

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256688

· 综述 ·

泛连接蛋白 1 在感染中的研究进展

徐志伟^{1,2}, 王普森¹, 张树斌¹, 钟林^{1,2}

[1. 深圳第三人民医院肝脏外科(肝移植), 广东 深圳 518112; 2. 南京医科大学附属上海市第一人民医院肝胆外科, 上海 201620]

[摘要] 泛连接蛋白 1(pannexin 1, PANX1)通过调节免疫反应、三磷酸腺苷(ATP)释放及 NLRP3/caspase-1/白细胞介素(IL)-1 β 信号通路等途径,与嘌呤能受体相互作用,影响免疫细胞激活,促进活性氧(ROS)的产生,引发炎症和组织损伤,导致感染加剧。笔者课题组合成新的多肽,命名为 QE20 和 EE20,这些多肽能特异性抑制炎症刺激下 PANX1 门控通道开放,具有减少细胞 ATP 释放、抑制炎症因子分泌和肝细胞焦亡等优势功能。本文就感染性疾病中 PANX1 的作用和机制进行综述,并预测 PANX1 作为未来潜在治疗靶点的可行性。

[关键词] 泛连接蛋白 1; 感染; ATP; 嘌呤能受体; 合成肽; PANX1

[中图分类号] R379.9

Research progress of pannexin 1 in infection

XU Zhiwei^{1,2}, WANG Pusen¹, ZHANG Shubin¹, ZHONG Lin^{1,2} (1. Department of Liver Surgery [Liver Transplantation], Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Shanghai General Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Shanghai 201620, China)

[Abstract] Pannexin 1 (PANX1) interacts with purinergic receptors through regulating immune responses, releasing adenosine triphosphate (ATP), and the NLRP3/caspase-1/interleukin (IL)-1 β signaling pathway, then influences the activation of immune cells and promotes the production of reactive oxygen species (ROS), thus causing inflammation and tissue damage which exacerbates infection. This research group has synthesized new polypeptides named QE20 and EE20, which can specifically inhibit the opening of PANX1 channels under inflammatory stimulation, offering advantages such as reducing cellular ATP release, inhibiting inflammatory factor secretion, and preventing hepatocyte pyroptosis, et al. This review summarizes the roles and mechanisms of PANX1 in various infectious diseases, and predicts the feasibility of PANX1 as a potential therapeutic target in the future.

[Key words] pannexin 1; infection; ATP; purinergic receptor; synthetic peptide; PANX1

感染是指机体感染细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原微生物后引起的一系列局部组织或全身性炎症反应过程。近年来,感染性疾病发病率攀升,给全球带来巨大经济负担,且随着耐药细菌数量稳步增加,一旦发生感染,抗菌药物缺乏将是抗感染过程的一个重要挑战^[1]。

细胞间信号传导和物质传递是细胞维持正常生物学功能的重要方式,泛连接蛋白 1(pannexin1, PANX1)作为泛连接蛋白(pannexin, PANX)跨膜通道蛋白家族成员之一,介导小分子如三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的释放,并在感染离子转运、代谢产物运输等过程中发挥着重要作用^[2]。

[收稿日期] 2024-07-09

[基金项目] 国家科技部重点研发计划项目(2022YFC2304700);国家自然科学基金委员会青年项目(82302427);深圳市高水平医院建设专项经费资助项目 深圳市第三人民医院院级项目(XKJS-PWK-001);上海市科学技术委员会实验动物研究领域项目(23141902000);上海交通大学医工交叉基金青年项目(YG2023QNA26)

[作者简介] 徐志伟(2000-),男(汉族),江苏省扬州市人,硕士研究生在读,主要从事肝移植围手术期感染相关研究。

[通信作者] 钟林 E-mail: zhonglin1@medmail.com.cn

多项研究^[3-8]表明, PANX1 在细菌、病毒、真菌、寄生虫等感染中通过免疫反应、ATP 释放、受体相互作用等多种机制影响感染的进展。本文就感染性疾病中 PANX1 的作用和机制进行综述, 并预测 PANX1 作为未来潜在治疗靶点的可行性。

