

Pannexin1 通道对乳腺癌细胞 MCF-7 细胞增殖和侵袭迁移的影响及可能机制

宋炬东¹, 丁云贞¹, 张超¹, 孙远远², 刘号峰³

(1. 杭州市临安区人民医院, 浙江 杭州 311300; 2. 蚌埠医学院, 安徽 蚌埠 233000;

3. 宿州市第一人民医院, 安徽 宿州 234000)

摘要: [目的] 探究 Pannexin1 对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖、侵袭迁移的影响及可能机制。[方法] MTT 法检测 0、12.5、25、50、100、200 μmol/L 甘珀酸 (CBX) 对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖能力的影响; 集落克隆检测 CBX 对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖能力的影响; 采用实时荧光法检测细胞间荧光传递能力; 化学发光法检测细胞外 ATP 浓度。使用 100 μmol/L CBX 处理乳腺癌细胞 MCF-7 后, Transwell 法检测 MCF-7 细胞的侵袭迁移能力; Western 印迹法检测乳腺癌细胞中相关蛋白 p-ERK1/2、ERK1/2、Vimentin、MMP-9 蛋白的表达。[结果] MTT 实验结果表明, 200 μmol/L CBX 可显著性抑制 MCF-7 细胞增殖能力 ($P < 0.05$), 而 100 μmol/L CBX 对 MCF-7 细胞增殖能力无显著性抑制作用 ($P > 0.05$)。集落克隆实验结果表明, 200 μmol/L CBX 可显著性抑制 MCF-7 细胞增殖能力 ($P < 0.05$)。实时荧光法和化学发光法实验结果表明, 100 μmol/L 和 200 μmol/L CBX 显著性抑制 Pannexin1 通道功能 ($P < 0.05$); Transwell 实验和划痕实验结果表明, 100 μmol/L CBX 显著性抑制乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭迁移能力 ($P < 0.05$); Western 印迹法结果表明, CBX 抑制 Pannexin1 后, 乳腺癌细胞 MCF-7 中 ERK1/2、p-ERK1/2、MMP-9 和 Vimentin 蛋白表达量下降 ($P < 0.05$)。[结论] 200 μmol/L CBX 抑制 Pannexin1 通道后, 乳腺癌 MCF-7 细胞活性和增殖能力减弱, 而 100 μmol/L CBX 可降低乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭迁移能力, 其机制可能与 ERK1/2 表达量下降有关。

关键词: 乳腺癌; Pannexin1; 增殖; 侵袭; 迁移

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0210-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B009

Effect of Pannexin1 Channel on Proliferation and Migration in Breast Cancer Cell MCF-7 and Its Mechanism

SONG Ju-dong¹, DING Yun-zheng¹, ZHANG-Chao¹, SUN Yuan-Yuan², LIU Hao-feng³

(1. People's Hospital of Lin'an District, Hangzhou 311300, China; 2. Bengbu Medical College of Anhui Province, Bengbu 233000, China; 3. First People's Hospital of Suzhou City, Anhui Province, Suzhou 234000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect and mechanism of pannexin1 (Panx-1) channel on proliferation, invasion and migration of breast cancer MCF-7 cells. [Methods] Breast cancer MCF-7 cells were treated with different concentrations of Panx-1 channel inhibitor carbenoxolone (CBX) (0, 12.5, 25, 50, 100, 200 μmol/L). Cell proliferation was detected by MTT assay and colony cloning assay. The intercellular fluorescence transmission ability was detected by real-time fluorescence assay, and the extracellular ATP concentration was measured by chemiluminescence assay. Transwell method was used to detect the invasion and migration ability of MCF-7 cells. Western blotting was used to detect the expression of Panx-1 channel related proteins p-ERK1/2, ERK1/2, vimentin and MMP-9 in breast cancer cells. [Results] MTT assay showed that 200 μmol/L CBX significantly inhibited the viability of MCF-7 cells ($P < 0.05$), while 100 μmol/L CBX had no significant inhibitory effect on MCF-7 cells ($P > 0.05$). The results of colony cloning experiments showed that 200 μmol/L CBX significantly inhibited the proliferation of MCF-7 cells ($P < 0.05$), while 100 μmol/L CBX had no significant inhibitory effect on MCF-7 cells ($P > 0.05$). Real-time fluorescence and chemiluminescence experiments showed that 100 μmol/L and 200 μmol/L CBX significantly inhibited pannexin1 channel function ($P < 0.05$). Transwell assay and scratch test results showed that 100 μmol/L CBX significantly inhibited the invasion and migration ability of MCF-7 cells ($P < 0.05$). Western blotting results showed that the expression of ERK1/2, p-ERK1/2, MMP-9 and Vimentin in breast cancer MCF-7 cells was decreased after CBX treatment ($P < 0.05$). [Conclusion] Inhibiting pannexin1 channel by 200 μmol/L CBX, the viability and proliferation of breast cancer MCF-7 cells are decreased, while 100 μmol/L CBX can reduce the invasion and migration ability of breast cancer MCF-7 cells, which may be related to the expression of ERK1/2 proteins.

