到 T_c 与 A 。

同样，临界密度 ρ_c 与另一常数 B 可通过如下公式拟合得到：

$$\frac{\rho_H + \rho_L}{2} = \rho_c + B (T_c - T) \quad (5)$$

在得到所有拟合常数的值之后，通过连续改变温度 T 的大小求解式 (4) 式 (5) 构成的线性方程组，就能得到一系列的高浓度密度 ρ_H 与低浓度密度 ρ_L ，进而绘制 $\rho - T$ 相图。

2.5 粘度系数的计算

粘弹性材料受到小的剪切变形时的的力学响应随时间的变化可以用松弛模量 $G(t)$ 来描述，而 LAMMPS 能够自动输出模拟过程中松弛模量随时间的变化，其计算公式如下：

$$\begin{aligned} G(t) = & \frac{V}{5k_B T} [\langle \sigma_{xy}(0)\sigma_{xy}(t) \rangle + \langle \sigma_{xz}(0)\sigma_{xz}(t) \rangle + \langle \sigma_{yz}(0)\sigma_{yz}(t) \rangle] \\ & + \frac{V}{30k_B T} [\langle N_{xy}(0)N_{xy}(t) \rangle + \langle N_{xz}(0)N_{xz}(t) \rangle + \langle N_{yz}(0)N_{yz}(t) \rangle] \end{aligned} \quad (6)$$

而系统的零剪切速率粘度 η 可以通过将 $G(t)$ 对时间积分得到：

$$\eta = \int_0^\infty G(t) dt \quad (7)$$

对于液体，剪切模量随时间的变化非常迅速。由于热噪声的存在，一段时间后剪切模量不再由体系本身的粘性控制——热噪声逐渐取而代之，成为影响剪切模量的主要因素。所以积分公式需要修正如下：

$$\eta = \eta(t_0) + \int_{t_0}^\infty G_M(t) dt \quad (8)$$

其中 $\eta(t_0)$ 代表 $G(t)$ 从 0 时刻到 t_0 时刻的积分，它是粘度系数的主要贡献部分；而 $G_M(t)$ 则需要对后续数据进行 Maxwell 拟合 $G_M = G_i \exp(-t/\tau_i)$ ，以消除热噪声的干扰。

3 结果与讨论

3.1 不同 ϵ 下的相分离

3.1.1 cluster 生长

由于短程作用力的存在，蛋白质分子在达到热平衡的过程中将会出现相分离，系统中包含最多分子的集团的规模将会随时间的推移而增长，最后达到一个临界规模后保持不变，如图 4(a) 所示。在同一温度下调节分子短程作用力的强度 ϵ ，系统中最大规模的分子集团的变化如图 4(b) 所示。

从图中可见，不同强度的作用力对应的集团临界规模大致相同，在 $\epsilon \geq 0.28$ 的情况下大分子集团都倾向于逐步长大，直到达到临界后在附近波动。值得注意的是在 $\epsilon = 0.28$ 时集团的生长速度明显慢于其他三组，而 $\epsilon = 0.25$ 时集团则完全不生长，这表明短程作用力的大小在大分子的相分离的过程中具有重要作用：当 ϵ 足够大（大于一个临界值）时大分子倾向于液-液相分离，而小于这个临界值则不表现出相分离的行为。

