

## • 综 述 •

## P糖蛋白的表达和功能活性调控研究进展

史成军, 符立梧\*

(中山大学肿瘤防治中心 华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

**摘要:** 积极外排异物是细胞适应外界环境的主要机制, 由此产生的多药耐药是肿瘤化疗失败的首要原因。由MDR1基因编码的P糖蛋白的高表达导致药物外排增加是MDR发生的主要机制。最近研究发现, 转录因子(transcription factor)、DNA甲基化、组蛋白乙酰化程度以及磷酸化、糖基化、泛素化和MDR1基因多态性在P糖蛋白调控过程中起重要作用, 有望成为提高肿瘤化疗效果的治疗新靶点, 本文将近年来相关研究进展作一综述。

**关键词:** P糖蛋白; 多药耐药; 转录因子; 基因

中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2007)09 - 0911 - 06

## Advances in the study of expression and regulation of P-glycoprotein

SHI Cheng-jun, FU Li-wu\*

(State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract:** Resistance to the cytotoxic actions of antineoplastic drugs remains a barrier to the establishment of curative chemotherapy regimens for cancer. Over-expression of P-glycoprotein (P-gp), encoded by the MDR1 gene is the major molecular mechanism enhancing efflux pump for various anticancer agents, hence caused MDR. Transcription factor, DNA methylation, histone acetylation/deacetylation, phosphorylation and glycosylation and MDR1 gene polymorphisms play pivotal role in regulation of P-glycoprotein, and may become new therapeutic targets. This paper summarized the advances of studies on expression and regulation of P-glycoprotein.

**Key words:** P-glycoprotein; multidrug resistance; transcription factor; gene

多药耐药(multidrug resistance, MDR)是肿瘤化疗失败的首要原因。由MDR1基因编码的P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的高表达导致药物外排增加是MDR发生的主要机制。P糖蛋白属于转运蛋白超家族, 即ABC家族(ATP binding cassette family), 具有能量依赖性药泵功能。P糖蛋白与药物结合, 同时在其核苷酸结合位点上结合ATP, ATP水解后所释放的能量使药物泵出细胞外, 导致药物浓度下降, 其细胞毒作用因而减弱或完全丧失, 细胞由此产生耐药性<sup>[1]</sup>。近几年有关MDR1基因的转

录调控以及相应的信号传导通路成为研究热点<sup>[2]</sup>。P糖蛋白的表达调控机制异常复杂, 与转录因子相互作用的多个正、负调控元件(包括AP-1结合位点、CCAAT盒、GC丰富区、p53结合位点以及NF- $\kappa$ B结合域等), 表观遗传学(epigenetics)因素启动子区甲基化及组蛋白乙酰化程度<sup>[3,4]</sup>, 磷酸化、糖基化和MDR1基因多态性等在一定条件下影响其表达。这些因素共同决定着MDR1基因表达的组织、细胞和刺激的特异性和依赖性, 为探讨MDR的发生、发展机制提供了新思路, 成为提高肿瘤化疗效果的新靶点, 也为特异或相对特异地防止或抑制肿瘤细胞P糖蛋白的表达、克服MDR提供了基础<sup>[5]</sup>。

## 1 转录因子与P糖蛋白表达调控

转录因子是在转录起始复合物的组装过程中,

收稿日期: 2007-01-30.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672407).

\* 通讯作者 Tel: 86 - 20 - 87343164, Fax: 86 - 20 - 87343163,

E-mail: fulw@mail.sysu.edu.cn

与启动子区结合并与 RNA 聚合酶相互作用的一种蛋白质,参与调控靶基因的转录效率。多种转录因子具有特征性的结构域,如亮氨酸拉链 (leucine zipper)、锌指结构 (zinc finger) 和螺旋转角螺旋 (helix-turn-helix) 结构等。目前研究较多的与 MDR1 基因相关的转录因子包括 NF-κB、YB-1、AP-1、HIF-1α、ERβ、PXR 等 (表 1, 图 1)。

