

文章编号:1671-9352(2025)10-0001-12 DOI:10.6040/j.issn.1671-9352.0.2025.251

# 生物分子凝聚体的界面张力

李广乐<sup>1</sup>, 闫学海<sup>1,2,3\*</sup>

(1.中国科学院过程工程研究所生物药制备与递送全国重点实验室,北京 100190; 2.中国科学院大学化学工程学院,北京 100049; 3.中国科学院过程工程研究所介科学中心,北京 100190)

**摘要:**生物分子凝聚体作为通过液-液相分离形成的无膜细胞器,在细胞时空组织和功能调控中发挥关键作用。本综述聚焦于界面张力这一核心物理化学参数,系统阐述界面张力的热力学基础、测量方法及其对凝聚体稳定性的调控机制。基于Flory-Huggins模型揭示界面张力在凝聚体形成、粗化、多相组装及与细胞结构的相互作用中的驱动作用。综述光镊诱导融合、微管吸吮和形状分析等多种体外和原位测量技术,并比较生物分子凝聚体与传统油水体系的界面特性差异。同时,探讨利用内在无序蛋白 Pickering 稳定剂和两性亲嵌段共聚物调控界面张力以提升凝聚体稳定性的最新进展。这些研究不仅深化对细胞区室化物理化学机制的理解,还为神经退行性疾病和肿瘤等相分离相关疾病的治疗提供潜在思路。

**关键词:**生物分子凝聚体;界面张力;液-液相分离

**中图分类号:**O648 **文献标志码:**A

**引用格式:**李广乐,闫学海.生物分子凝聚体的界面张力[J].山东大学学报(理学版),2025,60(10):1-12.

## Interfacial tension of biomolecular condensates

LI Guangle<sup>1</sup>, YAN Xuehai<sup>1,2,3\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Biopharmaceutical Preparation and Delivery, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China; 2. School of Chemical Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Center for Mesoscience, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

**Abstract:** Biomolecular condensates, as membraneless organelles formed through liquid-liquid phase separation, play critical roles in cellular spatiotemporal organization and functional regulation. This review focuses on their interfacial tension, a core physicochemical parameter, and systematically elucidates its thermodynamic foundations, measurement methods, and regulatory mechanisms on condensate stability. Based on the Flory-Huggins model, it reveals the driving role of interfacial tension in condensate formation, coarsening, multiphase assembly, and interactions with cellular structures. Various in vitro and in situ measurement techniques, including optical tweezers-induced fusion, micropipette aspiration, and condensate shape analysis, are reviewed, along with comparisons of interfacial properties between biomolecular condensates and traditional oil-water systems. Additionally, recent advances in modulating interfacial tension to enhance condensate stability using intrinsically disordered protein as Pickering stabilizers and amphiphilic block copolymers are discussed. These studies not only deepen the understanding of the physicochemical mechanisms underlying cellular compartmentalization but also provide potential new strategies for treating diseases associated with aberrant phase separation, such as neurodegenerative disorders and cancers.

**Key words:** biomolecular condensate; interfacial tension; liquid-liquid phase separation

## 0 引言

细胞内环境是一个高度复杂且动态变化的分子体系,细胞功能的实现依赖生物分子精密的时空组织。这种组织依赖细胞内环境的区室化,确保不同的生化反应在特定的微环境中高效有序地进行。传统观点认

收稿日期:2025-08-09;网络出版时间:2025-10-16 16:07:54

基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFA0915300);国家自然科学基金资助项目(22025207,22232006,22402204);中国科学院国际伙伴计划项目(039GJHZ2023064GC)

第一作者:李广乐(1990—),男,研究员,博士,研究方向为生物分子凝聚体。E-mail: liguangle@ipe.ac.cn

\*通信作者:闫学海(1979—),男,研究员,博士,研究方向为生物分子自组装。E-mail: yanxh@ipe.ac.cn

为,细胞的区室化主要由线粒体、内质网和高尔基体等具有脂质膜结构的细胞器完成。但近些年研究发现,一类新型的无膜细胞器——生物分子凝聚体(biomolecular condensate)同样在细胞功能调控中发挥着关键作用<sup>[1-5]</sup>。这类结构(如核仁、Cajal体和应激颗粒等)由蛋白质和核酸等生物大分子通过液-液相分离自发形成,其核心机制依赖具有内在无序区的蛋白质或多价核酸分子间的相互作用<sup>[6-9]</sup>。这种独特的组装方式使细胞能够在局部形成高浓度的生物分子微环境,从而高效调控信号传导、应激响应以及遗传物质的空间组织等重要细胞活动<sup>[1,10]</sup>。

尽管已发现众多能够发生液-液相分离的生物分子,但对凝聚体物理化学性质(特别是界面张力)的研究仍处于起步阶段<sup>[11-12]</sup>。界面张力作为定义液体表面行为的关键物理化学参数,在材料科学和软物质领域已有深入研究<sup>[13]</sup>。其作用机制在多相液体拓扑结构构建、软物质几何形态调控以及分子自组装中已被系统阐明<sup>[14-16]</sup>。然而在生命科学领域,界面张力的生物学意义直到近年才被逐步揭示<sup>[11,17]</sup>。现有证据表明,界面张力参与调控细胞内生物分子凝聚体的结构和功能:在结构层面,界面张力决定凝聚体的形成与稳定,并介导凝聚体与细胞膜等结构的界面相互作用;在功能层面,界面张力则直接影响多种关键细胞活动<sup>[11,17-21]</sup>。例如,泛素结合蛋白 p62 形成的凝聚体在界面张力超过临界值( $10^{-3} \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ )时会抑制自噬体形成,导致自噬功能缺陷进而引发疾病;而 TPX2 凝聚体通过界面张力调控微管成核进而影响细胞分裂<sup>[18,20]</sup>。此外,界面张力还影响核仁组装、应激颗粒形成以及 DNA 损伤修复等过程<sup>[17,22-23]</sup>。

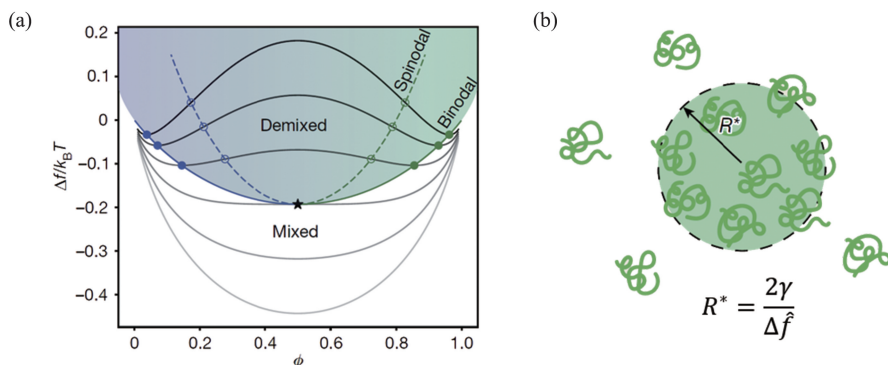
生物分子凝聚体界面张力的研究具有重要的科学意义和应用价值。在基础研究方面,对它的研究有助于理解细胞内生物分子时空组织的物理化学机制,特别是相分离热力学对细胞生命活动的影响<sup>[7]</sup>。在医学研究领域,大量证据表明界面张力异常与多种疾病密切相关,包括神经退行性疾病和恶性肿瘤等<sup>[8]</sup>。例如, TDP-43 蛋白凝聚体界面张力异常导致毒性聚集体的形成;肿瘤细胞内某些信号通路的失调也可能与凝聚体界面张力的改变有关<sup>[24-25]</sup>。因此,深入研究生物分子凝聚体界面张力的分子机制、开发高精度测量技术,不仅能够深化对凝聚体物理化学基础的认识,还可能为相关疾病的治疗提供新思路。本文系统综述该领域的最新研究进展,重点探讨界面张力的形成机制,测量方法及其对凝聚体稳定性的调控,以期对未来研究提供理论依据和技术参考。