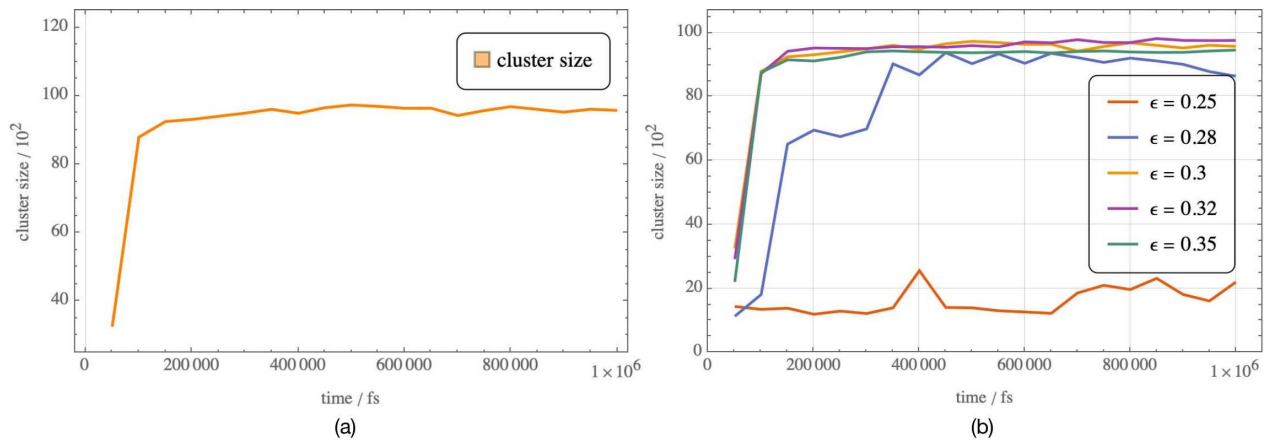


图 4: (a) 蛋白质集团大小与时间的关系；(b) 不同 ϵ 下蛋白的相分离行为。

3.1.2 密度分布

不同 ϵ 条件下 slab 系统的密度分布如图 5 所示。由图可见取 $\epsilon = 0.28, 0.30, 0.32, 0.34$ 均可实现蛋白的相分离，四幅图都形成了平台式的高密度相以及密度接近为 0 的低密度相，不过平台的高度有所差别。非常明显，平台的整体高度随 ϵ 的增加而增加，这表明相分离的行为随着短程作用力的增加而变得显著；而温度的增加会降低平台的高度，这暗示着热运动会破坏大分子的相分离行为，使得高密度相饱和浓度降低，而低密度相浓度升高。

