

文章编号: 1004-7220(2022)06-1177-06

Plectin 与癌细胞迁移

徐茹霜, 宋关斌

(重庆大学 生物工程学院, 重庆 400030)

摘要: 细胞迁移是细胞的一项基本生理活动, 不仅在血管重建、炎症反应、组织发育、伤口愈合等方面发挥重要作用, 还与癌细胞的侵袭转移有关。plectin(499~533 kDa) 是在多种组织和细胞中广泛表达的一种大分子骨架蛋白, 具有重要的生物学功能, 参与细胞的多种生理病理过程。plectin 可以通过调控细胞骨架影响迁移, 也可以通过相关信号分子通路影响迁移。本文主要综述 plectin 在癌细胞迁移中的作用及其相关分子机制研究进展, 为深入认识和研究 plectin 与癌细胞迁移的关系及其靶向干预提供理论参考。

关键词: plectin; 细胞迁移; 细胞骨架; 癌细胞

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.06.032

Plectin and Cancer Cell Migration

XU Rushuang, SONG Guanbin

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: Cell migration is a basic physiological activity of cells. Cell migration not only plays an important role in vascular reconstruction, inflammatory response, tissue development, wound healing, etc., it is also related to the invasion and metastasis of cancer cells. Plectin (499-533 kDa) is a macromolecular skeleton protein widely expressed in various tissues and cells. It has important biological functions and participates in many physiological and pathological processes of cells. Plectin can affect migration by regulating the cytoskeleton and through related signaling pathways. This review focused on the role of plectin in cancer cell migration and its related molecular mechanisms, and provided the theoretical basis to further understand and study the relationship between plectin and cancer cell migration and its targeted intervention.

Key words: plectin; cell migration; cytoskeleton; cancer cell

细胞迁移是细胞在接收到迁移信号或在感受到某些物质的浓度梯度后产生定向移动的一种生物学行为。在高等动物的生命活动过程中, 细胞迁移与胚胎发育、伤口愈合、免疫应答、组织发育等活动都密切相关。此外, 人类许多重大疾病, 包括血管疾病、慢性炎症疾病以及肿瘤发生和转移等, 也与细胞迁移息息相关^[1]。细胞迁移与细胞骨架的完整性有关, 细胞骨架主要包括微管、微丝、中间丝

及细胞骨架相关蛋白, 是真核细胞中维持细胞形态结构和细胞运动的纤维网络。

细胞骨架相关蛋白 Plakin 家族在维持骨架完整性中起着重要作用, 它们与中间丝和半桥粒复合体相关, 可以调控细胞的生长、迁移、侵袭和分化等^[2]。Plakin 家族中 plectin 是一个近年来颇受关注的高分子量、多结构域蛋白, 广泛存在于哺乳动物各种组织和细胞中。不同 plectin 亚型的表达具有时间

收稿日期: 2021-11-13; 修回日期: 2021-12-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(11832008), 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0545), 中央高校基本科研业务费项目(2020CDJ-LHZZ-029)

通信作者: 宋关斌, 教授, E-mail: song@equ.edu.cn

和空间特异性^[3-4]。plectin 具有中间丝、微管和微丝的结合位点,可与多种细胞骨架成分相互作用,维持细胞骨架网络的完整性^[5]。研究表明,plectin 与细胞的多种生物学行为相关,而它在癌细胞迁移方面的作用及其分子机制是近年来的研究热点。

1 plectin 的分子结构及特点

1.1 基因结构及亚型

plectin 完整的 cDNA 序列及氨基酸序列最先是从小鼠中测序得到,在大鼠中该基因位于 15 号染色体上。文献[6-7]中报道了人类 plectin 基因的序列及其在 8 号染色体上的定位(基因位点为 8q24)。plectin 的结构在各种属高度保守,通过对人类和大鼠 plectin 的氨基酸序列分析发现,它们具有 93% 的同源性^[7]。在大鼠 15 号染色体上鉴定了 41 个外显子,外显子 2-8 编码高度保守的肌动蛋白结合域(actin binding domain, ABD),外显子 9-30 编码 plectin 的 plakin 结构域,而外显子 31 和 32 分别编码中央杆状结构域和 C 端结构域。其中,最显著的特征是 12 个外显子 1(1-1j)共同拼接成外显子 2,另外两个外显子 2 α 和 3 α 在外显子 2 和外显子 4 内可变剪接^[8][见图 1(a)]。