## 1 凝聚体界面张力的热力学基础

界面张力作为生物分子凝聚体的关键物理化学参数,其形成机制与分子间相互作用和体系热力学密切相关(图 1—2)。Flory-Huggins 模型为理解这一现象提供了系统的理论框架,基于均场理论系统地描述了聚合物-溶剂二元体系的混合自由能( $\Delta f$ )<sup>[26]</sup>:

$$\frac{\Delta f}{k_B T} = \frac{\phi}{P} \log \phi + (1-\phi) \log (1-\phi) + \chi \phi (1-\phi), \quad (1)$$

其中, $\phi$  为聚合物的体积分数, $P$  为聚合度, $\chi$  为分子间相互作用参数, $k_B$  为玻尔兹曼常数, $T$  为绝对温度。在理想情况下,组分间的完全混合可以实现构型熵的最大化,但实际情况要复杂的多。Flory-Huggins 模型对这一理想情况进行了两点修正:一方面考虑了聚合物分子链长度对构型熵的限制效应,即随着聚合物链长度的增加,体系的熵会相应降低;另一方面引入了 $\chi$  参数描述分子间相互作用,该参数反映了同类分子间(聚合物-聚合物、溶剂-溶剂)的相互作用相对于异类分子间(聚合物-溶剂)相互作用的偏好程度。 $\chi$  值的大小直接反映了体系发生相分离的热力学驱动力强弱,较大的 $\chi$  值通常意味着更强的相分离趋势(图 1(a))<sup>[11]</sup>。



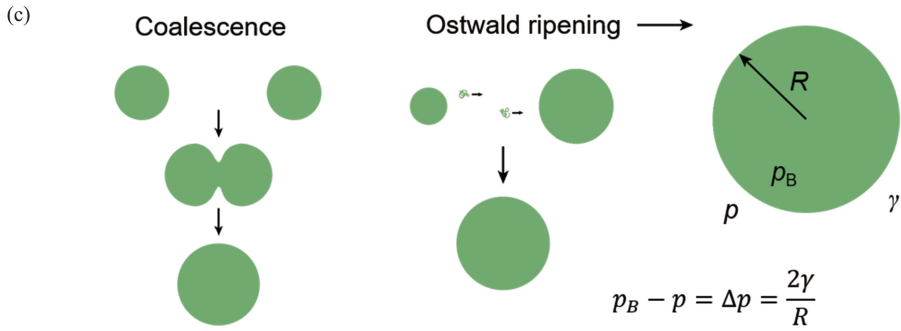


图 1 凝聚体形成的临界条件及其粗化机制:(a) Flory-Huggins 自由能曲线与相行为,当体系处于临界点(黑色星号)上方的阴影区域时,体系进入两相区,聚合物富集相(绿色)和溶剂富集相(蓝色)。(b)凝聚体形成的临界条件,凝聚体的临界尺寸  $R^*$  由凝聚相与环境相之间的自由能密度差  $\Delta\hat{f}$  和界面张力  $\gamma$  决定。(c)凝聚体的粗化机制,聚结和奥斯特瓦尔德熟化。小尺寸凝聚体因较高的毛细压力溶解,分子通过扩散向大尺寸凝聚体转移<sup>[11]</sup>

Fig.1 Critical conditions for biomolecular condensate formation and its coarsening mechanism: (a) Flory-Huggins free energy curve and phase behavior, when the system is in the shaded region above the critical point (black asterisk), it enters the two-phase region: polymer-rich phase (green) and solvent-rich phase (blue). (b) Critical conditions for condensate formation, the critical size of condensate ( $R^*$ ) is determined by the free energy density difference ( $\Delta\hat{f}$ ) and the interfacial tension ( $\gamma$ ) between the condensed phase and the ambient phase. (c) Coarsening mechanisms of condensates, coalescence and Ostwald ripening. Due to higher capillary pressure, small-sized condensates dissolve and molecules diffuse toward larger condensates<sup>[11]</sup>

在液-液相分离过程中,界面张力发挥着关键作用,直接影响凝聚体的形成<sup>[27-28]</sup>。根据经典成核理论,形成稳定凝聚体需要克服由界面张力主导的能量势垒,其临界尺寸为  $R^* = 2\gamma/\Delta\hat{f}$ (图 1(b)),其中  $\Delta\hat{f}$  表示两相自由能密度差<sup>[11]</sup>。超分辨显微技术的研究结果证实,蛋白质聚集初期确实存在符合理论预测的临界团簇尺寸,而且成核速率与体系的过饱和度以及成核位点的分子特性密切相关<sup>[27]</sup>。从分子层面看,界面张力的产生源于两相界面处分子相互作用的能量损失(图 2(a))。凝聚体内部的分子平均与  $n$  个相邻分子相互作用,其内聚能为  $u = n\epsilon/2$  ( $\epsilon$  为分子作用能)<sup>[11]</sup>。然而,界面处的分子由于缺失一半的相互作用,会产生  $\Delta u = n\epsilon/4$  的能量缺损。本质上,界面张力可以理解为形成单位界面面积所带来的能量损失。对于特征尺寸为  $a$  的分子体系,每个分子占据的有效面积为  $a^2$ ,因此界面张力可表示为<sup>[29]</sup>

$$\gamma \approx \frac{\Delta u}{a^2} \approx \frac{n\epsilon}{4a^2}, \quad (2)$$

界面张力与分子作用能成正比,而与分子尺寸的平方成反比。在 Flory-Huggins 理论中,二元相分离体系的界面张力可近似表达为<sup>[30]</sup>

$$\gamma \approx \frac{k_B T \chi}{a^2}, \quad (3)$$

从力学角度看,界面张力表现为作用于界面单位长度上的力。这种张力会影响凝聚体与周围环境之间的应力分布状态。对于半径为  $R$  的静态球形凝聚体,界面张力会导致其内部压力( $p_B$ )高于周围环境压力( $p$ ),二者之间的压力差可由杨-拉普拉斯(Young-Laplace)方程描述:

$$p_B - p = \Delta p = \frac{2\gamma}{R}, \quad (4)$$

该公式表明,凝聚体曲率半径越小,其内部毛细压力越大。在界面张力驱动下,凝聚体趋向形成数量更少、体积更大的凝聚体从而降低体系的界面自由能。这一粗化过程主要通过两种机制实现:聚结和奥斯特瓦尔德熟化(图 1(c))<sup>[11]</sup>。聚结指两个凝聚体接触后融合形成单个凝聚体的过程,聚结速度由  $\gamma/\mu$  决定,其中  $\mu$  为凝聚体黏度<sup>[17,31]</sup>。奥斯特瓦尔德熟化则是由于小尺寸凝聚体具有更高的毛细压力而溶解,分子通过扩散转移至大尺寸凝聚体的过程<sup>[32]</sup>。值得注意的是,凝聚体的聚结过程还受到环境介质的影响,当环境介质的黏度  $\mu_{env}$  高于凝聚体时,聚结速度将由  $\gamma/\mu_{env}$  决定<sup>[33]</sup>。此外,如果环境刚度存在空间异质性,凝聚体可能会在较高刚度区域溶解,并在较低刚度区域重新形成<sup>[34]</sup>。这种弹性熟化效应与奥斯特瓦尔德熟化协同作用,当刚度梯度与界面张力相当时,可以加速熟化过程。