Subject words: breast cancer; pannexin1; proliferation; invasion; migration

通信作者: 刘号峰, 药师, 硕士; 宿州市第一人民医院药剂科, 安徽省宿州市银河一路 26 号 (234000);

E-mail: 2539485853@qq.com

收稿日期: 2019-08-29; 修回日期: 2019-10-24

乳腺癌是全球范围内常见的实体恶性肿瘤,而且乳腺癌发病率和死亡率有逐年上升的趋势,严重威胁女性的生活质量^[1]。乳腺癌治疗手段主要为手术切除,早期的手术治疗可以大大提高患者的5年生存率,一般可达70%~85%左右;而晚期乳腺癌可以手术切除的仅有10%,5年生存率不足4%^[2]。化疗是治疗晚期乳腺癌的重要手段之一,而寻找新的治疗乳腺癌的靶点对治疗乳腺癌具有重要意义。

Pannexin(Panx)是2000年发现的一类膜蛋白通道,广泛表达于体内的细胞、组织和器官中,参与体内的多种病理反应,如神经退行性疾病、心脑血管疾病和免疫系统疾病等^[3-4]。有研究报道,细胞外调节蛋白(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)可以调节肝癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),如通过上调基质金属酶蛋白9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和波形蛋白(vimentin)可以促进肝癌细胞侵袭迁移^[5]。近年来研究发现, Panx-1可能参与多种肿瘤的增殖、耐药、侵袭和迁移等。如Wu等^[6]发现, Pannexin1(Panx-1)参与睾丸癌细胞耐药性的产生,其机制可能与通过增强ATP/IP3信号通路,增强睾丸癌对顺铂的敏感性。Freeman等^[7]研究发现,干扰Panx-1通道蛋白可以降低黑色素瘤细胞的增殖能力;而Lai等^[8]研究发现,干扰Panx-1后神经胶质瘤细胞增殖能力增强。Furrow等^[9]发现,使用Panx-1通道抑制剂甘珀酸(carbenoxolone, CBX)后可以抑制乳腺癌细胞在裸鼠血管中的活性,从而降低乳腺癌细胞在血管中的转移能力。Panx-1对乳腺癌细胞增殖能力和侵袭迁移能力影响尚未明确。我们前期的研究发现, Panx-1在乳腺癌细胞中表达量增多。本研究主要通过使用CBX抑制Panx-1通道后,观察Panx-1对乳腺癌细胞增殖和侵袭迁移的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞株与细胞培养

人乳腺癌细胞购于美国Atcc公司。用DMEM培养基,加入15%(V/V)胎牛血清100U/ml青霉素,100U/ml链霉素。于25cm透气培养瓶中培养,环境为37℃、5%CO₂和饱和湿度。用0.25%胰酶消化液(含有0.02%EDTA)消化传代,每2~3天传代1次。

