

Der Einfluss von Dosis und Zeit auf die Vorhersage von Wirkmechanismen von Chemikalien durch Omics- Analysen

Zur Erlangung des akademischen Grades einer

DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

von der KIT-Fakultät für Chemie und Biowissenschaften
des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte

DISSERTATION

von

M.Sc. Christina Alexandra Cramer von Clausbruch

1. Referent: PD Dr. Carsten Weiss

2. Referentin: Prof. Dr. Andrea Hartwig

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2025

Erklärung an Eides statt

Hiermit versichere ich, die Arbeit: „Der Einfluss von Dosis und Zeit auf die Vorhersage von Wirkmechanismen von Chemikalien durch Omics-Analysen“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben, sowie alles, das unverändert oder mit Änderungen den Arbeiten anderer entnommen wurde, kenntlich gemacht zu haben. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, sowie zur Archivierung der Primärdaten des KIT wurden beachtet. Ich erkläre ebenfalls, dass außerhalb der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften keine weiteren Promotionsverfahren anhängig sind oder erfolglos beendet wurden.

Karlsruhe,

.....

Christina A. Cramer von Clausbruch

Zusammenfassung

Diese Arbeit entstand im Rahmen des EU-Forschungsprojekts *PrecisionTox* und widmet sich der systematischen Untersuchung der Dosis- und Zeitabhängigkeit toxikologischer Effekte in zellbasierten Modellen. Ziel war es, die Wechselwirkungen von Dosis und Expositionsdauer getrennt zu analysieren, um spezifische von unspezifischen Zellantworten zu unterscheiden und frühe molekulare Marker toxischer Wirkungen zu identifizieren. In diesem Kontext wurden experimentelle Analysen unter anderem mit Omics-Methoden (Micro-Array, RNA-Sequenzierung, Metabolomik) mit der Reanalyse öffentlich zugänglicher Daten kombiniert.

Drei Untersuchungsschwerpunkte bilden den Kern der Arbeit: In einem ersten Teil wurden frühe molekulare Veränderungen bei Chemikalienexposition mit steatotischen Chemikalien in primären humanen Leberzellen analysiert. Die Reanalyse bestehender Micro-Array- und Metabolomdaten zeigte, dass Steatose-assoziierte Signalwege wie Fettsäuremetabolismus, Cholesterinstoffwechsel, ER-Stress und Entzündung bereits bei niedrigen Dosen und kurzen Expositionszeiten signifikant verändert sind. Durch die gezielte Variation der Kontrollgruppen durch Pooling unbehandelter und mit nicht-steatotische Chemikalien behandelter Zellen konnte die Trennschärfe und Sensibilität der Analysen gesteigert werden. Die identifizierten Signalwegmuster wurden erfolgreich mit bestehenden Adverse Outcome Pathways verknüpft und liefern neue Impulse für deren Weiterentwicklung.

Im zweiten Modul wurde im Rahmen einer Pilotstudie untersucht, ob spezifische toxikologische Effekte von allgemeinen Stressantworten unter subtoxischen Bedingungen abgegrenzt werden können. Dazu wurden Referenzsubstanzen bekannter Wirkung wie Cadmium, aber auch das Lösungsmittel DMSO bei unterschiedlichen Dosis-Zeit-Kombinationen analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass für bestimmte Substanzen wie Natriumarsenit spezifische Reaktionsmuster bereits bei niedriger Dosis und früher Exposition erkennbar sind, während andere wie Ethoprophos erst zu späteren Zeitpunkten wirken. Auch zeigte sich, dass 3'-RNA-Sequenzierung grundsätzlich geeignet ist, um zentrale Signalwege zu detektieren, jedoch bei subtilen Effekten limitiert ist. Die kombinierte Auswertung transkriptomischer und metabolomischer Daten erwies sich als hilfreicher Ansatz, bedarf jedoch einer kontextsensitiven Interpretation.

Im dritten Teil wurde die bislang wenig untersuchte Substanzklasse der Imidazole analysiert. Transkriptom- und Proteindaten der humanen Hepatozyten HepG2-Zelllinie zeigten eine

dosisabhängige Deregulierung von Lipid-, Sterol- und Redoxstoffwechselwegen sowie eines autophagie-assoziierten Phänotyps. Ein potentiell ebenfalls autophagie-assoziiierter Phänotyp wurde in der immortalisierten Lungenepithelzelllinie Beas-2B festgestellt. Die getesteten Verbindungen unterscheiden sich in Zellproliferations- und Zelltodeffekten sowie in Bezug auf LC3B-Akkumulation, p62-Anreicherung oder Vakuolenbildung. Trotz struktureller Ähnlichkeit, ist die Methylierung und Stereochemie zu beachten, da sie wahrscheinlich zu den Wirkungsunterschieden beiträgt. Hinsichtlich reprotoxischer, endokrin disruptiver und karzinogener Effekte sind vor allem erstere in diesen frühen Daten zu beobachten, wobei signifikante Regulationen in Redoxstoffwechsel und Suppression von Tumorsuppressorgenen vorliegt.

Die Ergebnisse aller Module verdeutlichen die hohe Bedeutung einer differenzierten Betrachtung von Dosis, Zeit und Expositionskontext in der Toxikologie. Es sind dynamische Prozesse und zeitlich gestaffelte Wirkmechanismen zu berücksichtigen und die Wahl der Analysemethodik und Grenzwerte. Die in dieser Arbeit verfolgte Methodenkombination – von Zellkultur über Sequenzierung bis zur Metabolomik – bietet einen praxistauglichen Zugang zur Hypothesengenerierung, -testung und potentiellen Identifikation früher, spezifischer Marker. Die gezielte Nutzung und Reanalyse bestehender Datensätze leistet darüber hinaus einen Beitrag zur Reduktion von Tierversuchen im Sinne des 3R-Prinzips.

Abstract

This work was carried out as part of the EU research project PrecisionTox and is dedicated to the systematic investigation of the dose and time dependence of toxicological effects in cell-based models. The aim was to analyze the interactions of dose and exposure duration separately in order to distinguish specific from non-specific cell responses and to identify early molecular markers of toxic effects. In this context, experimental analyses, including omics methods (microarray, RNA sequencing, metabolomics), were combined with the reanalysis of publicly available data.

Three main areas of investigation form the core of the work: In first part, early molecular changes chemical exposures with known steatotic compounds in primary human liver cells were analyzed. The reanalysis of existing microarray and metabolomic data showed that steatosis-associated signaling pathways such as fatty acid and cholesterol metabolism, ER stress and inflammation are significantly altered even at low doses and short exposure times. The selective variation of the control groups by pooling untreated cells and cells treated with non-steatotic compounds increased the discriminatory power and sensitivity of the analyses. The identified signaling pathway patterns were successfully linked to existing adverse outcome pathways and provide new impulses for their further development.

In the second module, a pilot study was conducted to investigate whether specific toxicological effects can be distinguished from general stress responses under sub-toxic conditions. For this purpose, reference substances with known effects such as cadmium as well as the solvent DMSO were analysed at different dose-time combinations. The results show that for certain substances such as sodium arsenic, specific reaction patterns are already recognizable at low doses and early exposure, while others such as ethoprophos only take effect at later points in time. It was also shown that 3'-RNA sequencing is generally suitable for detecting central signaling pathways, but is limited for subtle effects. The combined analysis of transcriptomic and metabolomic data proved to be a helpful approach, but requires a context-sensitive interpretation.

In the third part, the previously little-studied substance class of imidazoles was analysed. Transcriptome data and protein analytics of the human hepatocyte HepG2 cell line showed a dose-dependent deregulation of lipid, sterol and redox metabolic pathways as well as uncovering an autophagy-associated phenotype. A potential autophagy-associated phenotype

was also observed in the immortalized lung epithelial cell line Beas-2B. The tested substances differ in their effects on cell proliferation and cell death, as well as LC3B accumulation, p62 enrichment and vacuole formation. Despite sharing a base structure, the methylation and stereochemistry is to be considered a possible source of the significant differences. Within this early data toxic effects on reproduction as well as processes possibly linking to endocrine disruption were identified with regulation affecting redox homeostasis and suppression of tumor suppressor genes hinting to the carcinogenic effects of imidazole compounds.

The results of all modules illustrate the great importance of a differentiated consideration of dose, time and exposure context in toxicology. Dynamic processes and temporally staggered mechanisms of action must be considered as well as the choice of analysis pipeline and cut-offs. The combination of methods pursued in this work - from cell culture and sequencing to metabolomics - offers a practical approach to hypothesis generation, testing and potential identification of early, specific markers. The targeted use and reanalysis of existing data sets also contributes to the reduction of animal testing in line with the 3Rs principle.

Inhaltsverzeichnis

Erklärung an Eides statt.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	vi
1 Einleitung	1
1.1 Chemikaliensicherheit und regulatorischer Wandel.....	1
Point of Departure und Variablen der Toxikologie	2
1.2 Die Leber als zentrales Organ und zelluläre Testsysteme	5
1.3 Referenzsubstanzen und Krankheitsmodelle.....	6
Cadmium.....	6
WY-14643.....	6
Natriumarsenit.....	7
Ethoprophos	7
DMSO	8
Steatose	8
Imidazole.....	9
1.4 Zielsetzung der Arbeit	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Zellkultur	12
2.2 Exposition von Zellen.....	13
Exposition PTX Dose-Range	13
Exposition für Proteinanalytik	13
Exposition für Omicsanalysen	14
2.3 Fluoreszenzmikroskopie-basierter Apoptose-Assay	14
Phänotypsequantifizierung	17
2.4 Proteinanalytik.....	19
Herstellung von Gesamtzell-Lysaten.....	19
SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (SDS-PAGE)	19
Western Blot	20
2.5 Transkript und Metabolit Analytik	20
Probengenerierung für mRNA-Sequenzierung HepG2	20

3' Sequenzierung und Datenanalyse PrecisionTox.....	22
Illumina Sequenzierung und Datenanalyse Imidazolstudie	22
Metabolom Datenanalyse PrecisionTox	23
Steatosestudie Open-TG Gates Micro-Arraydaten	24
Steatosestudie Metabolomdatenanalyse.....	26
2.6 Systembiologische Methoden.....	27
GSEA (Steatosestudie).....	27
DEVEA (Steatosestudie)	28
Gene Ontology Term Analyse	28
2.7 Statistik	29
3 Ergebnisse und Diskussion.....	30
3.1 Regulation früher molekularer Marker der Steatose in humanen Leberzellen nach Chemikalienexposition	30
3.1.1 Einfluss von Kontrollkondition, Dosis und Zeit auf die differenzielle Genexpressionsanalyse	30
3.1.2 Identifikation Steatose-relevante Signalwege.....	32
3.1.3 Relevanz der ermittelten Signalwege in Bezug auf den etablierten für Adverse Outcome Pathway für die Steatose	43
3.1.4 Einfluss von Kontrollkondition auf Metabolomanalyse	60
3.2 Pilotstudie zur Entkopplung spezifischer und unspezifischer Effekte chemischer Exposition.....	64
3.2.1 Cadmiumchlorid	66
3.2.2 Natriumarsenit.....	70
3.2.3 Ethoprophos	75
3.2.4 WY-14643.....	79
3.2.5 DMSO	84
3.3 Charakterisierung der molekularen Effekte von Imidazolen.....	91
3.3.1 Transkriptomstudie: Imidazole deregulieren Lipid- und Steroidmetabolismus in HepG2-Zellen	93
3.3.2 Imidazole lösen einen autophagischen Phänotyp in HepG2-Zellen aus.....	116
3.3.3 Imidazolewirken primär Zellzahlreduzierend und lösen einen vermutlich autophagischen Phänotyp in Beas2B-Zellen aus	135
3.3.4 Zelltypübergreifende Aspekte der Imidazolexposition.....	144

4 Abschließende Diskussion und Ausblick.....	148
Literaturverzeichnis.....	153
Abkürzungsverzeichnis	183
Abbildungsverzeichnis	184
Tabellenverzeichnis.....	187
Anhang	188
Methodik.....	188
Ergebnisse.....	189
Publikationsliste	305
Danksagung.....	307

1 Einleitung

1.1 Chemikaliensicherheit und regulatorischer Wandel

Die Sicherheit von Chemikalien, ihre Untersuchung und Kategorisierung hinsichtlich Gefahren und Risiko, ist essentiell für den Schutz von Mensch und Umwelt. Die Zahl von zu bewertenden bekannten und neuartigen Substanzen, die auf den Markt drängen, übersteigt hierbei zunehmend die verfügbaren Testkapazitäten. Auch jenseits der Test Last ist der bisherige „Goldstandard“ des Tierversuchs in der toxikologischen Risikobewertung zunehmend aus ethischen Gründen, aber auch wegen Fragen zur Belastbarkeit von Extrapolationen unter Druck. Es braucht Veränderungen der Prozesse und Methoden und verschiedene Bemühungen wie REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) oder verschiedene Projekte der Europäischen Union wie PARC, EU Tox-Risk oder das ASPIS-Cluster. Die darin durch Horizon 2020 finanzierten Projekte Risk-HUNT3R, ONTOX und PrecisionTox versuchen, Chemikaliensicherheit effizienter und ethischer umzugestalten (Vinken *et al.*, 2021; Pallocca *et al.*, 2022; Schmeisser *et al.*, 2023; The PrecisionTox Consortium, 2023). Von zunehmender Bedeutung sind in diesen Projekten auch die Entwicklung und Validierung von New Approach Methodologies (NAMs). Unter diese Methoden fallen quantitative Struktur-Aktivitätsanalysen (QSAR), Hochdurchsatz-Screeningverfahren, Zellkulturassays, Toxicogenomics und Omics-Ansätze sowie *in silico* Methoden zu maschinellem Lernen und KI-gestützte Systeme. Insgesamt ist ein Wandel von qualitativen zu quantitativen, mechanistisch basierten Methoden zu beobachten. NAMs sind 3R-Prinzip (Replace, Reduce, Refine) kompatibel und sollen dazu beitragen, Tierversuche stark zu reduzieren oder zu ersetzen (Farmahin *et al.*, 2017; Erhirhie *et al.*, 2018; Hartwig *et al.*, 2020; Burden *et al.*, 2021; Pistollato *et al.*, 2021).

In diesem Kontext gewinnen Adverse Outcome Pathways (AOPs) an Bedeutung – strukturierte Wissensmodelle, die durch Kontextualisierung komplexer Daten eine Brücke zwischen molekularen Veränderungen und klinisch relevanten Endpunkten schlagen. AOPs und AOP-Netzwerke strukturieren molekulare und pathophysiologische Daten systematisch, um mechanistische Einblicke in krankheitsrelevante Prozesse wie z. B. Steatose zu gewinnen. Sie beschreiben kausale Abfolgen biologischer Ereignisse – beginnend mit einem molekularen Initialereignis (MIE) – über aufeinanderfolgende Schlüsselereignisse (KEs) bis

hin zu einem adversen Endpunkt (Adverse Outcome, AO). Eine vereinfachte Übersicht ist in Abbildung 1 gezeigt.

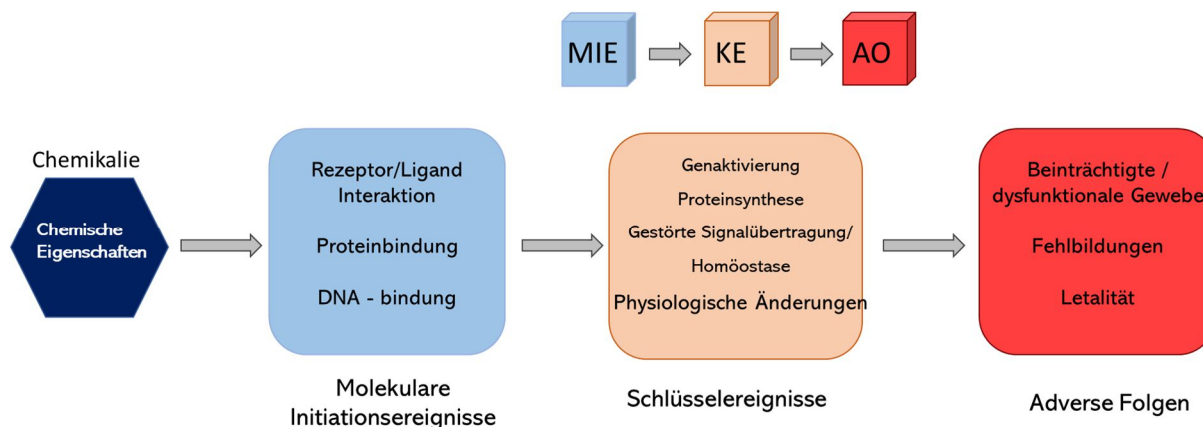


Abbildung 1: Eine vereinfachte Übersicht von Adverse Outcome Pathways. Molekulare Initiationsereignisse (MIEs) führen über Schlüsselereignisse (KEs) zu adversen Folgen (AO). Modifiziert nach Ankley *et al.*, 2010

Diese Ereignisketten können auf unterschiedlichen biologischen Organisationsebenen ablaufen und sind häufig nichtlinear sowie multifaktoriell geprägt. Genetische Disposition und Umweltfaktoren beeinflussen den Verlauf ebenfalls. AOPs lassen sich zu Netzwerken kombinieren, in denen verschiedene Pfade zu gemeinsamen gesundheitsschädlichen Ergebnissen führen. Sie unterliegen laufender Weiterentwicklung und stellen ein vielversprechendes Instrument dar, um toxikologische Mechanismen besser zu verstehen und Vorhersagemodelle für die Next Generation der Risikobewertung zu verbessern (Ankley *et al.*, 2010; Mellor *et al.*, 2016; Leist *et al.*, 2017; Vinken *et al.*, 2020; Bajard *et al.*, 2023; Verhoeven *et al.*, 2024).

Point of Departure und Variablen der Toxikologie

Dosis und Zeit stellen zentrale Variablen in der Toxikologie dar. Ebenso ist die Exposition, verbunden mit spezifischen toxikokinetischen und toxikodynamischen Prozessen, von grundlegender Bedeutung. Um in mechanistischen Betrachtungen unspezifische Effekte wie Replikationsstress von spezifischen Effekten wie dysfunktionalem Metabolismus oder epigenetischen Veränderungen zu unterscheiden, sind die Wahl von Dosis und Expositionsdauer entscheidend, jedoch auch die Bezugspunkte zur Modellierung von Effekten. Im Versuchsdesign und der Risikobewertung spielt hierbei der sogenannte Point of

Departure (POD) eine zentrale Rolle. Der POD bezeichnet den Ausgangspunkt, von dem aus Dosis-Wirkungs-Beziehungen im unteren Dosisbereich extrapoliert werden, um Grenz- und Richtwerte abzuleiten. In der Lebensmitteltoxikologie sind typische Beispiele hierfür der Acceptable Daily Intake (ADI) sowie der Tolerable Daily Intake (TDI) (Rozman and Doull, 2000; Connell *et al.*, 2016; Bus, 2017; Hartwig and Jahnke, 2017; Borgert *et al.*, 2021).

Zur Weiterentwicklung und Präzisierung des POD-Konzepts wurde vor etwa 35 Jahren die Methode der Benchmark-Dosis (BMD) eingeführt. Trotz unterschiedlicher Leitlinien zur genauen Berechnung durch die US-amerikanische Umweltbehörde (EPA) und die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) gilt die BMD-Methode inzwischen als zuverlässiger Standard in der toxikologischen Risikobewertung. Im Vergleich zu früheren Konzepten wie dem No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) bietet die BMD-Methode wesentliche Vorteile. Während NOAEL auf einzelne getestete Dosisstufen beschränkt ist und somit große Teile der Dosis-Wirkungs-Kurve unberücksichtigt lässt, berücksichtigt die BMD-Methode die vollständige Kurve, sowie die Art der zugrundeliegenden Daten. Dadurch wird die statistische Aussagekraft erhöht und ein konsistenter Vergleich über verschiedene Studien hinweg wird ermöglicht. Grundlage hierfür bildet die Benchmark Response (BMR) zu definierten Effektleveln. Konservativ wird häufig der untere Vertrauensgrenzwert der BMD, die sogenannte BMDL (Lower Confidence Limit (5 %) of BMD), als POD herangezogen (Farmahin *et al.*, 2017; Haber *et al.*, 2018; Hartwig *et al.*, 2020). Eine schematische Übersicht ist in Abbildung 2 gezeigt.

Auch moderne molekulare Ansätze, insbesondere aus dem Bereich der Toxikogenomik, finden zunehmend Anwendung in der BMD-Berechnung. So konnte beispielsweise durch Thomas *et al.* 2011/2012 gezeigt werden, dass BMD-Werte die auf differentiell exprimierten Genen basieren, mit klassischen, endpunktbasierten BMD-Werten gut korrelieren. Weitere Forschungsansätze nutzen Methoden des maschinellen Lernens zur Vorhersage von BMD-Werten (Chandrasekar *et al.*, 2025)

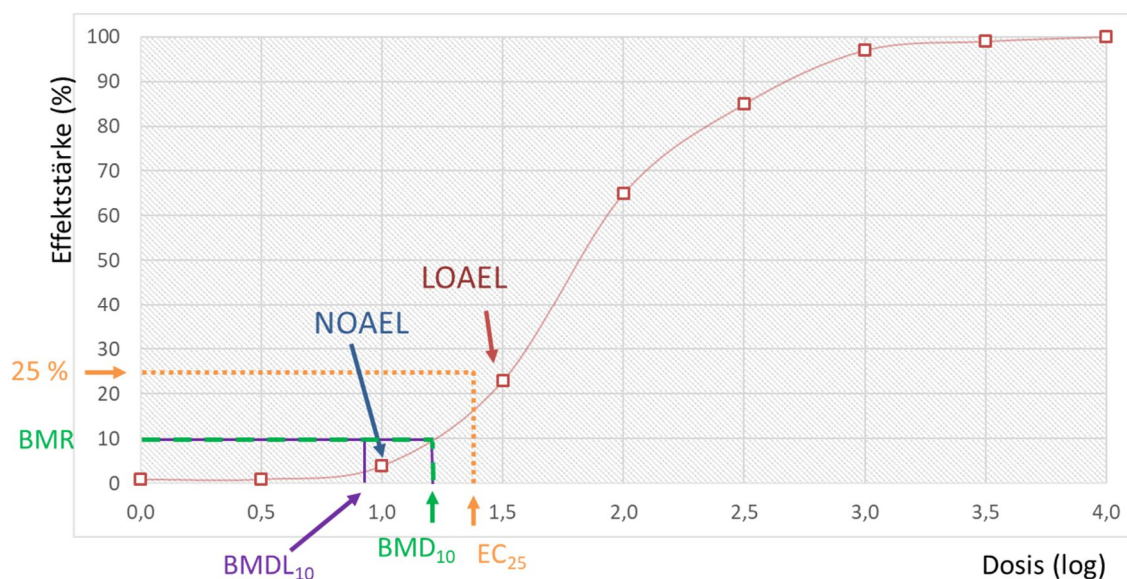


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Dosis-Wirkungskurve. Markiert sind typische Werte wie der NOAEL und LOAEL, sowie Effektkonzentration (EC). In Grün ist der BMD₁₀ und der Bezug für vergleichenden BMR-Wert gezeigt, wie auch der BMDL₁₀ (Lower Confidence Limit (5 %) of BMD).

Trotz dieser Fortschritte bestehen weiterhin methodische Herausforderungen. So muss wie durch Hartwig *et al.* 2020 betont werden, dass bei der BMD-Berechnung auf Basis von Transkriptomdaten Gene unbekannter Funktion nicht berücksichtigt werden. Zudem sind Technologien wie Micro-Array und RNA-Sequenzierung lediglich semiquantitativ, was ihre Eignung für regulatorische Entscheidungen einschränkt. Es besteht weiterhin Bedarf an quantitativen Verfahren, die eine robuste Grundlage für regulatorisches Handeln bieten. Ein weiteres offenes Feld betrifft die eindeutige Festlegung, unter welchen Bedingungen welcher BMD-Wert als POD zu verwenden ist und welche Analysemethoden angewandt werden sollen. Trotz dieser offenen Fragen haben sich BMD-Werte zu einem integralen Bestandteil multifaktorieller Teststrategien und vergleichender toxikologischer Studien entwickelt. Die kontinuierliche Weiterentwicklung dieser Methodik – insbesondere durch den Einbezug molekularbiologischer Daten – stellt einen entscheidenden Beitrag zur modernen toxikologischen Forschung dar (Thomas *et al.*, 2011; Thomas *et al.*, 2012; Thomas *et al.*, 2015; Farmahin *et al.*, 2017; Haber *et al.*, 2018; Hartwig *et al.*, 2020; Vieira Silva *et al.*, 2021).

1.2 Die Leber als zentrales Organ und zelluläre Testsysteme

Die Leber erfüllt viele Aufgaben als Schnittstelle zwischen Verdauungstrakt und Blutkreislauf. Zu ihren Funktionen gehören die Synthese und Sekretion von Proteinen, Gallensäuresekretion, die Kohlenhydrathomöostase und der Fettstoffwechsel. Es ist außerdem erster Ort metabolischer Umsetzung und damit zumeist Detoxifizierung und Exkretion endogener Stoffe, wobei Xenobiotika auch metabolisch aktiviert werden können. Die Leber hat regenerative Möglichkeiten, weshalb sie geringe Dosen von toxischen Stoffen auch ohne adverse Effekte adaptiv bewältigen kann. Höhere Dosen können zu reversiblen funktionellen Störungen wie beispielsweise Steatose oder Cholestase führen. Akute Dosen oder chronische Schädigungen der Leber führen zu funktionellen Verlusten und weiteren Pathologien.

Die Leber ist in zwei Hauptlappen und strukturell in ihrer kleinsten funktionalen Einheit als Leberläppchen aufgebaut. Diese bestehen primär aus Hepatozyten und stehen in Kontakt mit Leberarterien, -venen wie auch Gallengängen. Weitere Zelltypen des Gewebes sind endothele Lebersinusoide, welche spezielle Makrophagen, die sogenannten Kupffer-Zellen, beinhalten. Der Spalt zwischen den Hepatozyten und Lebersinusoiden ist Ort des Stoffaustausches zwischen Leberzellen und Blut und wird Disse-Raum genannt (Organ Toxicology, 2018).

Für die *in vitro* Testung sind verschiedene Krebszelllinien der Leber in Nutzung, darunter am gängigsten verwendet sind HepaRG-, Huh7-, Hep3B- und HepG2-Zellen. In dieser Arbeit wurde primär mit HepG2-Zellen gearbeitet, die jenseits eines leichten metabolischen Defizits bezüglich mancher Cytochrom-P450-Enzyme eine metabolisch funktionale, gut handhabbare und verlässliche Zelllinie darstellt (Gerets *et al.*, 2012; García-Cañaveras *et al.*, 2016; Arzumanian *et al.*, 2021; Fukunaga and Takebe, 2025).

1.3 Referenzsubstanzen und Krankheitsmodelle

In der Pilotstudie wurden Substanzen mit gut charakterisiertem Wirkungsmechanismus zur Validierung des Testverfahrens über die Nicht-Tiermodelle und gewählten Sequenzierungs- und Analysemethoden gewählt. Darunter Cadmium, Natriumarsenit, Ethoprophos, DMSO und WY-14643. Diese Chemikalien wirken auf unterschiedliche biologische Prozesse und sind nachfolgend kurz erläutert:

Cadmium

Cadmium ist in verschiedenen Verbindungen wie Cadmiumoxid, Cadmiumsulfat/-sulfid oder Cadmiumchlorid natürlich vorkommend. Es wird als Lötmetall, als Stabilisator in PVS oder in Batterien verwendet und Großteils durch Rauchen oder Lebensmittelkonsum aufgenommen. Cadmiumionen konkurrieren im Körper mit anderen Metallionen, was zur Akkumulation in Niere und Knochen und durch die Verdrängung von Zink zu systemischen Effekten und Nierenversagen führen kann. Die nierentoxischen Effekte sind hierbei als Hauptsymptomatik hervorzuheben. Auch in der Leber akkumuliert Cadmium, da es Metallothioneine induziert, welche Cadmium und andere Metalle binden, um vor akuter Toxizität zu schützen, erhöhen jedoch die Halbwertszeiten um Jahrzehnte. Direkte DNA-schädigende Wirkungen sind dem ausgelösten oxidativen Stress, Störung korrekter Proteinfaltungsprozesse sowie der Hemmung von DNA-Reparatursystemen und Inaktivierung von Tumorsuppressorproteinen untergeordnet zu betrachten (Food and Authority, 2012; Hartwig, 2013; Hartwig and Jahnke, 2017; Shao *et al.*, 2024; Vijiyakumar and Prince, 2024).

WY-14643

WY-14643 oder auch 4-Chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthioessigsäure, ist ein Peroxisome Proliferations Aktivierender Rezeptor alpha (PPARA) Agonist. Während es primär als Testsubstanz verwendet wird, wurde es ursprünglich für pharmakologische Verwendung entwickelt. Es beeinflusst Lipid- und Triglyceridmetabolismus über Steigerung der β -Oxidation von Fettsäuren. Weiterhin hat es inhibitorischen Einfluss auf Zellproliferation und suppressive Wirkung auf den NF- κ B-Signalweg (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) über die Aktivierung von PPAR (Uehara *et al.*, 2008; Ramirez *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2022; Cao *et al.*, 2024).

Natriumarsenit

Arsen ist ein Halbmetall, das in organischer und anorganischer Form auftritt. Es wird beispielsweise verwendet in Holzschutz- und Pflanzenbehandlungsmitteln, in der Glas- und Keramikindustrie und in der Halbleiterfertigung. Anorganisches Arsen ist deutlich toxischer als organisches Arsen und vielerorts im Grundwasser zu finden. Inhalativ oder oral aufgenommen schädigt Arsen das periphere und zentrale Nervensystem, den Atemtrakt, die Haut sowie Leber und periphere Blutgefäße. Es ist mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck, Lebersteatose und Niereninsuffizienz assoziiert. Zentrale Wirkung ist die DNA-Schädigung durch die Oxidation von DNA-Basen und dadurch vermittelte Einzel- und Doppelstrangbrüche, die durch die Störung von DNA-Reparatursystemen akkumulieren und die Einstufung als im Menschen krebserzeugend begründet. Insgesamt ist die Karzinogenität als kritischer Endpunkt zu verzeichnen. Arsen (V) wird im Körper zunächst zum toxischeren Arsen (III) reduziert, bevor es in der Leber Methyliert wird. Aus Arsenit werden so jeweils drei- und fünfwertige mono- und dimethylierte Arsenspezies in Form von monomethylarsoniger Säure (MMA(III)), dimethylarsiniger Säure (DMA(III)), Monomethylarsonsäure (MMA(V)) und Dimethylarsinsäure (DMA(V)) gebildet. Auch die Metabolite sind genotoxisch und tragen zur Induktion von oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen, DNA-Schäden und Hemmung von Genexpression bei (Food and Authority, 2024; Hartwig and Jahnke, 2017; Vergara-Gerónimo *et al.*, 2021; Stöber *et al.*, 2023; Ganie *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2024b; Schrenk *et al.*, 2024).

Ethoprophos

Ethoprophos ist ein Insektizid und Nematizid, welches über Blockade der Acetylcholinesterase wirkt. Es ist als solches in der EU nicht zur Verwendung freigegeben, da es in der Umwelt akkumuliert und Nicht- Zielorganismen schädigt. Es geht in Grundwasser und Böden über und für Wirbellose Tiere sind fundierte Daten zur Toxizität auf Muskel- und Nervengewebe vorhanden. Zur Säugetier- und humanrelevanten Toxizität bestehen Lücken, jedoch sind bei Langzeitexposition in Ratten genotoxische Effekte sowie Schilddrüsenkrebs und endometriale Veränderungen beobachtet worden (Al-Sarar *et al.*, 2015; Pérez-Aguilar *et al.*, 2015; Arena *et al.*, 2018).

DMSO

Dimethylsulfoxid ist ein gängiges Lösungsmittel, das in Forschung und pharmakologischer Industrie eingesetzt wird. Oft dient DMSO als neutrale Kontrolle gegenüber Substanzen, die darin gelöst wurden. Wenn auch langsam, werden Bedenken zu physiologischen und pharmakologischen Effekten publiziert, die nicht vollständig verstanden sind. Zwischen verschiedenen Zelltypen werden eine Reihe als unbedenklich oder sicher angesetzte Konzentrationen für Experimente zwischen 1–10 % DMSO angegeben, wie beispielsweise bis zu 4 % in Lymphozyten, jedoch 1 % für Retinazellen. Diese Angaben sind kontrovers diskutiert, da beispielsweise Abreu *et al.* ab 1 % DMSO eine Reduktion der Lymphozyten Proliferation und Entzündungsreaktionen über TNF α zeigen konnte. Kürzlich wurde die Kritik am Einsatz von DMSO in immer feineren experimentellen Ansätzen ebenfalls durch Verheijen *et al.* geübt, die zeigte, dass bereits ab 0,1 % DMSO transkriptionelle Veränderungen wie auch Veränderungen des Proteoms auftreten in Bezug auf den Glucose- und Lipidmetabolismus wie allgemeine und oxidative Stressantworten. Vorschläge zu alternativen Lösungsmitteln wie Zwitterionenflüssigkeiten oder dipolaren Lösungsmittelalternativen wie Cyrene™ finden bisher wenig Anklang in der wissenschaftlichen Gemeinschaft (Nikolaou *et al.*, 2016; De Abreu Costa *et al.*, 2017; Dłudla *et al.*, 2018; Verheijen *et al.*, 2019; Kuroda *et al.*, 2020; Camp *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2025).

Steatose

Ein zunehmendes relevantes Krankheitsbild des 21. Jahrhunderts ist die Steatose, die im Zuge der Kooperationsstudie des ASPIS-Clusters näher betrachtet wurde. Steatose, auch Fettleber genannt, ist eine multifaktoriell entstehende Veränderung der Fettkomposition von Leberzellen. Die Progression von Steatose steht im Bezug mit der Entwicklung schwerer Lebererkrankungen wie der Metabolischen Dysfunktions-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD; bis 2022 nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) (Rinella *et al.*, 2023; Gofton *et al.*, 2023; Marchesini *et al.*, 2024). Es können sich auch Leberhepatitis, -zirrhose oder Leberkarzinome entwickeln. Steatose ist eine chronische Erkrankung, die sich über Monate bis Jahre entwickelt und über lange Zeit unbemerkt und symptomlos verlaufen kann. Die Erkrankung betrifft global etwa 32 % der erwachsenen

Bevölkerung, jedoch sind Mechanismen der Entstehung nicht vollständig aufgeklärt, noch sind frühe Marker oder Testverfahren vorhanden (Chalasani *et al.*, 2018; Liebe *et al.*, 2021; Teng *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2023). Zentrale Punkte des weiten Netzwerks an beteiligten Signalwegen sind Dysregulation des Lipidmetabolismus, vor allem in Bezug auf Aufnahme, Synthese und Export von Fettsäuren. Die Fettanreicherung in den Zellen führt zu oxidativem Stress, was Entzündungsreaktionen auslöst. Darüber hinaus spielen Insulinresistenz und der PPAR- sowie mTOR-Signalweg eine wichtige Rolle in der Krankheitsentwicklung (Suppli *et al.*, 2019; Ogresta *et al.*, 2022; Gofton *et al.*, 2023).

Imidazole

Die Stoffklasse der Imidazole hat in den letzten Jahren aufgrund ihrer stabilen heterocyclischen Grundstruktur sowie der Möglichkeit einfacher chemischer Modifikationen als Syntheseplattform an Bedeutung gewonnen. Besonders in ionischen Flüssigkeiten zeigen Imidazole ein breites Anwendungsspektrum, unter anderem in der CO₂-Bindung und in der elektro-chemischen Forschung und Entwicklung (Green and Long, 2009; Zhuang and Han, 2020; Fortunati *et al.*, 2023). Darüber hinaus sind sie seit langem verwendet als Intermediate in der chemischen Industrie, insbesondere als nukleophile Katalysatoren bei Silylierungen und Acylierungen, sowie in Pflanzenschutzmitteln, Lacken, Farben, Fotochemikalien, Ionenaustauschern und als Härter in Epoxidharzen. In Deutschland existieren keine Arbeitsplatzgrenzwerte für Imidazole, da die Expositionen als gering eingeschätzt werden und eine belastbare Datenlage für weitere Klassifizierung durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) fehlt. Die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) stufte 2021 verschiedene Imidazolverbindungen als bestätigt oder vermutet, jedoch nicht hinreichend belegt, karzinogen, reproduktionstoxisch und endokrin disruptiv ein. Sie empfiehlt eine harmonisierte Gefahrenkategorisierung und (wo nötig weiteres) regulatorisches Risikomanagement innerhalb der EU (MAK Kommission, 2008; ECHA, 2021; MAK Kommission, 2024).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist im Kontext des interdisziplinären Forschungsprojekts *PrecisionTox* verankert, das sich der vergleichenden Toxikologie in alternativen Testmodellen widmet. Während ursprünglich die Durchführung zellbasierter toxikologischer Analysen im Vordergrund stand, verlagerte sich der wissenschaftliche Fokus im Verlauf der Arbeit zunehmend auf die systematische Analyse der Einflüsse von Dosis und Expositionsdauer, als voneinander getrennt betrachtete Variablen, und molekulare und zytotoxische Wirkungen. Ziel war es insgesamt systematische Einblicke in die Dosis-Zeit-Beziehung bei chemischer Exposition zu gewinnen und deren Einfluss auf toxikologisch relevante Signalwege, zelluläre Phänotypen und potenzielle frühe Biomarker zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden sowohl experimentelle als auch *in silico* Analysen durchgeführt. Es wurden unterschiedliche Sequenzierungstechnologien angewandt, darunter RNA-Sequenzierung (3'-Sequenzierung, Next-Generation Sequencing), sowie Micro-Arraydaten ergänzt durch Metabolomanalysen und klassische zellbiologische Untersuchungen. Zusätzlich wurden öffentlich zugängliche Datensätze reanalysiert. Die Arbeit gliedert sich in drei thematische Module, die unterschiedliche Fragestellungen adressieren:

1) Frühe molekulare Marker der Steatose in humanen Leberzellen

Im Rahmen der ASPIS-Kooperation wurde ein öffentlicher Micro-Array-Datensatz aus primären humanen Hepatozyten reanalysiert, um frühe molekulare Veränderungen im Kontext der Steatoseentstehung zu identifizieren. Dabei wurden insbesondere niedrige Expositionsdosen und frühe Zeitpunkte berücksichtigt. Die Reanalyse dieser Daten zielte auf folgende Fragestellungen ab:

- Lassen sich bereits zu frühen Zeitpunkten steatose-relevante Signalwege identifizieren?
- Können steatose-spezifische Signalwegmuster durch neue Analyseansätze, insbesondere unter separater Berücksichtigung von Dosis und Zeit sowie alternativen Kontrollstrategien, besser abgegrenzt werden?
- Lassen sich die identifizierten Signalwege mit existierenden Adverse Outcome Pathways (AOPs) in Beziehung setzen?

2) Pilotstudie zur Entkopplung spezifischer und unspezifischer Effekte chemischer Exposition

Unter der Hypothesen, dass spezifische toxikologische Effekte von unspezifischen Zellantworten unter subtoxischen Bedingungen entkoppelt werden können, wurde in PrecisionTox eine Pilotstudie mit Substanzen bekannter Wirkweise durchgeführt. Ziel war es, über Dosis-Wirkungs- und Zeitverlaufsanalysen geeignete Konzentrationen und Zeitpunkte für weiterführende molekulare Analysen zu bestimmen. Die folgenden Fragen standen im Mittelpunkt:

- Inwiefern eignen sich frühe Zeitpunkte und niedrige Dosen zur Detektion spezifischer transkriptomischer und metabolomischer Veränderungen? Können substanzspezifische toxikologische Effekte von allgemeinen Stressantworten entkoppelt werden?
- In wie weit sind bekannte toxikologische Signalwege in 3'-Sequenzierungsdaten zuverlässig nachweisbar?

3) Charakterisierung der molekularen Effekte von Imidazolen

Im Rahmen der Untersuchungen der Substanzklasse der Imidazole, zu deren toxikologischer Wirkung bislang nur begrenzte Daten vorliegen, wurden Transkriptomanalysen mittels Illumina-Sequenzierung durchgeführt. Hier zeigten sich Hinweise auf eine Deregulierung des Cholesterin- und Fettsäurestoffwechsels, was zur Re-evaluation mikroskopischer Aufnahmen und weiterer Analysen führte. Die Analysen umfassten:

- Identifikation deregulierter Signalwege nach Imidazolexposition.
- Re-evaluation mikroskopischer Aufnahmen in Bezug auf mögliche lipidassoziierte Phänotypen.
- Semiquantitative Phänotypisierung in HepG2-Zellen und Vergleich zu Phänotyp in Beas-2B-Zellen.
- Proteinanalysen zur Differenzierung des Phänotyps

Zusammenfassend sollten in dieser Arbeit grundlegende Prinzipien der Dosis- und Zeitabhängigkeit toxikologischer Effekte systematisch untersucht werden. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Abgrenzung spezifischer von unspezifischen Zellantworten sowie der Identifizierung früher molekularer Marker, die zur mechanistischen Charakterisierung und Priorisierung von Chemikalien in der Risikobewertung beitragen können.

2 Material und Methoden

Eine Liste der verwendeten Puffer und Lösungen ist im Anhang zu finden, sofern nicht direkt im Weiteren beschrieben. Alle nicht explizit aufgeführten Feinchemikalien wurden von Roth, Karlsruhe bezogen. Alle Chemikalien des PrecisionTox Projekts wurden über den Projektpartner LEITAT (Barcelona) bezogen. Alle verwendeten Zellkultur- und Plastikwaren wurden von der Firma Greiner Bio-One (Kremsmünster) oder Sarstedt (Nümbrecht) bezogen. Alle Abbildungen wurden in CorelDRAW (2022), ImageJ (Version 1.54g) oder PowerPoint (2019) erstellt/bearbeitet.

2.1 Zellkultur

In dieser Arbeit wurde mit zwei Zelllinien gearbeitet der humanen Krebsleberzelllinie HepG2 und den humanen Lungenepithelzellen Beas-2B. Bei den HepG2 (bezogen über American biological culture collection (ATCC) HB-8065), handelt es sich um Leberkrebszellen eines 15-jährigen männlichen Patienten (Knowles and Aden, 1983). Bei den Beas-2B Zellen handelt es sich um keine Krebszelllinie, sondern um Zellen aus einer gesunden Spenderlunge die mittels SV40 Adenovirusinfektion immortalisiert wurden (Reddel *et al.*, 1988). Alle Zellen wurden bei 37 °C, 95 % relativer Luftfeuchte und 5 % CO₂ kultiviert. HepG2 Zellen wurden in DMEM Medium (Gibco) mit 10 % FCS (Sigma-Aldrich) und 1 % Penicillin/Streptomycin kultiviert, die Beas-2B wurden in KGM Medium (Lonza, Walkersville, MD, USA) mit allen Supplementen kultiviert. Mit einer Konfluenz von 75-90 % (HepG2: 2-3 Tage, Beas-2B: 3-5 Tage) wurden die Zellen passagiert. Dazu wurden HepG2 Zellen mit PBS gewaschen und mit 2 ml 0,25 % Trypsin (Gibco) gelöst. Die Trypsinreaktion wurde mit 8ml Medium gestoppt, die Zellzahl bestimmt und gewünschte Zellzahl in 20 ml frischem Medium weiterkultiviert (T75). Beas-2B Zellen wurden nach zweifachem waschen mit PBS mit 2ml Accutase (Gibco) bedeckt und nach 8 min mit 9 ml Medium vereinzelt. Nach Bestimmung der Zellzahl wurden entsprechende Aliquots in 20 ml frischem Medium weiterkultiviert (T75). Zur besseren Adhärerung und Expansion wurden alle Zellkulturgefäße von Beas-2B Zellen für mind. 1h bei RT mit einer Coating-Mischung beschichtet (1 mg/ml Fibronectin (Merck), 3 mg/ml Collagen I (Thermo Fisher Scientific), 1 mg/ml BSA (Sigma-Aldrich) in PBS) und vor Verwendung einmal mit PBS gewaschen.

Auftau von Zellen

Zur Langzeitkonservierung werden Zellen bei $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Zur wieder Inkulturnahme, wurden Kryostocks zügig im Wasserbad bei 37°C aufgetaut und in ein steriles Falcon mit kaltem Medium überführt. Zur Entfernung des zellschädigenden DMSO wurden die Zellen 5 min bei RT bei 1500rpm zentrifugiert, das Zellpellet in frischem Medium resuspendiert und in eine mit vorgewärmtem Medium versetzten Zellkulturflasche überführt.

2.2 Exposition von Zellen

Exposition PTX Dose-Range

Als Grundlage zur Bestimmung von BMD-Werten wurden Dosis-Wirkungs-Kurvenexperimente durchgeführt. Dazu wurden HepG2-Zellen über eine breite Konzentrationsspanne für 48h mit den verschiedenen Testsubstanzen exponiert. Dazu wurden 24h vor Beginn der Exposition 5×10^3 Zellen/well in 200 μl auf einer 96-well Platte ausplattiert und unter Standardbedingungen inkubiert. Für Beas-2B –Zellen wurden zuvor gecoatete 96-well Platten verwendet und 24h vor der Exposition 1×10^4 Zellen je well in 200 μl ausplattiert. Zu Beginn der Behandlung wurde das Medium aspiriert und je well 100 μl der Behandlungslösung, Medium oder positiv Kontrolle (CDDP, 25 μm) zugegeben. Es wurden jeweils 4 technische Replikate je Konzentration oder Kontrolle behandelt und für 48h bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95 % relativer Luftfeuchte und 5 % CO_2 inkubiert.

Exposition für Proteinanalytik

Für die Proteinanalytik wurden HepG2-Zellen in 6-well Format zu $2,3 \times 10^5$ Zellen je well in 3ml 24h vor Behandlungsbeginn ausplattiert und zu Standardbedingungen inkubiert. Für die Behandlung wurde das Medium entfernt und durch je 1,5 ml der BMD₂₅ Behandlungslösungen der verschiedenen Imdiazole oder Mediumkontrolle ersetzt. Die Inkubation erfolgte für 6,24 und 48h bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95 % relativer Luftfeuchte und 5 % CO_2 .

Exposition für Omicsanalysen

Für die Verwendung in Transkriptom- und Metabolomanalysen wurden HepG2-Zellen im 6-well Format 24h vor Behandlung zu 5×10^5 Zellen je well in 3ml ausplattiert und zu Standardbedingungen inkubiert. Für die Behandlung wurde das Medium entfernt und mit je 1,5 ml der entsprechenden Behandlungskonzentration (BMD₁₀/BMD₂₅) oder Medium bzw. Lösungsmittelkontrolle behandelt. Die Lösungsmittelkontrolle entsprach der jeweils höchsten eingesetzten DMSO-Konzentration einer Behandlung innerhalb der definierten Chemikaliengruppe der im Projekt festgelegten Expositionsbatches. Die Inkubation erfolgte über die jeweilige gewählte Zeitspanne bei 37 °C, 95 % relativer Luftfeuchte und 5 % CO₂ inkubiert. Proben der Pilotstudie wurden 6, 24 und 48h zu BMD₁₀ und BMD₂₅ exponiert, alle weiteren Omicsproben für PrecisionTox wurden zu BMD₁₀ über 6 und 24h exponiert. Für die Imidazolstudie wurde BMD₂₅ und die Expositionsdauer von 24h gewählt.

2.3 Fluoreszenzmikroskopie-basierter Apoptose-Assay

Mittels verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe lassen sich multiple biologische Endpunkte, darunter Zellzahl und Zelltodformen, quantitativ erfassen. Die automatisierte Hochdurchsatzmikroskopie (AHM) ermöglicht dabei die Detektion spezifischer Fluoreszenzsignale und liefert durch den Durchlichtkanal zusätzlich Informationen über zellmorphologische Veränderungen auf Einzelzelebene, etwa Zellabrundung, Vakuolisierung oder Membranausstülpungen.

Die Analyse erfolgt sowohl über die Gesamtfluoreszenz, als auch über morphologische und phänotypische Parameter einzelner Zellen. Eingesetzt werden hierzu die Farbstoffe Hoechst 33342 und Propidiumiodid (PI). Beide interkalieren mit DNA, jedoch ist Hoechst membrangängig und dringt in lebende wie tote Zellen ein, während PI nur bei kompromittierter Membranintegrität in Zellen gelangt.

Lebende Zellen zeigen eine moderate Hoechst-Signatur ohne PI-Signal. Frühapoptotische Zellen weisen aufgrund der Chromatinkondensation eine verstärkte Hoechst Fluoreszenz auf, bleiben jedoch PI-negativ. Morphologisch zeigen sie typische Apoptosemerkmale wie Zellabrundung, Schrumpfung und Membran-Blebbing. Im fortgeschrittenen Apoptosestadium tritt zusätzlich DNA-Fragmentierung und Membranintegritätsverlust auf, wodurch eine duale

Färbung mit Hoechst und PI sichtbar wird. Schlussendlich werden apoptotische Zellen zu membranumschlossenen Vesikeln, den Apoptotic Bodies, aufgelöst und durch Phagozyten beseitigt.

Im Gegensatz dazu zeigt die Nekrose keine DNA-Kondensation. Nekrotische Zellen sind durch Zellschwellung und frühe Membranpermeabilisierung gekennzeichnet und erscheinen PI-positiv bei moderater Hoechst Fluoreszenz.

1 Stunde vor Behandlungsende erfolgte die Färbung der Zellen (Hoechst 0,15 µg/ml, PI 0,25 µg/ml (Tab.1)) bei 37°C, 95% relativer Luftfeuchte und 5% CO₂ im Brutschrank. Die Bildaufnahme erfolgte mit Hilfe der Scan^R Aquisition-Software am automatisierten Fluoreszenzmikroskop (Olympus IX81). Aufgenommen wurden jeweils 4 Ausschnitte je 96-well für Durchlicht-/Hoechst- und PI-Kanal mit einem 10er-Objektiv.

Ein Bild deckt dabei 0,57 mm² (867 µm x 660 µm, 1344 x 1024 Pixel) eines wells ab. Die HepG2-Zellen wurden auf 96-well Platten von Greiner Bio-One exponiert, welche je well eine Wachstumsoberfläche von 34 mm² aufweisen, Beas-2B Zellen wurden auf 96-well Platten von Sarstedt mit 29 mm² Wachstumsoberfläche je well exponiert. Die aufgenommenen vier Bilder repräsentieren damit ca. 7% (HepG2) bzw. 8% (Beas-2B) der Oberfläche des Wells einer 96-Well Platte. Es wurden jeweils alle 4 Positionen der Quadruplikatansätze mit der Scan^R Analysis-Software ausgewertet.

Tabelle 1: Verwendete Fluoreszenzfarbstoffe

Fluoreszenzfarbstoff	Anregung	Emission	Konzentration/well
Hoechst 33342	350 nm	450 nm	0,15 µg/ml
Propidiumiodid	488 nm	590 nm	0,25 µg/ml

Die automatisierte Auswertung der Aufnahmen erfolgte mit Hilfe der Scan^R Analysis-Software. Scan^R ermöglicht die Objekterfassung der Zellkerne durch die Hoechst-Färbung. Unter Ausschluss von Randobjekten und Filtern zu Objektgröße, Form und Geschlossenheit des ermittelten Objektumrisses kann darüber die Gesamtzellzahl je Ausschnitt und durch die Aufsummierung der 4 Bildausschnitte für das Gesamtzellzahl je well ermittelt werden. Über die Intensität der Färbung wird außerdem die Einteilung in lebende, früh- und spätapoptotische sowie nekrotische Zellen möglich, zu sehen in Abbildung 3.

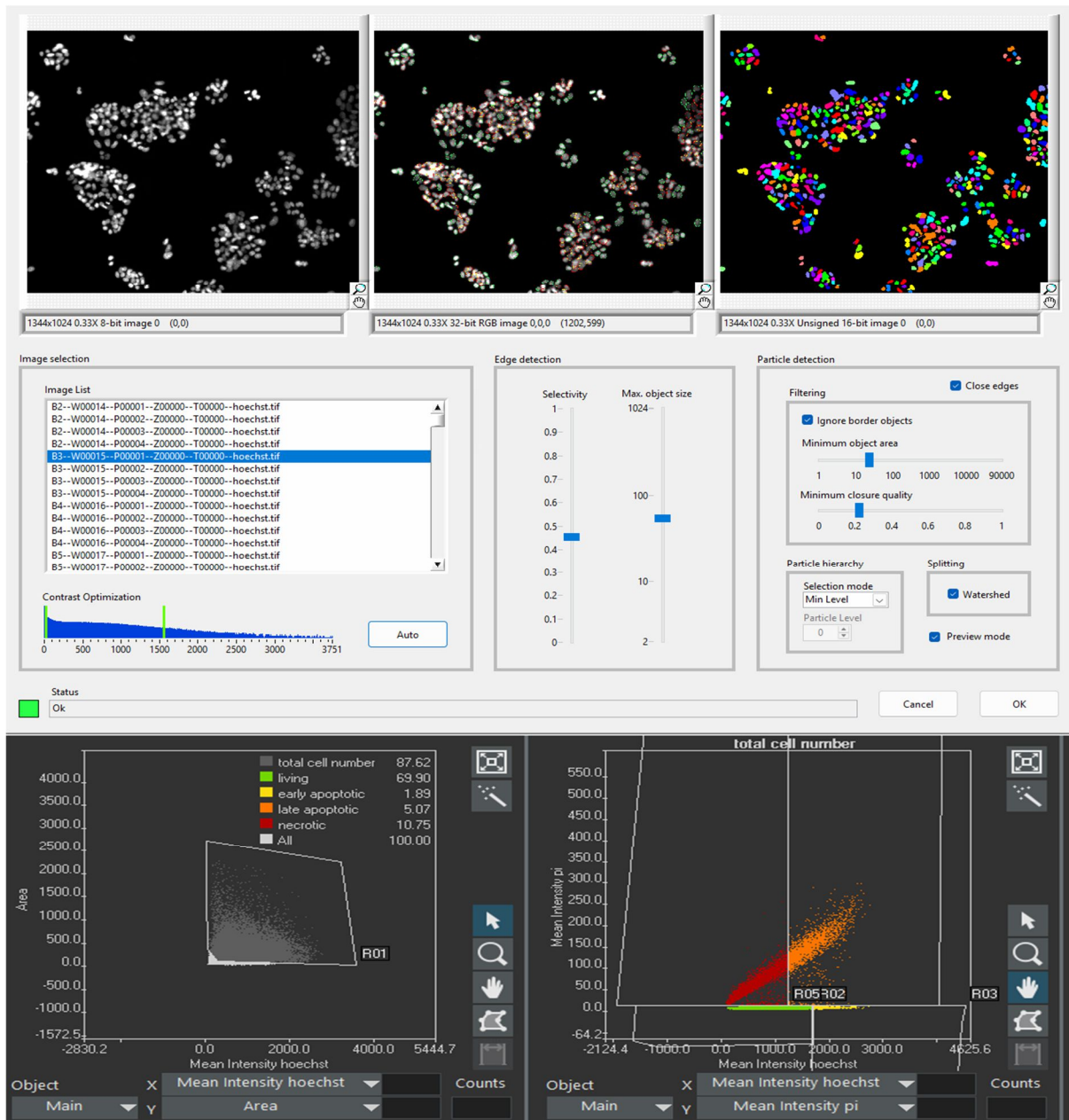


Abbildung 3: Übersicht der Scan^R Auswertungsmaske. Oben: Filtereinstellungen der Maske zur Objektdetektion aller Zellen über Form, Größe, Umriss und Geschlossenheit des projizierten Umrisses. Unten: Ansicht der Maske des Gateings – die Einteilung von vier Quadranten (rechts), die Zellen in lebende (grün), frühapoptotische (gelb) spätapoptotische (orange) und nekrotische Zellen (rot) anhand des Verhältnisses der Farbeintensität von Hoechst und PI aus der Gesamtheit der detektierten Zellen sortiert (links).

Für die BMD Kalkulation durch Projektpartner wurden die Ergebnisse (dargestellt als x %) mit der 100-X Methode transformiert.

Phänotypsemiquantifizierung

Im Zuge der Imidazolstudie wurde eine Semiquantifizierung eines Phänotyps über alle Aufnahmen einer Konzentrationsspannen je Chemikalie durchgeführt. Da die begrenzt bestehenden Möglichkeiten der Automatisierung dieser Quantifizierung für das inselartige Wachstumsverhalten der HepG2-Zellen nicht verlässlich angepasst werden konnten, wurde die Quantifizierung manuell umgesetzt. Hierzu wurde für je das obere, linke $\frac{1}{4}$ jedes Bildes (4 Aufnahmen je well; im Quadruplikat) im Hoechst Kanal die Zellzahl bestimmt und über die Hellfeldaufnahmen, unter Rückbezug auf den Hoechst Kanal, die Anzahl Phänotyp präsentierender Zellen bestimmt. Die Gesamtbildgröße entspricht 1344x 1024 Pixeln, ausgezählt wurde der Quadrant links oben der Größe 672x512 Pixel; ein Beispiel ist in Abbildung 4 zu sehen.

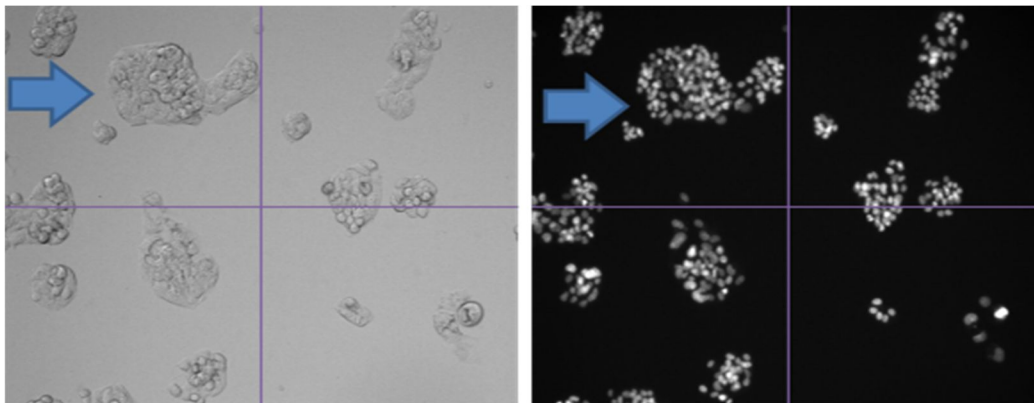


Abbildung 4: Beispielhafte Ansicht einer Bildaufnahme der AHM mit Quadranteneinteilung für die Semiquantifizierung. Jeweils das linke obere Quadrat (blauer Pfeil) wurde für die Bestimmung der Zellzahl im HoechstKanal (rechts) und die Bestimmung der versch. Beobachtungskriterien im Hellfeld (links) unter Rückbezug auf den HoechstKanal bestimmt. Die Gesamtbildgröße entspricht 1344 x 1024 Pixeln, ausgezählt wurde der Quadrant links oben der Größe 672 x 512 Pixel.

Als Phänotyp positiv wurden morphologische Veränderungen im Hellfeld von Vakuolisierung und das Auftreten sog. „fleckiger Zellen“, welche analog zur Literatur entweder mit LC3-Punkt-Aggregationen und damit autophagischen Prozessen oder Apoptose assoziiert sein können gewertet (Zhang *et al.*, 2010; De La Calle *et al.*, 2011; Klionsky *et al.*, 2021a). Dies erfolgte über Zuweisung von Schweregraden von 0 über + und ++, was in Abb. 5 mit Beispielaufnahmen gezeigt ist.

	Vakuolisierung	Fleckiger Phänotyp
0	Keine	
+	max.1 Vakuole/Zelle, < 30% Zellvolumens	kräuselige Zelloberfläche
++	>1 Vakuole/Zelle, > 30% Zellvolumens	kräuselige Zelloberfläche/ deutliche "Flecken"

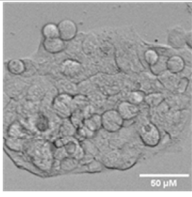
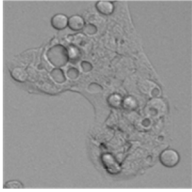
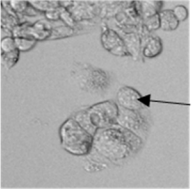
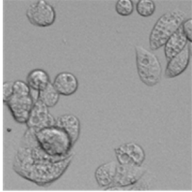
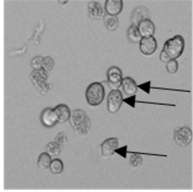
	Vakuolisierung	Fleckiger Phänotyp
0		
+		
++		

Abbildung 5: Visualisierung der Kriterien der Phänotypsemiquantifizierung der HepG2-Zellen. Da HepG2-Zellen auch ohne Stressauslösende Faktoren Vakuolen bilden wurde die 0 Bedingung (0*) für keine Vakuolisierung über ein basales Maß hinaus festgelegt. Außerdem wurde ein fleckiger Phänotyp der Zellen (Pfeile), der apoptotisch oder LC3 vermittelt sein kann, gewertet.

Für Vakuolisierung wurde 0 mit keinerlei Vakuolen über dem basalen Maß festgesetzt, da HepG2-Zellen auch ohne Stressfaktoren im normalen Wachstumsverhalten Vakuolen zeigen, was bereits im Patent der Zellen und auch durch ATCC vermerkt wird.

Die Auswertung des prozentualen Anteils phänotypanzeigender Zellen erfolgte über die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der ausgezählten Ausschnitte im Quadruplikat je Konzentration ($n=4$). Die Schweregradeinteilung der betrachteten Kategorien wurde über die Mittelwerte der ausgezählten Ausschnitte der Quadruplikate ($n=4$) angegeben. Statistische Signifikanz wurde mittels des zweiseitigen Student's t-Test mit p-Werten: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ in Bezug auf die jeweilige Kontrolle berechnet.

2.4 Proteinanalytik

Herstellung von Gesamtzell-Lysaten

Nach Ende der Inkubation wurde der Mediumüberstand vollständig entfernt und pro well 120 μ l 2x Lämmli-Lysepuffer, supplementiert mit β -Mercaptoethanol (4 %), zugegeben. Anschließend wurde das Zelllysate mit einem Zellschaber abgekratzt und in ein Reaktionsgefäß überführt. Die Proben wurden daraufhin für 5 min bei 95 °C gekocht, für 10 min im Wasserbad geschallt und zentrifugiert. Proben wurden frisch auf SDS-Polyacrylamidgele aufgetragen oder bis zur Auftragung bei -20°C gelagert.

SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (SDS-PAGE)

Die molekulargewichtsspezifische Auftrennung von Proteinen wurde mit einer diskontinuierlichen SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese erreicht (Laemmli, 1970). Hierzu wurde ein 5 %-Acrylamidsammelgel mit einem 10 %-Acrylamidtrenngel für die Detektion von p62 (anti-rabbit, Verdünnung: 1:1000, Laufhöhe: 62 kDa, Cell Signaling) und 15 %-Acrylamidtrenngel für die Detektion von LC3B (anti-rabbit, Verdünnung: 1:1000, Laufhöhe: 14/16 kDa, sc-2275 Santa Cruz) verwendet (Tab. 2). Für beide Proteine wurde als Ladekontrolle PCNA verwendet (anti-mouse, Verdünnung: 1:5000, Laufhöhe: 36 kDa, sc-56 Santa Cruz). Im Sammelgel werden die Proteine konzentriert und anschließend im Trenngel in scharfe Banden aufgetrennt. Es wurden jeweils 12 μ l pro Probe in die Geltaschen aufgetragen, sowie 5 μ l eines Proteingrößenmarkers zur Größenbestimmung der Proteine. Das vertikale Gelelektrophoresesystem wurde mit Laufpuffer aufgefüllt und der Gellauf für 1h bei 170 V durchgeführt.