1 PANX1 的结构和功能

PANX 家族是一类跨膜通道蛋白家族, 目前有 PANX1、泛连接蛋白 2 (pannexin2, PANX2) 和泛连接蛋白 3 (pannexin3, PANX3)^[9]。PANX1 作为一种广泛表达的同质七聚体跨膜通道^[10], 包含四个跨膜结构域, 这些结构域贯穿细胞膜, 构成通道的核心部分, 促使离子和小分子在细胞内外之间通行。PANX1 氨基端(N 端)位于细胞内, 而羧基端(C 端)位于细胞外, 这些端部区域含有多个功能性结构域, 如 ATP 结合位点和磷酸化位点, 参与调节 PANX1 通道的活性和功能。跨膜结构域之间通过两个膜联结的环状区域相连, 形成一个类似于孔道的结构, 这些环状区域对于通道的形成和稳定至关重要^[11]。PANX 家族成员具有显著的序列同源性, 尽管 PANX 结构与连接蛋白(connexins, Cxs)相似, 但 PANX 和 Cxs 的序列并不具有显著的同源性^[12]。

PANX1 最早发现于 2000 年^[13], 其作为一种跨膜通道转运蛋白, 在各种组织中广泛表达, 包括 T 淋巴细胞, 并且在细胞间通信、炎症反应、细胞凋亡等生物学过程中发挥重要作用^[14]。近期研究^[15-16]表明, PANX2 在中枢神经系统中表达较多, 但在眼、肺和结肠等器官也有表达。PANX3 的表达主要局限于特定组织和细胞类型, 如皮肤、骨骼和软骨组织等, 可能在骨骼发育、皮肤形态改变等生理过程中发挥作用^[17-18]。

目前对 PANX 家族的研究重点在 PANX1, 已有大量证据支持 PANX1 通道不仅仅只作为半通道作用, 其作为质膜通道, 形成高电导通道, 并介导胞质离子和代谢产物包括 ATP 的释放^[19-21]。ATP 有多种释放机制, 如质膜通道、细胞外囊泡、凋亡细胞、细胞外合成等, 其中 PANX1 通道已成为 ATP 分泌的重要介质。在免疫系统中, ATP 主要触发促炎反应, 如白细胞介素(IL) - 1 β 的释放、吞噬、趋化和内皮细胞黏附^[22]。ATP 的释放会激活 P2X7 受体, 触发 ATP 门控的 P2X7 通道在几毫秒内迅速打开, 允许小的阳离子通过。随后, PANX1 半通道被招募并激活, 允许高达 900 Da 的较大分子通过^[23]。

PANX1 通道在生理条件下保持关闭状态, 但在病理条件下, 如先天和适应性免疫反应激活时会打开^[24-25]。当 PANX1 通道打开时, 包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、谷氨酸和 ATP 在内的小分子信号被释放到细胞外, 导致刺激自分泌和旁分泌^[26]。

PANX1 在感染过程中发挥着重要作用, 参与免疫细胞的激活、细胞因子的释放和炎症反应的调节, 从而影响感染的发展和病理过程^[27]。

2 PANX1 在感染性疾病中的作用和机制

2.1 细菌感染

细菌感染是全球范围内的重要公共卫生问题, 因细菌耐药性使得感染治疗更加困难和复杂。细菌感染能够激活宿主细胞的免疫反应, 导致炎症因子的释放, PANX1 通道通过调节 ATP 等细胞外信号分子的释放, 从而激活免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)并诱导炎症反应^[28-29], PANX1 通道对于中性粒细胞的激活和免疫防御至关重要^[30]。

本课题组致力于研究肝移植后感染, 发现肝细胞 PANX1 功能丧失不能及时有效地触发耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的先天免疫反应, 从而导致 MRSA 在肝脏定植的概率加大^[3]。此外, PANX1 也是参与细菌感染诱导 ATP 释放的重要免疫应答基因^[31]。在缺血、缺氧等炎症反应及细胞凋亡状态下, 半胱氨酸天冬氨酸酶 3 或 7(caspase-3/7)能够直接剪切羧基末端的尾部(C-terminal tail, CTT), 进一步激活 PANX1, 介导 ATP 的释放^[32-33]。

活化的 T 淋巴细胞通过 PANX1 通道释放 ATP, 可以激活嘌呤能 P2X 受体, 以维持有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号传导^[34]。作为一种新的 ATP 释放通道, PANX1 已被确定为炎性小体蛋白复合物的的重要组成部分, 该复合物与 P2X 受体结合, 介导活性氧(ROS)的产生和炎性小体的激活^[35], 从而导致 caspase-1 激活和 IL-1 β 细胞因子的释放^[36]。IL-1 β 是细菌感染的一种重要炎性介质, 细菌成分[脂多糖(LPS)、肽聚糖(PGN)和胞壁酰二肽(MDP)]诱导 ATP 释放 PANX1, 促进 NLRP3 炎症小体的激活, 从而导致 IL-1 β 以非焦亡的方式分泌^[37-38]。