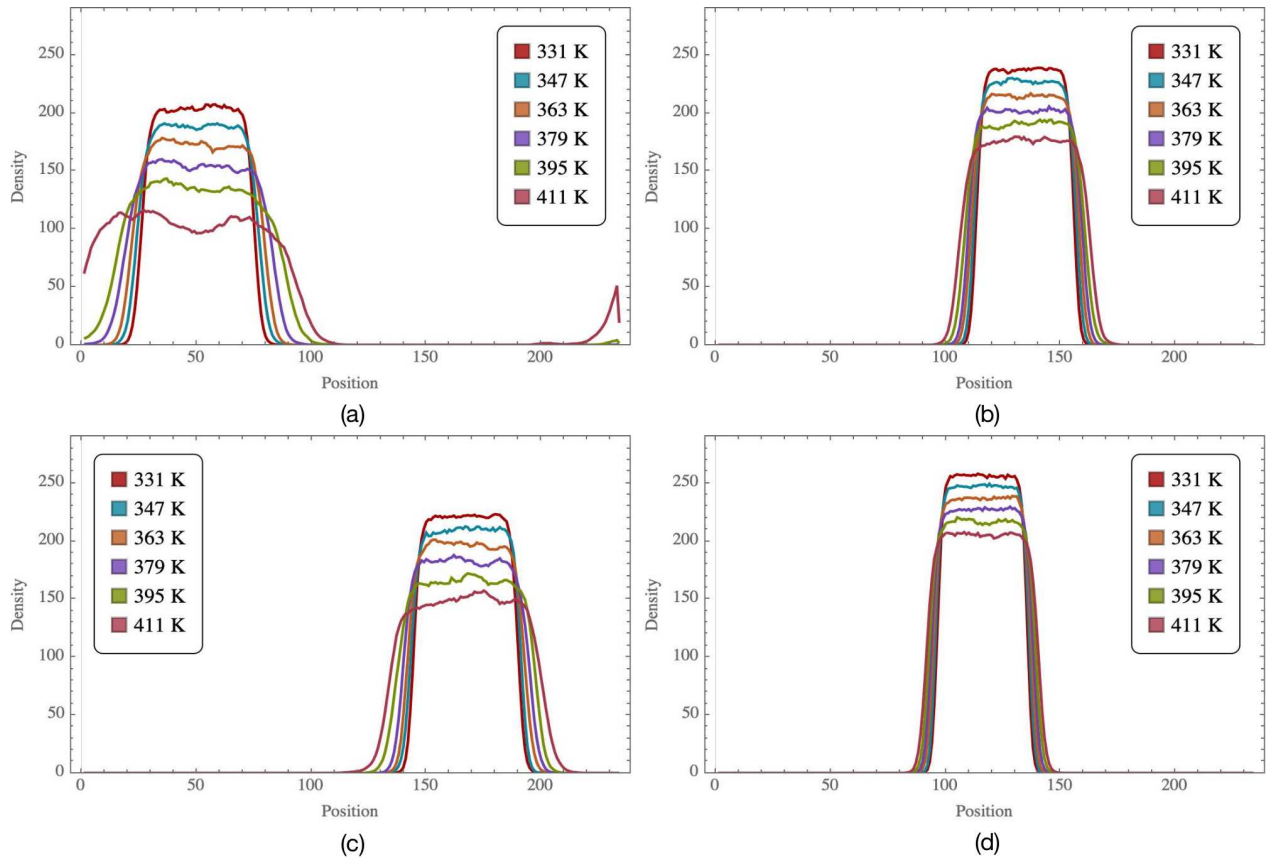


图 5: (a) $\epsilon = 0.28$ 时的密度分布; (b) $\epsilon = 0.30$ 时的密度分布; (c) $\epsilon = 0.32$ 时的密度分布; (d) $\epsilon = 0.35$ 时的密度分布。

3.1.3 相图

对于相图的讨论则绘制于图 6 中, 可见蛋白的临界温度 T_c 随着 ϵ 的增加而升高, 两相部分也同时扩大, 这同样表明短程作用力的增大会使得相分离的现象变得更加明显、可分辨。

3.2 粘度系数

通过 LAMMPS 输出的剪切弛豫模量 $G(t)$ 随时间的变化, 我们可以方便地计算蛋白的粘度系数 η 。蛋白在剪切形变下的弛豫模量随时间的变化如图 7(a) 所示, 总体而言, $G(t)$ 随时间的变化均迅速地下降, 这表明蛋白对剪切形变的响应方式与液体类似, 而在 $t = 10^{-12}$ 附近观察到的快速跳跃则表明蛋白集团整体有一定的弹性。经历一段线性区间后, 随之出现的是 $t > 10^{-8}$ 时的热噪声部分, 图中数据点杂乱无章, 表明蛋白此时的运动已经由热噪声控制, 并不能代表体系固有的粘性, 在计算中应当舍去。

计算得到的粘度系数随温度的变化如图 7(b) 所示。在近临界温度区间, 我们可以很明显的观察到蛋白集团的粘度系数随温度的变化呈现一个非单调的趋势——图中 $T = 390K$ 计

算得到的粘度系数急剧上升，与预期的单调下降不符。这可能是因为在高温区间导致蛋白质出现部分变性，分子间的相互作用被部分增强，代替了热运动从而成为影响粘度系数的主要因素。

