基础研究 文章编号:0253-3626(2011)01-0011-05

CDH12 基因 siRNA 对涎腺腺样囊性癌细胞侵袭力的影响

苏柏华,王锦锋,佘 林,郑斐斐,丁林灿,卢友光
（福建医科大学附属口腔医院预防科,福州 350002）

【摘 要】目的:探讨钙粘素 12(Cadherin 12,CDH12)对涎腺腺样囊性癌(Salivary adenoid cystic carcinoma,SACC)细胞侵袭和转移能力的影响。方法:以人涎腺腺样囊性癌高转移细胞株（Salivary adenoid cystic carcinoma cell line with high metastatic ability,SACC-M)为研究对象,利用 CDH12 小分子干扰 RNA(Small interfering RNA,siRNA)对 CDH12 基因进行沉默,Western blot 检测转染前后 CDH12 的表达变化,Cell Counting Kit-8 法检测转染前后细胞的生长速度，体外侵袭实验比较细胞侵袭能力变化,体外迁移运动实验比较细胞运动能力的改变。结果:CDH12 siRNA 明显下调 CDH12 基因的表达。CDH12 表达下调后,SACC-M 细胞体外侵袭能力显著降低,体外迁移运动能力明显降低。结论:CDH12 明显地促进了 SACC 细胞的体外侵袭和迁移运动,提示 CDH12 可能在 SACC 的恶性进展中起着重要作用。

【关键词】小分子干扰 RNA;钙粘素 12;腺样囊性癌;侵袭
【中国图书分类法分类号】R739.870.22 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-09-21

Role of CDH12 siRNA on invasiveness of salivary adenoid cystic carcinoma cells

SU Bo-hua, et al
(*Department of Prevention, the Affiliated Stomatological Hospital, Fujian Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the effect of CDH12 on invasion and migration of human salivary adenoid cystic carcinoma cells in vitro. *Methods*: The highly metastatic human salivary adenoid cystic carcinoma cell line SACC-M was transfected by CDH12 siRNA to silence CDH12 gene. The protein expression of CDH12, before and after siRNA transfection, was examined by Western blot. Cell growth rate was determined with Cell Counting Kit-8. At the same time, the invasive capability and migration capability were evaluated by tumour invasion assay and migration assay, respectively. *Results* CDH12 siRNA transfection specifically down-regulated the CDH12 protein in SACC-M cells. The downregulation of CDH12 supressed the invasive capability and migration capability of SACC-M cells. *Conclusion*: CDH12 obviously promotes the invasion and migration of SACC cells in vitro. These results suggest that CDH12 may play an important role in the malignant progression in salivary adenoid cystic carcinoma.

【Key words】siRNA; CDH12; adenoid cystic carcinoma; invasion

作者介绍:苏柏华(1972-),男,副主任医师,硕士,研究方向:预防口腔医学。
通信作者:卢友光,男,教授,博士,Email:fjlyg63@163.com。
基金项目:福建省科技厅科技计划重点项目(编号:2008Y0041)。

function[J]. Crit Care Med, 2007, 35(10): 2408-2416

[4] Rittirsch D, Huber-Lang M S, Flierl M A, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31-36.

[5] Mehnert J M, Kelly W K. Histone deacetylase inhibitors: biology and mechanism of action[J]. Cancer J, 2007, 13(1): 23-29.

[6] Lin H S, Hu C Y, Chan H Y, et al. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents[J]. Br J Pharmacol, 2007, 150(7): 862-872.

[7] Glauben R, Batra A, Fedke L, et al. Histone hyperacetylation is associated with amelioration of experimental colitis in mice[J]. J Immunol, 2006, 176(8): 5015-5022.

[8] Chen LF, Fischle W, Verdin E, et al. Duration of nuclear NF-kappa B action regulated by reversible acetylation[J]. Science, 2001, 293(5535): 1653-1657.

[9] Chen L F, Greene W C. Regulation of distinct biological activities of the NF-kappaB transcription factor complex by acetylation[J]. J Mol Med, 2003, 81(9): 549-557.