研究^[39]表明, PANX1 在细菌感染中主要与 P2X7 受体相互作用。本课题组研究了 PANX1-IL-33 轴在 LPS 诱导的内毒素血症中的特异性作用, 发现在肝脏中 PANX1 通过 ATP-P2X7 途径控制

IL-33 的合成和分泌,从而靶向调节 ST2⁺ Tregs,促进炎症反应的消退^[40]。因此,本课题组认为 PANX1 在感染中能够双向调控机体免疫反应,在发挥清除病原菌和减轻器官损伤之间保持动态平衡,是控制肝移植术后多重耐药菌感染脓毒症的重要靶点。此外,Loureiro 等^[41]研究发现,在艰难梭菌感染模型中,小鼠盲肠和结肠组织中 PANX1 水平显著升高,提示 PANX1 与 P2X7 受体在艰难梭菌感染中起着关键作用。

综上所述,PANX1 在细菌感染中的作用机制已经得到广泛研究。PANX1 通过剪切等过程,调节 ATP 的释放,激活嘌呤能受体和炎性小体,介导 ROS 的产生和炎性反应。研究^[40-41]表明,PANX1 不仅在肝移植术后感染中,通过 ATP-P2X7 途径调控 IL-33 的合成和分泌,发挥清除病原菌和减轻器官损伤的双重功能,还在艰难梭菌感染模型中,与 P2X7 受体相互作用从而起到关键作用。这些研究不仅揭示了 PANX1 在细菌感染中的重要作用,还为未来开发抗感染新治疗策略提供了潜在的靶点—PANX1。

2.2 病毒感染

早在 40 多年前,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)被确认为获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)的病原体^[42]。PANX1 通道有助于 HIV 感染和复制^[43]。HIV 感染者体内 ATP 代谢和相关信号受损,PANX1 通道的开启导致血清 ATP(作用于 P2Y2 嘌呤能受体^[44])水平升高,因此,ATP 可作为 HIV 相关认知障碍的生物标志物^[5, 45]。HIV 病原体通过利用宿主蛋白进行感染、复制并引发宿主内部的炎症反应,其关键机制之一是 PANX1 通道、细胞外 ATP 和嘌呤能受体之间的相互作用^[6]。因此,PANX1 通道在 HIV 感染中发挥重要作用^[46]。

PANX1 通道在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染中也备受关注,与 HIV 相似,PANX1 通道和嘌呤受体在 SARS-CoV-2 感染中发挥作用^[47]。其中,嘌呤受体与 SARS-CoV-2 感染患者的炎症反应和凝血功能障碍密切相关^[48]。PANX1 通过诱导 ATP 释放和促进 TRPC3-Nox2 复合物形成,在以放大血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)依赖的 SARS-CoV-2 感染导致的心肌损伤过程中发挥了关键作用^[49]。随后,Thakur 等^[50]报道了 P2X7 和 PANX1 等蛋白可能与新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019,

COVID-19)的发病机制有关。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染还与依赖于 Caspase 3/PANX1/P2X4 途径的外泌体和外泌体 MiRNAs 的分泌有关^[51],进一步说明了 PANX1 在病毒感染中具有举足轻重的地位。

总之,许多研究^[46-47, 51]已经验证了 PANX1 通道在多种病毒感染中的关键作用,包括 HIV、SARS-CoV-2 和 HCV 等。PANX1 通过调节细胞外 ATP 释放和与嘌呤能受体的相互作用,影响病毒感染的复制与扩散,引发炎症反应和组织损伤。了解 PANX1 通道在这些病理条件下的作用机制,不仅有助于深入理解病毒感染的复杂过程,也为开发新的治疗策略提供了重要的科学依据。

2.3 真菌感染

PANX1 通道在炎症反应中起重要作用,然而其在真菌感染中的具体作用尚不明确。研究^[52]表明,一些真菌是机会致病菌,能够在免疫系统受损的人群中引发感染。

真菌细胞壁成分如酵母聚糖和甘露聚糖需要通过 cryopyrin 炎症小体激活 caspase-1 并分泌 IL-1 β ,而 PANX1 在这一过程中起到了关键作用^[46],表明 PANX1 在真菌病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和 ATP 共同作用下,激活 cryopyrin 炎症小体是必要的^[7]。

Yang 等^[53]研究显示,PANX1 通道及其下游 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路在真菌性角膜炎的进展中起关键作用;阻断 PANX1 通道会加重角膜感染,而激活 PANX1 通道则有助于控制感染并促进愈合。

