

## 斑马鱼在药物代谢中的研究进展

陈秋霞, 曾 苏\*

(浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058)

**摘要:** 斑马鱼作为模式生物已经被广泛地用于药物研发的各个过程中。斑马鱼中有细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450)、尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGT) 等多种药物代谢酶和核受体如孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR)、芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 等的表达。本文综述了斑马鱼中主要的药物代谢酶和核受体的表达情况, 以及在药物等外源物代谢研究中的进展。

**关键词:** 斑马鱼; 细胞色素 P450 酶; 核受体

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 09-1026-06

## Research progress of zebrafish used in drug metabolism

CHEN Qiu-xia, ZENG Su\*

(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Zebrafish is widely used as a model organism in the process of drug discovery. It expresses drug metabolizing enzymes like cytochrome P450 (CYP450), uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) and nuclear receptors like pregnane X receptor (PXR), aryl hydrocarbon receptor (AHR), etc. This article summarized the profiles of main drug metabolizing enzymes and nuclear receptors, and reviewed the advances on xenobiotics metabolism in zebrafish.

**Key words:** zebrafish; cytochrome P450; nuclear receptor

斑马鱼 (*Danio rerio*; zebrafish) 又名蓝条鱼、花条鱼、斑马担尼鱼, 是辐鳍亚纲 (Actinopterygii) 鲤科 (Cyprinidae) 短担尼鱼属 (*Danio*) 的一种热带淡水鱼<sup>[1]</sup>。斑马鱼作为观赏鱼养殖已有较长时间, 1981年美国遗传学家 George Streisinger 首次在《Nature》发表关于斑马鱼的论文<sup>[2]</sup>, 此后斑马鱼开始被广泛用于科学研究中。

由于斑马鱼个体小、易于饲养、发育快速、性成熟期短、繁殖力强, 胚胎在母体外发育并且透明, 易于观察和操作, 品系资源丰富<sup>[1]</sup>, 现在斑马鱼已经成为一种重要的脊椎动物模式生物。目前, 人们已经建立完备的斑马鱼资料数据库——斑马鱼信息网络

(zebrafish information network, ZFIN: <http://www.zfin.org/>), 在生物学上, 斑马鱼和人类有着一定的相似性, 大多数人类基因和斑马鱼基因直系同源<sup>[3]</sup>。斑马鱼的全基因组测序已经完成, 斑马鱼基因与人类基因的相似度达到 87%, 一些研究也证明斑马鱼对于药物的反应和人类有着很高的相似性<sup>[4, 5]</sup>。

目前, 在药物开发过程中, 药物作用靶点的确立、药物筛选、先导化合物的优化、疾病造模和毒理学等方面, 斑马鱼都在发挥着重要作用<sup>[6, 7]</sup>。在药物代谢方面, 斑马鱼不仅具有上述作为模式动物的一般优点, 同时作为体内 (*in vivo*) 模型, 相比于体外 (*in vitro*) 模型, 其实验结果更具有预测性。近年来发展起来的方法如反义吗啉代寡核苷酸 (morpholino oligonucleotides) 基因敲除 (gene knockdown) 法能用于斑马鱼基因功能的快速测定<sup>[7]</sup>, 也为研究药物代

收稿日期: 2011-03-02.

基金项目: 国家“十一·五”重大科技专项资助 (2009ZX09304-003).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-571-88208408, E-mail: zengsu@zju.edu.cn