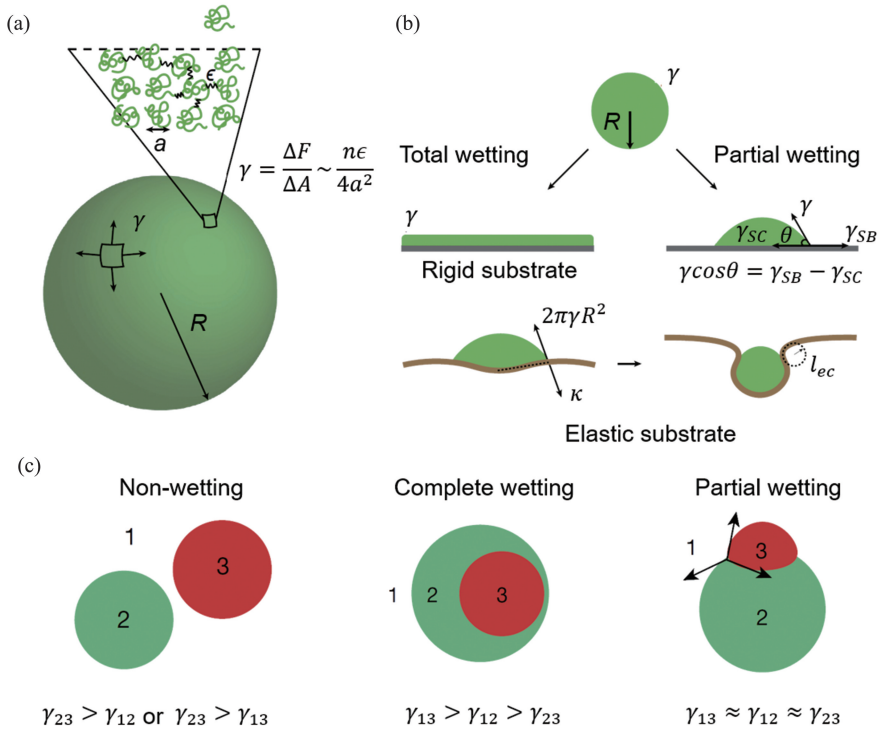


图2 凝聚体界面张力的微观机制及凝聚体与不同基底的界面相互作用:(a)微观层面,界面张力表现为分子脱离体相进入界面的能量损耗;宏观层面,界面张力表现为界面单位长度上的张力。(b)凝聚体润湿固体表面的力学平衡。刚性基底呈现接触角  $\theta$  决定的润湿状态;弹性基底的形变由毛细力矩  $2\pi\gamma R^2$  和膜弯曲刚度  $\kappa$  共同决定。(c)凝聚体之间界面张力差异引起多相凝聚体的自组织,并列(左)、核壳(中)和部分浸润(右)的组装结构<sup>[11]</sup>

Fig.2 Microscopic mechanism of condensate interfacial tension and interfacial interactions between condensates and different substrates: (a) at the microscopic level, interfacial tension represents the energy cost for molecules to detach from the bulk phase and enter the interface; at the macroscopic level, interfacial tension manifests as the tension per unit length of the interface. (b) Mechanical equilibrium of condensate wetting on solid surfaces. Rigid substrates exhibit wetting states determined by the contact angle ( $\theta$ ); the deformation of an elastic substrate is determined by the capillary torque ( $2\pi\gamma R^2$ ) and the membrane bending stiffness ( $\kappa$ ). (c) Self-organization of multiphase condensates induced by differences in interfacial tension between condensates, side-by-side (left), core-shell (middle), and partial wetting (right) assembly structures<sup>[11]</sup>

凝聚体与刚性固体基底的界面相互作用主要由3个关键的界面张力参数决定:凝聚体与环境间的界面张力( $\gamma$ )、凝聚体与基底间的界面张力( $\gamma_{SC}$ )、以及基底与环境间的界面张力( $\gamma_{SB}$ )。根据经典的杨氏润湿理论,当 $\gamma + \gamma_{SC} < \gamma_{SB}$ 时,凝聚体将自发地完全铺展在基底表面形成完全润湿状态;反之则形成具有特征接触角 $\theta$  ( $0 < \theta < 180^\circ$ )的球冠状液滴,接触角由三相接触处的力学平衡决定(图2(b))<sup>[11]</sup>。当曲率半径为 $R$ 的凝聚体与细胞膜等弹性生物膜相互作用时,界面张力产生的毛细力矩( $2\pi\gamma R^2$ )会与生物膜固有的弯曲刚度( $\kappa$ )产生的弹性恢复力达到动态平衡,形成特征尺寸为 $l_{ec} = \sqrt{\kappa/\gamma}$ 的相互作用区<sup>[11,35]</sup>。在更复杂的多相系统中,界面张力的调控作用表现得更为显著。这一现象在非生物系统中已有充分认识,通过简单的有机溶剂混合实验即可观察到由界面张力差异引发的结构化液滴组装过程<sup>[36]</sup>。现有研究表明,核仁、应激颗粒和核斑等多种生物分子凝聚体都呈现出明确的多相结构特征<sup>[17,37-38]</sup>。这类系统通常包含一个环境相和两个甚至多个具有不同物理化学性质的凝聚相,最终结构状态由三相之间的界面张力( $\gamma_{12}$ 、 $\gamma_{13}$ 和 $\gamma_{23}$ ,1表示环境相,2和3表示凝聚相)共同决定<sup>[8,11]</sup>。根据界面张力的相对大小关系可以形成3种典型的稳态构型(图2(c)):当 $\gamma_{23} > \gamma_{12}$ 或 $\gamma_{23} > \gamma_{13}$ 时,凝聚相保持完全分离的并列构型(非润湿);当 $\gamma_{13} > \gamma_{12} > \gamma_{23}$ 时,凝聚相形成核壳构型(完全润湿);当 $\gamma_{13} \approx \gamma_{12} \approx \gamma_{23}$ 时,则形成部分浸润构型。以核仁为例,其典型的核壳结构就是由富含磷酸蛋白和纤维蛋白的两个不相溶液相通过界面张力调控自发组装形成,这种结构在维持相区稳定的同时,仍允许组分分子保持动态交换能力<sup>[17]</sup>。类似的相分离调控机制也存在于其他生物分子凝聚体中,例如核斑通过界面张力调控形成外围转录区和核心RNA处理区的功能区室化结构,这种空间组织对执行复杂的基因表达调控功能至关重要<sup>[37]</sup>。尽管Flory-Huggins模型及相关理论框架为理解生物分子凝聚体界面张力的起源和作用提供

了热力学基础,然而,界面张力的精确测量对于桥接理论模型与生物系统现实至关重要。测量技术的开发不仅能够量化凝聚体的界面张力,还可以检验理论模型的预测能力,例如界面张力与分子间相互作用及体系组成的相关性,并揭示界面张力在复杂细胞环境中对凝聚体结构和功能的调控机制。

## 2 生物分子凝聚体界面张力的测量

界面张力作为生物分子凝聚体的重要物理化学参数,其精确测量对于理解凝聚体的形成机制、稳定性和功能调控具有重要意义。近年来,随着生物物理表征技术的进步,多种技术被开发用于凝聚体界面张力的定量分析<sup>[39]</sup>。光镊诱导凝聚体融合技术(图 3(a)–(c))凭借其优异的时空分辨率和操控精度,成为表征生物分子凝聚体界面张力的重要手段<sup>[40–42]</sup>。如图 3(a)所示,该技术利用光镊精确控制两个凝聚体的融合过程,通过实时监测融合过程中光阱激光信号的弛豫行为,提取特征弛豫时间  $\tau$ (图 3(b)–(c))。弛豫时间与凝聚体黏度和界面张力之间存在定量关系<sup>[42]</sup>:

$$\tau/l = \frac{\eta}{\gamma}, \quad (5)$$

其中  $l$  为融合液滴的平均直径。需要说明的是,该方法测得的是毛细速度倒数  $(\eta/\gamma)$ , 要获得黏度或界面张力的绝对值,需要结合其他测量技术进行综合分析。在黏度测量方面,目前主要采用视频粒子跟踪微流变技术和光镊被动微流变技术(pMOT)两种方法。视频粒子跟踪微流变技术通过追踪表面羧基修饰的聚苯乙烯微珠在凝聚体中的布朗运动轨迹,计算其平均均方位移,再基于 Stokes–Einstein 关系推导出凝聚体的黏度<sup>[43–44]</sup>。而 pMOT 技术(图 3(d))采用  $1 \mu\text{m}$  聚苯乙烯微珠作为探针,通过高精度监测其在光阱中的位置波动(图 3(e)),计算凝聚体的复模量<sup>[41,45–46]</sup>:

$$G^*(\omega) = \frac{\kappa}{6\pi a} \left( \frac{i\omega \hat{A}(\omega)}{1 - i\omega \hat{A}(\omega)} \right) = G'(\omega) + iG''(\omega), \quad (6)$$