综上所述,尽管 PANX1 通道在真菌感染中的机制尚未完全阐明,但现有研究表明 PANX1 通道在真菌感染引发的炎症反应中起到了重要的调控作用。深入研究 PANX1 通道及其相关信号通路的具体机制,将有助于揭示真菌感染的病理生理过程。

2.4 寄生虫感染

寄生虫也是影响感染预后的重要因素之一。寄生虫可以给宿主造成重大损伤,从而影响宿主的生理、生态、生活史和行为的许多方面^[54]。

Thorstenberg 等^[8]研究发现了 P2Y2 和 P2X7 受体之间的相互作用,并揭示了 PANX1 在调控尿苷三磷酸(uridine triphosphate, UTP)诱导的细胞外 ATP 释放中的重要性,这可能在一定程度上参与了对利什曼原虫感染的控制。利什曼原虫感染诱导的 ATP 从 PANX1 通道导出,转化为腺苷后,通过受体介导的信号传导促进感染的扩散^[55]。

另一方面,Barria 等^[56]研究指出,克氏锥虫感

染会导致心肌细胞中 PAXN1 通道打开,引起 Ca^{2+} 转移,从而明确了 PAXN1 通道打开是克氏锥虫侵入心肌细胞所必需。

综上所述,寄生虫通过影响宿主的免疫反应、ATP 释放和受体相互作用等多种机制造成损伤。这些机制不仅加重了感染的严重程度,还在一定程度上决定了感染的预后。

3 PAXN1 在感染治疗中的潜力与挑战

感染是严重的健康威胁,在全球范围内细菌感染尤为突出。耐药细菌的数量稳步增加,一旦发生感染,抗菌药物缺乏将成为一个重大挑战^[1]。鉴于 PAXN1 作为 ATP 释放的重要通道,调控着多种炎症和免疫反应,因此 PAXN1 是人类感染中一个有吸引力的治疗靶点,可尝试使用一些药物抑制或调节 PAXN1 的功能^[57]。感染过程中,PAXN1 参与 ATP 的释放。丙磺舒(probenecid, PRB)被确定为 PAXN1 通道的抑制剂,可以抑制细胞外 ATP 释放所引发的嘌呤能通路的激活和炎症反应,从而在多种病理过程中发挥作用^[36, 58-59]。Zhang 等^[60] 针对此进行了验证,结果显示 PRB 可能是一种治疗脓毒症脑功能障碍的方法。

生胃酮(carbenoxolone, CBX)是美国食品药品监督管理局(FDA)批准治疗胃溃疡的药物^[61]。CBX 对 PAXN1 通道的抑制作用呈浓度依赖性(曲氟沙星也属于 PAXN1 抑制剂,同样呈浓度依赖性^[57]),其 50%抑制浓度(IC_{50})为 $5 \mu\text{mol/L}$ ^[62-63]。研究^[64-67] 采用冷冻电镜分析表明,CBX 通过 PAXN1 通道 EL1 和 EL2 结构域之间的凹槽聚集,引发变构抑制,从而稳定 PAXN1 通道关闭构象,阻止 ATP 等分子通过。虽然螺内酯具有抑制 PAXN1 通道的能力^[68],但螺内酯阻断盐皮质激素受体通道的效力是 PAXN1 通道的近 1 000 倍,限制了其作为 PAXN1 抑制药物在感染中的潜在应用^[69]。

除了临床相关的 PAXN1 抑制药物外,还有文献报道了关于靶向 PAXN1 的新型抑制剂,如小分子多肽¹⁰Panx1^[70]、TAT-Panx308^[71]、单克隆抗体和微型抗体^[72]等。PAXN1 抑制剂¹⁰PANX1 是一种合成肽,可以特异性阻断 PAXN1 通道^[23]。¹⁰PANX1 肽不仅具有抗炎作用,还在血小板聚集和 HIV 复制等方面发挥作用,但¹⁰PANX1 肽在血浆中的低稳定性限制了其在体内应用的潜力^[44, 70]。TAT-Panx308 是一种多肽。Bu 等^[71] 研究报道,PAXN1 介导的神