[10] Cao W, Bao C, Padalko E, et al. Acetylation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 inhibits Toll-like receptor signaling[J]. J Exp Med, 2008, 205(6): 1491-1503.

[11] Adcock I M, Tsaprouni L, Bhavsar P, et al. Epigenetic regulation of airway inflammation[J]. Curr Opin Immunol, 2007, 19(6): 694-700.

[12] Ito K, Ito M, Elliott W M, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(19): 1967-1976.

（责任编辑:冉明会）

涎腺腺样囊性癌(Salivary adenoid cystic carcinoma,SACC)是最常见的唾液腺恶性肿瘤之一,它易于侵袭神经并扩散,且易发生血行转移,目前仍然不清楚 SACC 发生发展和侵袭转移的具体分子机制。钙粘素 12(Cadherin 12,CDH12)基因编码的 N-cadherin 分子是钙粘素分子家族(Cadherin)的重要成员,在许多人类肿瘤,包括乳腺癌、甲状腺癌、膀胱癌和前列腺癌中都检测到了 N-cadherin 的异常表达[1]。本课题组前期应用实时定量 PCR 技术检测涎腺腺样囊性癌高转移细胞株(Salivary adenoid cystic carcinoma cell line with high metastatic ability, SACC-M)与低转移细胞株 SACC-2 之间 Cadherin 基因相对表达水平的差异, 发现 CDH12 基因在 SACC-M 中的表达水平明显高于 SACC-2,免疫组化发现 CDH12 在有转移的临床标本中的表达高于没有转移的标本,差异具有统计学意义[2]。这说明 CDH12 基因可能在 SACC 的侵袭转移中起着重要的作用。本研究拟采用小分子干扰 RNA(Small interfering RNA,siRNA)介导的 RNA 干扰(RNA interference,RNAi)技术沉默 CDH12 基因表达,观察其对 SACC 细胞侵袭运动能力的影响,以期为 SACC 的基因治疗寻找新的靶点。

1　材料和方法

1.1　材料

针对 CDH12 基因(NM_004061)CDS 的不同位点,由上海吉玛制药技术有限公司合成 CDH12 siRNA 双链,分别位于全长 CDH12 序列的 1345、2371、2932、3434 核苷酸处,序列见表 1。SACC-M 由上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科肿瘤实验室惠赠;DMEM 培养基、胰酶和胎牛血清 (Fatal bovine serun,FBS) 购自 HyClone 公司;Lipofectine 2000 购自 Invitrogen 公司;兔抗人 -CDH12 抗体购自 Abcam 公司;细胞裂解液、BCA 法定量试剂及 AP 标记山羊抗兔二抗购自碧云天生物技术公司;PVDF 膜购自 Amersham 公司,CDP-STAR 购自 Roche 公司;Cell Counting Kit-8 (CCK-8)购自日本株式会社同仁化学研究所;Fibronectin、BD BioCoat™Matrigel™Invasion Chamber 及 BD Falcon™Cell Culture Inserts 为美国 BD 公司产品;其余化学试剂为国产分析纯。

表 1　CDH12 siRNA 及 N.C.siRNA 序列

CDH12 siRNA/Negative	control siRNA	Sequence of siRNA
CDH12 siRNA-1435	Sense	5'-CCUAGAUAGAGAAGAGAAATT-3'
	Anti-sense	5'-UUUCUCUUCUCUAUCUAGGTT-3'
CDH12 siRNA-2371	Sense	5'-GGACAGCUACUUUACAAUATT-3'
	Anti-sense	5'-UAUUGUAAAGUAGCUGUCCTT-3'
CDH12 siRNA-2932	Sense	5'-GGCGUUGAUUGCAAUUCUATT-3'
	Anti-sense	5'-UAGAAUUGCAAUCAACGCCTT-3'
CDH12 siRNA-3434	Sense	5'-GGCGAAGAAGAGAGUUAUATT-3'
	Anti-sense	5'-UAUAACUCUCUUCUUCGCCTT-3'
N.c.siRNA	Sense	5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'
	Anti-sense	5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'