1.2 试剂

DMEM培养液购于美国Gibco,胎牛血清购于四季青公司,预染蛋白Marker购于美国Thermo Fisher公司,细胞裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒和ATP发光检测试剂盒购于碧云天上海公司及胎牛血清购于杭州四季青公司;兔抗Vimentin、兔抗E-cadherin、兔抗MMP-9、兔抗p-ERK1/2购于CST公司;羊抗兔、羊抗鼠二抗和GAPDH一抗均购于Proteintech公司。细胞培养瓶(T25、T75)、巴氏吸管、冻存管(1.5ml)购于Ninst公司。甘珀酸(carbenoxolone, CBX)购于美国Sigma公司,其他常用试剂均为国产分析级。

1.3 实时荧光传递法检测 Panx-1 通道功能强弱

取指数生长状态良好的乳腺癌细胞(本实验为60%),加入药物(0、50、100、200μmol/L CBX),预处理12h,锡箔纸将6孔板密封,培养箱中培养。配制含5%PI培养液,将密封好的培养液和6孔板,上机活细胞工作站检测(物镜×400,曝光时间30s)。更换含5%PI培养液,同时进行检测0、15、30min进入细胞的荧光量,统计在0~30min内荧光进入活细胞的量。用细胞内的荧光量反映Panx通道功能。

荧光传递率(%)=[(Time1-Time0)÷Time1]×100%

1.4 化学发光法检测 Panx-1 通道功能强弱

取对数生长期细胞,本实验细胞培养密度为60%时,弃废液换新鲜的含药培养液(0、50、100、200μmol/L CBX),给药24h后终止培养,取样(细胞上清液20μl),提前配制好ATP检测工作液,取2μl样品与100μl ATP工作液混合,上机检测激发光强度(激发光1s、灵敏度200),全程冰上操作。

1.5 MTT 法检测 CBX 对乳腺癌细胞增殖的影响

取指数生长状态良好的乳腺癌细胞,以1×10⁵细胞/孔的密度种入96孔板中,24h后细胞密度达到60%时,使用浓度梯度稀释法,配制0、12.5、25、50、100、200μmol/L的CBX溶液,每孔200μl。24h后弃上清液终止给药,于每孔中加入15μl MTT,恒温培养箱孵育4h,倒去全部废液,加入DMSO150μl,于37℃培养箱中孵育30min,上机(全自动酶标仪)检测OD570,检测CBX乳腺癌MCF-7细胞活性的影响。

1.6 集落克隆实验检测 CBX 对乳腺癌细胞增殖能力的影响

取对数生长期细胞,本实验细胞培养密度为

1000 细胞/皿, 弃废液换新鲜的含药培养液(0、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ CBX), 培养 5d 后, 取出培养皿。弃去培养液, 使用 PBS 轻轻清洗 1~3 次后, 加入 4% 多聚甲醛固定 30min。细胞固定结束后, 使用 PBS 清洗 1~3 次, 轻轻震荡, 除去杂质(防止染色, 干扰实验结果), 使用 0.1% 结晶紫染色 30min。染色结束后, 使用 PBS 清洗 5 次, 将干扰杂质清洗干净, 统计集落数目。

1.7 Transwell 法检测 CBX 对乳腺癌细胞 MCF-7 细胞侵袭迁移的影响

取对数生长期细胞, Transwell 上室细胞密度为 1×10^5 细胞/孔, 小室中加入 200 μl 含药无血清培养液, 下室为新鲜培养液 1500 μl , 加入完成后放入培养箱中培养 24h; 细胞固定和染色: 取出 24 孔板, 倒去废液, 每孔 2ml PBS 清洗 1~2 次, 加入 1ml 4% 多聚甲醛固定细胞 30 min。固定完毕后, 弃去多聚甲醛, 将小室放入 PBS 清洗 1~2 次, 加入 1ml 0.1% 结晶紫染色 30min。染色结束后, 弃去结晶紫废液, 将小室放入 PBS 中清洗 1~2 次, 擦拭掉小室下的细胞; 拍照计数: 待小室完全干燥固定后, 在倒置显微镜下细胞计数($\times 200$), 每孔从上到下, 从左到右的原则, 收集 16 组照片, 记录每组照片中细胞的平均值。