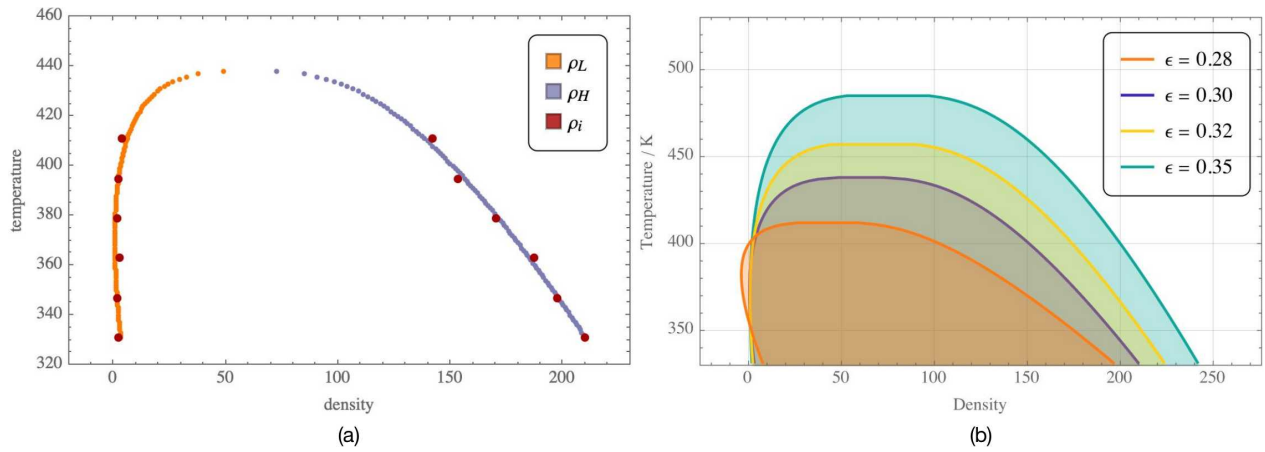


图 6: (a) $\epsilon = 0.30$ 时拟合得到的相图, $\rho_L \rho_H$ 分别为计算得到的高密度相与低密度相, ρ_i 代表模拟数据; (b) 不同 ϵ 下的相图。

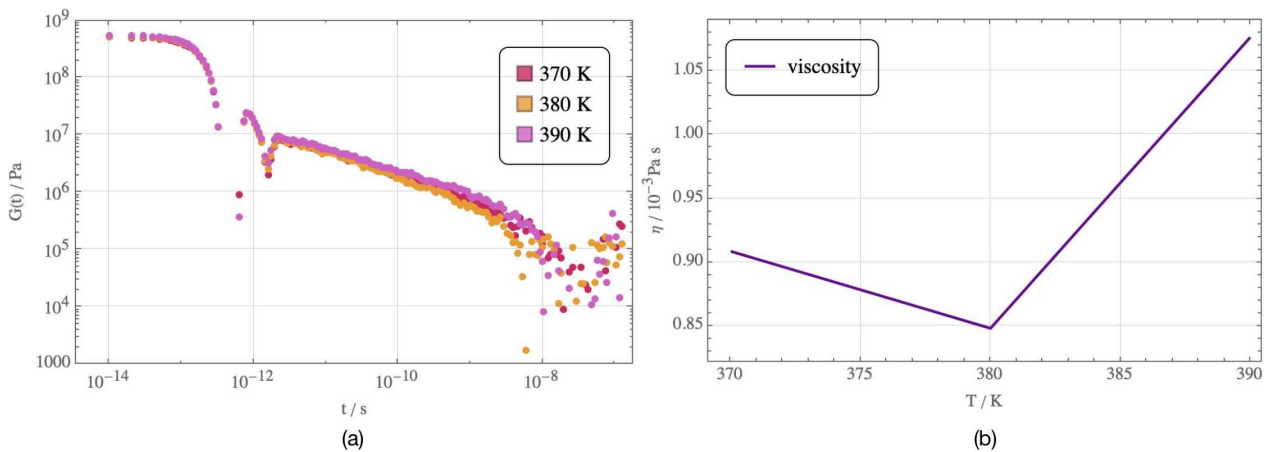


图 7: (a) 剪切弛豫模量 $G(t)$ 随时间的变化; (b) 粘度系数 η 与温度的关系。

4 总结与展望

本课题通过文献调研与理论学习，初步了解了伊辛模型在研究生物大分子的相分离中的应用，并调研了大分子的微观作用力与宏观相分离的联系。基于文献，我们初步建立了研究蛋白质 β -折叠片层的粗粒化模型。

为了得到蛋白质的相图以及各项物理化学参数，我们使用 slab 方法，结合 LAMMPS 分子动力学软件进行了快速高效的计算机模拟，并使用 Mathematica 软件协助处理数据，得到了

蛋白质在不同短程作用参数下的相分离密度分布和相图，并进一步计算同一蛋白质在不同温度条件下的粘度系数。

研究发现，大分子内部的多价配位作用力越强，分子聚集的速度就越快，分子集团的分布也越紧密，相分离的临界温度也更高。这都表明大分子的短程配位作用力应当是控制相分离的关键因素。