**1.1 NF-κB** NF-κB 属 Rel 蛋白家族成员,后者是以同源或异源二聚体的形式组成的一组转录因子,目前发现的哺乳动物 Rel 蛋白包括 RelA (P65)、RelB、RelC、P50 和 P52。研究表明 NF-κB 与创伤、免疫、炎症、肿瘤增殖分化及细胞凋亡等都有着密切的关系,近来发现 NF-κB 与肿瘤 MDR 的发生有密切的联系,在 MDR 肿瘤细胞中 NF-κB 的表达和活性异常升高。通过 EMSA 和 Western blotting 试验证实 MDR 肿瘤细胞 FM3A/M 中 NF-κB 的表达和基础

激活水平比其亲本细胞 FM3A 明显增强,而 NF-κB 的抑制因子 IκBα 的表达水平明显下降<sup>[6]</sup>。在其他耐药细胞系中也得到了类似的试验结果。提示多药耐药与 NF-κB 之间存在某种联系,NF-κB 可与细胞核内某些基因启动子中的特异性序列结合后启动或者调节下游基因的转录。cAMP 依赖蛋白激酶 A (PKA) 可通过对 NF-κB 亚单位 P65 的磷酸化而使 NF-κB 激活,用 PKA 抑制剂足叶乙苷 (VP16) 或 MG2132 抑制 PKA 对 IκBα 的磷酸化,间接抑制 NF-κB 的激活,结果显示化疗药物对 MDR 肿瘤细胞的杀伤作用明显增强,证明 NF-κB 的确对 MDR 的产生起重要作用<sup>[7]</sup>。

MDR1 启动子区域的第一外显子包含一个 NF-κB 结合序列 (5'-CCTTCGGGG-3'),而 NF-κB 也的确能够激活连接 MDR1 启动子的报告基因转录。这提示 MDR1 有可能是 NF-κB 下游基因之一,在

表 1 MDR1 基因启动子 5 端非编码区的调控序列及功能

| 5' UTR  | 位置                                  | 结合位点                                   | 功能           |
|---------|-------------------------------------|--|--------------|
| INR     | - 5 / +11                           | 与 RNA 聚合酶 II 前起始复合物结合                  | 转录起始点,决定转录   |
| P53     | - 49 / - 40; - 72 / - 52            | 直接 P53 蛋白;间接 Spl, NF-Y, C/EBPβ 及 API 等 | 野生型抑制;突变型促进  |
| GC      | - 58 / - 45; - 110 / - 103          | SPI, 另一未知                              | 激活转录         |
| EGR/WTI | - 69 / +20                          |  |              |
| ETS     | - 69 / - 63                         | 调控转录                                   |              |
| HSE     | - 99 / - 66                         | 热休克蛋白                                  | 增强转录         |
| Y-box   | - 79 / - 75                         | NF-Y                                   |              |
| IMED1   | - 105 / - 100                       | 核蛋白 (150 kD)                           | 组成性转录        |
| MEF1    | - 118 / - 111                       | 启动子增强因子                                | 介导转录上调       |
| CAAT    | - 116 / - 113                       | NF-κB / p65 和 c-fos 蛋白                 | 负调控          |
| API     | - 121 / - 115; - 3 518 / - 3 510... | 诱导性表达                                  |              |
| NFR1    | - 123 / - 115                       | 负调控                                    |              |
| NFR2    | - 123 / - 115                       | 负调控                                    |              |
| C/EBP   | - 147 / - 139                       | C/EBPβ (NF-IL-6)                       | 基础转录和组织特异性表达 |
| HSF1    | - 315 / - 285                       | 热休克蛋白                                  | 增强转录         |
| TCF/LEF | - 1 818 / - 261 (7个)                | 需要辅激活物 β-catenin 的参与                   | 激活转录         |
| SXP     | - 7 852 / - 7 837                   | 孕烷异生物受体 (PXR), 视黄酸异生物受体 α (PXRα)       | 促进表达         |

| PXR/RXRα    | TPA         | β-catenin   | -123/-115 | -116/-113 | -110/-103 | RunX3?    |           |         |         |         |        |
|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|--------|
| SXR         | API         | HSF1        | NFR1/NFR2 | CAAT GC   | MEF1      | iMED1     | NF-Y      | m-p53   | ETS     | GC      | INR    |
| -7852/-7837 | -3518/-3510 | TCF/LEF     | -315/-285 | -147/-139 | API       | -118/-111 | -105/-100 | -79/-75 | -69/-63 | -58/-45 | -5/+11 |
|             |             | -275/-261   |           | C/EBPβ    | -121/-115 | NF-κB?    |           |         |         | w-p53   |        |
|             |             | -410/-405   |           |           |           | c-fos?    |           |         |         |         |        |
|             |             | -580/-566   |           |           |           |           |           |         |         |         |        |
|             |             | -964/-950   |           |           |           |           |           |         |         |         |        |
|             |             | -1017/-1003 |           |           |           |           |           |         |         |         |        |
|             |             | -1653/-1637 |           |           |           |           |           |         |         |         |        |
|             |             | -1818/-1799 |           |           |           |           |           |         |         |         |        |