侵袭实验在迁移实验的基础上小室下层进行铺胶: 紫外灯照射灭菌 30min, 将小室水平放置 24 孔内(如果倾斜会导致胶不均匀, 干扰实验结果), 加入预先配好的基质胶稀释液(基质胶: 培养液 = 1:10), 每孔加入 20 μl 基质胶稀释液, 放入培养箱中 1~2h, 当基质完全胶凝后进行中板实验。

1.8 Western 印迹法检测 ERK1/2、p-ERK1/2、MMP-9 和 Vimentin 蛋白的表达

取对数生长期细胞, 经过给药处理后, 提取蛋白

(离心机 2500rpm 离心 10min)。离心完毕后, 根据细胞蛋白量, 添加适量的细胞裂解液, 转移到 1.5ml 离心管中, 进行蛋白定量操作; 冰上裂解 30min 后, 冷冻离心机 12000rpm 离心 30min, 取上清, 通过蛋白定量后, 计算蛋白浓度; 根据上一步实验, 配制固定浓度上样液(蛋白总量 60), 进行电泳操作; 将上样液于 150mA、70V 电泳 30min 后, 再于 150mA、90V 电泳 120min, 再进行转膜操作, 转膜条件为 150mA、50V 电泳 150min。转膜结束后, 使用 TPBS 清洗 3 次每次 5min, 一抗孵育 15h; 第二天再使用 TPBS 清洗 3 次每次 5min, 孵二抗 4h, 在 ECL 发光试剂的作用下上机检测(Bio-Rad 凝胶成像系统), 收集图片, 数据处理使用 Image J 软件进行灰度值扫描。

1.9 统计学处理

数据分析采用 SPSS22.0 统计, 图片绘制使用 GraphPad Prism 5.0, 实验均重复 3 次以上, 实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CBX 抑制 Panx-1 通道功能

实时荧光传递实验结果如 Figure 1A 显示, 与对照组[(114.71 $\pm$ 13.79)%]相比, 12.5、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ CBX 各组的荧光传递率分别为 (98.99 $\pm$ 7.97)%、(92.65 $\pm$ 17.11)%、(73.71 $\pm$ 15.62)%、(48.90 $\pm$ 15.43)% 和 (36.89 $\pm$ 12.81)%, 其中 100 $\mu\text{mol/L}$ 和 200 $\mu\text{mol/L}$ CBX 可显著性抑制荧光传递率($P < 0.01$)。与荧光传递实验结果相同, 细胞外 ATP 检测实验结果如 Figure 1B 显示, 与对照组相比, 12.5、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ CBX 各组的细胞外 ATP 水平为 (98.99 $\pm$

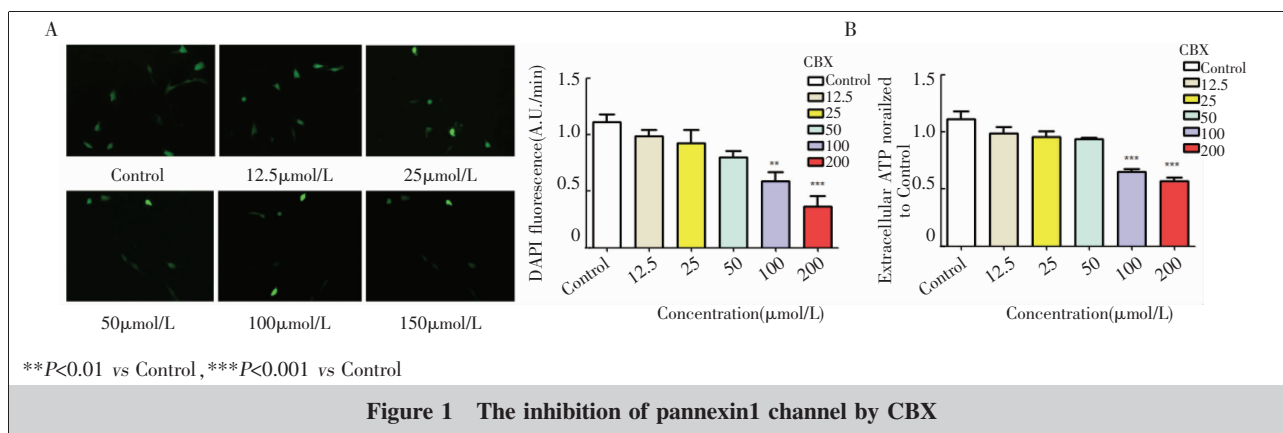


Figure 1 The inhibition of pannexin1 channel by CBX

7.97)%、(95.99±6.56)%、(93.71±2.17)%、(65.57±3.43)%和(56.89±4.65)%,其中100μmol/L和200μmol/L CBX可显著性抑制细胞外ATP水平($P<0.001$)。