1.2　SACC-M 细胞的培养及转染

SACC-M 细胞采用含 10% FBS 的 DMEM(HyClone)培养液,置于 5% CO_2、饱和水汽、37℃培养箱中培养,每隔 3 d 更换培养液, 细胞生长约铺满瓶底 80%时用 0.25%胰酶消化传代。将生长良好、处于对数生长期的细胞以 3.0×10^5 个/孔接种于 6 孔培养板,等细胞融合达 50%时,参照上海吉玛制药技术有限公司 RNAi 产品使用手册及 Lipofectamine2000 使用说明书配制 siRNA 和脂质体复合物进行 SACC-M 细胞的转染。实验分为以下 2 组:(1)转染 CDH12 siRNA 组,即实验组;(2)转染 N.C.siRNA 组,即对照组。

1.3　Western blot 检测 RNAi 后 CDH12 蛋白表达的变化

取转染 48 h 后的各组细胞,PBS 漂洗 3 次,立即加入100 μl/孔细胞裂解液(碧云天公司),冰上静置 30 min,提取其总蛋白,然后利用 BCA 蛋白定量试剂盒(碧云天公司)进行蛋白定量。取 15 μg 细胞总蛋白以 110 V 恒压条件常规进行SDS-PAGE 电泳,其中浓缩胶与分离胶的浓度分别为 5%和10%,然后将蛋白电转移至 PVDF 膜,0.5 % BSA 封闭,依次结合一抗、二抗,其中一抗为兔抗人 -CDH12 单克隆抗体,二抗为 AP 标记山羊抗兔 IgG,最后用 CDP-Star (Roche) 作为碱性磷酸酶的化学发光底物,暗室中 X 光片曝光、显影、定影,然后扫描 X 光片。

1.4　CCK-8 绘制 RNAi 后 SACC-M 细胞生长曲线

CDH12 siRNA 及 N.C.siRNA 分别转染 SACC-M 细胞 12 h 后,胰酶消化后计数,接种于 96 孔培养皿上,每孔 100 μl (含 5 000 个细胞),每隔 24 h 将 10 μl CCK-8 加入待测孔中,37℃、5% CO_2,饱和湿度条件下继续培养 1 h,然后在酶标仪上以波长 450 nm 检测待测孔光密度值(Optical density,OD),每组每次 3 复孔,计算平均值和标准差,连续测量 6 d,绘制细胞生长曲线,重复 3 次。

1.5　细胞体外侵袭实验

在 Invasion Chambe(BD BioCoat™Matrigel™Invasion Chamber 已包被好 Matrigel)内外加入 500 μl 无血清 DMEM 培养液,

置于 37℃,5% CO_2 培养箱中水化 2 ~ 3 h。胰酶消化分别转染 CDH12 siRNA 及 N.C.siRNA 12 h 后的 SACC-M 细胞,重悬于无血清 DMEM 培养液后,计数,于小室内分别加入 1.0×10^5 个上述实验分组中的细胞。下室加入 700 μl 含 0.1 mg/ml Fibronectin 和 10% FBS 的 DMEM 培养液,置 37℃,5% CO_2 培养箱常规培养 48 h,取出小室,弃除上室液体,室温下结晶紫染色,用棉签擦净上室膜面未穿膜的细胞,200 倍光镜下计数 5 个视野的侵袭细胞数,计算平均值,每组重复 3 次。

1.6 细胞体外迁移运动实验

1.6.1 侵袭小室法 同 1.5,在不包被 Matrigel 的侵袭小室(BD Falcon™Cell Culture Inserts)中加入 1.0×10^5 个上述实验分组中的细胞,48 h 后观察 SACC-M 细胞的体外迁移运动能力,其余操作步骤和计数方法同细胞体外侵袭实验,每组重复 3 次。

1.6.2 细胞划痕法 用 0.25% 胰酶消化分别转染 CDH12 siRNA 及 N.C.siRNA 12 h 后的 SACC-M 细胞,将适当密度的上述细胞接种于 12 孔培养板中,形成细胞单层。用 200 μl 移液器滴头沿培养板底部呈"一"字形划痕,用无血清培养液洗涤,镜下记录划痕区相对距离,然后,更换无血清 DMEM 培养液培养 24 h 后,观察并照相,测量细胞向致伤区迁移的相对距离,并计算出细胞的实际迁移距离,每组平行 3 个样本,实验重复 3 次。