而对于同一种大分子，它的粘度系数则与温度有较为密切的关系。我们发现分子集团的剪切弛豫模量在最初一段时间内随时间的变化急速下降，其后基本保持不变——这表明分子集团的运与液体类似。通过一定的数学手段，在不同温度下我们可以利用剪切模量随时间的变化计算大分子在近临界时的粘度系数，并发现粘度系数与温度的关系呈现非单调的变化趋势，可能的原因是蛋白质的变性使得分子间作用力部分增强，从而代替热运动成为影响粘度系数的关键因素。

未来，我们将继续研究相分离系统除粘度系数以外更多的物理化学性质，例如扩散性质、流动性质等，这些参数都能通过实验较为容易地得到，可以由此检验我们模型的正确性，并作出必要的修正。在此基础上，我们将进一步探索大分子液-液相分离的物理化学性质和细胞生物功能的关系，例如对内部反应的催化与自组装、对胞外刺激的应激响应以及细胞微管合成的调节等。

5 致谢

本课题在侯中怀老师的指导下顺利完成，侯老师随和的个性以及 B1306 自由的讨论氛围给了本文作者极大的鼓励。感谢李林格师姐耐心的讲解与强大的代码支持，在让本课题能如期结束方面起到了极大的推动作用。

参考文献

- [1] Mrnp granules assembly function, and connections with disease. *RNA Biology*, 11(8):1019–1030, 2014.
- [2] Phase transition of rna-protein complexes into ordered hollow condensates ibraheem alshareedah. *biorxiv*, 2020.
- [3] Alberti. Considerations and challenges in studying liquid-liquid phase separation and biomolecular condensates. *Cell*, 176(3):419–434, 2019.
- [4] Alexander. Tdp-43 -helical structure tunes liquid-liquid phase separation and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(11):5883–5894, 2020.
- [5] Alshareedah. Phase transition of rnaprotein complexes into ordered hollow condensates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(27):15650–15658, 2020.
- [6] Andr. Liquid-liquid phase separation in crowded environments. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16):1–20, 2020.
- [7] Arango-Restrepo. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(32):17475–17493, 2019.
- [8] Ghosh Archishman and Zhou Huan-xiang. Fusion speed of biomolecular condensates. *bioRxiv*, 56:4–7, 2020.
- [9] Banerjee. Reentrant phase transition drives dynamic substructure formation in ribonucleoprotein droplets. *Angewandte Chemie*, 129(38):11512–11517, 2017.
- [10] Baumgart. Large-scale fluid-fluid phase separation of proteins and lipids in giant plasma membrane vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(9):3165–3170, 2007.
- [11] Bentley. Physical chemistry of cellular liquid-phase separation. *Chemistry - A European Journal*, 25(22):5600–5610, 2019.
- [12] Dutagaci Bercem, Nawrocki Grzegorz, Goodluck Joyce, Lapidus Lisa J., and Feig Michael. Charge-driven phase separation of rna and proteins without disorder. *bioRxiv*, page 2020.04.23.057901, 2020.
- [13] Berry. Rna transcription modulates phase transition-driven nuclear body assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(38):E5237–E5245, 2015.
- [14] Berry. Physical principles of intracellular organization via active and passive phase transitions. *Reports on Progress in Physics*, 81(4), 2018.
- [15] Boeynaems. Phase separation of c9orf72 dipeptide repeats perturbs stress granule dynamics. *Molecular Cell*, 65(6):1044–1055.e5, 2017.
- [16] Boeynaems. Protein phase separation: A new phase in cell biology. *Trends in Cell Biology*, 28(6):420–435, 2018.