2.2 CBX 抑制乳腺癌细胞增殖能力

MTT 结果如 Figure 2A 所示,与对照组相比,12.5、25、50、100、200μmol/L CBX 各组的细胞增殖率为 (96.63 ±2.93)%、(95.53 ±3.58)%、(90.8 ±6.52)%、(87.75±6.47)%和 (73.56±9.11)%,其中200μmol/L CBX 组可显著性抑制乳腺癌细胞增殖($P<0.01$)。

集落克隆实验结果如 Figure 2B 所示,与对照组细胞数目相比,12.5、25、50、100、200μmol/L CBX 各组的细胞增殖细胞数目为 309.33±3.09、303.33±5.56、303.33±2.62、285.67±7.85 和 165.33±13.02,其中200μmol/L CBX 显著性抑制乳腺癌细胞增殖($P<0.001$)。

2.3 CBX 抑制乳腺癌细胞侵袭迁移能力

Transwell 实验结果如 Figure 3A 所示,与对照组细胞数目相比,12.5、25、50、100μmol/L CBX 组的细胞迁移数目为 761.00 ±64.50、749.67 ±64.60、

731.66±63.19 和 565.67±13.20,其中100 μmol/L 的CBX 显著性抑制乳腺癌细胞迁移能力($P<0.05$)。

侵袭实验对照组细胞数目相比,各组侵袭细胞数目为 705.33 ±28.41、693 ±7.48、682.33 ±26.15 和 531.33±32.10,其中100μmol/L CBX 显著性抑制乳腺癌细胞侵袭能力($P<0.05$)(Figure 3)。

2.4 CBX 抑制 Panx-1 通道功能后,乳腺癌细胞中 ERK1/2 和 Vimentin、E-cadherin 表达量降低

Western 印迹法结果表明(Figure 4A),CBX 抑制 Panx-1 后,乳腺癌细胞 MCF-7 中 ERK1/2 与 p-ERK1/2 的蛋白表达量比值分别下降至 (104.30±5.92)%、(95.47±4.14)%、(91.00±11.26)%、(59.97±3.59)%,其中100μmol/L CBX 显著性降低 ERK1/2 与 p-ERK1/2 蛋白表达量的比值 ($P<0.001$);MMP-9 蛋白表达量分别下降至 (107.16±9.19)%、(94.56±3.63)%、(91.00±4.01)%和 (53.30±5.29)%;Vimentin 蛋白表达量分别下降至 (108.08±5.89)%、(95.23±3.81)%、(95.33 ±2.56)%和 (74.3 ±3.12)%,其中100μmol/L CBX 显著性降低 MMP-9 和 Vimentin 蛋白的表达($P<0.05$)(Figure 4)。