Tabelle 2: Zusammensetzung von Sammel-/Trenngel.

	Zusammensetzung
5%- Acrylamidsammelgel	5 % Acrylamid (Rotiphorese® Gel 30)
	125 mM Tris-HCl (pH 6,8)
	0,1 % SDS
	0,01 % TEMED
	0,1 % APS
X %- Acrylamidtrenngel	X % Acrylamid (Rotiphorese® Gel 30)
	375 mM Tris-HCl (pH 8,8)
	0,1 % SDS
	0,01 % TEMED
	0,1 % APS

Western Blot

Die aufgetrennten Proteine wurden für den immunologischen Nachweis auf eine Polyvinyliden-difluorid-Membran (PVDF, 0,45 µm Porengröße) im Nassblot-Verfahren übertragen (Herrmann and Wiche, 1987). Die Membran wird zunächst kurz in 100 % Methanol aktiviert, bevor sie zusammen mit dem Gel in eine Blot-Kassette eingesetzt wurde. In einer gekühlten, mit Blotpuffer gefüllten Blotkammer erfolgt der Proteintransfer bei 100V über 1 Stunde.

Zur Absättigung freier Proteinbindungsstellen wurde die PVDF-Membran anschließend für eine Stunde in 5 % (w/v) Milchpulver in TBS/0,1 % Tween (TBS-T) inkubiert. Die Membran wurde drei Mal für 10 Minuten in TBS gewaschen und anschließend über Nacht bei 4 °C mit dem primären Antikörper in 3 % BSA in TBS-T inkubiert. Ungebundener Antikörper wurde anschließend durch dreimaliges Waschen für 10 Minuten mit TBS-T entfernt.

Zur Detektion des primären Antikörpers wurde ein, gegen die Spezies des primären Antikörpers gerichteter, sekundärer Antikörper verwendet, an den die Meerrettich-Peroxidase (HRP) gekoppelt ist. Die Membran wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper in 5 % Milch in TBS-T inkubiert. Vor der Detektion wurde erneut dreimal für 5 min mit TBS-T gewaschen, um ungebundene Antikörper zu entfernen.

Die Visualisierung der Protein-Antikörper-Komplexe erfolgt durch das in der ECL- Lösung befindliche Luminol, welches durch die HRP oxidiert wird und Chemilumineszenz entsteht. Es wurde das clarity max ECL-Kit (BioRad) nach Herstellerangaben verwendet und die Detektion und Bildaufnahmen erfolgten mit Hilfe des ChemiDoc-Systems.

2.5 Transkript und Metabolit Analytik

Probengenerierung für mRNA-Sequenzierung HepG2

Für die Pilot- wie auch die Imidazolstudie wurden nach Ende der Behandlungen der HepG2-Zellen die totale RNA mit Hilfe des innuPREP RNA mini Kit (Innuscreen GmbH, Berlin) geerntet. Für die Ernte mit dem Spin Column System wurde das Medium entfernt und die wells mit kaltem PBS gewaschen. Anschließend wurden je well 400 µl der Lysislösung I zugegeben und für 2 min bei RT inkubiert, die Zelllösung in ein RNase freies Reaktionsgefäß

überführt und für weitere 3 min bei RT inkubiert. Alle weiteren Schritte fanden bei 4 °C bzw. auf nassem Eis statt. Die lysierten Zellen wurden in Filter D überführt und 2 min bei 11.000 rpm bei 4 °C zentrifugiert. Das Filtrat wurde mit 400 µl 70 % Ethanol versetzt, mit der Pipettenspitze gemischt und in Filter R überführt und 2 min bei 11.000 rpm bei 4 °C zentrifugiert. Filter R wurde in zwei folgenden Waschschritten mit 500 µl Waschlösung HS bzw. 700 µl Waschlösung LS und 1min Zentrifugation bei 11.000 rpm und 4 °C gewaschen und das Filtrat jeweils verworfen. Zur Entfernung von Ethanol wurde Filter R anschließend für 3 min bei 11.000 rpm und 4 °C zentrifugiert. Zur Elution wurden 30 µl RNase-freies Wasser in Filter R gegeben und für 1 min bei RT inkubiert. Die Elution erfolgt über 1 min Zentrifugation bei 11.000 rpm und 4°C. Die Konzentration der Proben wurden mittels Nanodrop 1000U (Thermo Scientific, Wilmington, USA) bestimmt, wie auch über die Absorption von 260 nm und 280 nm auf Verunreinigungen getestet. Ebenfalls wurde die RNA Integritätsnummer (RIN) mittels Agilent Bioanalyzer 2100 ermittelt. Proben mit einer RIN-Güte von 10 und ohne Verunreinigungen durch DNA oder Phenol wurden in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Die Lagerung erfolgte bei -80 °C bis zum Versand an die Projektpartner bzw. für die Imidazolstudie an die Sequenzierungsfirma (StarSeq, Mainz).

Für alle weiteren innerhalb von PrecisionTox entstandenen Proben wurden nach Ende der Behandlung Proben für Transkriptom und Metabolom wie folgt hergestellt: Nach Ende der Behandlung wurde das Medium entfernt, die Zellen zweimal mit gekühlter 0,9 % Natriumchloridlösung gewaschen und für 10 min auf trocken Eis eingefroren. Anschließend wurden je Zelle 500 µl gekühlte 1:1 Methanol/Wasser-Lösung zugegeben, die Zellen mit einem Zellschaber abgeschabt, in Precellys-Reaktionsgefäße überführt und in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Die Proben wurden bei -80 °C gelagert und mittels Dry Shippern in der Gasphase von flüssigem Stickstoff gekühlt an Partner versandt. Insgesamt ist so gewährleistet das Transkriptom wie Metabolom aus den gleichen Proben generiert sind. Für die Pilotstudie konnte dies nicht durchgeführt werden – Transkriptomproben wurden über innuPREP Extraktion hergestellt und an Projektpartner verschickt, wohingegen die Metabolomdaten aus einem anderen Probenset, welches in 1:1 Methanol/Wasser geerntet wurde, generiert wurden.

3' Sequenzierung und Datenanalyse PrecisionTox

Für Transkriptomanalysen wurden die Proben per Alithea BRB Seq sequenziert, mit 5 Millionen reads pro Probe, durchgeführt durch MGI Tech Co. Die 3' mRNA Sequenzierung ist ein quantitatives, genomweites Verfahren, welches auf dem Barcoding der 3' untranslatierten Region (UTR) der mRNA und Verwendung von 'unique molecular identifiers' (UMI) beruht. Anstelle kurzer Sequenziersequenzen, die über die gesamte Länge der mRNA-Transkripte erzeugt werden, wie beispielsweise bei Illumina Sequenzierung, werden lediglich die 3'-Enden sequenziert. Als Ergebnis liefert die BRB Seq 'feature counts' und UMI counts anstelle der transcripts per million wie sie in Illumina Seq gewonnen werden. Eine Korrektur der gewonnenen Sequenzen über die Genlänge und read depth ist durch die Verwendung nicht notwendig. Die Quantifizierung der Genexpression braucht so weniger reads um robuste, mit volllängen RNA Sequenzierungsmethoden vergleichbare, transkriptionelle Antworten mit geringerer benötigter Sequenzierungstiefe zu erzeugen. Barcoding und geringere Sequenzierungstiefe ermöglichen höheres Multiplexing pro Probe was Kosten wie Zeitaufwand reduziert (Alpern *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2019).

Die generierten Sequenzen wurden mittels STAR dem menschlichen Genom zugeordnet (Dobin *et al.*, 2013). Die differentielle Genexpression wurde mit PyDESeq2 basierend auf Wald Test Statistik berechnet (durchgeführt von Denise Duma) (Muzellec *et al.*, 2023). Über featureCounts wurden die normalisierten reads per Gene Matrizen generiert, welche im DataExplorer Tool des Projekts hinterlegt wurden (Liao *et al.*, 2014). Über den DataExplorer sind einfache, R-gestützte Analysen der Daten möglich wie Generierung von Vulkanoplots zur differentiellen Expression mit Filteroptionen über FDR korrigiertem p-value und log2fold Änderung, Gene Ontology Anreicherungen sowie Signalweganalysen über GetGO (Boldt *et al.*, 2016).

Illumina Sequenzierung und Datenanalyse Imidazolstudie

Für die Imidazolstudie wurden Proben mittels Illumina Sequencing, gepaarte Ende (2x 50 Nukleotide) bei 25 Millionen reads pro Probe, durch die Firma StarSeq (Mainz) sequenziert. Die fastQ Dateien wurden über die Galaxy Plattform analysiert, basierend auf dem RNA Seq Datenanalyse Tutorial (Hiltemann *et al.*, 2023; Batut *et al.*, 2025). Zunächst wurde die Qualität der Sequenzierung geprüft (FastQC/MultiQC) und über Cutadapt low quality reads

und adapter aus den raw reads entfernt (Phred Score < 20 entfernt über Quality cutoff trimming: 20, minimum read length: 20). Unter Berücksichtigung von bekannten Exon-Junctions (Gencode release 48) wurde das Mapping mit STAR auf das humane Referenz Genome GRCh38.p14 durchgeführt. Über featureCounts wurden die reads per gene bestimmt, welche für die differenzielle Genexpressionsanalyse über DeSeq2 verwendet wurden. Daraus resultieren die normalisierten gene counts, wie auch die berechneten log2fold der Gene, mit Standardfehler, Wald Statistik basierter p-value und Benjamini-Hochberg korrigierte adjusted – p-value der Wald Statistik. Über diese Angaben wurde die Filterung/Annotation signifikanter Ergebnisse vorgenommen. Ergebnisse die einen adjusted p-value von < 0,05 und $|\logFC| > 0$ aufwiesen, wurden als signifikant reguliert angesehen. Für sie wurde eine funktionelles Enrichmentanalyse über Gene Ontology und KEGG Signalwege mit der Methode goseq und pathview durchgeführt (Young *et al.*, 2010; Luo and Brouwer, 2013; Love *et al.*, 2014; Liao *et al.*, 2014; Ewels *et al.*, 2016).

Metabolom Datenanalyse PrecisionTox

Die Extraktion, Analyse und Annotation der Metabolite wurde durch die Projektpartner der Universität Birmingham durchgeführt. Die Extraktion erfolgte semi-automatisiert basiert auf einer Beckman i7 robotic liquid handling platform, die aus den Methanol-Wasserproben in einer biphasischen Extraktion polare und nicht-polare (Lipide) Fraktionen extrahiert. Die Fraktionen wurden im Phenome Centre Birmingham über hybridenLiquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS(/MS)) Assay analysiert und Datensätze für die polaren Metabolite und Lipidomics generiert. Die Identifikation von signifikanten Metaboliten wurden über einfaktoriellen ANOVA Test der normalisierten LC-MS peak Intensitäten ermittelt (Viant *et al.*, 2019; Sostare *et al.*, 2022). Die Annotation erfolgte über verschiedene Methoden und Softwarelösungen gemäß den Anforderungen der Metabolomics Standards Initiative (Fiehn *et al.*, 2007).

Steatosestudie Open-TG Gates Micro-Arraydaten

Für die Steatosestudie wurden im ASPIS Cluster insgesamt 31 steatotische und 9 nicht-steatotische Chemikalien für die Studie benannt. Es konnten öffentlich zugängliche Micro-Array Datensätze für vier der nominierten steatotischen Chemikalien (Amiodaron, Tetrachlorkohlenstoff, Tamoxifen und Valproinsäure) und zwei der nicht-steatotischen Chemikalien (Kolchizin und Imipramin) in Open TG-GATEs gefunden werden (Igarashi *et al.*, 2015) (Tab. 3). Der verwendete Datensatz ist unter dem Open TG-GATEs Schlüssel MTAB-798 zu finden. Er besteht aus 108 *in vitro* Proben primärer humaner Hepatozyten, die mit verschiedenen Chemikalien in drei Konzentrationen (niedrig/low, mittel/middle, hoch/high) über 2, 8 und 24h behandelt wurden. Die höchste verwendete Dosis wurde definiert als Konzentration die eine 20 % Freisetzung von Laktatdehydrogenase bewirkt, während die mittlere und niedrige Dosis als $1/5$ und $1/20$ dieser Dosis festgelegt wurden (Tamura *et al.*, 2006; Uehara *et al.*, 2008).

Tabelle 3:A: Liste der 31 ausgewählten bekannten steatotischen Chemikalien und 9 nicht-steatotischen Chemikalien (für markierte Chemikalien liegen Transkriptom und Metabolomdaten vor). B: Konzentrationen der niedrigen (low), mittleren(middle) und hohen (high) Dosis in μM des Transkriptomdatensatzes.

A	Steatotic	Non-Steatotic
	2-[(2-Nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)amino]ethanol 2-(2,5-Diaminophenyl)ethanol sulfate 2-Aminophenol 2-ethylhexyl diphenyl phosphate 5-Amino-6-chloro-o-cresol Amiodarone - Benzenamine Carbon tetrachloride - Cetylpyridinium chloride - Chloroform - Clothianidin - Cyproconazole - Decamethylcyclopentasiloxane - Imazalil - Lilial - N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-ethyl]phenyl]benzenesulfonamide - N,N'-Bis(2-hydroxyethyl)-2-nitro-p-phenylenediamine - New fuchsine - N-methyl pyrrolidone - Perfluorooctanoic acid - Phenoxyethanol Tamoxifen - Tetrachloroethylene - Tetracycline - Thiacloprid - Toluene - Tributyltin - Tributyltin fluoride - Tricresyl phosphate (TMPP) Valproic acid - Vinyl chloride	- Amikacin Colchicine - Cumene hydroperoxide Imipramine - Minocycline - Rotenone - Trisodium citrate - tert-Butyl hydroperoxide - Tigecycline

B	Low Dose	Middle Dose	High Dose
Amiodarone	0.28	1.4	7
Carbon tetrachloride	300	1500	7500
Tamoxifen	0	5	25
Valproic acid	200	1000	5000
Colchicine	0	800	4000
Imipramine	0	4	15

Das Preprocessing des Datensatz wurde von Florian Caiment (Universität Maastricht) durchgeführt. Die rohen CEL Dateien wurde in R mit Hilfe der `expresso` Funktion des `affy` Pakets vorverarbeitet. Die Analysepipeline umfasste RMA Hintergrundkorrektur (`bgcorrect.method="rma"`), eine konstante Normalisierung (`normalize.method="constant"`), PM-only Probenkorrektur (`pmcorrect.method="pmonly"`) und median polish Zusammenfassung (`summary.method="medianpolish"`). Um die Verwendung aktuellster Genannotationen zu gewährleisten wurde eine benutzerdefinierte BrainArray CDF (version 25) verwendet. Die finale normalisierten Expressionsmatrixen wurden in den weiteren Analysen verwendet.

R-ODAF und Analysenaufbau

Der Omics Data Analysis Framework for Regulatory Application (R-ODAF) Workflow ist ein Werkzeug für die Rohdatenanalyse aus Micro-Array Experimente und Next Generation Sequencing Daten. Die Analysepipeline wurde entwickelt als standardisiertes Werkzeug welches durch verbesserte statistische Kriterien falsch-positive Ergebnisse, technische Artefakte und biologisches Rauschen reduziert, wodurch die Genauigkeit der Analyse von Micro-Array- und RNA-Sequenzierungsdaten erhöht wird (Verheijen *et al.*, 2022). Die R-ODAF Analysen wurden von Marcha Verheijen (Universität Maastricht) durchgeführt. Die folgenden Filterkriterien wurden verwendet: $|\log FC| > 0$, adjusted p-value $< 0,05$ sowie Average Expression ≥ 6 .

Alle mit steatotischen Chemikalien behandelten Proben wurden als gemeinsamer Datensatz betrachtet und konventionell nach Dosis und Zeit differenziert analysiert, jeweils im Vergleich zur klassischen Kontrolle aus unbehandelten Proben. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich mit einer gepoolten Kontrolle, bestehend aus unbehandelten sowie mit nicht-steatotischen Chemikalien behandelten Proben. Neben kombinierten Dosis-Zeit-Analysen wurden auch Einzelfaktoranalysen für Dosis oder Zeitnormiert auf klassische wie gepoolte Kontrolle durchgeführt. Für zeitbasierte Analysen wurden die Proben nach Behandlungszeitpunkten gruppiert und umfassten alle Dosen. Für dosisbasierte Analysen erfolgte eine Einteilung in niedrige, mittlere und hohe Dosis, jeweils über alle Zeitpunkte hinweg.

Die R-ODAF Filterkriterien wie oben genannt resultierten in 80 % der Analysen zu 0 signifikant regulierten Genen. Daher wurden um weitere Analysen durchführen zu können, in diesen Fällen, mit alternativen Filterkriterien differenziell regulierte Gene bestimmt. Anstelle des FDR basierten adjusted p-value wurde hier der einfach p-value von $< 0,05$ angewandt, was nicht dem eigentlichen Verwendungsgedanken des R-ODAF entspricht. Dies wurde in den weiteren Methoden in der Wahl der statistischen Mittel für die Belastbarkeitseinschätzung der Ergebnisse berücksichtigt (siehe 2.6. GSEA).

Steatosestudie Metabolomdatenanalyse

Für die Steatosestudie wurden öffentliche Metabolitdaten für sechs steatotische (Amiodaron, Cyclosporin A, Fialuridin, Tamoxifen, Tetracyclin und Valproinsäure) sowie sechs nicht-steatotische Chemikalien (Amikacin, Citrat, Kolchizin, Gentamicin, Imipramin und Cumolhydroperoxid) aus Martinez-Sena *et al.* verwendet (Martínez-Sena *et al.*, 2023) (Tab. 4). Die Daten stammen aus HepG2-Zellen, die für 24h mit vier verschiedenen Konzentrationen (1, 10, 100 und 1000 μM) oder bis zur maximalen Löslichkeitsgrenze für 24h behandelt wurden. Die Generierung von Multivarianzmodellen erfolgte mit SIMCA© (Sartorius) und wurde wie auch die weiteren Analysen von Rita Ortega-Vallbona (ProtoQSAR SL., Paterna, Spanien) und Martina Palomino-Schätzlein (MolDrug AI Systems SL, Valencia, Spanien) durchgeführt.

Tabelle 4: Liste der verwendeten steatotischen und nicht-steatotischen Chemikalien, die in der Metabolomstudie genutzt wurden. Chemikalien wurden zur Datenerhebung in Konzentrationen 1, 10, 100 und 1000 μM eingesetzt, wo dies durch maximale Löslichkeitsgrenzen nicht möglich war, wurden stattdessen die höchstmöglichen Konzentrationen eingesetzt wie folgt: Amiodaron (540 μM), Cyclosporin A (300 μM), Fialuridin (500 μM) und Tamoxifen (510 μM).

Steatotic	Non-Steatotic
▪ Amiodarone ▪ Cyclosporine A ▪ Fialuridine ▪ Tamoxifen ▪ Tetracycline ▪ Valproic acid	▪ Amikacin ▪ Citrate ▪ Colchicine ▪ Cumen hydroperoxide ▪ Gentamicin ▪ Imipramine

Unüberwachte Hauptkomponentenanalyse (PCA) wurde für Clustertrends durchgeführt. Die Modellierung der Partial Least Squares-Discriminant Analysis (PLS-DA) wurde durchgeführt, um die signifikant veränderten Metaboliten mit den erhaltenen VIP-Werten (Variable

Importance in Projection) zu identifizieren. Die Signifikanz von Metaboliten mit VIP-Werten < 1 wurde durch eine univariate statistische Analyse zwischen den Gruppen (Student's t-Test für Variablen mit Normalverteilung und Mann-Whitney U-Test für alle weiteren) bestätigt und durch Vulkanoplots über Python mit Hilfe der Matplotlib-Bibliothek visualisiert (Student, 1908; Hunter, 2007; McKnight and Najab, 2010).

2.6 Systembiologische Methoden

GSEA (Steatosestudie)

Da die Filterkriterien des R-ODAF für einen Großteil der Analysen stark abgeschwächt wurden, wurde für alle ermittelten DEG-Listen (unabhängig von FDR oder nicht-FDR basiertem Filterkriterium) eine Vorsortierung über den robustere t-Statistikwert vorgenommen (Krzywinski and Altman, 2013). Mit diesen vorsortierten/preranked Listen wurde anschließend eine Gensetanreicherungsanalyse mit GSEA (Version 4.4.0, Broad Institute, Inc., Massachusetts Institute of Technology, USA) durchgeführt. GSEA vergleicht im Genset-Permutationstest den Anreicherungs Wert (*enrichmentscore* ES) der zu analysierenden Genliste, mit den ermittelten ES Werten aus der standardmäßig 1000-fachen Wiederholung der Analyse mit zufälligen Genlisten gleicher Größe. Anreicherungs werte von Signalwegen werden für die zu analysierende Genliste schrittweise von oben nach unten in der Rangliste berechnet, wobei der ES-Wert erhöht wird, wenn ein Gen Teil des Signalwegs ist, andernfalls wird der Wert gesenkt. Die laufenden Summenwerte werden gewichtet, was die Anreicherung von Genen die ganz oben oder ganz unten in der zu analysierenden Rangliste stehen, verstärkt. Der ES-Wert wird als Maximalwert der laufenden Summe berechnet und im Verhältnis zu Größe des jeweiligen Signalwegs normalisiert, was den Normalisierten ES Wert (NES) ergibt. Aufgrund des prerankings über die t-Statistik ist die Regulation dieses Werts zwar mit hoch- und Herunterregulation verknüpft, jedoch weniger aussagekräftig als es log2fold-Angaben wären. Ebenfalls wird ein permutationsbasierter p-value berechnet und für Mehrfachtests korrigiert, was einen permutationsbasierten FDR-korrigierten p-value ergibt, der hier bei $< 0,05$ als signifikant betrachtet wurde. Standardmäßig durchsucht die GSEA-Desktop-Software MSigDB-Gensatzdatenbanken, welche kuratierte Signalwege, veröffentlichte Gensignaturen, microRNA Zielgene und weitere Gensatztypen beinhaltet. Für die Steatoseanalysen wurden die Datenbanken Hallmark

Genes, Wikipathway und GO Biological Processes verwendet (Subramanian *et al.*, 2005; Liberzon *et al.*, 2015; Reimand *et al.*, 2019; Agrawal *et al.*, 2024).

DEVEA (Steatosestudie)

Die flexible shiny Applikation DEVEA (Data Visualization and Enrichment Analysis of transcriptomics data Werkzeug) wurde lokal aus der github Version vom 26. Juni 2024 verwendet. DEVEA bietet ein interaktives Werkzeug für *in silico* Analysen, die keine Programmierkenntnisse der Nutzer benötigt und für differenzielle Expression und Anreicherungsanalysen und deren Visualisierung genutzt werden kann. Es kann mit multiplen und flexiblen Datenquellen und Formaten gearbeitet werden und experimentspezifisch statistische Methodik angewandt werden. Für alle DEG-Listen die auf FDR-basiertem p-value von $< 0,05$ aus R-ODAF berechnet wurden, wurde nach Regulation über log2fold getrennt mit simple DEVEA (Genliste ohne weitere statistische Angaben) eine Signalweganreicherung über Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) durchgeführt. Steatose relevante Signalwege, die signifikant mit $p < 0,05$ reguliert waren, wurden mit Heatmaps über das R-Paket ggplot2 visualisiert und über die KEGG Homepage die vollständigen, aktuellsten Versionen der Signalwege koloriert und bezogen (Kanehisa and Goto, 2000; Riquelme-Perez *et al.*, 2022; Kanehisa *et al.*, 2025).

Gene Ontology Term Analyse

GO Term Anreicherungsanalysen wurden für alle Projekte dieser Arbeit für ausgewählte Genlisten durchgeführt über Enrichr und Enrichr KG (Knowledge Graph)(Chen *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2021; Evangelista *et al.*, 2023). Beide sind web-basierte Anreicherungsanalysewerkzeuge die Genlisten ohne Gewichtung bzw. ohne Berücksichtigung von Sortierung analysieren, basierend auf dem exakten Signifikanztest nach Fisher. Enrichr bzw. Enrichr KG ist einfach und schnell zu nutzen und bietet umfangreiche interaktive Funktionen, die auf mehr als 100 Gendatenbanken und etwa 180.000 Gendatensätzen, die in verschiedenen, spezifischen Bibliotheken für Erkrankungen oder Gewebetypen etc. kategorisiert sind zugreifen. Über Enrichr-KG ist zusätzlich die Visualisierung der Zusammenhänge von Genen, regulierten Signalwegen und funktionellen Aspekten wie GO –

oder Phänotypbegriffe möglich. Hierzu wurden die Standardeinstellungen von mindestens 3 Verknüpfungen je Gen für die Visualisierung verwendet.

2.7 Statistik

Statistische Berechnungen und Abbildungen der AHM wurden in Microsoft Office Excel 2007 erstellt. Bestimmt wurden die statistischen Signifikanzen mittels des zweiseitigen Student's t-Test mit p-Werten: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Die Berechnung wurde auf die jeweilige Kontrolle bezogen. Für die verschiedenen Sequenzierungen und systembiologischen Methoden sind die statistischen Methoden in 2.5 und 2.6 angegeben.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Regulation früher molekularer Marker der Steatose in humanen Leberzellen nach Chemikalienexposition

Im Zuge des ASPIS-Kooperationsprojektes wurde mit einem öffentlichen Micro-Arraydatensatz primärer humaner Hepatozyten eine Reanalyse zur Identifikation früher Signalwege und Faktoren der Steatoseentstehung durchgeführt. Besonderes Interesse bestand am Einfluss von Dosis und Zeit als Einzelfaktoren, wie auch der Kontrollkondition auf die Analyse und die Relevanz von identifizierbaren Signalwegen für den aktualisierten Steatose AOP.

3.1.1 Einfluss von Kontrollkondition, Dosis und Zeit auf die differenzielle Genexpressionsanalyse

Zur Grundlage weiterführender Analysen wurde eine differenzielle Genexpressionsanalyse unter Verwendung des Omics Data Analysis Framework for Regulatory Application (R-ODAF) von Marcha Verheijen, nach Vorbereitung des Datensatzes durch Florian Caiment (beide Universität Maastricht, siehe Material und Methoden), durchgeführt, dass eine robuste und reproduzierbare Datenvorverarbeitung ermöglicht. Zunächst erfolgte die Identifikation differentiell exprimierter Gene durch den Vergleich der Gesamtheit der mit steatotischen Chemikalien behandelten Proben mit einer unbehandelten Kontrolle (klassische Kontrolle) über alle Zeitpunkte (2, 8 und 24h) und Dosierungen (niedrig [L], mittel [M], hoch [H]) hinweg (vgl. Abb. 6 A). Dabei zeigte sich zum frühesten Zeitpunkt (2h) vorrangig eine dosisabhängige Herunterregulation, während zu späteren Zeitpunkten (8 und 24h) vermehrt hochregulierte Gene detektiert wurden – auch bei niedriger Dosierung.

Ergänzend wurde eine alternative Kontrolle, eine gepoolte Kontrolle, bestehend aus unbehandelten Proben sowie Proben, die mit nicht-steatotischen Substanzen behandelt wurden, eingesetzt. Der Vergleich mit dieser Referenz offenbarte insbesondere zu den

späteren Zeitpunkten (8 und 24h) einen deutlichen Anstieg der Zahl regulierter Gene bei mittlerer und hoher Dosis (vgl. Abb. 6). Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass die nicht-steatotischen Substanzen eine Herunterregulation der betrachteten Gene bewirken, was den Kontrast zur Wirkung von steatotischen Chemikalien erhöht. Dies wurde in einem Kontrollexperiment, welches die gepoolte gegen die klassische Kontrolle vergleicht, bestätigt (Abbildung A 1).

Zur getrennten Betrachtung der Faktoren Dosis und Zeit wurden alle Proben entweder nach Zeit (alle Dosierungen) oder nach Dosis (alle Zeitpunkte) gruppiert und auf jeweils beide Kontrollvarianten normiert. Für den Faktor Zeit zeigte sich, dass die späteren Zeitpunkte (8 und 24 h) unabhängig von der Kontrollvariante die stärkste Regulation aufwiesen, wobei der Bezug auf die gepoolte Kontrolle zu einer nahezu verdoppelten Anzahl an DEGs führte. Im Hinblick auf den Faktor Dosis zeigte die niedrige Dosis unter Bezug auf die klassische Kontrolle die höchste DEG-Anzahl, während bei der Normierung auf die gepoolte Kontrolle besonders bei mittlerer und hoher Dosis ein starker Anstieg der regulierten Gene beobachtet wurde (vgl. Abb. 6 B und C).

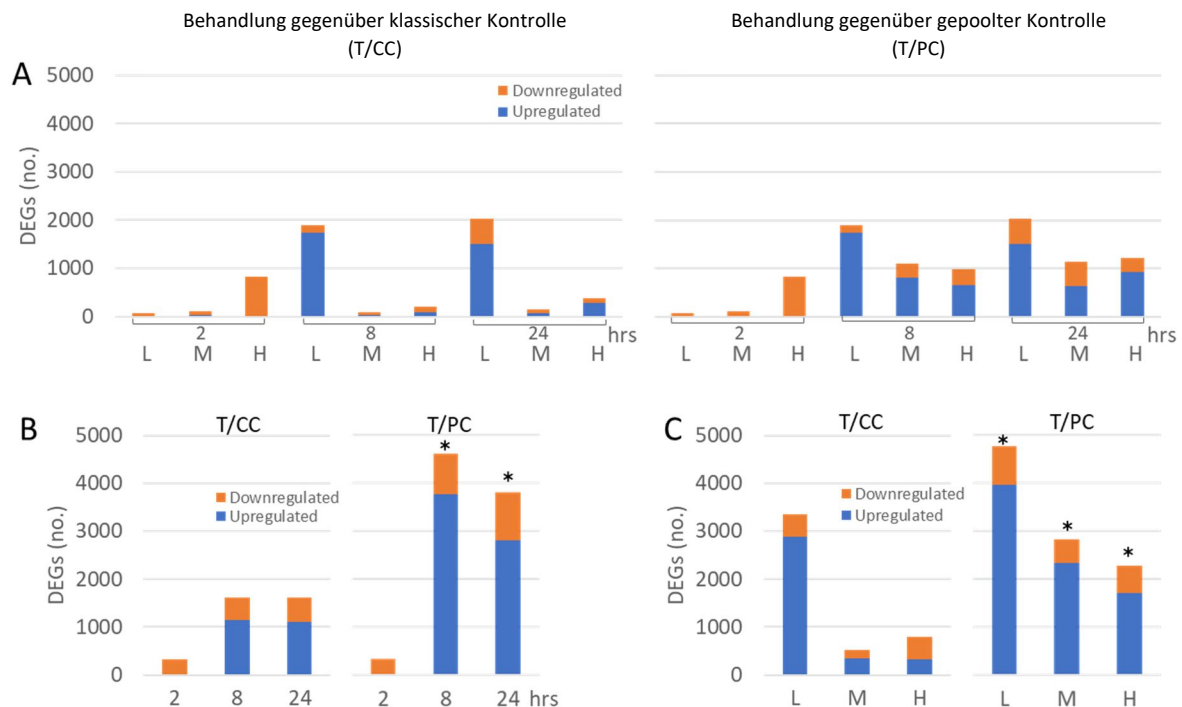


Abbildung 6: Die Anzahl differenziell exprimierte Gene induziert durch steatotische Chemikalien ist zeit- und dosisabhängig. A: DEG Analyse in primären humane Hepatozyten. Gezeigt sind die identifizierten DEG zu versch. Zeitpunkten und Dosen verglichen mit klassischer Kontrolle links (T/CC) und gepoolter Kontrolle (T/PC) rechts. B: DEG Analyse gegenüber Zeit als Einzelfaktor. Alle Proben aller Dosen wurden je Zeitpunkt

analysiert. C: DEG Analyse gegenüber Dosis als Einzelfaktor. Alle Proben aller Zeitpunkte wurden je Dosis analysiert. (L= niedrige Dosis, M = mittlere Dosis, H = hohe Dosis). Alle Analysen die mit einem * markiert sind basieren auf FDR-korrigiertem p-value <0,05, alle weiteren wurden über nominalen p-value <0,05 bestimmt.

Anzumerken ist, dass nur in Bezug auf die gepoolte Kontrolle und getrennter Betrachtung von Dosis und Zeit (sowie im Kontrollexperiment der gepoolten gegen die klassische Kontrolle) DEGs basierend auf einem FDR-korrigierten p-value < 0,05 identifiziert werden konnten (vgl. Abb. 6, markiert mit *). In allen übrigen Fällen wurde aufgrund fehlender Signifikanz unter FDR-Korrektur auf den nominalen p-value < 0,05 zurückgegriffen. Dies entspricht nicht dem regulatorischen Anspruch von R-ODAF, ist jedoch vor dem Hintergrund der frühen Zeitpunkte und niedrigen Dosen in den TG-Gates-Micro-Array-Daten (hohe Dosis entspricht ~IC10 bis IC25 je nach Chemikalie) nachvollziehbar, da die Gesamtexpression nur schwach verändert ist. Um dennoch eine umfassende Analyse zu ermöglichen, wurde für alle DEG-Listen eine Rangordnung der Gene nach t-Statistik-Wert erstellt und mit diesen weiter verfahren.

Diese Ranglisten dienten als Grundlage für eine GSEA (Gene Set Enrichment Analysis; Version 4.4.0, Broad Institute), da der t-Statistik-Wert unter den gegebenen Bedingungen ein stringenteres statistisches Mittel zur Reduktion von falsch-positiven Ergebnissen darstellt (Krzywinski and Altman, 2013). Für eine erste Übersicht wurde ein nominaler p-value < 0,05 als Filterkriterium für angereicherte Signalwege der GSEA PEA verwendet. Dabei zeigten Analysen gegenüber der gepoolten Kontrolle nicht nur mehr regulierte Gene, sondern auch eine größere Anzahl betroffener Signalwege. Signalwege mit direktem Bezug zur Steatose-Pathogenese, wie die β -Oxidation von Fettsäuren, Ferroptose, Lipoproteinmetabolismus und PPAR-Signalwege wurden angezeigt. Für die anschließenden Analysen wurden die permutationsbasierten FDR-korrigierten p-values < 0,05 verwendet. Die so identifizierten Signalwege sind mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Behandlung mit steatotischen Chemikalien reguliert und von biologischer Relevanz. Es ist jedoch zu erwähnen, dass eine Vielzahl der für die Steatose als relevant erachteten Signalwege diese Grenzwerte nicht erfüllten.

3.1.2 Identifikation Steatose-relevante Signalwege

Im Rahmen der Auswertung wurden alle Genlisten aus den insgesamt 30 verschiedenen Transkriptomanalysen zu Dosis pro Zeit, sowie den Einzelfaktor Analysen (Dosis und Zeit

separat) gegenüber beiden Kontrollvarianten berücksichtigt. Es wurden jedoch ausschließlich Signalwege und biologische Prozesse, die durch Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) mit permutationsbasiertem korrigierten p-Werten $< 0,05$ als signifikant reguliert identifiziert wurden verfolgt. Insgesamt wurden für niedrige Dosen erst zu späteren Zeitpunkten signifikante funktionelle Veränderungen detektiert. Im Gegensatz dazu blieb der frühe Zeitpunkt (2h) beidiesen Analysen ohne signifikante Resultate.

Transkriptionsveränderungen sollten stets im funktionellen Kontext interpretiert werden, weshalb die Regulation einzelner Gene in Bezug auf ihre potenzielle Wirkung auf zelluläre Funktionen wie Stoffwechsel, Signalwege und Differenzierungsprozesse betrachtet wurde (Farr and Dunn, 1999; Oberemm *et al.*, 2005). Für die funktionelle Annotation kamen die Datenbanken WikiPathways, Hallmark Genes und Gene Ontology (GO) zu biologischen Prozessen zum Einsatz, mit besonderem Interesse an für die Steatose relevanten Signalwegen und Prozessen wie sie durch aktuelle Advers Outcome Pathways (AOP) belegt sind (Liberzon *et al.*, 2015; Mellor *et al.*, 2016; Agrawal *et al.*, 2024; Verhoeven *et al.*, 2024).

In der kombinierten, üblichen Analyse von Dosis per Zeit, war die mittlere Dosis nur im Vergleich zur gepoolten Kontrolle angezeigt. Unter den wenigen signifikant regulierten Signalwegen die über WikiPathways identifiziert wurden, stach der NRF2-Signalweg hervor, der für beide Kontrollen unter den herunterregulierten Bedingungen identifiziert wurde (Abb. 7). NRF2 ist ein zentraler Transkriptionsfaktor des KEAP1-NRF2-Signalwegs zur Aufrechterhaltung der zellulären Redoxhomöostase und spielt eine Rolle in Entzündungsprozessen und oxidativem Stress, unter anderem über die Interaktion mit dem NF- κ B-Signalweg (Stößer *et al.*, 2023). Auch der Retinoid-X-Rezeptor alpha (RXR α), der NRF2 in seiner Aktivität hemmt, ist als relevanter Interaktionspartner in Diabeteserkrankungen und Entzündungsvorgängen bekannt (Saha *et al.*, 2020; Ngo and Duennwald, 2022). Weitere auffällige Signalwege waren die mRNA-Prozessierung und der Pyrimidinmetabolismus, die insbesondere normiert auf die gepoolte Kontrolle deutlich reguliert waren. Prozesse zu Fettsäure Transport, MAPK-Kaskaden, PI3K-AKT-Signalweg und Cholesterinmetabolismus, vor allem gegenüber der gepoolten Kontrolle, die zum nominalen p-value angezeigt waren, entfielen in der stringenteren statistischen Filterung.

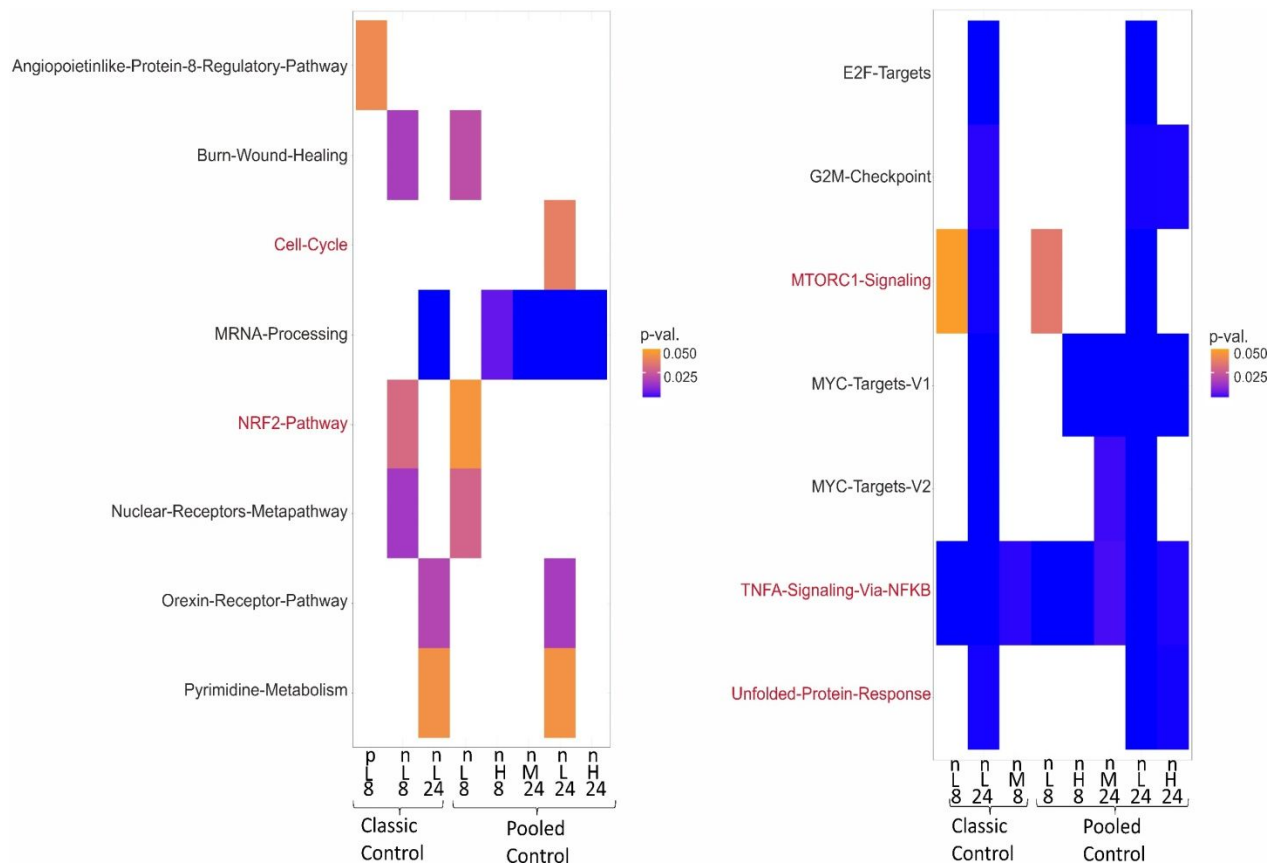


Abbildung 7: Identifizierte Signalwege und Prozesse der GSEA Analyse für Zeit und Dosis. Ergebnisse der Datenbank WikiPathways (links) und Hallmark Genes (rechts) für mit steatotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle. (L= niedrige Dosis, M = mittlere Dosis, H = hohe Dosis; 8 /24 h, p= positive NES-Werte, n= negative NES-Werte)

In Bezug auf die Hallmark-Gene-Datenbank wiesen die Expositionsdatennormiert auf die klassische Kontrolle lediglich eine Signifikanz bei niedriger Dosis und 8h bzw. 24h auf. Gegenüber der gepoolten Kontrolle konnten bei allen Dosisbedingungen bei 24h, sowie niedriger und hoher Dosis bei 8h Signalwege identifiziert werden. Bezogen auf beide Kontrollen wurde eine Regulation der UPR (Unfolded Protein Response) angezeigt. Der NES-Wert ist negativ was für eine eher gehemmte Wirkung auf die Anzeige von ER-Stress und eine TNF α -vermittelte NF- κ B-Signalkaskade andeutet (Lebeaupin *et al.*, 2018; Liu and Green, 2019). Auch die Regulation des mTOR-Signalwegs, welcher für Zellwachstum und metabolische Anpassung essenziell ist, wurde in beiden Kontrollvarianten beobachtet.

Die GO-Term-Datenbank zu biologischen Prozessen zeigte die meisten Signale für alle Dosisstufen nach 8h und 24h Behandlung bezogen auf beide Kontrollen. Manche Prozesse wie beispielsweise ribosomale Prozesse, MRNA Prozessierung und Zellzyklusaspekte sind gegenüber beiden Kontrollen reguliert, wenn auch gegenüber der gepoolten Kontrolle

häufiger. Auch sind Apoptose wie auch der ER-Stress nur normiert auf die gepoolte Kontrolle angezeigt. Auffällig ist, dass jenseits des allgemeinen Lipidmetabolismus der gegenüber beiden Kontrollen reguliert ist, keine weiteren Prozesse bezüglich Phospholipid- bzw. Fettsäurestoffwechsel oder auch weitere Signalwege in Bezug auf die Steatose bei diesen Filterkriterien angezeigt werden (Abb. 8).



Abbildung 8: Identifizierte Prozesse der Zeit und Dosis betrachtenden GSEA Analyse in Bezug auf die Datenbank GO Biologische Prozesse für mit statotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle. (L= niedrige Dosis, M = mittlere Dosis, H = hohe Dosis; 8/24 h, p= positive NES-Werte, n= negative NES-Werte)

In den Analysen zur Dosis als Einzelfaktor, wurden über WikiPathways nach Behandlung für alle Dosisstufen signifikante Signalwege normiert auf die gepoolte Kontrolle detektiert, während normiert auf die klassische Kontrolle nur bei niedrigen und hohen Dosen signifikante Veränderungen detektiert wurden. mRNA-Prozessierung war in beiden Kontrollvarianten reguliert angezeigt. Gegenüber der klassischen Kontrolle ist zusätzlich die Regulation von Glukokortikoid-Signalwegen sowie Transportprozessen für Fettsäuren und Lipoproteine zu verzeichnen, welche gegenüber der gepoolten Kontrolle nicht beobachtet wurden. Hier waren hingegen Prozesse wie Autophagie und zelluläre Seneszenz vertreten, wie in Abbildung 9 zu sehen ist. Für den nominalen p-value Filter angezeigte Prozesse wie Cholesterinmetabolismus, PI3K-Akt- oder PPAR-Signalweg erfüllen nicht die feineren Filterkriterien. Die Hallmark-Gene-Datenbank bestätigte auch hier die Regulation der UPR und TNF α -Signalwege sowie des mTOR-Signalwegs gegenüber beiden Kontrollen. Darüber hinaus wurden in den Analysen normiert auf die gepoolte Kontrolle auch Hypoxie-, KRAS- sowie die späte Östrogensignalwegantwort identifiziert. KRAS ist Teil der Ras-/MAPK-Signalkaskade, die in Stressantworten und Zellüberleben involviert ist (Strumberg *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2019a). Die späte Östrogenantwort ist insofern interessant, da sie in herunterregulierten Analysen angezeigt ist. Eine Depletion von Östrogen beispielsweise in der Menopause, aber auch die Östrogensignalaktivitätsminderung durch Antagonisten, wie beispielsweise Tamoxifen, ist als Risikofaktor für Lebersteatose im Menschen wie in verschiedenen Mausmodellen gezeigt worden (Koulouri *et al.*, 2008; Saphner *et al.*, 2009; Chambliss *et al.*, 2016; Hart-Unger *et al.*, 2017; Quinn *et al.*, 2018)

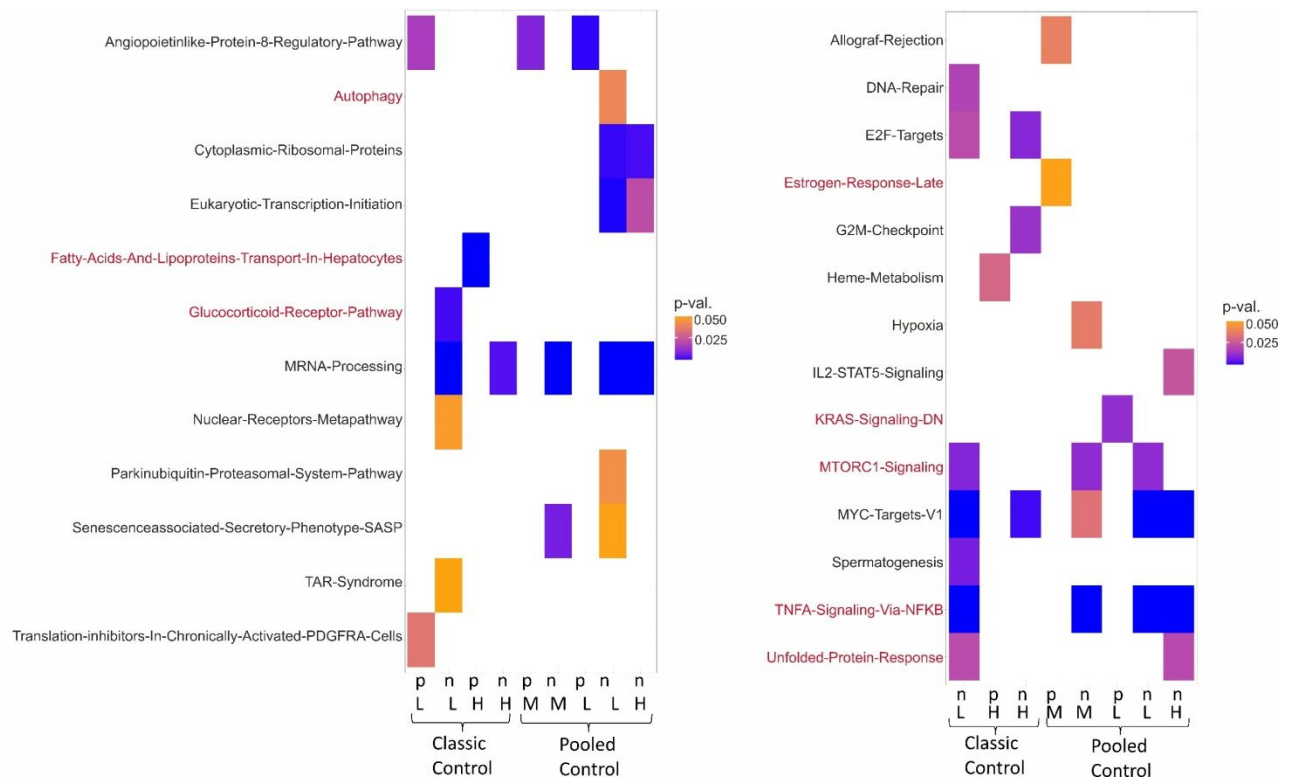


Abbildung 10: Identifizierte Signalwege und Prozesse der GSEA Analyse für Dosis als Einzelfaktor. Ergebnisse der Datenbank WikiPathways (links) und Hallmark Genes (rechts) für mit steatotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle. (L = niedrige Dosis, M = mittlere Dosis, H = hohe Dosis; p = positive NES-Werte, n = negative NES-Werte)

Die GO-Datenbank war auch in diesem Zusammenhang die ergiebigste Quelle und zeigte für alle Dosisstufen zahlreiche regulierte Prozesse, darunter Zellzyklusregulation, mRNA-Prozessierung sowie Signalwege von spezifischem Interesse wie Insulin- und Fettsäuremetabolismus (Abb. 10). Lipidmetabolismus war erneut gegenüber beiden Kontrollen angezeigt, jedoch erfüllten gegenüber der klassischen Kontrolle eine höhere Anzahl weiterer Fettsäurestoffwechselprozesse wie Glycerolipid und Glycerophospholipidmetabolismus die Filterkriterien (gegenüber gepoolter Kontrolle mit 0,01 bzw. 0,045 FDR-p-value). Für Phospholipidmetabolismus war dies jedoch ausschließlich gegenüber der gepoolten Kontrolle der Fall. Ebenso für Zytoplasmatische Transporte, MAPK-Kaskaden und Autophagie.

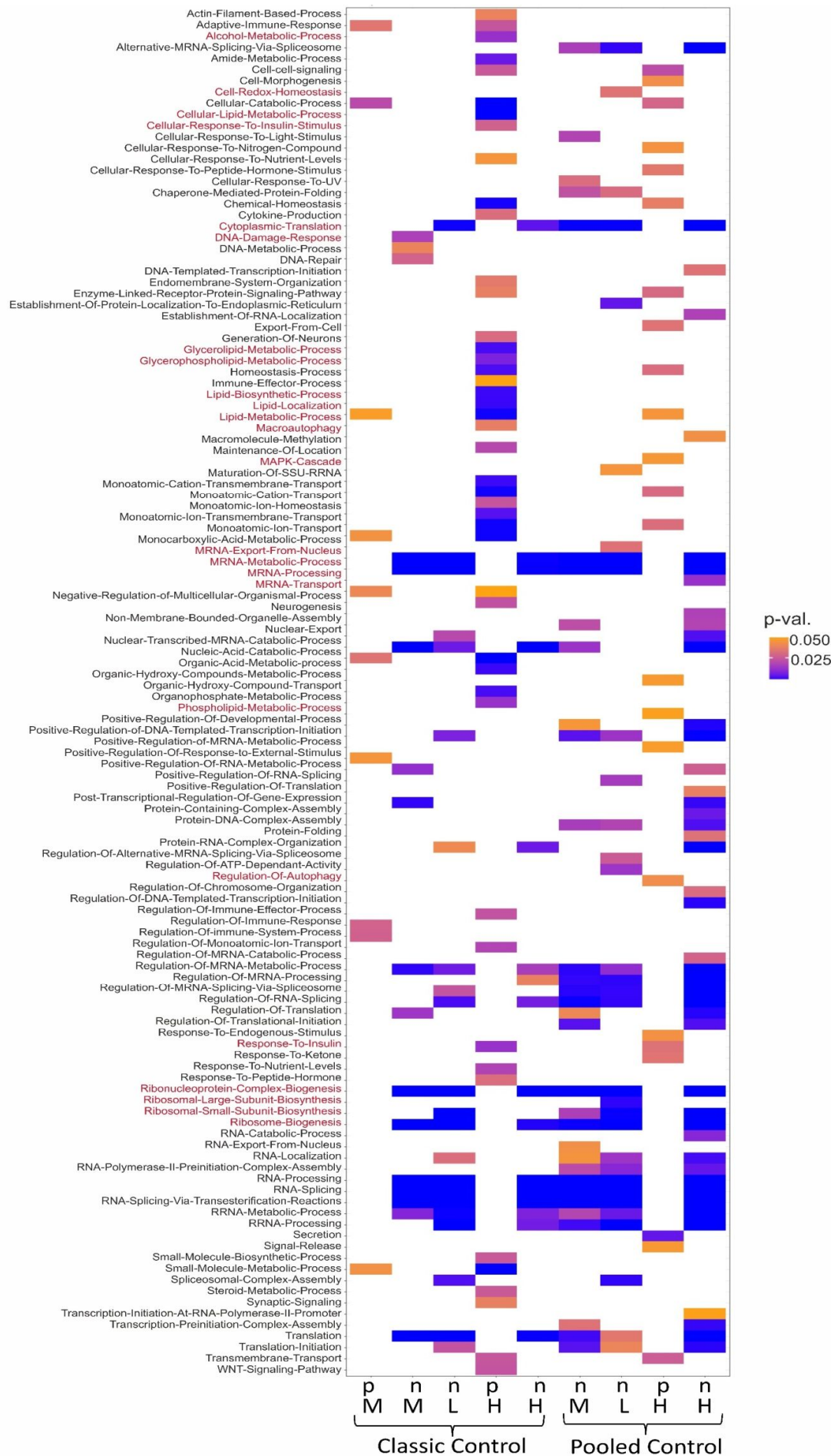


Abbildung 11: Identifizierte Prozesse der Dosis betrachtenden GSEA Analyse in Bezug auf die Datenbank GO Biologische Prozesse für mit statinischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle. (L= niedrige Dosis, M = mittlere Dosis, H = hohe Dosis; p= positive NES-Werte, n= negative NES-Werte)

Bei Betrachtung des Faktors Zeit wurden in der WikiPathways-Datenbank für die Analysen bezogen auf die gepoolte Kontrolle chemokinvermittelte Signalwege, der Insulin-Signalweg, Ferroptose sowie der Sterol-reguliertes Element bindende Protein(SREBP)-Signalweg detektiert. Dabei handelt es sich um einen wichtigen Teil der Phospholipid und *de novo* Lipogenese Regulation (van der Veen *et al.*, 2017). Prozesse die über den nominalen p-value angezeigt wurden wie der TNF α -, PI3K-Akt-, Insulin- oder PPAR-Signalweg, vorranging in Expositionen normiert zur gepoolten Kontrolle, erfüllten auch hier die Filterkriterien des permutations-basierten FDR p-value nicht. Wie in der Dosis-spezifischen Analyse wurden ebenfalls ausschließlich gegenüber der klassischen Kontrolle Transportprozesse für Fettsäuren und Lipidproteine angezeigt. In der Hallmark-Gene-Datenbank wurden gegenüber beiden Kontrollen die UPR, TNF-Signaling, mTOR- und MYC-Zielgene identifiziert, wobei die Regulation in der gepoolten Kontrolle stärker ausgeprägt war. Ergänzend wurden gegenüber der gepoolten Kontrolle p53-vermittelte Signalprozesse, Apoptose, Hypoxie, KRAS- und späte Östrogensignalwege angezeigt, zu sehen in Abbildung 11.

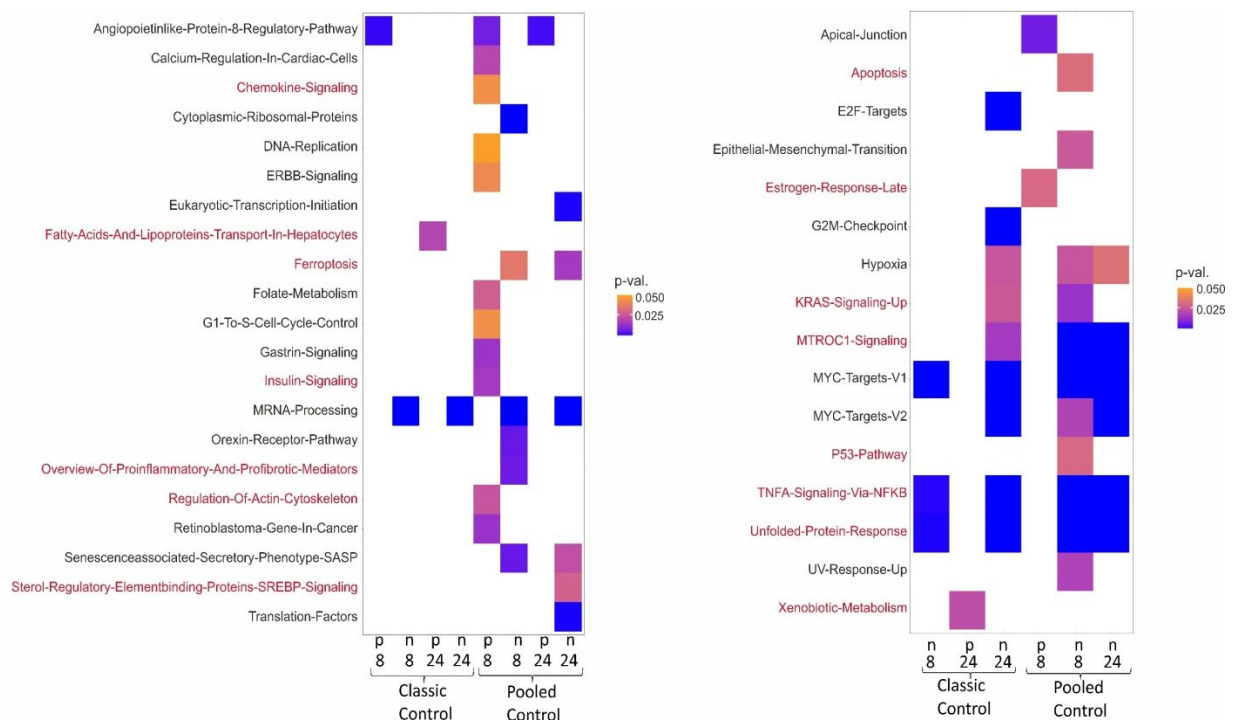


Abbildung 13: Identifizierte Signalwege und Prozesse der GSEA Analyse für Zeit als Einzelfaktor. Ergebnisse der Datenbank WikiPathways (links) und Hallmark Genes (rechts) für mit steatotischen behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle. (8 /24 h; p= positive NES-Werte, n= negative NES-Werte)

Die GO-Term-Datenbank wies auch hier eine Vielzahl signifikanter Prozesse auf, mit deutlich mehr Fettsäuremetabolismus bezogenen Prozessen als in der klassischen Dosis per Zeit oder Einzelfaktor Dosis Analyse. Gegenüber beiden Kontrollen wurden ER-Stressantwort und deren Regulation sowie verschiedenen Prozesse rund um mRNA Metabolismus, Prozessierung und allgemein Translation und Transkription angezeigt (Abb. 12). Gegenüber Zeit als Einzelfaktor ist die Anzahl regulierter Prozesse zwischen den beiden Kontrollen sehr ähnlich, jedoch überraschend für die positiv regulierten Expositionsdaten zu 24h gegenüber der klassischen Kontrolle, welche deutlich stärker reguliert waren, als gegenüber der gepoolten Kontrolle. Auch erfüllten in dieser, wie auch weiteren Behandlungen gegenüber der klassischen Kontrolle, mehr Instanzen die Filterkriterien in Bezug auf Fettsäuremetabolismus und weiteren Prozessen zu Glycerolipid-, Glycerophospholipid- und Phospholipidprozessen, die deutlicher geringer oder nicht gegenüber der gepoolten Kontrolle angezeigt wurden. Unter den ausschließlich gegenüber der gepoolten Kontrolle angezeigten Prozessen war die Zellredoxhomöostase, positive Regulation von MAP Kinasen und MAPK Kaskaden, sowie apoptotische Signalwegregulation und Apoptose in Reaktion auf ER –Stress.

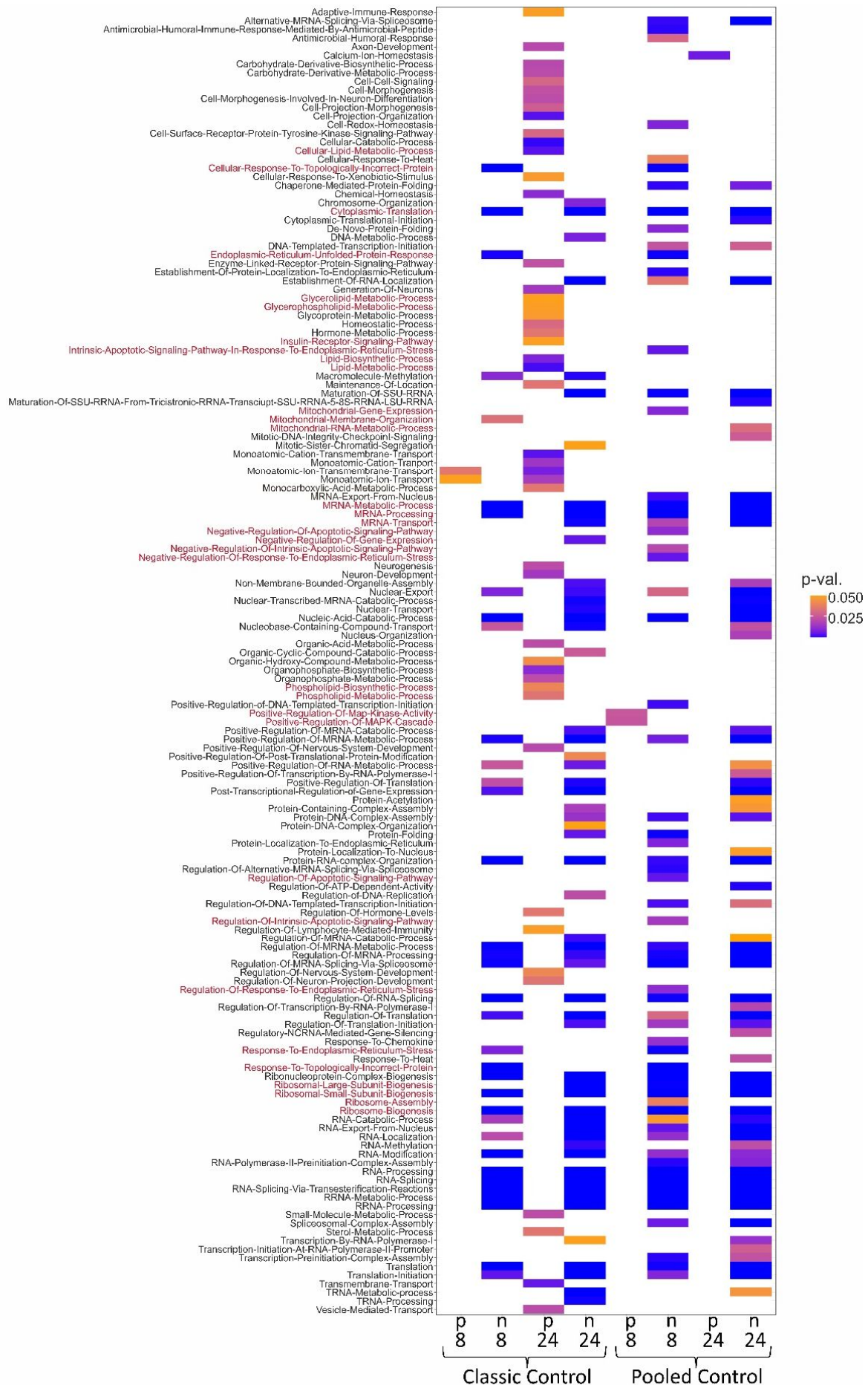


Abbildung 14: Identifizierte Prozesse der Zeit betrachtenden GSEA Analyse in Bezug auf die Datenbank GO Biologische Prozesse für mit statotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle. (8 /24 h; p= positive NES-Werte, n= negative NES-Werte)

3.1.3 Relevanz der ermittelten Signalwege in Bezug auf den etablierten Adverse Outcome Pathway für die Steatose

In den GSEA Analysen konnten bereits für die Steatose relevante Signalwege identifiziert werden. Sowohl über die Standardanalyse von Dosis per Zeit, jedoch mit mehr Bezugspunkten relevant zur Steatose in den Einzelfaktorbetrachtungen von Dosis und Zeit. Gegenüber der gepoolten Kontrolle konnten in diesem Analyseansatz weniger steatose-relevante Signalwege und Prozesse unter permutations-basiertem FDR p-value nachgewiesen werden, als dies zu nominalem p-value der Fall war. Die Wahl der Filterkriterien verbessert den Ausschluss falsch-positiver Ergebnisse und erhöht die Belastbarkeit der Ergebnisse. Es ist festzustellen, dass sich relevante Muster und damit konsistente biologische Signale, die für steatotische Pathogenese relevant sind, dennoch feststellen lassen.