谢酶基因功能提供了方便快捷的技术手段。在此, 本文就斑马鱼在药物代谢方面的研究进展综述如下。

## 1 药物代谢酶及核受体在斑马鱼中的表达

**1.1 一相代谢酶在斑马鱼中的表达** Goldstone 等<sup>[8]</sup>研究发现, 斑马鱼有 94 个 CYP 基因, 根据氨基酸序列的同一性可分为 18 个基因家族, 这同人类及其他哺乳动物一致。CYP 基因中 5~51 家族有 32 个基因, 其中大多数和人类的 CYP 基因直系同源, 这些基因序列的高度相似性预示着酶活性的一致性。而对于主要代谢药物等外源性物质和脂肪酸的 CYP1~4 家族基因, 其序列的保守性相对较低。人类和斑马鱼的 *CYP1* 和 *CYP3* 家族中有部分基因直系同源, 斑马鱼 *CYP1A* 和人类 *CYP1A1*、*CYP1A2* 有着相似的外显子结构, 其 *CYP1B1* 结构和人类的 *CYP1B1* 也非常相似。斑马鱼中由 AhR 激动剂介导的 CYP1 的诱导被广泛地用于代谢毒性及环境污染的研究中。斑马鱼中有 *CYP1C* 基因, 而人类不存在此基因。在斑马鱼中有 47 个 *CYP2* 家族基因, 而在人类只有 16 个, 根据序列分析, 只有 *CYP2R1* 和 *CYP2U1* 直系同源。斑马鱼 *CYP3A65* 和人类 *CYP3A4* 基因有着 54% 的相似性, 有文献<sup>[9]</sup>报道斑马鱼 *CYP3A65* 能被 PXR 激动剂孕烯醇酮-16 $\alpha$ -甲腈 (pregnenolone 16 $\alpha$ -carbonitrile) 所诱导。

通过微阵列 (microarray) 和定量 PCR (quantitative polymerase chain reaction) 对转录谱的分析发现, 大部分斑马鱼的 CYP 基因在胚胎中就有表达, 但在发育过程中表达量会发生变化<sup>[8]</sup>。Jones 等<sup>[10]</sup>通过 RT-PCR 对受精后 24、48、72 和 96 h 的斑马鱼分析发现 *CYP1A* 基因均有表达, 且表达量呈升高趋势, *CYP2J26* 随时间增加而表达量增加, 与人 *CYP3A5* 有较大相似性的 *CYPzgc:153269* 基因在受精后 24 h 表达量较高, 之后表达量降低, 在 96 h 时表达量又有所回升。研究发现 *CYP3A65* 基因在斑马鱼早期发育中的表达具有双峰现象, 在受精后 3 h 和 48 h 均有升高<sup>[8]</sup>, *CYP3A65* 在受精 72 h 后的肝脏中有表达, 在受精 84 h 的前肠中开始表达<sup>[11]</sup>。

相比于人类的两种单胺氧化酶 (monoamine oxidase) MAO-A 和 MAO-B, 斑马鱼中只有一种 MAO<sup>[12]</sup>, 其核酸和氨基酸序列同小鼠、大鼠和人的 MAO 有 67%~69% 的同一性, 同人 MAO 都有着相同的外显子-内含子结构<sup>[13]</sup>, Sallinen 等<sup>[14]</sup>证实斑马鱼的 MAO 与哺乳动物的 MAO-A 更为相似, 主要代谢五羟色胺。此外, 醇脱氢酶<sup>[15]</sup>、醛脱氢酶<sup>[16]</sup>、胆碱酯酶和羧酸酯酶<sup>[17]</sup>在斑马鱼中也有表达。

**1.2 二相代谢酶在斑马鱼中的表达** Huang 等<sup>[18]</sup>研究发现, 斑马鱼有 45 个 UGT 基因, 可以分为 3 个家族分别是 *UGT1*、*UGT2* 和 *UGT5*。*UGT1* 和 *UGT2* 都有两个基因簇: A 和 B, 同原钙粘蛋白和免疫球蛋白等基因簇的结构相似, *UGT1A*、*UGT1B*、*UGT2A* 和 *UGT2B* 基因簇都有可变区和恒定区, 斑马鱼的 *UGT1* 和 *UGT2* 基因都和人类 *UGT1*、*UGT2* 基因之间有很强的关联, 但 *UGT5* 基因是只存在于硬骨鱼和两栖类动物中的基因, *UGT1*、*UGT2* 和 *UGT5* 基因都能通过可变剪接产生多种蛋白质分子。研究发现 *UGT1A1* 基因的表达在受精 48 h 后显著增加<sup>[10]</sup>。