其中,  $a$  为微珠半径,  $\kappa$  为光阱刚度,  $\hat{A}(\omega)$  为归一化位置自相关函数的傅里叶变换,  $G'(\omega)$  和  $G''(\omega)$  分别表示凝聚体的弹性(储能)模量和黏性(损耗)模量。肽作为蛋白质的简化模型,也能够通过液–液相分离自发形成凝聚体,为研究蛋白质凝聚体的物理化学性质提供理想的实验模板<sup>[47–49]</sup>。肽凝聚体的形成主要依赖分子间相互作用(如静电相互作用、氢键、 $\pi$ - $\pi$  堆积和疏水效应等)驱动液–液相分离过程<sup>[49]</sup>。肽凝聚体的相转变受序列组成、浓度和环境因素(如 pH、温度)调控,例如从液态向凝胶态或固态的转变,不仅可以模拟细胞中蛋白质凝聚体的异常聚集,还可以用来调控凝聚体的稳定性和粗化速率<sup>[32,50–52]</sup>。如图 3(f)所示,赖氨酸–甘氨酸重复序列多肽 [KGKGG]<sub>5</sub> 和均聚 RNA rU40 形成的凝聚体在  $1 \sim 100 \text{ Hz}$  频率范围内,黏性模量 ( $G''$ ) 始终高于弹性模量 ( $G'$ ),表现出典型的黏性流体特征。通过黏性模量与频率的斜率关系 ( $\eta = G''/\omega$ ) 计算得到其黏度为  $(0.26 \pm 0.06) \text{ Pa} \cdot \text{s}$ <sup>[41]</sup>。

微管吸吮(MPA)及其衍生技术微管吸吮–膜片钳联用(MAPAC)构成了另一类重要的界面张力测量平台<sup>[40,53]</sup>。MPA 技术的原理基于流体力学与界面科学的协同,当吸入压力 ( $P_{\text{asp}}$ ) 超过临界压力 ( $P_{\gamma}$ ) 时,凝聚体被吸入微管产生形变,其吸入动力学过程可描述为<sup>[54]</sup>

$$P_{\text{asp}} = M \times \eta \times S + P_{\gamma} \quad (7)$$

其中,  $M$  为无量纲耗散因子,反映凝聚体吸入过程中的径向坍塌效应<sup>[54]</sup>;  $\eta$  为凝聚体黏度;  $S = \frac{d(L_p/R_p)}{dt}$  为剪切率;  $L_p$  和  $R_p$  分别为吸入长度和微管半径。临界压力由界面张力与系统几何参数共同决定:

$$P_{\gamma} = 2\gamma \left( H - \frac{1}{R_c} \right), \quad (8)$$

其中,  $H$  为微管中液体界面的平均曲率,  $R_c$  为凝聚体未变形区域的等效曲率半径。该方法只有在  $\Delta L_p R_p^2 / R_c^3 \ll 1$  的条件下成立,因此实际操作中通常控制  $\Delta L_p R_p^2 / R_c^3 < 0.05$  以保证  $M$  的几何无关性<sup>[40]</sup>。通过梯度改变吸入压力并测量对应的剪切率,可从线性拟合的斜率和截距中分别计算出凝聚体的黏度和界面张力。

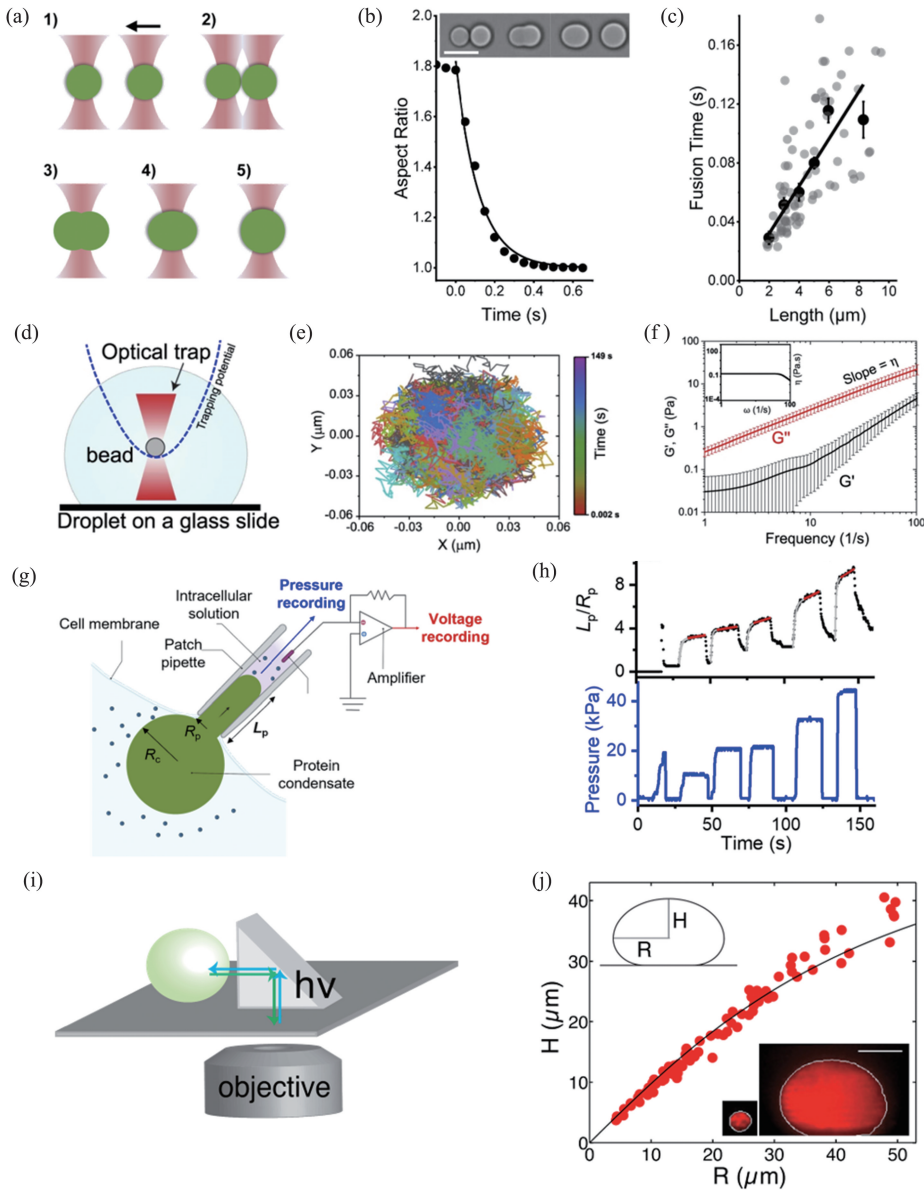


图3 生物分子凝聚体界面张力的测量方法:(a—c)光镊诱导凝聚体融合技术((a)双光镊控制凝聚体融合示意图;(b)凝聚体融合过程动态监测(插图为时间序列显微图像,标尺为 $10\ \mu\text{m}$ );(c)特征长度与融合时间的关系,反映依赖黏度和界面张力(拟合曲线斜率为两者比值)的融合动力学<sup>[40]</sup>。(d—f)光镊被动微流变技术(pMOT)((d)探针微珠在凝聚体中的光学捕获与位移监测示意图;(e)探针微珠布朗运动轨迹;(f)归一化位置自相关函数获得凝聚体弹性模量 $G'$ 和黏性模量 $G''$ )<sup>[41]</sup>。(g—h)微管吸吮-膜片钳联用(MAPAC)技术((g)MAPAC示意图;(h)特征长度随阶梯式吸入压力的动态变化)<sup>[53]</sup>。(i—j)凝聚体形状分析技术((i)直角棱镜平面成像系统示意图;(j)核仁轮廓分析,高度 $H$ 与半径 $R$ 的关系反映界面张力,插图为小尺寸(左)与大尺寸(右)核仁的轮廓对比,标尺为 $40\ \mu\text{m}$ )<sup>[17]</sup>