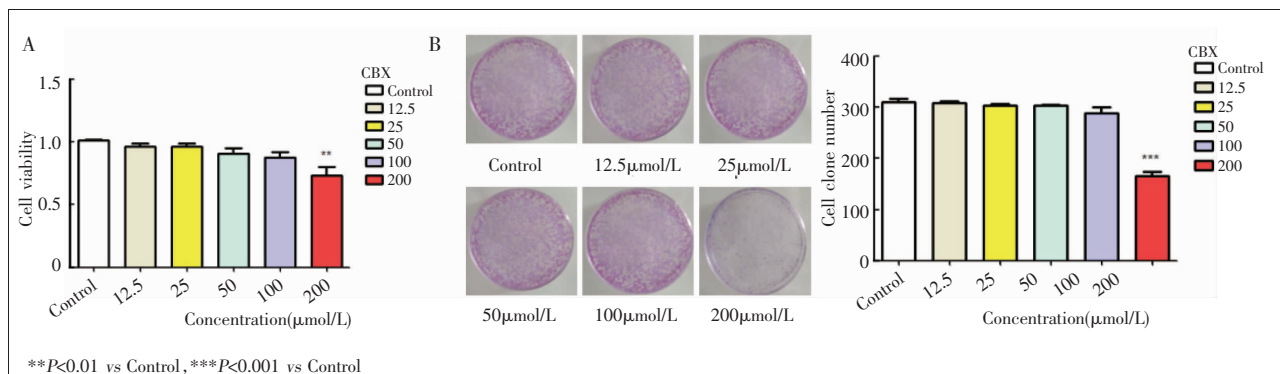


Figure 2 The inhibition of proliferation on MCF-7 cells by CBX

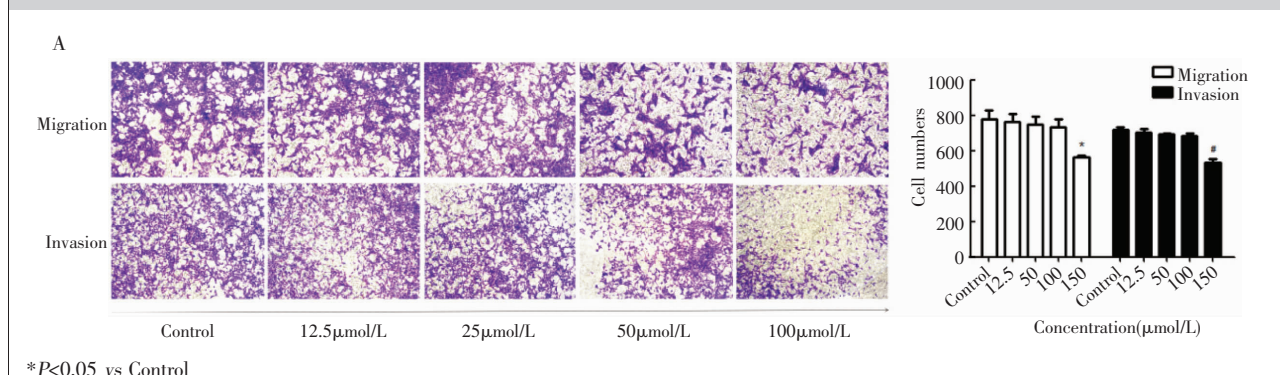


Figure 3 The inhibition of migration and invasion on MCF-7 cells by CBX

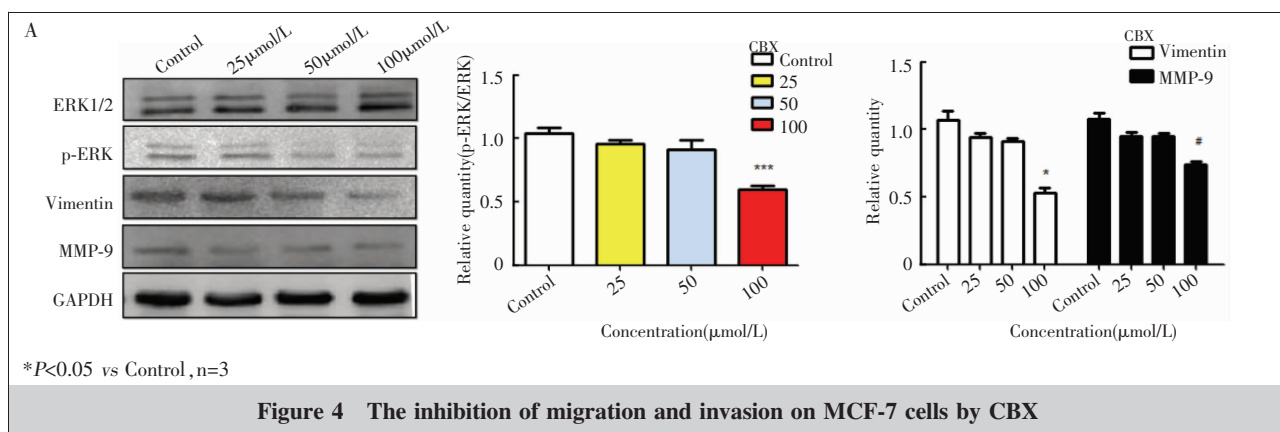


Figure 4 The inhibition of migration and invasion on MCF-7 cells by CBX

3 讨论

近年研究发现, Panx 通道可能参与多种疾病的发生发展, 如神经系统疾病阿尔兹海默、心血管系统的缺血再灌注损伤、免疫系统的 HIV 感染等^[4]。同样, Panx 与肿瘤细胞发生发展也有着密切联系, 如 Panx-1 与肝癌、肺癌、睾丸癌等; Pannexin2(Panx-2)与神经胶质瘤、Pannexin3(Panx-3)与软骨瘤等。有研究报道, 高侵袭的乳腺癌细胞中 Panx-1 表达增强, 且抑制 Panx-1 可显著性降低肿瘤细胞微血管转移^[9]。而增强 Panx-2 表达可以促进神经胶质瘤细胞的生长^[8]。Iwamoto T 等^[10]发现过表达 Panx-3, 可以抑制成牙本质细胞增殖等。因此, 研究 Panx 通道如何调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和转移对治疗肿瘤具有重要意义。

Panx 是一种非选择性的膜蛋白通道, 6 个 Panx 蛋白可以在细胞膜形成一个六聚体半通道, 作为联系细胞液与外环境的通道, 其最大允许分子量 1KDa 的分子通过, 如离子、第二信使等^[11]。Panx 蛋白包含 3 种亚型: Panx-1、Panx-2 和 Panx-3。Panx 主要分布在细胞膜, 少量分布于囊泡, 内质网等细胞器中。在 Panx 家族中, Panx-1 作为细胞膜上的一种连接蛋白, 广泛表达于体内多种组织细胞中, 如脑、心脏、肺、骨骼肌、皮肤、结肠、卵巢、睾丸^[12-13]; Panx-2 主要表达在脑组织、黏膜下神经节、肠肌、睾丸、卵巢^[8]; 而 Panx-3 则多发现在皮肤组织中、骨细胞等^[14]。由于 Panx 蛋白糖基化的表面形成的自抑制域, 抑制了两个通道的对接, 所以 Panx 通道不能形成细胞间的缝隙连接, 其功能主要参与细胞内细胞外微环境的物质交换。