1.2 蛋白质结构

全长的 plectin 基因表达为 499~533 kDa 的蛋白质,研究人员通过电子显微镜将 plectin 可视化成为哑铃状结构,包括两端的两个球状结构域和一个中央的杆状结构域^[4,16][见图 1(b)]。氨基末端球状结构域由包含两个钙调蛋白同源(calmodulin homology, CH)结构域的 ABD 域和包含中心 Src 同源域 3(src homology 3, SH₃)结构域的 plakin 域结合而成^[17-18]。ABD 结构域中具有多个与骨架相关的结合位点,主要有 integrin β 4、vimentin、actin、nesprin-3 以及 dystrophin/utrophin,而 plakin 结构域有 Fer、integrin α 7 和 β -dystroglycan 的结合位点^[12]。中央杆状结构域(the rod domain)由 plectin 基因的外显子 31 可变剪接而成,杆状结构域对 plectin 维持组织完整性不是必需的,因此在保留 plectin 蛋白功能的无杆状剪接变体中,大部分杆状结构域都不存在^[11,19-20]。目前,已报道了近 100 种引起疾病的 plectin 基因突变,包括错义、移码和剪接位点突变等^[21]。而杆状结构域中某个位点的突变大多会引起单纯性大疱

性表皮松解症(epidermolytic bullosa simplex, EBS)。例如,外显子 31 中的无义或移码突变会引起大疱性表皮松解症伴肌营养不良症(epidermolytic bullosa simplex associated with muscular dystrophy, EBS-MD),而外显子 31 位点特异性错义突变会引起遗传性大疱性表皮松解症 EBS-Ogna,其他的还包括在外显子 31 之前或之后的外显子产生突变导致的大疱性表皮松解症伴幽门闭锁(epidermolytic bullosa simplex associated with pyloric atresia, EBS-PA)^[19,21-22]。羧基末端由 6 个 plakin 重复结构域(plakin repeat domains, PRDs)形成,其中包括 9 个血影蛋白重复域(spectrin repeats, SR1~SR9)和 1 个 SH₃ 域^[23]。和氨基端一样,PRDs 也具有可与多种中间丝蛋白结合的位点,包括 vimentin、desmin、GFAP 和 keratin 等,也包含 integrin β 4 和 β -dystroglycan 的结合位点^[12],但这些蛋白质在 plectin 结构域上的具体结合位点并未完全确定。

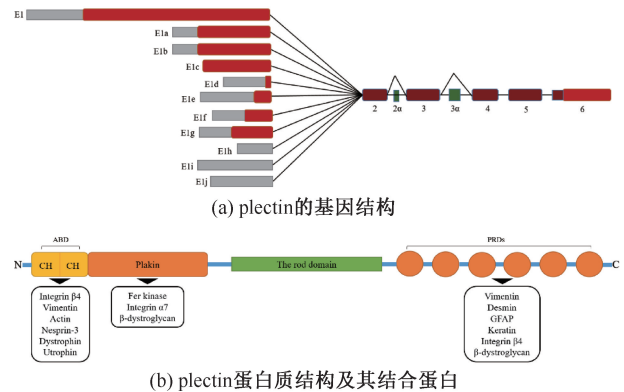


图 1 plectin 结构示意图^[4]

Fig. 1 Schematic diagram of the structure of plectin^[4]

(a) Gene structure of plectin, (b) plectin protein structure and its binding partners

注:图 1(a) 中灰色表示非编码区,红色表示编码区,棕色为各个外显子,深绿色表示两个可变剪接体。

1.3 plectin 亚型的分布及细胞内定位

plectin 的功能多样性源于可变的的选择性剪接,不同剪接体的形成主要来源于 plectin 基因 5' 端转录的复杂性,故产生了多个 plectin 亚型。在骨骼肌中,plectin1、plectin1b、plectin1d 和 plectin1f 对于维持肌纤维的完整性至关重要,它们分别将中间丝锚定到核/内质网膜系统、线粒体、Z 线、黏着斑上^[8,11,13];在心脏组织中存在 plectin1a、plectin1d 和