- [17] Bracha. Mapping local and global liquid phase behavior in living cells using photo-oligomerizable seeds. *Cell*, 175(6):1467–1480.e13, 2018.
- [18] Brangwynne. Polymer physics of intracellular phase transitions. *Nature Physics*, 11(11):899–904, 2015.
- [19] Brehmer. Microfluidic determination of liquid-liquid phase separation binodals. *bioRxiv*, page 2020.06.16.154518, 2020.
- [20] Brooks. *Can Cytoplasm Exist without Undergoing Phase Separation?*, volume 192. Elsevier Masson SAS, 1999.
- [21] Cinar. Temperature, hydrostatic pressure, and osmolyte effects on liquid – liquid phase separation in protein condensates: Physical chemistry and biological implications. *Chemistry - A European Journal*, 25(57):13049–13069, 2019.
- [22] Collepardo-Guevara. Chromatin unfolding by epigenetic modifications explained by dramatic impairment of internucleosome interactions: A multiscale computational study. *Journal of the American Chemical Society*, 137(32):10205–10215, 2015.
- [23] Das. Comparative roles of charge, , and hydrophobic interactions in sequence-dependent phase separation of intrinsically disordered proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46):28795–28805, 2020.
- [24] Delarue. mtorc1 controls phase separation and the biophysical properties of the cytoplasm by tuning crowding. *Cell*, 174(2):338–349.e20, 2018.
- [25] Hnisz Denes, Shrinivas Krishna, Young Richard A., Chakraborty Arup K., and Sharp Phillip A. A phase separation model for transcriptional control. *Cell*, 169(1):13–23, 2017.
- [26] Dignon. Sequence determinants of protein phase behavior from a coarse-grained model. *bioRxiv*, page 238170, 2017.
- [27] Dignon. Relation between single-molecule properties and phase behavior of intrinsically disordered proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(40):9929–9934, 2018.
- [28] Dignon. Sequence determinants of protein phase behavior from a coarse-grained model. *PLOS Computational Biology*, 14(1):e1005941, 2018.
- [29] Dignon. Simulation methods for liquid–liquid phase separation of disordered proteins. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 23:92–98, 2019.
- [30] Dignon. Biomolecular phase separation: From molecular driving forces to macroscopic properties. *Annual Review of Physical Chemistry*, 71(1):53–75, 2020.
- [31] Fox Archa H., Nakagawa Shinichi, Hirose Tetsuro, and Bond Charles S. Paraspeckles: Where long noncoding rna meets phase separation. *Trends in Biochemical Sciences*, 43(2):124–135, 2018.

- [32] Falahati Hanieh and Haji-Akbari Amir. Thermodynamically driven assemblies and liquid-liquid phase separations in biology. *Soft Matter*, 15(6):1135–1154, 2019.
- [33] Falahati Hanieh and Wieschaus Eric. Independent active and thermodynamic processes govern the nucleolus assembly in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(6):1335–1340, 2017.
- [34] Cho Ibrahim I. Mediator and rna polymerase ii clusters associate in transcription-dependent condensates. *Science*, 361(6400):412–415, 2018.
- [35] Choi Jeong-Mo, Holehouse Alex S., and Pappu Rohit V. Physical principles underlying the complex biology of intracellular phase transitions. *Annual Review of Biophysics*, 49(1):107–133, 2020.
- [36] Guilln-Boixet Jordina, Kopach Andrii, Holehouse Alex S., Wittmann Sina, Jahnel Marcus, Schller Raimund, Kim Kyoohyun, Trussina Irmela R. E. A., Wang Jie, Mateju Daniel, Poser Ina, Maharana Shovamayee, and Ruer Gru. Rna-induced conformational switching and clustering of g3bp drive stress granule assembly by condensation. *Cell*, 181(2):346–361.e17, 2020.
- [37] Rahul K. Relating sequence encoded information to form and function of intrinsically disordered proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 32:102–112, 2015.
- [38] Franzmann Titus M., Jahnel Marcus, Pozniakovsky Andrei, Mahamid Julia, Holehouse Alex S., Nske Elisabeth, Richter Doris, Baumeister Wolfgang, Grill Stephan W., Pappu Rohit V., Hyman Anthony A., and Alberti Simon. Phase separation of a yeast prion protein promotes cellular fitness. *Science*, 359(6371), 2018.
- [39] Feric Marina, Demarest Tyler G., Tian Jane, Croteau Deborah L., Bohr Vilhelm A., and Misteli Tom. Self-assembly of multi-component mitochondrial nucleoids via phase separation. *bioRxiv*, page 822858, 2019.
- [40] Ding Mingrui, Song Xiaoyu, Wang Haowei, Yang Fengrui, Li Di, Du Shihao, and Jiang Jiyong. Phase separation of the eb1 scaffold guides accurate chromosome segregation in mitosis. pages 1–35.
- [41] Choi Jeong Mo, Dar Furqan, and Pappu Rohit V. *LASSI: A lattice model for simulating phase transitions of multivalent proteins*, volume 15. 2019.
- [42] Harmon Tyler S., Holehouse Alex S., Rosen Michael K., and Pappu Rohit V. Intrinsically disordered linkers determine the interplay between phase separation and gelation in multivalent proteins. *eLife*, 6:1–31, 2017.
- [43] Chong Shasha, Dugast-Darzacq Claire, Liu Zhe, Peng Dong, Dailey Gina M., Cattoglio Claudia, Heckert Alec, Banala Sambashiva, Lavis Luke, Darzacq Xavier, and Tjian Robert. Imaging dynamic and selective low-complexity domain interactions that control gene transcription. *Science*, 361(6400), 2018.
- [44] Chou Han Yi and Aksimentiev Aleksei. Single-protein collapse determines phase equilibria of a biological condensate. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 11(12):4923–4929, 2020.