Sugahara 等<sup>[19]</sup>通过对斑马鱼表达序列标签 (expressed sequence tag, EST) 数据库的搜索发现了两种编码磺基转移酶 (sulfotransferase, SULT) 的 cDNA, 其氨基酸序列有约 82% 的同一性, 且两种 cDNA 编码的氨基酸序列同人的 SULT1A1、大鼠 SULT1A1 和小鼠 SULT1C1 的氨基酸序列都有约 50% 的同一性, 推测其应属于 SULT1 家族, 后续的研究发现, 斑马鱼中也有 SULT2<sup>[20, 21]</sup>、SULT3<sup>[22]</sup> 和一个不属于任何已知的 SULT 家族的 SULT<sup>[23]</sup>, 且这些酶对多种内源物和外源物都有代谢活性。有研究<sup>[24]</sup>发现全氟辛烷磺酰基化合物 (perfluorooctane sulfonate, PFOS) 能上调 SULT 的表达。

此外, 乙酰基转移酶<sup>[25]</sup>和谷胱甘肽-S-转移酶<sup>[26]</sup>在斑马鱼中也有表达。

**1.3 核受体在斑马鱼中的表达** 核受体与药物代谢密切相关, 许多外源物通过核受体对药物代谢酶进行诱导。孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 在药物代谢酶的转录调节中起着重要的作用, PXR 在斑马鱼中有功能表达, 其配体结合区 (ligand binding domain, LBD) 同人类 PXR 的 LBD 有 52% 的同一性。斑马鱼 PXR 同哺乳动物 PXR 有一部分相同的甾体激动剂, 但只能被小部分外源物如尼非地平、苯巴比妥、克霉唑等激动, 不能被胆汁酸和其他合成衍生物激动<sup>[27]</sup>。目前, PXR 调节斑马鱼中 *CYP3A* 的表达还存在争议, 斑马鱼幼体前肠中利福平和低剂量的地塞米松都能诱导 *CYP3A* 的表达, 高剂量的地塞米松无此效应<sup>[11]</sup>, 但体外实验中这些化合物并不能激动斑马鱼 PXR<sup>[27]</sup>。而在体外实验中显示能激动斑马鱼 PXR 的化合物尼非地平 and 克霉唑<sup>[27]</sup>不能诱导成年斑马鱼肝中 *CYP3A* 的表达<sup>[9]</sup>。因此, 斑马鱼中关于 PXR 诱导 CYP 表达调节外源物代谢的研究还需进一步探索<sup>[28]</sup>。也有研究认为 *CYP3A65* 的转录同时受到 AHR2 的调控<sup>[11]</sup>。

AHR 在 *CYP1* 的转录调节中发挥着重要作用, 在鱼类中有两种 AHR 基因 (AHR1 和 AHR2), 而在哺乳动物中只有一种, 系统发育比较分析这两个基因是在鱼类进化过程中由同一基因复制得来<sup>[29]</sup>。斑马鱼 AHR1 基因同哺乳动物 AHR 基因有着最大的相似性, 但是其中并未发现有 AHR 核易位子 1 (AHR nuclear translocator, ARNT1)。斑马鱼 AHR1 (AHR1A) 不能和配体有效结合, 同时不能和 ARNT2 形成异二聚体, 且组织分布较小, 所以认为不参与四氯二苯并-p-二噁英 (tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD, AHR 激动剂) 引起的毒性<sup>[30]</sup>。斑马鱼中存在 AHR2 和 ARNT2, 目前鉴定存在 4 种 ARNT2 的拼接变异体 (ARNT2a、ARNT2b、ARNT2c 和 ARNT2X), 只有 ARNT2b 同 AHR2 有转录活性, 体外实验中二者形成有转录活性的异二聚体, 当 COS-7 细胞暴露于 TCDD 中时, 凝胶迁移实验证明 AHR2/ARNT2b 复合物能识别二噁英反应元件 (dioxin response element, DRE), 激活靶基因转录<sup>[31, 32]</sup>。但用吗啉代寡核苷酸抑制斑马鱼 ARNT2 表达时, 并不能抑制 TCDD 所介导的毒性反应, 因此, 推测斑马鱼体内可能存在其他能与 AHR2 形成有转录活性的二聚体的物质<sup>[33]</sup>。目前, 新的 ARH1B 基因被发现, 其编码的氨基酸序列同 ARH1A 有 34% 的同一性, 与 ARH1A 相反, ARH1B 对 TCDD 有着特异的高亲和力, 且能和 AHR 反应原件结合有效地激活靶基因的转录, ARH1B 在受精 24 h 后的胚胎中就开始表达, 在接下来的 2 天中表达量增加, 但是不能被 TCDD 诱导, 因此 ARH1B 主要是在胚胎发育过程中起着生理作用而 ARH2 介导对外源物的应答<sup>[34]</sup>。