Fig.3 Methods for measuring interfacial tension of biomolecular condensates: (a—c) optical tweezers-induced condensate fusion technique ((a) schematic of dual optical tweezers controlling condensate fusion; (b) dynamic monitoring of the condensate fusion process (inset shows time-series microscopic images, scale bar is  $10\ \mu\text{m}$ ); (c) relationship between characteristic length and fusion time, reflecting fusion dynamics dependent on viscosity and interfacial tension (the slope of the fitted curve represents the ratio of the two))<sup>[40]</sup>. (d—f) Passive microrheology with optical tweezers (pMOT) ((d) schematic of optical trapping and displacement monitoring of probe microbeads in condensates; (e) trajectory of probe microbead Brownian motion; (f) normalized position autocorrelation function to obtain the elastic modulus ( $G'$ ) and viscous modulus ( $G''$ ) of the condensate)<sup>[41]</sup>. (g—h) Micropipette aspiration-patch clamp (MAPAC) technique ((g) schematic of MAPAC; (h) dynamic changes of characteristic length with stepwise aspiration pressure)<sup>[53]</sup>. (i—j) Condensate shape analysis technique ((i) schematic of right-angle prism planar imaging system; (j) nucleolus contour analysis; the relationship between height ( $H$ ) and radius ( $R$ ) reflects interfacial tension, inset shows contour comparison of small-sized (left) and large-sized (right) nucleoli, scale bar is  $40\ \mu\text{m}$ )<sup>[17]</sup>

量纲分析表明,MPA 技术实现精确测量的必要条件是液体黏度大于界面张力的 2%(即  $\eta > 0.02\gamma$ ),这一条件限制了 MPA 在油水乳液界面张力和黏度测量中的应用(图 4)<sup>[40]</sup>。与油水乳液不同的是,生物分子凝聚体兼具高黏度与低界面张力,成为 MPA 定量分析的理想对象。以 LAF-1 蛋白中富含甘氨酸-精氨酸的

RGG 肽段形成的凝聚体为例,MPA 测得其界面张力为  $(0.159 \pm 0.010)$  mN/m,这一数值仅为矿物油的1/300,而黏度  $(1.62 \pm 0.18)$  Pa·s 却高出矿物油 200 倍以上。这种差异源于生物大分子的尺寸以及丰富的极性基团易与水分子形成氢键网络。相比之下,油类分子的强疏水性导致界面张力较高,但分子间相互作用较弱,黏度较低<sup>[55]</sup>。为实现在活细胞中原位测量生物分子凝聚体的界面张力,Wang 等<sup>[53]</sup>开发了整合膜片钳电生理记录与微管吸吮技术的 MAPAC 系统。如图 3(g)所示,该技术利用直径约 1  $\mu\text{m}$  的膜片钳微管与细胞膜形成高阻封接,通过施加阶梯式负压( $P_{\text{asp}}$ )将目标凝聚体吸入微管,实时记录凝聚体的形变响应( $L_p/R_p$ ) (图 3(h))。MAPAC 的数据分析基于三元素黏弹性模型,该模型包含两个动力学组分:(1)控制长期流变行为的黏性液体组分(黏度  $\eta_1$ );(2)决定瞬态响应的黏弹性固体组分(弹性模量  $E$  和黏度  $\eta_2$ )<sup>[56]</sup>。在恒定压力下,归一化形变参数  $L_p/R_p$  随时间的变化:

$$L_p/R_p = (L_p/R_p)_0 + A(1 - e^{-(t-t_0)/\tau}) + B(t-t_0), \quad (9)$$

其中,  $(L_p/R_p)_0$  为压力加载前的初始形变参数,拟合参数  $A = P/E$ 、 $B = P/\eta_1$ 、 $\tau = \eta_2/E$ ,其中  $P = P_{\text{asp}} - P_\gamma$ ,  $P_\gamma = 2\gamma(1/R_p - 1/R_c)$  为凝聚体流动需克服的毛细压力。通过系统改变  $P_{\text{asp}}$  并测量形变参数 ( $L_p/R_p$ ),可从  $P_{\text{asp}}-B$  和  $P_{\text{asp}}-A$  的斜率分别得到  $\eta_1$  和  $E$ ,截距则给出  $P_\gamma$ ,进而计算界面张力<sup>[54,56]</sup>。Wang 等<sup>[53]</sup>利用 MAPAC 技术原位测量了突触蛋白/ $\alpha$ -突触核蛋白凝聚体的界面张力为  $(240 \pm 220)$  pN/ $\mu\text{m}$ 。黏弹性测试结果表明,该体系具有跨越 4 个数量级的动态响应范围(黏度  $10^2 \sim 10^6$  Pa·s),表现出从液态到类固态的连续相变特征。凝聚体的黏弹性与  $\alpha$ -突触核蛋白的浓度相关,当浓度为 9  $\mu\text{mol/L}$  时,可使生物分子凝聚体的黏度提高 50 倍。界面张力也受多种因素调控,其中突触小泡降低界面张力,而聚乙二醇(PEG)则增加界面张力。MAPAC 突破了传统方法对分子扩散系数的依赖性,实现了细胞内生物分子凝聚体界面张力和黏度的原位测量。然而当凝聚体界面张力极低时(毛细压力约 1 kPa,而吸吮需要 10~50 kPa),该技术的测量精度受到影响。未来研究可以通过开发高精度压力控制系统或引入光学反馈校准,进一步提高其在低界面张力条件下的测量精度和灵敏度。

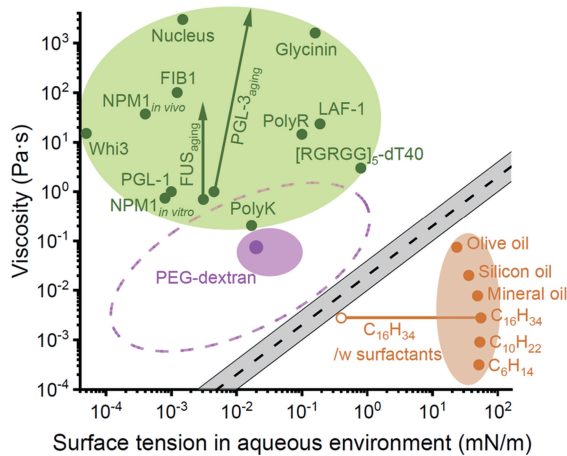


图 4 生物分子凝聚体与常见油相的黏度和界面张力比较:生物分子凝聚体的黏度和界面张力用绿色标示(箭头表示随时间变化的特性),而水中油滴的黏度和界面张力用橙色标示;灰色带状区域表示适合微管吸吮(MPA)技术测量的参数范围边界( $\eta = 0.02\gamma$  用黑色虚线表示,灰色区域对应  $\eta = 0.01\gamma$  至  $\eta = 0.04\gamma$ )<sup>[40]</sup>

Fig.4 Comparison of viscosity and interfacial tension between biomolecular condensates and common oil phases: the viscosity and interfacial tension of biomolecular condensates are indicated in green (arrows denote time-varying properties), while those of oil droplets in water are indicated in orange; the gray banded region indicates the parameter range boundaries suitable for measurement by micropipette aspiration (MPA) technique ( $\eta = 0.02\gamma$  is represented by a black dashed line, and the gray area corresponds to  $\eta = 0.01\gamma$  to  $\eta = 0.04\gamma$ )<sup>[40]</sup>

Feric 等<sup>[17]</sup>建立了基于直角棱镜成像的凝聚体形状分析方法,实现了无膜细胞器界面张力的测量(图 3(i)–(j))。以非洲爪蟾卵母细胞核仁作为模型,通过调控核内肌动蛋白网络,诱导多个核仁亚区室(1~10  $\mu\text{m}$ )融合形成单个凝聚体。在重力作用下,凝聚体发生扁平化形变,其稳态形状由界面张力和重力共同决定。通过直角棱镜成像获得凝聚体 XZ 平面侧视图,测量其高度( $H$ )和半径( $R$ )等参数(图 3(j)),结合经验公式可以获得凝聚体的界面张力<sup>[57]</sup>:

$$\gamma = \frac{\Delta\rho g H^2}{4.308(1-H/R)} \quad (10)$$

其中  $\Delta\rho$  为凝聚体与核质的密度差, $g$  为重力加速度。该方法首次测得核仁磷酸蛋白 NPM1 凝聚体的界面张力为  $(4 \pm 1) \times 10^{-7}$  N/m,远低于油-水界面张力(图 4)<sup>[40,58]</sup>。针对核仁纤维蛋白(FIB1)凝聚体因尺寸限制