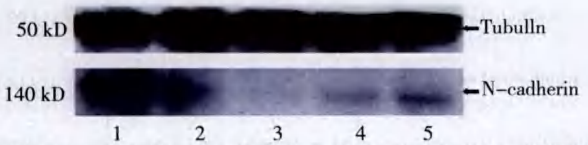
1.7 统计学处理

用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组均数两两之间比较采用 t 检验。显著性检验水平为 $\alpha = 0.05$。

2 结 果

2.1 siRNA 干扰后各组细胞 CDH12 蛋白表达的变化

Western blot 检测结果显示,与转染 N.C.siRNA 的非特异性对照组相比,转染 CDH12 siRNA 48 h 后,SACC-M 细胞的 CDH12 蛋白表达均明显下降(图 1),提示 CDH12 蛋白表达得到了较有效的抑制,其中以转染 CDH12 siRNA-1435,-3434 组的 CDH12 蛋白水平下降较为明显。选择特异性较好的 CDH12 siRNA-1435 和 CDH12 siRNA-3434 片段进行以下的实验。



1. 转染 N.C.siRNA 的 SACC-M 细胞;2. 转染 CDH12 siRNA-2932 的 SACC-M 细胞;3. 转染 CDH12 siRNA-3434 的 SACC-M 细胞;4. 转染 CDH12 siRNA-1435 的 SACC-M 细胞;5. 转染 CDH12 siRNA-2371 的 SACC-M 细胞

图 1 Western blot 检测 N-cadherin 分子的表达

2.2 siRNA 干扰后细胞生长曲线

采用 CCK-8 试剂盒测定,灵敏度高,组间差异较小,重现性好,快速安全。CDH12 siRNA-1435/SACC-M,CDH12 siRNA-3434/SACC-M 及 N.C.siRNA/SACC-M 细胞的生长曲线(图 2)。与转染 N.C.siRNA 的 SACC-M 细胞相比,转染CDH12 siRNA-1435,-3434 组的 SACC-M 细胞从第 3 天开始生长速度明显变慢,差异有统计学意义($P<0.05$,$n=3$)。

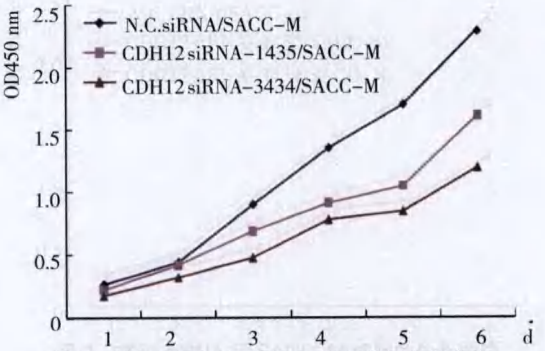


图 2 转染 siRNA 后 SACC-M 细胞的生长曲线

2.3 siRNA 干扰后细胞体外侵袭能力的变化

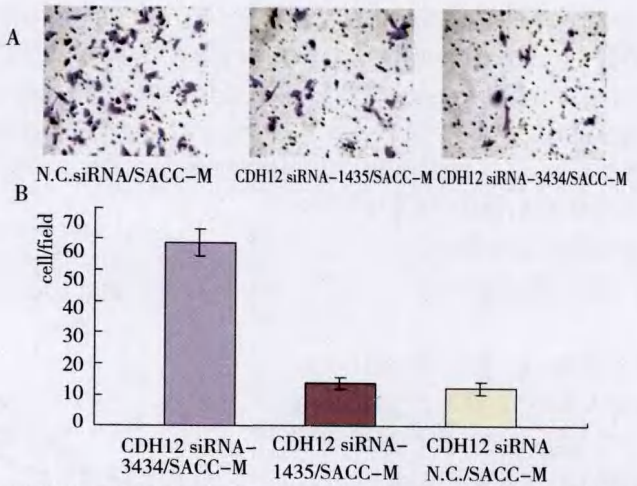
本实验选择 BD 公司的 BioCoat™ Matrigel™ Invasion Chamber 已经重建了基底膜胶,在聚碳酸脂膜表面形成类似天然基底膜的结构,细胞侵袭穿过重建基底膜胶的能力反映出该细胞的侵袭能力。如图 3 所示,N.C.siRNA/SACC-M 组48 h 后穿过侵袭小室聚碳酸脂膜的细胞数为 58.80 ± 4.32,明显多于 CDH12 siRNA-1435/SACC-M 组的 13.80 ± 1.92($P<0.01$,$n=3$)和 CDH12 siRNA-3434/SACC-M 组的 11.80 ± 2.59($P<0.01$,$n=3$),说明转染 CDH12 siRNA 后 SACC-M 细胞的侵袭能力明显减弱。这表明 CDH12 基因在 SACC 细胞的侵袭转移中可能具有重要作用。