斑马鱼中无组成型雄甾烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR), 这是一类只存在于哺乳动物中的核受体<sup>[28]</sup>。斑马鱼中有糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的表达<sup>[35]</sup>, 同时也发现有维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 的表达, 且有着广泛的组织分布<sup>[36]</sup>。

斑马鱼中核受体的表达情况见表 1。

## 2 斑马鱼在药物代谢研究中的应用

### 2.1 斑马鱼中代谢酶活性研究

Jones 等<sup>[10]</sup>以 *CYP2B6*、*CYP3A5* 和 *UGT1A1* 代表人 CYP2、CYP3 和 UGT 的基因, 分析发现斑马鱼中基因 *CYP2J26* (zgc:91790)、*CYPzgc:153269* 和 *UGT1A1* (zgc:123097) 同人类上述基因最为相似。受精 96 h 后的斑马鱼幼体中, 7-乙氧基异吩噁唑脱乙基酶 (7-ethoxyresorufin-*O*-deethylase, EROD) 能将乙氧基试卤灵 (ethoxyresorufin)

**Table 1** The nuclear receptor expression in zebrafish. -: No existence

Zebrafish	ZFIN ID	Counterpart in human	Reference
PXR	ZDB-GENE-030903-3	PXR	27
AHR1A	ZDB-GENE-020531-2	AHR	30
AHR1B	ZDB-GENE-050922-1		34
AHR2	ZDB-GENE-990714-16		31, 32
-	-	CAR	28
VDR	ZDB-GENE-000210-31	VDR	36
VDRB	ZDB-GENE-080403-10		36
GR	ZDB-GENE-050522-503	GR	35

代谢为试卤灵 (resorufin), 显示其有哺乳动物的 CYP1 酶活性。7-乙氧基香豆素-*O*-脱乙基酶 (7-ethoxycoumarin-*O*-deethylase, ECOD) 能将 7-乙氧基香豆素 (7-ethoxycoumarin) 代谢为 7-羟基香豆素 (7-hydroxycoumarin), 显示其有 CYP2 酶活性; 将辛基甲氧基试卤灵 (octyloxymethylresorufin, OOMR) 代谢为试卤灵, 显示其有 CYP3 酶活性。对 EROD 和 ECOD 代谢产物酶 (葡糖醛酸苷酶和芳基硫酸酯酶) 水解发现斑马鱼中能发生结合反应。证明斑马鱼幼体 (受精后 5 天内) 能够表达药物代谢酶且其对外源物的代谢活性与哺乳动物相似。

Alderton 等<sup>[37]</sup>在常规的药理和毒理研究条件下, 分析了一系列常用的人 CYP 酶探针底物在斑马鱼幼体中的积聚和代谢情况, 发现他克林 (CYP1A2)、双氯芬酸 (CYP2C9)、安非他酮 (CYP2B6)、睾酮 (CYP3A4) 能在受精 7 天后的斑马鱼幼体中发生羟化反应。对化合物西沙必利、氯丙嗪、维拉帕米、睾酮和右美沙芬代谢物的分析发现在斑马鱼幼体中能催化发生一相代谢反应 (氧化、*N*-脱甲基、*O*-脱乙基和 *N*-脱烷基) 和二相代谢反应 (硫酸化和葡糖醛酸化)。非那西丁 (CYP1A2) 和右美沙芬 (CYP2D6) 分别能被代谢为扑热息痛和右啡烷, 这与人体中的代谢产物一致, 而此实验中睾酮被羟化的量较少且所使用的色谱条件不足以确定其羟化位置为 6 $\beta$  位, 但有研究<sup>[38]</sup>证明斑马鱼原代肝细胞能将睾酮代谢为 6 $\beta$ -羟基睾酮, 这也说明斑马鱼能发生人 CYP3A4 的特征反应, 但是整个实验中所检测到代谢物的量远低于母体药物。