无法直接测量的问题,他们利用凝聚体在不同基底上的润湿行为分析其界面张力:在疏水表面上,FIB1 凝聚体(接触角  $(70 \pm 10)^\circ$ )较 NPM1 凝聚体( $(130 \pm 10)^\circ$ )表现出更强的润湿性,该趋势在亲水表面上相反,进一步结合 Flory-Huggins 聚合物溶液理论的计算验证,首次建立了核仁亚区室界面张力的定量关系: $\gamma_{\text{FIB1}} > \gamma_{\text{NPM1}} > \gamma_{\text{FIB1-NPM1}}$ <sup>[17]</sup>。这种界面张力梯度驱动了核仁多层结构的自发组装,高界面张力的 FIB1 凝聚体被低界面张力的 NPM1 凝聚体包裹形成层级结构<sup>[59-60]</sup>。特别地,亚区室间的界面张力  $\gamma_{\text{FIB1-NPM1}}$  必须维持在特定范围内才能确保结构的稳定性<sup>[8,11]</sup>。这些发现不仅发展了生物分子凝聚体界面张力表征方法学,更揭示了界面张力调控无膜细胞器组装的物理化学原理,为相分离异常相关疾病的机制研究提供了重要的理论基础。

### 3 生物分子凝聚体的界面稳定性调控

不用于具有磷脂双层膜结构的细胞器,生物分子凝聚体由于缺乏物理屏障容易快速聚结融合,稳定性也极易受到环境因素(如 pH、温度和离子强度等)的影响<sup>[61-63]</sup>,见图 5。

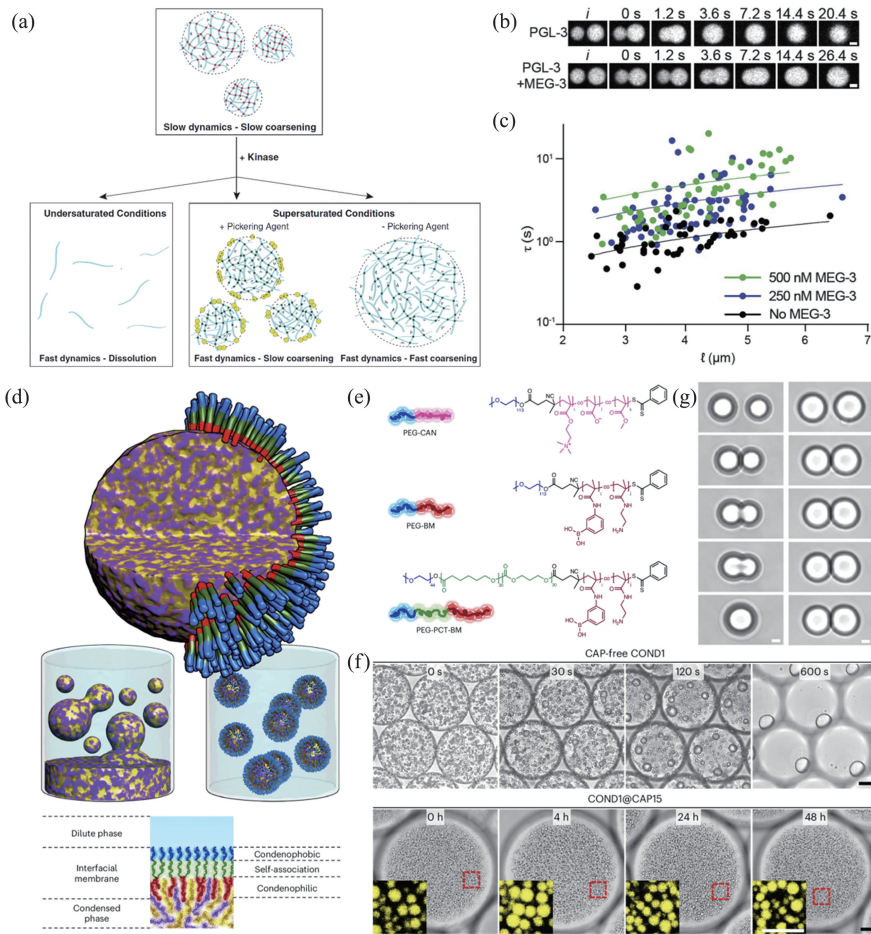


图 5 生物分子凝聚体的界面稳定性调控:(a)内在无序蛋白 MEG-3 作为 Pickering 稳定剂(黄色)维持 P 颗粒中 PGL-3 蛋白凝聚体的稳定<sup>[64]</sup>;(b)PGL-3 蛋白凝聚体在有/无 MEG-3 蛋白条件下的融合过程对比,标尺为  $5 \mu\text{m}$ <sup>[64]</sup>;(c)PGL-3 蛋白凝聚体在不同浓度 MEG-3 蛋白条件下的融合动力学比较,直线斜率代表毛细速度倒数  $(\eta/\gamma)$ <sup>[64]</sup>;(d)两性亲嵌段共聚物稳定凝聚体示意图<sup>[65]</sup>;(e)两性亲嵌段共聚物的分子结构<sup>[65]</sup>;(f)DTAB/PTS 凝聚体在有/无两性亲嵌段共聚物条件下的稳定性对比,标尺分别为  $20 \mu\text{m}$ (上图)和  $10 \mu\text{m}$ (下图)<sup>[65]</sup>;(g)光镊诱导的  $\epsilon$ -PL/ $\gamma$ -PGA 凝聚体在有/无两性亲嵌段共聚物条件下的碰撞融合对比,标尺为  $2 \mu\text{m}$ <sup>[65]</sup>

Fig. 5 Regulation of interfacial stability of biomolecular condensates; (a) intrinsically disordered protein MEG-3 acts as a Pickering stabilizer (yellow) to maintain the stability of PGL-3 protein condensates within P granules<sup>[64]</sup>; (b) comparison of the fusion process of PGL-3 protein condensates with and without MEG-3 protein, scale bar is  $5 \mu\text{m}$ <sup>[64]</sup>; (c) comparison of fusion dynamics of PGL-3 protein condensates under different concentrations of MEG-3 protein. The slope of the straight line represents the reciprocal of capillary velocity  $(\eta/\gamma)$ <sup>[64]</sup>; (d) schematic of amphiphilic block copolymers stabilizing condensates<sup>[65]</sup>; (e) molecular structures of the amphiphilic block copolymers<sup>[65]</sup>; (f) stability comparison of DTAB/PTS condensates with and without amphiphilic block copolymers, scale bars are  $20 \mu\text{m}$  (upper) and  $10 \mu\text{m}$  (lower), respectively<sup>[65]</sup>; (g) comparison of optical tweezers-induced collision and fusion of  $\epsilon$ -PL/ $\gamma$ -PGA condensates with and without amphiphilic block copolymers, scale bar is  $2 \mu\text{m}$ <sup>[65]</sup>

图 5(a)–(c)展示了细胞内通过蛋白质介导的界面调控提高凝聚体的稳定性<sup>[64]</sup>。如图 5(a)所示,内在无序蛋白 MEG-3 作为 Pickering 稳定剂吸附到 P 颗粒中由 PGL-3 蛋白形成的凝聚体表面,降低凝聚体界面张力进而抑制粗化。体外实验直接验证了这一物理化学机制:随着 MEG-3 浓度从 0 增至 500 nmol/L,体系的弛豫时间与特征长度比值( $\tau/\ell$ )从 0.25 s/ $\mu\text{m}$  提高至 1.2 s/ $\mu\text{m}$ ,界面张力从 19.4  $\mu\text{N}/\text{m}$  降低至 4.7  $\mu\text{N}/\text{m}$ (图 5(c))。500 nmol/L MEG-3 可明显延缓 PGL-3 凝聚体的融合过程(图 5(b)),说明界面张力的降低对凝聚体粗化具有抑制作用。