经炎症反应与偏头痛先兆发病机制有关,并证实抑制剂 TAT-Panx308 抑制肉瘤家族激酶(sarcoma family kinases, SFKs)可以减少 PAXN1 的激活。虽然 TAT-Panx308 有效地阻断了 PAXN1 与 FK 的相互作用,显示出了神经保护作用,但其无法抑制 PAXN1 通道的所有活动,这可能是因为 PAXN1 还可能与其他膜蛋白(如 P2X7 受体^[40-41])相互作用,而这些相互作用并不受 TAT-Panx308 的影响^[71, 73]。单克隆抗体和微型抗体各自的优缺点使两者适合不同的治疗应用场景。单克隆抗体的高特异性和功能多样性使其在精确靶向 PAXN1 的治疗中具有优势,而微型抗体则因其较低的免疫原性和更好的组织渗透性,可能在某些深入组织靶向的治疗中更具潜力^[72]。然而,两者的生产和使用成本,以及各自的稳定性和免疫反应等问题还需在具体应用中加以权衡。因此,关于针对 PAXN1 的多肽以及抗体还需要进一步的研究。

综上所述,PAXN1 是调控 ATP 释放的重要通道,参与多种炎症和免疫反应,被认为是一个有效的治疗靶点。尽管 PRB、CBX 和螺内酯等药物在抑制 PAXN1 方面展示了潜力,但每种药物在临床应用中均存在不同程度的限制和不良反应。通过深入研究这些抑制剂的作用机制,可以开发高效且不良反应少的药物缓解感染。虽然¹⁰PANX1 肽在体外研究中表现出色,但其在体内应用的低稳定性仍需进一步解决。

4 总结与展望

PAXN1 作为一种跨膜通道转运蛋白,在细胞间通信、炎症反应和细胞凋亡等生物学过程中发挥重要作用。PAXN1 通道通过调节 ATP 等细胞外信号分子的释放,影响免疫细胞的激活和炎症因子的释放。本综述描述了 PAXN1 在细菌、病毒、真菌和寄生虫感染中的作用和机制,并预测 PAXN1 作为未来潜在治疗靶点的可行性。

PAXN1 在多种感染中的关键作用已得到广泛研究^[7-8, 40-41, 46-47, 51, 53, 55-56]。PAXN1 通过调节免疫反应、ATP 释放、NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路等途径^[7-8, 53, 55-56],与嘌呤能受体、炎性小体相互作用,诱导免疫细胞的激活、炎症因子的释放以及病毒的复制和扩散等,促进 ROS 或 TRPC3-Nox2 复合物^[6, 49]的产生,引发炎症反应和组织损伤,导致感染进展加快与延迟愈合。因此,PAXN1 在各类病

原体感染中发挥着关键作用,还为未来开发新的抗感染治疗策略提供了潜在靶点。

尽管 PRB、CBX 和螺内酯等药物在抑制 PANX1 方面有一定的优势,但是均有不同的不良反应。作为 PANX1 抑制剂,PRB 和 CBX 已被证明能够抑制细胞外 ATP 释放,减轻炎症反应,而螺内酯虽然在一定程度能抑制 PANX1 通道,但其效力不及盐皮质激素受体通道^[36, 58-59, 68]。未来的研究应该继续优化这些抑制剂,探索 PANX1 通路新的调节策略。¹⁰PANX1 肽具有很多优势,而其在血浆中的低稳定性限制了其在体内应用的潜力^[70]。本课题组设计合成的 QE20/EE20 多肽虽然具有较好的靶向性,但其在稳定性上存在一定的缺陷。因此,对于多肽类药物,应该提高其稳定性,以发挥优势效应。

值得关注的是,近期研究^[74] 成果发现,PANX1 通道第 205 位丝氨酸位点依赖于盐诱导性激酶 (salt-inducible kinase, SIK) 的磷酸化而激活。此外,Ruan 等^[32] 采用冷冻电镜和膜片钳技术发现了 PANX1 的分子结构和结合位点。基于这些发现,对 PANX1 氨基酸序列和通道分子结构进行分析,选取 PANX1 高度保守的 30~90 的氨基酸序列,本课题组设计合成并优化了 20 个氨基酸的多肽,命名为 QE20 (序列:FKHLWLPLNGSESQLSNKQE) 和 EE20 (序列:FKHLWLPLNGSESQLSNKEE)。QE20/EE20 有较好的靶向性,能特异性抑制炎症刺激下 PANX1 门控通道开放,还具有减少细胞 ATP 释放、抑制炎症因子分泌、抑制肝细胞焦亡等功能,为多重耐药菌感染的治疗提供了新的方案。

总之,PANX1 是 ATP 释放和炎症反应过程中的关键调控蛋白,在感染中的作用机制复杂多样。因此,应深入理解 PANX1 在各种感染中的作用机制,这样不仅有助于揭示感染性疾病的病理生理过程,还为开发新的抗感染治疗策略提供了重要的科学依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2): 155-164.