Für die Analysen die im R-ODAF DEGs mit FDR-basiertem p-value ergaben (Zeit (ohne 2h) bzw. Dosis gegenüber der gepoolten Kontrolle) wurden weitere Signalweganreicherungsanalysen über das DEVEA Werkzeug unter Einbezug der log2fold Werte in Kombination mit dem Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes Webbrowser durchgeführt. Hierfür wurde zunächst eine Auswahl Steatose relevanter Signalwege erfasst (Abb. 13). Die Auswahl deckt Signalwege der MIEs (wie beispielweise PPAR- und AMPK-Signalwege), weiterer Schlüsselereignisse (wie beispielweise mTOR-Signalweg, TNF-Signalweg, Cholesterin- und Fettsäurestoffwechsel, Insulinresistenz) und späten Aspekte des Steatose AOPs (wie Apoptose, Leberkarzinome und NAFLD) ab. Für die Analysen aufgeteilt nach Dosis und Zeit sind diese deutlich reguliert mit deutlicherer Regulation von Sphingo- und Glycerolipidmetabolismus sowie NF- κ B-Signalkaskade und Mitophagie, wenn die Effekte speziell auf die Dosis bezogen werden.

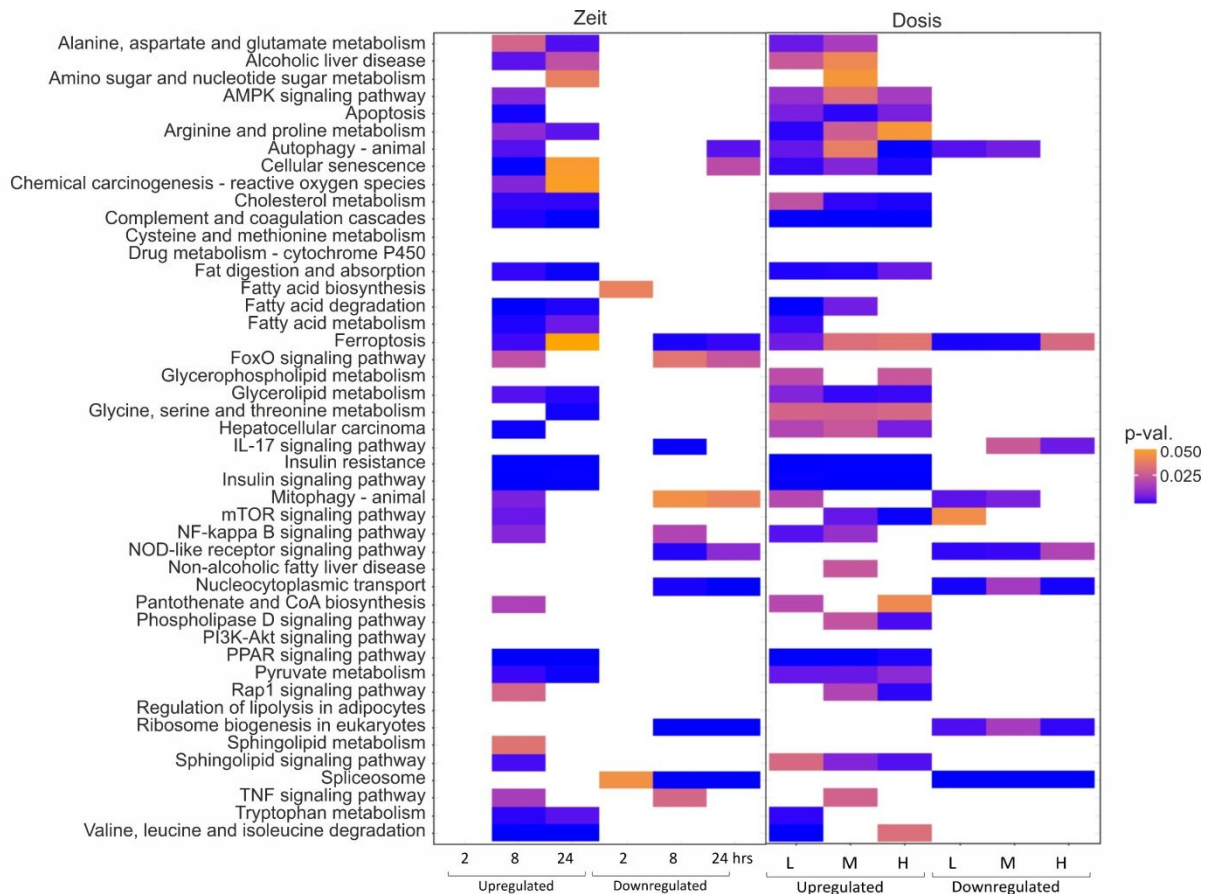


Abbildung 16: Signalwegenanreicherungsanalyse (Pathway Enrichment Analysis; PEA) für Zeit oder Dosis als Einzelfaktor. Gezeigt ist eine Auswahl identifizierter Steatose-relevanter Signalwege basierend auf DEGs aus der Exposition mit steatotischen Chemikalien gegenüber einer gepoolten Kontrolle. Links: PEA für Zeit als Einzelfaktor. Alle Proben aller Dosen wurden gepoolt und nach Zeit getrennt analysiert. Rechts: PEA für Dosis als Einzelfaktor. Alle Proben aller Zeitpunkte wurden nach Dosis getrennt analysiert (L= niedrige Dosis, M = mittlere Dosis, H= hohe Dosis). Die gezeigte Heatmap ist farbcodiert über p-value der Signalwege.

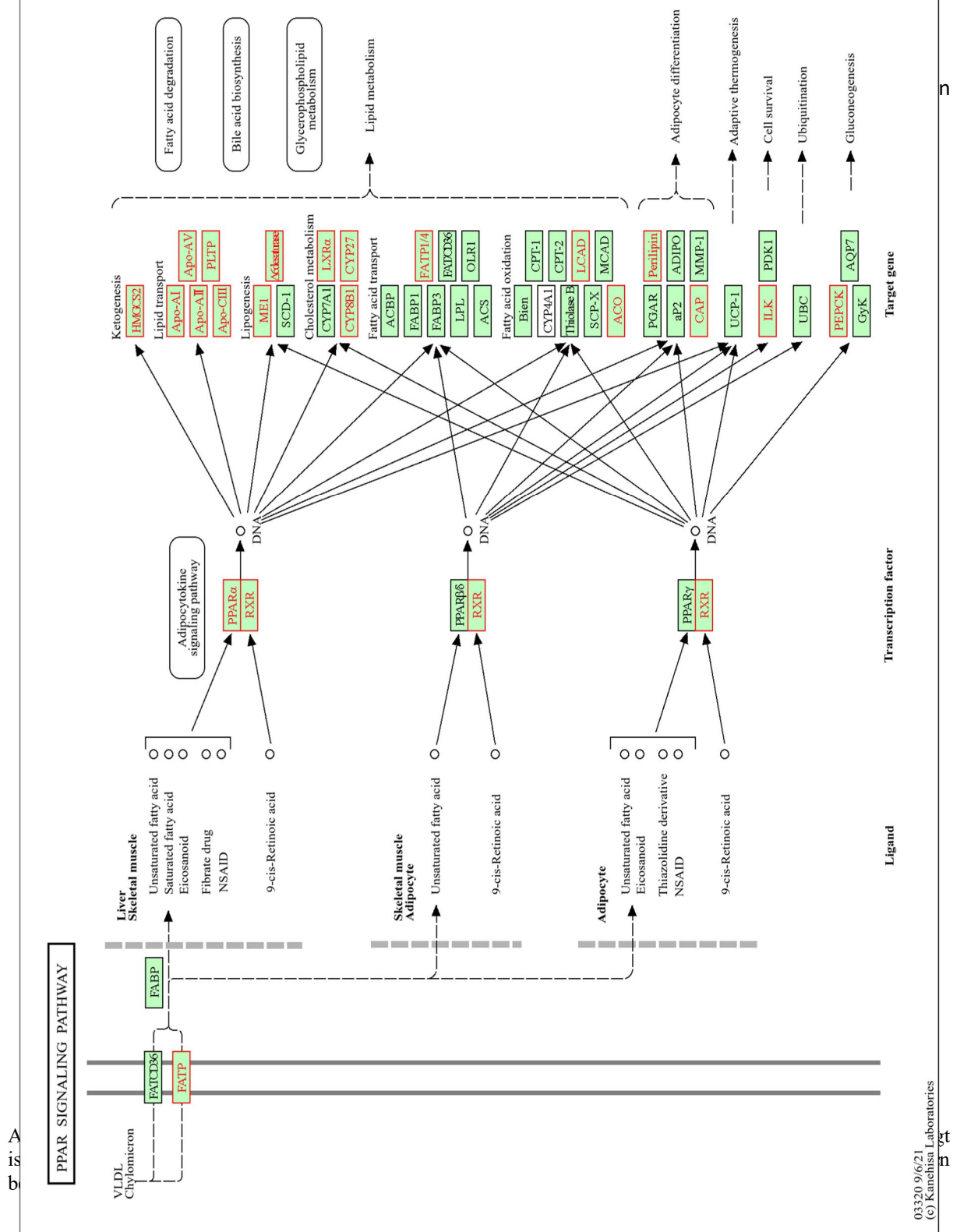
Für Signalwege von besonderem Interesse wie PPAR- und mTOR, aber auch dem Cholesterinstoffwechsel und chemische Karzinogenese-reaktive Sauerstoffspezies wurden weitere Untersuchungen durchgeführt.

Der vollständige PPAR-Signalweg, wie er in der aktuellsten Version der KEGG-Datenbank bereitgestellt wird ist in Abbildung 14 zu sehen, mit farblicher Kennzeichnung regulierter Gene durch die Analysen für Dosis gegenüber der gepoolten Kontrolle. Die Aktivierung von PPAR ist in aktuellen AOPs für Steatose als ein wichtiger MIE anerkannt (Mellor *et al.*, 2016; Verhoeven *et al.*, 2024).

Die Regulation von PPAR konnte in den GSEA basierten Analysen zwar unter nominalen p-value Bedingungen jedoch nicht in den Analysen mit FDR-basierten statistischen Mitteln auch gegenüber der gepoolten Kontrolle nachgewiesen werden. Über DEVEA ist der PPAR

Signalweg für die Dosis-bzw. Zeit-bezogenen Analysen nach Chemikalienexposition gegenüber der gepoolten Kontrolle reguliert und damit insgesamt impliziert.

Wie in Abbildung 14 zu sehen sind insbesondere Gene, die mit dem Lipidtransport (APOA4, APOA5), dem Cholesterinstoffwechsel (CYP27A1, CYP8B1), der Fettsäureoxidation (LCAD, ACO) und allgemein mit der Lipidhomöostase zusammenhängen, wie z. B. Fettsäuretransporter (FATP1/4), hochreguliert. Insbesondere wurden auch PPAR-alpha (PPARA) und sein Heterodimerisierungspartner Retinoid-X-Rezeptor alpha (RXRA) induziert, dessen Interaktionspartner Nrf2 über GSEA identifiziert wurde.



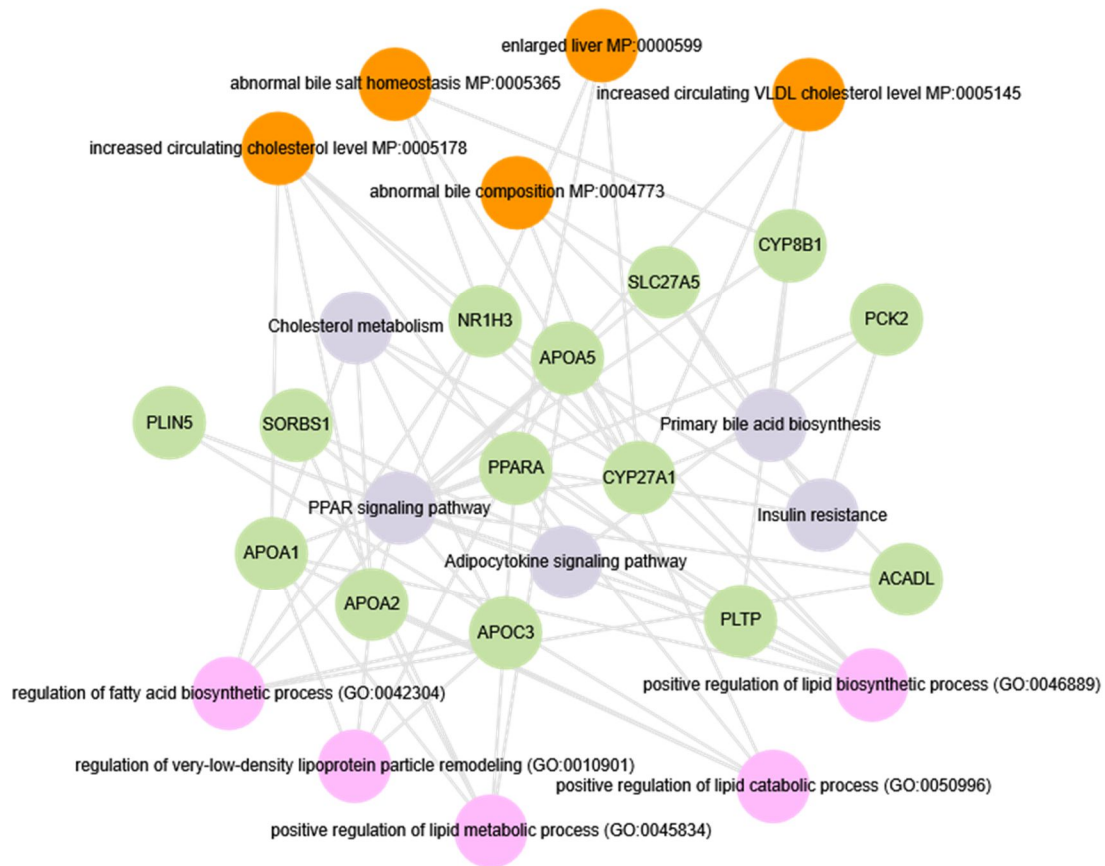
Eine Unterfamilie der nukleären Hormonrezeptoren, die Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR), spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des hepatischen Lipidstoffwechsels und der Entzündung, die beide für die Entstehung von Steatose und MASLD von zentraler Bedeutung sind. Es gibt drei Subtypen von PPARs (α , β/δ und γ), die jeweils unterschiedliche Aufgaben und Expressionsmuster haben. In Hepatozyten spielt PPAR α eine Rolle bei der Fettsäureaufnahme und β -Oxidation sowie beim Gallen- und Aminosäurestoffwechsel. Im Gegensatz dazu ist PPAR β/δ hauptsächlich an der De-novo-Lipogenese, der Glukoseverwertung und auch der β -Oxidation beteiligt. PPAR γ ist

entscheidend für die Aufnahme von Fettsäuren und die Bildung von Lipidtröpfchen, was zu einem erhöhten Fettgehalt der Hepatozyten im Rahmen der Steatose führt (Kersten *et al.*, 2000; Christofides *et al.*, 2021; Fougerat *et al.*, 2024).

Die beobachtete Deregulierung der PPAR-Signalgebung durch steatotische Chemikalien steht daher im Einklang mit früheren Beobachtungen (Chen *et al.*, 2023a; Verhoeven *et al.*, 2024; Pan *et al.*, 2024). Während die Aktivierung von PPAR β/δ und PPAR γ in der Regel den Lipidgehalt erhöht, reduziert die PPAR α -Signalgebung im Allgemeinen die intrazelluläre Lipidakkumulation. Die Tatsache, dass steatotische Chemikalien den PPAR- α -Signalweg regulieren, mag kontraintuitiv erscheinen, doch wurden ähnliche Befunde in Transkriptomanalysen der Leber von Mäusen berichtet, die Amiodaron und Valproinsäure ausgesetzt waren (Vitins *et al.*, 2014). Eine solche Hochregulierung der PPAR- α -Signalgebung könnte eine adaptive Reaktion widerspiegeln, die darauf abzielt, der schädlichen übermäßigen Lipidakkumulation entgegenzuwirken.

A Dosis





B Zeit

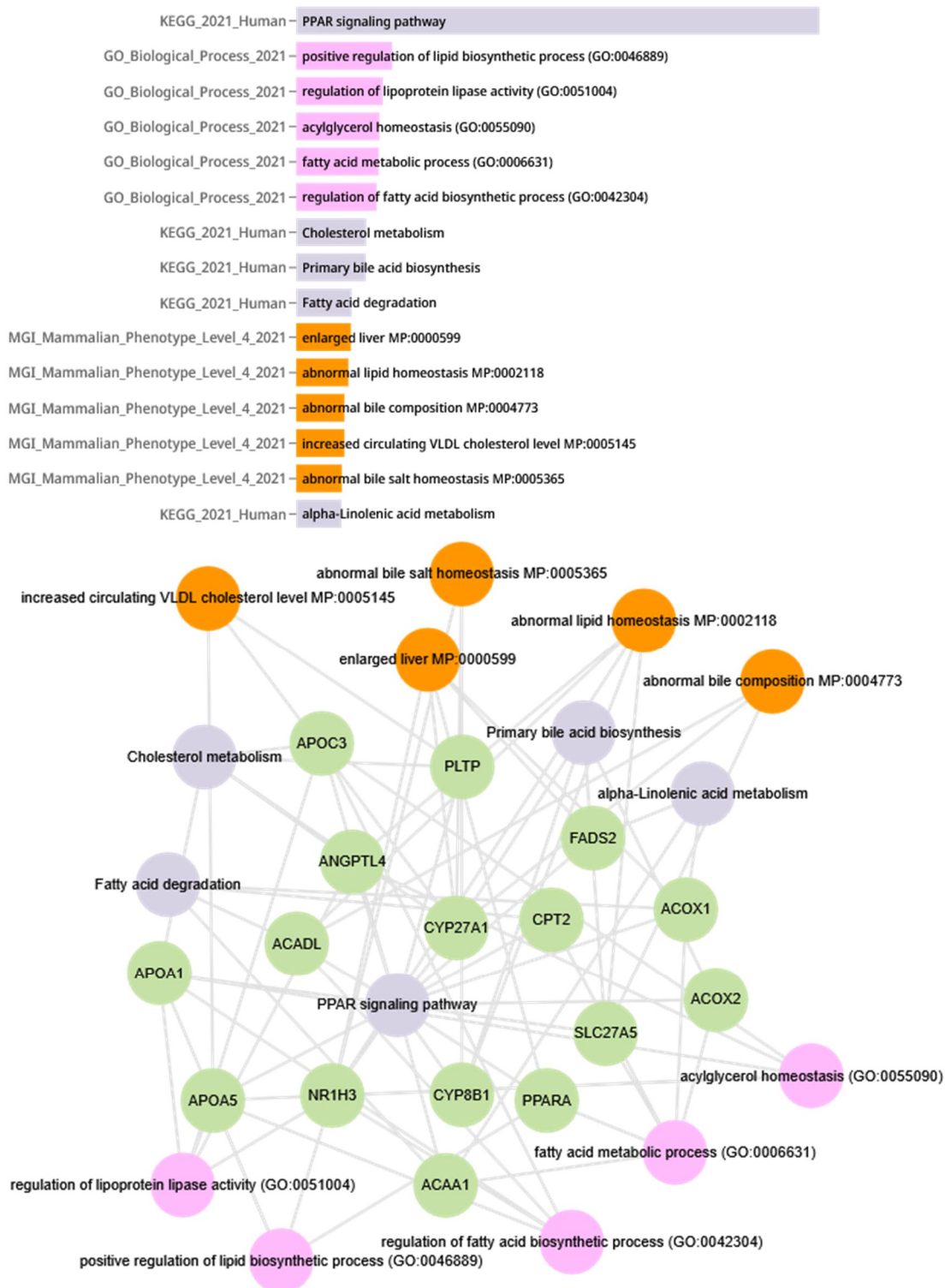


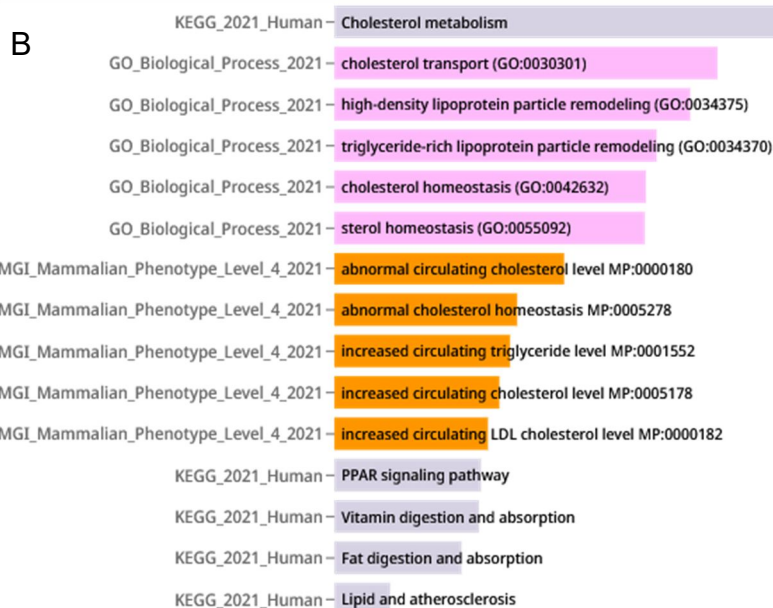
Abbildung 18: Enrichr KG Analyse der im PPAR Signalweg in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGGSigalwege und adverse Säugetierphänotypen. Gezeigt sind die Ergebnisse der deregulierten Gen Analyse (DEG) gegenübergepoolter Kontrolle für die Analyse von A: Dosis und B: Zeit als Einzelfaktor. Jeweils Links: Balkendiagramm der angereicherten Begriffe nach p-value sortiert; Rechts: die Netzwerkansicht. Farbcode: Grau = KEGG Begriffe, pink= GO-Begriffe, orange = Säugetierphänotypbegriffe, grün= deregulierte Gene, die mindestens 3 Verknüpfungen im Netzwerk aufweisen.

Für die regulierten Gene des PPAR-Signalwegs wurde zusätzlich über die Wissensgraph-Anwendung Enrichr-KG eine Netzwerkansicht erstellt, die in Abbildung 15 zu sehen ist (Evangelista *et al.*, 2023). Enrichr-KG ermöglicht die visuelle Darstellung von Assoziationen zwischen Genen und funktionalen Begriffen, wie z. B. Begriffen aus der Gen-Ontologie (GO) oder Säugetier-Phänotypen, um die Datenintegration über mehrere Datensätze hinweg zu ermöglichen. Für das Genset bestätigt Enrichr-KG die funktionelle Anreicherung des PPAR-Signalwegs und stellt weitere KEGG-Signalwege im Zusammenhang mit Insulinresistenz, dem Cholesterinstoffwechsel, der primären Gallensäuresynthese sowie der Fettverdauung und -absorption als signifikant beeinflusst dar.

Die im Datensatz angereicherten GO-Terme umfassten Prozesse, die mit der Biosynthese und dem Metabolismus von Lipiden sowie dem Gallensäurestoffwechsel zusammenhängen. Darüber hinaus verbinden die Assoziationen der Säugetier-Phänotyp-Ontologie den durch steatotische Chemikalien deregulierten Gensatz mit bekannten Schlüsselereignissen der Steatose, d. h. erhöhtem zirkulierendem Cholesterin und abnormaler Lipid-Homöostase.

Die getrennte Betrachtung der Dosis oder der Zeit zeigen insgesamt ähnliche regulierte Zusammenhänge. Es konnten jedoch einige Unterschiede festgestellt werden, wie z. B. ein dosisabhängiger Zusammenhang mit Lipidabbauprozessen, während eine zeitabhängige Auswirkung auf die Homöostase von Acylglycerin zu erkennen war.

Interessanterweise deutet beides bereits auf negative Entwicklungen auf Organebene hin, durch die Phänotypen zu vergrößerter Leber und einer abnormen Leberphysiologie, die als Frühindikatoren für Steatose und potenzielle Leberentzündungen anerkannt sind (Han *et al.*, 2017; Christofides *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2023a; Pan *et al.*, 2024).



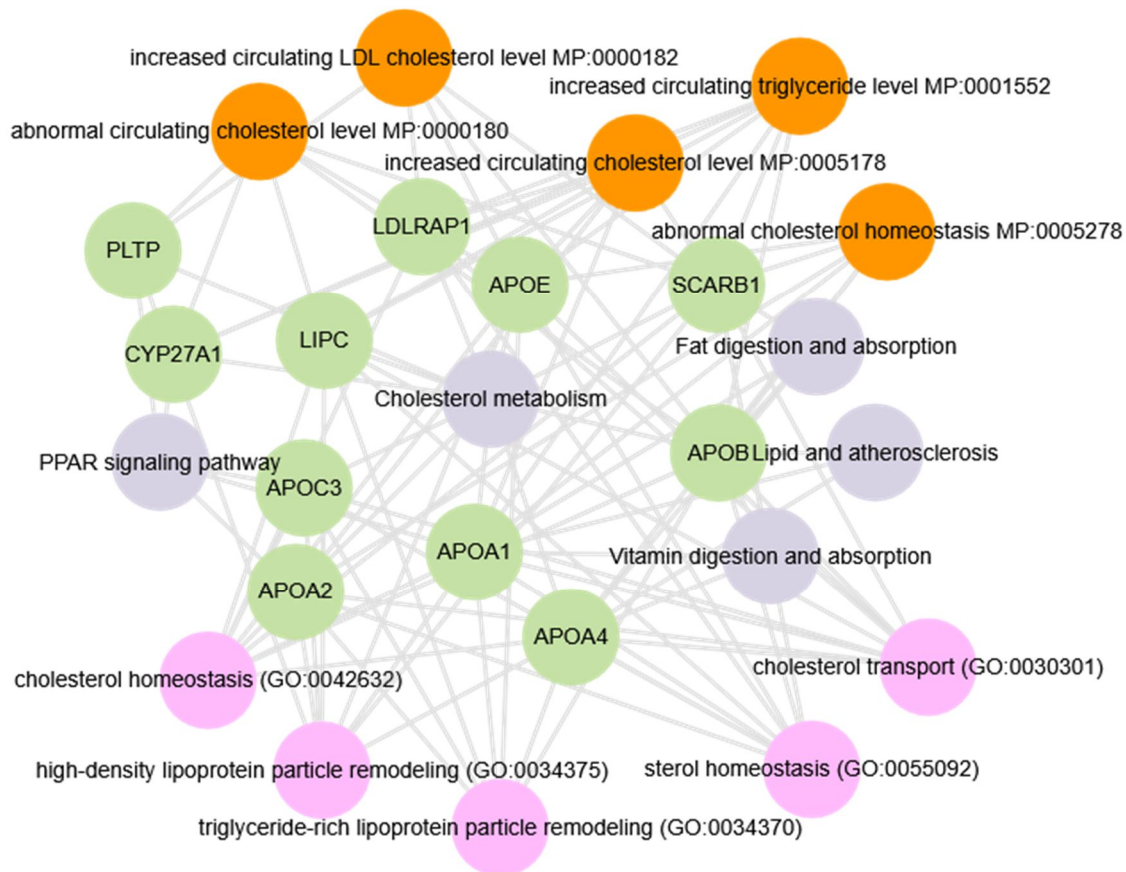
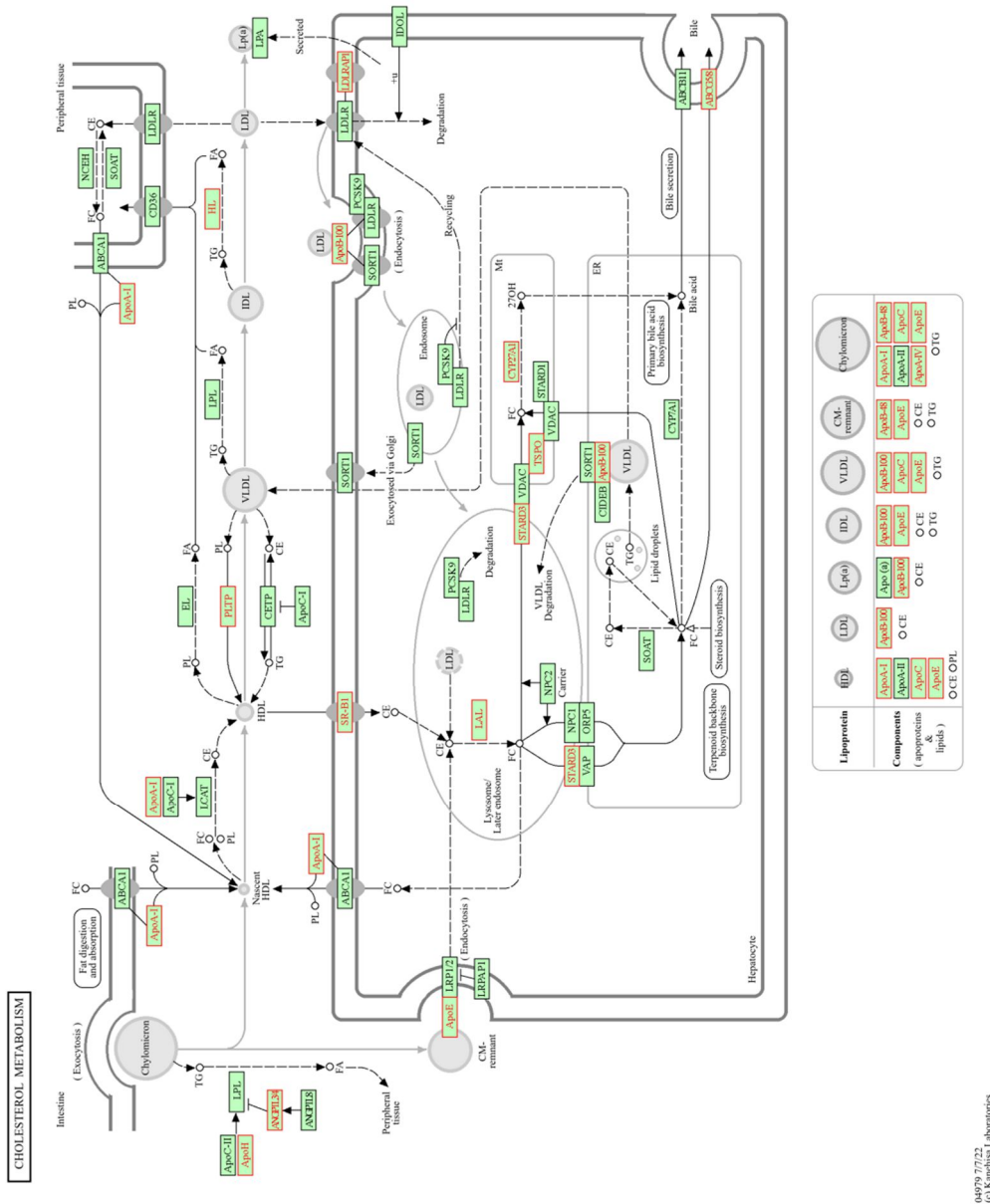


Abbildung 19: KEGG Signalweganalyse zeigt Cholesterinmetabolismus als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Dosis. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Dosis gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten hoch Regulation. B: Enrichr KG Analyse des Cholesterinmetabolismus in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGG Signalwege und adverse Säugetierphänotypen. Gezeigt sind die Ergebnisse der DEG gegenüber gepoolter Kontrolle für die Analyse der Dosis als Einzelfaktor. Jeweils Links: Balkendiagramm der angereicherten Begriffe nach p-value sortiert; Rechts: die Netzwerkansicht. Farbcode: Grau = KEGG Begriffe, pink= GO-Begriffe, orange = Säugetierphänotypbegriffe, grün= deregulierte Gene die mindestens 3 Verknüpfungen im Netzwerk aufweisen.

Ebenfalls über KEGG und Enrichr-KG wurde der Cholesterinstoffwechsel untersucht, wie in Abbildung 16(Dosis) und Abbildung 17 (Zeit) zu sehen. Neben Cholesterin sind auch KEGG Signalwege und GO-Begriffe zu Transport, Homöostase und Exkretion von Cholesterin und Sterinen in Zusammenhang stehend gezeigt wie auch PPAR und die Absorption und Verdauung von Fettsäuren. Dosis und Zeit sind sich hier ebenfalls auch in den Säugetierphänotypen ähnlich, jedoch ist für Zeit erneut die Acylglycerin Homöostase angezeigt. Regulierte Gene sind unter anderem CYP27A1, Apolipoproteine wie APOE, APOC und APOA4/1 sowie in Zeit angezeigt weitere Schlüssel Gene wie Lipase A (LIPA) und ANGPTL4 die wichtigen Rollen in Cholesterin- und Fettsäuremetabolismus übernehmen.



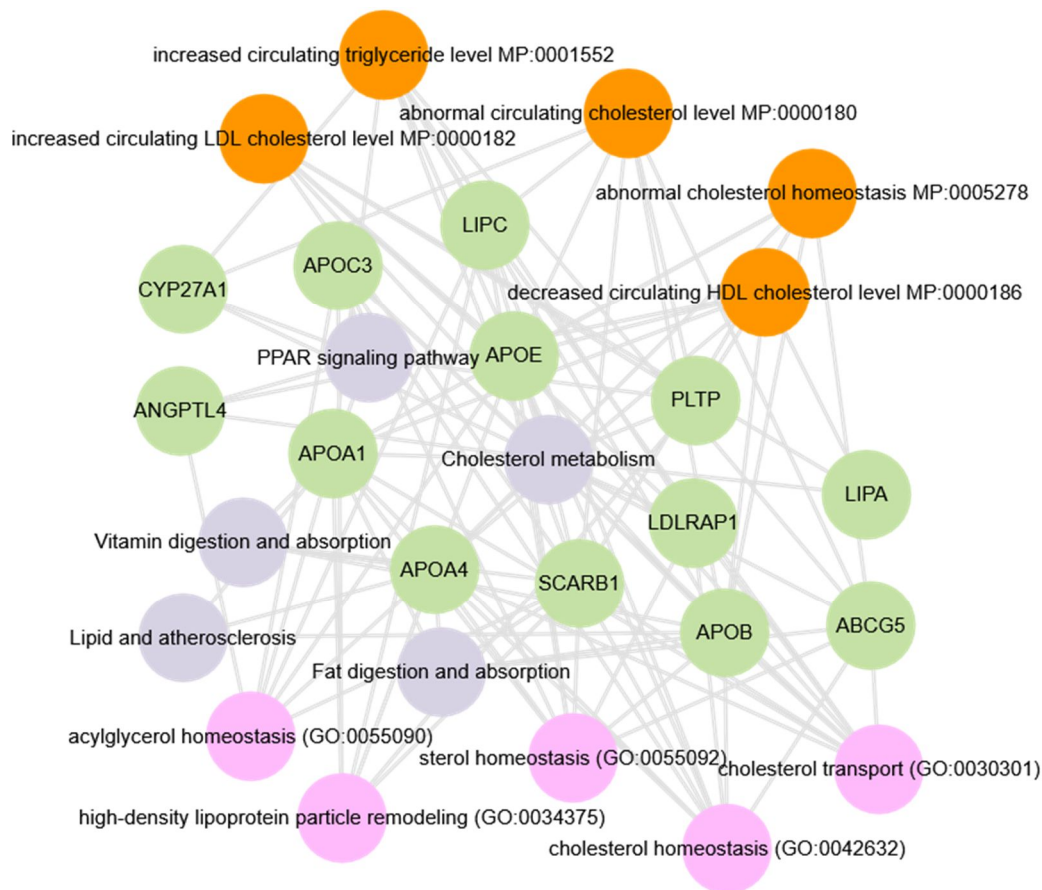
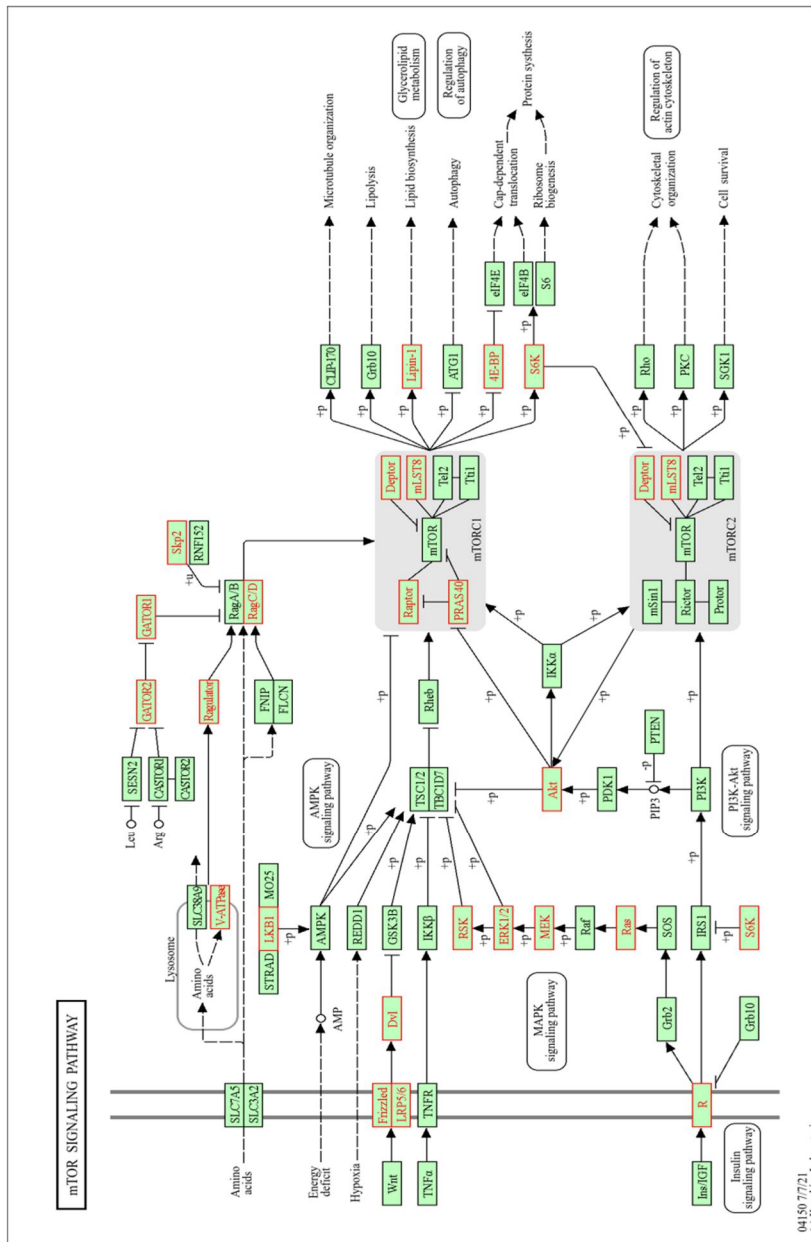


Abbildung 20: KEGG Signalweganalyse zeigt Cholesterinmetabolismus als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Zeit. A: Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Zeit gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten hoch Regulation. B: Enrichr KG Analyse des Cholesterinmetabolismus in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGG Signalwege und adverse Säugetierphänotypen. Gezeigt sind die Ergebnisse der DEG gegenüber gepoolter Kontrolle für die Analyse der Zeit als Einzelfaktor. Jeweils Links: Balkendiagramm der angereicherten Begriffe nach p-value sortiert; Rechts: die Netzwerkansicht. Farbcode: Grau = KEGG Begriffe, pink= GO-Begriffe, orange = Säugetierphänotypbegriffe, grün= deregulierte Gene die mindestens 3 Verknüpfungen im Netzwerk aufweisen.

In den Analysen zu Dosis wurden auch mRNAs von Genen, die im mTOR-Signalweg involviert sind, induziert (Abb. 18), einschließlich Genen, die mit MAPK-Signalen (Ras, MEK, ERK), Autophagie, Mitophagie und Glycerophospholipid-Stoffwechsel (S6K1, Lipin-1, MLST8, ATG1) in Verbindung stehen.



MGI Mammalian Phenotype Level 4 2021 - abnormal placental labyrinth vasculature morphology MP:0008803

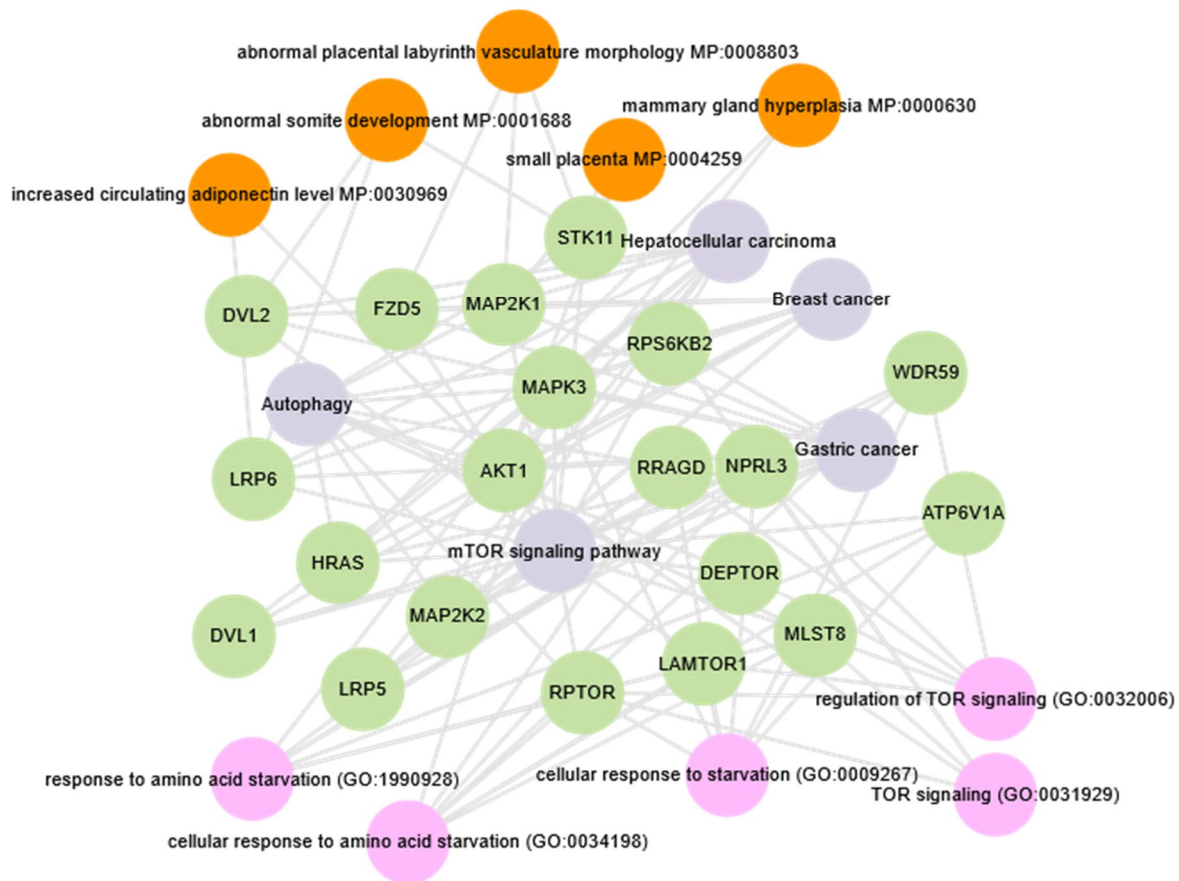


Abbildung 21: KEGG Signalweganalyse zeigt den mTOR-Signalweg als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Dosis. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Dosis gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten hoch Regulation. B: Enrichr KG Analyse des mTOR-Signalwegs in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGG Signalwege und adverse Säugetierphänotypen. Gezeigt sind die Ergebnisse der DEG gegenüber gepoolter Kontrolle für die Analyse der Dosis als Einzelfaktor. Jeweils Links: Balkendiagramm der angereicherten Begriffe nach p-value sortiert; Rechts: die Netzwerkansicht. Farbcode: Grau = KEGG Begriffe, pink = GO-Begriffe, orange = Säugetierphänotypbegriffe, grün = deregulierte Gene die mindestens 3 Verknüpfungen im Netzwerk aufweisen.

Für Zeit als Einzelfaktor wurde auch der KEGG-Signalweg zu chemischen Karzinogenese-reaktive Sauerstoffspezies durch steatotische Chemikalien beeinflusst. Wie in Abbildung 19 und Abbildung 20 zu sehen, sind zahlreiche NADH-ubiquinon Oxidoreduktase (wie NDUF51, NDUF57) die in mitochondrieller Dysfunktion relevant sind, sowie Teile des MAPK-Signalwegs (Ras, MEK, ERK, MAPK3) und Quinone des Redoxcyclings reguliert. Weitere KEGG-Signalwege die angegeben werden sind NAFLD, Alzheimer und diabetische Cardiomyopathie. Die GO-Begriffe drehen sich primär um Elektronentransportkette und weitere mitochondriale Aspekte der Redoxhomöostase, was auf Dysregulation in I B giestoffwechsel und CoA-Gleichgewicht hinweist. Dies war zuvor für Zeit als Einzelfaktor auch über die Acylhomöostase im Cholesterinmetabolismus angezeigt (Varghese *et al.*, 2025). Über die Säugetier-Phänotypen werden frühzeitiger Tod und vergrößerte Aortenklappe angezeigt.

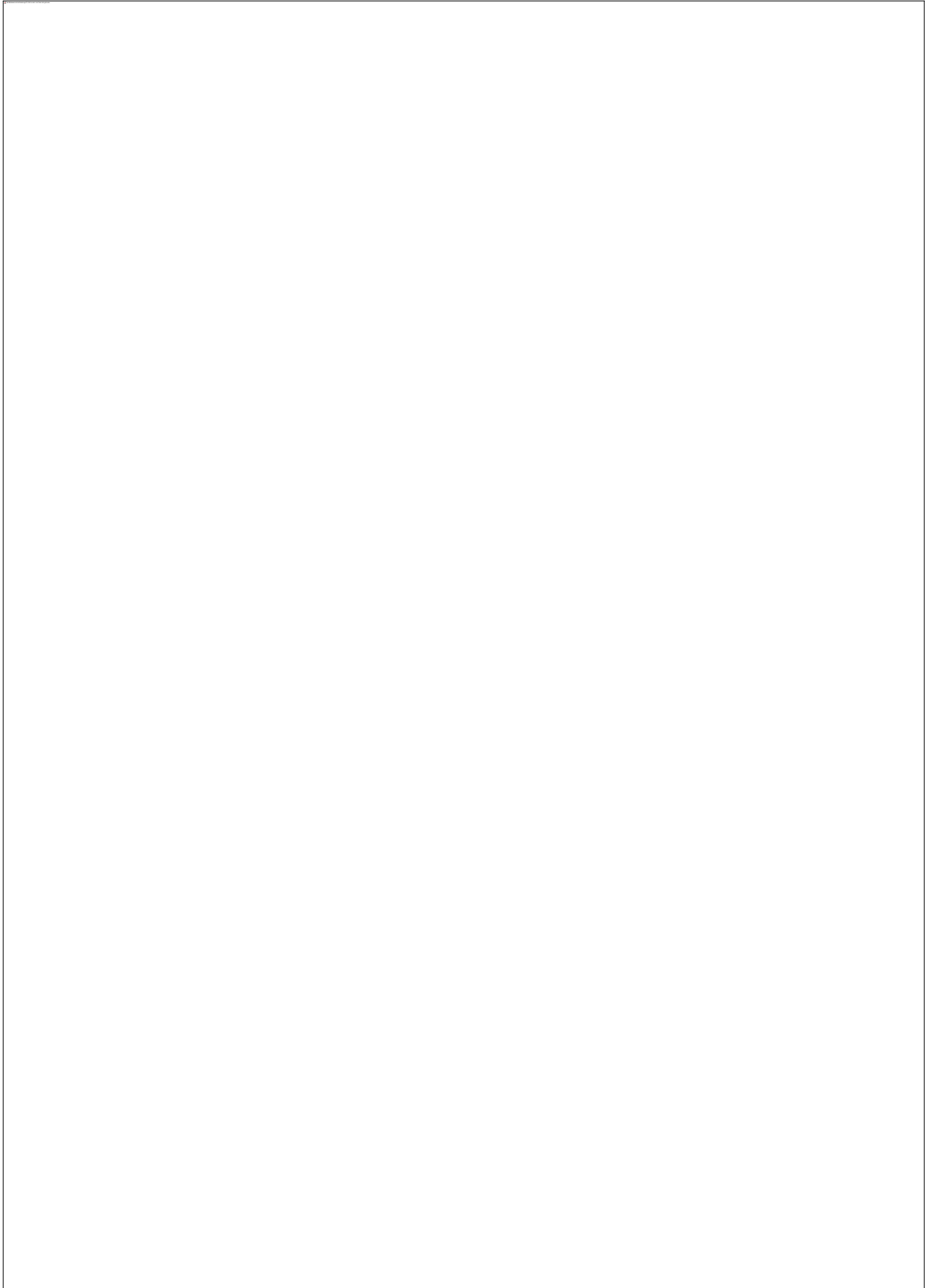


Abbildung 22:KEGG Signalweganalyse zeigt chemischen Karzinogenese-reaktive Sauerstoffspezies als Ziel der statotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Zeit. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Zeit gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

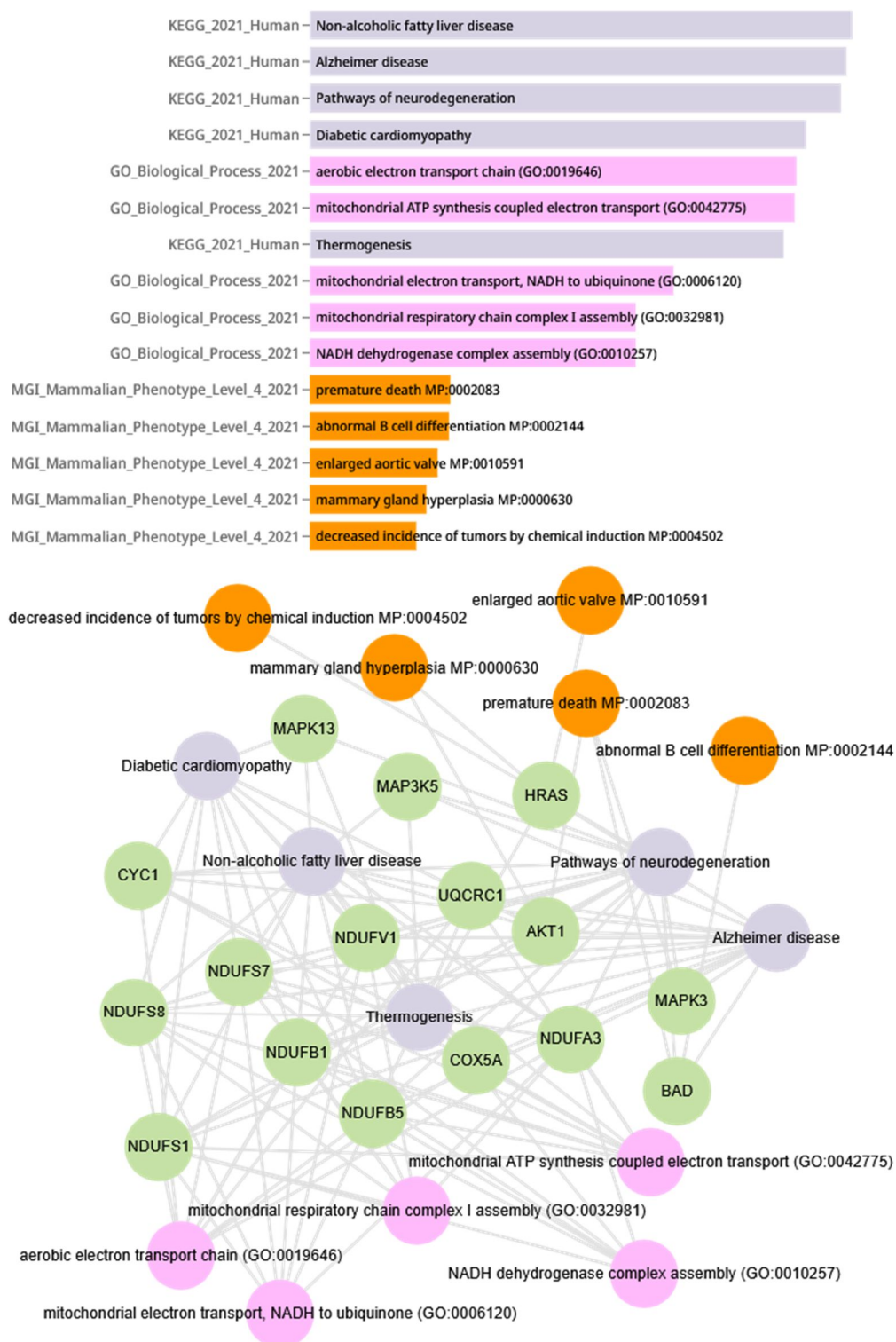


Abbildung 23: Enrichment KG Analyse der chemischen Karzinogenese/reactive Sauerstoffspezies in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGG Signalwege und adverse Säugetierphänotypen. Gezeigt sind die Ergebnisse der DEG gegenübergepoolter Kontrolle für die Analyse der Zeit als Einzelfaktor. Jeweils Links: Balkendiagramm der angereicherten Begriffe nach p-value sortiert; Rechts: die Netzwerkansicht. Farbcode: Grau = KEGG Begriffe, pink = GO-Begriffe, orange = Säugetierphänotypbegriffe, grün = deregulierte Gene die mindestens 3 Verknüpfungen im Netzwerk aufweisen.

Auch weitere KEGG-Signalwege zu Prozessen des Fettsäuredegradation, Glycerophospholipidmetabolismus und Fettsäureverdau und Aufnahme sind dereguliert und im Anhang für Dosis und Zeit aufgeführt (Abbildung A 2-7).

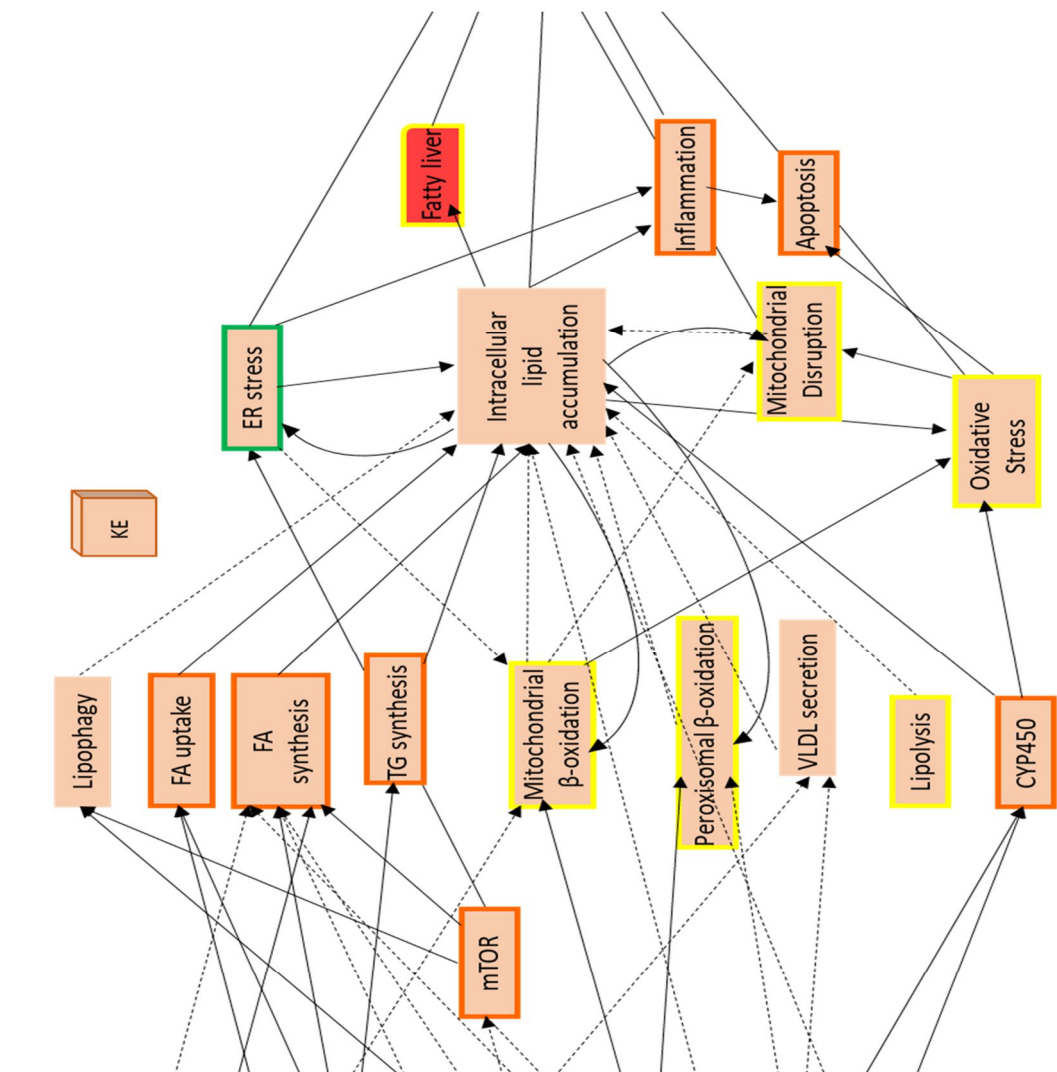


Abbildung 24: Schematische Übersicht des aktuellsten AOP für chemisch-induzierte Lebersteatose (nach Verhoeven et al., 2024). Gelbe Umrisse zeigen die Expression oder regulatorische Aktivität die in den primären humanen Hepatozyten im Kontext der Lebersteatose über eine Exposition mit Grönland-Grünalgen in beiden Analysendetektiert wurde. Die Boxen sind in der Reihenfolge der Kausalität angeordnet, wobei die Boxen für die primären humanen Hepatozyten im Kontext der Lebersteatose über eine Exposition mit Grönland-Grünalgen in beiden Analysendetektiert wurde (MIE, SIRT1, LXRα, PXR, PPARγ) und die Boxen für die primären humanen Hepatozyten im Kontext der Lebersteatose über eine Exposition mit Grönland-Grünalgen in beiden Analysendetektiert wurde (AKT, AMPK, PPARα, FXR, AHR, NRF2) in beiden Analysendetektiert wurde. Gestrichelte Linien zeigen eine negative Korrelation an. Abkürzungen: AHR, aryl

hydrocarbon receptor; AKT, serine-threonine protein kinase; AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase; CYP450, cytochrome P450; ER, endoplasmic reticulum; FA, fatty acid; LXR α , liver X receptor alpha; mTOR, mechanistic target of rapamycin kinase; NRF2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; PPAR α , peroxisome proliferator-activated receptor alpha; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PXR, pregnane X receptor; SIRT1, sirtuin 1; TG, triglyceride; VLDL, very-low-density lipoprotein.

In der Übersicht des aktuellen AOP für Steatose nach Verhoeven *et al.* wurden die durch Transkriptomanalyse als wahrscheinlich reguliert aufgedeckten Signalwege farblich gekennzeichnet, mit Unterscheidung, ob Prozesse über GSEA, DEVEA oder mit beiden Methoden nachgewiesen wurden (Abb. 21). Insgesamt sind für Steatose bekannte Signalwege über FDR-basierte Methoden als wahrscheinlich reguliert in den Daten sehr früher Zeitpunkte für eine chronische Erkrankung bei niedrigen Dosen identifiziert worden. Zu den identifizierten Zielen der steatotischen Chemikalien gehören die an der Fettsäureaufnahme, der Fettsäurehomöostase, dem Cholesterinstoffwechsel beteiligten Prozesse und Ziele in Entzündungsreaktionen, ER-Stress-Antworten PPAR- sowie mTOR-Signalwegen (Suppli *et al.*, 2019; Govaere *et al.*, 2023; Federico *et al.*, 2024; Verhoeven *et al.*, 2024; Hu *et al.*, 2024a). Die Ergebnisse der Anreicherungsanalysen unterstützen das Potential von Transkriptomanalysen zu Differenzierung steatotischer von nicht-steatotischen Chemikalien. Sie unterstreichen in den Unterschieden der angezeigten Signalwege und Prozesse zu nominalen und FDR-basierten Filterkriterien und verwendeten Werkzeugen weiter den Bedarf einer standardisierten Vorgehensweise in Bezug auf Filterkriterien und Analysemethoden. Eine Einzelfaktoranalyse von Dosis oder Zeit verfeinert Ergebnisse gegenüber klassischer Dosis per Zeit Betrachtung. Der Einsatz einer gepoolten Kontrolle zeigte in den DEVEA- und zum Teil über die GSEA-Analysen eine bessere Diskriminierung steatotischer gegenüber nicht-steatotischer Prozesse, was ebenfalls für weitere Analysen zu Bedenken ist.