### 2.2 CYP1A 诱导的代谢毒性研究

在药物或其他外源物在人体的代谢过程中, 多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbon, PAHs) 及多卤代芳烃 (polyhalogenated aromatic hydrocarbons, PHAHs) 等化合物对 CYP1A1 和 CYP1A2 诱导具有毒理效应, 会产生

**Table 2** The main metabolizing enzyme expression and characterization in zebrafish. UGT1/2/5 and SULT1/2/3 have many members, so ZFIN IDs are not listed. -: No existence. a: The activity of UGT enzyme is reported, but it does not characterize the family. b: Aroclor 1254 is used in the regulation experiment, it is an activator of AHR and other transcription factors<sup>[46]</sup>. c: The induction of SULT is reported, but it does not characterize the family

Category	Zebrafish	ZFIN ID	Counterpart in human	Activity reported	Regulation
CYP	CYP1A	ZDB-GENE-011219-1	CYP1A1/2 <sup>[8]</sup>	Yes <sup>[10, 37, 45]</sup>	AHR2 <sup>[42, 44]</sup>
	CYP1B1	ZDB-GENE-030902-1	CYP1B1 <sup>[8]</sup>	Yes <sup>[45]</sup>	AHR2 <sup>[40]</sup>
	CYP2R1	ZDB-GENE-110114-1	CYP2R1 <sup>[8]</sup>	No	Not reported
	CYP2U1	ZDB-GENE-070730-1	CYP2U1 <sup>[8]</sup>	No	Not reported
	CYP3A65	ZDB-GENE-050604-1	CYP3A4 <sup>[8]</sup>	Yes <sup>[37]</sup>	PXR <sup>[9]</sup> , AHR2 <sup>[11]</sup>
MAO	MAO	ZDB-GENE-040329-3	MAO-A/B <sup>[12-14]</sup>	Yes <sup>[14]</sup>	Not reported
UGT	UGT1 <sup>[18]</sup>		UGT1	Maybe <sup>[10] a</sup>	AHR2 and others <sup>[10] b</sup>
	UGT2 <sup>[18]</sup>		UGT2	Maybe <sup>[10] a</sup>	Not reported
	UGT5 <sup>[18]</sup>		-	Maybe <sup>[10] a</sup>	Not reported
	-		UGT8		
SULT	SULT1		SULT1 <sup>[19]</sup>	Yes <sup>[19]</sup>	Maybe <sup>[24] c</sup>
	SULT2		SULT2 <sup>[20, 21]</sup>	Yes <sup>[20, 21]</sup>	Maybe <sup>[24] c</sup>
	SULT3		SULT3 <sup>[22]</sup>	Yes <sup>[22]</sup>	Maybe <sup>[24] c</sup>
	a new SULT <sup>[23]</sup>			Yes <sup>[23]</sup>	Maybe <sup>[24] c</sup>

具有致癌作用的化合物。CYP1A1 和 CYP1A2 的诱导与 AHR/ARNT 系统相关。

在斑马鱼中的研究证明: 将敲除 *AHR2* 基因的斑马鱼胚胎同时暴露于 PAHs 类 AHR 激动剂  $\beta$ -萘黄酮 (Beta naphthalene flavonoids, BNF) 和 CYP1A 抑制剂  $\alpha$ -萘黄酮 (Alpha naphthalene flavonoids, ANF) 中时, 产生的毒性反应明显降低, 但是用吗啉代寡核苷酸方法敲除 *CYP1A* 基因后单独暴露于 BNF 和同时暴露于 BNF 和 ANF 中产生的毒性都比未敲除时大, 证明 *CYP1A* 在胚胎发育过程中有着保护性作用<sup>[39]</sup>。Jönsson 等<sup>[40]</sup>研究发现 *CYP1A* 在斑马鱼胚胎和成体的多种器官中都有基础表达, 推测对内源性物质有代谢和解毒等生理功能。在其他鱼类中的研究中也发现 *CYP1A* 的活性似乎并不能预测 PAHs 的毒性<sup>[41]</sup>, 但 *CYP1A* 与 PAHs 介导的毒性的关系仍需进一步探索。