[2] Esseltine JL, Laird DW. Next-generation connexin and pannexin cell biology[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(12): 944-

955.

[3] Li H, Yu XY, Shi BJ, et al. Reduced pannexin 1-IL-33 axis function in donor livers increases risk of MRSA infection in liver transplant recipients[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(606): eaaz6169.

[4] Kameritsch P, Pogoda K. The role of connexin 43 and pannexin 1 during acute inflammation[J]. Front Physiol, 2020, 11: 594097.

[5] Hernandez CA, Eliseo E. The role of pannexin-1 channels in HIV and NeuroHIV pathogenesis[J]. Cells, 2022, 11(14): 2245.

[6] Hernandez CA, Eugenin EA. The role of pannexin-1 channels, ATP, and purinergic receptors in the pathogenesis of HIV and SARS-CoV-2[J]. Curr Opin Pharmacol, 2023, 73: 102404.

[7] Lamkanfi M, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Fungal zymosan and mannan activate the cryopyrin inflammasome[J]. J Biol Chem, 2009, 284(31): 20574-20581.

[8] Thorstenberg ML, Rangel Ferreira MV, Amorim N, et al. Purinergic cooperation between P2Y₂ and P2X₇ receptors promote cutaneous leishmaniasis control: involvement of pannexin-1 and leukotrienes[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1531.

[9] Baranova A, Ivanov D, Petrash N, et al. The mammalian pannexin family is homologous to the invertebrate innexin gap junction proteins[J]. Genomics, 2004, 83(4): 706-716.

[10] Medina CB, Mehrotra P, Arandjelovic S, et al. Metabolites released from apoptotic cells act as tissue messengers[J]. Nature, 2020, 580(7801): 130-135.

[11] Kuzuya M, Hirano H, Hayashida K, et al. Structures of human pannexin-1 in nanodiscs reveal gating mediated by dynamic movement of the N terminus and phospholipids[J]. Sci Signal, 2022, 15(720): eabg6941.

[12] Luo Y, Zheng SY, Xiao WF, et al. Pannexins in the musculoskeletal system: new targets for development and disease progression[J]. Bone Res, 2024, 12(1): 26.

[13] Panchin Y, Kelmanson I, Matz M, et al. A ubiquitous family of putative gap junction molecules[J]. Curr Biol, 2000, 10(13): R473-R474.

[14] Bhat EA, Sajjad N. Human pannexin 1 channel: insight in structure-function mechanism and its potential physiological roles[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(3): 1529-1540.

[15] Ray A, Zoidl G, Wahle P, et al. Pannexin expression in the cerebellum[J]. Cerebellum, 2006, 5(3): 189-192.

[16] Le Vasseur M, Lelowski J, Bechberger JF, et al. Pannexin 2 protein expression is not restricted to the CNS[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 392.

[17] O'Donnell BL, Penuela S. Skin in the game: pannexin channels in healthy and cancerous skin[J]. Biochem J, 2023, 480(23): 1929-1949.

[18] Mat Nor MN, Rupenthal ID, Green CR, et al. Differential action of connexin hemichannel and pannexin channel therapeutics for potential treatment of retinal diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1755.