2.4 siRNA 干扰后细胞体外迁移运动能力的变化

迁移实验中,N.C.siRNA/SACC-M 组 48 h 后穿膜细胞数为 104.00 ± 12.60,CDH12 siRNA-1435/SACC-M 组的穿膜细胞数为 29.20 ± 2.86,CDH12 siRNA-3434/SACC-M 组的穿膜细胞数 16.60 ± 3.78,后两者的细胞数明显减少($P<0.01$,$n=5$),说明 CDH12 siRNA 可以降低 SACC-M 细胞的迁移运动能力(图 4A、B);划痕愈合实验中,N.C.siRNA/SACC-M 组细胞在24 h 内迁移了(0.16 ± 0.09) mm,多于 CDH12 siRNA-1435/SACC-M组的 (0.14 ± 0.06) mm 和 CDH12 siRNA-3434/SACC-M组的 (0.09 ± 0.07) mm,但差异无统计学意义($P>0.05$,$n=3$)(图 4C、D)。

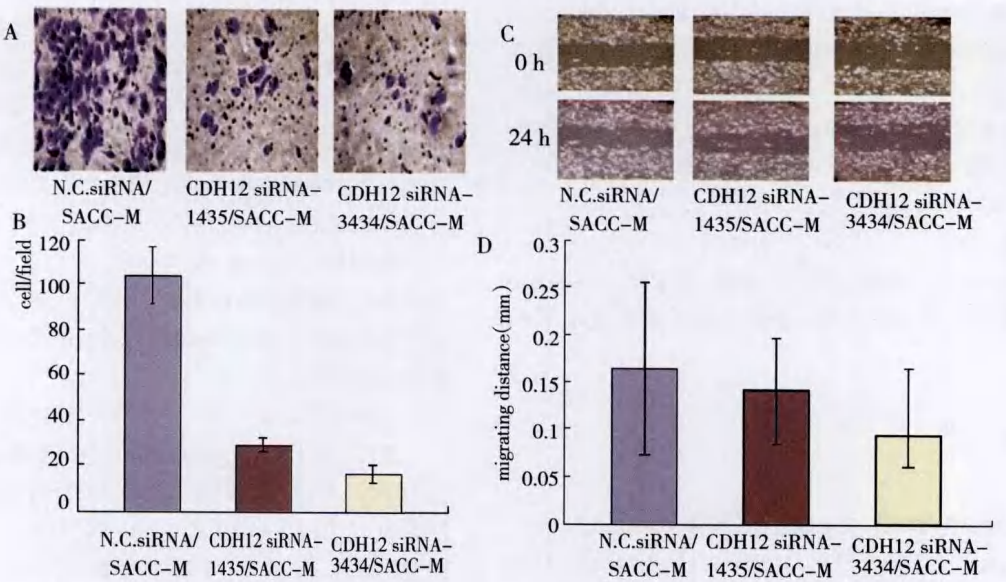
3 讨 论

Cadherin 是钙离子依赖性的亲同性细胞粘附分子,主要参与正常组织结构的形成和维持,并且作为信号受体,影响细胞的生物学行为,与肿瘤的侵袭转移密切相关。目前已经发现 > 110 个 Cadherin 家族成员,其中 CDH12 基因编码的N-cadherin 是 Cadherin 家族的重要成员。国外研究发现 N-cadherin 在肿瘤的演进过程中具有一定的作用。Islam 等发现上皮细胞不适当的表达 N-cadherin 会引起细胞间更多的