Teraoka 等<sup>[42]</sup>研究证明 *CYP1A* 的活性同 PHAHs 介导的毒性相关, 吗啉代寡核苷酸抑制斑马鱼 *CYP1A* 表达时, TCDD 介导毒性明显被抑制。但后期 Carney 等<sup>[43]</sup>研究发现, 当斑马鱼胚胎暴露于 PHAHs 类 AHR 激动剂 TCDD 中时, *CYP1A* 的转录明显增加<sup>[44]</sup>, 随后开始出现 TCDD 介导的毒性反应, 但用吗啉代寡核苷酸抑制斑马鱼 *CYP1A* 表达时, TCDD 介导的颅骨畸形、红细胞生成障碍等现象并未被抑制, 推测两者结果不同是因为实验中采用 TCDD 浓度不同导致。但具体 *CYP1A* 是否介导了 TCDD 引起的毒性还需进一步研究, TCDD 激活的 AHR/ARNT 也可

能通过调节其他基因表达来产生毒性。

目前, 人们对于斑马鱼中大部分药物代谢酶基因的表达研究比较清楚 (表 2), CYP 和 UGT 家族中所有基因的表达情况都已阐明<sup>[8, 18]</sup>, 但关于酶代谢活性的研究还比较少, 且对于酶表达的调节机制研究还不够深入, 因此还需要继续努力和探索。

## References

- [1] Sun ZH, Jia SJ, Meng AM. Zebrafish: swimming in life sciences [J]. Chin Bull Life Sci (生命科学), 2006, 18: 431-436.
- [2] Streisinger G, Walker C, Dower N, et al. Production of clones of homozygous diploid zebrafish (*Brachydanio rerio*) [J]. Nature, 1981, 291: 293-296.
- [3] Fishman MC. Genomics. Zebrafish — the canonical vertebrate [J]. Science, 2001, 294: 1290-1291.
- [4] Langheinrich U. Zebrafish: a new model on the pharmaceutical catwalk [J]. Bioessays, 2003, 25: 904-912.
- [5] Milan DJ, Peterson TA, Ruskin JN, et al. Drugs that induce repolarization abnormalities cause bradycardia in zebrafish [J]. Circulation, 2003, 107: 1355-1358.
- [6] Rubinstein AL. Zebrafish: from disease modeling to drug discovery [J]. Curr Opin Drug Discov Devel, 2003, 6: 218-223.
- [7] Zon LI, Peterson RT. *In vivo* drug discovery in the zebrafish [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4: 35-44.
- [8] Goldstone JV, McArthur AG, Kubota A, et al. Identification and developmental expression of the full complement of cytochrome P450 genes in zebrafish [J]. BMC Genomics,