图 1 MDR1 基因启动子 5 端非编码区的调控序列

NF- $\kappa$ B的调节下激活转录,从而导致 P糖蛋白过度表达进而引起 MDR<sup>[6,8]</sup>。进一步研究证实转染 Ser32、Ser36突变的 I $\kappa$ B $\alpha$ 基因的肿瘤细胞可稳定表达不能被磷酸化降解的突变 I $\kappa$ B $\alpha$ ,从而间接抑制 NF- $\kappa$ B不被化疗药物激活,RT-PCR和 Western blotting 试验分别显示 MDR1的 mRNA和 P糖蛋白表达量相对于未转染组明显下降。阿霉素作用后流式细胞仪显示细胞内化疗药物浓度升高而化疗药物引起的细胞凋亡率也明显升高<sup>[9]</sup>。盐酸千金藤素具有逆转多药耐药性的作用,其机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B的活性有关<sup>[10]</sup>。目前已经发现多种化疗药物均可以激活 NF- $\kappa$ B,但其传导路径并不相同,造成这一差异的机制目前并不完全清楚,有待进一步研究。

**1.2 YB-1** YB-1(Y-box binding protein 1)是 DNA、RNA结合蛋白超家族成员之一,在细胞周期调控过程中起重要作用,存在于细胞核和胞质, YB-1作为转录因子与许多基因的启动子和增强子的 CCAAT盒相结合发挥调控作用。Vaman等<sup>[11]</sup>比较了6组不同肿瘤细胞(包括敏感株和耐药株)的 YB-1水平发现, YB-1 mRNA水平越高,MDR1、MRP1、BCRP和 LRP的 mRNA水平亦越高,两者呈正相关;将 YB-1 shRNA转染肿瘤细胞,结果导致 YB-1 mRNA水平降低,同时 MDR1、MRP1、BCRP和 LRP的 mRNA水平亦降低。因此认为, YB-1调控几种 MDR基因的表达,是 MDR发生的早期重要事件。Fujita等<sup>[12]</sup>对27例应用紫杉醇(paclitaxel)治疗乳腺癌患者的研究发现,有33%患者的 YB-1从胞质迁移至细胞核,治疗过程中同时伴随着 P糖蛋白的过表达, YB-1向核内的移动与 P糖蛋白的过表达相关( $P=0.0037$ )。应用激光共聚焦分析发现,类似的迁移发生在具有 GFP-YB-1融合蛋白的 MCF-7细胞上,因此研究者认为 YB-1可能在乳腺癌耐药过程中起重要作用。

**1.3 AP-1** 转录因子 AP-1能够调控多种基因转录,由 Fos蛋白和 Jun蛋白组成的同源或异源二聚体,通过亮氨酸拉链与 DNA结合。AP-1能识别特异序列(5'-TGACTCA-3'),即 AP-1结合位点,在许多疾病的发生和发展过程中都起到重要的作用。Zhou等<sup>[13]</sup>应用腺病毒介导的 c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase (JNK)能够以剂量时间依赖方式显著降低 P糖蛋白水平,且 P糖蛋白水平的降低不依赖于蛋白的稳定性,主要发生在 mRNA水平, P糖蛋白的下调依赖于 JNK的催化活性并受 c-Jun转录因子的调控,进一步研究显示, P糖蛋白水平的降低与细胞