注：A. 显微镜下计数细胞，计数 5 个视野（×200）下侵袭穿过滤膜的细胞数，求平均值，进行统计学分析；B. 与 N.C. siRNA/SACC-M 组比较，CDH12 siRNA-1435/SACC-M 组及 CDH12 siRNA-3434/SACC-M 组的细胞侵袭能力明显减弱，差异具有统计学意义（$P<0.01$，$n=3$）

图 3　CDH12 基因对 SACC 细胞侵袭能力的影响



注：A. 显微镜下计数细胞，计数 5 个视野（×200）下迁移穿过滤膜的细胞数，求平均值，进行统计学分析；B. 与 N.C.siRNA/SACC-M 组比较，CDH12 siRNA-1435/SACC-M 组及 CDH12 siRNA-3434/SACC-M 组的细胞迁移运动能力明显减弱，差异具有统计学意义（$P<0.01$，$n=5$）；C. 转染 siRNA 的 SACC-M 细胞形成单细胞层，用 200 μl 移液器滴头划痕，24 h 后细胞向划痕区迁移；D. CDH12 siRNA-1435/SACC-M 组及 CDH12 siRNA-3434/SACC-M 组的细胞迁移距离少于 N.C.siRNA/SACC-M 组细胞的迁移距离，但差异无统计学意义（$P>0.05$，$n=3$）

图 4　CDH12 基因对 SACC 细胞迁移运动能力的影响

分离，较少的表现为细胞之间的粘附，而这是侵袭性肿瘤细胞的典型特征[3]。除了可以调节肿瘤细胞的侵袭性，N-cadherin 可能通过与内皮细胞的相互作用来促进肿瘤的转移。有实验发现[4]，与对照组相比，经转染后表达 N-cadherin 的乳腺癌细胞 MCF-7 与人单层内皮细胞之间的粘附力明显增强。另一种肿瘤如黑色素瘤，在肿瘤演进过程中开始表达 N-cadherin，利用抗体抑制 N-cadherin 的功能，可以延迟黑色素瘤细胞穿过内皮[5]。而且，Herlyn 等[6]发现 N-cadherin 在促进黑色素瘤的发生中起着双重作用。正常黑素细胞通过 E-cadherin 与角化细胞的相互作用调节其生长，当黑素细胞在黑色素瘤演进过程中从表达 E-cadherin 转为表达 N-cadherin 时，解除了角化细胞对生长的控制，获得了同成纤维细胞和内皮细胞相互作用的能力，而这 2 种细胞均表达 N-cadherin。黑色素瘤细胞同真皮成纤维细胞的相互作用可以使其迁移出组织，同内皮细胞的相互作用可以使其进入循环系统。

RNAi 是在进化过程中高度保守的、由双链 RNA 诱发的、同源信使 RNA（Messenger RNA，mRNA）高效特异性降解[7]的现象。其作用机制是通过活化的 siRNA 靶向降解目的基

因 mRNA，从而使目的基因表达沉默[8]。siRNA 可以通过化学合成、体外转录及用核糖核酸酶Ⅲ(RNase Ⅲ)消化长片段双链 RNA 制备等方法获得，其中以化学合成法最为简便。RNAi 技术能够有效地使转录后基因沉默，对特定基因的抑制效果是反义寡核苷酸技术的数十倍，甚至可以代替基因敲除，已经成为基因功能研究以及基因治疗的强有力的工具。在实验中，我们应用 CDH12 特异性 siRNA 转染 SACC-M 细胞后，CDH12 蛋白(N-cadherin 分子)的表达明显下降。为评价CDH12 基因是否和 SACC 的侵袭转移能力相关，我们利用细胞体外侵袭实验和细胞体外迁移运动实验来检测 SACC-M 细胞侵袭能力的变化，实验结果显示转染 CDH12 siRNA 的SACC-M 细胞的侵袭迁移运动能力明显减弱，表明 CDH12 蛋白表达水平下降，可在体外抑制 SACC 细胞的侵袭能力。这与本实验室前期的研究结果是一致的[2]。

