

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
1. Bevezetés	4
1.1. Rövidítésjegyzék.....	4
1.2. A feladat ismertetése, célkitűzések	4
1.3. Biológiai háttér: A kemoimmunitási rendszer	6
1.3.1. Nukleáris receptorok	7
1.3.2. Az első fázis enzimei.....	8
1.3.3. A második fázis enzimei	9
1.3.4. A harmadik fázis fehérjéi: az ABC transzporterek	9
2. Módszerek	11
2.1. A kutatás során felhasznált eszközök	11
2.1.1. RBDMS, SQLAlchemy, ORM.....	11
2.1.2. Publikus adatbázisok	12
2.2. Eljárások	13
2.2.1. Lekérdezés a PubChem BioAssay adatbázisból.....	13
2.2.2. Lekérdezés a Comparative Toxicogenomics (CTD) adatbázisból.....	13
2.2.3. Az adatok rendezése.....	14
2.2.4. Klaszterezés.....	15
2.2.5. Főkomponens analízis (PCA).....	15
3. Eredmények	17
3.1. Kemoimmun fehérjék ligandjainak és szubsztrátjainak feltérképezése publikus adatbázisok segítségével	17
3.1.1. PubChem BioAssay adatbázis.....	17
3.1.2. Metabolism and Transport Database (Metrabase)	18
3.1.3. Comparative Toxicogenomics Database (CTD)	19

3.1.4. DrugBank adatbázis	19
3.1.5. Irodalmi adatok	20
3.1.6. A publikus adatbázisok összehasonlítása	20
3.1.7. A ligand- és szubsztrát adatok egyesítése: az általunk létrehozott DrugDB adatbázis	21
3.2. A Comparative Toxicogenomics Database-ből származó szubsztrát- és ligand adatok elemzése	24
3.2.1. A rendelkezésre álló adatok elemzése.....	24
3.2.2. A Comparative Toxicogenimocs Database-ből származó adatok jellemzése	31
4. Összefoglalás	35
5. Irodalomjegyzék	36
6. Köszönetnyilvánítás.....	38

5. Irodalomjegyzék

- [1] A. Tamaki, C. Ierano, G. Szakacs, R. W. Robey, and S. E. Bates, "The controversial role of ABC transporters in clinical oncology," *Essays Biochem.*, vol. 50, no. 1, pp. 209–232, Sep. 2011.
- [2] B. Sarkadi, L. Homolya, G. Szakacs, and A. Varadi, "Human Multidrug Resistance ABCB and ABCG Transporters: Participation in a Chemoimmunity Defense System," *Physiol. Rev.*, vol. 86, no. 4, pp. 1179–1236, Oct. 2006.
- [3] M. D. Lee, E. Ayanoglu, and L. Gong, "Drug-induced changes in P450 enzyme expression at the gene expression level: A new dimension to the analysis of drug–drug interactions," *Xenobiotica*, vol. 36, no. 10–11, pp. 1013–1080, Jan. 2006.
- [4] A. di Masi, E. D. Marinis, P. Ascenzi, and M. Marino, "Nuclear receptors CAR and PXR: Molecular, functional, and biomedical aspects," *Mol. Aspects Med.*, vol. 30, no. 5, pp. 297–343, Oct. 2009.
- [5] G. Anderson, T. V. Beischlag, M. Vinciguerra, and G. Mazzocchi, "The circadian clock circuitry and the AHR signaling pathway in physiology and pathology," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 85, no. 10, pp. 1405–1416, May 2013.
- [6] S. E. Mullican, J. R. Dispirito, and M. A. Lazar, "The orphan nuclear receptors at their 25-year reunion," *J. Mol. Endocrinol.*, vol. 51, no. 3, pp. T115–140, Dec. 2013.
- [7] J. Hernandez, L. Mota, and W. Baldwin, "Activation of CAR and PXR by Dietary, Environmental and Occupational Chemicals Alters Drug Metabolism, Intermediary Metabolism, and Cell Proliferation," *Curr. Pharmacogenomics Pers. Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 81–105, Jun. 2009.
- [8] E. J. Reschly and M. D. Krasowski, "Evolution and function of the NR1I nuclear hormone receptor subfamily (VDR, PXR, and CAR) with respect to metabolism of xenobiotics and endogenous compounds," *Curr. Drug Metab.*, vol. 7, no. 4, p. 349, 2006.
- [9] A. S. Dusso, A. J. Brown, and E. Slatopolsky, "Vitamin D," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 289, no. 1, pp. F8–28, Jul. 2005.
- [10] S. Preissner, K. Kroll, M. Dunkel, C. Senger, G. Goldsobel, D. Kuzman, S. Guenther, R. Winnenburg, M. Schroeder, and R. Preissner, "SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions," *Nucleic Acids Res.*, vol. 38, no. Database, pp. D237–D243, Jan. 2010.
- [11] E. F. Johnson and C. D. Stout, "Structural Diversity of Eukaryotic Membrane Cytochrome P450s," *J. Biol. Chem.*, vol. 288, no. 24, pp. 17082–17090, Jun. 2013.
- [12] D. L. Eaton and T. K. Bammler, "Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology," *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, vol. 49, no. 2, pp. 156–164, Jun. 1999.
- [13] Mark Ramm and Michael Bayer, *Sqllalchemy: Database Access Using Python*. ADDISON WESLEY Publishing Company Incorporated, 2010.
- [14] Evan E. Bolton, Yanli Wang, Paul A. Thiessen, and Stephen H. Bryant, "PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities," *Annu. Rep. Comput. Chem.*, vol. 4.
- [15] Y. Wang, J. Xiao, T. O. Suzek, J. Zhang, J. Wang, Z. Zhou, L. Han, K. Karapetyan, S. Dracheva, B. A. Shoemaker, E. Bolton, A. Gindulyte, and S. H. Bryant, "PubChem's BioAssay Database," *Nucleic Acids Res.*, vol. 40, no. Database issue, pp. D400–412, Jan. 2012.
- [16] Y. Wang, T. Suzek, J. Zhang, J. Wang, S. He, T. Cheng, B. A. Shoemaker, A. Gindulyte, and S. H. Bryant, "PubChem BioAssay: 2014 update," *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, no. Database issue, pp. D1075–1082, Jan. 2014.