- 2010, 11: 643–663.
- [9] Bresolin T, De Freitas Rebelo M, Bainy ACD. Expression of PXR, CYP3A and MDR1 genes in liver of zebrafish [J]. Mar Environ Res, 2006, 62: S160–S161.
- [10] Jones HS, Panter GH, Hutchinson TH, et al. Oxidative and conjugative xenobiotic metabolism in zebrafish larvae *in vivo* [J]. Zebrafish, 2010, 7: 23–30.
- [11] Tseng HP, Hseu TH, Buhler DR, et al. Constitutive and xenobiotics-induced expression of a novel CYP3A gene from zebrafish larva [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 205: 247–258.
- [12] Anichtchik O, Sallinen V, Peitsaro N, et al. Distinct structure and activity of monoamine oxidase in the brain of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. J Comp Neurol, 2006, 498: 593–610.
- [13] Panula P, Chen YC, Priyadarshini M, et al. The comparative neuroanatomy and neurochemistry of zebrafish CNS systems of relevance to human neuropsychiatric diseases [J]. Neurobiol Dis, 2010, 40: 46–57.
- [14] Sallinen V, Sundvik M, Reenila I, et al. Hyperserotonergic phenotype after monoamine oxidase inhibition in larval zebrafish [J]. J Neurochem, 2009, 109: 403–415.
- [15] Dasmahapatra AK, Doucet HL, Bhattacharyya C, et al. Developmental expression of alcohol dehydrogenase (ADH3) in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 286: 1082–1086.
- [16] Lassen N, Estey T, Tanguay RL, et al. Molecular cloning, baculovirus expression, and tissue distribution of the zebrafish aldehyde dehydrogenase 2 [J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33: 649–656.
- [17] Küster E. Cholin- and carboxylesterase activities in developing zebrafish embryos (*Danio rerio*) and their potential use for insecticide hazard assessment [J]. Aquat Toxicol, 2005, 75: 76–85.
- [18] Huang HY, Wu Q. Cloning and comparative analyses of the zebrafish Ugt repertoire reveal its evolutionary diversity [J]. PLoS One, 2010, 5: e9114.
- [19] Sugahara T, Liu CC, Pai TG, et al. Sulfation of hydroxy-chlorobiphenyls - molecular cloning, expression, and functional characterization of zebrafish SULT1 sulfotransferases [J]. Eur J Biochem, 2003, 270: 2404–2411.
- [20] Sugahara T, Yang YS, Liu CC, et al. Sulphonation of dehydroepiandrosterone and neurosteroids: molecular cloning, expression, and functional characterization of a novel zebrafish SULT2 cytosolic sulphotransferase [J]. Biochem J, 2003, 375: 785–791.
- [21] Yasuda S, Liu MY, Yang YS, et al. Identification of novel hydroxysteroid-sulfating cytosolic SULTs, SULT2 ST2 and SULT2 ST3, from zebrafish: cloning, expression, characterization, and developmental expression [J]. Arch Biochem Biophys, 2006, 455: 1–9.
- [22] Yasuda T, Yasuda S, Williams FE, et al. Characterization and ontogenic study of novel steroid-sulfating SULT3 sulfotransferases from zebrafish [J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 294: 29–36.
- [23] Sugahara T, Liu CC, Pai TG, et al. Molecular cloning, expression, and functional characterization of a novel zebrafish cytosolic sulfotransferase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 300: 725–730.
- [24] Shi XJ, Yeung LWY, Lam PKS, et al. Protein profiles in zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to perfluorooctane sulfonate [J]. Toxicol Sci, 2009, 110: 334–340.
- [25] Zok S, Gorge G, Kalsch W, et al. Bioconcentration, metabolism and toxicity of substituted anilines in the zebrafish (*Brachydanio-rerio*) [J]. Sci Total Environ, 1991, 109: 411–421.
- [26] Wiegand C, Pflugmacher S, Giese M, et al. Uptake, toxicity, and effects on detoxication enzymes of atrazine and trifluoroacetate in embryos of zebrafish [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2000, 45: 122–131.
- [27] Moore LB, Maglich JM, Mckee DD, et al. Pregnane X receptor (PXR), constitutive androstane receptor (CAR), and benzoate X receptor (BXR) define three pharmacologically distinct classes of nuclear receptors [J]. Mol Endocrinol, 2002, 16: 977–986.
- [28] Reschly EJ, Krasowski MD. Evolution and function of the NR11 nuclear hormone receptor subfamily (VDR, PXR, and CAR) with respect to metabolism of xenobiotics and endogenous compounds [J]. Curr Drug Metab, 2006, 7: 349–365.
- [29] Hahn ME, Karchner SI, Shapiro MA, et al. Molecular evolution of two vertebrate aryl hydrocarbon (dioxin) receptors (AHR1 and AHR2) and the PAS family [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94: 13743–13748.
- [30] Andreasen E A, Hahn ME, Heideman W, et al. The zebrafish (*Danio rerio*) aryl hydrocarbon receptor type 1 is a novel vertebrate receptor [J]. Mol Pharmacol, 2002, 62: 234–249.
- [31] Tanguay RL, Abnet CC, Heideman W, et al. Cloning and characterization of the zebrafish (*Danio rerio*) aryl hydrocarbon receptor [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1444: 35–48.
- [32] Tanguay RL, Andreasen E, Heideman W, et al. Identification and expression of alternatively spliced aryl hydrocarbon nuclear translocator 2 (ARNT2) cDNAs from zebrafish with distinct functions [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1494: 117–128.
- [33] Prash AL, Heideman W, Peterson RE. ARNT2 is not required for TCDD developmental toxicity in zebrafish [J]. Toxicol Sci, 2004, 82: 250–258.