表面膜化作为一种有效的稳定策略,通过在凝聚体表面构建人工膜层显著提高其稳定性<sup>[65-70]</sup>。图 5(d)–(g)展示了利用两亲性嵌段共聚物调控凝聚体的稳定性。未经处理的 DTAB/PTS 凝聚体由于界面开放,在 10 min 内融合形成更大尺寸的凝聚体(图 5(f))。相比之下,两亲性嵌段共聚物修饰的 DTAB/PTS 凝聚体在 48 h 内保持稳定的尺寸分布和数量密度,未发生明显融合(图 5(f))。这种稳定效应源于两亲性嵌段共聚物在两相界面形成的三嵌段结构(图 5(d)、(e)): (1) 疏凝聚相嵌段(如 PEG),提供空间位阻,防止液滴接近;(2) 亲凝聚相嵌段(如 CAN 或 BM),通过多价相互作用实现界面锚定;(3) 自缔合嵌段(如 PCT),促进界面膜的形成,增加界面稳定性。光镊诱导凝聚体融合实验进一步验证了两亲性嵌段共聚物的稳定效果(图 5(g))。在强制碰撞条件下,未处理的  $\epsilon$ -PL/ $\gamma$ -PGA 凝聚体立即发生融合,而嵌段共聚物修饰的  $\epsilon$ -PL/ $\gamma$ -PGA 凝聚体即使发生形变仍能够保持结构完整。这表明两亲性嵌段共聚物膜层作为有效的物理屏障,能够抵抗布朗运动和机械应力诱导的凝聚体融合。嵌段共聚物的分子设计充分考虑了凝聚体的界面特性(厚度约 15 nm,界面张力 $<1$  mN/m),使其在小分子、聚合物和生物分子凝聚体中均表现出良好的适用性。

## 4 结论

生物分子凝聚体界面张力作为衡量其物理化学性质的核心参数之一,在细胞内区室化、功能调控及疾病发生中发挥着关键作用。本文通过系统综述,揭示了界面张力的热力学基础,包括 Flory–Huggins 模型描述的分相驱动力、成核理论主导的能量势垒以及聚结和奥斯特瓦尔德熟化等粗化机制。同时,详细阐述了光镊诱导融合、微管吸吮–膜片钳联用和形状分析等多种先进测量技术,这些方法实现了从体外到细胞内原位的精确测量,并突出了生物分子凝聚体的低界面张力与高黏度的独特物理化学性质。此外,探讨了通过内在无序蛋白如 MEG-3 作为 Pickering 稳定剂和两亲性嵌段共聚物构建人工膜层调控界面稳定性的有效途径。该领域的研究不仅深化了对细胞内生物分子时空组织的物理化学理解,推动了相分离生物学的发展,也为神经退行性疾病和肿瘤等相分离相关疾病的治疗提供了新思路。目前,生物分子凝聚体界面张力的研究仍面临挑战,如复杂细胞环境中界面张力的动态测量和多尺度模拟的整合,未来应进一步开发高精度原位表征技术,解析不同组分化学计量如何精确调控界面张力、环境因素如何动态影响多相结构的稳定性,以及界面张力异常与疾病发生的关联机制等关键科学问题,这些研究将为我们深入理解细胞区室化的物理化学原理和生物学意义提供新的视角。

### 参考文献:

- [1] BANANI S F, LEE H O, HYMAN A A, et al. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2017, 18(5):285-298.
- [2] LYON A S, PEEPLES W B, ROSEN M K. A framework for understanding the functions of biomolecular condensates across scales[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 22(3):215-235.
- [3] VISSER B S, LIPINSKI W P, SPRUIJT E. The role of biomolecular condensates in protein aggregation[J]. Nature Reviews Chemistry, 2024, 8(9):686-700.
- [4] VILLEGAS J A, HEIDENREICH M, LEVY E D. Molecular and environmental determinants of biomolecular condensate formation[J]. Nature Chemical Biology, 2022, 18(12):1319-1329.
- [5] GAO Y F, LI X, LI P L, et al. A brief guideline for studies of phase-separated biomolecular condensates[J]. Nature Chemical Biology, 2022, 18(12):1307-1318.

- [6] HYMAN A A, WEBER C A, JÜLICHER F. Liquid-liquid phase separation in biology[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2014, 30:39-58.
- [7] 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.
- [8] SHIN Y, BRANGWYNNE C P. Liquid phase condensation in cell physiology and disease[J]. *Science*, 2017, 357(6357): eaaf4382.
- [9] ABYZOV A, BLACKLEDGE M, ZWECKSTETTER M. Conformational dynamics of intrinsically disordered proteins regulate biomolecular condensate chemistry[J]. *Chemical Reviews*, 2022, 122(6):6719-6748.
- [10] ALBERTI S, HYMAN A A. Biomolecular condensates at the nexus of cellular stress, protein aggregation disease and ageing[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(3):196-213.
- [11] GOUVEIA B, KIM Y, SHAEVITZ J W, et al. Capillary forces generated by biomolecular condensates[J]. *Nature*, 2022, 609(7926):255-264.
- [12] ZHOU H X, KOTA D, QIN S B, et al. Fundamental aspects of phase-separated biomolecular condensates[J]. *Chemical Reviews*, 2024, 124(13):8550-8595.
- [13] SHI S W, RUSSELL T P. Nanoparticle assembly at liquid-liquid interfaces: from the nanoscale to mesoscale[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(44):1800714.
- [14] CUI M M, EMRICK T, RUSSELL T P. Stabilizing liquid drops in nonequilibrium shapes by the interfacial jamming of nanoparticles[J]. *Science*, 2013, 342(6157):460-463.
- [15] LIU X B, KENT N, CEBALLOS A, et al. Reconfigurable ferromagnetic liquid droplets[J]. *Science*, 2019, 365(6450): 264-267.
- [16] LI G L, ZUO Y Y. Molecular and colloidal self-assembly at the oil-water interface[J]. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2022, 62:101639.
- [17] FERIC M, VAIDYA N, HARMON T S, et al. Coexisting liquid phases underlie nucleolar subcompartments[J]. *Cell*, 2016, 165(7):1686-1697.
- [18] AGUDO-CANALEJO J, SCHULTZ S W, CHINO H, et al. Wetting regulates autophagy of phase-separated compartments and the cytosol[J]. *Nature*, 2021, 591(7848):142-146.
- [19] HERNÁNDEZ-VEGA A, BRAUN M, SCHARREL L, et al. Local nucleation of microtubule bundles through tubulin concentration into a condensed tau phase[J]. *Cell Reports*, 2017, 20(10):2304-2312.
- [20] SETRU S U, GOUVEIA B, ALFARO-ACO R, et al. A hydrodynamic instability drives protein droplet formation on microtubules to nucleate branches[J]. *Nature Physics*, 2021, 17(4):493-498.
- [21] KUSUMAATMAJA H, MAY A I, FEENEY M, et al. Wetting of phase-separated droplets on plant vacuole membranes leads to a competition between tonoplast budding and nanotube formation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(36):e2024109118.
- [22] WHEELER J R, MATHENY T, JAIN S, et al. Distinct stages in stress granule assembly and disassembly[J]. *eLife*, 2016, 5:e18413.
- [23] KILIC S, LEZAJA A, GATTI M, et al. Phase separation of 53BP1 determines liquid-like behavior of DNA repair compartments[J]. *The EMBO Journal*, 2019, 38(16):e101379.
- [24] CONICELLA A E, ZERZE G H, MITTAL J, et al. ALS mutations disrupt phase separation mediated by  $\alpha$ -helical structure in the TDP-43 low-complexity C-terminal domain[J]. *Structure*, 2016, 24(9):1537-1549.
- [25] BOIJA A, KLEIN I A, YOUNG R A. Biomolecular condensates and cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2):174-192.
- [26] RUBINSTEIN M, COLBY R H. *Polymer physics*[M]. Cambridge:Oxford University Press, 2003.
- [27] SHIMOBAYASHI S F, RONCERAY P, SANDERS D W, et al. Nucleation landscape of biomolecular condensates[J]. *Nature*, 2021, 599(7885):503-506.
- [28] NARAYANAN A, MERIIN A, ANDREWS J O, et al. A first order phase transition mechanism underlies protein aggregation in mammalian cells[J]. *eLife*, 2019, 8:e39695.
- [29] AARTS D G A L, SCHMIDT M, LEKKERKERKER H N W. Direct visual observation of thermal capillary waves[J]. *Science*, 2004, 304(5672):847-850.
- [30] DILL K, BROMBERG S. Molecular driving forces: statistical thermodynamics in biology, chemistry, physics, and

nanoscience[M]. 2nd ed. New York: Garland Science, 2010.