Cadherin 属于Ⅰ型细胞表面膜蛋白，其表达随着细胞生长、发育状态不同而改变，并且可以作为信号受体，影响细胞的生物学行为，包括细胞增殖和细胞分化，在细胞极性、细胞分选和细胞迁移方面中均具有调节作用。研究发现 N-cadherin 能够促进成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor，FGF)启动一种非生长因子依赖性的信号通路[9,10]，也可以激活 FGF 受体依赖的信号通路[11]。而生长因子受体可以调节多种细胞行为，包括细胞的运动性和侵袭性[12]。研究还发现，N-cadherin 也可能同肿瘤细胞其他受体酪氨酸激酶相互作用，例如一种称为钠氢交换子调节因子(Na^+/H^+ exchanger regulating factor，NHERF)的小蛋白作为骨架把 N-cadherin 和 β-catenin 同血小板源性生长因子(Platelet-derived growth factor，PDGF)受体连接起来，这种蛋白质复合体定位于迁移的肿瘤细胞的前沿，来促进肿瘤细胞的运动[13]。结合本实验结果，我们认为，CDH12 可能促进 SACC 细胞的体外侵袭能力，因此推测 CDH12 在 SACC 的恶性进展中可能起着相当重要的作用。但癌细胞的侵袭转移是一个复杂的过程，涉及到多种基因或信号的变化，其具体机制仍有待于进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Gloushankova N A.Changes in regulation of cell-cell adhesion during tumor transformation[J]. Biochem J, 2008, 73(7):742-750.

[2] 佘 林，丁林灿，王锦锋，等. 钙粘素家族相关基因与涎腺腺样囊性癌转移的关系[J]. 福建医科大学学报，2010，44(3)：182-185.

[3] Islam S, Carey T, Wolf G T, et al.Expression of N-cadherin by human squamous carcinoma cells induces a scattered fibroblastic phenotype with disrupted cell-cell adhesion[J].J Cell Biol, 1996, 135(6):1643-1654.

[4] Hazan R B, Phillips G R, Qiao R F, et al. Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis[J]. J Cell Biol, 2000, 148(4):779-790.

[5] Sandig M, Voura E B, Kalnins V I, et al. Role of cadherins in the transendothelial migration of melanoma cells in culture[J].Cell Motil Cytoskeleton, 1997, 38(4):351-364.

[6] Li G, Satyamoorthy K, Herlyn M.N-cadherin-mediated intercellular interactions promote survival and migration of melanoma cells[J].Cancer Res, 2001, 61(9): 3819-3825.

[7] Grewal S I, Jia S.Heterochromatin revisited[J].Nat Rev Genet, 2007, 8(1):35.

[8] Brummelkamp T R, Bernards R, Agami R.A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells[J].Science, 2002, (5567)296:550-553.

[9] Doherty P, Williams G, Williams E J.CAMs and axonal growth:a critical evaluation of the role of calcium and the MAPK cascade[J].Mol Cell Neurosci, 2000, 16(4), 283-295.

[10] Skaper S D, Moore S E, Walsh, F S. Cell signalling cascades regulating neuronal growth-promoting and inhibitory cues[J]. Prog Neurobiol, 2001, 65(6):593-608.

[11] Utton M A, Eickholt B, Howell F V, et al. Soluble N-cadherin stimulates fibroblast growth factor receptor dependent neurite outgrowth and N-cadherin and the fibroblast growth factor receptor co-cluster in cells[J]. J Neurochem, 2001, 76(5): 1421-1430.

[12] McKay M M, Morrison D K.Integrating signals from RTKs to ERK/MAPK[J].Oncogene, 2007, 26(22):3113-3121.

[13] Theisen C S, Wahl J K, Johnson K R, et al. NHERF links the N-cadherin/catenin complex to the platelet-derived growth factor receptor to modulate the actin cytoskeleton and regulate cell motility[J]. Mol Biol Cell, 2007, 18(4):1220-1232.

(责任编辑：张学颖)