plectin1f, 主要作为细胞与细胞或细胞与胞外基质的连接物^[4, 11-13]; 分布在皮肤组织中的 plectin1a、plectin1d 主要定位于中间丝细胞骨架^[11-13]。这些

plectin 亚型的不同之处在于它们的 N 末端序列, 不同的 N 末端序列决定了亚型的细胞定位并赋予其组织特异性表达(见表 1)。

表 1 部分 plectin 亚型的分布及组织内定位

Tab. 1 Distribution and cellular localization of some plectin isoforms

亚型	主要分布组织	组织内定位	参考文献
plectin1	间充质来源的组织、骨骼肌、睾丸	核/内质网膜系统	[9-11]
plectin1a	肺、皮肤、小肠、心脏	半桥粒、中间丝	[4, 10-12]
plectin1b	结缔组织、骨骼肌	线粒体	[4, 8, 13]
plectin1c	脑、睾丸	中间丝、微管	[11, 14]
plectin1d	骨骼肌、心脏、皮肤	Z 线	[11-13]
plectin1f	骨骼肌、心脏	黏着斑、肌营养不良蛋白-糖蛋白复合物	[4, 11, 13, 15]

2 plectin 与癌细胞迁移

plectin 是一种细胞骨架连接蛋白, 它可以将三大细胞质骨架连接起来, 以维持细胞骨架及细胞形态的完整性, 并调节细胞骨架动力学, 也可以作为桥粒或半桥粒的一部分参与细胞间或细胞与基底间的连接, 还可以参与影响细胞的迁移侵袭、形成信号蛋白支架、调节线粒体功能等生物学行为^[16, 24-25]。其中, plectin 异常表达引起的细胞迁移变化在癌细胞侵袭转移过程中发挥着重要作用。

2.1 plectin 表达调控癌细胞迁移

plectin 最初作为肿瘤标志物被发现在结直肠腺癌和管状腺瘤的侵袭性肿瘤巢中表达上调, 并调节结肠癌细胞的侵袭能力^[6]。研究发现, plectin 在肿瘤组织和癌细胞中的作用越来越广泛, 胰腺恶性导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌中的 plectin 也被发现升高, 因此 plectin 被认为是识别原发胰腺癌和转移肿瘤的生物标志物^[26]。在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中, plectin 的表达显著增加, 敲低 plectin 可

以抑制 HNSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。在大多数癌组织及癌细胞中, plectin 都呈高表达, 并调节它们的迁移侵袭能力。但在肝癌细胞中, plectin 的高表达是否促进其迁移侵袭能力还有待明确。

研究表明, plectin 在转移潜能较高的肝癌细胞株 MHCC97H 中的表达量高于低转移潜能细胞株 MHCC97L。在 1 个用 95 例肝癌患者组织芯片进行 plectin 的免疫组化的实验中, 发现肝癌组织中 plectin 表达量较癌旁高^[27]。通过敲低 MHCC97H 细胞株的 plectin 不能引起侵袭转移的显著改变, 但敲低 SMMC-7721 肝癌细胞株的 plectin 能显著抑制迁移侵袭能力^[28]。然而另有研究发现, plectin 的表达在肝癌细胞中下调, 在 PLC/PRF/5 肝癌细胞中 plectin 的表达量低于正常肝细胞, 并且在正常肝细胞中敲低 plectin 后显示出更强的迁移能力^[29-31]。

plectin 具有能够调控癌细胞迁移的重要作用, 不同癌细胞中存在不同的 plectin 亚型, 且这些亚型的表达具有时间和空间特异性, 并直接或间接调控相关信号分子/通路进而调控癌细胞的迁移(见表 2)。

表 2 plectin 对癌细胞迁移和侵袭的影响

Tab. 2 Effects of plectin on migration and invasion of cancer cells

癌症类型	细胞系	siRNA/shRNA	迁移/侵袭	相关信号分子或通路	参考文献
口腔鳞状细胞癌	AW8507、AW13516	siRNA	抑制	Cdc42	[32]
头颈部鳞状细胞癌	D562	siRNA	抑制	ERK1/2	[26]
前列腺癌	DU145、C4-2	siRNA	抑制	ERK1/2	[24]
乳腺癌	MCF-7	siRNA	抑制	Keratin	[33]
结肠癌	SW480	siRNA	抑制	Actin	[6]
胰腺癌	BxPc-3	shRNA	抑制	integrin β 4	[34]
膀胱癌	YTS-1	siRNA	抑制	Invadopodia	[25]