内药物累积量增加和 MDR肿瘤细胞对化疗药物敏感性增加有关<sup>[14]</sup>。

**1.4 HIF-1 $\alpha$**  缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)是异源二聚体转录因子,由  $\alpha$ 和  $\beta$ 两种亚基聚合而成,两亚基均属于碱性环螺旋环(bHLH)结构家族。到目前为止,已确定 HIF-1的靶基因超过70个,它们具有许多生物学效应,包括血管形成、细胞生存、细胞凋亡、红细胞生成、转录调节、药物抵抗、能量代谢和 pH值的调节等<sup>[15,16]</sup>。HIF-1是唯一在特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子,对于 MDR的形成有着重要的作用,研究表明 HIF-1可调控 MDR1基因的表达,诱导 MDR1/P-gp表达升高<sup>[17]</sup>,在 MDR1基因启动子内含有功能性的 HIF-1结合位点,用反义寡核苷酸封闭 HIF-1表达,可明显阻遏缺氧诱导的 MDR1的表达,甚至完全丧失,当 HIF-1结合位点缺失或突变时,其功能丢失<sup>[18]</sup>。对肺癌细胞株 A549的研究发现, HIF-1 $\alpha$ 、P-gp及 MRP在缺氧状态下比常氧状态下表达更高,并且 HIF-1 $\alpha$ 、P-gp和 MRP的表达呈明显相关性,且缺氧状态下肿瘤细胞的耐药性增加<sup>[19]</sup>。

**1.5 ER $\beta$**  雌激素受体  $\beta$ (ER $\beta$ )属于核受体超家族成员,是一类配体调节的转录因子,通过与不同配体和反应元件结合调节靶基因转录而发挥生物学作用,在女性生殖器官发育成熟的过程中起重要作用。Zampieri等<sup>[20]</sup>对一项乳腺癌的研究发现, ER $\alpha$ 阳性的 MCF-7细胞对药物 E2产生耐药,同时胞质中 P糖蛋白的水平增加;而 ER $\beta$ 阳性的 T47D细胞对药物敏感。

**1.6 PXR** 孕烷受体(PXR)是新发现的核受体亚家族的成员之一,在机体适应外界环境、抵抗有毒物质侵袭中起重要作用,许多药物可激活 PXR,使其构象发生改变并与视黄醇 X受体(RXR)结合形成异源二聚体,作用于靶基因调控序列的 DNA应答元件,引发一系列的生物学效应。PXR配体的许多药物(如石胆酸和 3酮石胆酸)可增加 MDR1基因表达。多种药物可通过激活 PXR来增加 MDR1基因表达,并可通过约8 kb的远端增强子,使 MDR1表达增加。研究发现,3-甲基胆蒎能够通过增加鼠肝脏上皮细胞 MDR1基因表达,以剂量依赖方式诱导 P糖蛋白表达<sup>[21]</sup>。

## 2 甲基化与 MDR1的表达调控

DNA甲基化是表观遗传学的重要组成部分,可能存在于所有高等生物中,在维持正常细胞功能、遗传印记、胚胎发育以及人类肿瘤发生中起着重要作

用。DNA甲基化能关闭某些基因的活性,去甲基化则诱导了基因的重新活化和表达。当细胞癌变时,某些抑癌基因和DNA修复基因的CpG岛易出现过度甲基化,从而引起基因的沉默;另一方面,过低甲基化导致一些在正常情况下受到抑制的一些基因如癌基因或相关因子得到大量表达,同时导致整个基因组的不稳定性增加。近来研究发现,MDR1启动子区甲基化与肿瘤耐药密切相关,这种异常甲基化导致转录因子更易与启动子区结合,从而启动转录,导致P糖蛋白高表达而产生耐药。David等<sup>[22]</sup>发现乳腺癌细胞MCF-7及其耐药株MCF-7/adr MDR1启动子区域甲基化程度不同,并且DNA甲基转移酶抑制剂DAC(5-aza-cytidine)和组蛋白去乙酰化转移酶抑制剂曲古抑菌素(TSA)联合应用能够抑制细胞的增殖<sup>[23]</sup>。类似的现象发生在前列腺癌<sup>[24]</sup>,且这种异常甲基化与吸烟呈强相关<sup>[25]</sup>。