Panx 作为细胞膜上重要的信息交换通道, 对细胞外的信号分子与细胞膜上的受体结合或者通过细胞膜上的通道进入细胞发挥促生长作用具有重要影响。在 Asadi-Khiavi 等^[15]的研究中, 使用缝隙连接抑制剂 CBX 显著性抑制乳腺癌 MCF7 和 BT20 的生长。而在 Iwamoto 等^[10]的研究发现, Panx-3 可以通过调控 AMPK 通路调控 p21 调控 mDP 细胞生长。因此, Panx 可能参与调控细胞内外生长因子的激活或者合成, 从而参与肿瘤细胞增殖和分化。而我们的研究结果发现 CBX 抑制 Panx-1 通道后, 乳腺癌细胞增殖能力降低。其机制可能为抑制 Panx-1 通道后, ERK1/2 激酶的磷酸化被抑制, 从而降低乳腺癌细胞增殖和侵袭迁移能力。

研究发现在细胞内外环境交流中, Panx-1 与 ATP 的释放有密切联系, 尤其在细胞发生凋亡时, Caspase-3 可以剪切 Panx 羧基端的自抑制域, 从而引起 ATP 的大量释放^[16]。而 ATP 可以激活下游 IP3 调控内质网中的 Ca^{2+} 通路, Ca^{2+} 可以调节 β -catenin, 从而通过降低 E-cadherin 和增强 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 达到增强肿瘤细胞侵袭转移的能力^[17]。ERK1/2 激酶在肿瘤细胞侵袭迁移和增殖中具有重要作用^[18]。研究发现华蟾素可通过 c-Met/ERK 信号通路抑制 HCC 细胞的 EMT 过程。而在 HepG2 和 Huh7HCC 细胞系中, Raf 抑制剂索拉非尼和 ERK 抑制剂 U0126 可以通过抑制 HGF, 从而抑制肝癌细胞发生 EMT 转换^[5]。我们的实验结果表明, CBX 抑制乳腺癌细胞中 p-ERK1/2 的表达, 其机制可能与通过抑制 p-ERK1/2 激酶, 从而抑制细胞侵袭迁移相关蛋白 E-cadherin 蛋白的转录和翻译。