3.1.4 Einfluss von Kontrollkondition auf Metabolomanalyse

Zusätzlich zu den Transkriptomdaten wurden für jeweils sechs der als steatotisch bzw. nicht-steatotisch klassifizierten Chemikalien Metabolomdaten aus humanen HepG2-Zellen aus früheren Untersuchungen herangezogen. Ziel war es, zu überprüfen, inwieweit sich steatotische und nicht-steatotische Substanzen anhand ihrer biologischen Aktivitätsprofile auf dieser Ebene unterscheiden lassen und welchen Einfluss die Wahl der Kontrollgruppe auf die Ergebnisse hat. Die entsprechenden Analysen wurden von Rita Ortega-Vallbona und Martina Palomino-Schätzlein (ProtoQSAR bzw. MolDrug AI Systems siehe Methoden) durchgeführt.

Mittels einer unüberwachten Hauptkomponentenanalyse konnten in allen drei untersuchten Szenarien Clustertrends beobachtet werden. Die analysierten Vergleichsgruppen umfassten (a) steatotisch behandelte Zellen gegenüber der klassischen Kontrolle, (b) steatotisch

behandelte Zellen gegenüber der gepoolten Kontrolle sowie (c) ein direkter Vergleich zwischen steatotisch und nicht-steatotisch behandelten Zellen (Abb.22).

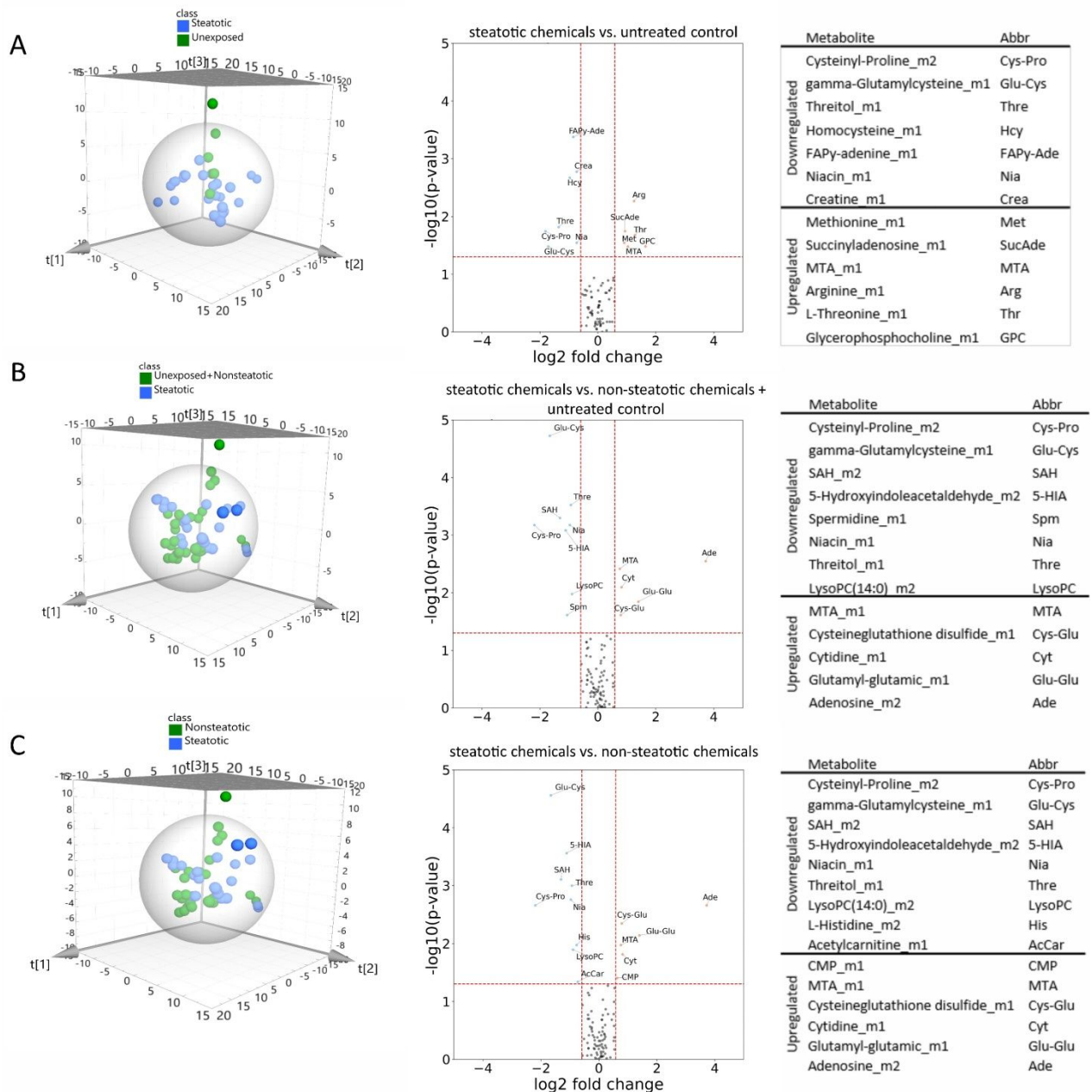


Abbildung 25: Metabolomdaten können steatotische von nicht-steatotischen Chemikalien unterscheiden. Ausgewertet wurden Metabolite einer 24h Exposition von HepG2-Zellen mit vier verschiedenen Konzentrationen (1, 10, 100, 1000 μ M) steatotischer und nicht-steatotischer Chemikalien. A-C: (links) Unüberwachte PCA: Zellen behandelt mit steatotischen Chemikalien (blau) wurden verglichen mit A) unbehandelten Kontrollen (grün), B) unbehandelten Kontrollen in Kombination mit Zellen die mit nicht-steatotischen Chemikalien behandelt wurden und C) Zellen die mit nicht-steatotischen Chemikalien behandelt wurden. Mitte und rechts: Deregulierte Metabolite als Vulkanplot und Liste mit Regulation. Abkürzungen: MTA: Methylthioadenosin, SAH: S-Adenosylhomocystein, FAPy: 4,6-Diamino-5-(formylamino)pyrimidin, CMP: L-L-Homoglutathion, LysoPC: Lysophosphatidylcholin.

Zur Identifikation von mit Steatose assoziierten Metaboliten wurde eine überwachte partielle kleinste-Quadrate-Diskriminanzanalyse (PLS-DA) durchgeführt. Für die Szenarien (b) und (c) konnten robuste Modelle generiert werden, während für Szenario (a) lediglich ein schwaches Modell resultierte (Daten nicht gezeigt). Die identifizierten signifikanten Metabolite wurden anschließend durch univariate Analysen gefiltert und mithilfe von Vulkanplots visualisiert (Abb. 22 Mitte). Die detektierten Metabolite umfassen vorwiegend Aminosäuren, Lipide sowie Zwischenprodukte des Glutathion- und Cystein-Stoffwechsels (Masoodi *et al.*, 2021).

Besonders auffällig waren Veränderungen bei Gamma-Glutamylcystein (Glu-Cys), Cystein-Glutathion-Disulfid (Cys-Glu) und Glutamyl-Glutamat (Glu-Glu). Cys-Glu stellt ein Oxidationsprodukt von Glutathion dar, Glu-Cys fungiert als dessen Vorläufer und Glu-Glu ist ein weiterer Metabolit im Glutathion-Stoffwechsel. Diese Veränderungen deuten auf eine Beeinträchtigung der Glutathion-Homöostase durch steatotische Chemikalien hin und legen das Vorliegen von oxidativem Stress nahe, wie es auch in den Transkriptomdaten zu sehen und in der Literatur bekannt ist (Hristov, 2022; Vašková *et al.*, 2023; Martínez-Sena *et al.*, 2023). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Veränderungen bei Lysophosphatidylcholin (LysoPC), einem bekannten Marker für oxidative Schädigungen von Membranphospholipiden (Liu *et al.*, 2020).

Insgesamt zeigen die Metabolomdaten, dass sich steatotische von nicht-steatotischen Chemikalien auf Basis ihres Aktivitäts- und Wirkprofils differenzieren lassen. Die Einbeziehung nicht-steatotischer Chemikalien in eine gepoolte Kontrollgruppe oder der direkte Vergleich mit steatotischen Bedingungen verbessert die Trennschärfe dieser Analysen.

Insgesamt konnte durch die verwendeten Micro-Array- und Metabolomics-Datensätzen, die aus der Exposition menschlicher Hepatozyten gewonnen wurden, die biologische Aktivitäten von steatotischen und nicht-steatotischen Chemikalien erfolgreich voneinander unterschieden werden. Die Analyse der wahrscheinlich regulierten Stoffwechselwege ergab wichtige molekulare Auslöser, Schlüsselereignisse und nachteilige Folgen, die für Steatose relevant sind. Sowohl für die Transkriptom- wie Metabolomanalysen hat sich die Nutzung einer gepoolten Kontrollvariante als überwiegend positiv für eine spezifischere und empfindlichere Unterscheidung von steatotischen Chemikalien gezeigt. Für die Transkriptomanalysen sind deutliche Unterschiede der Analysemethoden zu verzeichnen, die zwar insgesamt relevante Prozesse der Steatose anzeigen, jedoch die Notwendigkeit einer Festlegung von Filterkriterien und Analysemethoden anzeigen.

Einzelfaktoranalysen und gepoolte Kontrollen könnten perspektivisch eine Analysestrategie darstellen, die auch auf weitere Chemikalienklassen im Kontext weiterer AOPs angewandt werden kann, um über bestehende Transkript- und Metabolomdaten die Gruppierung und Bewertung von Chemikalien zu verbessern. Darüber hinaus könnte die Integration zusätzlicher *in-silico* Ansätze, einschließlich maschinellen Lernens und künstlicher Intelligenz, die Risikobewertungsverfahren der nächsten Generation stärken und über die Nutzung von öffentlichen Datensätze aus vergangenen Tierversuchen die Reduktion und die Ersetzung von Tierversuchen in diesen Verfahren unterstützen.

3.2 Pilotstudie zur Entkopplung spezifischer und unspezifischer Effekte chemischer Exposition

Im Rahmen von PrecisionTox sollen 3R-kompatible Strategien und neue Testmethoden für die Risikobewertung und mechanistische Charakterisierung von Chemikalien entwickelt werden. Das Projekt nutzt dazu ein breites Spektrum alternativer nicht als Tiere geltende Modelorganismen sowie humane Zellkulturen. Die Pilotstudie mit dem Ziel, spezifische toxikologische Wirkungen von unspezifischen zellulären Stressreaktionen zu trennen wurde mit Substanzen mit überwiegend gut charakterisierter Wirkweise durchgeführt. Es sollten über standardisierte Dosis-Wirkungs- und Zeitverlaufsanalysen geeignete subtoxische Konzentrationen und Expositionszeiten für weiterführende molekulare Untersuchungen identifiziert werden. Die Studie diente gleichzeitig als Proof-of-Principle für die eingesetzten Modelle und Analyseverfahren. Untersucht wurden: die Metalle Cadmium (kanzerogen, oxidativer Stress) und Natriumarsenit (genotoxisch, oxidativer Stress) sowie Ethoprophos (Acetylcholinesterase-Inhibitor), WY-14643 (PPAR α -Agonist) und DMSO (Lösungsmittelkontrolle, Effekte in niedrigen Dosen). Für HepG2-Zellen wurde der automatisierte Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie-Assay (AHM) eingesetzt, der Informationen zur Zellzahl, sowie zum Zelltodverhalten liefert und den Rückschluss auf zelluläre Veränderungen auf Ebene einzelner Zellen ermöglicht (Hansjosten *et al.*, 2018). Für die Zellstudien ist ein Beispiel der AHM Ergebnisse für Cadmiumchlorid in Abbildung 23 gezeigt, alle weiteren Graphen sind im Anhang (Abbildung A 8 ff).

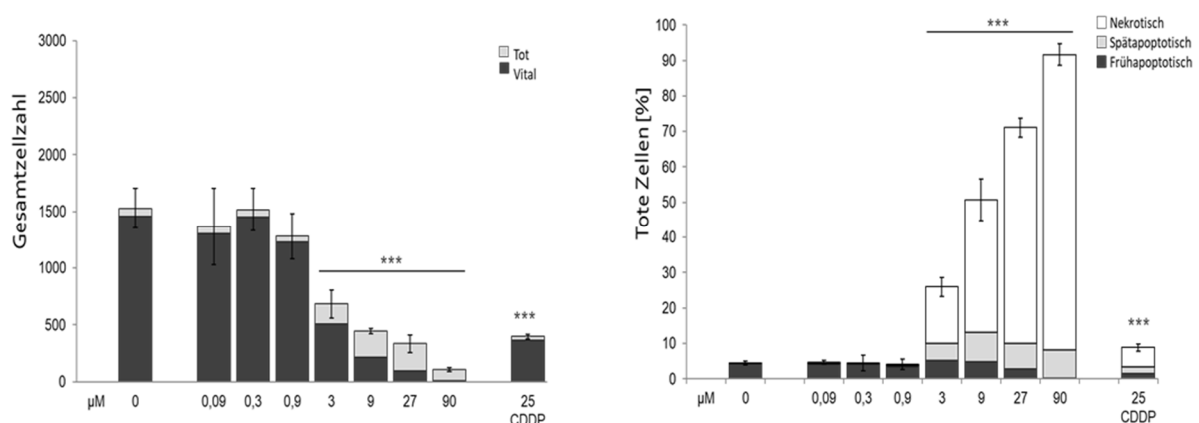
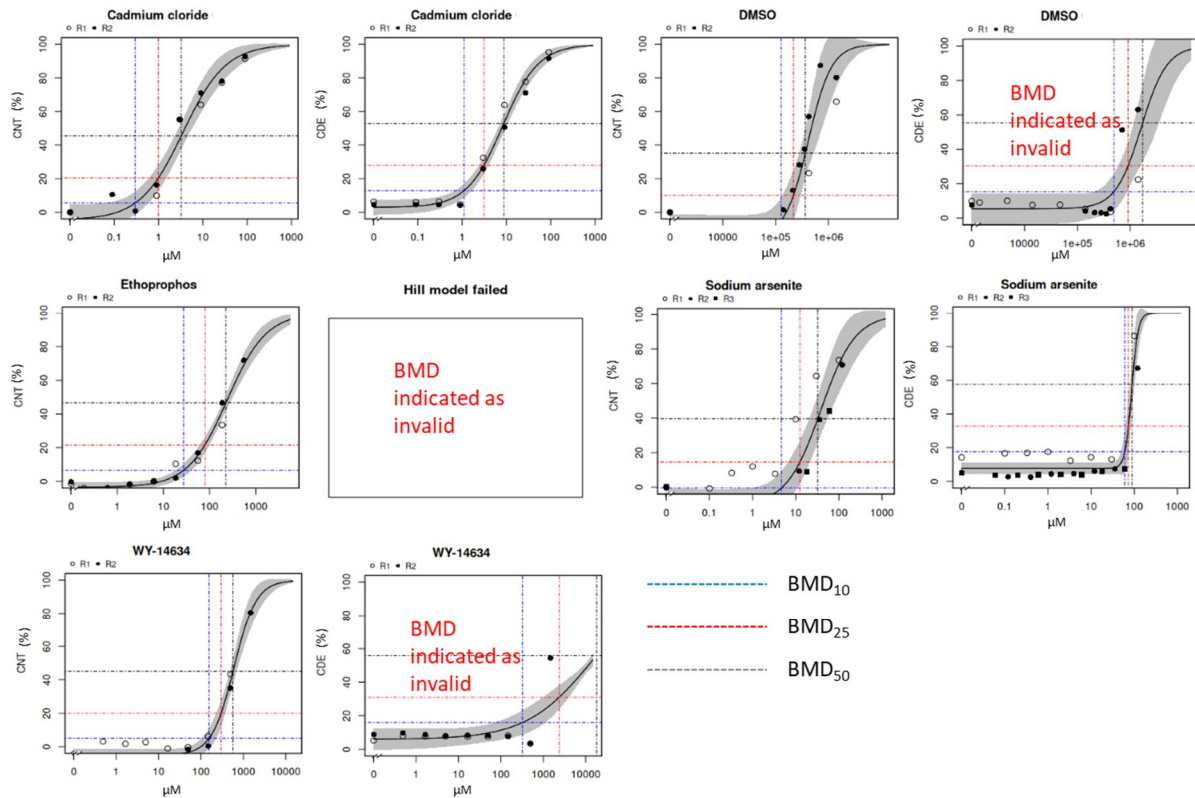


Abbildung 26: Cadmiumchlorid zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod. HepG2 Zellen wurden für 48h mit Cadmiumchlorid in aufsteigender Konzentration, Medium (Kontrolle) oder Cisplatin (CDDP, pos. Kontrolle) behandelt. Die Gesamtzellzahl (links) wie der Zelltod, aufgeschlüsselt in die verschiedenen Zelltodstadien (früh-, spätapoptotisch und nekrotisch) (rechts) wurden durch Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bestimmt. Gezeigt sind die Mittelwerte +SEM von vier technischen Replikaten eines repräsentativen Experiments aus der Dosis-Wirkungsversuchsreihe. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (n=4, * p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001).

In einem harmonisierten, organismen-übergreifenden Studiendesign wurden über 6,24 und 48h im Pilotprojekt mindestens zwei, für Natriumarsenit und alle weiteren Chemikalien mindestens drei unabhängige Dosis-Wirkungsexperimente durchgeführt, auf deren Grundlage Benchmark-Dosen (BMD₁₀, BMD₂₅) bestimmt wurden. Alle Benchmark Dosen der Pilotstoffe sind in Abbildung 24 zu sehen, unterteilt in den sensibleren Endpunkt der Zellzahlreduktion (CNT), welcher weiteren Experimenten zugrunde gelegt wurde um unspezifische zytotoxische Effekte zu vermeiden, und des Zelltods (CDE), sofern dieser über die Expositionsspanne festzustellen war. Gezeigt sind die Dosis-Wirkungskurven für alle Chemikalien der Pilotstudie. Für die Kurven von Cadmiumchlorid fällt auf, dass die Differenz zwischen CNT und CDE der BMD-Wert sehr gering ist, da es am toxischsten ist. Für Natriumarsenit ist trotz der hohen Toxizität ein deutlicher Versatz der Zellzahlreduktionskurven zu den Zelltodkurven in höheren Konzentrationen zu sehen. Auch für DMSO ist ein solches Verschieben zwischen CNT und CDE zu sehen, wobei insgesamt die CDE-Kurve nicht zu validem BMD-Wert für den Zelltod führte. Für Ethoprophos konnte kein Zelltod für die Generierung einer Kurve nachgewiesen werden und während WY-14634 zwar geringfügigen Zelltod aufwies, konnte kein valider BMD-Wert für den Zelltod ermittelt werden. Mit den auf CNT als sensibleren Endpunkt für spezifische Effekte basierenden BMD-Werten wurden für beide Dosen, jeweils im Triplikat, Proben zu den Zeitpunkten 6, 24 und 48 Stunden aller Chemikalien sowie Kontrollen generiert und zur transkriptionellen und metabolomischen Analyse an Projektpartner übermittelt. Die Metabolomanalysen schließen dabei sowohl polare Metabolite als auch Lipide ein.

Für Transkriptomanalysen wurden die Proben per Alithea BRB Seq, einer 3'Sequenzierungsmethode analysiert, durchgeführt durch MGI Tech Co. Es wurde sich im Projekt für die 3' Sequenzierung entschieden, da sie toleranter gegenüber niedrigerer RNA Qualität ist, schnell, skalierbar und deutlich Kosten effizienter für die Anzahl der im Projekt zu generierenden Proben ist (Alpern *et al.*, 2019). Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.



Zellzahlreduktion (CNT)	Cadmium	Natriumarsenit	Ethoprophos	WY-14643	DMSO
BMD10	0.29 μM	4.67 μM	27.37 μM	155.9 μM	127207.48 μM (0,9 %)
BMD25	0.98 μM	12.48 μM	79.27 μM	299.72 μM	218321.32 μM (1,5 %)
Zelltod (CDE)	Cadmium	Natriumarsenit	Ethoprophos	WY-14643	DMSO
BMD10	1.10 μM	60.83 μM	invalid	invalid	invalid
BMD25	3.09 μM	73.7 μM	invalid	invalid	invalid

Abbildung 27: Pilotstudien BMD Kurven. Die aus AHM Daten der Dosis-Wirkungs-Experimenten gewonnen Benchmark Dosen für Effektllevel 10, 25 und 50% wurden über einen KNIME-Workflow von Projektpartner aus mind. 2 unabhängigen Experimenten entwickelt. Der sensiblere Endpunkt ist dabei die Zellzahlreduktion, dargestellt in den CNT Graphen. Im Vergleich zu den Zellzahlreduktionskurven und BMD Werten sind die den Zelltod (CDE) betreffenden Werte nach rechts verschoben.

3.2.1 Cadmiumchlorid

Nach 6-stündiger Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid bei BMD_{10} wurden neun Gene signifikant hochreguliert, darunter Metallothionein-2A sowie mehrere Isoformen von Metallothionein-1 (MT1A, MT1B, MT1E, MT1F, MT1G, MT1M, MT1X) (Abb. 25 A). Metallothioneine sind kleine, cystein-reiche Proteine, die Metallionen wie Cadmium oder Kupfer binden und eine zentrale Rolle im zellulären Schutz vor oxidativem Stress übernehmen. Darüber hinaus sind sie an Prozessen der Tumorsuppression, insbesondere in

hepatozellulären Karzinomen, beteiligt (Hartwig, 2013; Ruttkay-Nedecky *et al.*, 2013; Zheng *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2024a). Nach 24 Stunden Exposition blieb die Genregulation auf zwei Metallothionein-Isoformen (MT1B und MT1M) beschränkt. Auf Metabolitebene, zu sehen in Abbildung 25 B, zeigten sich zu diesem Zeitpunkt Veränderungen im Energiestoffwechsel, insbesondere Galactitol sowie bei L- und LD-Arginin, das eine Rolle in der Prolinsynthese spielt, sind reguliert. Zudem war Porphobilinogen, ein Zwischenprodukt der Hämsynthese, sowie Glycerophosphocholin, ein Vorläufer von Acetylcholin, differentiell herunter reguliert (Wu *et al.*, 2009; Jaffe, 2020; Radenkovic *et al.*, 2023; Vijiyakumar and Prince, 2024). Nach 48h sind keine signifikanten Ergebnisse in der Transkriptomstudie jedoch zwei signifikant regulierte Metabolite angezeigt. Zum einen wird Hypoxanthin herunterreguliert, ein Purin-derivat, und Ophthalminsäure hochreguliert. Diese ist ein Tripeptidanalogue von Glutathion, welches Anstelle von Cystein Aminobutyrat trägt und als Marker für oxidativen Stress verwendet werden kann (Soga *et al.*, 2006). Funktionelle Anreicherungsanalysen mittels Gene Ontology (GO) zeigten eine signifikante Beteiligung biologischer Prozesse im Zusammenhang mit der zellulären Antwort auf Metallionen, insbesondere Cadmium, für die Transkriptomergebnisse. Auch die Reactome-Analyse bestätigte die Beteiligung von Signalwegen, die mit Metallbindung und Metallothionein-Aktivität assoziiert sind. Die Listen regulierter Gene, sowie die Gene Ontology Ergebnistabellen sind im Anhang ab Tabelle A 5 ff gelistet.

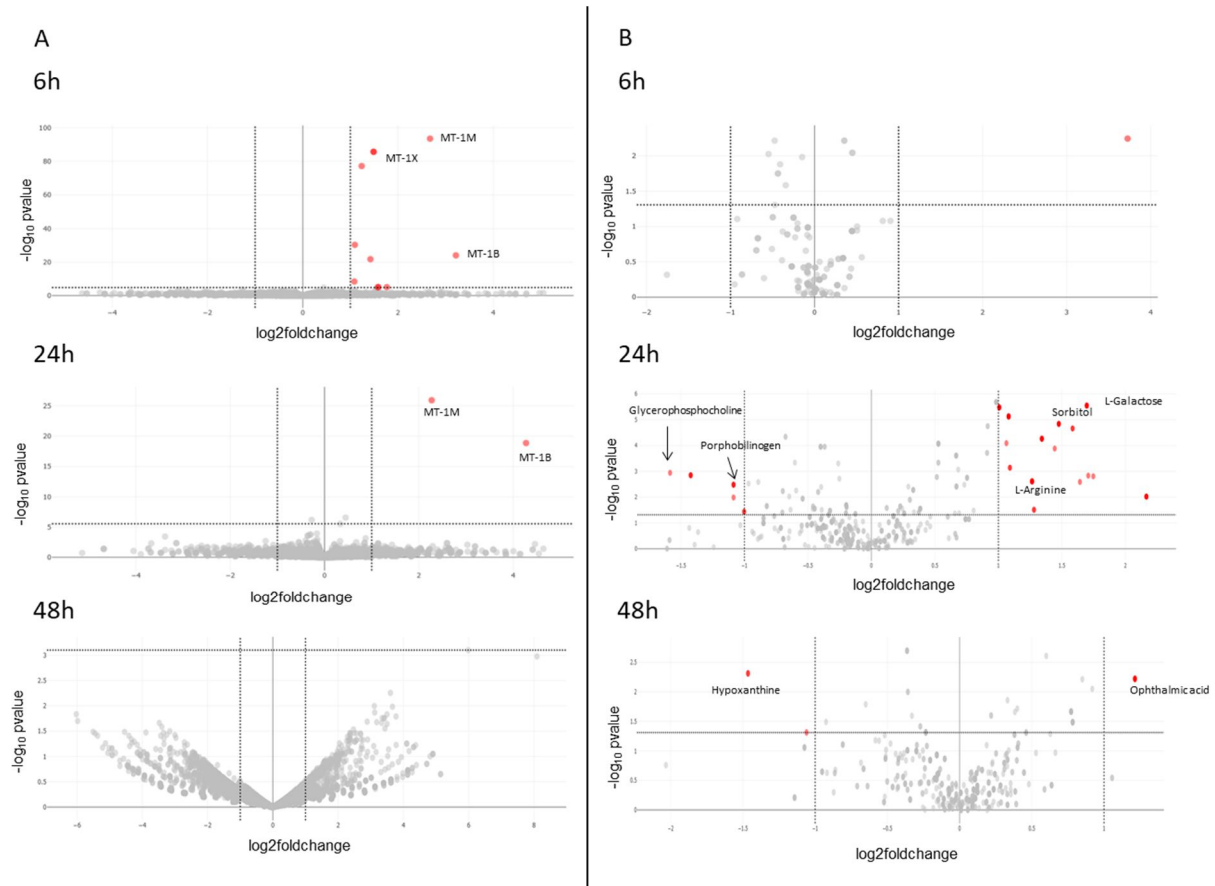


Abbildung 28:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD_{10}) nach 6h und 24h.(Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold}$:1|-1) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD_{10}) nach 6h, 24h und 48h.(Grenzwerten für signifikante Ergebnisse (rot): p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold}$:1|-1).

Zum 6h -Zeitpunkt bei BMD_{25} wurden 16 Gene signifikant hochreguliert, darunter auffällig keine Metallothioneine. Stattdessen weisen die erhöhte Expression von *SLC7A11*, *GCLC* und *GCLM* auf eine Aktivierung der Glutathion-Biosynthese und des zellulären Redoxmetabolismus hin (Abb. 26 A). Weitere stark regulierte Gene wie *HMOX1* (Hämoxygenase 1), *SRXN1* (Sulfiredoxin-1) und *SERPINE1*(Plasminogen-aktivator-inhibitor Typ 1) deuten auf oxidative Stressantworten und Prozesse der Zellmigration hin. Ebenfalls zu nennen sind die Pseudokinase *TRIB3*, welche mit verschiedenen Stress- und Zelltodassoziierten Signalwegen in Verbindung gebracht wird, wie auch *AKR1B10*(Aldo-Keto-Reduktase-Familie 1, Mitglied B10), welches über Interaktionen mit MAPK- und PI3K-Akt-Signalwegen an der Regulation von Zellüberleben und Stressantworten beteiligt ist (Ord and Ord, 2017; Consoli *et al.*, 2021; Endo *et al.*, 2021; Vašková *et al.*, 2023). Funktionelle Anreicherungsanalysen (Tabelle A 6) belegen eine Beteiligung der hochregulierten Gene an oxidativem Stress, extrinsischer Apoptose sowie der Glutathion-Biosynthese. KEGG-Analysen identifizieren zudem den tumorsuppressiven p53-Signalweg als aktiviert, während

Reactome-Pfade verstärkt auf Glutathion-Synthese und -Recycling hinweisen. Auf Metabolitebene zeigten sich zu diesem Zeitpunkt Veränderungen bei Porphobilinogen (Hämsynthese), Arginin (Prolinsynthese) und Riboflavin, letzteres mit Relevanz für die Redox-Homöostase (Balasubramaniam and Yapliito-Lee, 2020)). Nach 24 Stunden waren drei Metallothionein-Gene differentiell exprimiert. Zum späten Zeitpunkt von 48 Stunden wurde *MT1G* herunterreguliert, während *H4C3*, kodierend für Histon H4, als einziges hochreguliertes Gen identifiziert wurde. Dieses Gen ist dem Human Gene Atlas zufolge mit Chromatinstruktur und der epigenetischen Regulation der Genexpression assoziiert (Pontén *et al.*, 2008; Sjöstedt *et al.*, 2020). Auf Metabolitebene war die Regulation zu beiden späteren Zeitpunkten eingeschränkt (vgl. Abb. 26 B). Nach 24 Stunden wurde ein Sphingolipid (*Cer(d16:0_24:0)*) detektiert. Nach 48 Stunden waren zwar nur 5 Metabolite hochreguliert darunter ein erwarteter Marker oxidativen Stresses, das reduzierte L-Glutathion (GSH) und als weiterer Marker Ophthalminsäure (Hristov, 2022; Vašková *et al.*, 2023) Auch ein Tripeptid aus Asparaginsäure und Lysin (*Asp-Lys-Lys/KNK*) wurde reguliert.

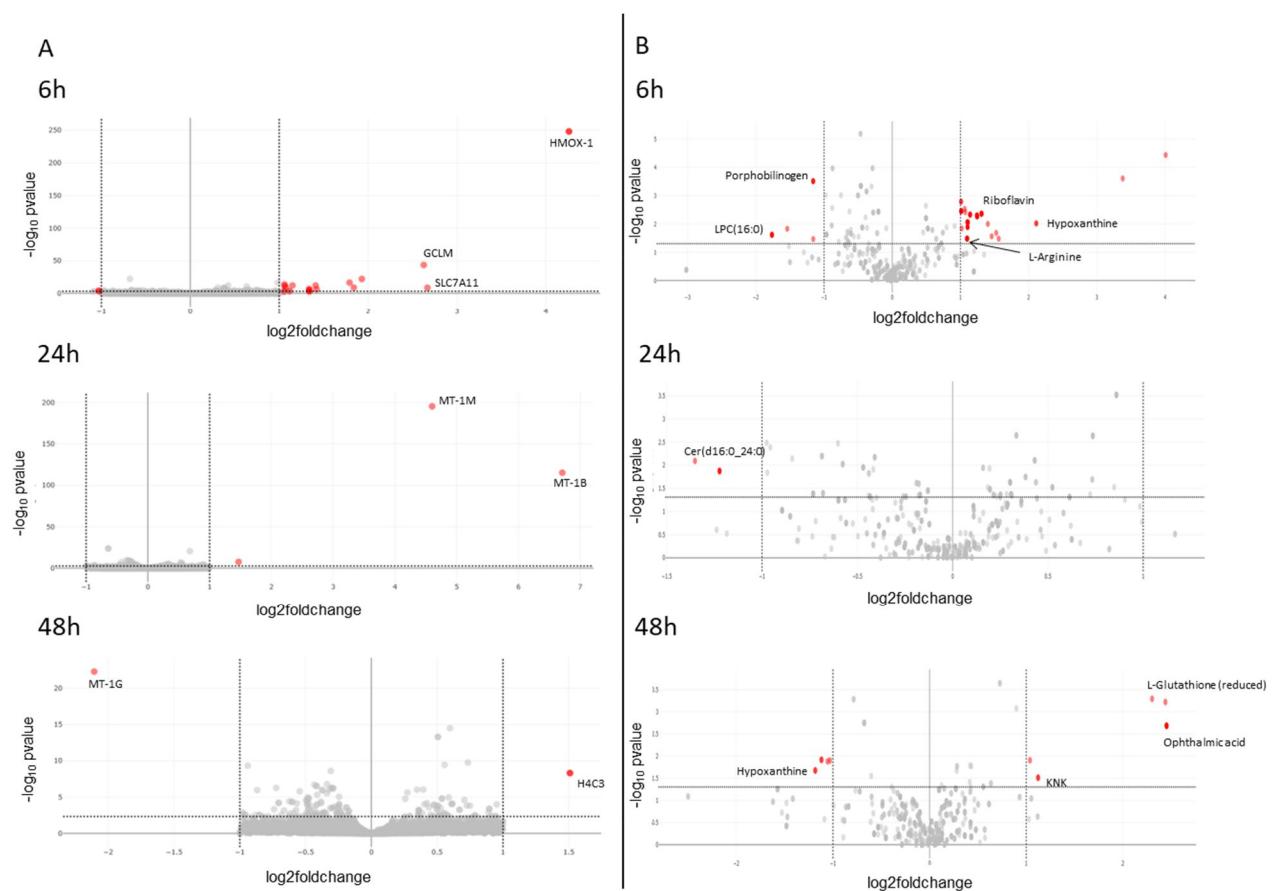


Abbildung 29: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD_{25}) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.-p-val: 0,05 und $\log_2\text{fold}: 1|-1$) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD_{25}) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerten für signifikante Ergebnisse (rot): p-val: 0,05 und $\log_2\text{fold}: 1|-1$).

Für die niedrigere Dosis (BMD₁₀) zeigt sich, dass zu frühen Zeitpunkten keine signifikante Aktivierung zytotoxischer Signalwege nachweisbar ist. Vielmehr dominieren frühe, erwartungskonforme Reaktionen auf Cd²⁺ wie die Hochregulation von Metallothioneinen, insbesondere nach 6 Stunden. Diese Reaktion nimmt bis 24 Stunden deutlich ab und bleibt transkriptionell und metabolisch begrenzt, mit ersten Markern erwarteter oxidativen Stress Auswirkungen auf Metabolitebene nach 48 Stunden.

Im Gegensatz dazu zeigt BMD₂₅ bereits nach 6 Stunden eine ausgeprägte Aktivierung von Genen, die auf oxidativen Stress und erste apoptotische Prozesse hinweisen und nach 48h mit GSH auch erwartete Marker auf Metabolitebene zeigen. Mikroskopische Auswertungen (vgl. Abbildung A 8) zeigen, dass BMD₂₅ an der Schwelle zur Induktion von Zelltod liegt. Die geringe Anzahl differentiell regulierter Gene zu späteren Zeitpunkten könnte auf eine frühe Aktivierung protektiver Mechanismen wie Metallothionein- und erhöhter Glutathionsynthese zurückzuführen sein, welche eine Stabilisierung zellulärer Prozesse ermöglichen. Alternativ kann auch die begrenzte Sequenziertiefe und Auflösung der 3'-Sequenzierung eine Rolle spielen und feinere Unterschiede maskieren.

3.2.2 Natriumarsenit

Akute Arsenexpositionen sind heute selten, jedoch gewinnen chronische Expositionen mit niedrigen Dosen zunehmend an Bedeutung (Stöber *et al.*, 2023). Nach 6h Exposition mit BMD₁₀ wurden 18 Gene hochreguliert, und bereits signifikante Metabolite reguliert (Abb. 27 A). Die hochregulierten Gene umfassen hauptsächlich Metallothioneine (*MT1X*, *MT2A*, *MT1F*, *MT1B*), die als Schutz gegen oxidativen Stress wirken. Weitere regulierte Gene umfassen *HAMP*, ein Schlüsselgen der Leber-Eisenhomöostase, sowie *HMOX1*, *GCLC* (Glutamat-Cystein Ligase CatalyticSubunit), *GCLM*(Glutamat-Cystein Ligase ModifierSubunit) und *TXNDRI*, die alle Teil des KEAP1-NRF2-Signalwegs sind und mit der Regulation von Glutathion, Thioredoxin und deren zellulärer Homöostase verbunden sind (Stöber *et al.*, 2023). Auch Gene wie *SERPINE1*, *SRXN1* und *AKR1B10*, die mit oxidativem Stress und Zellüberleben in Verbindung stehen, wurden reguliert. Dazu wird wie erwartet GSH als Metabolit hochreguliert und mit L-Acetylcarnitin, als herunter reguliertem Metabolit, auch Störung der Fettsäuresynthese und mitochondriellen Prozesse angezeigt (Siliprandi *et al.*, 1991; Beyoğlu and Idle, 2020). Die angereicherten biologischen Prozesse betreffen die Detoxifizierung von Metallen wie Cadmium, Zink und Kupfer sowie oxidativen Stress, Glutathionmetabolismus und Redox-Homöostase. Über KEGG bzw. Reactome werden

Signalwege wie HIF-1 und Glutathion-Konjugation, -Synthese und -Recycling angereichert angezeigt (Tabelle A 21).

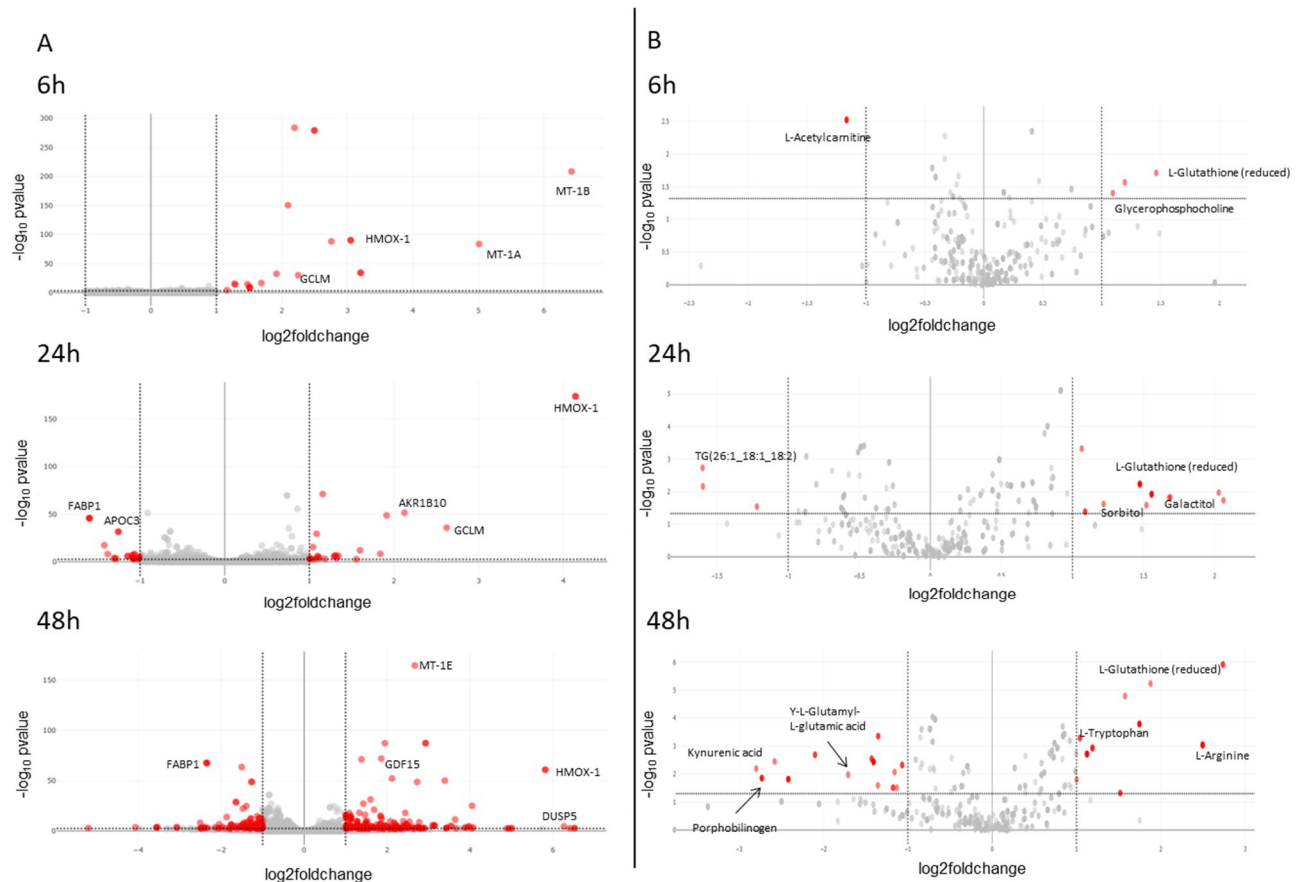


Abbildung 30:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Natriumarsenit (BMD_{10}) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.-p-val: 0,05 und $\log_2\text{fold}:1|-1$) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit Natriumarsenit (BMD_{10}) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und $\log_2\text{fold}:1|-1$).

Nach 24h Exposition wurden 22 Gene, darunter *GCLM*, *HAMP* und *AKR1B10*, aus der oxidativen Stressantwort und dem Antioxidantien-System hochreguliert, wobei *HMOX1* am stärksten reguliert war. Unter den 16 gehemmt regulierten Genen finden sich *GPX1* (Glutathionperoxidase 1), eine zentrale Glutathionperoxidase in der Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies, sowie *FABP1* (Fattyacid Binding Protein 3), das eine Schlüsselrolle bei der Fettsäureaufnahme und dem Fettsäuretransport spielt und auch in der zellulären Zytoprotektion bei oxidativem Schaden involviert ist (Hotamisligil and Bernlohr, 2015; Wang *et al.*, 2015; Handy and Loscalzo, 2022). Weitere gehemmt regulierte Gene umfassen *HOXD1* und *APOC3* (Apolipoprotein 3), ein wichtiger Bestandteil des Triglyceridmetabolismus, der mit Entzündungen und ER-Stress verbunden ist. *SERPINA4*, auch als Kallistatin bekannt,

wirkt entzündungshemmend und induziert Apoptose (Yin *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2016; Cui *et al.*, 2021; Giammanco *et al.*, 2023; Bornfeldt, 2024).

Wie erwartet ist GSH als Metabolit hochreguliert, es werden aber auch Energiestoffwechsel-Akteure (Galactitol, Sorbitol) hochreguliert, was mit dem regulierten Gen AKR1B10 in Verbindung steht (Abb. 27 B). AKR1B10 ist eine Oxidoreduktase, die Galactose zu Sorbitol, aus dem Galactitol durch Reduktion entstehen kann, umsetzt. Alternativ kann sie auch direkt Galactitol bilden, was im Kontext des Polyolsignalweg und gestörtem Galactosemetabolismus beschrieben ist. Sorbitol reduziert Taurin und Myoinositol, was die Phospholipidsynthese beeinträchtigt und gilt als in Apoptose und p38 MAPK Signalprozessen involviert (Zhao *et al.*, 2024b). Die GetGO Enrichment-Analyse zeigte passend eine Anreicherung von Prozessen der zellulären Oxidantien-Detoxifizierung sowie der Reaktion auf Wasserstoffperoxide.

Nach 48-stündiger Exposition wurden insgesamt 174 Gene hochreguliert und 101 Gene gehemmt (Tabelle A 24). Zu den hochregulierten Genen zählen weiterhin Gene der oxidativen Stressantwort wie *HMOX1*, *GCLM*, *MTIX*, *TXNDR1* sowie weitere bereits besprochene nach 6 bzw. 24h regulierte Gene. Darunter ist auch *DUSP5*, ein weiterer Vertreter der DUSP-Familie, der anti-inflammatorisch wirkt, indem er ERK- und NF- κ B-Signalwege hemmt, jedoch auch MAPK-Kaskaden aktiviert (Seo *et al.*, 2017). Zusätzlich wurden *TRIB3*, *GDF15* und verschiedene TNF-Isoformen (*TNFRSF12A/21*) hochreguliert. Der Zink-Antiporter *SLC30A1* war ebenfalls erhöht, was in Verbindung mit der gesteigerten Aktivität von Metallothionein-kodierenden Genen wie *MTX1* auf ein Zusammenspiel hinweist, dass die Aktivierung des Zink-bindenden, Metall-regulierten Transkriptionsfaktors *MTF-1* impliziert. Dieser wird durch die Freisetzung von Zink aus Metallothioneinen bei oxidativem Stress und Metallionenüberschuss aktiviert und spielt eine konservierte Schlüsselrolle in der Schwermetallantwort (Günther *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2022a; Stößer *et al.*, 2023).

Unter den gehemmt regulierten Genen befinden sich *FABP1*, *HOXD1* und *APOC3* sowie weitere Gene aus Signaltransduktion, Energie- und Fettstoffwechsel, wie bereits zu 24h. Angereicherter biologische Prozesse rund um Fettsäuremetabolismus, Zellmigration, Metallionenantwort und oxidativem Stress werden durch GetGO identifiziert. Über Reactome wurden die Antwort auf Metallionen, Lipid- und Lipoproteinmetabolismus sowie Cholesterinbiosynthese angereichert. Auf Metabolitebene werden Porphobilinogen, verschiedene Glutamine, sowie die Kynureninsäure und γ -L-Glutamyl-L-Glutaminsäure (γ -Glu-Glu) gehemmt. Die Kynureninsäure ist Teil des Tryptophanmetabolismus, während γ -Glu-Glu wichtiger Teil der Glutathionregulation bzw. GSH-Abbau ist, was stark mit den

oxidativen Stressprozessen und Redoxhomöostase verknüpft ist. Hochreguliert sind GSH und Aminosäuren wie Tryptophan und Arginine, sowie verschiedene Zucker, was insgesamt zu den regulierten Prozessen schlüssig ist.

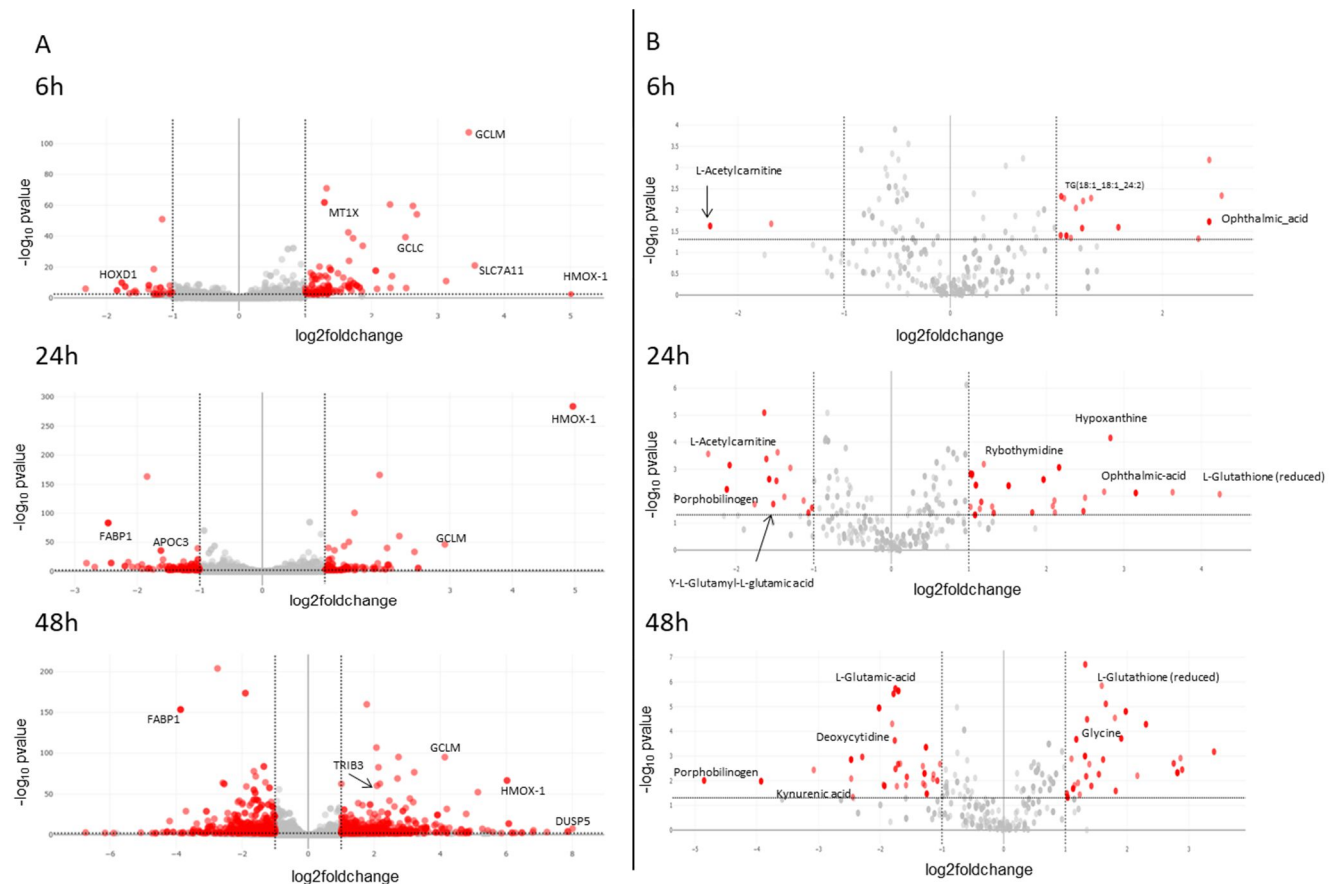


Abbildung 31:A: Deregierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Natriumarsenit (BMD_{25}) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2\text{fold}:1|-1$) B: Deregierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit Natriumarsenit (BMD_{25}) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und $\log_2\text{fold}:1|-1$).

Die höhere Dosis von BMD_{25} führt zu einer deutlich stärkeren Genregulation, wie in Abbildung 28 zu sehen. Nach 6h sind 98 Gene hochreguliert und 25 herunter reguliert. Wie bereits bei der niedrigeren Dosis nach 24 und 48h, sind auch bei der höheren Dosis Gene, die mit oxidativem Stress, Glutathionmetabolismus, -synthese und Metallothioneinen assoziiert sind, reguliert (*HMOX1*, *GCLM*, *GCLC*, *MT2A*, *MT1X*, *TXNDR1*, *HAMP*, *AKR1B10*). Zudem wird *HSPB1* (Heatshock-Protein 27) reguliert, welches über den KEAP1-NRF2-Signalweg schützend bei oxidativem Stress wirkt (Liu *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023).

Unter den herunter regulierten Genen befinden sich verschiedene Gene der Signaltransduktion und des Metabolismus, wie *HOXD1*, jedoch wird *APOC3* nicht reguliert. Außerdem sind E3-Ubiquitin-Ligasen wie *RNP43* (Ring Finger Protein 43) und *HNF4A* (Hepatocyte

nuclearfactor 4-alpha) gehemmt, wobei *HNF4A* eine zentrale Rolle in der Zellmigration, Invasion und Apoptose in Leberzellen spielt (Lv *et al.*, 2021). Die GetGO-Enrichment-Analyse zeigt eine verstärkte Antwort auf Metallionen, die Regulation von Metallothioneinen und die Detoxifikation von Kupfer. Auf metabolischer Ebene sind Triglyceride, infolge der gestörten Fettsäuresyntheseprozesse und als Marker des oxidativen Stresses die Ophthalminsäure hochreguliert, während L-Acetylcarnitin herunter reguliert ist.

Nach 24h Exposition sind 71 Gene hoch- und 93 Gene herunter reguliert, wobei viele der regulierten Gene denen aus der 6h -Exposition entsprechen. *HMOX1* bleibt das am stärksten regulierte Gen, gefolgt von Glutathionmetabolismus- und oxidativen Stressgenen wie *GCLM*, *GCLC* und *TXNRD1* sowie Metallothioneinen wie *MT2A*. Gehemmt sind unter anderem *APOC3*, *FABP1*, *HOXD1* und *SLC30A10*, letzterer fungiert wie *SLC30A1* als Zink-Antiporter. Die GetGO-Analyse zeigt weiterhin Prozesse wie die Antwort auf Metallionen sowie Cholesterinmetabolismus und -homöostase, letztere beeinflusst durch das herunter regulierte *APOA5* (Apolipoprotein 5), welches zentral für den Cholesterinhaushalt ist (Garelnabi *et al.*, 2013; Forte and Ryan, 2015). Sowohl KEGG als auch Reactome identifizieren die Regulation von Lipiden über den PPAR-Signalweg (Tabelle A 31). Es wurden 20 Metabolite signifikant reguliert, darunter erneut Porphobilinogen und L-Acetylcarnitin, während GSH, Ophthalminsäure sowie Sorbitol und Galactitol hochreguliert sind (Abb. 28 B).

Nach 48h Exposition ist die Regulierung deutlich stärker, jedoch bleiben die Hauptakteure weitgehend unverändert. Von den 571 hochregulierten Genen sind weiterhin Gene der oxidativen Stressantwort wie *HMOX1*, *GCLM*, *GCLC*, *TRIB3*, *MTIX* und *DUSP5* stark reguliert. Zusätzlich werden Gene wie *IL-11* (Interleukin 11), *MAPK8IP2* (JNK MAP Kinase scaffoldprotein 2), *MAPK39* (Mitogen-activated protein kinase 39) und *JUN* reguliert, die auf einen Übergang zu apoptotischen Prozessen und Entzündungen hinweisen. Weitere regulierte Gene umfassen *NUPRI*, *TNFSF9* und *TXNRD1*, die bereits in früheren Expositionen besprochen wurden. Unter den 463 herunter regulierten Genen finden sich solche, die mit Cholesterin- und Fettmetabolismus, Signaltransduktion und Zelldifferenzierung assoziiert sind, darunter *FABP1*, *APOC3* und *HOXD1*.

Die angereicherten biologischen Prozesse umfassen Fettsäure-, Cholesterin- und Sterolmetabolismus, sowie die Detoxifizierung von Kupferionen und Metallen. Auch die UPR-Antwort und GPCR-Signalwege sind angezeigt. Über Reactome werden neben Cholesterinmetabolismus und Metallothioneinen auch PPAR α -Regulation und MAPK-Signalweg-Aktivierung unabhängig von Raf angezeigt. KEGG zeigt ebenfalls PPAR-

Signalwege, Steroidsynthese und HIF-1 als angereichert an. Auf der Metabolitebene sind Komponenten des Glutathionmetabolismus mit L-Glutaminsäure herunter reguliert, wie auch die Kynureninsäure, Porphobilinogen und verschiedene Lysophospholipide (LPE). LPEs spielen eine zentrale Rolle in der Membranbiogenese und Zellmigration (Tan *et al.*, 2020; Page *et al.*, 2022). Hochreguliert sind erneut der Marker GSH, aber auch Glycin, sowie weitere Aminosäuren und ihre Derivate.

Die Ergebnisse der BMD₁₀- und BMD₂₅-Exposition mit Natriumarsenit zeigen deutliche Regulationsmuster und essentielle metabolische Marker. In beiden Dosen sind Gene, die mit oxidativem Stress, Metallionenreaktion und Glutathionmetabolismus in Verbindung stehen, signifikant reguliert, jedoch zeigt die höhere eine deutlich stärkere und anhaltendere Regulation dieser Gene. Auch metabolisch sind Marker wie GSH, sowie weitere Komponenten der Glutathionregulation und durch oxidativen Stress gestörte Fettsäuresynthese und Membranzusammensetzungselemente angezeigt. In beiden Dosen sind auch Gene, die mit Zellüberlebensmechanismen, Entzündungsprozessen und Apoptose in Verbindung stehen, betroffen. Zusätzlich zeigt sich bei BMD₂₅ eine deutlichere Aktivierung von Signalwegen wie den MAPK- und PPAR-Signalwegen. Eine Differenzierung der Arsen spezifischen von zytotoxischen Wirkungen ist für diese Chemikalie auch zu frühen Zeitpunkten schwierig.

3.2.3 Ethoprophos

Die Behandlung von HepG2-Zellen mit dem Insektizid Ethoprophos, welches primär über Acetylcholinesterase-Hemmung wirkt, führte wie erwartet zu geringen transkriptionellen Veränderungen, jedoch relevanten Metaboliten, wie in Abbildung 29 zu sehen. Bei BMD₁₀ wurden in den frühen Zeitpunkten zwar keine signifikanten Ergebnisse des Transkriptoms angezeigt, es werden auf Metabolitebene jedoch deutliche Effekte sichtbar. Nach 6h Exposition ist dies am deutlichsten mit 50 hochregulierten Metaboliten die verschiedene Triglyceride (TG) und Phosphatidylethanolamine (PE) umfasst, was auf Dysregulation und gestörte Homöostase der Lipoproteinsynthese und in Verbindung mit den herunter regulierten Elementen auf Störungen in der mitochondrialen Atmung, ATP-Generation und Membranzusammensetzung hinweist. Herunter reguliert sind Cholin und Glycerophosphocholin, welche über Acetylcholinrezeptoren der Leber Ziele für Ethoprophos sind. Phosphocholine (PC) sind wichtiger Bestandteil von Membranen und Lipidproteinen

und Veränderungen der PC und PE Anteile in Zellen können zu ER Stress, Mitogenese und Störung bzw. Reduktion der ATP Synthese führen (Eyster, 2007; van der Veen *et al.*, 2017; Sunshine and Iruela-Arispe, 2017; Hajiasgharzadeh and Baradaran, 2017). Nach 24h geht die Regulation von Metaboliten stark zurück mit lediglich 10 hoch regulierten Stoffen darunter weiter primär TGs, PEs und PCs, sowie N-Acetyltryptophan. Herunter reguliert sind neben LysoPC auch Sphingomyelin, welches in Zellmembranen integral für Interaktionen mit Cholesterin ist (Maulik and Shipley, 1996).

Bei BMD₁₀ werden nach 48 Stunden fünf Gene signifikant hochreguliert. Darunter befand sich *AKR1C1* (Aldo-Keto-Reduktase-Familie 1, Mitglied C1), die in verschiedenen Tumormodellen, insbesondere Lungenkrebs, mit HIF-1 α -abhängiger Tumorprogression assoziiert ist (Zhu *et al.*, 2018; Chang *et al.*, 2022). Ebenfalls induziert wurde *PGC* (Pepsinogen C), ein Marker, der im Zusammenhang mit kanzerogenen Prozessen forschungsrelevant ist (Shen *et al.*, 2017; E. *et al.*, 2023). Weitere regulierte Gene umfassen *HOXD1* (Homebox D1), einen Transkriptionsfaktor mit Funktionen in Zelldifferenzierung und Metastasierung, sowie *DEP1* (Progesteron induziertes Dezidualprotein 1), ein hypoxie-induziertes Gen, das mit autophagischen Prozessen insbesondere bei Nierenerkrankungen in Verbindung steht (Klee *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2024b). In der niedrigen Dosierung war darüber hinaus *IGFBP1* (Insulinartiges Wachstumsfaktor bindendes Protein1) differentiell exprimiert, welches das einzige regulierte Gen bei BMD₂₅ nach 48 Stunden ist. *IGFBP1* spielt eine Rolle in der Modulation des IGF-1-Signalwegs (Insulin-artiger Wachstumsfaktor 1), der für Zellwachstum, Proliferation, Insulinantwort und entzündungsassoziierte Signalprozesse, einschließlich IL-1 β -vermittelter Wege, von Bedeutung ist (Shi *et al.*, 2016; Lewitt and Boyd, 2024). Für die niedrige Dosis ist nach 48 Stunden auf Metabolitebene mit Lysin, Tryptophan und PEs in der Hochregulation zwar wenig, jedoch weiterhin ähnliches wie zu früheren Zeitpunkten hochreguliert. Sphingalin und Propionylcarnitin sind herunter reguliert, sowie LysoPC, was weiter mit Störungen in ATP-Generation und CoA-Homöostase in Verbindung steht (Siliprandi *et al.*, 1991; Sunshine and Iruela-Arispe, 2017; Tan *et al.*, 2020). Die Listen der regulierten Gene und Metabolite befinden sich im Anhang ab Tabelle A 37 ff.

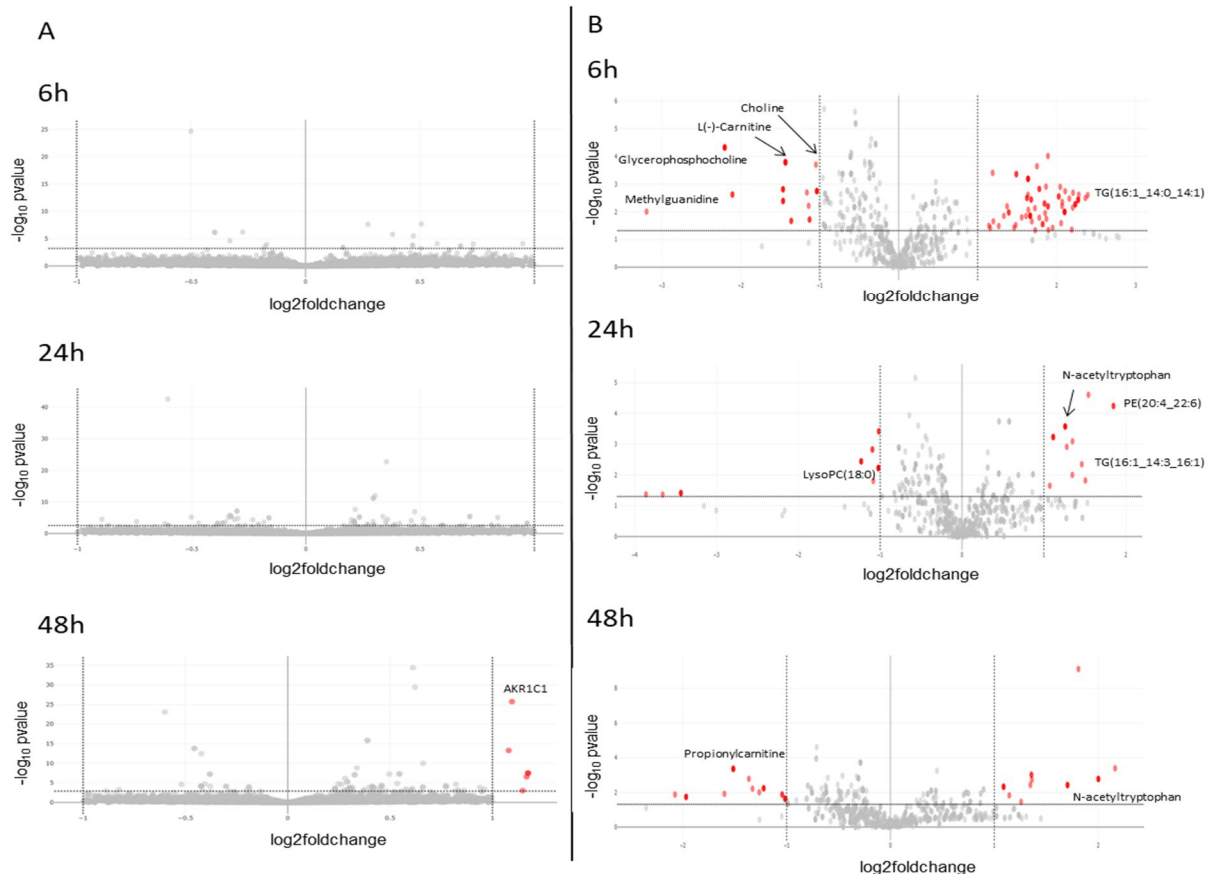


Abbildung 32:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀) nach 48h.(Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und log2fold:1|-1) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀) nach 6h, 24h und 48h.(Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und log2fold:1|-1).