### 3 乙酰化与P糖蛋白功能活性

染色体的组蛋白脱乙酰化是影响基因表达的另一重要机制,染色质的组蛋白乙酰化和去乙酰化是调节基因表达的关键环节之一,而异常的基因表达在肿瘤的发生和发展中起着重要作用。两类酶决定着组蛋白的乙酰化程度,即组蛋白乙酰基转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)。Taber等<sup>[26]</sup>发现HDAC抑制剂FK228和ATRA能上调P糖蛋白的表达,诱导对阿霉素的耐药,其机制可能是通过MDR1启动子H4和H3-Lys9乙酰化作用,引起转录因子NFYA的聚集,激活CCAAT盒。动物试验结果表明,HDAC抑制剂能有效地抑制和杀伤荷瘤动物的肿瘤细胞,并且不伴有明显的毒副作用。

### 4 磷酸化与P糖蛋白功能活性

磷酸化为另一翻译后加工过程,P糖蛋白可被PKC磷酸化,磷酸化后的P糖蛋白对药物的转运有重要的作用。P糖蛋白的磷酸化能减少细胞内药物的积储,增加药物耐药,表明P糖蛋白磷酸化状态可能调节细胞药排功能。其可能机制有二,其一认为P糖蛋白是PKC作用的底物,蛋白激酶将其磷酸化进而调节其转运功能,在体内外均可被PKC磷酸化,且PKC磷酸化P糖蛋白具有同工酶特异性;其二认为可能参与了核内某些基因转录的调节,但其确切机制仍然不清楚。磷酸化/去磷酸化机制在介导肿瘤细胞的多药耐药中并不起决定性作用<sup>[27]</sup>。

### 5 糖基化与P糖蛋白功能活性

人类的MDR细胞有一种140 kD前体产物,有10个N糖基化位点,仅3个位于膜外部表面

(Asn291、Asn294、Asn299)。由于不同的糖基化作用可产生多种相对分子质量的P糖蛋白,相对分子质量大小视其前体糖基化程度而定。应用糖基化抑制剂 tunicamycin 抑制糖基化过程或使糖基化缺失、突变,均不影响其耐药特性,故糖基化与耐药性的关系有待进一步研究。P糖蛋白的糖基化不影响其基本的运输功能,但是对其有效地易位到胞膜则是必须的<sup>[28]</sup>。

### 6 多态性与耐药谱

MDR1基因存在多个单核苷酸多态性,其中少数位于内含子,多数虽位于外显子,但多为无义突变。目前研究较多的为第26位外显子C3435T,虽然为静止突变,但认为这一位点多态性与P糖蛋白的表达水平及功能有关,携带TT纯合子的人群中P糖蛋白表达水平较携带CC纯合子的人群低,转运细胞内药物的能力也较弱。已经发现欧洲白人T基因频率明显高于中国汉族人,非洲人T基因频率最低。其机制可能与其他位点多态性连锁,而影响氨基酸残基位置或其他增强子促进子基因组序列,以及影响与mRNA修饰有关的功能等<sup>[29]</sup>。因此同时对多个位点的多态性以及与其他相关基因一起进行连锁分析,结果会更有意义。而且TT型一般对肿瘤的易感性较高,而CC型往往预后较差。MDR1基因启动子区的多态性似乎更为重要,Wang等<sup>[30]</sup>对不同人群分析发现,启动子多态性存在种族特异性,应用启动子报告基因分析方法显示MDR1基因启动子区存在很大差异,且不同细胞株不同的单体型其启动子活性不同。

### 7 小结

肿瘤的信号传导通路是一个非常复杂的网络系统,而信号转导或转录机制是MDR最终普遍诱导的基础,因此MDR1调控的复杂网络保证细胞对外来物的快速外排,MDR1基因启动子上的结合位点提示转录因子可能通过竞争或协同的复杂调控模式而起作用,这种竞争既依赖于转录因子的组织和细胞的复合表达,又依赖于因生理及环境状况而引起的转录因子相应数量的改变<sup>[31]</sup>。另一方面,在细胞内一种DNA结合因子可结合不同的复合因子,而且相同基因的不同DNA结合因子可相互作用使调控机制更为复杂,如基本转录因子和调控转录因子共同参与构成增强子<sup>[32]</sup>。MDR1启动子中确定元件或元件族的易接近性参与其调控或异常超表达<sup>[33]</sup>。在缺乏MDR1/P-gp表达的亲本MCF-7细胞内,同一启动子元件却可与NF- $\kappa$ B和c-Fos形成的复合物