2.2 plectin 调控癌细胞迁移的分子机制

细胞骨架网络及其动力学的协调是细胞迁移

的基本特征, 在细胞迁移的每一步中都起着至关重要的作用, 每种细胞骨架网络独立地贡献于一个或

几个迁移步骤的特定特性^[35]。在多种细胞中, plectin 均定位在细胞骨架与细胞膜特定的连接复合体中, 可将细胞骨架连接起来并传递胞内外信号(见图 2)。另外, 它的多结构域使其具有多个调控迁移相关蛋白的结合位点, 使之可能成为细胞骨架调控迁移的关键节点。

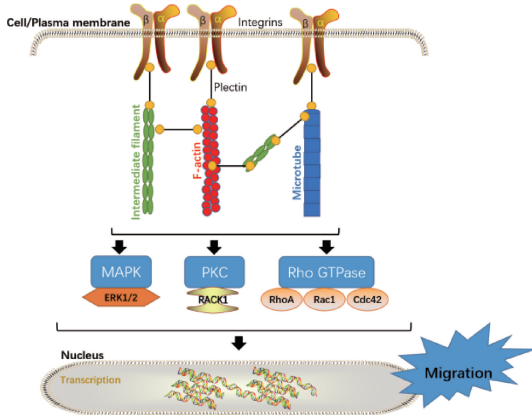


图 2 plectin 调控癌细胞迁移的相关信号通路

Fig. 2 Signaling pathways involved in cancer cell migration regulated by plectin

2.2.1 通过细胞骨架调控迁移 细胞迁移和形态发生依赖于肌动蛋白网络的动态变化, 肌动蛋白在细胞前缘呈放射状或作为轴向应力纤维形成发挥作用^[36-37]。plectin 的 ABD 域具有与肌动蛋白作用的结合位点, 故 plectin 可以通过重新排列肌动蛋白细胞骨架来协调半桥粒和黏着斑之间的动力学^[38]。在侵袭性癌细胞如膀胱癌细胞中, 基于 F-actin 和 plectin 的侵袭伪足在癌细胞迁移侵袭中起着重要作用, plectin-F-actin 的稳定连接促进了癌细胞侵袭转移^[25]。研究表明, 正常的小鼠成纤维细胞中 plectin 的下调使肌动蛋白应力纤维数量和黏附性增加, 而细胞间这种更紧密的黏附可能是导致其迁移能力降低的原因^[39-40]。

波形蛋白和角蛋白分别是间充质细胞和上皮细胞中的主要中间丝蛋白, 与肌动蛋白细胞骨架相似, 它们有助于细胞迁移和形态发生^[36]。波形蛋白/角蛋白中间丝, 除了与微丝和微管的潜在相互作用外, 还可以作为上皮间质转化 EMT 过程中的分子标志物, EMT 过程在癌细胞转移中具有重要作用^[6]。plectin 可以通过 ABD 结构域与 integrin α6β4 中的 β4 亚基结合将细胞锚定到细胞外基质

(extracellular matrix, ECM), 并通过氨基末端的 plakin 重复结构域与角蛋白相互作用来组装和稳定半桥粒结构^[38,41-42]。plectin-integrin α6β4 复合体和 plectin-中间丝复合体是细胞-基底连接的重要组成部分, 这些复合体的破坏会影响细胞迁移。在胰腺癌细胞中, 受体酪氨酸激酶 RON 可与 plectin 直接相互作用, 导致 plectin-integrin α6β4 复合体的解离, 破坏半桥粒结构, 增强细胞迁移^[34]。plectin 和波形蛋白的共同下调会显著抑制前列腺癌细胞的迁移侵袭, 它们的共同作用为侵袭伪足提供支架, 并促进癌细胞转移^[25-26]。同样, 在口腔癌细胞中 plectin 介导了 integrin β4 与波形蛋白中间丝的连接, 波形蛋白的下调增加 integrin β4 表达水平, plectin 随着波形蛋白下调而上调, 从而降低细胞的运动性^[43]。在正常的角质形成细胞中, plectin 连接半桥粒和角蛋白中间丝, 角蛋白的减少会引起 plectin 的下调, 进而调控迁移^[38]。