Für die BMD₂₅ Expositionen, ist das einzige regulierte Gen nach 48h bereits diskutiert, auf Metabolitebene ist nach 6h erneut mit 51 hoch – und 17 herunter regulierten Metaboliten die stärkste Regulation zu verzeichnen (Abb. 30). Es handelt sich um fast identische Regulation in Bezug auf TGs und PEs sowie herunter regulierten Carnitinen und Zielen wie Glycerophosphocholin. Nach 24h Exposition reduziert sich die Regulation erneut mit weiterhin ähnlicher Regulation in Bezug auf gestörte Prozesse rund um ATP-Generierung, ER-Stress, Membranlipiden und Lipoproteinsynthese. Dies bleibt auch für 48h erhalten, mit GSH unter den herunter regulierten Metaboliten, was für oxidativen Stress jenseits von ER-Stress spricht sowie weiterhin hoch regulierten Metaboliten wie N-Acetyltryptophan und N1-Acetylpermidin, die Relevanz in den angezeigten dysregulierten Stoffwechselaspekten haben (Tomé and Bos, 2007; van der Veen *et al.*, 2017; Hofer *et al.*, 2024; Wang and Liu, 2024).

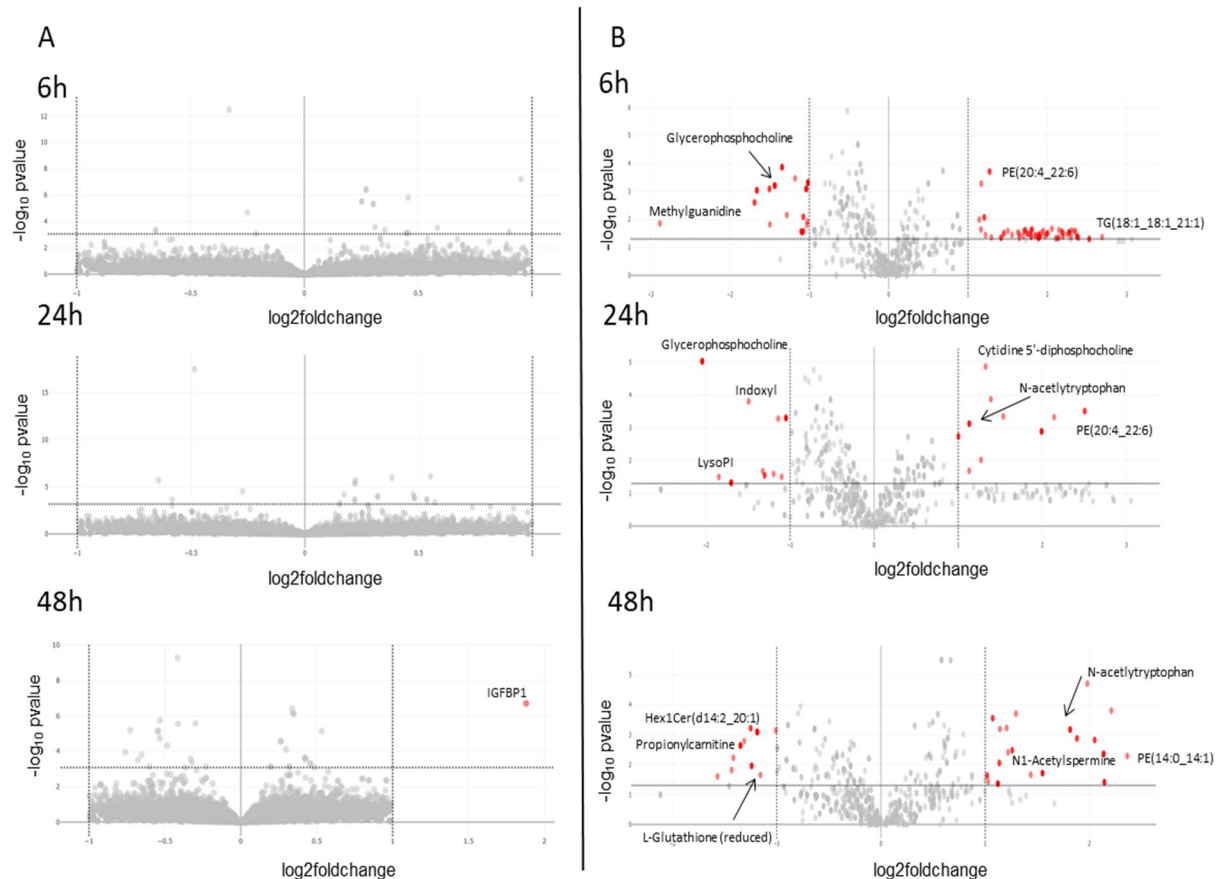


Abbildung 33: A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Ethoprophos (BMD₂₅) nach 48h.(Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2 \text{foldchange}$: 1|-1) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit Ethoprophos (BMD₂₅) nach 6h, 24h und 48h.(Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und $\log_2 \text{foldchange}$: 1|-1).

Wie erwartet, zeigte die humane Zelllinie HepG2 keine Acetylcholinesterase-Hemmung, jedoch über weitere Zielrezeptoren Acetylcholin und Choline betreffende Effekte durch die Behandlung mit Ethoprophos. Vor allem auf Metabolitebene ist ein Einfluss auf Phospholipide und Prozesse der ATP-Generierung und des ER-Stresses zu sehen. Daraus resultierende Einflüsse auf Zellzyklus und Zellproliferation sind in den AHM Ergebnissen zur BMD-Ermittlung zu sehen (vgl. Abbildung A 9) und stimmen mit Erkenntnissen aus weiteren Zelllinien überein (Al-Sarar *et al.*, 2015; Pérez-Aguilar *et al.*, 2015; Arena *et al.*, 2018).

3.2.4 WY-14643

Die Behandlung von HepG2-Zellen mit dem PPAR α -Agonisten WY-14643 bei Dosis BMD₁₀, führte zu einer zeitabhängigen Genregulation. Nach 6 Stunden waren keine signifikanten Transkriptionsveränderungen nachweisbar, jedoch wurden nach 24 Stunden sechs Gene und nach 48 Stunden 18 Gene hoch- sowie acht Gene herunter reguliert (Abb. 31).

Nach 6h wurden jedoch bereits Metabolite reguliert, darunter hoch reguliert waren Acetyltryptophan und Thyroxin während Panthothensäure, welche für die Synthese von Coenzym A notwendig ist und Acetylthreonin herunter reguliert wurden. Als PPAR Agonist sind für WY-14643 Effekte auf β -Oxidation von Fettsäuren und damit verbundenen Acyl-CoA-Prozesse erwartet.

Für 24h regulierte Gene umfassten Mitglieder der Aldo-Keto-Reduktase-Familie (AKR1B10, AKR1C1, AKR1C2), Perilipin 2 (PLIN2) sowie IGFBP1, die mit Lipidstoffwechsel, zellulärer Stressantwort und Überlebensprozessen assoziiert sind. Dies steht im Einklang mit der bekannten Interaktion von WY-14643 mit Aldose-Reduktasen und deren Inhibition wie sie durch Sawaya *et al.* beschrieben wird (Sawaya *et al.*, 2016).

Enrichment-Analysen (GetGO und Reactome) bestätigten eine Beteiligung an Steroid- und Cholesterinstoffwechsel sowie Lipid- und Lipoprotein-Metabolismus (Tabelle A 47). Auf Metabolitebene zeigten sich ebenfalls deutliche Effekte: Neben erwarteten Aminosäurederivaten (u. a. N-Acetyltryptophan, L-Arginin) waren auch Triglyceride und Phospholipide reguliert. Einzelne Triglyceride und PEs waren hochreguliert, jedoch ist in Übereinstimmung mit bekannter Lipid-Depletion durch WY-14643 für verschiedene Phospholipide, darunter Phosphatidylinositol und LysoPI, bereits nach 24h eine Herunterregulation zu sehen (Sawaya *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2022).

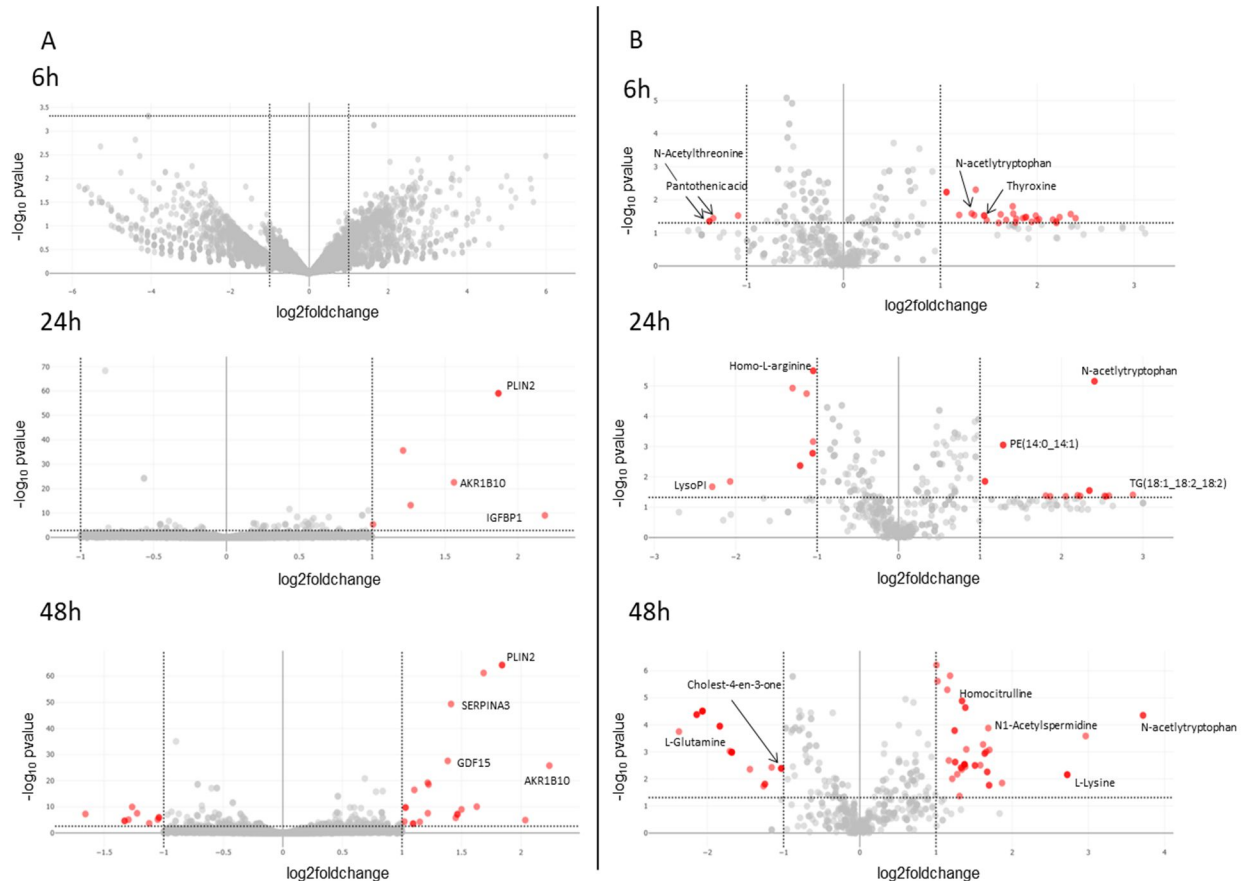


Abbildung 34:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀) nach 24h und 48h.(Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold:} 1|-1$) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀) nach 6h, 24h und 48h.(Grenzwerten für signifikante Ergebnisse (rot): p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold:} 1|-1$).

Nach 48 Stunden traten Gene der Glutathionsynthese (*GCLC*, *GCLM*, *SLC7A11*), das oxidative Stressmarker-Gen *TXNIP* (Thioredoxin bindendes Protein), sowie Entzündungs- und Stressantwortgene wie *SERPINE1*, *GDF15* und *TRIB3* in den Vordergrund. *TRIB3* (Tribbles homolog 3), das mit PPAR α interagiert, passt mechanistisch zur Wirkweise von WY-14643. Die Aldo-keto Reduktasen AKR1B10 und AKR1C1 sind ebenfalls reguliert. Die funktionelle Anreicherung über GetGO zeigte ähnliche Regulationen wie zum vorherigen Zeitpunkt mit zusätzlicher Beteiligung an Zellproliferation sowie Gallensäuren- und Aminosäurestoffwechsel (Tabelle A 49).

Auf Metabolitebene wurden zu diesem Zeitpunkt über 40 signifikant deregulierte Substanzen identifiziert, darunter vor allem Aminosäuren (Cytosin, L-Tyrosin, L-Glutamin, L-Histidin, L-Arginin) sowie Metabolite des Energie- und Lipidstoffwechsels wie L-Palmitoylcarnitin, Riboflavin und Homocitrullin. Letzteres wird mit gestörtem Lipidmetabolismus in der Leber (z. B. in der Steatose) in Verbindung gebracht und könnte einen Marker für frühe

metabolische Dysregulation darstellen. Unter den herunter regulierten Metaboliten sind PCs und TGs aber auch Cholest-4-en-3-on, ein oxidiertes Cholesterinisomer welches mit Gallensäurensynthese assoziiert ist (Sanches *et al.*, 2014; Velasco *et al.*, 2014; Jegatheesan *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2021).

Bereits sechs Stunden nach Exposition mit der höheren Dosis BMD₂₅ zeigten sich erste signifikante Genveränderungen (Tabelle A 53). Darunter fanden sich auch Gene, die bereits für BMD₁₀ reguliert waren, wie *PLIN2*, *GDF15* und *IGFBP1*. Zusätzlich wurde *HAMP*, dass für Hecpidin kodiert, stark hochreguliert (Abb. 32). Es spielt zentrale Rolle in der Eisenhomöostase der Leber (Kwapisz *et al.*, 2009). Auch *HERPUD1*, ein durch den Transkriptionsfaktor NRF1 reguliertes Gen der endoplasmatischen Retikulum-Stressantwort, war deutlich exprimiert (Ho and Chan, 2015). Konstant über alle Zeitpunkte hinweg war *DKK1* (Dickkopf-1) herunter reguliert; ein Inhibitor des WNT-Signalwegs, der durch Bindung an LRP5/6-Rezeptoren die zelluläre Proliferation und Homöostase beeinflusst (Huang *et al.*, 2018).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der GetGO-Enrichmentanalyse, die auf eine negative Regulation des kanonischen WNT-Signalwegs und eine Aktivierung von UPR-assoziierten Prozessen (Unfolded Protein Response) und damit ER-Stress hinweist. Auf Metabolitebene war vor allem eine signifikante Hochregulation von Triglyzeriden festzustellen, während Aminosäuren und Phospholipide in geringerem Umfang reguliert waren.

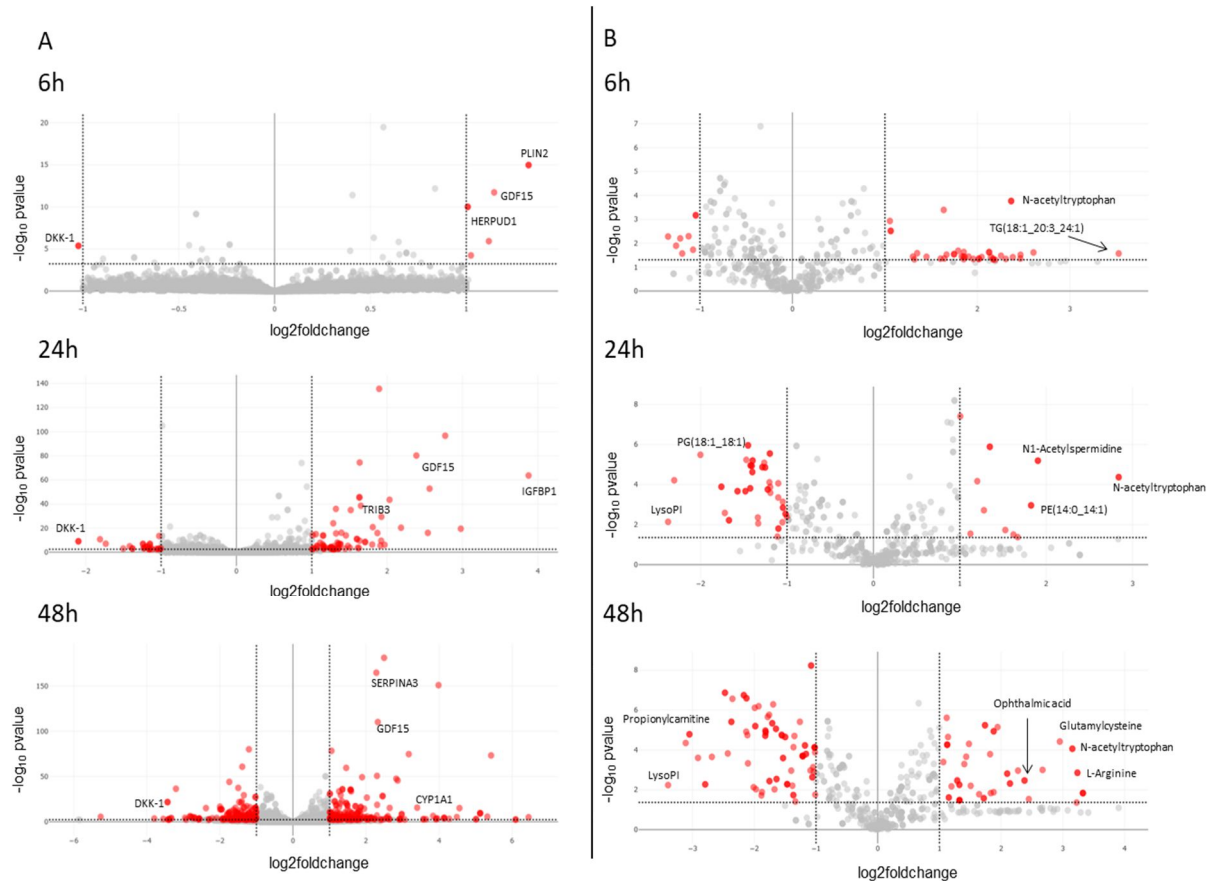


Abbildung 35:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2$ fold:1|-1) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und $\log_2$ fold:1|-1).

Nach 24 Stunden Exposition wurden 64 Gene signifikant hoch- und 21 Gene herunterreguliert, zu sehen in Abbildung 32 (Mitte). Die Genexpression weist starke Parallelen zu den Effekten von BMD₁₀ auf, insbesondere im Hinblick auf Glutathionmetabolismus, Stressantwort und entzündungsbezogene Signalwege. *TXNIP*, ein etablierter Marker für oxidativen Stress, wurde zusammen mit *TXNRD1* (Thioredoxin-Reduktase 1) hochreguliert. Enrichment-Analysen zeigten eine Anreicherung biologischer Prozesse wie dem Metabolismus von Daunorubicin und Doxorubicin sowie Cystein-bezogenen Stoffwechselwegen. Über Reactome wurden Prozessen des Lipid- und Lipoprotein-metabolismus und dem Aminosäuretransport über Zellmembranen angezeigt. Auf Metabolitebene zeigte sich im Vergleich zur niedrigeren Dosis ein anderes Bild: Triglyzeride waren nicht reguliert, hingegen war die Zahl regulierter Phospholipide deutlich erhöht – überwiegend in Form von Hemmung, was zur bekannten Lipid-Depletion passt. Zudem wurden Aminosäurederivate, Sphingosin, sowie Homocitrullin detektiert (Tabelle A 55 ff).

Nach 48 Stunden Exposition waren nahezu gleich viele Gene hoch- ($n = 164$) wie herunter reguliert ($n = 163$). Neben den bereits diskutierten Genen aus den Bereichen Glutathion-, Stress- und Entzündungsantwort zeigten sich nun stark ($\log_2\text{-FC} > 3$) regulierte Gene wie *CYP1A1* (Cytochrom P450, Familie 1, Subfamilie A1), welches hauptsächlich über den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) aktiviert wird und ein Marker für oxidativen Stress und potenziell Ferroptose ist. Für Wy-14643 ist jedoch auch eine AhR unabhängige Aktivierung von CYP1A1 bekannt, die durch Séréet *et al.* in verschiedenen Zellsystemen gezeigt werden konnte und mit der Bioaktivierung von prokarzinogener Stoffen in Bezug steht (Séréet *et al.*, 2004). Auch reguliert wurde *CYP2S1* (Cytochrom P450, Familie 2, Subfamilie S1), welches ebenfalls über den AhR reguliert wird und Entzündungssignalwegen involviert ist. Auch *Caspase-8* und *JUN*, zentrale Marker der extrinsischen Apoptose, wurden hochreguliert (Kersten *et al.*, 2000; Elmore, 2007; Androutsopoulos *et al.*, 2009; Deb and Bandiera, 2010; Frömel *et al.*, 2012; Galluzzi *et al.*, 2018).

Dem gegenüber standen signifikant gehemmt Gene der DNA-Replikation (*MCM3/5/7* (Minichromosome Maintenance -Komplex 3/5/7), *CDT1* (DNA Replikationsfaktor 1), *DDB2* (DNA Schaden-bindendes Protein 2)), Zellzyklusregulatoren (*CCNB1* (G2/ spezifische-mitotisches cyclin-B1)) und Komponenten des Triglyzeridstoffwechsels (*APOA5* (Apolipoprotein A5)) (You and Masai, 2008; Garelnabi *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2021; Bao *et al.*, 2022; Dai *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2024b). Angereicherte biologische Prozesse umfassten DNA-Reparatur, -Replikation, Zellzyklusregulation und Cysteinmetabolismus. Reactome-Analysen bestätigten zusätzlich die Aktivierung von PPAR α -Signalwegen, was die Wirkung von WY-14643 als PPAR α -Agonist unterstützt. Auch auf Metabolitebene zeigten sich ähnliche Veränderungen wie bei BMD₁₀, jedoch mit einem erhöhten Anteil herunter regulierter Phospholipide und Carnitine, was weiterhin den Bezug auf Fettsäuremetabolismus und Energiestoffwechsel und Lipid-Depletion belegt (Beyoğlu and Idle, 2020). Hochreguliert wurde Ophthalminsäure, ein Marker für oxidativen Stress, sowie Glutamylcystein und weitere Aminosäuren die mit Glutathionstoffwechsel und Redoxhomöostase in Verbindung stehen.

Für die niedrigere Dosis (BMD₁₀) zeigt sich, dass zum frühesten Zeitpunkt keine und später nur moderate Aktivierung von Signalwegen des Lipidstoffwechsels und Redoxsignalwegen auf Transkriptomebene vorliegen. Auf Metabolitebene sind zu 6 Stunden eindeutige Bezüge zu CoA-Prozessen und auch später zu bekannte Effekten auf Lipide und ER-Stress angezeigt. Direkte Bezüge zu PPAR, wie sie für dessen Agonist WY-14643 erwartet sind, lassen sich erst in der höheren Dosis zum Zeitpunkt 48h feststellen (Tamura *et al.*, 2006;

Uehara *et al.*, 2008). Insgesamt führt BMD₂₅ zu einer stärkeren Stressantwort, Apoptose-Induktion (vgl. Abbildung A10) und Suppression von Proliferations- und DNA-Reparaturmechanismen. Die metabolischen Signaturen stützen bekannte Effekte gestörter Lipid- und Energiehomöostase.

3.2.5 DMSO

Nach 6-stündiger Exposition mit DMSO zu BMD₁₀, was 0,9% entspricht, wurden 5 Gene signifikant hoch- und 8 Gene herunter reguliert (Abb. 33). Unter den hochregulierten Genen befinden sich *DHRS2* (Dehydrogenase/Reduktase 2), das dem Lipidmetabolismus und der Redoxhomöostase zugeordnet wird, sowie *MTIG* (Metallothionein 1G), ein Metallbindungsprotein mit antioxidativen Eigenschaften. Weitere regulierte Gene sind *RNF103* (Ring Finger Protein 103), eine E3-Ubiquitin-Ligase, die an der Entfernung fehlgefalteter Proteine beteiligt ist, *ELP4* (Elongatorcomplexprotein 4), ein Bestandteil des Elongator-Komplexes, der an RNA-Modifikation und Transkriptionsregulation beteiligt ist, sowie *NEK2* (Serin/Threonin-protein kinase2), eine Mitose-assoziierte Kinase, deren Überexpression mit chromosomaler Instabilität und Tumorprogression in Verbindung steht (Abbassi *et al.*, 2020; Qu *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Xia *et al.*, 2025).

Unter den herunter regulierten Genen ist *DKK1* auffällig, ein Inhibitor des kanonischen Wnt-Signalwegs. Weitere betroffene Gene wie *CCL20* (CC-Chemokinligand 20), *AGFG2* (Arf-GAP Domain und FG Repeat-Containing Protein 2) und *POLB* (DNA Polymerase beta) sind an Entzündungsprozessen bzw. der DNA-Schadensantwort beteiligt (Vascotto *et al.*, 2016; Kaufman and Van Houten, 2017; Ichikawa *et al.*, 2020; Kadomoto *et al.*, 2020). Auf Metabolitebene wurden Lyso-Phosphatidylcholin (LysoPC) und einzelne Aminosäurederivate als signifikant reguliert detektiert. LysoPC ist ein Derivat von Phosphatidylcholinen, das unter anderem von apoptotischen Zellen zur Anlockung von Phagozyten freigesetzt wird (Lauber *et al.*, 2003).

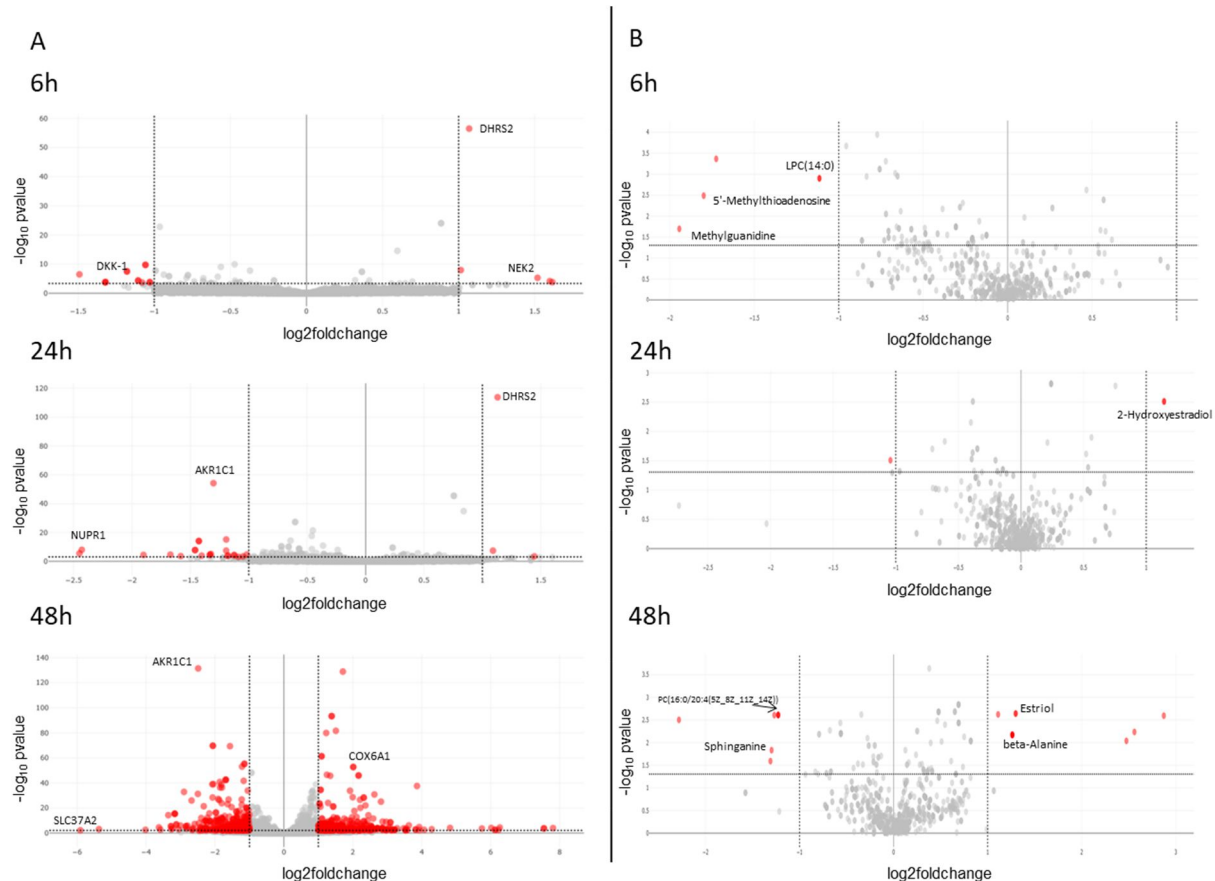


Abbildung 36:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit DMSO (BMD₁₀) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold}: 1|-1$) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit DMSO (BMD₁₀) nach 6h, 24h und 48h. (Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold}: 1|-1$).

Nach 24h Exposition zeigt sich ein deutlich hemmendes Regulationsmuster mit 18 herunter regulierten und nur 3 hochregulierten Genen. Zu den induzierten Genen zählen *DHR52*, *MIXL1* (Mix.1 Homeobox-Like Protein), ein DNA Transkriptionsfaktor und *NAGA* (Alpha-N-Acetylgalactosaminidase), ein Marker gestörter lysosomaler Funktion (Castro *et al.*, 2019).

Die herunter regulierten Gene umfassen zentrale Komponenten des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels (*NR1H4* (Retinoid X Rezeptor-Interagierendes Protein 14), *HMGCS1* (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Synthase)) sowie Gene, die mit Tumorprogression, DNA-Reparatur und zellulärer Stressantwort assoziiert sind, darunter *SERPINH1* (Hitzeschockprotein 47), *HOXD1*, *GSTA1* (Glutathion S-transferase A1) und *NUPR1* (Nuklear Protein, Transkriptioneller Regulator, 1). Letzteres spielt unter physiologischen Bedingungen eine Schlüsselrolle in der Redoxhomöostase über die AhR/CYP-Achse (Carreras-Puigvert *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021; Cui *et al.*, 2021; Zhan *et al.*, 2022). Die angereicherten biologischen Prozesse (GetGO) betreffen

hauptsächlich Gallensäuremetabolismus, Cholesterinbiosynthese und die Antwort auf toxische Substanzen (Tabelle A 65). Auf Metabolitebene wurde 2-Hydroxyestradiol, ein Steroid, welches mit oxidativem Stress in Verbindung steht, signifikant hoch reguliert (Zhu and Conney, 1998).

Nach 48 Stunden sind 314 Gene hoch- und 322 Gene herunter reguliert. Die hochregulierten Gene umfassen Komponenten des Energiestoffwechsels (z. B. *COX6A1* (Cytochrom c Oxidase Untereinheit 6A1)), Transkriptionsfaktoren und Gene, die mit Zellzyklus, Signaltransduktion, Apoptose sowie Immun- und Stressantwort assoziiert sind (*MAP3K12* (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 12), *BAG3* (BAG Cochaperon3), *DUSP3* (Dualspezifische Phosphatase 3), *TXNIP*, *CD47* (Leukocytesurfaceantigen CD47), *GSTT1* (Glutathion S-transferase theta-1)) (Gilkerson, 2018; Chen *et al.*, 2019; Kögel *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2024a).

Die gehemmt exprimierten Gene betreffen vor allem intrazellulären Transport und Lipidstoffwechsel (*ABCB6* (Mitochondrial ABC Transporter 3), *ARFGAP1* (ARF GTPase Aktivierendes Protein 1), *PRELID1* (PRELI Domain Containing 1), *SLC6A14* (Solute Carrier Family 6 Member 14)), Zellzyklusregulation (*CUL4B* (Cullin 4B)) sowie Entzündungs- und Zelltodprozesse (*TNFRSF21* (TNF Rezeptor Superfamilie Mitglied 21 /Death Receptor 6), *TRIM25* (Tripartite Motif Containing 25)) (Kerzendorfer *et al.*, 2011; Sneeggen *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020; Boutet *et al.*, 2023; Federico *et al.*, 2024; Eberhardt *et al.*, 2025).

Die funktionelle Anreicherung (GetGO) verweist auf Prozesse, die mit verschiedenen Tumorentitäten (z. B. Endometrium, Blase), GPCR-vermitteltem Signalweg und DNA-Schadensantwort (Reactome: DNA Damage Bypass) assoziiert sind (Tabelle A 67). Trotz umfangreicher transkriptioneller Effekte sind auf Metabolitebene nur 12 Substanzen signifikant verändert, darunter mehrere Phosphatidylcholine, Aminosäuren und Amine. Herunter reguliert wird Sphinganin, welches auf Störung in Sphingolipid und Membranbildung verweist.

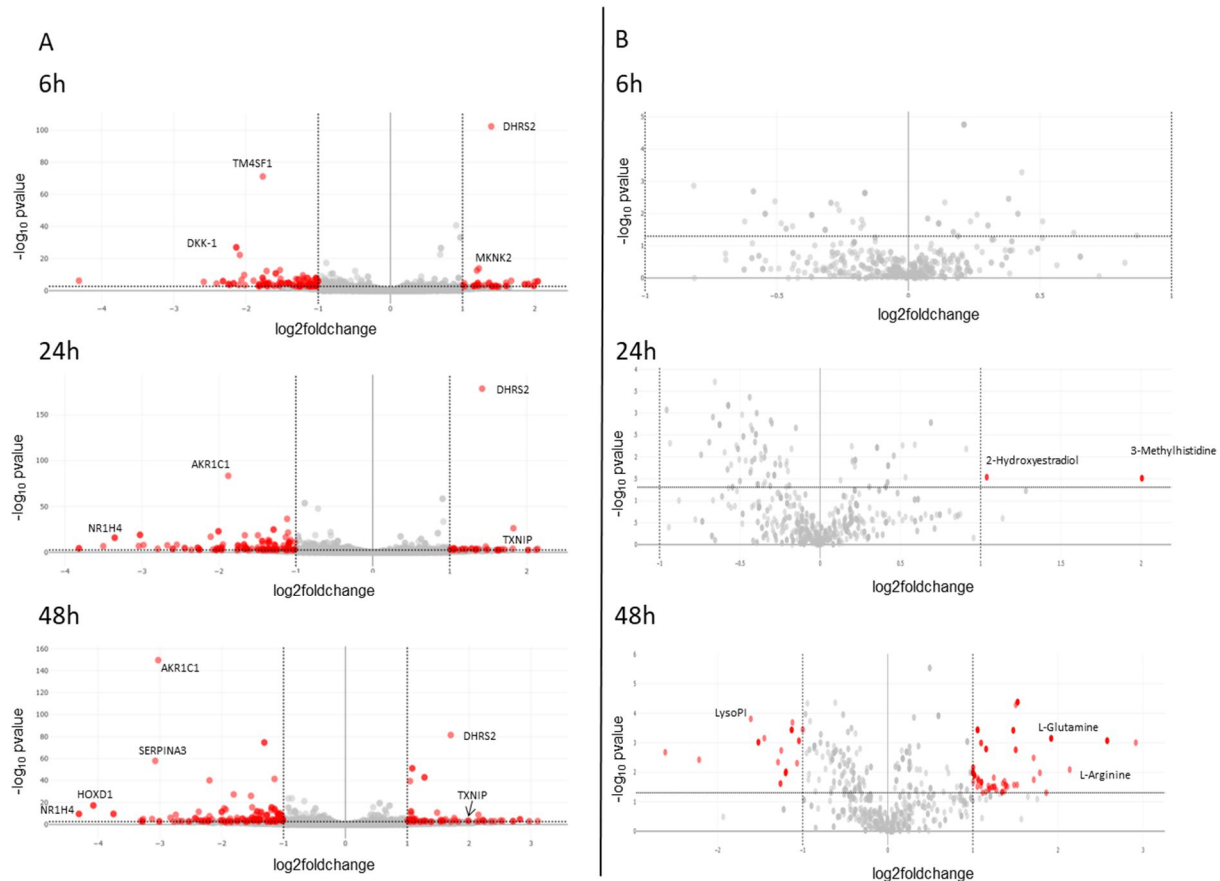


Abbildung 37:A: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit DMSO (BMD₂₅) nach 6h, 24h und 48h.(Grenzwerte für signifikante Ergebnisse: adj.p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold:} 1|-1$) B: Deregulierte Lipide und polare Metabolite nach Exposition von HepG2 Zellen mit DMSO (BMD₂₅) nach 24h und 48h. (Grenzwerten für signifikante Ergebnisse(rot): p-val: 0,05 und $\log_2 \text{fold:} 1|-1$).

Nach 6h Exposition mit BMD₂₅, was 1,5 % DMSO entspricht, wurden 29 Gene signifikant hochreguliert, wie in Abbildung 34 zu sehen. Darunter befand sich erneut *DHRS2*, ein Marker für gestörten Lipidmetabolismus, Zellzyklus und Redoxhomöostase. Deutlich aktiviert war zudem *MKNK2* (MAP kinase-interactingserine/threonine-protein kinase 2), eine MAP-Kinase-assoziierte Kinase mit Funktionen in der mRNA-Stabilisierung, Zytokinbiosynthese und inflammatorischen Signalübertragung (Gaestel, 2006; Guo *et al.*, 2020). Weitere aktivierte Gene wie *TXNIP*, *NEK2*, *RNF103* und *CDCA2*(Cell Division Cycle Associated 2) stehen im Zusammenhang mit oxidativem Stress, UPR (Unfolded protein response), Transkriptionsregulation und Tumorprogression.

Demgegenüber wurden 87 Gene herunter reguliert, die überwiegend mit Lipid- und Energiestoffwechsel (*PLIN2*, *AKR1C2*, *DKK1*), Genexpression und Signaltransduktion (*TM4SF1*(Transmembrane 4 L 6 Family Member 1), *RGS19* (Regulator of G Protein Signaling 19)) sowie Stressantworten einschließlich Glutathion-Synthese und Entzündung

(*TRIB3*, *HAMP*, *NR1H4*, *CYP1A1*, *TNFRSF19/12A/21* und *10D*) assoziiert sind (Gravestien and Borst, 1998; Idriss and Naismith, 2000; Lin *et al.*, 2014). Die angereicherten biologischen Prozesse umfassen Lipidmetabolismus, toxische Stressantworten sowie PPAR α -vermittelte Genregulation und Gallensäuresynthese. Zu diesem Zeitpunkt wurden keine signifikant veränderten Metabolite detektiert.

Nach 24 Stunden waren 29 Gene hoch- und 95 Gene herunter reguliert. Transkriptionell bestätigte sich die Hochregulation von *DHRS2* sowie von Genen wie *MIXL1* und Stress- bzw. Signalkomponenten wie *TXNIP* und *DUSP6*. Auf Metabolitebene wurden unter den signifikant hochregulierten Verbindungen die Aminosäurederivate 1-Methylhistidin und 3-Methylhistidin sowie 2-Hydroxyestradiol identifiziert.

Herunter reguliert waren Gene des Lipid- und Energiestoffwechsels sowie des Zellzyklus (*NR1H4*, *HOXD1*, *CYP2W1*), Membrantransporter für Glukose und Aminosäuren (*SLC43A1*, *SLC6A14*) sowie Gene der Stressantwort und inflammatorischen Signalwege (*HAMP*, *NUPR1*, *SERPINE1*, *TNFRSF21*, *MAPKAPK3*, *DKK1*, *SERPINA3/4*). Die angereicherten biologischen Prozesse umfassten erneut Lipidmetabolismus, toxische Stressantworten und Gallensäure-synthese, allerdings ohne direkten Hinweis auf PPAR α -Signalwege (Tabelle A 74).

Nach 48h Exposition mit BMD₂₅ wurden 49 Gene signifikant hoch- und 116 Gene herunter reguliert. Das Expressionsprofil ähnelt dem nach 24h. Hochreguliert sind erneut Gene im Zusammenhang mit Stressantworten, Transkriptionsregulation und Lipidstoffwechsel (*DHRS2*, *DAB2* (DAB Adaptor Protein 2), *STK4* (Serin/Threonin Kinase 4), *TXNIP*, *MIXL1*). Zusätzlich wurden Gene identifiziert, die mit inflammatorischen Prozessen, gestörter lysosomaler Homöostase und Apoptose assoziiert sind (*FAF2* (Fas Associated Factor Family Member 2), *COMMD3* (COMMD3-BMI1 Readthrough), *TRIM44*) (Chakraborty *et al.*, 2012; You *et al.*, 2023; Minakaki *et al.*, 2025; Huda *et al.*, 2025).

Unter den herunter regulierten Genen dominieren weiterhin Akteure des Lipid- und Energiestoffwechsels sowie der oxidativen Stressantwort (*PLIN2*, *HOXD1*, *CCL20*, *AKR1C1*, *NR1H4*, *SERPINA3*). Darüber hinaus ist auch das Immunmodulator-Gen *CD7* (T-cellantigen CD7) reguliert, das in der T-Zell-Aktivierung und -Differenzierung eine Rolle spielt (Aandahl *et al.*, 2003). Die funktionelle Anreicherung (GetGO) weist auf Prozesse wie Aminosäuretransport, hormonelle Signalregulation sowie Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel

hin (Tabelle A 76). Über Reactome werden insbesondere MAPK-Signaltransduktionskaskaden als relevante Signalwege identifiziert. Auf Metabolitebene (Abb. 34 B) sind Glutamin und Cytosin sowie verschiedene Triglyceride signifikant hochreguliert, was auf eine Aktivierung von Stressantworten, Lipidmetabolismus und Membranhomöostase hinweist. Demgegenüber sind Lyso-Phosphatidylinositol (LysoPI) sowie mehrere Sphingo- und Phospholipide herunterreguliert, was auf strukturelle und funktionelle Veränderungen der Zellmembran sowie oxidativen Stress schließen lässt (Masoodi *et al.*, 2021).

Die Exposition mit DMSO in den getesteten Konzentrationen (BMD₁₀: 0,9 %, BMD₂₅: 1,5 %) zeigte dosis- und zeitabhängige transkriptionelle und metabolische Effekte, die über die Rolle als inertes Lösungsmittel hinausgehen. Bereits bei BMD₁₀ kam es bereits nach 6h zu Veränderungen in Genen des Lipidstoffwechsels und der Redoxhomöostase, die sich über 24h hinweg in eine Hemmung zentraler metabolischer und stressbezogener Signalwege verschieben. Nach 48h zeigt sich ein ausgewogenes Muster aus Geninduktion und -repression, wobei insbesondere Signalwege zu Apoptose, oxidativem Stress und Transkriptionsregulation reguliert sind. Genexpressionsänderungen, die signifikanten Einfluss auf Transkriptions- und Metabolomstudien haben können, sind durch Verheijen *et al.* bereits für die, als unbedenklich gehandelte, Konzentration von 0,1% DMSO gezeigt worden (Verheijen *et al.*, 2019).

Bei BMD₂₅ zeigten sich verstärkte Effekte mit früher Induktion stressassoziierter Gene, gefolgt von starker Repression von Genen des Energiestoffwechsels, der Immunantwort und Zellzyklusregulation. Nach 48 h zeigte sich eine ausgeprägte Repression von Genen der Immunantwort, des Lipidstoffwechsels und der zellulären Homöostase, begleitet von einer Induktion pro-apoptotischer und stressassoziierter Signalwege. Parallel wurden metabolisch vor allem Aminosäurederivate, Triglyceride und Phospholipide reguliert, was auf gestörte Membranintegrität und oxidativen Stress hinweist.

Abschließend zeigt die Pilotstudie, dass eine klare Trennung zwischen spezifischen und unspezifischen zellulären Antworten nicht pauschal möglich ist. Während einige Substanzen, wie Cadmium in niedriger Dosis, spezifische Regulationsmuster erkennen lassen, bleibt deren Gesamtregulation auf transkriptioneller und metabolischer Ebene limitiert; in höherer Dosis treten dagegen früh toxisitätsassoziierte Effekte auf. Die stärksten und konsistentesten Reaktionen lieferte Natriumarsenit, wobei auch bei niedriger Dosis früh spezifische Muster auftreten, eine klare Abgrenzung zu generellen zytotoxischen Effekten jedoch selbst zu frühen Zeitpunkten schwierig bleibt. Ethoprophos zeigt kaum frühe Genregulation, während späte

Effekte mit bekannten Toxikodynamiken aus anderen Zellsystemen übereinstimmen. Für WY-14643 werden die erwarteten, substanzspezifischen Reaktionen erst in höherer Dosierung deutlich sichtbar, zusätzlich zu allgemeinen Stressantworten. DMSO beeinflusst bereits in niedriger Konzentration frühe metabolische Prozesse und zeigt erst später deutlichere unspezifische Stress- und Apoptosemuster, was die Idee von niedriger Dosis und frühe Zeit für spezifische Wirkung für diesen Stoff unterstützt. Ebenfalls zu beachten ist das für die durchgeführten Experimente eine 3'-Sequenzierungsmethode eingesetzt wurde. Die kosteneffektivere Methode ist zwar in der Lage etablierte Regulationsmuster zu detektieren, jedoch können die begrenzte Sequenziertiefe und Auflösung dieser Methode feinere Unterschiede oder subtile transkriptionelle Effekte überdecken und so potentiell zur schlechteren Unterscheidung gerade bei geringer Expression in den niedrigen Dosen beitragen.

Für das Gesamtprojekt wurde einheitlich die BMD₁₀-Konzentration sowie 6- und 24-h - Zeitpunkte für die Omics-Probenproduktion für alle Organismen und Zellen festgelegt. Dabei ist aus den Daten der HepG2-Zellen, aber auch generell zu berücksichtigen, dass durch frühe Ernten zu niedrigen subtoxischen Dosen nicht in allen Fällen eine Trennung spezifischer von unspezifischer Genregulation gewährleistet ist. Da zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit für keine der zwischenzeitlich¹²² untersuchten Substanzen, von denen für 104 Stoffe Omicsproben an die Projektpartner verschickt wurden, keine Analysedaten vorlagen, wurden ergänzend eigene RNA-Seq-Daten generiert. In der anschließenden Imidazolstudie wurde hierzu einheitlich der BMD₂₅-Wert nach 24 Stunden für HepG2 und weitere Expositionen herangezogen.

3.3 Charakterisierung der molekularen Effekte von Imidazolen

Imidazole sind aus diesem regulatorischen Interesse heraus Teil der in PrecisionTox untersuchten Chemikalien. Da im Rahmen der Pilotstudie mit HepG2-Zellen bei niedriger Dosis und frühen Zeitpunkten nur begrenzt substanzspezifischen Wirkungen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 3.2), wurde zum geplanten Vergleich mit an Projektpartner versandte Omics-Proben des Projekts (BMD₁₀, 6h und 24h) ein zusätzlicher Datensatz bei BMD₂₅ und 24h Exposition generiert. Da diese Daten zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht verfügbar waren, konzentriert sich diese Arbeit auf die Transkriptomdaten der eigenen Omics-Experimente.

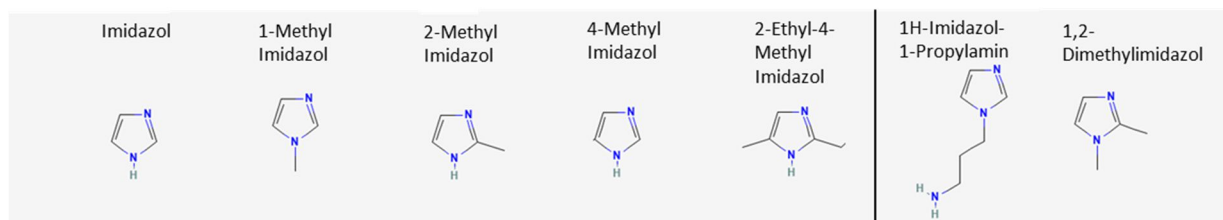
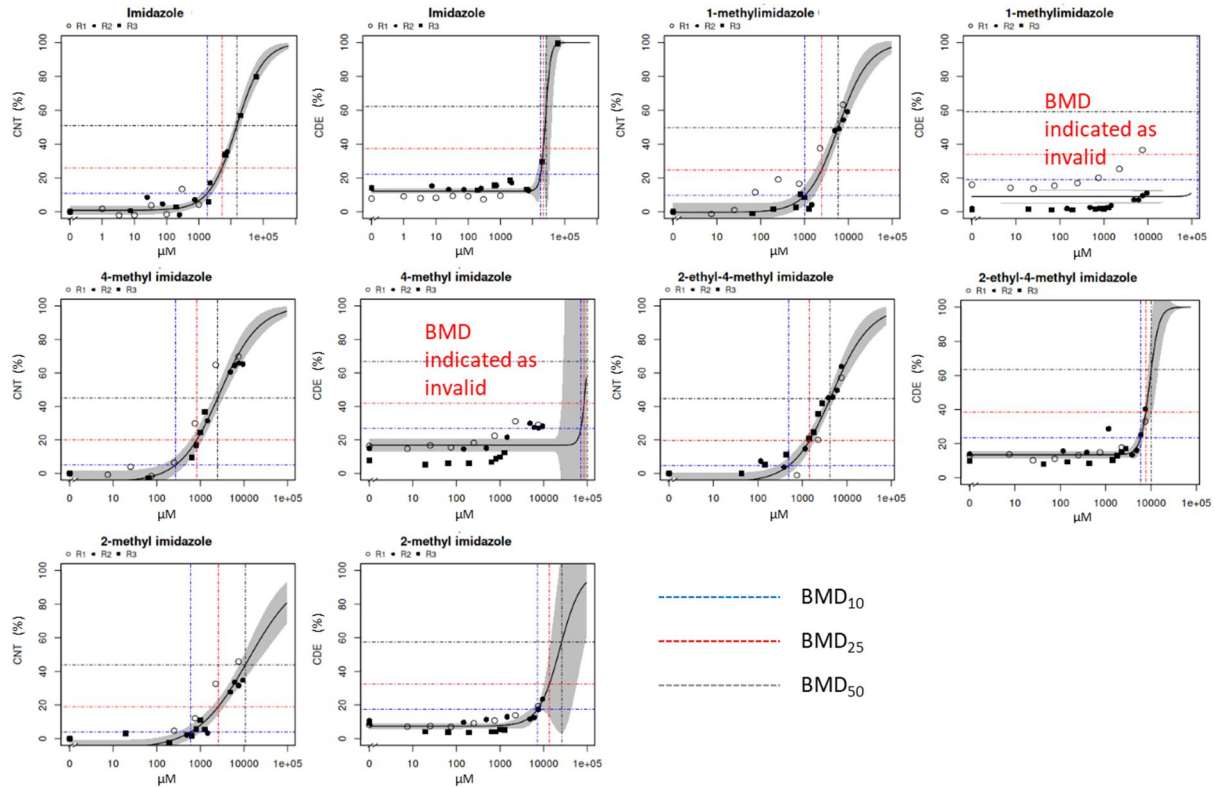


Abbildung 38: Verwendete Imidazolverbindungen der Stoffklassenstudie mit Strukturformel. Für die 5 Verbindungen vor der Abtrennung wurden Transkriptomdaten erhoben.

Im Rahmen des Projekts wurden als Stoffklassenstudie insgesamt sieben Imidazole untersucht, ihre Strukturformeln sind in Abbildung 35 gezeigt. Für die hier präsentierte Omics-Studie wurden die Substanzen von regulatorisch besonderem Interesse Imidazol, 4-Methyl-Imidazol, 2-Methyl-imidazol, 1-Methyl-Imidazol und 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol davon ausgewählt. Die RNA-Sequenzierung erfolgte mittels Illumina Sequenzierung. Pro Substanz wurden drei technische Replikate analysiert. Die differenzielle Genexpressionsanalyse erfolgte über die Galaxy-Plattform, wie in 2.5 beschrieben. Die Dosis-Wirkungskurven zur Ableitung der BMD-Werte für alle Imidazole sind in Abbildung 36 gezeigt. Wie mit der Grundsubstanz zu sehen sind die Zellzahlreduktionskurve (CNT) eine mäßig steigende Kurve, während die Zelltodkurve (CDE) mit deutlichem Versatz der Konzentration nach rechts sehr steil ist. Für 1-Methyl-Imidazol und 4-Methyl-Imidazol konnte kein Zelltod in signifikantem Maß detektiert werden, weshalb keine validen BMD-Werte für CDE berechnet werden konnten. Für 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol zeigen die Dosis-Wirkungskurven ähnliches Verhalten zur Grundsubstanz. 2-Methyl-Imidazol zeigt bereits in CNT einen steileren Kurvenanstieg, während der Zelltod eher reduziert scheint. In HepG2-

Zellen zeigten Imidazole insgesamt primär Effekte auf Zellzyklus und Zellproliferation, erkennbar durch die empfindlichere Reaktion der Zellzahlreduktion (CNT). Zelltod trat, wenn erst in höheren Konzentrationen auf.



Zellzahlreduktion (CNT)	Imidazol	1-Methyl Imidazol	2-Methyl Imidazol	4-Methyl Imidazol	2-Ethyl-4-Methyl Imidazol
BMD10	1808,7 µM	1013,4 µM	590,9 µM	268,16 µM	489,5 µM
BMD25	5205,69 µM	2428,1 µM	2571,14 µM	823,89 µM	1443,27 µM
Zelltod (CDE)	Imidazol	1-Methyl Imidazol	2-Methyl Imidazol	4-Methyl Imidazol	2-Ethyl-4-Methyl Imidazol
BMD10	17856,7 µM	invalid	7243,3 µM	invalid	5919,9 µM
BMD25	21731,3 µM	invalid	13569,9 µM	invalid	7669,4 µM

Abbildung 39: Dosis-Wirkung Kurven der Imidazolverbindungen zur Erhebung der Benchmarkdosen in HepG2-Zellen. Gezeigt sind die Kombinationen aller über 48h getesteter Dosisspannen zur Ermittlung von harmonischen Benchmarkdosen für 10, 25 und 50 % Effektniveau für weitere Experimente. Zellzahlreduktion (CNT) ist jeweils der sensiblere Endpunkt und Zelltod (CDE) ist zu höheren Konzentrationen auftretend oder nicht feststellbar.

3.3.1 Transkriptomstudie: Imidazole deregulieren Lipid- und Steroidmetabolismus in HepG2-Zellen

Für die signifikant deregulierten Gene nach Behandlung mit Imidazolen wurden funktionelle Anreicherungsanalysen mittels Gene Ontology (GO) und KEGG-Signalwegdaten sowie differenzierte Auswertungen nach Regulationsrichtung über EnrichrKG durchgeführt.

Für Imidazol, welches nach ECHA repro- und entwicklungstoxisch eingestuft ist, wurden insgesamt 255 Gene signifikant dereguliert, davon 138 hoch- und 117 herunterreguliert. Die vollständige Genliste ist im Anhang in Tabelle A 79 zu sehen. Die GO-Analyse (biologische Prozesse) weist auf eine verstärkte Deregulierung von Stoffwechselwegen von Sterol, Steroiden und Cholesterins hin, einschließlich sekundärem Alkoholstoffwechsel und allgemeinen Lipidstoffwechselprozessen. Insbesondere die Sterol- und Cholesterinbiosynthese zählen zu den an den stärksten betroffenen Prozessen (vgl. Abb. 37).

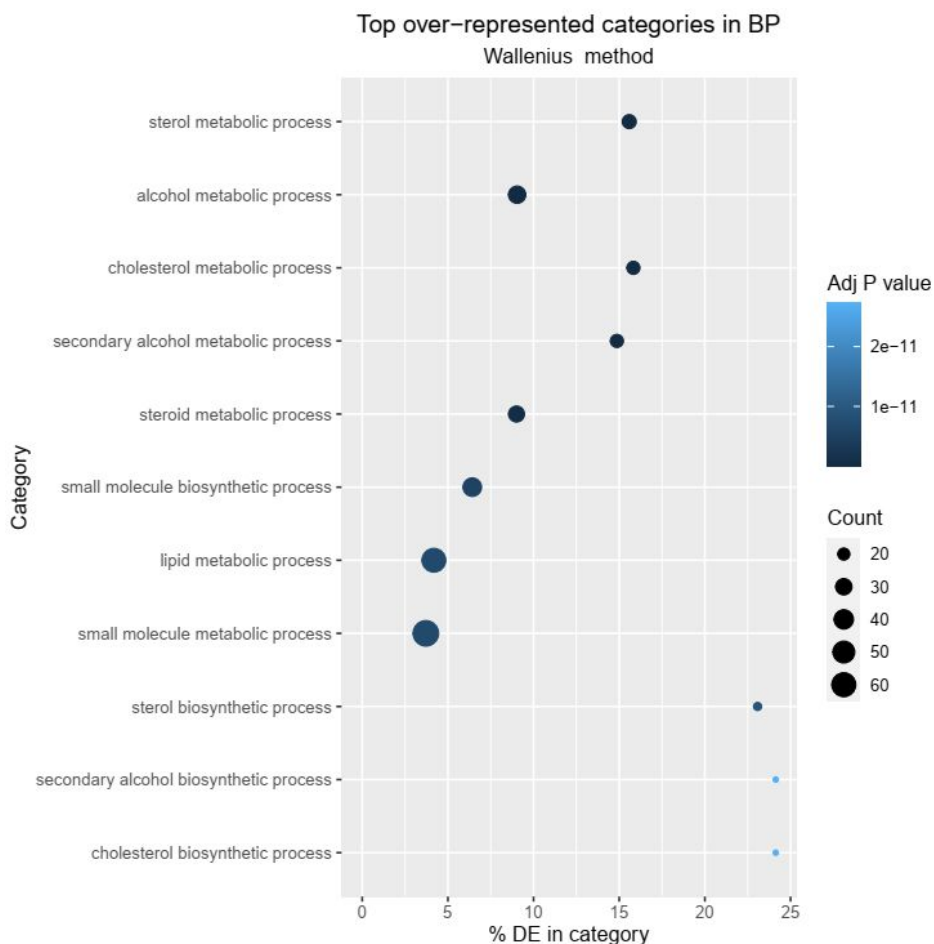


Abbildung 40: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für Imidazol.

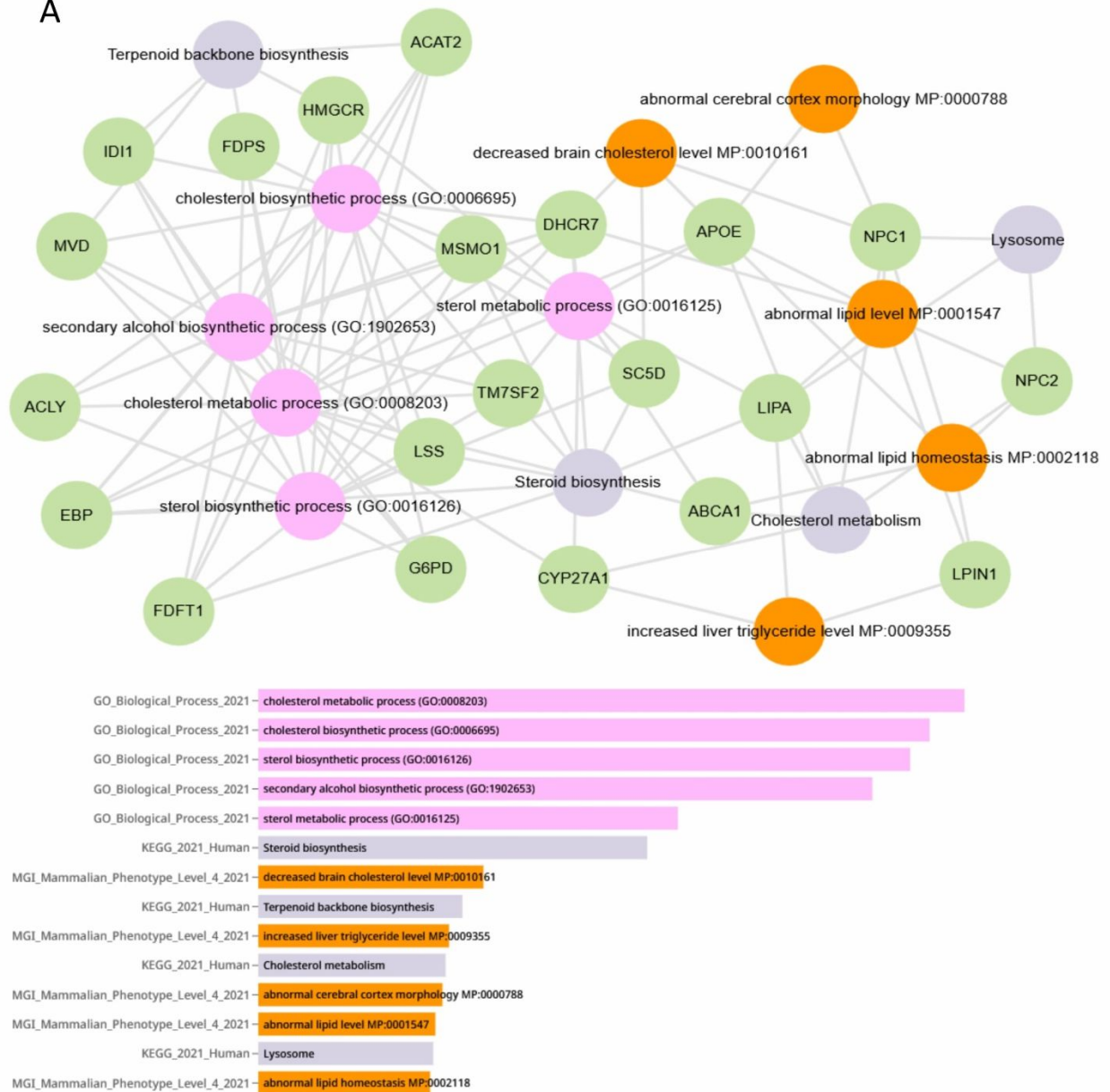
Die Anreicherung in der GO-Kategorie molekulare Funktionen (MF) zeigt eine Aktivierung von RNA-bezogenen Prozessen, Oxidoreduktasen sowie Aldo-Ketoreduktasen (Abbildung A 13).

Über Enrichr KG (Abb. 38 A) treten im Kontext des Lipidstoffwechsels sowohl allgemeine Regulatoren wie *LPIN1* (Lipin 1), das an der Lipidhomöostase und -speicherung beteiligt ist, als auch spezialisierte Akteure wie *APOE* (Apolipoprotein E) in Erscheinung, das die Lipidverteilung zwischen Geweben und Zellen reguliert und mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer in Verbindung steht (Huang and Mahley, 2014; Di Biase *et al.*, 2025; Huda *et al.*, 2025). *ACAT2* (Acetyl-CoA-Acetyltransferase 2) und *ACLY* (ATP-Citrat-Lyase) sind für die Bereitstellung von cytosolischem Acetyl-CoA essenziell, das sowohl für die Lipogenese als auch für die Cholesterinbiosynthese benötigt wird (Zhang, 2018; Abbassi *et al.*, 2020).