结合,而在相应的 MCF-7/adr细胞中则未检出这一形式的结合<sup>[26]</sup>。提示 MDR1 基因启动子中,同一转录元件与不同转录因子或转录复合物结合,可能产生不同的功能后果。

作者研究发现,多芳基取代咪唑化合物 FG020327 具有较强的体外逆转 MDR 的活性,该化合物可能通过增加 MDR 细胞内抗癌药物的累积以及抑制 P 糖蛋白功能从而逆转 MDR,但是具体通过哪条途径进行调控仍需探讨<sup>[34]</sup>。MDR 是一个十分复杂的生物学过程,影响因素、参与机制众多,一种化疗药物耐药可能涉及多种耐药基因及蛋白表达的改变,而一种肿瘤细胞的耐药性也可能涉及几种耐药机制的参与,因此从基因水平逆转 MDR 是解决此问题的关键,MDR1 基因启动子中 DNA 结合元件及这些区域的合并,对这个基因的表达起重要作用。寻找 MDR1 基因启动子调控结构中特异性靶区是最困难的,这需要对该基因的转录调控进行更深入的研究<sup>[35]</sup>。总之,MDR 是目前肿瘤治疗中所面对的一个棘手难题,克服 MDR 对提高肿瘤化疗效果意义重大,值得进一步研究和探索。

## References

- [ 1 ] Sharom FJ. Shedding light on drug transport: structure and function of the P-glycoprotein multidrug transporter ( ABCB1 ) [ J ]. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84: 979 - 992.
- [ 2 ] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy [ J ]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12: 273 - 286.
- [ 3 ] Blanca SP, Enrique PC, Lucia TC. Global DNA hypomethylation-associated cancer chemotherapy resistance and its reversion with the demethylating agent hydralazine [ J ]. *J Trans Med*, 2006, 32: 5876 - 5832.
- [ 4 ] Enokida H, Shiina H, Urakami S, et al. Smoking influences aberrant CpG hypomethylation of multiple genes in human prostate carcinoma [ J ]. *Cancer*, 2006, 106: 79 - 85.
- [ 5 ] Wang XH, Fu LW. Advances in studies on inhibitor of apoptosis proteins and cancer therapy [ J ]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2006, 41: 103 - 107.
- [ 6 ] Kuo MT, Liu Z, Wei Y, et al. Induction of human MDR1 gene expression by 2-acetylaminofluorene is mediated by effectors of the phosphoinositide 3-kinase pathway that activate NF-kappaB signaling [ J ]. *Oncogene*, 2002, 21: 1945 - 1954.
- [ 7 ] Shtil AA, Azar J. Redundancy of biological regulation as the basis of emergence of multidrug resistance [ J ]. *Int Rev Cytol*, 2005, 246: 1 - 29.
- [ 8 ] Bentires AM, Barbu V. NF-kappaB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells [ J ]. *Oncogene*, 2003, 22: 90 - 97.
- [ 9 ] Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, et al. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells [ J ]. *Cancer Sci*, 2006, 97: 1198 - 1204.
- [ 10 ] Song YC, Xia W, Jiang JH, et al. Reversal of multidrug resistance in drug-resistant cell line EAC/ADR by cepharanthine hydrochloride and its mechanism [ J ]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2005, 40: 204 - 207.
- [ 11 ] Vaiman AV, Stromskaya TP, Rybalkina EY, et al. Intracellular localization and content of YB-1 protein in multidrug resistant tumor cells [ J ]. *Biochemistry*, 2006, 71: 146 - 154.
- [ 12 ] Fujita T, Ito K, Izumi H, et al. Increased nuclear localization of transcription factor Y-box binding protein 1 accompanied by up-regulation of p-glycoprotein in breast cancer pretreated with paclitaxel [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2005, 24: 8837 - 8844.
- [ 13 ] Zhou J, Liu M, Aneja R, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in cancer cells by the c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66: 445 - 452.
- [ 14 ] Chen GK, Sale S, Tan T, et al. CCAAT/enhancer-binding protein beta ( nuclear factor for interleukin-6 transactivates the human MDR1 gene by interaction with an inverted CCAAT box in human cancer cells [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65: 906 - 916.
- [ 15 ] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 721 - 732.
- [ 16 ] Hyun JY, Chun YS, Kim TY, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha-mediated resistance to phenolic anticancer [ J ]. *Chemotherapy*, 2004, 50: 119 - 126.
- [ 17 ] Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J, et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene [ J ]. *Cancer Res*, 2002, 62: 3387 - 3394.
- [ 18 ] Zhu H, Chen XP, Luo SF, et al. Involvement of hypoxia-inducible factor-1-alpha in multidrug resistance induced by hypoxia in HepG2 cells [ J ]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2005, 24: 565 - 574.
- [ 19 ] Xia S, Yu SY, Yuan XL, et al. Effects of hypoxia on expression of P-glycoprotein and multidrug resistance protein in human lung adenocarcinoma A549 cell line [ J ]. *Chin Med J (中华医学杂志)*, 2004, 84: 663 - 666.
- [ 20 ] Zampieri L, Bianchi P, Ruff P, et al. Differential modulation by estradiol of P-glycoprotein drug resistance