2.2.2 通过信号通路调控迁移 plectin 参与调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联反应, Erk 1/2 激酶的上调已被证明通过诱导 EMT 或通过诱导 MMP 促进细胞外基质蛋白的降解在肿瘤侵袭转移中发挥重要作用^[25,44]。plectin 通过激活 Erk 1/2 激酶促进某些癌细胞的迁移和侵袭, plectin 的下调使癌细胞中的 Erk 1/2 磷酸化水平降低, 例如抑制 plectin 会抑制胰腺癌细胞^[45]、头颈部鳞状癌细胞^[26]中的 Erk 1/2 激酶活性, 并抑制这些细胞的迁移侵袭能力。这与在角质形成细胞中 plectin 的敲低会升高 Erk1/2 激酶的磷酸化水平, 并促进迁移的结果正好相反^[46]。这表明 Erk 1/2 磷酸化水平可能是介导 plectin 缺乏细胞调控迁移的主要因素。

RACK1(活化激酶 C 的受体)是 PKC(活化的蛋白激酶 C)的受体和支架蛋白, 也是 plectin 的直接结合对象, plectin 与 RACK1 的相互作用可以调节 PKC 信号并影响 MAPK/Erk 通路。在缺乏 plectin 的情况下, RACK1 会从核周移动到质膜, 进而影响 PKC 和 c-Src 信号, 导致癌细胞迁移能力增加^[2]。

Rho GTPases 家族蛋白如 RhoA、Rac1、Cdc42 分别通过形成应力纤维、片状伪足和丝状伪足调节细胞迁移。在结肠癌细胞中, plectin 的敲低降低 Cdc42 的活性, 进而降低肌动蛋白及肌动蛋白相关

蛋白(actin-related protein, ARP)2/3 复合物的蛋白水平,从而导致丝状伪足更短、更少,最终抑制结肠癌细胞的迁移^[6]。Rac1 形成的片状伪足通过调节细胞骨架重新定位和蛋白激酶的激活调节几个重要的细胞过程,包括迁移、黏附和分化,较高的 Rac1 活性表明细胞运动能力较强,而 plectin 的下调增加 Rac1 和 FAK 的活性从而介导肝癌细胞迁移能力的变化^[29,44]。

3 结论与展望

plectin 在细胞迁移中具有重要调节作用,在不同种类的正常细胞或癌细胞中,它的表达与迁移能力呈现不同的相关性,因而受到越来越多的关注。目前,研究 plectin 如何影响细胞迁移及其相关分子机制方面仍有许多问题值得深入探讨,特别是在肿瘤侵袭转移中,肿瘤细胞经历上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程侵入周围组织,进而转移到远处器官形成继发性肿瘤^[47]。与肿瘤细胞侵袭转移密切相关的 EMT 过程会导致细胞骨架的改变,plectin 虽是与骨架相关的大分子蛋白,但目前还没有直接证据表明 plectin 与 EMT 过程相关。此外,plectin 可以将中间丝招募到黏着斑、桥粒和半桥粒等稳定维持细胞力完整性的结构中,故 plectin 的缺乏可能会破坏细胞相关力学性能,如细胞刚度、牵引力产生等,而 plectin 作为一种力敏感因子在癌细胞迁移中的作用及分子机制并不完全清楚。因此,深入探究 plectin 调控癌细胞侵袭转移的作用及分子机制,对于进一步认识 plectin 与细胞迁移的内在联系进而预防和治疗 plectin 引起的相关疾病具有重要意义。

参考文献:

- [1] SEETHARAMAN S, ETIENNE-MANNEVILLE. Cytoskeletal crosstalk in cell migration [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30 (9): 720-735.
- [2] WESLEY T, BERZINS S, KANNOURAKIS G, et al. The attributes of plakins in cancer and disease: Perspectives on ovarian cancer progression, chemoresistance and recurrence [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 55.
- [3] BOUAMEUR JE, FAVRE B, BORRADORI L. Plakins, a versatile family of cytolinkers: Roles in skin integrity and in human diseases [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(4): 885-894.
- [4] REZNICZEK GA, JANDA L, WICHE G. Plectin [J]. *Methods Cell Biol*, 2004, 78: 721-755.
- [5] Wiche G. Role of plectin in cytoskeleton organization and dynamics [J]. *J Cell Sci*, 1998, 111 (Pt 17): 2477-2486.
- [6] MCINROY L, MÄÄTTÄ A. Plectin regulates invasiveness of SW480 colon carcinoma cells and is targeted to podosome-like adhesions in an isoform-specific manner [J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(17): 2468-2478.
- [7] LIU CG, MAERCKER C, CASTAÑON MJ, et al. Human plectin: Organization of the gene, sequence analysis, and chromosome localization (8q24) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(9): 4278-4283.
- [8] REZNICZEK GA, ABRAHAMSBERG C, FUCHS P, et al. Plectin 5'-transcript diversity: Short alternative sequences determine stability of gene products, initiation of translation and subcellular localization of isoforms [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(23): 3181-3194.
- [9] WINTER L, KUZNETSOVUZNETSOV AV, GRIMM M, et al. Plectin isoform P1b and P1d deficiencies differentially affect mitochondrial morphology and function in skeletal muscle [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(16): 4530-4544.
- [10] ANDRÄ K, KORNACKER I, JÖRGL A, et al. Plectin-isoform-specific rescue of hemidesmosomal defects in plectin (-/-) keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(2): 189-197.
- [11] FUCHS P, ZÖRER M, REZNICZEK GA, et al. Unusual 5' transcript complexity of plectin isoforms: novel tissue-specific exons modulate actin binding activity [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(13): 2461-2472.
- [12] WINTER L, WICHE G. The many faces of plectin and plectinopathies: Pathology and mechanisms [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(1): 77-93.
- [13] WICHE G. Plectin-mediated intermediate filament functions: Why isoforms matter [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2154.
- [14] VALENCIA RG, WALKO G, JANDA L, et al. Intermediate filament-associated cytolinker plectin 1c destabilizes microtubules in keratinocytes [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24 (6): 768-784.
- [15] KONIECZNY P, WICHE G. Muscular integrity--a matter of interlinking distinct structures via plectin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 642: 165-175.
- [16] KUZNETSOV AV, JAVADOV S, GRIMM M, et al. Crosstalk between mitochondria and cytoskeleton in cardiac cells [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 222.
- [17] JEFFERSON JJ, LEUNG CL, LIEM RK. Plakins: Goliaths that link cell junctions and the cytoskeleton [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(7): 542-553.
- [18] STRADAL T, KRANEWITTER W, WINDER SJ, et al. CH domains revisited [J]. *FEBS Lett*, 1998, 431(2): 134-137.
- [19] KETEMA M, SECADES P, KREFT M, et al. The rod domain is not essential for the function of plectin in maintaining tissue integrity [J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26