Der Sterolmetabolismus ist mit *CYP27A1* (Sterol 26-Hydroxylase), *MSMO1* (Methylsterol-Monooxygenase 1) und *TM7SF2* (Transmembrane 7 Superfamily Member 2) angezeigt. *MSMO1* katalysiert die dreistufige Monooxygenierung im Demethylierungsprozess von 4,4-Dimethyl- zu 4 α -Methylsterolen, Vorstufen der Cholesterinsynthese, und wurde kürzlich als potenzieller Biomarker für Parkinson sowie für Leber- und Brustkrebs identifiziert (Xu *et al.*, 2016; Simigdala *et al.*, 2016; Cao *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2024). *TM7SF2*, auch bekannt als 3 β -Hydroxysterol- Δ (14)-Reduktase, vermittelt potentiell eine Schlüsselfunktion bei der Umprogrammierung des Lipidstoffwechsels in Zervixkarzinomzellen (Liu *et al.*, 2024a).

An der Schnittstelle von Sterol- und Cholesterinbiosynthese agiert *ID11* (Isopentenyl-Diphosphat-Delta-Isomerase 1), das die Isomerisierung von Isopentenylidiphosphat (IPP) zu seinem Dimethylallyldiphosphat (DMAPP) katalysiert. Diese Isomere dienen als Substrate für *FDPS* (Farnesyl-Diphosphat-Synthase), die Geranyl- und Farnesylpyrophosphat synthetisiert – essentielle Intermediate der Sterolbiosynthese. Funktionsstörungen in diesem Bereich sind mit Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumorprogression assoziiert (Dozier and Distefano, 2012; Fang *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2023). Auch angezeigt ist *FDFT1* (Farnesyl-Diphosphat-Farnesyltransferase 1), das erste spezifische Enzym der Cholesterinbiosynthese, es stellt zudem eine Verbindung zur Ferroptose dar (Sun *et al.*, 2023). Insgesamt liegt so eine potentielle Verbindung zu endokrinen Störungen nahe.

A



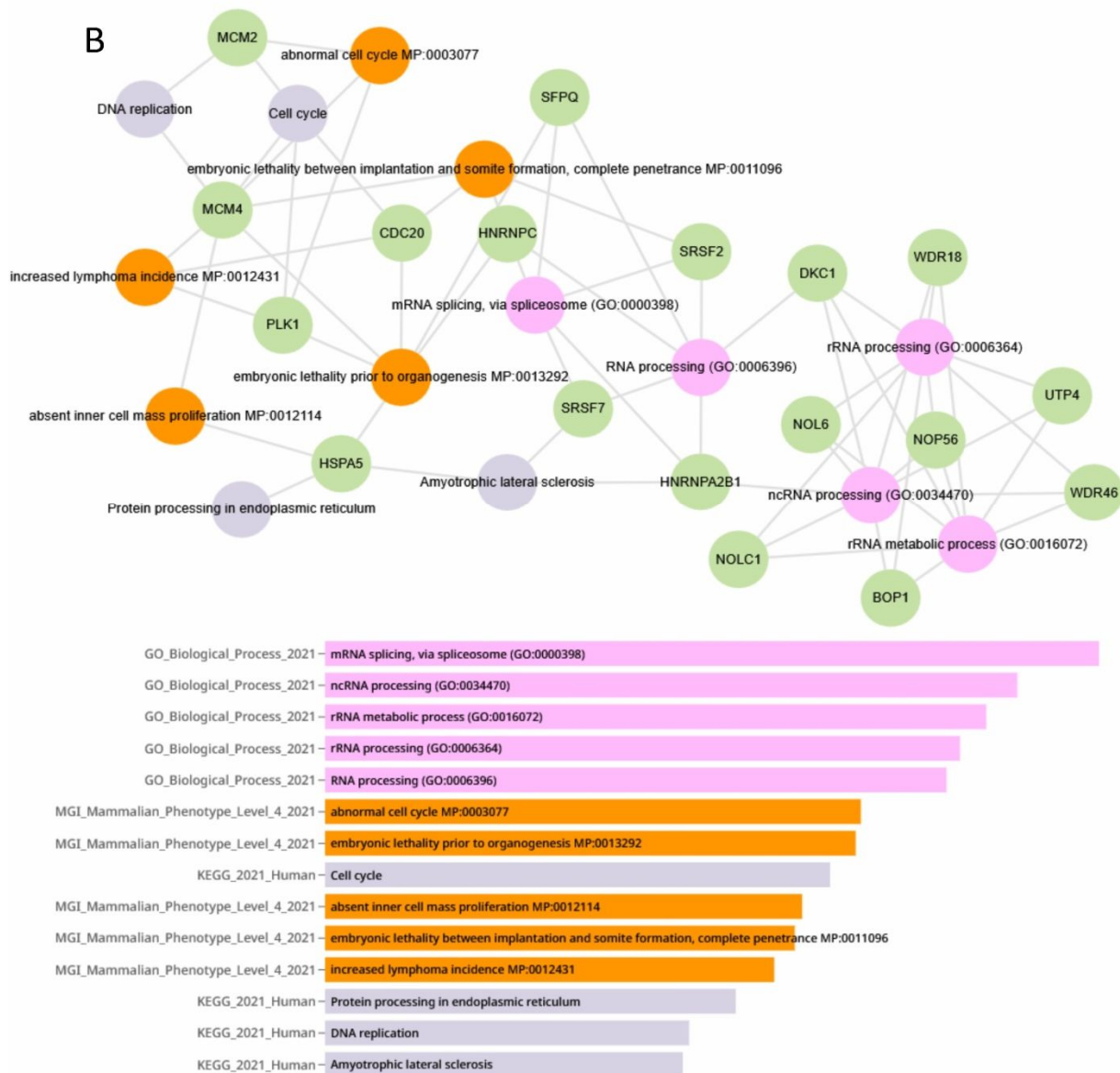


Abbildung 41: Enrichr KG Auswertung der Imidazol DEGs. A: Hochregulierte Gene, B: Herunterregulierte Gene. Gezeigt werden Netzwerke die regulierte Gene in Bezug zu Biologischen Prozessen (GO), KEGG Signalwegen oder Säugetierphänotypbegriffen stellen.

Weitere relevante Gene im Cholesterinstoffwechsel sind *LIPA* (Lipase A), die Cholesterylester und Triglyzeride hydrolysiert und so zur Homöostase freier Fettsäuren und Cholesterin beiträgt, sowie *SC5D* (Sterol-C5-Desaturase), *LSS* (Lanosterol-Synthase) und *EBP* (Cholestenol-Delta-Isomerase), letzteres ein integrales ER-Protein mit Funktionen über die Cholesterinsynthese hinaus, u. a. in Autophagie (Simigdala *et al.*, 2016; Zhang, 2018; Long *et al.*, 2019).

ABCA1 (ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1), ein ABC-Transporter, wirkt als Effluxpumpe für Cholesterin und Phospholipide an Zellmembranen und ist bei Dysregulation an diversen Pathologien beteiligt (Jacobo-Albavera *et al.*, 2021; Segrest *et al.*, 2022). Auch die lysosomalen Cholesterintransporter *NPC1* und *NPC2* (NPC Intracellular Cholesterol Transporter 1 | 2) sind von zentraler Bedeutung für das intrazelluläre Cholesterin-Trafficking. De-regulation oder Mutationen dieser Gene sind kausal für die Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung und mit Glioblastomen assoziiert (Xu *et al.*, 2019b; Cook *et al.*, 2020; Colombo *et al.*, 2021; Kunkel *et al.*, 2023; Zheng *et al.*, 2024).

Ein zentraler, geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Cholesterinbiosynthese erfolgt durch *HMGCR* (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase), die über einen negativen Feedbackmechanismus durch Cholesterin reguliert wird. Die pharmakologische Hemmung dieses Enzyms wird mit einer verminderten Alzheimer-Inzidenz in Verbindung gebracht und als Markerkandidat für Alzheimer postuliert (Leduc *et al.*, 2015; Benn *et al.*, 2017; Qin *et al.*, 2024). Den finalen Syntheseschritt katalysiert *DHCR7* (7-Dehydrocholesterol-Reduktase), welches 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) zu Cholesterin reduziert. Eine Blockade dieses Schritts führt zur Akkumulation von 7-DHC, was mit einer erhöhten Tumoraggressivität und Resistenz gegenüber Ferroptose in malignen Zellen wie Neuroblastomen und Burkitt-Lymphomen assoziiert wird (Xu *et al.*, 2016; Prabhu *et al.*, 2016; Freitas *et al.*, 2024).

Die Säugetierphänotyp-Datenbank verweist insgesamt auf eine gestörte Lipidhomöostase und erhöhte Triglyzeridspiegel in der Leber, wie auch embryonale Toxizität, was auf die reprotoxische Einstufung verweist, auch in der betrachteten Leberzelllinie.

Eine Hemmung von Prozessen wie RNA-Prozessierung und -Splicing, insbesondere von mRNA und rRNA ist für die herunter regulierten Gene zu verzeichnen. Mit Splicing-Faktoren wie *SRSF2* und *SRSF7* (Serine And Arginine Rich SplicingFactor 2/7) und der ribosomale Biogenesefaktor *BOP1* (Abb. 38 B). Die Gene *HNRNPC* (Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein C) und *HNRNPA2B1* (Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1), primär in RNA-Stabilisierung und -Prozessierung involviert, sind ebenfalls reguliert und stehen zudem in Zusammenhang mit neurodegenerativen sowie Autoimmunerkrankungen (Liu and Shi, 2021). Zusätzlich wurden Zellzyklus- und DNA-Replikationsfaktoren wie *MCM2/4* (Minichromosome Maintenance Complex Component 2/4) und *CDC20* (Cell Division Cycle 20) reguliert. Für die KEGG-Analyse lagen ausreichend signifikant regulierte

Gene vor, die für die Terpenoid Backbone Biosynthese eine Aktivierung in den Zellen anzeigt (Abbildung A 15).

Nach 24h Behandlung mit 4-Methyl-Imidazol wurden lediglich drei Gene signifikant reguliert – zwei hoch- und eines herunterreguliert. Die GO-Analyse (biologische Prozesse) weist auf eine Beteiligung von primärem Alkoholmetabolismus, Insektizidabbau sowie reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)-assoziierten Stoffwechselwegen hin, sowie p53 -Signalprozesse (Abb. 39). Über Molekulare Funktionen waren Energiestoffwechsel sowie verschiedene Hydrolasen im Lipidstoffwechsel angezeigt (Abbildung A 13 rechts).

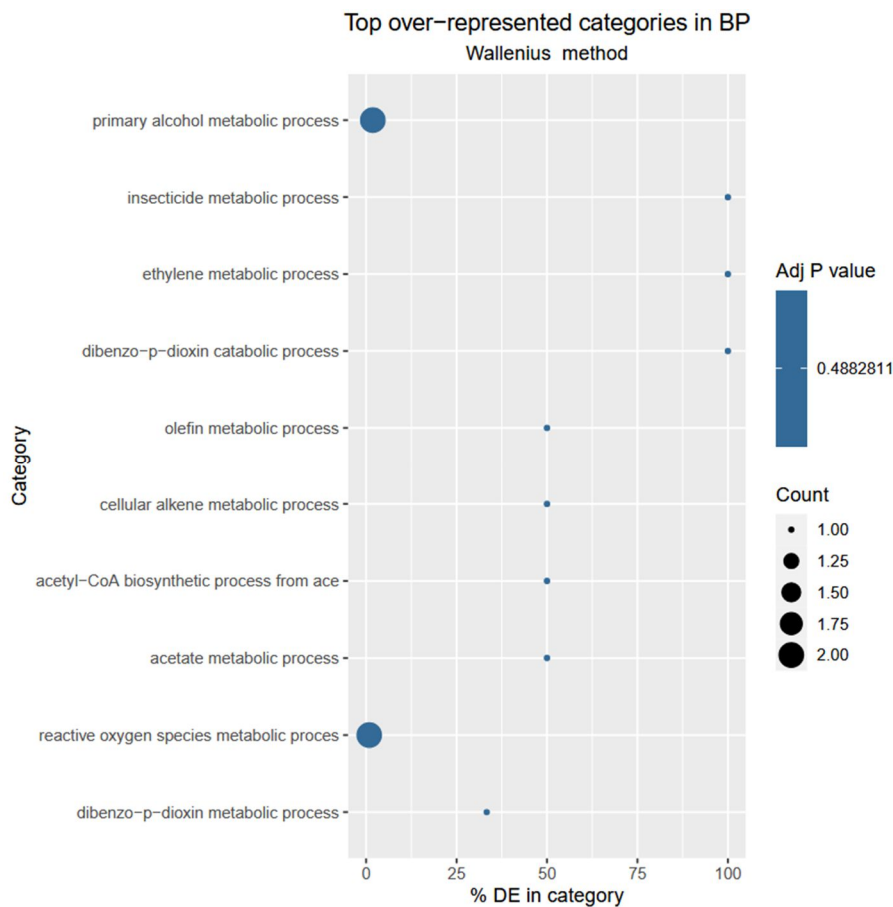
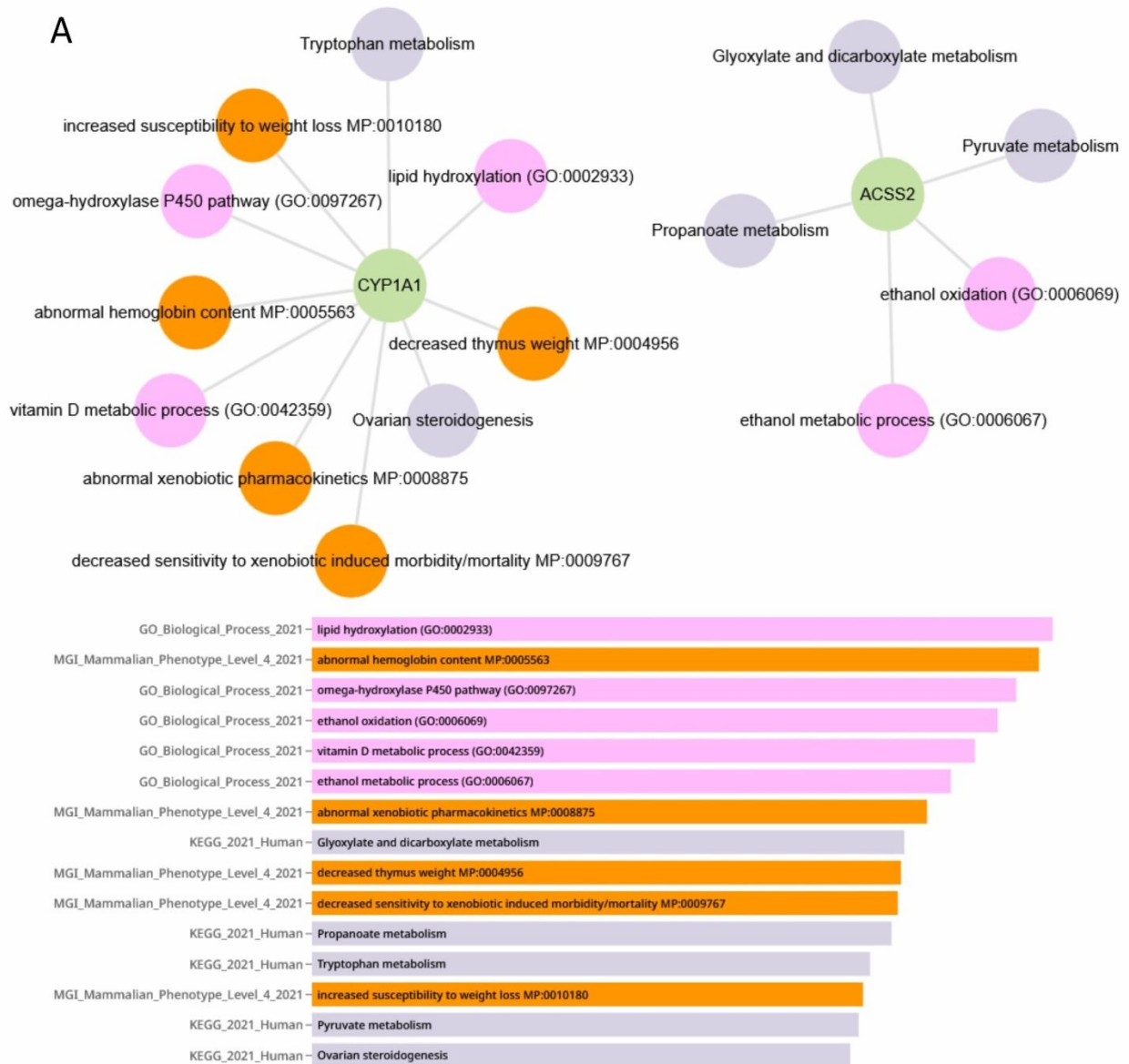


Abbildung 42: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 4-Methyl-Imidazol.

Hochreguliert ist *CYP1A1*, eines der zentralen Cytochrom P450 Enzyme, ist eine Monooxygenase, die verschiedene exogene und endogene Substrate hat. Sie wird primär über den Arylhydrocarbonrezeptor (AhR) reguliert und ist kritisch in Zellzyklusregulation und normaler Homöostase, weshalb sie ebenso zentral in einer Reihe von Krebs und krebsassoziierten Prozessen, wie auch Ferroptose ist (Androutsopoulos *et al.*, 2009; Mescher and Haarmann-Stemmann, 2018). Sowie *ACSS2* (Acetyl-Coenzyme A Synthetase,

Cytoplasmic), welches verschiedene Funktionen in Lipidmetabolismus, Stressantwort und Transkriptionsregulation erfüllt (Ling *et al.*, 2022). Das herunter regulierte Gen *THBS1* (Thrombospondin 1) ist in der Angiogenese und Tumorprogression involviert (Isenberg *et al.*, 2008). Zu sehen in Abbildung 40, sowie als Liste in Tabelle A 80. Aufgrund der geringen Anzahl signifikanter Gene sind diese Ergebnisse als vorläufig zu interpretieren. Dennoch zeigen die Prozesse Überschneidungen mit denen der Grundsubstanz Imidazol und über die regulierten Prozesse eine Verbindung zu potentieller kanzerogener Wirkung.



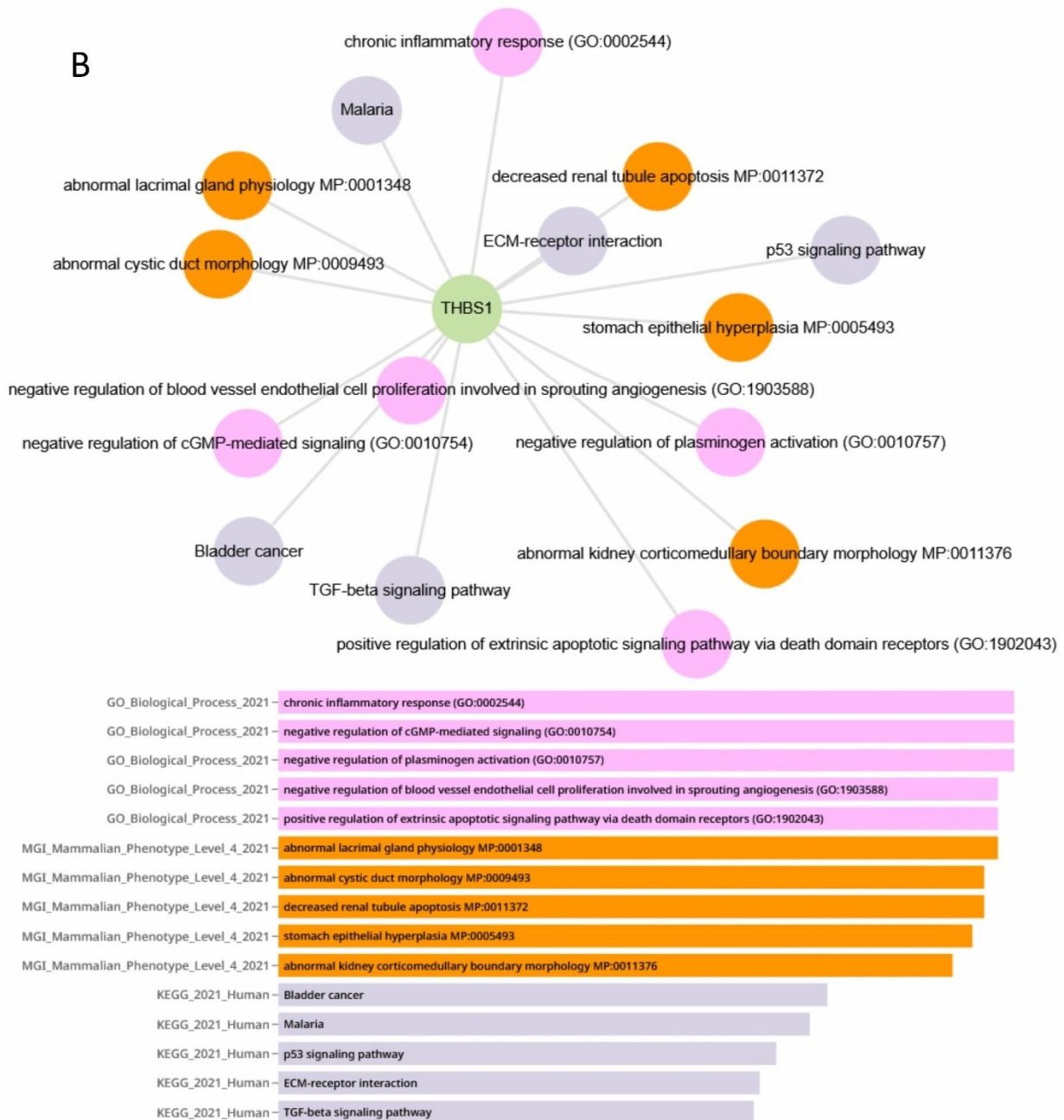


Abbildung 43: Enrichr KG Auswertung der 4-Methyl-Imidazol DEGs. A: Hochregulierte Gene, B: Herunterregulierte Gene. Gezeigt werden Netzwerke der regulierten Gene in Bezug zu Biologischen Prozessen (GO), KEGG Signalwegen oder Säugetierphänotypbegriffen stellen.

Für 2-Methyl-Imidazol wurden insgesamt 220 signifikant deregulierte Gene identifiziert, davon 143 hoch- und 77 herunterreguliert (Tabelle A 81). Die GO-Anreicherung (biologische Prozesse) zeigt eine starke Beteiligung von Sterol-, Cholesterin- und Steroidbiosynthese sowie allgemeinem Lipidmetabolismus, ähnlich wie bei der Grundsubstanz Imidazol, was erneut auf potentielle Störung in den späteren endokrinen Prozessen verweist. In der Kategorie molekulare Funktion wurden zudem Oxidoreduktasen, Spermidin- sowie Steroltransporter angereichert (Abb. 41, Abb. A 14).

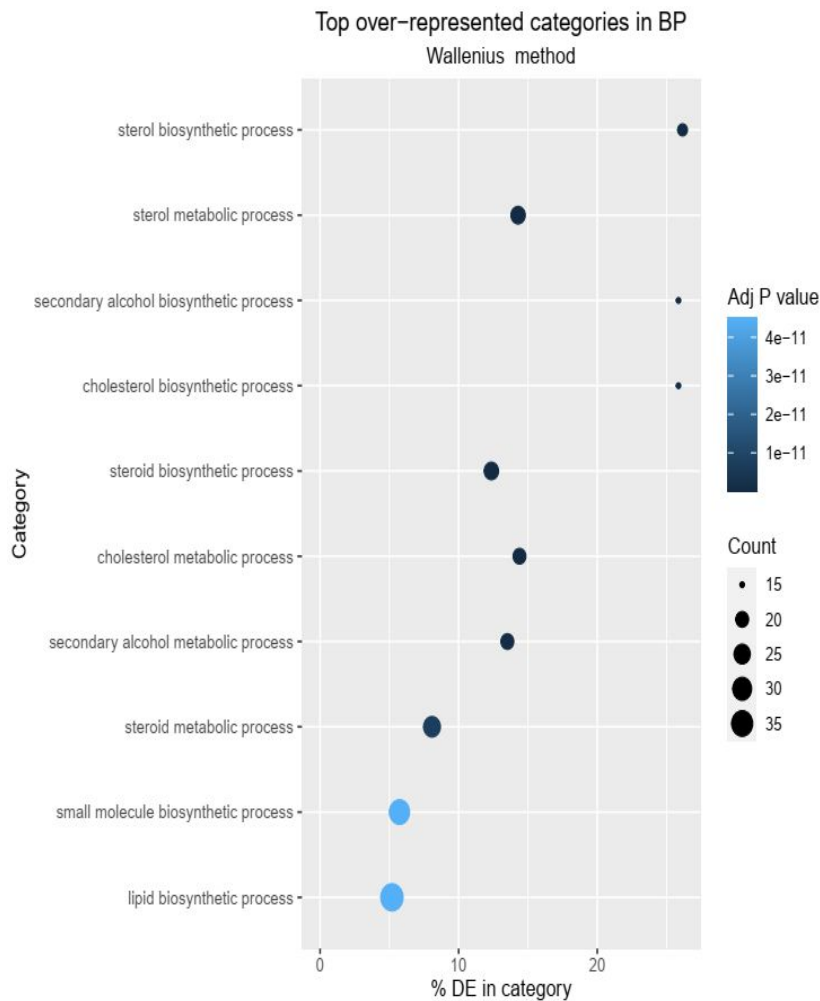
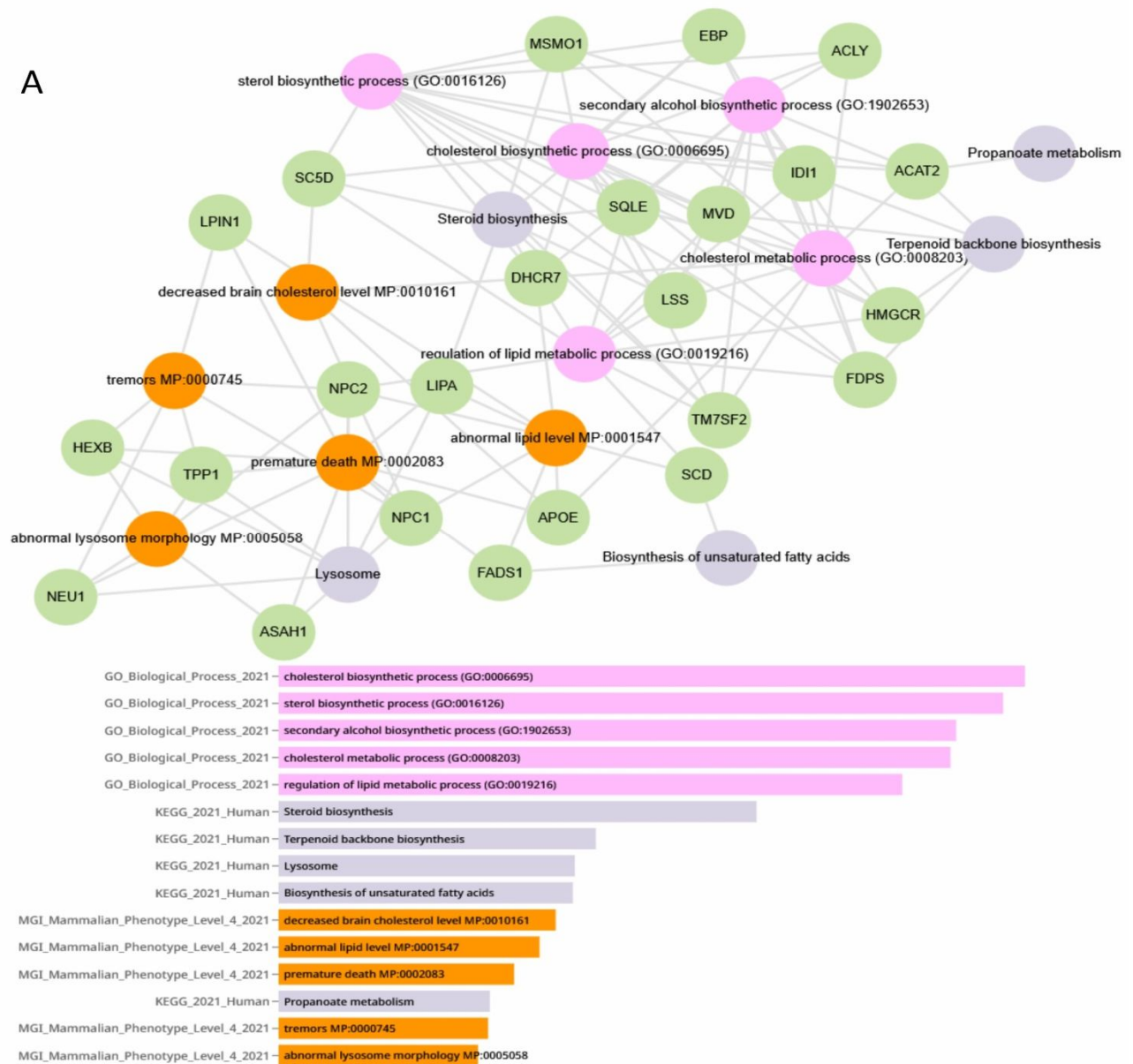


Abbildung 44: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 2-Methyl-Imidazol.

Für die aktivierten Prozesse (Abb. 42 A) dominieren erneut Cholesterin- und Sterolbiosynthese sowie Lipidstoffwechsel, über die bereits diskutierten zentralen Gene *MSMO1*, *HMGCR* und weiter wie *FDPS*, *TM7SF2*, *ACAT2*, *ACLY* und *NPC1* und 2. Ebenso reguliert sind *LIPA*, *NEUI* (Neuraminidase 1), *LPIN1* und *APOE*. *NEUI* ist mit lysosomalen Speicherkrankheiten und Nierenfibrosierung assoziiert (Cathey *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2023b; Itoh and Tsukimoto, 2023).

A



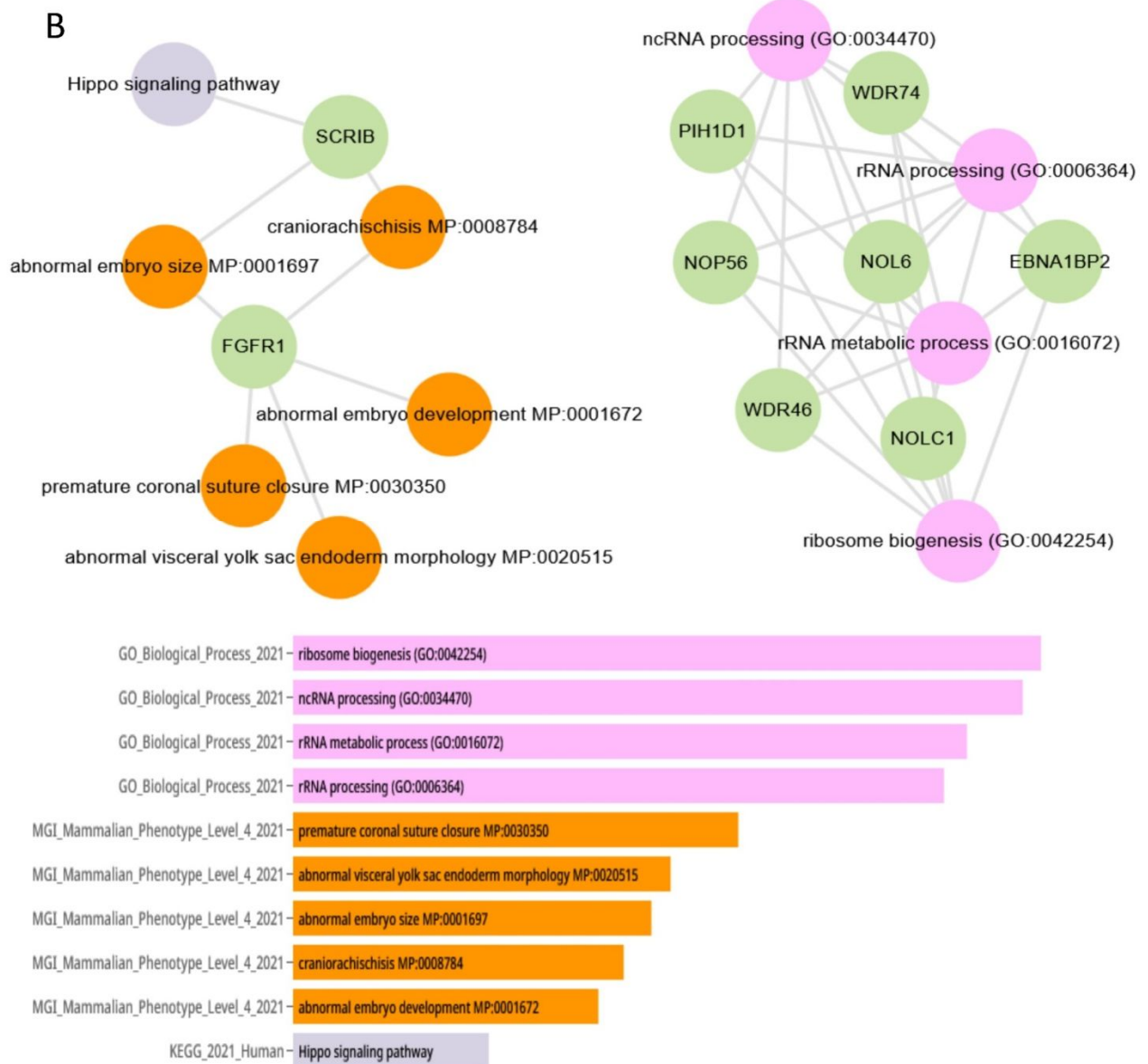


Abbildung 45: Enrichr KG Auswertung der 2-Methyl-Imidazol DEGs. A: Hochregulierte Gene, B: Herunterregulierte Gene. Gezeigt werden Netzwerke die regulierte Gene in Bezug zu Biologischen Prozessen (GO), KEGG Signalwegen oder Säugetierphänotypbegriffen stellen.

Eine differenzierte Analyse der differentiell exprimierten Gene die inhibiert sind, zeigt zwei distinkte, funktionell unabhängige Cluster. Der erste ist der ribosomalen Biogenese sowie RNA-Prozessierung und -Metabolismus zuzuordnen, mit Schlüsselgenen wie *NOLC1* (Nucleolar And Coiled-Body Phosphoprotein 1) und *WDR46/74* (WD Repeat Domain 46/74). Letztere stehen zusätzlich mit der Aktivierung des TGF- β -Signalwegs in Verbindung, der für Zelldifferenzierung und embryonale Entwicklung relevant ist. Das zweite Cluster betrifft den Hippo-Signalweg, der eine zentrale Rolle in Embryogenese und Organentwicklung spielt, was auch hier den Verweis auf reprotoxische Bedenken ermöglicht. Hier sind unter anderem

SCRIB (Scribble Planar Cell Polarity Protein) und FGFR1 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1) reguliert, wobei über Enrichr eine Assoziation zu verschiedenen embryonalen Phänotypen besteht (Liu *et al.*, 2018; Fu *et al.*, 2022).

Neben der Aktivierung der Terpenoid-Backbone-Biosynthese zeigt die KEGG-Analyse auch eine deutliche Regulation lysosomaler Prozesse, insbesondere in Bezug auf glycosidische Abbauenzyme wie *NEU1*, *LIPA* und *GM2A* (Ganglioside GM2 Activator). Zusätzlich ist der intrazelluläre Vesikeltransport und die Synthese lysosomaler Enzyme über *AP1M2* (AP-1/AP1M2: Adaptor-Protein-Komplex 1, μ -Subunit) reguliert (Abbildung A 16 und 17).

1-Methyl-Imidazol zeigt ein deutlich abweichendes Regulationsprofil im Vergleich zu den zuvor untersuchten Substanzen, durch ECHA wird es als Haut- und Augenreizend geführt. Insgesamt wurden 65 signifikant deregulierte Gene identifiziert, davon 16 hoch- und 49 herunter reguliert, insgesamt überwiegt die Hemmung (Tabelle A 82). Die GO-Enrichment-Analyse (biologische Prozesse) identifiziert vorrangig Prozesse wie Wundheilung, die zelluläre Antwort auf Glukosemangel sowie rRNA-Prozessierung. Molekulare Funktionen zeigen RNA-bindung und weitere Stoffwechselprozesse an (Abb. 43, Abb. A13). Lipid- oder Steroidstoffwechsel sind im Gegensatz zu früheren Substanzen nicht angereichert.

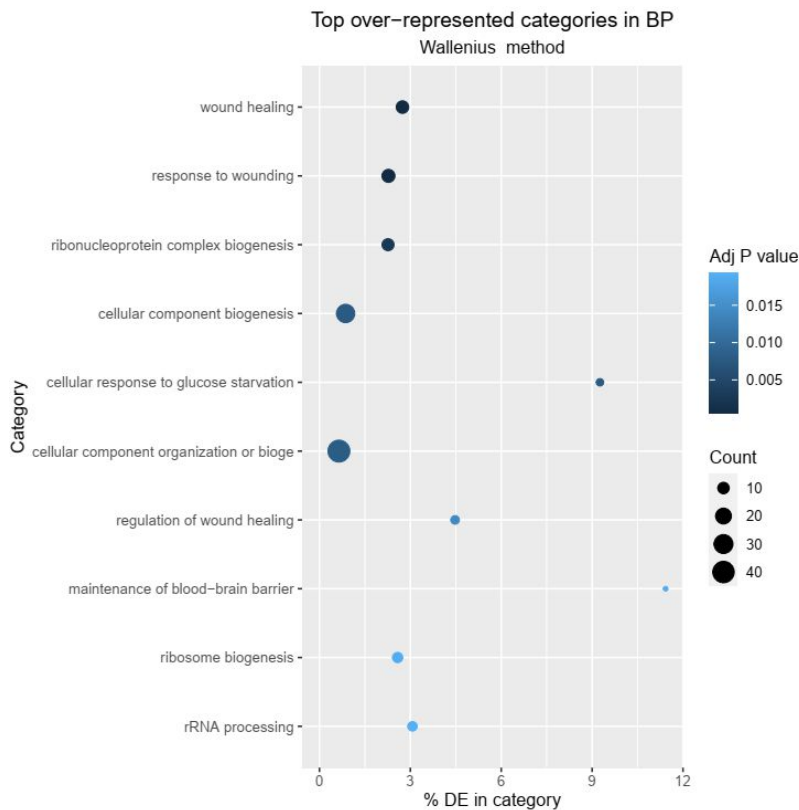
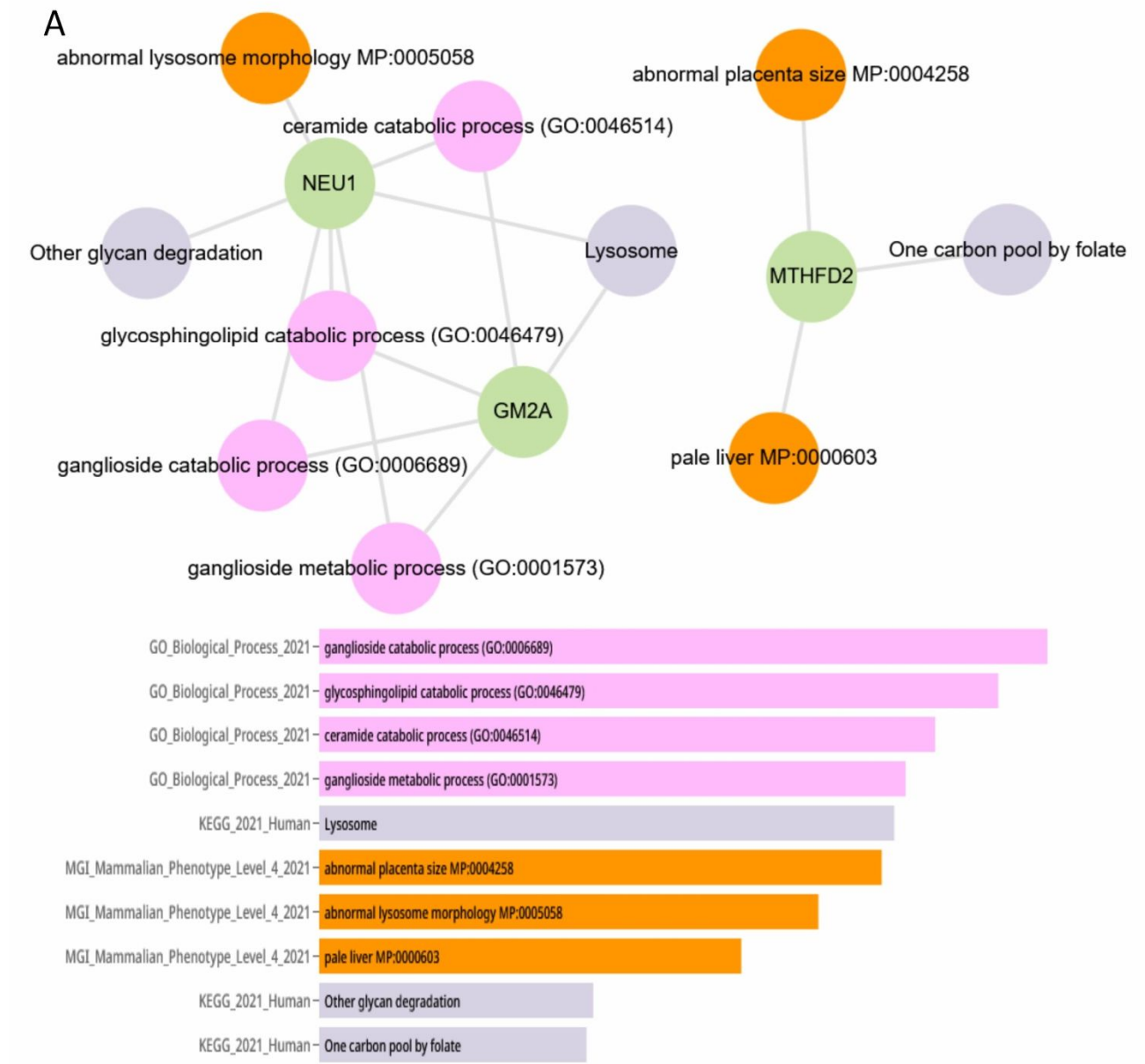


Abbildung 46: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 1-Methyl-Imidazol.

Unter den hoch regulierten Genen sind *NEU1* und *GM2A*, die an katabolen Prozessen von Glycosphingolipiden und Gangliosiden beteiligt sind. Diese werden nur über Enrichr dem KEGG-Signalweg „Lysosom“ zugeordnet (Abb. 44 A). Aufgrund der geringen Anzahl signifikanter Gene war eine umfassende KEGG-Signalweganalyse nicht möglich.

Die deutliche Hemmung bezieht sich vor allem auf Prozesse der RNA-Prozessierung und Translationskontrolle, wie auch schon zuvor beobachtet für andere Imidazolverbindungen (Abb.44 B) Zusätzlich ist die Regulation der Wundheilung über *THBS1* und *CLDN1* (Claudin 1) signifikant. *CLDN1* kodiert ein Tight-Junction-Protein, das eine Schlüsselrolle in der Zell-Zell-Adhäsion spielt. Eine Überexpression in Hepatozyten steht im Zusammenhang mit Tumorprogression und Metastasierung (Suh *et al.*, 2013). *CLDN1* steht im Zentrum eines funktionellen Clusters, das Gene umfasst, die an Zytoskelettregulation, Wundheilung und Tumorentwicklung beteiligt sind, darunter *ACTG1* (Actin Gamma 1), *TGFBR2* (Transforming Growth Factor Beta Receptor 2) und *ACTB* (Actin Beta). Ebenfalls angezeigt ist die Beeinflussung des embryonalen Wachstums.



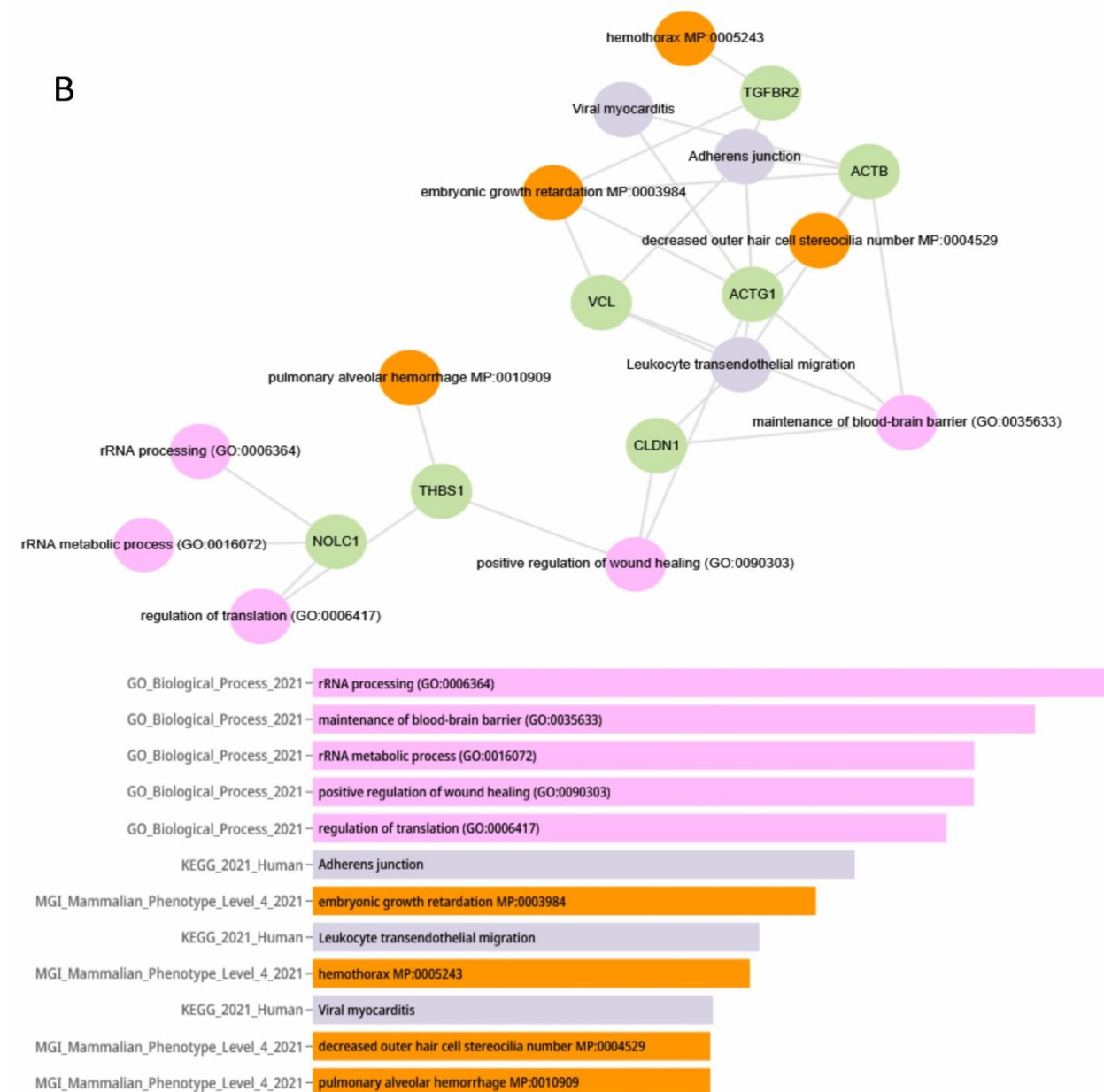


Abbildung 47: Enrichr KG Auswertung der 1-Methyl-Imidazol DEGs. A: Hochregulierte Gene; B: Herunterregulierte Gene. Gezeigt werden Netzwerke die regulierte Gene in Bezug zu Biologischen Prozessen (GO), KEGG Signalwegen oder Säugetierphänotypbegriffen stellen.

Für 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol, durch ECHA als karzinogen und reprotoxisch geführt, sowie wahrscheinlich endokrin disruptiv. Es wurden insgesamt 225 DEGs identifiziert, davon 165 hoch – und 60 herunterreguliert (Tabelle A 83). Die Analyse angereicherter biologischer Prozesse zeigt eine signifikante Anreicherung von Steroid-, Lipid- und Sterolstoffwechselwegen. In der Kategorie „molekulare Funktionen“ sind insbesondere Oxidoreduktaseaktivität sowie Cholesterin- und Sterolbindung betroffen (Abb. 45, Abb. A 18).

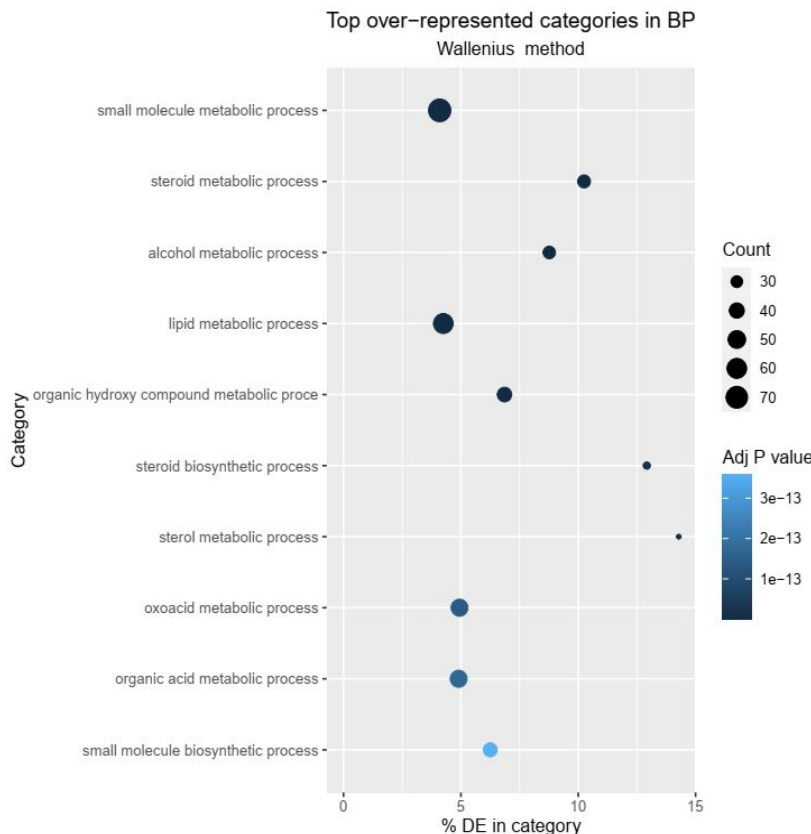
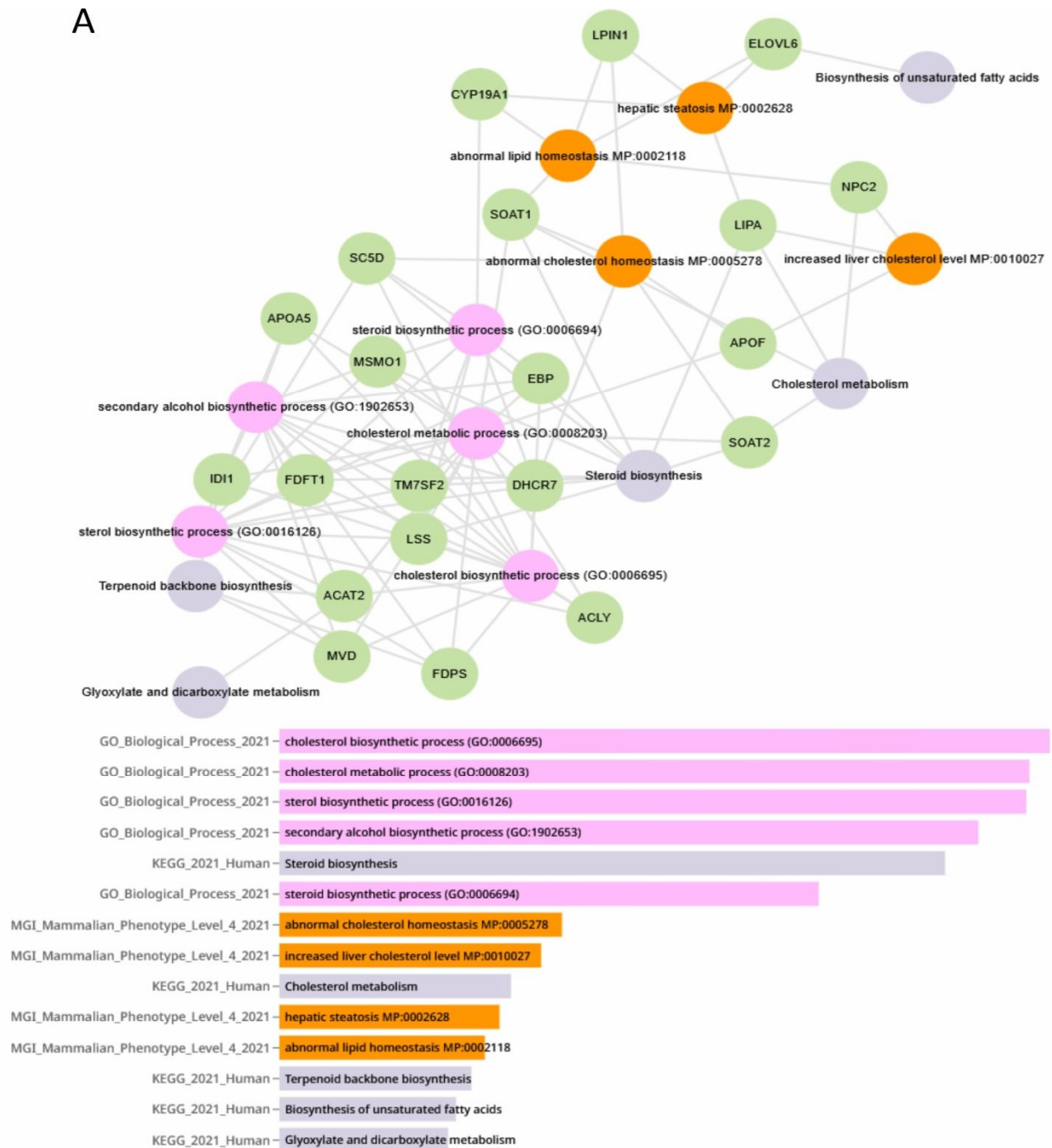


Abbildung 48: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol.

Hochreguliert sind zentrale Gene des Cholesterin-, Sterol- und Steroidstoffwechsels, welche bereits diskutiert wurden. Dazugehören die zentralen Gene *MSMO1* und *DHCR7* wie auch *TM7SF2*, *IDII*, *NPC2*, *LIPA*, *LPIN1*, *ACLY*, *ACAT2* sowie *APOA5*. Über EnrichrKG in ABBX B auch aufgeführt werden *CYP19A1* (Aromatase), relevant in Lipid und Östrogenbiosynthese und *APOF* (Apolipoprotein F), welches regulatorisch im Cholesterintransport und Tumorentstehung aktiv ist (Shi *et al.*, 2023). Auch *SOAT1* (Sterol O-Acyltransferase 1), welches die Bildung von Cholesterolester katalysiert und an Lipoproteinbildung beteiligt ist und *ELOVL6* (Fatty Acid Elongase 6) sind angezeigt (Salamone *et al.*, 2023). Die Fettsäureelongase 6 katalysiert die erste und geschwindigkeitsbestimmende Reaktion der Fettsäurenkettenverlängerung. Sie ist als Marker für Parkinson postuliert und Epilepsie diskutiert, sowie in metabolischen Erkrankungen wie Steatose und Diabetes mellitus angezeigt (Matsuzaka *et al.*, 2007; Matsuzaka and Shimano, 2009; Nie *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2024; Guo *et al.*, 2025). Die Säugetierphänotyp-Datenbank verweist auf assoziierte Phänotypen der gestörten Lipidhomöostase, erhöhte Lebercholesterinwerte und Lebersteatose (Abb. 46 A).

Die gehemmten Gene zeigen erneut Ähnlichkeiten zur Grundsubstanz und weiteren Imidazolverbindungen, aufgeteilt in zwei funktionelle Subcluster (Abb. 46 B). Das erste Cluster umfasst RNA-Prozessierung und ribosomale Biogenese, vermittelt u. a. durch *WDR43*, *WDR46* und *NOLCI*. Für das zweite Cluster sind Onkogene Signalwege und der zentrale Kohlenstoffmetabolismus in Krebs angezeigt. Hier sind unter anderem *ERBB2* (Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2 auch HER2), *MYC* (Proto-Oncogene C-Myc), *FGFR1* und *RECQL4* (ATP-abhängige DNA Helikase 4) reguliert. *ERBB2* ist vor allem in aggressiven Brustkrebsformen überexprimiert, wobei die Depletion häufig zu Arzneimittelresistenz führt. *MYC* gilt als Masterregulator in der Neoplasie vieler Krebsarten, es hat außerdem Funktion in der Tumorentwicklung und Immunsuppression. Die Depletion von *MYC* ist mit Proliferationsarrest assoziiert (Révillion *et al.*, 1998; Dhanasekaran *et al.*, 2022; Yoon and Oh, 2024).

A



B

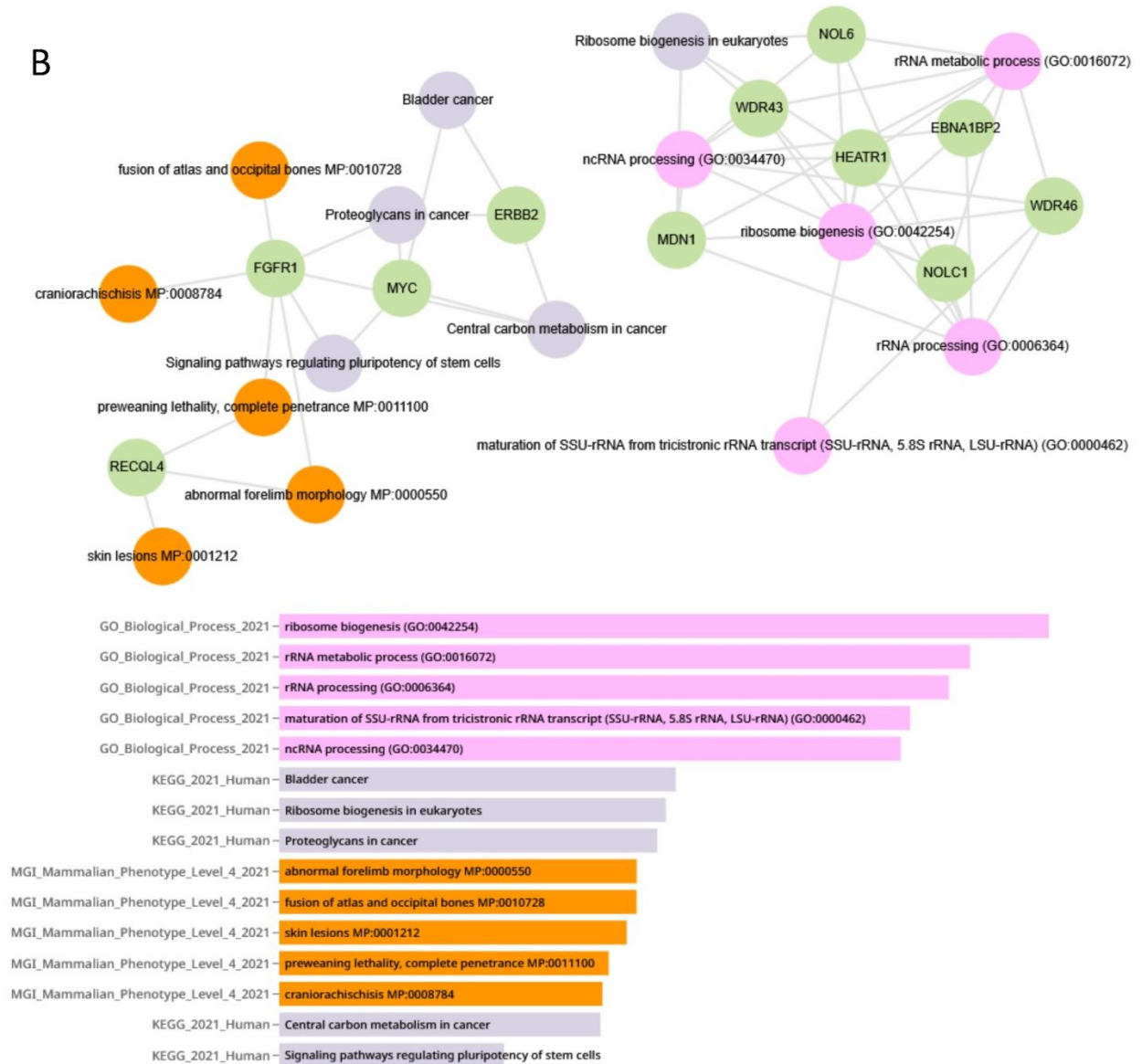


Abbildung 49: Enrichr KG Auswertung der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol DEGs. A: Hochregulierte Gene; B: Herunterregulierte Gene. Gezeigt werden Netzwerke die regulierte Gene in Bezug zu Biologischen Prozessen (GO), KEGG Signalwegen oder Säugetierphänotypbegriffen stellen.

Neben der Aktivierung Terpenoid-Backbone-Biosynthese wird durch die KEGG-Signalweganalyse auch eine Hochregulation von Komponenten am Xenobiotika-Metabolismus über Cytochrom-P450-Enzyme (CYP1A1) bestätigt (Abbildung A 19 und 20).

Die Imidazolverbindungen zeigen substanzspezifische, teils stark überlappende Effekte auf Lipid-, Sterol-, Steroid- und Cholesterinmetabolismus in zentralen Elementen dieser Signalwege, was in Abbildung 47 dargestellt ist. Die Aktivierung der Terpenoid-Backbone-Biosynthese, welche den angezeigten Stoffwechselwegen von Sterol-, Cholesterin- und Steroidbiosynthese vorgeschaltet ist, sowie Lysosom betreffende Prozesse ist substanzübergreifend mit der Ausnahme von 1-methyl-Imidazol zu beobachten. Vor allem

Imidazol, 2-Ethyl-4-methyl-Imidazol und 2-Methyl-Imidazol haben starke Ähnlichkeiten in Regulationswegen, die insgesamt zu nachfolgenden endokrinen Prozessen und deren Regulation in Bezug stehen können. Insgesamt ist in den hochregulierten Prozessen deutlich die Wirkung auf Metabolismuswege zu sehen, wie sie auch zu dem beobachteten, in den HepG2-Zellen auch protektiven, Phänotyp passen (folgt in 3.3.2).