综上所述, 在乳腺癌细胞 MCF-7 使用 CBX 抑

制 Panx-1 通道功能后,可以抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖、侵袭迁移能力,但是 Panx-1 对乳腺癌增殖、凋亡和侵袭迁移的影响以及具体机制还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Wang XJ. Breast cancer classification treatment is changing with each passing day[J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(1):1. [王晓稼. 乳腺癌分类治疗日新月异[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(1):1.]
- [2] Han W, Fang H, Nie Z. Interference with ANXA3 gene expression on proliferation and apoptosis of breast cancer cells[J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(7):622–626. [韩雪, 方红, 聂琛. 干扰 ANXA3 基因表达对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(7):622–626.]
- [3] Panchin Y, Kelmanson I, Matz M, et al. A ubiquitous family of putative gap junction molecules [J]. Curr Biol, 2000, 10(13):R473–R474.
- [4] Penuela S, Harland L, Simek J, et al. Pannexin channels and their links to human disease[J]. Biochem J, 2014, 461(3):371–381.
- [5] Nagai T, Arao T, Furuta K, et al. Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(1):169–177.
- [6] Wu D, Wu J, Liu H, et al. Role of pannexin1 channels in the resistance of I-10 testicular cancer cells to cisplatin mediated by ATP/IP3 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94:514–522.
- [7] Freeman TJ, Sayedyahosseini S, Johnston D, et al. Inhibition of pannexin 1 reduces the tumorigenic properties of human melanoma cells[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(1):piiE102.
- [8] Lai CP, Bechberger JF, Naus CC. Pannexin2 as a novel growth regulator in C6 glioma cells[J]. Oncogene, 2009, 28(49):4402–4408.
- [9] Furlow PW, Zhang S, Soong TD, et al. Mechanosensitive pannexin-1 channels mediate microvascular metastatic cell survival[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(7):943–952.
- [10] Iwamoto T, Nakamura T, Ishikawa M, et al. Pannexin 3 regulates proliferation and differentiation of odontoblasts via its hemichannel activities [J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0177557.
- [11] Crespo Yanguas S, Willebrords J, Johnstone SR, et al. Pannexin1 as mediator of inflammation and cell death[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1864(1):51–61.
- [12] Luo Y, Jiang QW, Wu JY, et al. Regulation of migration and invasion by Toll-like receptor-9 signaling network in prostate cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(26):22564–22574.
- [13] Langlois S, Cowan KN. Regulation of skeletal muscle myoblast differentiation and proliferation by pannexins [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 925:57–73.
- [14] Langlois S, Xiang X, Young K, et al. Pannexin 1 and pannexin 3 channels regulate skeletal muscle myoblast proliferation and differentiation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(44):30717–30731.
- [15] Asadi-Khiavi M, Hamzei H, Khani S, et al. Gap junctions: the claymore for cancerous cells[J]. BioimPacts, 2011, 1(2):113–119.
- [16] Boyd-Tressler A, Penuela S, Laird DW, et al. Chemotherapeutic drugs induce ATP release via caspase-gated pannexin-1 channels and a caspase/pannexin-1-independent mechanism[J]. J Biol Chem, 2014, 289(39):27246–27263.
- [17] Decrock E, Krysko DV, Vinken M, et al. Transfer of IP(3) through gap junctions is critical, but not sufficient, for the spread of apoptosis [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(6):947–957.
- [18] Ding W, Pu W, Wang L, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in systemic sclerosis reveals hypomethylation of interferon-associated genes in CD4(+) and CD8(+) T cells[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(5):1069–1077.