- protein expression in cultured MCF7 and T47D breast cancer cells [ J ]. *Anticancer Res*, 2002, 22: 2253 - 2259.
- [ 21 ] Masuyama H, Suwaki N, Tateishi Y, et al. The pregnane X receptor regulates gene expression in a ligand and promoter-selective fashion [ J ]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19: 1170 - 1180.
- [ 22 ] David GL, Yegnasubramanian S, Kumar A, et al. MDR1 promoter hypomethylation in MCF-7 human breast cancer cells: changes in chromatin structure induced by treatment with 5-aza-cytidine [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 6: 549 - 550.
- [ 23 ] Chekhun VF, Kulik GI, Yurchenko OV, et al. Role of DNA hypomethylation in the development of the resistance to doxorubicin in human MCF-7 breast adenocarcinoma cells [ J ]. *Cancer Lett*, 2006, 231: 87 - 93.
- [ 24 ] Enokida H, Shiina H, Igawa M, et al. CpG hypomethylation of MDR1 gene contributes to the pathogenesis and progression of human prostate cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64: 5956 - 5562.
- [ 25 ] Gomez MA, Garcia MP, Carrato A, et al. Post-transcriptional regulation of P-glycoprotein expression in cancer cell lines [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5: 641 - 653.
- [ 26 ] Tabe Y, Konopleva M, Contractor R, et al. Up-regulation of MDR1 and induction of doxorubicin resistance by histone deacetylase inhibitor depsipeptide (FK228) and ATRA in acute promyelocytic leukemia cells [ J ]. *Blood*, 2006, 107: 1546 - 1554.
- [ 27 ] Le long-Rebel IH, Cardarelli CO. Differential phosphorylation patterns of P-glycoprotein reconstituted into a proteoliposome system: insight into additional unconventional phosphorylation sites [ J ]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 3925 - 3335.
- [ 28 ] Ledoux S, Yang R, Friedlander G, et al. Glucose depletion enhances P-glycoprotein expression in hepatoma cells: role of endoplasmic reticulum stress response [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63: 7284 - 7290.
- [ 29 ] Aamoudse AL, Schaik RH, Dieleman J, et al. MDR1 gene polymorphisms are associated with neuropsychiatric adverse effects of mefloquine [ J ]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80: 367 - 374.
- [ 30 ] Wang B, Ngoi S, Wang J, et al. The promoter region of the MDR1 gene is largely invariant, but different single nucleotide polymorphism haplotypes affect MDR1 promoter activity differently in different cell lines [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 267 - 276.
- [ 31 ] Chu F, Chou PM, Zheng X, et al. Control of multidrug resistance gene MDR1 and cancer resistance to chemotherapy by the longevity gene sirt1 [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65: 10183 - 10187.
- [ 32 ] Brivanlou AH, Darnell Jr JE. Signal transduction and the control of gene expression [ J ]. *Science*, 2002, 295: 813 - 818.
- [ 33 ] Klaassen CD, Slitt AL. Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors [ J ]. *Curr Drug Metab*, 2005, 6: 309 - 328.
- [ 34 ] Chen LM, Liang YJ, Fu LW, et al. Reversal of P-gp mediated multidrug resistance *in vitro* and *in vivo* by FG020318 [ J ]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56: 1061 - 1066.
- [ 35 ] Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters [ J ]. *Nature Rev Cancer*, 2002, 2: 48 - 58.