Zur gewählten Dosis und Expositionsdauer ist noch keine Überforderung der Zellkapazität zur Entgiftung und Anpassung erreicht, karzinogene Wirkungen sind noch nicht in den überexprimierten Prozessen zu beobachten. Die Stressreaktionen wie Autophagie und Mitophagie sind angezeigt. In der Schnittmenge aus 1-Methyl-Imidazol, 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol und 2-Methyl-Imidazol und Imidazol selbst, sind unter anderem Cholesterolverstoffwechsel, Lysosomalektivität wie auch Autophagie reguliert. Unter anderem durch die Gene *TP53INP1*, *NEU1* und *NPC2*, während die letzteren bereits diskutiert wurden und in Dysregulation mit Pathologien assoziiert sind, ist *TP53INP1* ebenfalls zu beleuchten. Das Tumor Protein p53-Inducible Nuclear Protein 1 ist ein Stressantwortgen, dass über p53 reguliert ist und positiv Autophagie und Zelltod reguliert (Saadi *et al.*, 2015). Ebenso ist das im Venndiagramm zentrale, in allen Imidazolverbindungen regulierte, *ACSS2* genauer zu betrachten. Wie für 4-Methyl-Imidazol kurz beschrieben, hat die Acetyl-Coenzym A Synthetase 2 primär Aufgaben in Lipidmetabolismus und der Acetylierung von Histonen und Transkriptionsfaktoren, jedoch auch in der Stressantwort. In der Hirntumorgenese ist *ACSS2* ein ausschlaggebender Faktor in Autophagie auslösenden und regulierenden Prozessen, die die Tumorentstehung fördern (Li *et al.*, 2017). Dieser Prozess findet auch in weiteren Geweben statt über die Phosphorylierung von *ACSS2* durch AMPK und die Translokation in den Zellkern. Dort werden Autophagie auslösende und regulierende Aktivität durch die Synthetase bewirkt, welches zumeist mit Reduktion von autophagischen Prozessen verbunden ist. Dies gilt jedoch nicht, wenn lysosomalen Vorgänge und die Autophagiemaschinerie an sich nicht gestört sind. Spezifisch in Karzinomen der Leber ist die *ACSS2* Aktivität Teil der Tumorsubtypeneinstufung in der Tumorentstehung und Progression. Kürzlich wurde durch Jung *et al.* gezeigt, dass *ACSS2* auch tumorsuppressive Rollen einnimmt, da es vor allem in niedrigmalignen Tumoren erhöht ist, während in den aggressiveren und hochmalignen Tumoren *ACSS2* eher supprimiert wird, jedoch sind die Wirkungsmechanismen weiter zu entschlüsseln (Li *et al.*, 2017; Ling *et al.*, 2022; Jung *et al.*, 2024).

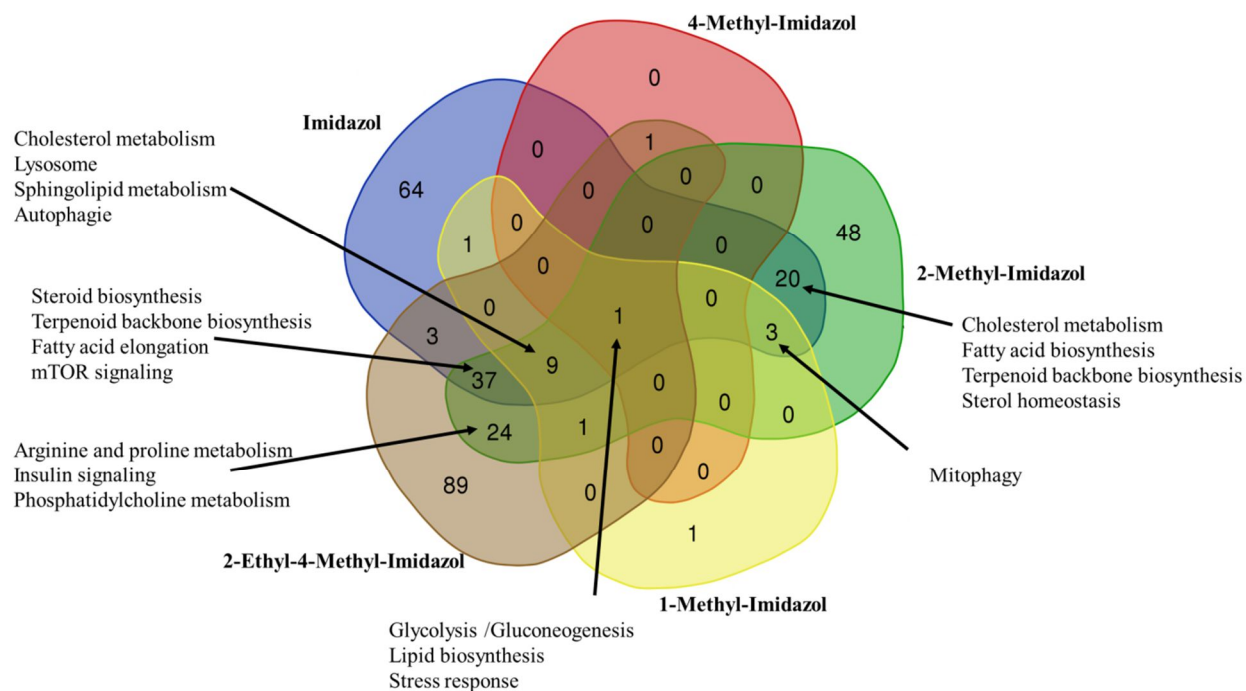


Abbildung 50:Übersicht der signifikant hochregulierten Gene der getesteten Imidazole in HepG2 Zellen. Markiert sind zentrale Schnittmengen und deren Funktionalitäten.

Zu den reproduktionstoxischen Aspekten ist relevante Regulation primär in den herunterregulierten Prozessen wie sind in Abbildung 48 dargestellt sind zu sehen. Für 1-Methyl-Imidazol, jedoch primär für 2-methyl-Imidazol, welches durch ECHA als reprotoxisch eingestuft wird, sind in der GO-Analyse Aspekte der Dysregulation der Embryonalentwicklung angezeigt. Über die Säugetierphänotypbegriffe konnten Effekte auf die embryonale Entwicklung auch für die Grundsubstanz Imidazol gezeigt werden, was für das Testsystem einer Leberzelllinie mehr als die erwartete Reaktion war. Das in allen Imidazolverbindungen herunterregulierte Gen *THBS1*, welches für 4-Methyl-Imidazol im spezielle zuvor aufgegriffen wurde, soll hier näher besprochen werden. Thrombospondin-1 ist in Angiogenese und Tumorprogression sowie Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion involviert. Die Regulation dieses Gen ist in Bezug auf die bestätigte oder vermutete Karzinogenität der Imidazole interessant, da die Expression von *THBS1* positiv für Tumorsuppression reguliert, jedoch ist die negative Regulation bzw. Suppression des Gens mit schlechterem Verlauf und Tumorentstehung sowie –progression in Darm- und Brustkrebs assoziiert (Isenberg *et al.*, 2008; Guerrero *et al.*, 2008; Rouanne *et al.*, 2016; Isenberg and Roberts, 2020). In der Schnittmenge aus 2-Methyl-Imidazol, 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol sowie Imidazol sind unter den herunter regulierten Genen beispielsweise auch *TRAP1*. Das TNF Receptor-Associated Protein 1, welches überexprimiert Arzneimittelresistenz vermittelt und bei Suppression

mit den schlechtesten Verläufen bei Nieren- und Blasenkrebs in Bezug steht (Matassa *et al.*, 2018). Auch *NOLCI* ist hier reguliert, welches in ribosomaler Biogenese involviert ist und ebenfalls dual als Tumorsuppressor oder Onkogen gewebeabhängig fungiert. In Leberkarzinomen ist die Inhibition von *NOLCI* mit der Tumorinitiation und Progression assoziiert (Zhai *et al.*, 2023). Ähnlich ist dies für *SCRIB* (Scribble Planar Cell Polarity Protein), welches in der Leber an sich tumorsuppressiv wirkt, hier jedoch ebenfalls herunter reguliert ist (Kapil *et al.*, 2017). Zusammen mit stressrelevanter und Tumorinitiation/-progression betreffender Regulation in den hochregulierten Genen, sind auch mit diesen Genen auch Zeichen in Richtung bestätigter oder vermuteter karzinogener Wirkung der Imidazolverbindungen zu erkennen. Die sich überlappenden gemeinsamen Aspekte zu DNA Replikation, Transkription – sowie Translationsregulation, Zellzyklus und Chromatinorganisation sind bei Störungen ebenfalls in dazu relevanten Regulationsprozessen involviert.

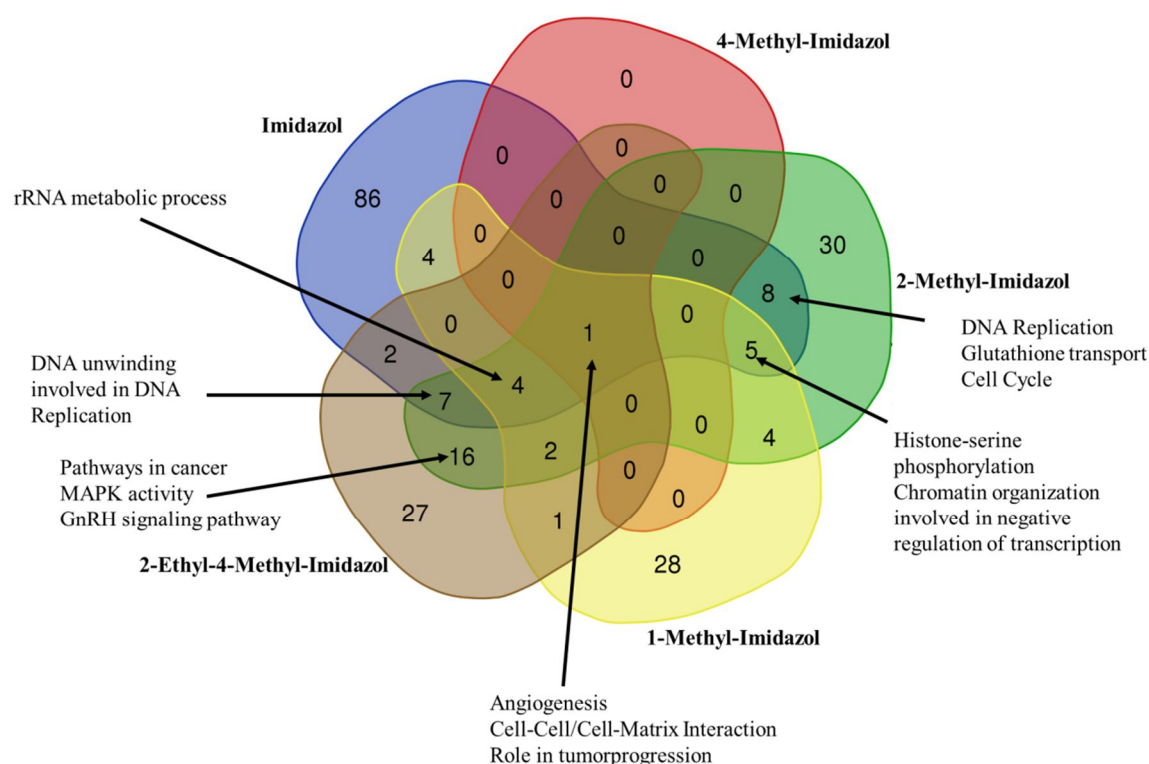


Abbildung 51: Übersicht der signifikant herunterregulierten Gene der getesteten Imidazole in HepG2 Zellen. Markiert sind zentrale Schnittmengen und deren Funktionalitäten.

3.3.2 Imidazole lösen einen autophagischen Phänotyp in HepG2-Zellen aus

3.3.2.1 Phänotyp Quantifizierung

Angesichts der angezeigten regulatorischen Effekte auf Lipidhomöostase und Regulation von Lysosom-regulierenden Prozessen, die auf ein mögliches autophagisches Potenzial hindeuten, wurden die AHM-Daten erneut analysiert. Dabei zeigte sich ein ausgeprägter zellmorphologischer Phänotyp. Wie in 2.3 erläutert wurde dieser semiquantitativ anhand je $\frac{1}{4}$ des Gesamtbilds aller Aufnahmen eines Versuchs ausgewertet. Im Fokus standen Vakuolisierung und das Auftreten fleckiger Zellen, welche analog zur Literatur mit LC3-Punkt-Aggregationen und autophagischen Prozessen assoziiert oder Apoptose assoziiert sein können und als Phänotyp gezählt wurden (Zhang *et al.*, 2010; De La Calle *et al.*, 2011; Klionsky *et al.*, 2021a). Eine automatisierte Auswertung war nicht möglich, daher erfolgte die Quantifizierung manuell und exemplarisch für repräsentative Aufnahmen einer, für alle Verbindungen gleichen, Dosisspanne. Ergänzende Bildtafeln weiterer Versuche sind im Anhang dokumentiert.

Imidazol

Wie in den repräsentativen Aufnahmen (Abb. 50) sowie der semiquantitativen Phänotyp Bewertung (Abb. 49) ersichtlich, zeigen HepG2-Zellen unter Kontrollbedingungen ein typisches, inselartiges Wachstumsverhalten mit vereinzelter Vakuolisierung, die gelegentlich zu leichten Deformationen der Zellkerne im Hoechst-Kanal führt. Eine geringe Vakuolenbildung gilt dabei als zelltypspezifisches Grundmerkmal ohne pathologischen Stress.

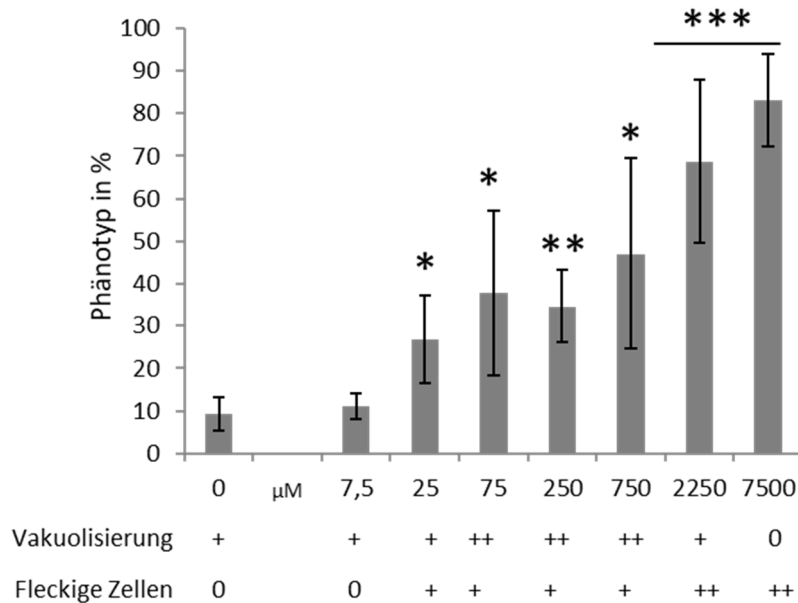


Abbildung 52: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit Imidazol. HepG2-Zellen wurden 48h mit den angegebenen Konzentrationen Imidazol behandelt und mittels automatisierte Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie Aufnahmen gemacht. Zur Quantifizierung des Phänotyps wurde je ¼ jeder Aufnahme für Vakuolisierung und „Fleckige Zellen“ ausgezählt und diese als Phänotyp bezeichnet, gegen die Gesamtzahl der Zellen im Ausschnitt. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines repräsentativen Versuchs aus 4 technischen Replikaten/wells je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test bezogen auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Mit zunehmender Imidazolkonzentration verändert sich das Zellverhalten: Bereits bei 25 µM ist der LOAEL des Phänotyps erreicht und die Zellinseln sind kompakter, es treten mehr Vakuolen auf und die Zelloberflächen zeigen im Durchlichtkanal eine beginnende Strukturveränderung (kräuselige Oberfläche). Bei weiter steigender Konzentration nimmt die Vakuolisierung deutlich zu, was als Hinweis auf protektive Autophagie interpretiert werden kann.

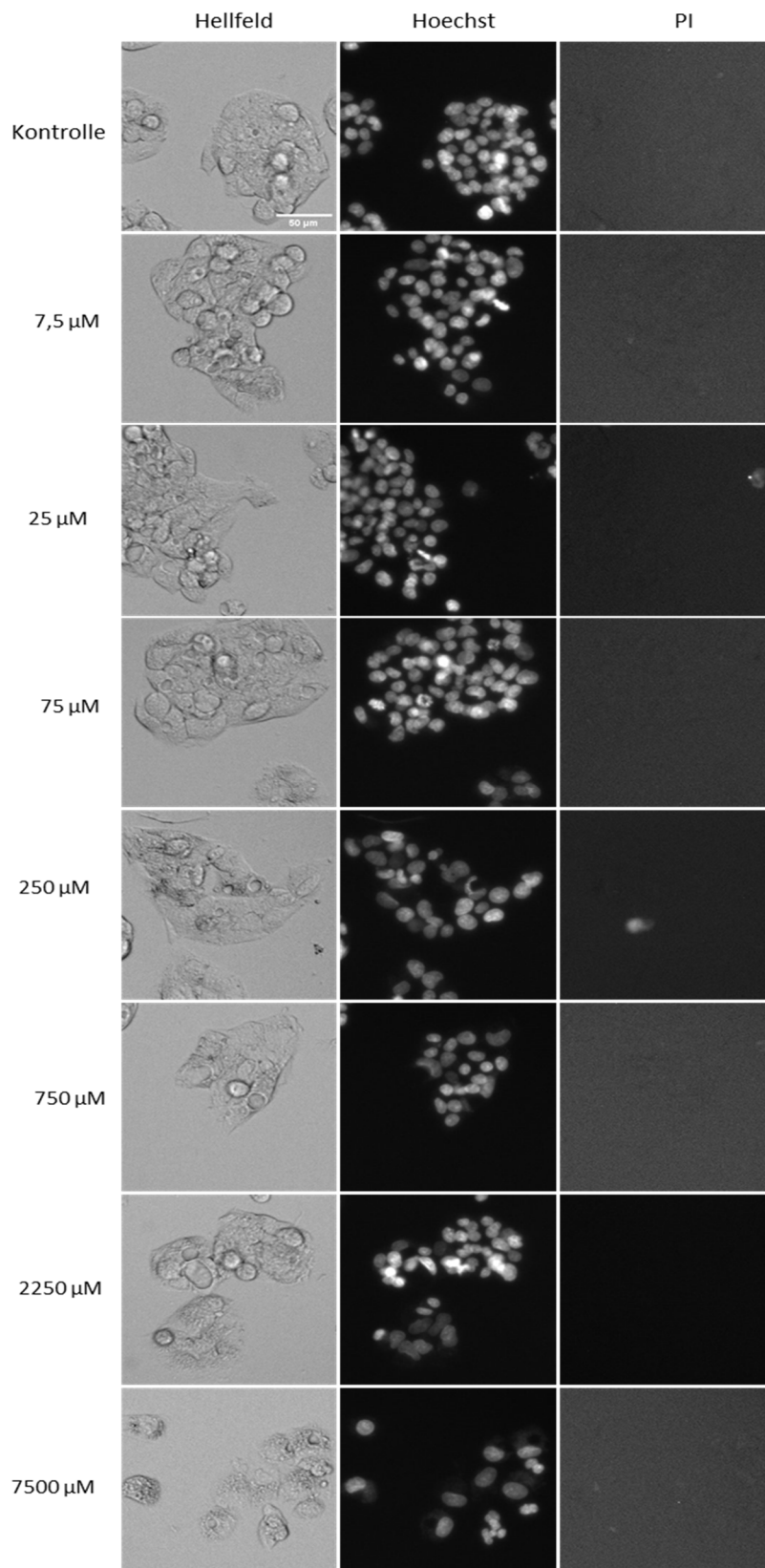


Abbildung 53: Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Ab etwa 2250 μM kehrt sich dieses Muster um: Die Vakuolenbildung nimmt ab, das inselartige Zellwachstum bricht zusammen, und die Zellen liegen vereinzelt mit ausgeprägtem fleckigem Phänotyp vor – jedoch ohne ausgeprägte Anzeichen von Zelltod, wie durch AHM-Analyse und PI-Färbung bestätigt (Abb. 51). Erst bei sehr hohen Konzentrationen ab ca. 2 mM treten zusätzlich zum autophagischen Phänotyp auch Zelltod auf (Abbildung A 21), was auf einen Übergang von protektiver zu zelltodassoziiierter Autophagie hindeutet.

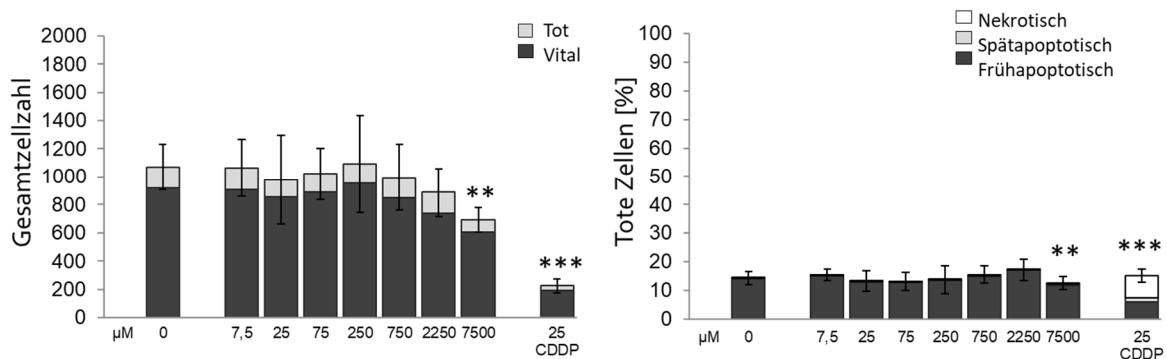


Abbildung 54: Einfluss von Imidazol auf Zellzahl und Zelltod. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von HepG2-Zellen mit Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines Versuchs aus vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4-Methy-Imidazol

Anhand der repräsentativen Aufnahmen (Abb. 53) und der semiquantitativen Phänotyp Bewertung (Abb. 52) zeigt sich, dass HepG2-Zellen unter Exposition mit 4-Methyl-Imidazol zunächst ein typisches inselartiges Wachstumsverhalten mit vereinzelter Vakuolisierung aufweisen, wobei gelegentlich leichte Deformationen der Zellkerne im Hoechst-Kanal sichtbar sind. Bereits zu 7,5 μM (LOAEL Phänotyp) treten stärkere Vakuolisierung und erste Oberflächenveränderungen auf, die dem fleckigen Phänotyp zugeordnet werden.

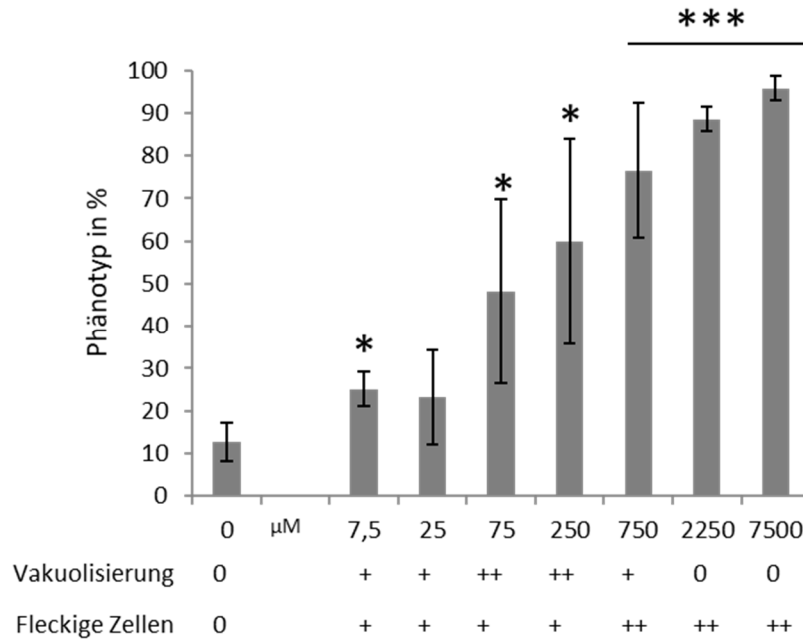


Abbildung 55: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 4-Methyl-Imidazol. HepG2-Zellen wurden 48h mit den angegebenen Konzentrationen 4-methyl-Imidazol behandelt und mittels automatisierte Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie Aufnahmen gemacht. Zur Quantifizierung des Phänotyps wurde je ¼ jeder Aufnahme für Vakuolisierung und „Fleckige Zellen“ gezählt und diese als Phänotyp bezeichnet, gegen die Gesamtzahl der Zellen im Ausschnitt. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines repräsentativen Versuchs aus 4 technischen Replikaten/wells je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test bezogen auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Ab 25 µM wird das inselartige Wachstum gestört, die Zellaggregate erscheinen kleiner, und bei 75–250 µM ist eine deutliche Zunahme der Vakuolenbildung zu beobachten, bevor diese einbricht.

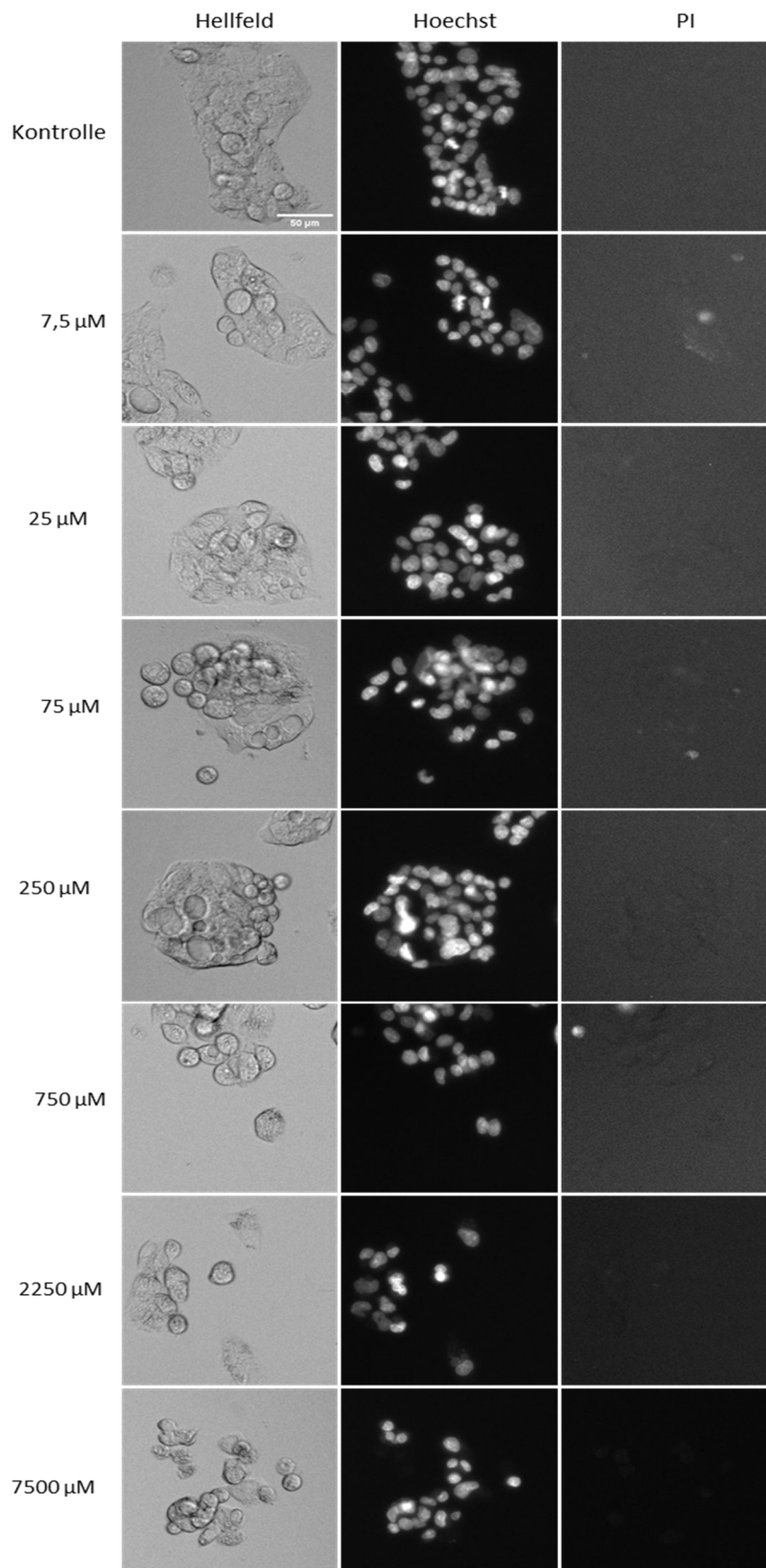


Abbildung 56: Dosisabhängige Effekte der 4-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Mit steigender Konzentration ($\geq 750 \mu\text{M}$) geht die Vakuolisierung zurück, während der „fleckige“ Phänotyp dominieren. Die Zellen liegen zunehmend einzeln oder in kleinen Gruppen vor. Ab $250 \mu\text{M}$ beginnt ein Anstieg des frühapoptotischen Zelltods, der ab $750 \mu\text{M}$ signifikant ist (Abb. 54). Mit dem Kippen von Vakuolisierung zum fleckigen Phänotyp beginnt auch ein autophagie-assoziiierter Zelltod. Der moderate Gesamtanstieg von etwa 10 % Zelltod gegenüber der Kontrolle legt nahe, dass zusätzlich wachstumshemmende Effekte, z. B. durch Zellzyklusarrest, zur Zellzahlreduktion beitragen. Die Referenzbildtafeln weiterer Experimente sind in Abbildung A 22 zu finden.

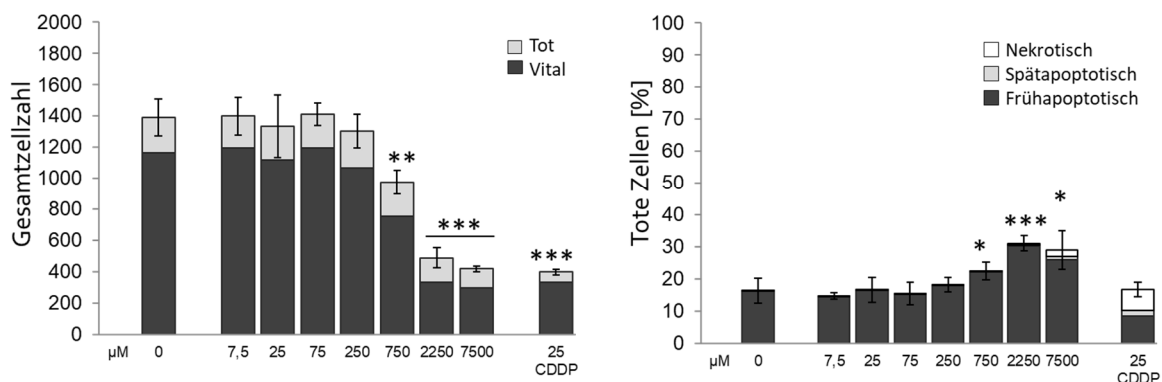


Abbildung 57: Einfluss von 4-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von HepG2-Zellen mit 4-Methyl-Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines Versuchs aus vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

2-Methyl-Imidazol

Wie in der Semiquantifizierung (Abb. 55) zu sehen, treten bereits ab der Behandlung mit $7,5 \mu\text{M}$ 2-Methyl-Imidazol erste Oberflächenveränderungen und Vakuolisierung auf, die dem fleckigen Phänotyp zugeordnet werden. Unter Kontrollbedingungen zeigen HepG2-Zellen ein typisches inselartiges Wachstumsverhalten, weitere dosisabhängige Veränderungen sind den repräsentativen Bildern zu entnehmen (Abb. 56).

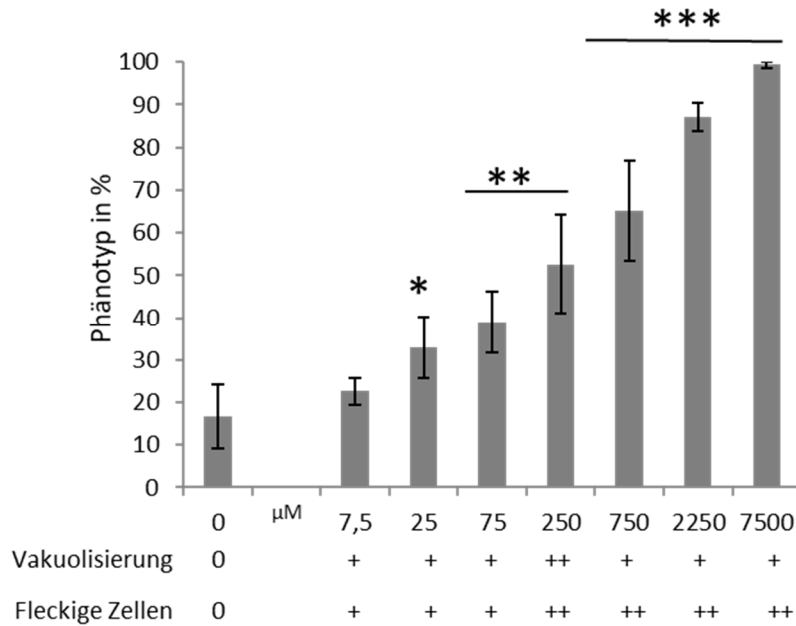


Abbildung 58: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 2-Methyl-Imidazol. HepG2-Zellen wurden 48h mit den angegebenen Konzentrationen 2-Methyl-Imidazol behandelt und mittels automatisierte Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie Aufnahmen gemacht. Zur Quantifizierung des Phänotyps wurde je $\frac{1}{4}$ jeder Aufnahme für Vakuolisierung und „Fleckige Zellen“ ausgezählt und diese als Phänotyp bezeichnet, gegen die Gesamtzahl der Zellen im Ausschnitt. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines repräsentativen Versuchs aus 4 technischen Replikaten/wells je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test bezogen auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Ab 25 μM (LOAEL Phänotyp) verändert sich das Wachstumsmuster hin zu kleineren Zellinseln mit deutlich stärkerer Vakuolisierung, wobei die stärkste Vakuolisierung und der Übergang in den fleckigen Phänotyp bei 250 μM beobachtet werden sowohl in den Referenzbilder als auch in der Semiquantifizierung des Phänotyps (Abb. 55 und 56). Mit weiter steigender Konzentration nimmt die Vakuolenbildung ab, während der fleckige Phänotyp persistiert.

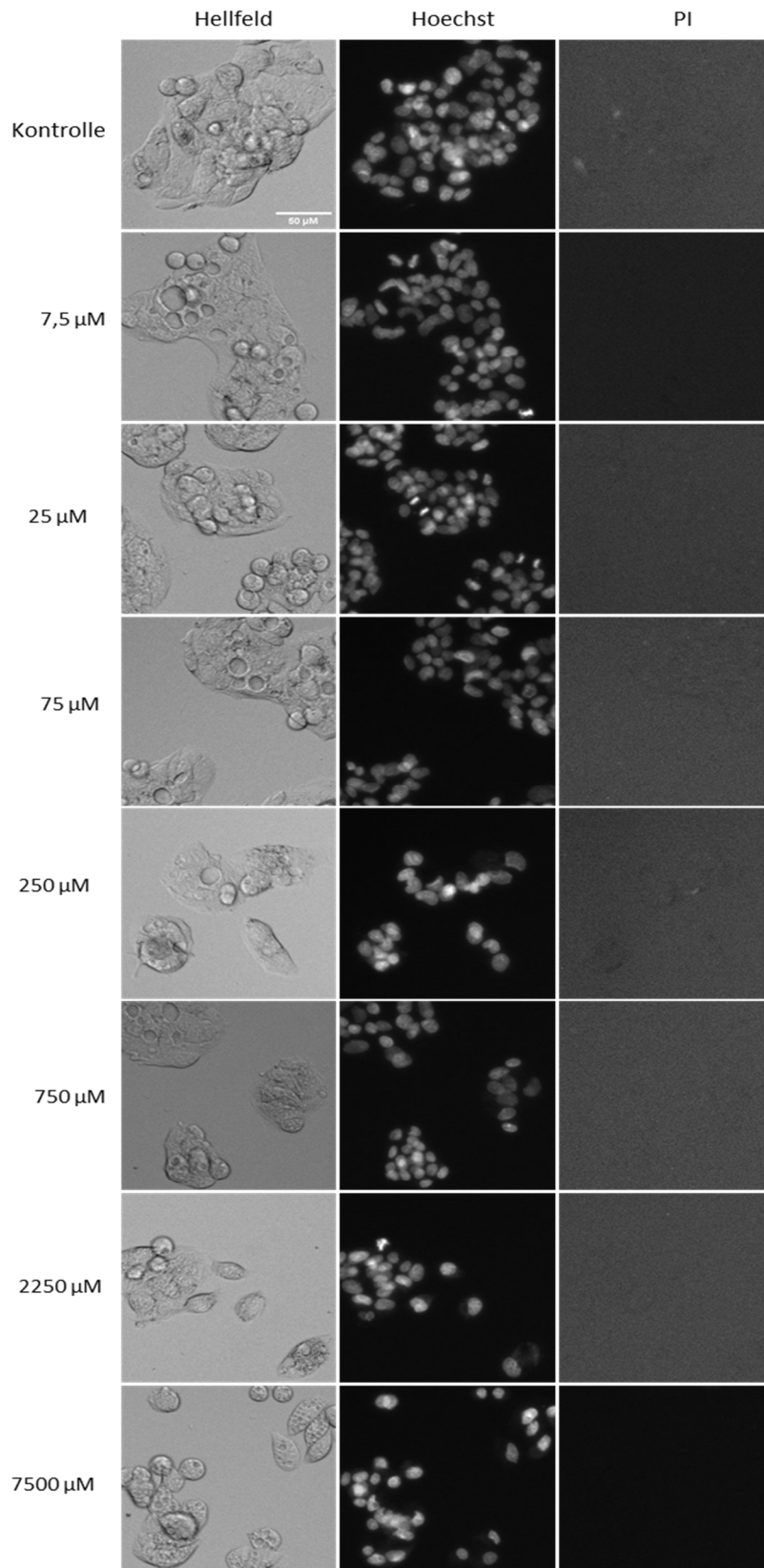


Abbildung 59: Dosisabhängige Effekte der 2-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 2-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Die Intensität des Phänotyps für 2-Methyl-Imidazol ist auch in den Referenzbilder der höheren Dosisspanne in Abbildung A 23 beobachten. Im Vergleich zu 4-Methyl-Imidazol verläuft die Zellzahlreduktion bei 2-Methyl-Imidazol eher graduell. Ein signifikanter, jedoch moderater Anstieg des Zelltods (~5 %) wird erst ab 2250 μM beobachtet (vgl. Abb. 57).

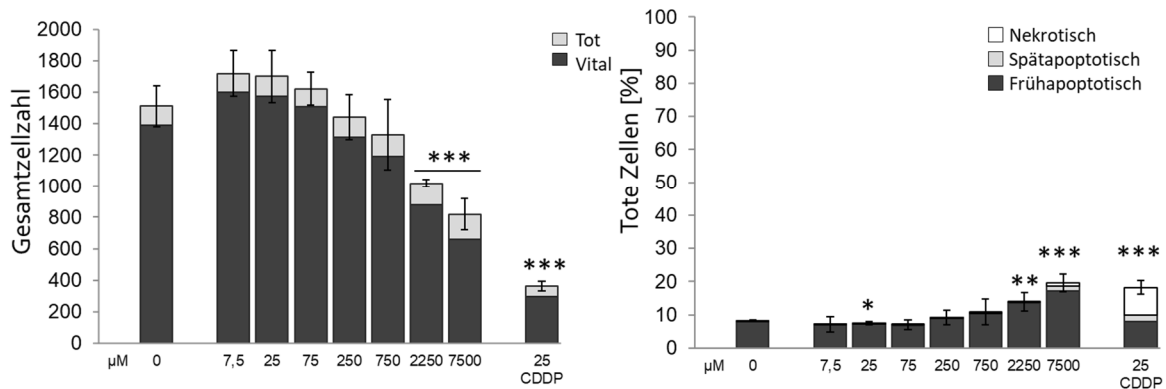


Abbildung 60: Einfluss von 2-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von HepG2-Zellen mit 2-Methyl-Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines Versuchs aus vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

1-Methyl-Imidazol

1-Methyl-Imidazol, dass in der Transkriptomanalyse deutliche Abweichungen von den übrigen Verbindungen zeigte, zeigt in den Referenzbildern in unbehandelter Kontrolle normales Wachstum mit vereinzelt Vakuolen und Oberflächenveränderungen, die dem fleckigen Phänotyp zugeordnet werden, jedoch auch stressassoziiert sein können (Abb. 58).

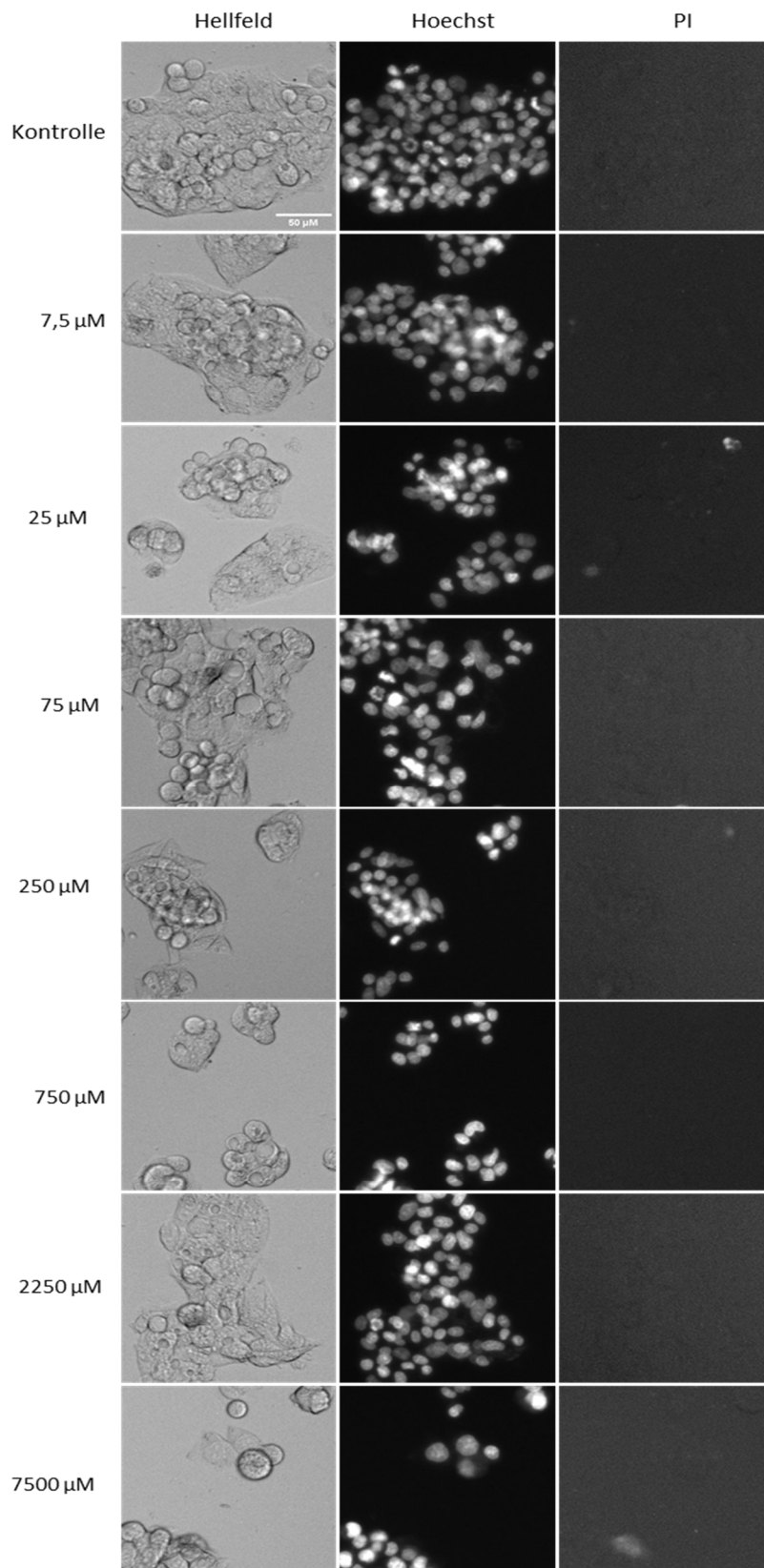


Abbildung 61: Dosisabhängige Effekte der 1-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 1-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Über alle Konzentrationen hinweg ist in der Semiquantifizierung (Abb. 59) wie in den Aufnahmen eine leicht kräuselige Zelloberflächen sichtbar, die dem Phänotyp zugeordnet wird, während Vakuolisierung zwar ansteigt jedoch moderat bleibt. Bei 250 μM sind die Kombination aus Vakuolisierung und Phänotyp signifikant und werden als LOAEL gewertet. Ein ausgeprägter fleckiger Phänotyp mit reduzierter Vakuolisierung tritt in den höchsten Konzentrationen (2250 und 7500 μM) auf.

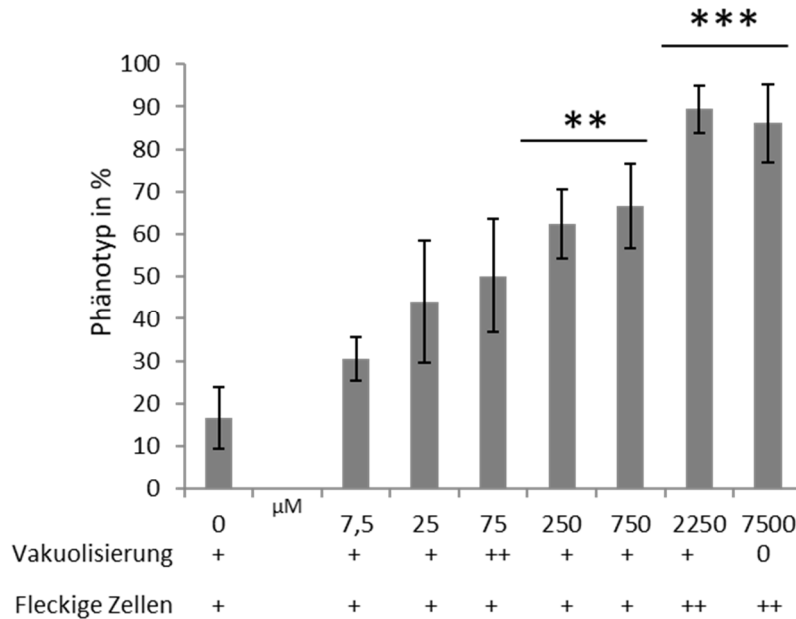


Abbildung 62: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 1-Methyl-Imidazol. HepG2-Zellen wurden 48h mit den angegebenen Konzentrationen 1-Methyl-Imidazol behandelt und mittels automatisierte Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie Aufnahmen gemacht. Zur Quantifizierung des Phänotyps wurde je $\frac{1}{4}$ jeder Aufnahme für Vakuolisierung und „Fleckige Zellen“ ausgezählt und diese als Phänotyp bezeichnet, gegen die Gesamtzahl der Zellen im Ausschnitt. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines repräsentativen Versuchs aus 4 technischen Replikaten/wells je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test bezogen auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Ab 2250 μM zeigte sich ein signifikanter Anstieg frühapoptotischen Zelltods ($\sim 15\%$ in Bezug auf Kontrolle), begleitet von einer Reduktion des inselartigen Wachstums und dem Übergang zu kleinen Zellgruppen oder Einzelzellen (Abb. 60). Referenztafeln weiterer Dosisspannen sind in Abbildung A 24 gezeigt.

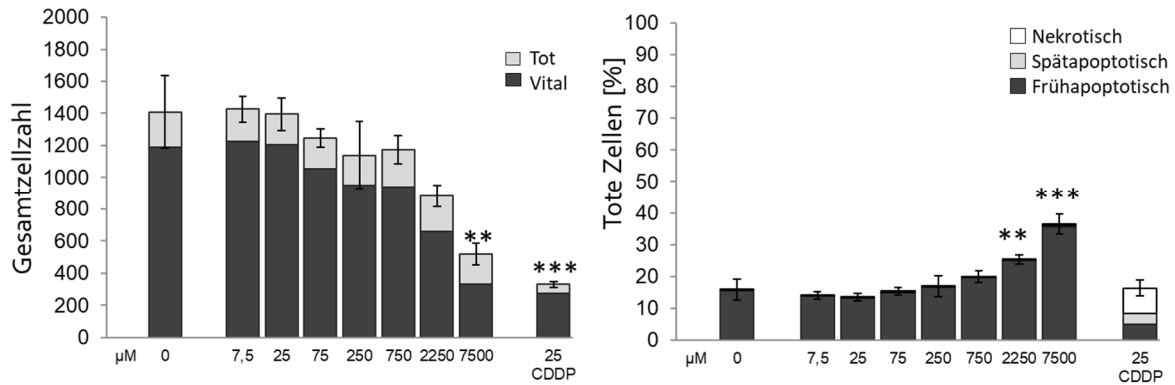


Abbildung 63: Einfluss von 1-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von HepG2-Zellen mit 1-Methyl-Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines Versuchs aus vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$).

2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol

Die 48h Exposition mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol ist in der unbehandelten Kontrolle ein normales inselartiges Wachstumsverhalten der HepG2-Zellen mit vereinzelter Vakuolenbildung in den Referenzbildern (Abb. 61) zu beobachten.

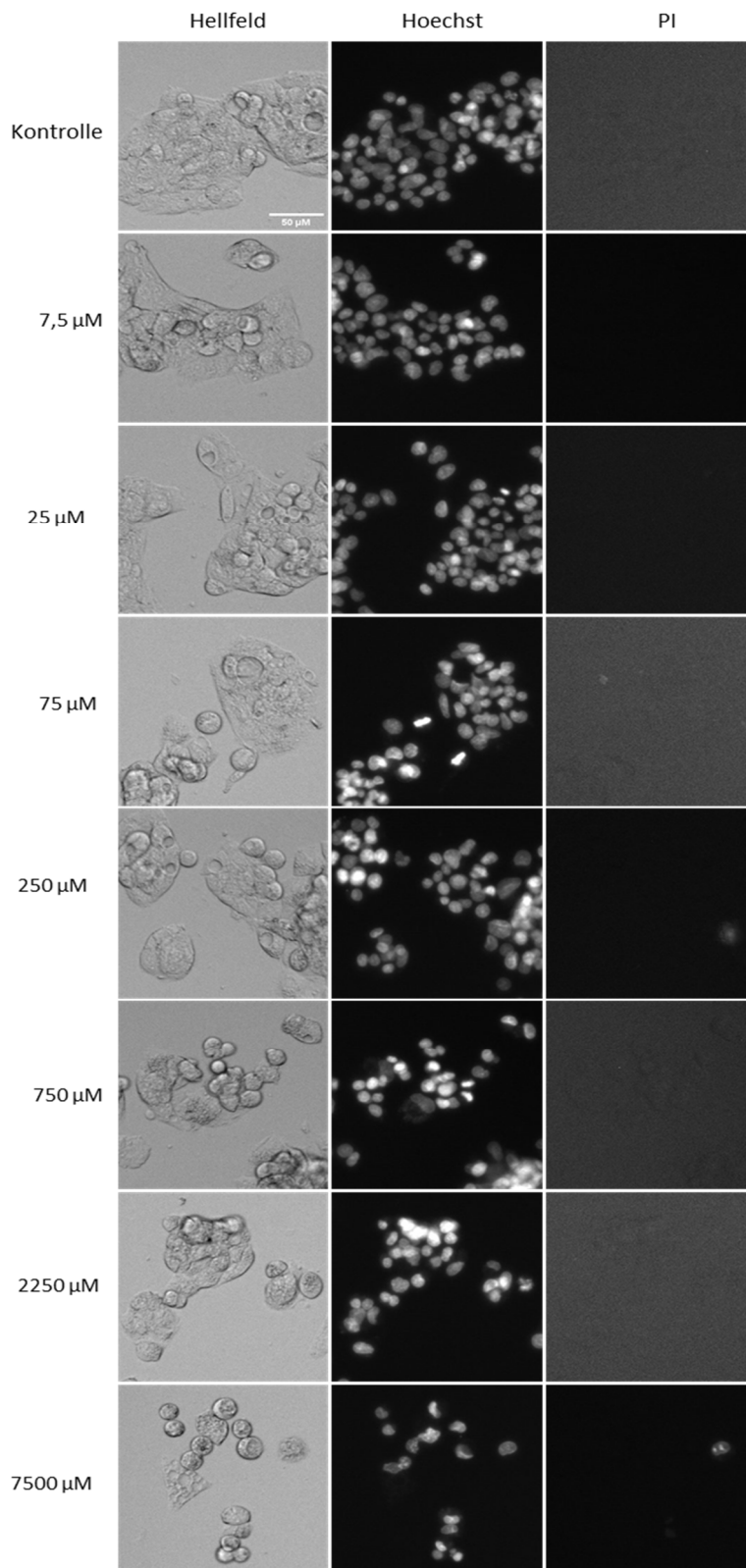


Abbildung 64: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Bereits ab der Behandlung mit 7,5 μM (LOAEL Phänotyp) traten leichte Oberflächenveränderungen auf, die dem fleckigen Phänotyp zugeordnet wurden, wie auch verstärkte Vakuolisierung auf (Abb. 62). Parallel zeigt sich eine Tendenz zu kleineren Zellinseln. Bei 25 μM war eine intensivere Vakuolisierung erkennbar, die über ansteigende Konzentrationen jedoch sukzessive abnahm und bei 2250 μM und 7500 μM weitgehend dem basalen Maß entsprach.

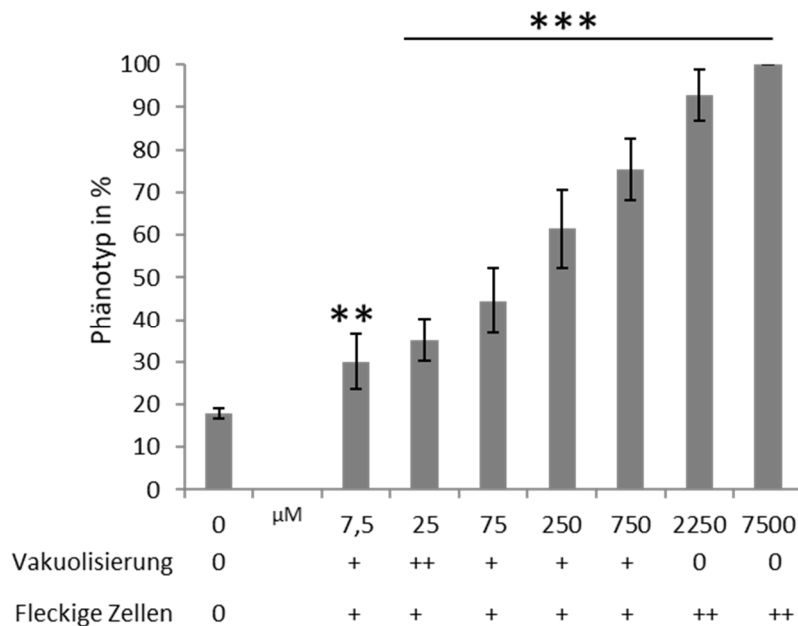


Abbildung 65: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol. HepG2-Zellen wurden 48h mit den angegebenen Konzentrationen 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol behandelt und mittels automatisierte Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie Aufnahmen gemacht. Zur Quantifizierung des Phänotyps wurde je $\frac{1}{4}$ jeder Aufnahme für Vakuolisierung und „Fleckige Zellen“ gezählt und diese als Phänotyp bezeichnet, gegen die Gesamtzahl der Zellen im Ausschnitt. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines repräsentativen Versuchs aus 4 technischen Replikaten/wells je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test bezogen auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

In diesen Konzentrationen dominiert der fleckige Phänotyp mit Verlust der inselartigen Zellstruktur und zunehmender Zellvereinzelung. Parallel dazu stieg der Zelltod signifikant an, was die Notwendigkeit einer histochemischen Prüfung zur Klärung von apoptotischer oder autophagischen Signifikanz des fleckigen Phänotyps unterstreicht. Bei 7500 μM zeigte sich als Besonderheit im Vergleich zu den anderen Imidazolverbindungen nicht nur frühapoptotischer, sondern auch spätapoptotischer und nekrotischer Zelltod mit einer Gesamtzunahme von etwa 25 % (Abb. 63). In den Referenzbildtafeln der weiteren Experimente mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol (Abbildung A 25) ist eine ebenfalls ein sehr

starker Phänotypwechsel von Vakuolisierung zu fleckigen Zellen und Zellvereinzelung mit Zelltod ab etwa 4000 μM zu beobachten.

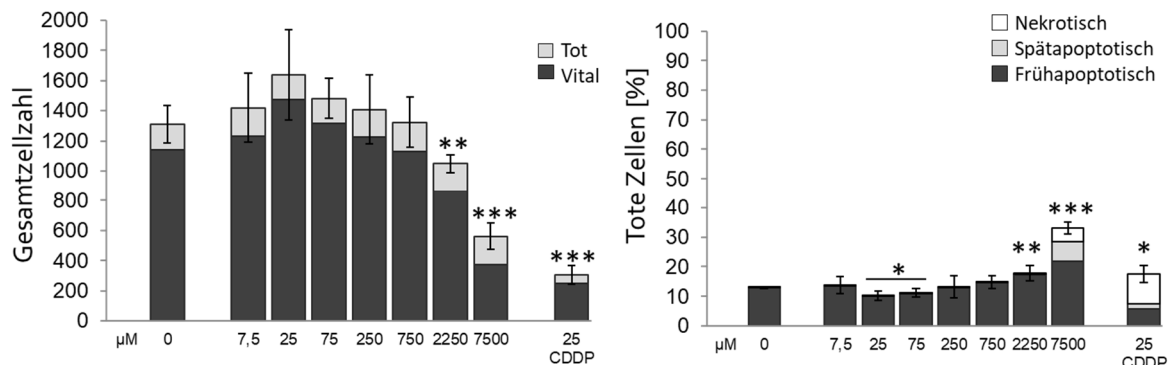


Abbildung 66: Einfluss von 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von HepG2-Zellen mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD eines Versuchs aus vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

3.3.2.2 Proteinanalytik belegt Störung des autophagischen Flux über LC3B und p62

Autophagie ist ein essentieller zellulärer Prozess mit adaptiver und nominal protektiver Rolle. Störungen der Autophagiehomöostase sind mit Erkrankungen wie metabolische Syndrome, neurodegenerative Leiden aber auch Erkrankungen von Leber, Niere und Reproduktivem System wie auch Krebs assoziiert. Sie wird durch Faktoren wie Nährstoffmangel, oxidativen Stress, DNA-Schäden oder mikrobielle Infektionen ausgelöst. Der Prozess umfasst die Bildung von Autophagosomen aus Phagophoren, die zellulären Bestandteile aufnehmen und anschließend mit Lysosomen fusionieren, um diese abzubauen. Ein zentraler Marker ist das Protein LC3, das in der lipidierten und nicht-lipidierten Form LC3-I und LC3-II (Microtubule-associatedprotein 1 light chain 3) vorliegt, und initial in Autophagosommembranen eingebaut wird. So kann es über Western Blot zur Beurteilung der Autophagieaktivität herangezogen werden. LC3 liegt in verschiedenen Isoformen vor (zell- und gewebeabhängig), gängig betrachtet werden LC3-I und LC3-II, die 14 bzw. 16 kDa groß sind und als Doppel- oder, je nach Gewebetyp und verwendetem Antikörper, als eine Bande zu sehen sind. Im normalen Autophagieverlauf werden Autophagosome durch die Fusion mit Lysosomen schlussendlich zersetzt und LC3-Level sinken. Liegen Störungen vor kommt es

zur Akkumulation von LC3, was ein erster Marker für Beeinflussung der Autophagie Mechanismen ist (Nakatogawa, 2020; Klionsky *et al.*, 2021a; Klionsky *et al.*, 2021b).

Zur initialen Analyse der Autophagieregulation wurden HepG2-Zellen für 6, 24 und 48h mit BMD₂₅ der verschiedenen Imidazolverbindungen behandelt und anschließend die LC3-Expression per Western Blot untersucht. Dessen Ergebnis ist in Abbildung 64 dargestellt, jeweils 1 Gel je Expositionszeitpunkt wurde verwendet. Wie zu sehen, ist zu 6h insgesamt geringe Regulationsänderungen über die basale Expression hinaus in Bezug auf die Kontrolle (K) zu sehen. Am deutlichsten ist die relative fold Änderung für 2-Ethyl-4-methyl-Imidazol angezeigt, die 9,6-fach gegenüber der Kontrolle aber dennoch eher schwach ausgeprägt ist. Nach 24h sind im Vergleich zu Kontrolle und unter Beachtung der Ladekontrolle (PCNA) die LC3B Banden für Imidazol (9,5-fach), 2-Methyl-Imidazol (12,3-fach) und 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol (18,1-fach) deutlich erhöht. Diese Erhöhung gegenüber der basalen Expression in der Kontrolle verstärkt sich zu 48h weiter mit eine bis zu 30-fachen relativen fold Änderung für 2-ethyl-4-methyl-Imidazol. Für 4-Methyl-Imidazol ist eine geringe Steigerung gegenüber dem basalen Level mit schwacher Doppelbande zu sehen. Eine ebenfalls erhöhte jedoch eher moderate Bande ist für 1-Methyl-Imidazol mit 14-facher Erhöhung zu sehen.

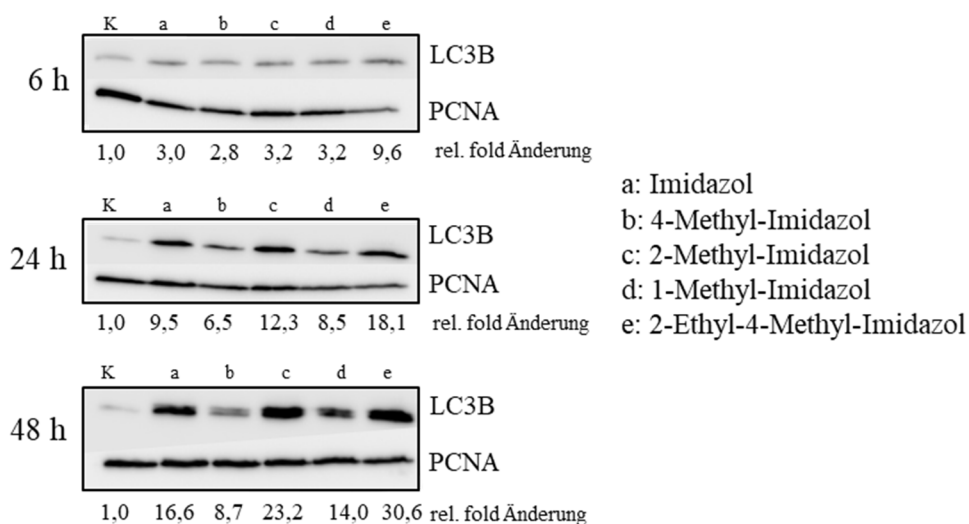


Abbildung 67: Effekte auf Autophagieaktivitätsmarker LC3B. HepG2-Zellen wurden 6, 24 und 48h mit BMD₂₅ Konzentrationen der verschiedenen Imidazolverbindungen (a-e) behandelt, geerntet und ein Western Blot durchgeführt. Die Expression von LC3B, sowie der Ladekontrolle PCNA ist repräsentativ für ein aus zwei unabhängigen Experimenten gezeigt. Die Aufnahmen wurden per ECL-Verfahren mit ChemiDoc System aufgenommen. Quantifizierung durchgeführt mit ImageJ (V 1.54g) in Bezug auf relative Proteinmenge der Ladekontrolle der Kontrollbehandlung.

Die erhöhte LC3B-Expression weist auf eine Autophagieaktivierung bzw. eine Störung derer hin, stellt jedoch allein keinen ausreichenden Marker zur Beurteilung der Störung der Autophagiefunktion dar. Eine ergänzende Kontrolle erfolgt über die Analyse von SQSTM1/p62, dass bei intakter Autophagie abgebaut wird, jedoch bei gestörter Lysosomenfunktion oder -aktivität akkumuliert (Klionsky *et al.*, 2021a; Zhou *et al.*, 2022).