- [31] ELBAUM-GARFINKLE S, KIM Y, SZCZEPANIAK K, et al. The disordered P granule protein LAF-1 drives phase separation into droplets with tunable viscosity and dynamics[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(23):7189-7194.
- [32] NAKASHIMA K K, VAN HAREN M H I, ANDRÉ A A M, et al. Active coacervate droplets are protocells that grow and resist Ostwald ripening[J]. *Nature Communications*, 2021, 12:3819.
- [33] EGGERS J, LISTER J R, STONE H A. Coalescence of liquid drops[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 1999, 401:293-310.
- [34] ROSOWSKI K A, SAI T Q, VIDAL-HENRIQUEZ E, et al. Elastic ripening and inhibition of liquid-liquid phase separation[J]. *Nature Physics*, 2020, 16(4):422-425.
- [35] MANGIAROTTI A, CHEN N N, ZHAO Z L, et al. Wetting and complex remodeling of membranes by biomolecular condensates[J]. *Nature Communications*, 2023, 14:2809.
- [36] ZARZAR L D, SRESHT V, SLETTEN E M, et al. Dynamically reconfigurable complex emulsions via tunable interfacial tensions[J]. *Nature*, 2015, 518(7540):520-524.
- [37] FEI J Y, JADALIHA M, HARMON T S, et al. Quantitative analysis of multilayer organization of proteins and RNA in nuclear speckles at super resolution[J]. *Journal of Cell Science*, 2017, 130(24):4180-4192.
- [38] KAUR T, RAJU M, ALSHAREEDAH I, et al. Sequence-encoded and composition-dependent protein-RNA interactions control multiphase condensate morphologies[J]. *Nature Communications*, 2021, 12:872.
- [39] WANG Z, LOU J Z, ZHANG H. Essence determines phenomenon: Assaying the material properties of biological condensates[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(4):101782.
- [40] WANG H, KELLEY F M, MILOVANOVIC D, et al. Surface tension and viscosity of protein condensates quantified by micropipette aspiration[J]. *Biophysical Reports*, 2021, 1(1):100011.
- [41] ALSHAREEDAH I, MOOSA M M, PHAM M, et al. Programmable viscoelasticity in protein-RNA condensates with disordered sticker-spacer polypeptides[J]. *Nature Communications*, 2021, 12:6620.
- [42] ALSHAREEDAH I, THURSTON G M, BANERJEE P R. Quantifying viscosity and surface tension of multicomponent protein-nucleic acid condensates[J]. *Biophysical Journal*, 2021, 120(7):1161-1169.
- [43] FISHER R S, ELBAUM-GARFINKLE S. Tunable multiphase dynamics of arginine and lysine liquid condensates[J]. *Nature Communications*, 2020, 11:4628.
- [44] ALSHAREEDAH I, BORCHERDS W M, COHEN S R, et al. Sequence-specific interactions determine viscoelasticity and ageing dynamics of protein condensates[J]. *Nature Physics*, 2024, 20(9):1482-1491.
- [45] CATALÀ-CASTRO F, ORTIZ-VÁSQUEZ S, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ C, et al. Measuring age-dependent viscoelasticity of organelles, cells and organisms with time-shared optical tweezer microrheology[J]. *Nature Nanotechnology*, 2025, 20(3):411-420.
- [46] TASSIERI M, EVANS R M L, WARREN R L, et al. Microrheology with optical tweezers: data analysis[J]. *New Journal of Physics*, 2012, 14(11):115032.
- [47] CAO S P, ZHOU P, SHEN G Z, et al. Binary peptide coacervates as an active model for biomolecular condensates[J]. *Nature Communications*, 2025, 16:2407.
- [48] CAO S, FAN W, YUAN C Q, et al. Peptide nanoarchitectonics beyond long-range ordering[J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2025, 343:103556.
- [49] LI G L, YUAN C Q, YAN X H. Peptide-mediated liquid-liquid phase separation and biomolecular condensates[J]. *Soft Matter*, 2025, 21(10):1781-1812.
- [50] YUAN C Q, XING R R, CUI J, et al. Multistep desolvation as a fundamental principle governing peptide self-assembly through liquid-liquid phase separation[J]. *CCS Chemistry*, 2024, 6(1):255-265.
- [51] ZHOU P, XING R R, LI Q, et al. Steering phase-separated droplets to control fibrillar network evolution of supramolecular peptide hydrogels[J]. *Matter*, 2023, 6(6):1945-1963.
- [52] YUAN C Q, LEVIN A, CHEN W, et al. Nucleation and growth of amino acid and peptide supramolecular polymers through liquid-liquid phase separation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(50):18116-18123.
- [53] WANG H, HOFFMANN C, TROMM J V, et al. Live-cell quantification reveals viscoelastic regulation of synapsin condensates by  $\alpha$ -synuclein[J]. *Science Advances*, 2025, 11(16):eads7627.

- [54] DRURY J L, DEMBO M. Hydrodynamics of micropipette aspiration[J]. *Biophysical Journal*, 1999, 76(1):110-128.
- [55] ISRAELACHVILI J N. Intermolecular and surface forces[M]. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2011
- [56] GUEVORKIAN K, COLBERT M J, DURTH M, et al. Aspiration of biological viscoelastic drops[J]. *Physical Review Letters*, 2010, 104(21):218101.
- [57] HANSEN F K. Surface tension by image analysis: fast and automatic measurements of pendant and sessile drops and bubbles [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1993, 160(1):209-217.
- [58] THAN P, PREZIOSI L, JOSEPH D D, et al. Measurement of interfacial tension between immiscible liquids with the spinning rod tensiometer[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1988, 124(2):552-559.
- [59] NEESON M J, TABOR R F, GRIESER F, et al. Compound sessile drops[J]. *Soft Matter*, 2012, 8(43):11042.
- [60] LI G L, DEL HIERRO G R, DI J Z, et al. Compound drop shape analysis with the Neumann number[J]. *Langmuir*, 2020, 36(26):7619-7626.
- [61] SATHYAVAGEESWARAN A, BONESSO SABADINI J, PERRY S L. Self-assembling polypeptides in complex coacervation [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2024, 57(3):386-398.
- [62] AUMILLER W M, KEATING C D. Phosphorylation-mediated RNA/peptide complex coacervation as a model for intracellular liquid organelles[J]. *Nature Chemistry*, 2015, 8(2):129-137.
- [63] LU T M, NAKASHIMA K K, SPRUIJT E. Temperature-responsive peptide-nucleotide coacervates [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2021, 125(12):3080-3091.
- [64] FOLKMANN A W, PUTNAM A, LEE C F, et al. Regulation of biomolecular condensates by interfacial protein clusters[J]. *Science*, 2021, 373(6560):1218-1224.
- [65] TANG D, ZHU J, WANG H, et al. Universal membranization of synthetic coacervates and biomolecular condensates towards ultrastability and spontaneous emulsification[J]. *Nature Chemistry*, 2025, 17(6):911-923.
- [66] YIM W, JIN Z C, CHANG Y C, et al. Polyphenol-stabilized coacervates for enzyme-triggered drug delivery[J]. *Nature Communications*, 2024, 15:7295.
- [67] AGRAWAL A, DOUGLAS J F, TIRRELL M, et al. Manipulation of coacervate droplets with an electric field [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(32):e2203483119.
- [68] PIR CAKMAK F, MARIANELLI A M, KEATING C D. Phospholipid membrane formation templated by coacervate droplets [J]. *Langmuir*, 2021, 37(34):10366-10375.
- [69] JI Y, LIN Y Y, QIAO Y. Plant cell-inspired membranization of coacervate protocells with a structured polysaccharide layer [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(23):12576-12585.
- [70] MASON A F, BUDDINGH B C, WILLIAMS D S, et al. Hierarchical self-assembly of a copolymer-stabilized coacervate protocell[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(48):17309-17312.

(编辑:胡春燕)