- [34] Karchner SI, Franks DG, Hahn ME. AHR1B, a new functional aryl hydrocarbon receptor in zebrafish: tandem arrangement of *ahr1b* and *ahr2* genes [J]. *Biochem J*, 2005, 392: 153–161.
- [35] Alsop D, Vijayan MM. Development of the corticosteroid stress axis and receptor expression in zebrafish [J]. *Am J Physiol-Reg I*, 2008, 294: R711–R719.
- [36] Craig TA, Sommer S, Sussman CR, et al. Expression and regulation of the vitamin D receptor in the zebrafish, *Danio rerio* [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23: 1486–1496.
- [37] Alderton W, Berghmans S, Butler P, et al. Accumulation and metabolism of drugs and CYP probe substrates in zebrafish larvae [J]. *Xenobiotica*, 2010, 40: 547–557.
- [38] Reschly EJ, Bainy ACD, Mattos JJ, et al. Functional evolution of the vitamin D and pregnane X receptors [J]. *BMC Evol Biol*, 2007, 7: 222–238.
- [39] Billiard SM, Timme-laragy AR, Wassenberg DM, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor pathway in mediating synergistic developmental toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons to zebrafish [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 92: 526–536.
- [40] Jönsson ME, Orrego R, Woodin BR, et al. Basal and 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl-induced expression of cytochrome P450 1A, 1B and 1C genes in zebrafish [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 221: 29–41.
- [41] Lee RF, Anderson JW. Significance of cytochrome P450 system responses and levels of bile fluorescent aromatic compounds in marine wildlife following oil spills [J]. *Mar Pollut Bull*, 2005, 50: 705–723.
- [42] Teraoka H, Dong W, Tsujimoto Y, et al. Induction of cytochrome P450 1A is required for circulation failure and edema by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in zebrafish [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304: 223–228.
- [43] Carney SA, Peterson RE, Heideman W. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin activation of the aryl hydrocarbon receptor/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator pathway causes developmental toxicity through a CYP1A-independent mechanism in zebrafish [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66: 512–521.
- [44] Prash AL, Teraoka H, Carney SA, et al. Aryl hydrocarbon receptor 2 mediates 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin developmental toxicity in zebrafish [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 76: 138–150.
- [45] Scornaienchi ML, Thornton C, Willett KL, et al. Functional differences in the cytochrome P450 1 family enzymes from zebrafish (*Danio rerio*) using heterologously expressed proteins [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 502: 17–22.
- [46] Reymann S, Borlak J. Transcriptome profiling of human hepatocytes treated with Aroclor 1254 reveals transcription factor regulatory networks and clusters of regulated genes [J]. *BMC Genomics*, 2006, 7: 217–234.

---

### 《药学报》英文刊投审稿系统正式开通

《药学报》英文刊 *Acta Pharmaceutica Sinica B (APSB)* 在广大读者、作者的关心与支持下, 经过几届编委会和全体编辑人员的共同努力终于于 2011 年 6 月出版了。这为期刊真正走向国际奠定了良好的基础。

*Acta Pharmaceutica Sinica B* 是由中国医学科学院药物研究所、中国药学会和荷兰 Elsevier 出版公司合作出版, 是《药学报》中文刊的国际化延伸。其报道内容与风格与《药学报》保持一致, 药理学家蒋建东教授为期刊主编。本刊的出版周期为双月刊。发表论文从 2011 年 7 月开始在 Elsevier 期刊数据库 ScienceDirect 平台 (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/22113835>) 以 OA 方式刊出, 便于广大读者免费阅读和下载。有关投稿方式和论文格式参见 *Acta Pharmaceutica Sinica B* 网页 <http://ees.elsevier.com/apsb>, 目前暂不收取审稿费、版面费。

*Acta Pharmaceutica Sinica B* 的投审稿系统已于 2011 年 7 月 22 日正式启用, 详见 <http://ees.elsevier.com/apsb>, 欢迎各位作者和审稿专家使用。

欢迎国内外药学科工作者积极投稿。

《药学报》编辑部