- [17] Metrabase Development Team, University of Cambridge, *Metrabase The Metabolism and Transport Database user manual v2014.01*. 2014.
- [18] A. P. Davis, C. G. Murphy, R. Johnson, J. M. Lay, K. Lennon-Hopkins, C. Saraceni-Richards, D. Sciaky, B. L. King, M. C. Rosenstein, T. C. Wieggers, and C. J. Mattingly, "The Comparative Toxicogenomics Database: update 2013," *Nucleic Acids Res.*, vol. 41, no. Database issue, pp. D1104–1114, Jan. 2013.
- [19] D. S. Wishart, C. Knox, A. C. Guo, S. Shrivastava, M. Hassanali, P. Stothard, Z. Chang, and J. Woolsey, "DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration," *Nucleic Acids Res.*, vol. 34, no. Database issue, pp. D668–672, Jan. 2006.
- [20] C. Knox, V. Law, T. Jewison, P. Liu, S. Ly, A. Frolkis, A. Pon, K. Banco, C. Mak, V. Neveu, Y. Djoumbou, R. Eisner, A. C. Guo, and D. S. Wishart, "DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs," *Nucleic Acids Res.*, vol. 39, no. Database issue, pp. D1035–1041, Jan. 2011.
- [21] D. S. Wishart, C. Knox, A. C. Guo, D. Cheng, S. Shrivastava, D. Tzur, B. Gautam, and M. Hassanali, "DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets," *Nucleic Acids Res.*, vol. 36, no. Database issue, pp. D901–906, Jan. 2008.
- [22] V. Law, C. Knox, Y. Djoumbou, T. Jewison, A. C. Guo, Y. Liu, A. Maciejewski, D. Arndt, M. Wilson, V. Neveu, A. Tang, G. Gabriel, C. Ly, S. Adamjee, Z. T. Dame, B. Han, Y. Zhou, and D. S. Wishart, "DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism," *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, no. Database issue, pp. D1091–1097, Jan. 2014.
- [23] T. Chen, "Overcoming drug resistance by regulating nuclear receptors," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 62, no. 13, pp. 1257–1264, Oct. 2010.
- [24] S. Scolletta, M. Colletti, L. Di Luigi, and C. Crescioli, "Vitamin D Receptor Agonists Target CXCL10: New Therapeutic Tools for Resolution of Inflammation," *Mediators Inflamm.*, vol. 2013, pp. 1–11, 2013.
- [25] UniProt Consortium, "Activities at the Universal Protein Resource (UniProt)," *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, no. Database issue, pp. D191–198, Jan. 2014.
- [26] Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), *The NCBI Handbook [Internet]. 2nd edition*. 2013.
- [27] P. J. A. Cock, T. Antao, J. T. Chang, B. A. Chapman, C. J. Cox, A. Dalke, I. Friedberg, T. Hamelryck, F. Kauff, B. Wilczynski, and M. J. L. de Hoon, "Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics," *Bioinformatics*, vol. 25, no. 11, pp. 1422–1423, Jun. 2009.

6. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni Dr. Hegedűs Tamásnak (MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet) sok tanácsát, segítségét, közreműködését, türelmét, témavezetését. Továbbá köszönöm Dr. Tordai Hedvignek segítségét és tanácsait, Dr. Jakab Kristófnak és Szöllősi Dánielnek a statisztikával kapcsolatos tanácsait és segítségét, az MTA SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport minden tagjának támogatását, segítségét, és Dr. Gáspári Zoltánnak (Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Kar) konzulensi munkáját és támogatását.