- (13): 2402-2417.
- [20] SONNENBERG A, LIEM RK. Plakins in development and disease [J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(10): 2189-2203.
- [21] ZRELSKI MM, KUSTERMANN M, WINTER L. Muscle-related plectinopathies [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2480.
- [22] KOSS-HARNES D, HØYHEIM B, ANTON-LAMPRECHT I, *et al.* A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Ogna; Two identical de novo mutations [J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 118(1): 87-93.
- [23] WICHE G, OSMANAGIC-MYERS S, CASTAÑÓN MJ. Networking and anchoring through plectin: A key to IF functionality and mechanotransduction [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 32: 21-29.
- [24] BUCKUP M, RICE MA, HSU EC, *et al.* Plectin is a regulator of prostate cancer growth and metastasis [J]. *Oncogene*, 2021, 40(3): 663-676.
- [25] SUTOH YONEYAMA M, HATAKEYAMA S, HABUCHI T, *et al.* Vimentin intermediate filament and plectin provide a scaffold for invadopodia, facilitating cancer cell invasion and extravasation for metastasis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2014, 93(4): 157-169.
- [26] PEREZ SM, BRINTON LT, KELLY KA. Plectin in cancer: From biomarker to therapeutic target [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2246.
- [27] PALUDAN-MÜLLER C, SVENDSEN JH, OLESEN MS. The role of common genetic variants in atrial fibrillation [J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(6): 864-870.
- [28] 张振芳. 敲低 PLEC 对肝癌细胞生物学行为的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [29] CHENG CC, LAI YC, LAI YS, *et al.* Transient knock-down-mediated deficiency in plectin alters hepatocellular motility in association with activated FAK and Rac1-GTPase [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 29.
- [30] CHENG CC, CHAO WT, LIAO CC, *et al.* Plectin deficiency in liver cancer cells promotes cell migration and sensitivity to sorafenib treatment [J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(1): 19-27.
- [31] CHENG CC, LIU YH, HO CC, *et al.* The influence of plectin deficiency on stability of cytokeratin18 in hepatocellular carcinoma [J]. *J Mol Histol*, 2008, 39(2): 209-216.
- [32] CHAUDHARI PR, CHARLES SE, D' SOUZA ZC, *et al.* Hemidesmosomal linker proteins regulate cell motility, invasion and tumorigenicity in oral squamous cell carcinoma derived cells [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 125-137.
- [33] BOCZONADI V, MCINROY L, MÄÄTTÄ A. Cytolinker cross-talk: Periplakin N-terminus interacts with plectin to regulate keratin organisation and epithelial migration [J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(16): 3579-3591.
- [34] YU PT, BABICKY M, JAQUISH D, *et al.* The RON-receptor regulates pancreatic cancer cell migration through phosphorylation-dependent breakdown of the hemidesmosome [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(8): 1744-1754.
- [35] LA VERDE G, ARTIOLA V, PANZETTA V, *et al.* Cytoskeleton response to ionizing radiation: A brief review on adhesion and migration effects [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1102.
- [36] JIU Y, LEHTIMÄKI J, TOJKANDER S, *et al.* Bidirectional interplay between vimentin intermediate filaments and contractile actin stress fibers [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(10): 1511-1518.
- [37] SMITH CEL, LAKE AVR, JOHNSON CA. Primary cilia, ciliogenesis and the actin cytoskeleton: A little less resorption, a little more actin please [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 622822.
- [38] SELTMANN K, ROTH W, KRÖGER C, *et al.* Keratins mediate localization of hemidesmosomes and repress cell motility [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(1): 181-190.
- [39] ABRAHAMSBERG C, FUCHS P, OSMANAGIC-MYERS S, *et al.* Targeted ablation of plectin isoform 1 uncovers role of cytolinker proteins in leukocyte recruitment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(51): 18449-18454.
- [40] ANDRÅ K, NIKOLIC B, STÖCHER M, *et al.* Not just scaffolding: plectin regulates actin dynamics in cultured cells [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(21): 3442-3451.
- [41] DE PEREDA JM, LILLO MP, SONNENBERG A. Structural basis of the interaction between integrin alpha6beta4 and plectin at the hemidesmosomes [J]. *EMBO J*, 2009, 28(8): 1180-1190.
- [42] KOSTER J, VAN WILPE S, KUIKMAN I, *et al.* Role of binding of plectin to the integrin beta4 subunit in the assembly of hemidesmosomes [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(3): 1211-1223.
- [43] DMELLO C, SAWANT S, ALAM H, *et al.* Vimentin-mediated regulation of cell motility through modulation of beta4 integrin protein levels in oral tumor derived cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 70: 161-172.
- [44] RIDLEY AJ. Rho GTPases and actin dynamics in membrane protrusions and vesicle trafficking [J]. *Trends Cell Biol*, 2006, 16(10): 522-529.
- [45] BURCH TC, WATSON MT, NYALWIDHE JO. Variable metastatic potentials correlate with differential plectin and vimentin expression in syngeneic androgen independent prostate cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65005.
- [46] OSMANAGIC-MYERS S, GREGOR M, WALKO G, *et al.* Plectin-controlled keratin cytoarchitecture affects MAP kinases involved in cellular stress response and migration [J]. *J Cell Biol*, 2006, 174(4): 557-568.
- [47] 孙玉川, 李红, 罗庆, 等. 肿瘤组织力学异质性与肿瘤细胞的上皮-间质转化 [J]. *医用生物力学*, 2021, 36(4): 658-663.
- SUN YC, LI H, LUO Q, *et al.* Mechanical heterogeneity of tumor tissues and epithelial-mesenchymal transition of tumor cells [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(4): 658-663.