附录 I 蛋白相分离过程

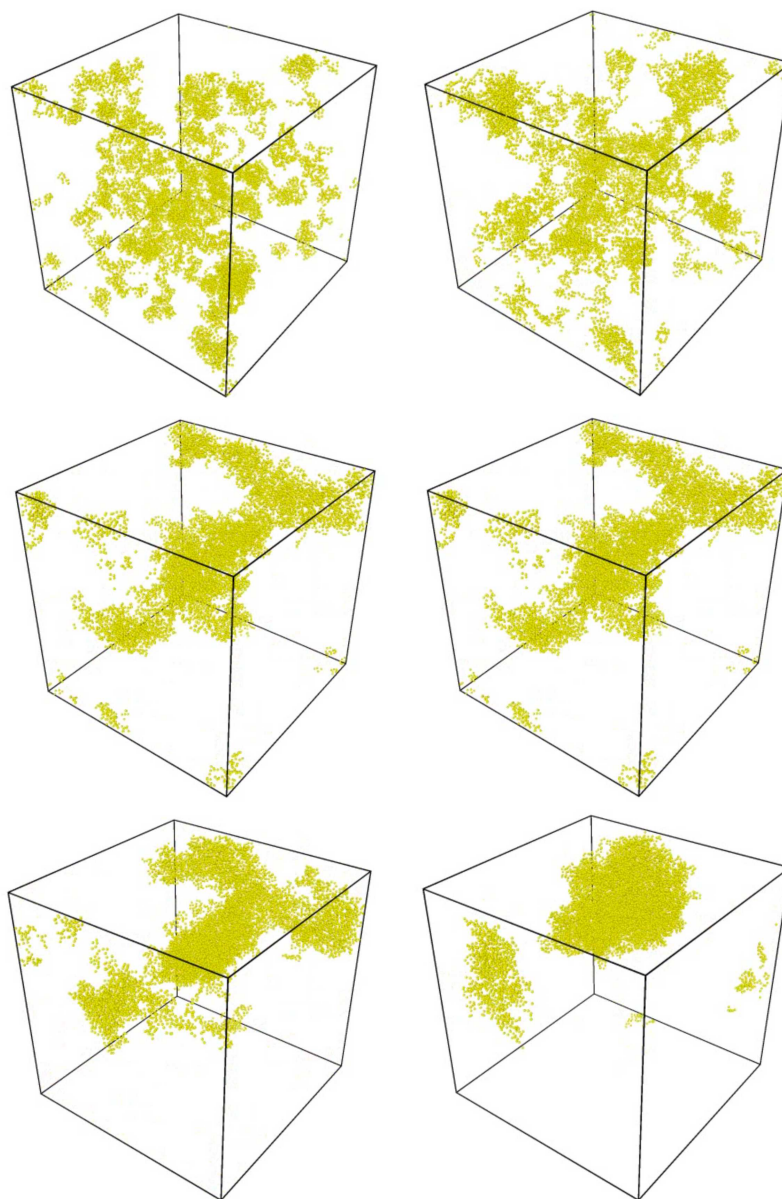


图 8: 蛋白质的相分离过程