- [19] McAllister BB, Stokes-Heck S, Harding EK, et al. Targeting pannexin-1 channels: addressing the ‘gap’ in chronic pain[J]. *CNS Drugs*, 2024, 38(2): 77–91.
- [20] Chen XY, Yuan SY, Mi LY, et al. Pannexin 1: insight into inflammatory conditions and its potential involvement in multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1217366.
- [21] Vultaggio-Poma V, Sarti AC, Di Virgilio F. Extracellular ATP: a feasible target for cancer therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2496.
- [22] Savio LEB, de Andrade Mello P, da Silva CG, et al. The P2X7 receptor in inflammatory diseases: angel or demon?[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 52.
- [23] Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X7 receptor[J]. *EMBO J*, 2006, 25(21): 5071–5082.
- [24] MacVicar BA, Thompson RJ. Non-junction functions of pannexin-1 channels[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(2): 93–102.
- [25] Prochnow N, Abdulazim A, Kurtenbach S, et al. Pannexin 1 stabilizes synaptic plasticity and is needed for learning [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51767.
- [26] Sanchez-Arias JC, van der Slagt E, Vecchiarelli HA, et al. Purinergic signaling in nervous system health and disease: focus on pannexin 1[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107840.
- [27] Adamson SE, Leitinger N. The role of pannexin 1 in the induction and resolution of inflammation[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(8): 1416–1422.
- [28] Silverman WR, de Rivero Vaccari JP, Locovei S, et al. The pannexin 1 channel activates the inflammasome in neurons and astrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(27): 18143–18151.
- [29] Woehrle T, Yip L, Elkhali A, et al. Pannexin-1 hemichannel-mediated ATP release together with P2X1 and P2X4 receptors regulate T-cell activation at the immune synapse[J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3475–3484.
- [30] Chen Y, Yao YL, Sumi Y, et al. Purinergic signaling: a fundamental mechanism in neutrophil activation[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(125): ra45.
- [31] Li S, Li JF, Wang N, et al. Expression analysis of pannexin 1 channel gene in response to immune challenges and its role in infection-induced ATP release in tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 81: 470–475.
- [32] Ruan Z, Orozco IJ, Du J, et al. Structures of human pannexin 1 reveal ion pathways and mechanism of gating[J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 646–651.
- [33] Sandilos JK, Chiu YH, Chekeni FB, et al. Pannexin 1, an ATP release channel, is activated by caspase cleavage of its pore-associated C-terminal autoinhibitory region [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 11303–11311.
- [34] Schenk U, Westendorf AM, Radaelli E, et al. Purinergic control of T cell activation by ATP released through pannexin-1 hemichannels[J]. *Sci Signal*, 2008, 1(39): ra6.
- [35] Hung SC, Choi CH, Said-Sadier N, et al. P2X4 assembles with P2X7 and pannexin-1 in gingival epithelial cells and modulates ATP-induced reactive oxygen species production and inflammasome activation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70210.
- [36] Dahl G, Keane RW. Pannexin: from discovery to bedside in 11 \pm 4 years?[J]. *Brain Res*, 2012, 1487: 150–159.
- [37] Miller AS, Hidalgo TN, Abrahams VM. Human fetal membrane IL-1 β production in response to bacterial components is mediated by uric-acid induced NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 149: 103457.
- [38] Chávez CE, Oyarzún JE, Avendaño BC, et al. The opening of connexin 43 hemichannels alters hippocampal astrocyte function and neuronal survival in prenatally LPS-exposed adult offspring[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 460.
- [39] Ren WJ, Illes P. Involvement of P2X7 receptors in chronic pain disorders[J]. *Purinergic Signal*, 2022, 18(1): 83–92.
- [40] Wang PS, Shi BJ, Wang CG, et al. Hepatic pannexin-1 mediates ST2⁺ regulatory T cells promoting resolution of inflammation in lipopolysaccharide-induced endotoxemia[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5): e849.
- [41] Loureiro AV, Moura-Neto LI, Martins CS, et al. Role of pannexin-1-P2X7R signaling on cell death and pro-inflammatory mediator expression induced by *Clostridioides difficile* toxins in enteric glia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 956340.
- [42] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) [J]. *Science*, 1983, 220(4599): 868–871.
- [43] D’Amico D, Valdebenito S, Eugenin EA. The role of pannexin-1 channels and extracellular ATP in the pathogenesis of the human immunodeficiency virus [J]. *Purinergic Signal*, 2021, 17(4): 563–576.
- [44] Séror C, Melki MT, Subra F, et al. Extracellular ATP acts on P2Y2 purinergic receptors to facilitate HIV-1 infection[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(9): 1823–1834.
- [45] Velasquez S, Prevedel L, Valdebenito S, et al. Circulating levels of ATP is a biomarker of HIV cognitive impairment[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102503.
- [46] Orellana JA, Velasquez S, Williams DW, et al. Pannexin 1 hemichannels are critical for HIV infection of human primary CD4⁺ T lymphocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(3): 399–407.
- [47] Nadeali Z, Mohammad-Rezaei F, Aria H, et al. Possible role of pannexin 1 channels and purinergic receptors in the pathogenesis and mechanism of action of SARS-CoV-2 and therapeutic potential of targeting them in COVID-19 [J]. *Life Sci*, 2022, 297: 120482.
- [48] Schultz IC, Bertoni APS, Wink MR. Purinergic signaling elements are correlated with coagulation players in peripheral blood and leukocyte samples from COVID-19 patients[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(4): 569–584.
- [49] Kato Y, Nishiyama K, Man Lee J, et al. TRPC3-Nox2 pro-

- tein complex formation increases the risk of SARS-CoV-2 spike protein-induced cardiomyocyte dysfunction through ACE2 up-regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 102.
- [50] Thakur A, Sharma V, Averbek S, et al. Immune landscape and redox imbalance during neurological disorders in COVID-19[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 593.
- [51] Kim OK, Nam DE, Hahn YS. The pannexin 1/purinergic receptor P2X4 pathway controls the secretion of MicroRNA-containing exosomes by HCV-infected hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6): 3409–3426.
- [52] Brown GD. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(1): 33–43.
- [53] Yang XJ, Zhao GQ, Yan JW, et al. Pannexin 1 channels contribute to IL-1 β expression via NLRP3/caspase-1 inflammasome in *Aspergillus fumigatus* keratitis[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(7): 716–725.
- [54] Patterson JEH, Ruckstuhl KE. Parasite infection and host group size: a Meta-analytical review[J]. *Parasitology*, 2013, 140(7): 803–813.
- [55] Basu M, Gupta P, Dutta A, et al. Increased host ATP efflux and its conversion to extracellular adenosine is crucial for establishing *Leishmania* infection[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(7): jcs239939.
- [56] Barria I, Güiza J, Cifuentes F, et al. *Trypanosoma cruzi* infection induces pannexin-1 channel opening in cardiac myocytes[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 98(1): 105–112.
- [57] Poon IKH, Chiu YH, Armstrong AJ, et al. Unexpected link between an antibiotic, pannexin channels and apoptosis[J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 329–334.
- [58] Xiong XX, Gu LJ, Shen J, et al. Probenecid protects against transient focal cerebral ischemic injury by inhibiting HMGB1 release and attenuating AQP4 expression in mice[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 216–224.
- [59] Good ME, Young AP, Wolpe AG, et al. Endothelial pannexin 1 regulates cardiac response to myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2021, 128(8): 1211–1213.
- [60] Zhang ZQ, Lei Y, Yan CY, et al. Probenecid relieves cerebral dysfunction of sepsis by inhibiting pannexin 1-dependent ATP release[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1082–1092.
- [61] Dahl G, Qiu F, Wang JJ. The bizarre pharmacology of the ATP release channel pannexin 1[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 75: 583–593.
- [62] Bruzzone R, Barbe MT, Jakob NJ, et al. Pharmacological properties of homomeric and heteromeric pannexin hemichannels expressed in *Xenopus* oocytes[J]. *J Neurochem*, 2005, 92(5): 1033–1043.
- [63] Ma WH, Hui H, Pelegrin P, et al. Pharmacological characterization of pannexin-1 currents expressed in mammalian cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(2): 409–418.
- [64] Michalski K, Syrjanen JL, Henze E, et al. The cryo-EM structure of pannexin 1 reveals unique motifs for ion selection and inhibition[J]. *Elife*, 2020, 9: e54670.
- [65] Deng ZQ, He ZH, MaksaeV G, et al. Cryo-EM structures of the ATP release channel pannexin 1[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(4): 373–381.
- [66] Jin QH, Zhang B, Zheng X, et al. Cryo-EM structures of human pannexin 1 channel[J]. *Cell Res*, 2020, 30(5): 449–451.
- [67] Qu RG, Dong LL, Zhang JL, et al. Cryo-EM structure of human heptameric pannexin 1 channel[J]. *Cell Res*, 2020, 30(5): 446–448.
- [68] Good ME, Chiu YH, Poon IKH, et al. Pannexin 1 channels as an unexpected new target of the anti-hypertensive drug spironolactone[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 606–615.
- [69] Huke S. Pannexin channel inhibition: an evolving target to lower blood pressure? [J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 543–545.
- [70] Molica F, Meens MJ, Pelli G, et al. Selective inhibition of panx1 channels decreases hemostasis and thrombosis *in vivo* [J]. *Thromb Res*, 2019, 183: 56–62.
- [71] Bu F, Nie LD, Quinn JP, et al. Sarcoma family kinase-dependent pannexin-1 activation after cortical spreading depression is mediated by NR2A-containing receptors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1269.
- [72] Li YY, Cheng XK, Liu XY, et al. Treatment of cerebral ischemia through NMDA receptors: metabotropic signaling and future directions[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 831181.
- [73] Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215.
- [74] Medina CB, Chiu YH, Stremaska ME, et al. Pannexin 1 channels facilitate communication between T cells to restrict the severity of airway inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(8): 1715–1727. e7.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:徐志伟,王普森,张树斌,等.泛连接蛋白1在感染中的研究进展[J].中国感染控制杂志,2025,24(3):430–436. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20256688.

Cite this article as: XU Zhiwei, WANG Pusen, ZHANG Shubin, et al. Research progress of pannexin 1 in infection[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(3): 430–436. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256688.