Dazu wurde die p62-Expression in den zuvor beschriebenen Proben mittels Western Blot analysiert. Wie in Abbildung 65 zu sehen, bleibt die Expression in der Kontrolle über alle Zeitpunkte (unter Berücksichtigung der Ladekontrolle) konstant. Die Kontrollproben des Experiments waren mit Imidazol auf einem Gel, alle weiteren Verbindungen in zweier Paaren auf weiteren Gelen aufgetragen.

4-Methyl-Imidazol zeigt schwache Akkumulation, während 1-Methyl-Imidazol zeitabhängige Veränderung der p62-Expression mit einer 3,3-fachen Erhöhung der relativen fold Änderung an p62 im Vergleich zur Kontrolle anzeigt. Imidazol führt zu einer kontinuierlichen, jedoch moderaten (max.2,2-fache Steigerung) p62-Akkumulation nach 24 und 48h. 2-Methyl-Imidazol induziert p62-Akkumulation mit einer nahezu Verdopplung der Bandenstärke von 24 zu 48h mit einer maximalen relativen fold Änderung um das 3,4-fache. 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol zeigt erst zum späten Zeitpunkt von 48h eine deutliche, doch auch die stärkste Zunahme an p62 mit relativer fold Änderung von 4,2 im Vergleich zur 48h Kontrolle.

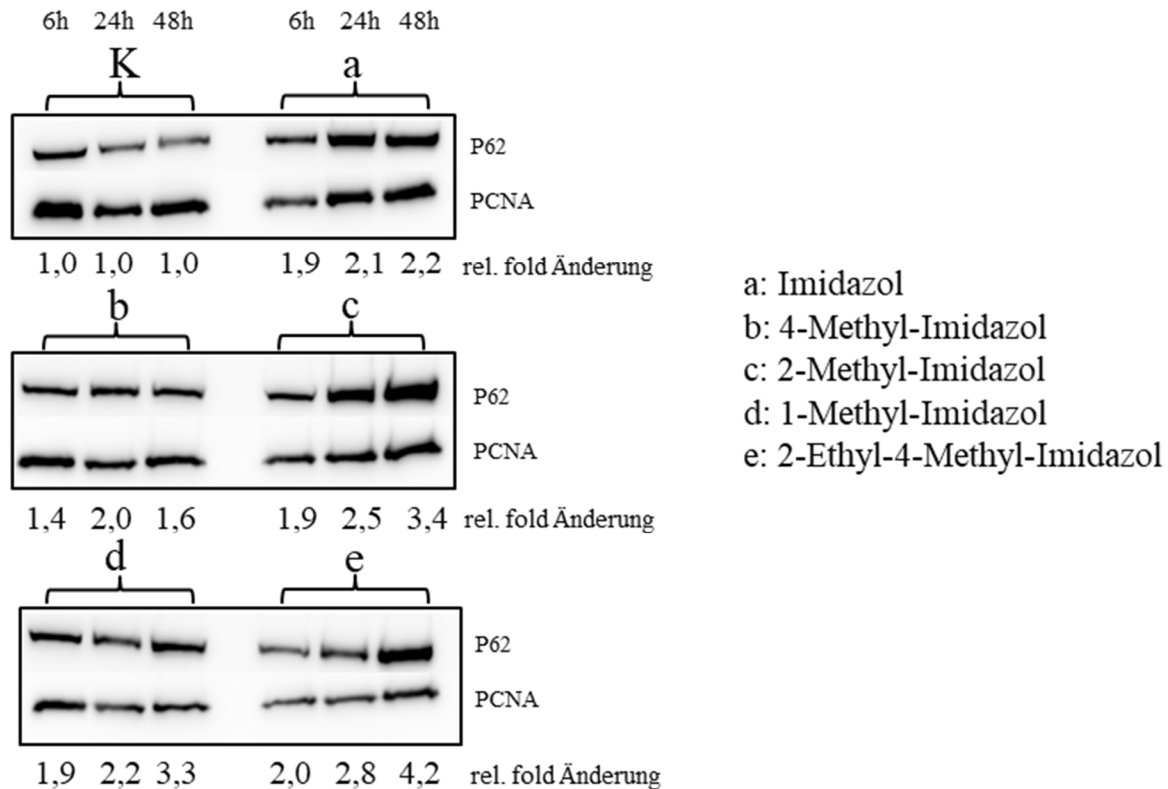


Abbildung 68: Effekte auf Marker des Autophagischen Flusses p62. HepG2-Zellen wurden 6, 24 und 48h mit BMD₂₅ Konzentrationen der verschiedenen Imidazolverbindungen (a-e) behandelt, geerntet und ein Western Blot durchgeführt. Die Expressierung von p62, sowie der Ladekontrolle PCNA ist repräsentativ für ein aus zwei unabhängigen Experimenten gezeigt. Die Aufnahmen wurden per ECL-Verfahren mit ChemiDoc System aufgenommen. Quantifizierung durchgeführt mit ImageJ (V 1.54g) in Bezug auf relative Proteinmenge der Ladekontrolle der Kontrollbehandlung.

Obwohl die spezifischen beeinträchtigten Komponenten des Autophagiemechanismus noch weiterverfolgt werden müssen und nicht abschließend identifiziert werden können, belegen die vorliegenden Daten eine autophagie-bezogene Phänotypausprägung, sowie eine Störung des autophagischen Flusses, was sich mit Literatur zur Grundsubstanz Imidazol deckt (Liu *et al.*, 2015). Insgesamt kann zusammenfassend für die getesteten Imidazolverbindungen in HepG2-Zellen die dosisabhängige Induktion autophagie-assoziiierter, zellmorphologische Veränderungen, die sich in Vakuolisierung, dem Übergang zum LC3-Punkta-Phänotyp („fleckige Zellen“) und anschließenden Zelltod manifestieren, festgestellt werden. Imidazol, 2-Methyl-Imidazol und 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol zeigten hierbei die stärkste Ausprägung, sowohl morphologisch als auch auf Proteinebene, mit deutlicher LC3B-Akkumulation und p62-Anreicherung, was auf eine gestörte Autophagie und einen gestörten autophagischen Fluss hinweist. Während 4-Methyl-Imidazol frühzeitigen apoptotischen Zelltod auslöst,

verliefen die Effekte bei 1-Methyl-Imidazol insgesamt schwächer mit verzögertem Phänotypwechsel und geringerer LC3-Aggregation.

3.3.3 Imidazole wirken primär Zellzahlreduzierend und lösen einen vermutlich autophagischen Phänotyp in Beas2B-Zellen aus

Die Imidazolverbindungen wurden im Rahmen von PrecisionTox nicht nur in HepG2-Leberkrebszellen, sondern auch in der immortalisierten Lungenepithelzelllinie Beas2B getestet. Die entsprechenden Experimente in Beas2B wurden von Leni Wagner und Susanne Fritsch-Decker durchgeführt. Ein Vergleich der BMD₂₅-Werte zeigt, wie in Abbildung 66 zu sehen, dass Beas2B-Zellen eine deutlich höhere Resistenz gegenüber den Imidazolverbindungen aufweisen als HepG2-Zellen.

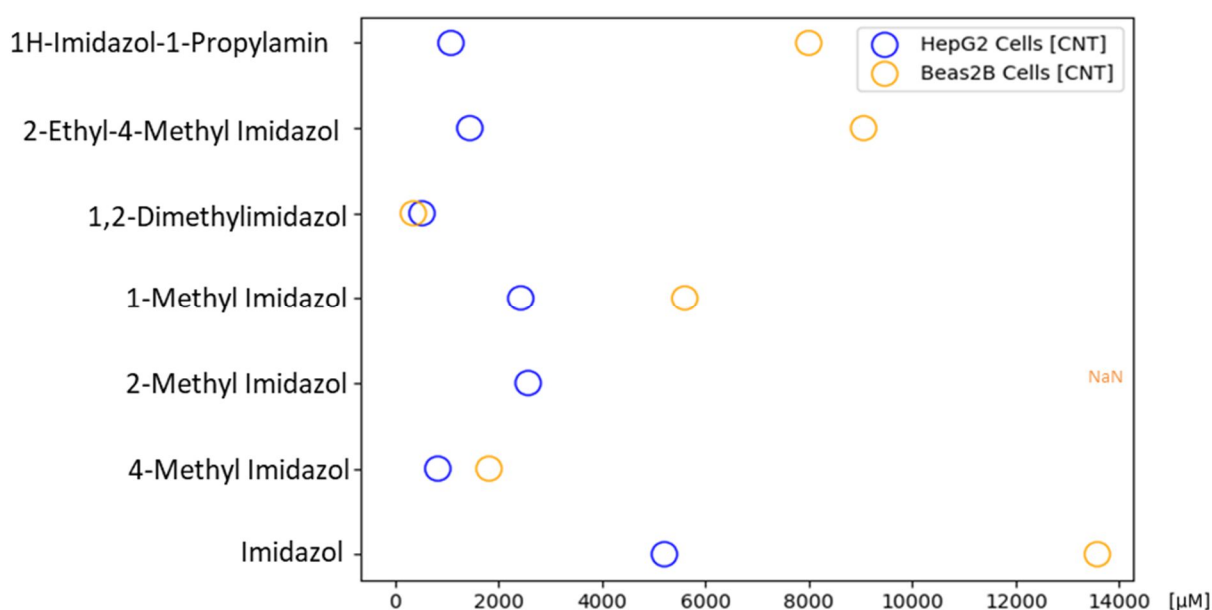


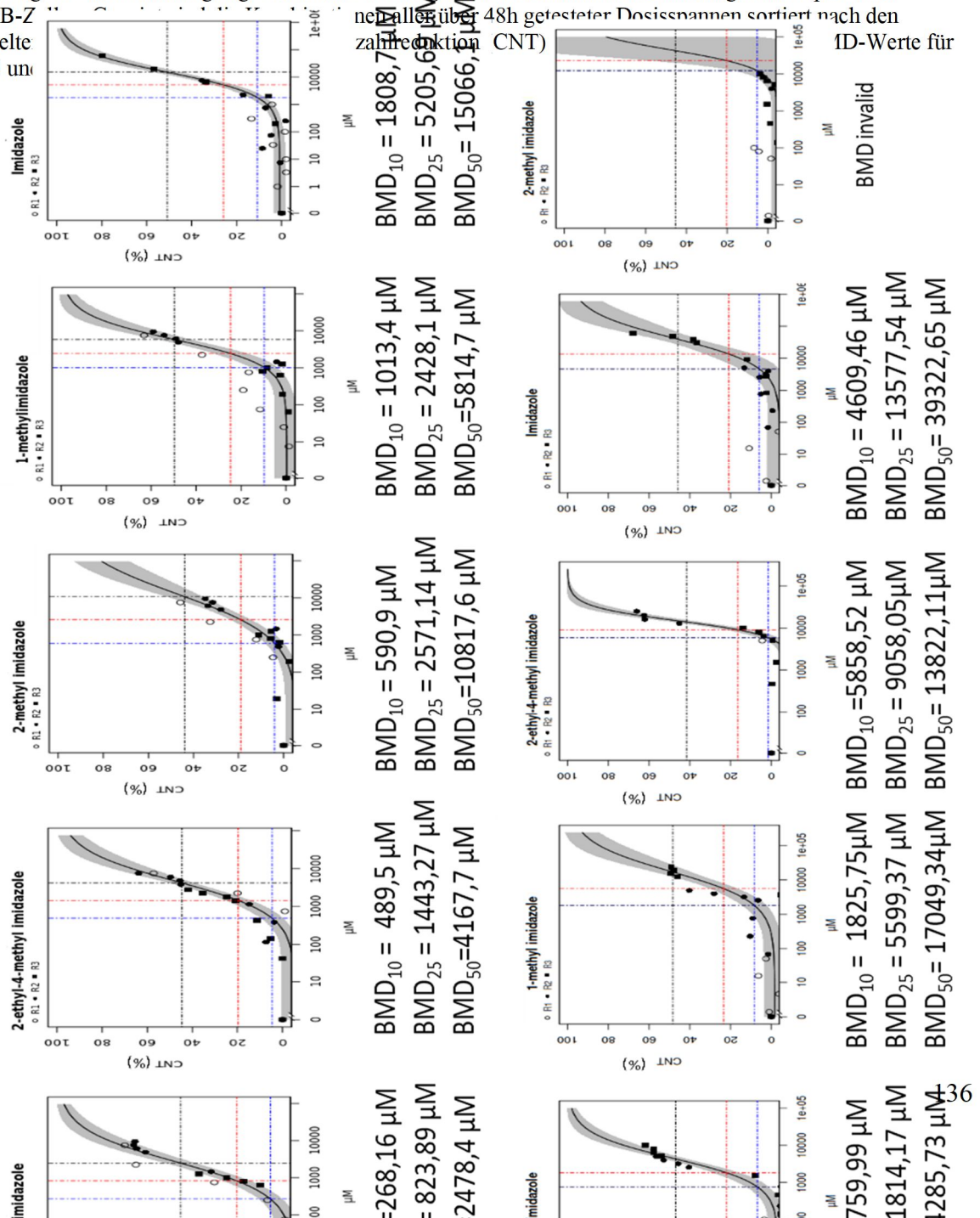
Abbildung 69: Vergleich der absoluten BMD₂₅ Konzentrationen der Imidazolverbindungen von HepG2 und Beas2B Zellen für den Endpunkt Zellzahlreduktion (CNT). Gezeigt sind die exakten BMD₂₅ Konzentrationen in µM aller getesteter Verbindungen nach 48h. Beas2B-Zelldaten in Orange, HepG2-Zelldaten in Blau. NaN= kein valider BMD-Wert vorhanden.

Diese Unterschiede lassen sich durch gewebespezifische Stoffwechselaktivitäten sowie zelllinienspezifische Reaktionen erklären (Klionsky *et al.*, 2021a). Wie bei HepG2-Zellen treten auch in Beas2B primär Zellzahl-reduzierende Effekte auf, wobei Zelltod erst bei höheren Konzentrationen beobachtet wird, sofern er auftritt. Für 2-Methyl-Imidazol konnten über die getesteten Konzentrationsspannen keine ausreichend ausgeprägten Effekte zur

Bestimmung von Benchmark Dosen für die Lungenzelllinie festgestellt werden (Abbildung A 26).

Was gerade in Betrachtung der Toxizitätsrangfolge in Abbildung 76 interessant ist, da es in HepG2 als dritttoxischste Verbindung nach 4-Methyl-Imidazol (früh Zelltod auslösend) und 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol steht. 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol wiederum ist für die Beas2B-Zellen die am wenigsten toxische Verbindung, nach Imidazol. Dieses ist in den HepG2 ebenfalls am wenigsten toxisch jedoch auch deutlich Phänotyp auslösend, was protektive Effekte hat. Insgesamt ist auffällig das für HepG2-Zellen eine Staffelung von Zellzahlreduktion zu Zelltod bzw. ein Versatz zu sehen ist, während wenn Zelltod auftritt es in den Beas2B parallel ablaufende Prozesse sind.

Abbildung 70: Toxizitätsrangfolge der Dosis-Wirkung Kurven der Imidazolverbindungen in HepG2 und Beas2B-Zellen. Die Kurven wurden über 48h getestet und die Dosisnamen sortiert nach den zentralen ID-Werten für Zellreduktion (CNT).



Da für Beas2B-Zellen keine OMICs-Daten in PrecisionTox erhoben werden, noch zu dieser Studie vorliegen und erste Proteinanalysen nicht eindeutig waren, wurde der Phänotyp anhand der repräsentativen Bildaufnahmen verglichen. Da nur bei zwei von fünf Verbindungen eine Phänotypausprägung beobachtet wurde, wurde auf eine umfassende semiquantitative Auswertung verzichtet. Eine differenzierte Diskussion erfolgt jedoch im weiteren Verlauf.

Beas2B-Zellen unterscheiden sich im Wachstum grundlegend von HepG2-Zellen, da sie als konfluenter Monolayer ohne Insel- oder Gruppenbildung auf beschichteten Oberflächen wachsen. Im Durchlicht erscheinen sie meist als homogene Zellschicht, einzelne Zellen sind nur bei mitotischen oder apoptotischen Veränderungen erkennbar. Bei Behandlung mit 4-Methyl-Imidazol und 1-Methyl-Imidazol zeigen sich erst ab den höchsten getesteten Konzentrationen (10 mM) Zellzahlreduktionen, Zellkörperelongationen und frühapoptotischer Zelltod (Abbildung A 28 ff). 2-Methyl-Imidazol verursacht keine ausgeprägten morphologischen Veränderungen, zeigt aber bei hohen Dosen erste Anzeichen eventuell autophagie-assoziiierter oder stressbedingter Oberflächenveränderungen (Abbildung A 30 ff).

Im Gegensatz dazu führt 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol ab 6,4 mM zu einer ausgeprägten Vakuolenbildung, was sich bei 8mM zu einer kompletten Erfüllung des Zelllumens, das deutlich angeschwollen ist verstärkt. Zellkerne sind hier kaum oder nur schwach beeinflusst (Abb. 68).

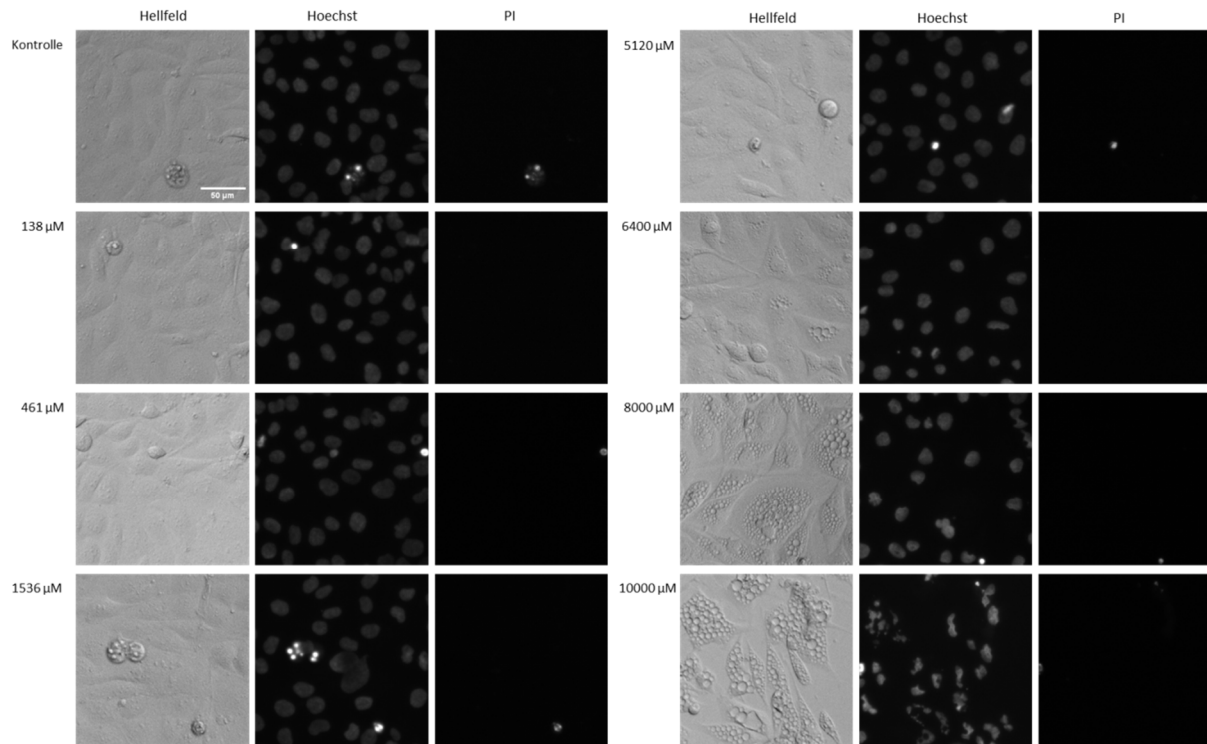


Abbildung 71: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 10 mM. Die Zellen wurden für 48h mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen wie Vakuolisierung und Zellkernbeeinflussung zu sehen. Die Bilder wurden mit automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Bei 10 mM sind die Zellen vollständig von Vakuolen erfüllt und die Zellkerne scheinen wie „durchlöchert“ im Hoechst Kanal, deutlich intensiver als bei 2-Methyl-Imidazol für die HepG2 beobachtet (Abb. 68). Dabei könnte es sich um ähnliche Effekte handeln, wie sie durch Garcia *et al.* in Hefezellen beobachtet wurden. Diese zeigten Interaktionen der Kernhülle mit Vakuolen, die durch Ausstülpungen und teilweise Verschränkungen von beiden Elementen zu optisch ähnlichen Ergebnissen der Zellkerne führten (Garcia *et al.*, 2022). Hier ist kein Zelltod zu verzeichnen was aber ab 12,8 mM in autophagie-assoziiertem Zelltod übergeht (Abb. 69 rechts). Bei höheren Konzentrationen (20–25 mM) nimmt die Vakuolisierung wieder ab, zum Teil sind auch „fleckige“ Zellen zu sehen und insgesamt liegt vor allem spätapoptotischer Zelltod vor (Abbildung A 34 und Abbildung 70).

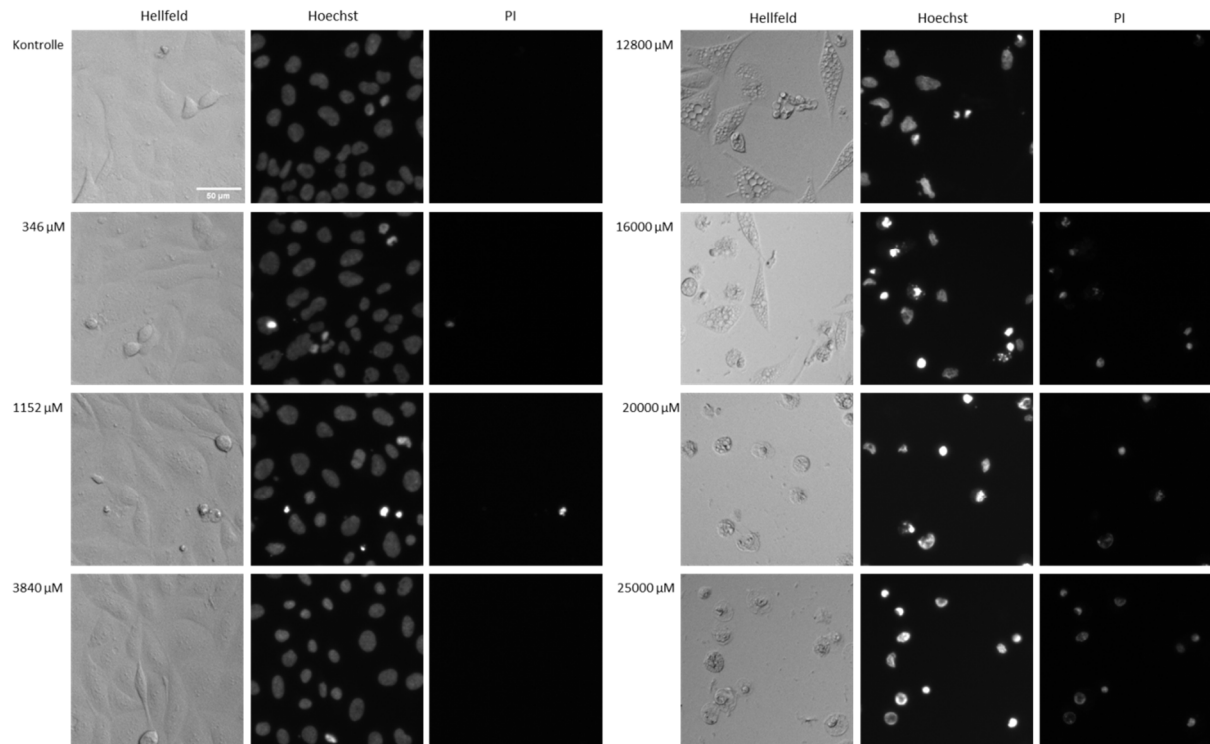


Abbildung 72: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 25 mM. Die Zellen wurden für 48h mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen wie Vakuolisierung und Zellkernbeeinflussung zu sehen. Die Bilder wurden mit automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

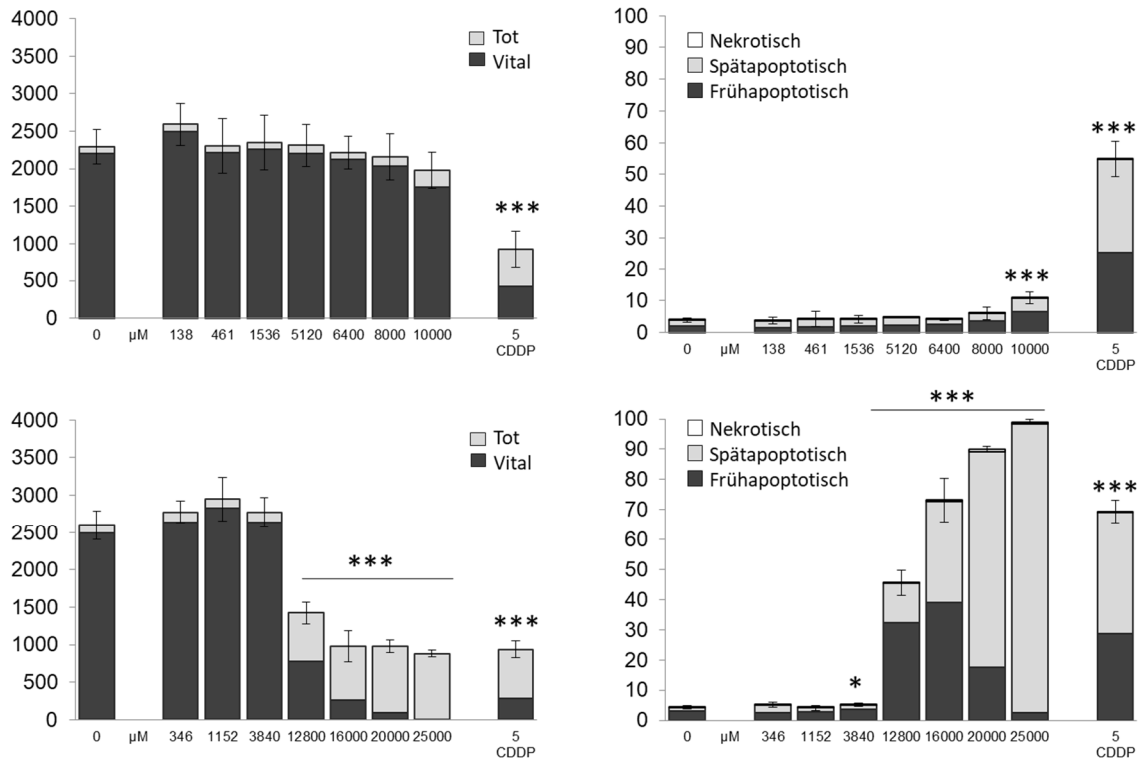


Abbildung 73: Einfluss von 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod in Beas2B. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von Beas2B-Zellen mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD für zwei Versuche aus je vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Für Imidazol zeigen sich wie in den Referenzbildern Abbildung 71 zu sehen, bis 5mM kaum elongationsform betreffende Veränderungen der Zellmorphologie und auch die Zellzahlreduktion ist begrenzt.

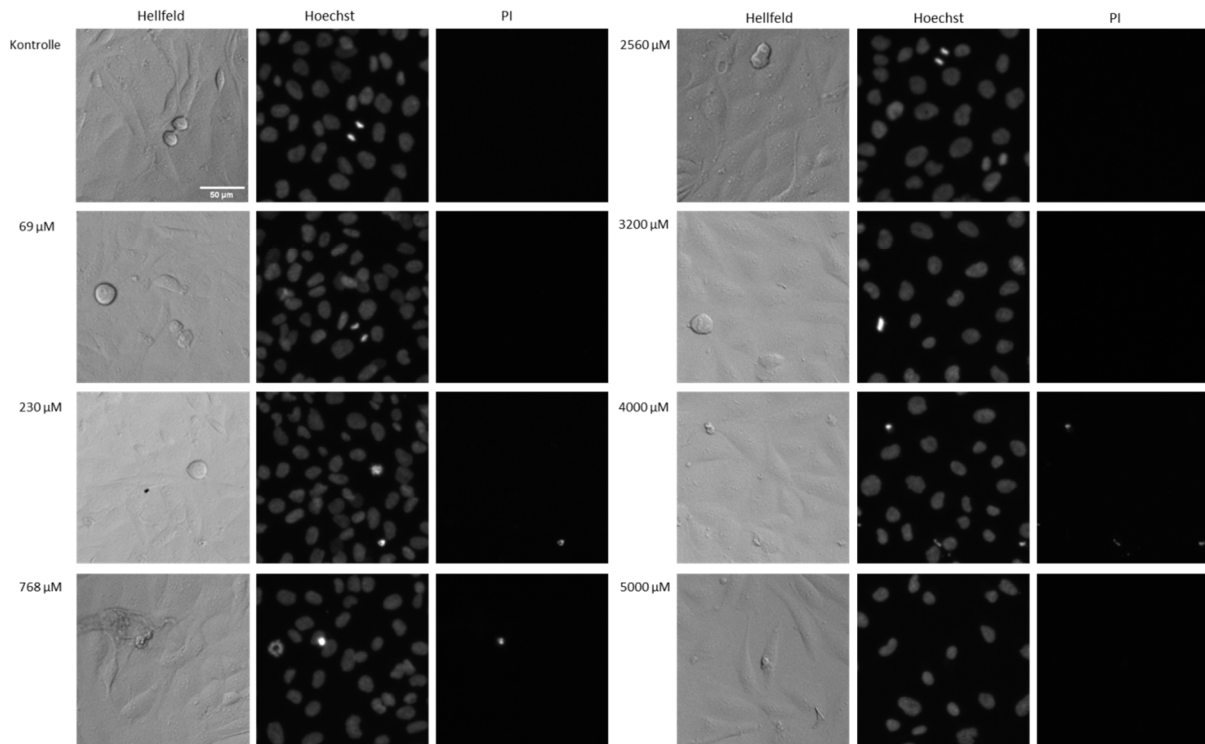


Abbildung 74: Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 5 mM. Die Zellen wurden für 48h Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen wie Vakuolisierung und Zellkernbeeinflussung zu sehen. Die Bilder wurden automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 μm .

Ab 30 mM tritt frühapoptotischer Zelltod auf, während sich ab 40 mM eine starke Vakuolenbildung, Zellschwellung und Zellelongation entwickeln (Abb. 71 rechts und Ab. 72). Diese Effekte verstärken sich bis 50 mM, begleitet von deutlichen Kernveränderungen. Ab 60 mM dominiert spätapoptotischer mit anteilig nekrotischem Zelltod bei nur noch wenigen überlebenden Zellen (Abb. 73).

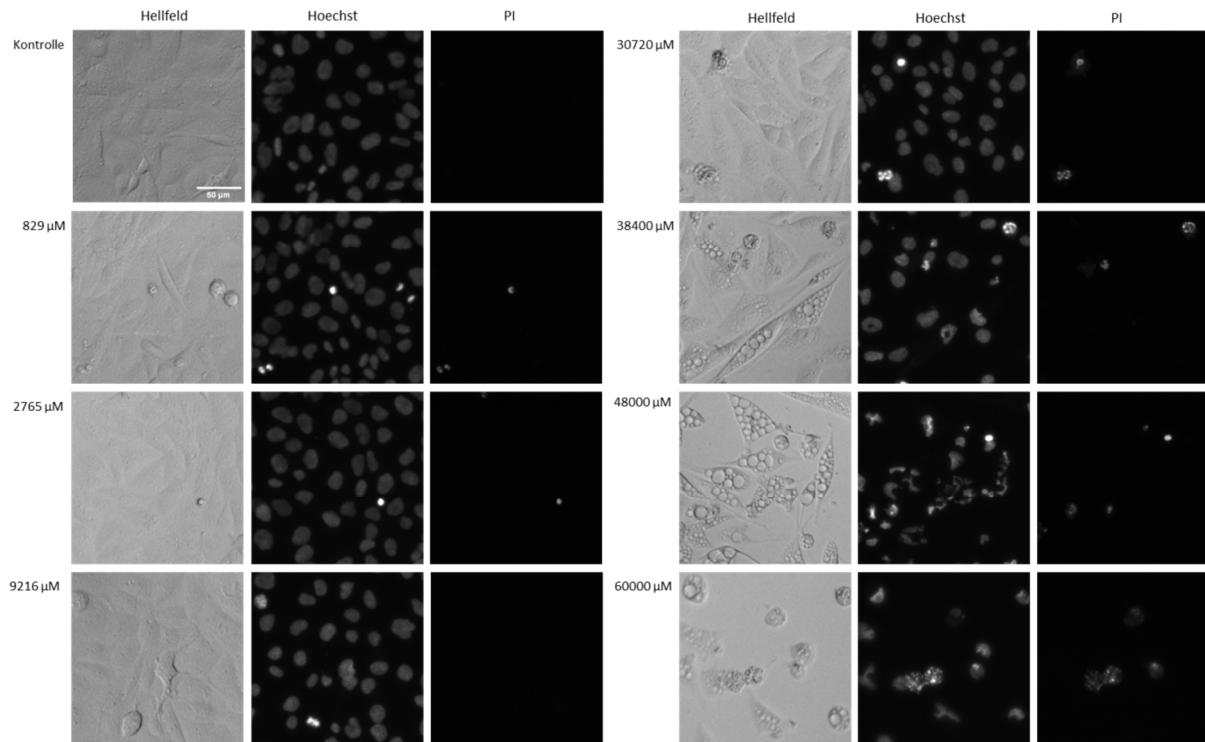


Abbildung 75: Dosisabhängige Effekte der Imidazol-Behandlung in Beas2B-Zellen bis 60mM. Die Zellen wurden für 48h mit Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt. Über den Konzentrationsanstieg sind Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen wie Vakuolisierung und Zellkernbeeinflussung zu sehen. Die Bilder wurden mit automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Insgesamt ist festzuhalten, dass im Vergleich zu HepG2-Zellen Beas2B-Lungenepithelzellen eine deutlich höhere Resistenz gegenüber Imidazolverbindungen zeigen, was sich in höheren BMD25-Werten widerspiegelt. Morphologisch reagieren Beas2B-Zellen weitgehend unauffällig, 2-Methyl-Imidazol zeigt keine Effekte, während 4-Methyl-Imidazol und 1-Methyl-Imidazol bei hohen Konzentrationen zu Zellkörperelongation führen was Vorboten für den in anderen Verbindungen ähnlich zu HepG2 deutlichen Phänotyp sein können.

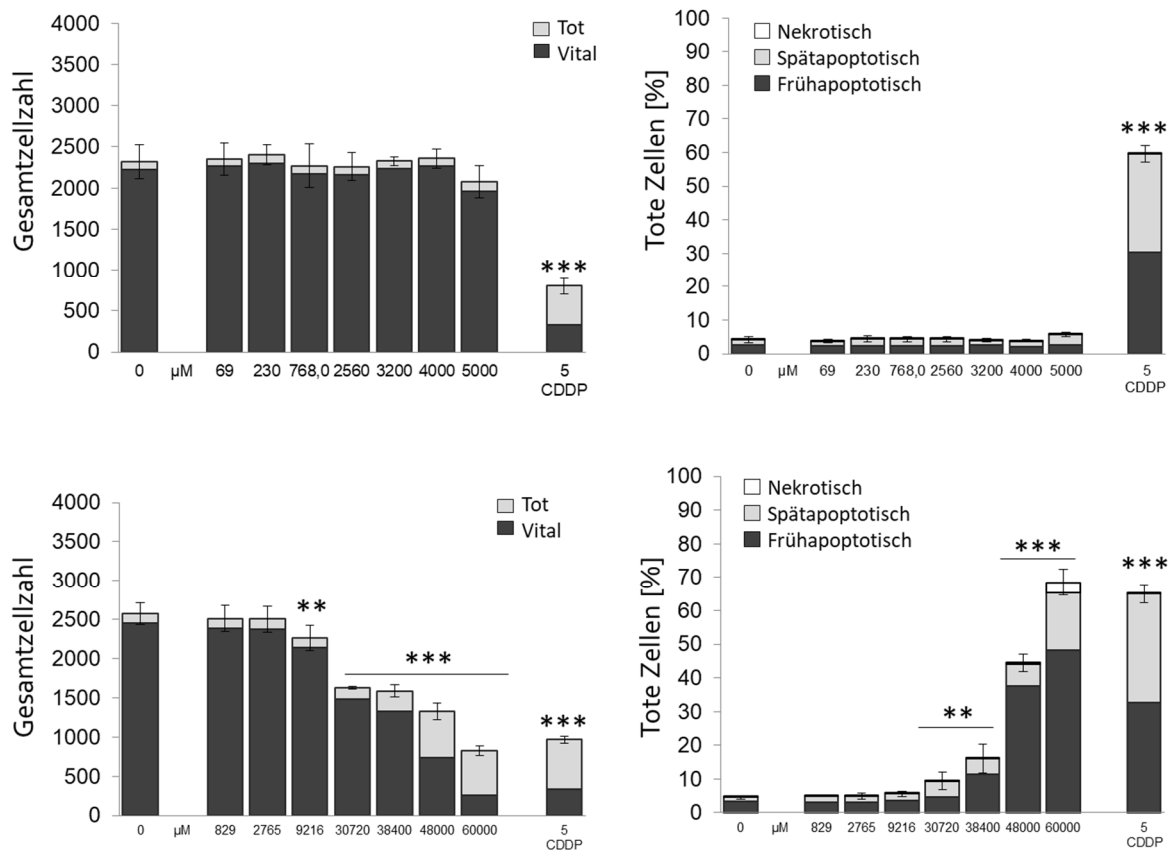


Abbildung 76: Einfluss von Imidazol auf Zellzahl und Zelltod in Beas2B. Gezeigt sind Ergebnisse der Exposition von Beas2B-Zellen mit Imidazol für 48h. Zellen wurden mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbt und Aufnahmen mittels automatisierter Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie gemacht und mittels ScanR Analysis ausgewertet. Gezeigt sind die Mittelwerte $\pm$ SD für zwei Versuche aus je vier technischen Replikaten je Konzentration. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol induziert hingegen ab 6,4 mM eine ausgeprägte Vakuolenbildung, die bei höheren Konzentrationen in autophagie-assoziierten spätaoptotischen und nekrotischen Zelltod übergeht. Imidazol verursacht ab 30 mM frühapoptotische Veränderungen, gefolgt von starker Vakuolisierung und Zellschädigung bis hin zu Zelltod ab 60 mM. Protektive Wirkung der Vakuolenbildung wie sie in den HepG2-Zellen beobachtet wurde tritt kaum oder nicht auf, stattdessen verlaufen Vakuolisierung und Zelltod parallel, bis Zelltod alle anderen Effekte dominiert.

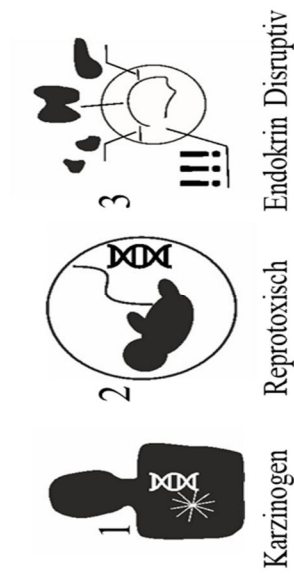
3.3.4 Zelltypübergreifende Aspekte der Imidazolexposition

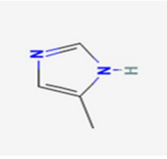
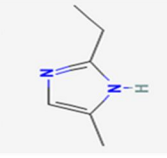
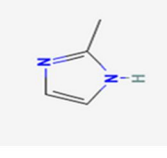
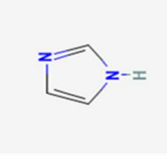
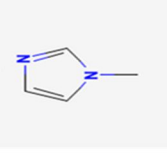
Die Exposition der Imidazolverbindungen hat in 3.3.3 auch in der nicht-Krebszelllinie Beas2B in den getesteten Dosisspannen zellmorphologische Veränderungen und für 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol und Imidazol einen stark vakuolisierenden, vermutlich autophagischen Phänotyp ausgelöst, der sich jedoch weniger protektiv auswirkt. Dies ist auch in den HepG2-Zellen wie in 3.3.2 und 3.3.3 gezeigt, dort belegt auf gestörte Autophagie rückzuführen. Der Phänotyp der Zellen mit in den Beas2B noch stärkerer Beeinträchtigung der Zellkerne, ist einem, diesem Phänotyp nachfolgenden bzw. autophagie-assoziierten Zelltod vorausgestellt. Auffallend ist die protektive Natur der Vakuolisierung und Phänotyppräsentation in den HepG2-Zellen, in denen Zelltod erst nachfolgenden zu diesen in Kombination mit Autophagie auftritt. In den Beas2B tritt keine frühe, protektive Vakuolisierung auf, sondern ab einem Kippunkt starke Vakuolisierung und Zelltod parallel. Unter den Gesichtspunkten der endokrinen Disruption, sowie karzinogener und reproduktionstoxischer Aspekte wie sie durch ECHA für Imidazolverbindungen im Raum stehen ist in Abbildung 74 abschließend eine Übersicht für die HepG2-Zellen gezeigt.

Aus den Analysen dieser Arbeit ist festzuhalten dass für die Grundsubstanz Imidazol zentrale Metabolismusaspekte nach 24h Exposition für Lipid-, Sterol- und Cholesterin gestört sind, was sich auch in dem autophagie-assoziierten, protektiven Phänotyp zeigt. Diese Prozesse können mit nachstehenden endokrinen Prozessen in Verbindung stehen, was die Einstufung durch ECHA zur potentiellen endokrinen Disruption unterstützen kann. Zu reprotoxischen Aspekten konnte für die Leberzelllinie über die Säugetierphänotypbegriff der GO-Analyse Bezug hergestellt werden. In den regulierten Genen sind Anzeichen für oxidativen Stress und Ferroptose angezeigt, sowie übergreifend für die Imidazolverbindungen potentiell Tumorinitiation und -progression begünstigende Gene. Dies ist ähnlich für 2-Methyl-Imidazol, welche deutlichen auch reprotoxischen Aspekte zeigt. Die durch ECHA als karzinogen eingestuften Verbindungen 4-Methyl-Imidazol und 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol zeigen sich unterschiedlich. 4-Methyl-Imidazol kann aufgrund sehr eingeschränkter signifikanter Regulation nur umrissen werden, zeigt jedoch in zentralen regulierten Genen wie *ACSS2*, *THBS1* und *CYP11A1* erwartete Signale. 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol zeigt ausgeprägt den autophagie-assoziierten Phänotyp und Deregulation in Lipid-, Cholesterin- und Steroidmetabolismus. Ebenfalls ist die gehemmte Regulation von *MCY* und *ErbB2* für diese Verbindung interessant, da die bekannten Onkogene zum betrachteten

Zeitpunkt (noch) nicht karzinogen aktiv, sondern in Bezug auf Proliferationsarrest und weiteren Dysregulationen aktiv sind (Roepstorff *et al.*, 2008; Fry *et al.*, 2009; Scognamiglio *et al.*, 2016; Kalkat *et al.*, 2017). Es ist sowohl Konzentrations- wie Expositionszeitpunkts-abhängig möglich, dass hier vorgeschaltete Aspekte bzw. erste Anzeichen für karzinogene Prozesse angezeigt sind.

Neben reprotoxischen, potentielle auf endokrin disruptive und karzinogene Effekte von Imidazolen verweisende Effekte sind auch die Methylierung der Verbindungen und ihre Auswirkungen zu beachten. Der QSAR-Ansatz, der von gleichen Effekten bei gleicher Grundstruktur ausgeht, greift bei Imidazolen zu kurz. In der Toxikologie und Arzneimittelforschung ist bekannt, dass bereits minimale strukturelle Veränderungen – etwa durch Chiralität, Stereochemie oder Enantiomerie – starke Auswirkungen auf Wirkung und Toxizität haben können. Beispiele dafür sind Neurotransmitter wie Dopamin und Noradrenalin oder Wirkstoffpaare wie der Agonist Morphin und Antagonist Naloxon, deren unterschiedliche Effekte auf geringfügige Strukturvariationen (Allyl-statt Methylgruppe an Position 17) zurückzuführen sind (Stumpfe *et al.*, 2019; Scott *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022b; van Tilborg *et al.*, 2022). In Bezug auf die hier getesteten Imidazolverbindungen führt insbesondere die Methylierung oder Kombination mit Ethylgruppen zu teils deutlich veränderter biologischer Wirkung. So zeigt 4-Methyl-Imidazol in HepG2- und Beas2B-Zellen die stärkste Toxizität, während die Substitution an Position 2 und 4 mit Methyl- oder Ethylgruppen eine noch höhere Zelltoxizität verursacht als die Grundsubstanz.



4-Methyl-Imidazol		BMD ₁₀ CNT: 268,16 µM BMD ₁₀ CDE: invalid	Potentiell 1 + 3 LOAEL Phänotyp: 7,5 µM	1, potentiell 2 (CLH)	
2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol		BMD ₁₀ CNT: 489,5 µM BMD ₁₀ CDE: 5919,9 µM	Potentiell 1 + 3 LOAEL Phänotyp: 7,5 µM	1 + 2, potentiell 3 (CLH)	
2-Methyl-Imidazol		BMD ₁₀ CNT: 590,9 µM BMD ₁₀ CDE: 7243,3 µM	Potentiell 1 + 2 + 3 LOAEL Phänotyp: 25 µM	2, potentiell 1 + 3	
Imidazol		BMD ₁₀ CNT: 1808,7 µM BMD ₁₀ CDE: 17856,7 µM	Potentiell 1, + 2 + 3 LOAEL Phänotyp: 25 µM	2, potentiell 3	
1-Methyl-Imidazol		BMD ₁₀ CNT: 1013,4 µM BMD ₁₀ CDE: invalid	Potentiell 1 + 2 LOAEL Phänotyp: 250 µM	Haut und Augen reizend potentiell 2	

Ergebnisse dieser Arbeit

ECHA

Abbildung 77: Übersicht der Imidazolverbindungen hinsichtlich identifizierter Effekte in AHM, Transkriptom und Proteinanalytik. Die getesteten Imidazolverbindungen werden in Bezug auf die Ergebnisse dieser Arbeit wie auch die Einstufung durch ECHA verglichen aufgeführt. Abkürzung: CLH: Classification and Labeling intentions (ECHA).

Die Imidazolverbindungen zeigen zell- und gewebeübergreifend konsistente Effekte, die in den Zellen auf einen ausgeprägt autophagie-assoziierten Phänotyp hinweisen. Diese Beobachtungen erlauben die Hypothese, dass induzierte Autophagie eine zentrale Rolle bei den toxikologisch relevanten Mechanismen der Imidazolverbindungen spielt. Solche Pathomechanismen sind belegt oder vermutet in neurodegenerative Prozesse, Leber- und Nierenschädigungen sowie reproduktionsbezogene Störungen wie Infertilität und Endometriose, was die belegten wie Verdachtseinstufung zu reprotoxischen, karzinogenen wie auch endokrin disruptiven Effekten von Imidazolverbindungen durch ECHA unterstreicht (Klionsky *et al.*, 2021b; Shapira *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2023; Singh *et al.*, 2024).

4 Abschließende Diskussion und Ausblick

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse reihen sich in den breiteren wissenschaftlichen Diskurs einer sich verändernden regulatorischen Landschaft und Herausforderungen der Toxikologie ein. Ausgangspunkt war die Zielsetzung, systematische Einblicke in die Dosis-Zeit-Beziehung toxischer Effekte zu gewinnen und dabei insbesondere niedrig dosierte, frühe Expositionen differenziert zu analysieren. Hierbei wurde ein besonderer Fokus auf die Abgrenzung spezifischer von unspezifischen Zellantworten sowie auf die Erkennung früher molekularer Marker gelegt. Die klassische Doktrin „Die Dosis macht das Gift“ hat im 21. Jahrhundert zunehmend an Aussagekraft verloren. Vielmehr entwickeln sich regulatorische und Forschungsfragen hin zur Aufklärung von Wirkungsmechanismen unter Einbezug von Wissen um dosisabhängige nichtlineare Prozesse, wie sie über ADME und MoA-Modellierung bekannt sind. Insbesondere zu alltagsrelevanten Expositionsdosen, was inzwischen meist niedrige Dosen bedeutet, die nicht zu klassischen Endpunkten wie Zelltod führen, braucht es Forschung und Wissensentwicklung. Die subtilen molekularen Veränderungen, die in diesen Dosen ausgelöst werden, die kumulativ und langfristig in chronische Krankheitsprozesse oder risikoerhöhend für solche wirken können, müssen in ihren Wirkmechanismen untersucht und als Fundament für Gefahren- und Risikoeinschätzung genutzt werden (Buzzetti *et al.*, 2016; Bus, 2017; Leist *et al.*, 2017; Hartwig *et al.*, 2020; Brescia *et al.*, 2023).

Die Ergebnisse der drei Untersuchungsteile dieser Arbeit zeigen konsistent, dass toxikologische Effekte in hohem Maße durch Zeitverlauf, Expositionskontext und zelluläre Dynamik geprägt sind. Vertieft untersucht wurde erstens die Detektion früher molekularer Marker einer durch Chemikalien ausgelösten Steatose in menschlichen Hepatozyten auf Basis existierender Micro-Array- und Metabolomdaten. Zweitens die Klärung, inwiefern sich spezifische toxikologische Wirkungen von unspezifischen Stressantworten bei niedriger Dosis und früher Zeit entkoppeln lassen, und drittens die Charakterisierung einer toxikologisch bislang unzureichend verstandenen Substanzgruppe, den Imidazolverbindungen, hinsichtlich ihrer molekularen Effekte in verschiedenen Zellmodellen.

Im Modul zur Steatose zeigte sich, dass bereits zu sehr frühen Zeitpunkten, lange vor dem Auftreten pathologischer Veränderungen auf Organebene, signifikante Veränderungen in der Genexpression chemikalieninduzierter Signalwege detektierbar sind. Diese betreffen zentrale biologische Prozesse wie die Aufnahme und Homöostase von Fettsäuren, den Cholesterinstoffwechsel, die entzündliche Antwort und den ER-Stress wie sie für Steatose bekannt sind (Chakraborty *et al.*, 2012; Masoodi *et al.*, 2021; Rinella *et al.*, 2023; Gofton *et al.*, 2023). In der Reanalyse öffentlich zugänglicher Micro-Array-Daten, ergänzt durch Metabolomanalysen, konnten steatotische und nicht-steatotische Chemikalien über ihre Aktivitätsprofile voneinander unterschieden werden. Variation von Kontrollen und die Betrachtung von Zeit und Dosis als separate Faktoren sind als empfindlicherer Analyseansatz mit Relevanz für Hypothesengenerierung und Wirkmechanismusstudien festzuhalten. Ebenso festzuhalten ist die Notwendigkeit der Festlegung von Filterkriterien und Analysemethodik, da sich Unterschiede in GESEA und DEVEA-Methoden deutlich abzeichnen. Die Verbindung zu existierenden Adverse Outcome Pathways (AOPs) konnte insgesamt hergestellt und auf molekularer Ebene über die Metabolitstudie erweitert werden, was Perspektiven für die Entwicklung präziserer Bewertungsmodelle bietet.

Die in der Pilotstudie durchgeführten Analysen zeigten ähnliche Dynamiken in der Untersuchung bekannte Referenzsubstanzen unter systematisch variierten Dosis- und Zeitbedingungen. Die zentrale Hypothese, dass spezifische toxikologische Wirkungen bereits zu frühen Zeitpunkten und bei niedrigen Dosen beobachtbar sind, konnte für einzelne Substanzen bestätigt werden – etwa für Natriumarsenit, das selbst in geringer Konzentration früh molekulare Reaktionsmuster auslöst. Auch traten insgesamt für die Metalle Cadmiumchlorid und Natriumarsenit erwartete, starke Effekte und relevante Regulationen in beispielsweise oxidativem Stress und Glutathionmetabolismus auf. Andere Substanzen wie

Ethoprophos oder WY-14643 entfalten dagegen ihre charakteristischen Wirkungen erst bei höheren Dosen und späteren Zeitpunkten, was zeigt, dass eine pauschale Aussage über das optimale Expositionsszenario nicht möglich ist. Auch werden frühe transkriptionelle und metabolische Effekte von DMSO belegt.

Für das eingesetzte Sequenzierverfahren der 3'-Sequenzierung konnten durchaus robuste Signalwegaktivierungen detektiert werden, jedoch wurde auch die Limitation zu feineren Effekte, die bei geringer Sequenziertiefe unentdeckt bleiben, erfasst (Kim and Goodfellow, 1995; Ma *et al.*, 2019). Die generierten Daten zeigen, dass sich über kombinierte transkriptomische und metabolomische Profile Differenzierungen zwischen spezifischer und unspezifischer Wirkung grundsätzlich durchführen lassen – jedoch mit dem klaren Erfordernis einer kontextsensitiven Auswertung. Insgesamt sind toxicogenomisch basierte Ansätze in der Lage wichtige Hinweise auf differenzielle Wirkungen zu liefern, die eine Grundlage für weitere Untersuchungen und Entscheidungen bilden können (Rozman and Doull, 2000; Black *et al.*, 2022). Die hier vorgelegten Analysen verdeutlichen die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Modelle, die dynamische, niedrige Expositionsprozesse und ihre zeitlich gestaffelten Wirkungen und biologische Schwellenwerte realistisch abbilden.

Im dritten Modul, der Charakterisierung von Imidazolverbindungen, wurden konsistente und potenziell regulatorisch relevante zelltyp-übergreifende Wirkungen detektiert. Trotz struktureller Ähnlichkeiten der getesteten Verbindungen zeigten sich teils deutlich divergierende Wirkmechanismen, was auch für Imidazole belegt, dass Methylierungen und Aspekte der Stereochemie als wichtige Informationen in Bezug auf zelluläre Reaktion und molekulare Regulation zu betrachten sind. Der identifizierte, für HepG2-Zellen auf Proteinebene bestätigt, autophagie-assoziierte Phänotyp ist zelltypübergreifend in HepG2- und Beas2B-Zellen nachweisbar, wobei in den Leberzellen eine protektive, dem Zelltod vorausgehende Rolle zu beobachten ist. In der Lungenzelllinie findend diese Prozesse parallel statt. Auch sind Unterschiede der Imidazolverbindungen zu dosisabhängiger Vakuolenbildung, LC3B-Akkumulation, p62-Anreicherung und letztlich zellulärem Zusammenbruch dokumentierbar, die Rückschlüsse zur höheren toxischen Aktivität von 2-ethyl-4-Methyl-Imidazol, 2-Methyl-Imidazol und Imidazol selbst gegenüber weiteren Verbindungen wie 1-Methyl-Imidazol aufzeigen. Auch auf molekularer Ebene zeigten sich über die Transkriptomstudie zu HepG2-Zellen vorallem Deregulierung von Sterol-, Lipid- und Redoxstoffwechselwegen. Diese sind von hoher Bedeutung, da sie auch in hormonellen

Regulationskreisen, insbesondere der Glukokortikoidbiosynthese, eine zentrale Rolle spielen – mit möglichen Implikationen für endokrine Disruption hat (Pellacani and Costa, 2018; Napoletano *et al.*, 2019; Tan *et al.*, 2020; Saha *et al.*, 2020; Hornburg *et al.*, 2023; Meier *et al.*, 2024; Dakal *et al.*, 2025).

In Bezug auf Entwicklungsstörung beziehungsweise reproduktionstoxische Effekte waren die Erwartungen aufgrund des Testsystems Leberzelle verhalten, jedoch sind für 1-Methyl-Imidazol und 2-Methyl-Imidazol relevante Regulationen beobachtet worden und konnten über Anreicherungsversuche über Gene Ontology auch für Imidazol selbst gezeigt werden. Zur Karzinogenität der Imidazolverbindungen können die gewählte Dosis und Expositionszeit nur wenige Erkenntnisse liefern, jedoch sind relevante Prozesse zur Tumorentstehung und Tumorsuppression reguliert, was sich vor allem für die durch ECHA als karzinogen eingestufte Verbindungen zeigte.

Die Arbeit belegt die Notwendigkeit einer differenzierteren Betrachtung toxischer Effekte, insbesondere im Kontext chronischer und subtoxischer Expositionen. Der Ansatz dieser Arbeit, Dosis und Zeit als voneinander unabhängige, aber interagierende Variablen zu untersuchen, auch in Bezug auf gepoolte Kontrollvariationen, erwies sich als zielführend, um bisher nicht ausreichend beachtete Wirkprofile sichtbar zu machen. Ein methodischer Mehrwert liegt in der Kombination klassischer Zellkulturtechniken mit modernen Omics-Technologien sowie der Rückgriff auf bereits existierende Datensätze. Die Wiederverwendung und Reanalyse von Micro-Array-Daten, wie im Steatose-Modul umgesetzt, bietet die Möglichkeit, bestehende Ressourcen für neue Fragestellungen zu nutzen – ein Aspekt, der insbesondere im Hinblick auf das 3R-Prinzip (Replacement, Reduction, Refinement) von Bedeutung ist (Pistollato *et al.*, 2021; Vinken *et al.*, 2021).

Ein zentrales Anliegen des übergeordneten Forschungsprojekts PrecisionTox, wie auch dieser ist die Entwicklung von Methoden, die nicht nur wissenschaftlich fundierte Aussagen über chemische Gefahren erlaubt, sondern gleichzeitig zur Reduktion, Verbesserung und perspektivischen Ersetzung von Tierversuchen beiträgt. Die Einbindung von *in-silico* gestützten Methoden und maschineller Lernverfahren ist ein weiterer Schritt in Richtung zukunftsfähiger, datengetriebenen Wissenschaft die relevante Signalweg-modulationen und Wirkmechanismen entschlüsseln kann. Die hier verwendeten Methoden – von klassischem

Zelllabor über Sequenzierung bis zur Metabolomik – leisten einen Beitrag zur Weiterentwicklung entsprechender Strategien, auch wenn etablierte Verfahren derzeit noch nicht vollständig ersetzt werden können.

Aus den Ergebnissen lassen sich Ansatzpunkte für zukünftige Forschung ableiten. Wie die vertiefte Analyse der zeitlichen Dynamik toxikologischer Reaktionen, um die Bedingungen zu bestimmen, unter denen spezifische molekulare Effekte auftreten, sowie die Reglementierung eingesetzter Filterkriterien und Analysemethoden. Auch die Wahl geeigneter Zeitpunkte und die Definition relevanter Dosisbereiche sind essentiell zur Hypothesengenerierung und weiteren Verfolgung. Die Ergebnisse der Pilotstudie haben gezeigt, dass frühe Zeitpunkte zu subtoxischen Bedingungen nicht in jedem Fall zu einer besseren Trennschärfe spezifischer Effekte führen. Aus den hypothesen-generierenden Ergebnissen der Steatoseanalyse lässt sich ein methodischer Pfad für weitere chemikalienklassenbezogene Untersuchungen ableiten. Die Identifikation steatose-assoziiierter Marker unter Einsatz gepoolter Kontrollbedingungen zeigt, dass durch gezielte Versuchsplanung und Datenintegration eine verbesserte Differenzierung toxischer Profile möglich ist.

Hier bietet sich die Übertragung auf weitere Adverse Outcome Pathways an, etwa im Bereich der kardiotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen. Zur Beeinflussung der Autophagie bzw. des Autophagischen Flusses durch Imidazole sind weitere proteomanalytische Schritte zu gehen. In erster Linie für die Beas-2B Zelllinie, aber auch in beiden Zelllinien um spezifische Zusammenhänge und Akteure der Regulation zu bestimmen. Auch die weitere histochemische Untersuchung des Phänotyps der fleckigen Zellen auf LC3-Puncta oder Apoptose und Caspasenaktivität ist offen für weiterführende Studien. Auch die Differenzierung zwischen protektiven und pathologischen Formen der Autophagie stellt ein relevantes Untersuchungsfeld dar.

Schließlich verbleibt die perspektivische Frage, inwieweit molekularbasierten Ansätze regulatorisch nutzbar gemacht werden können. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung, angewandter Toxikologie und regulatorischen Institutionen ist notwendig, um aus wissenschaftlich etablierten Mechanismen konkrete Bewertungsmaßstäbe abzuleiten. Dies betrifft nicht nur die technische Validierung neuer Methoden, sondern auch die Entwicklung geeigneter Referenzdatensätze, Bewertungsmaßstäbe und Schwellenwerte. Nur mit festgelegten Kriterien zur Datenerhebung und Auswertung sind letztlich Regeln zum Schutz der Gesundheit von Menschen und Umwelt zu etablieren.

Literaturverzeichnis

Aandahl, E.M., Sandberg, J.K., Beckerman, K.P., Taskén, K., Moretto, W.J., and Nixon, D.F. (2003) CD7 is a differentiation marker that identifies multiple CD8 T cell effector subsets. *J Immunol***170**: 2349–2355.

Abbassi, N.-E.-H., Biela, A., Glatt, S., and Lin, T.-Y. (2020) How Elongator Acetylates tRNA Bases. *Int J Mol Sci***21**.

Abreu Costa, L. De, Ottoni, M.H.F., Santos, M.G. Dos, Meireles, A.B., Almeida, V.G. De, Fátima Pereira, W. De, *et al.* (2017) Dimethyl sulfoxide (DMSO) decreases cell proliferation and TNF- α , IFN-, and IL-2 cytokines production in cultures of peripheral blood lymphocytes. *Molecules***22**: 1–10.

Agrawal, A., Balci, H., Hanspers, K., Coort, S.L., Martens, M., Slenter, D.N., *et al.* (2024) WikiPathways 2024: next generation pathway database. *Nucleic Acids Res***52**: D679–D689
<https://doi.org/10.1093/nar/gkad960>.

Al-Sarar, A.S., Bayoumi, A.E., Hussein, H.I., and Abobakr, Y. (2015) Cytotoxic effects of acephate, ethoprophos, and monocrotophos in CHO-K1 cells. *CYTA - J Food***13**: 427–433
<http://dx.doi.org/10.1080/19476337.2014.996916>.

- Alpern, D., Gardeux, V., Russeil, J., Mangeat, B., Meireles-filho, A.C.A., Breysse, R., *et al.* (2019) Transcriptomics enabled by bulk RNA barcoding and sequencing. *Genome Biol***20**: 1–15.
- Androutsopoulos, V.P., Tsatsakis, A.M., and Spandidos, D.A. (2009) Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer***9**: 187
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-187>.
- Ankley, G.T., Bennett, R.S., Erickson, R.J., Hoff, D.J., Hornung, M.W., Johnson, R.D., *et al.* (2010) Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem***29**: 730–741.
- Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Brancato, A., Brocca, D., Bura, L., *et al.* (2018) Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoprophos. *EFSA J***16**.
- Arzumanian, V.A., Kiseleva, O.I., and Poverennaya, E. V. (2021) The curious case of the HepG2 cell line: 40 years of expertise. *Int J Mol Sci***22**.
- Bajard, L., Adamovsky, O., Audouze, K., Baken, K., Barouki, R., Beltman, J.B., *et al.* (2023) Application of AOPs to assist regulatory assessment of chemical risks – Case studies, needs and recommendations. *Environ Res***217**.
- Balasubramaniam, S., and Yaplito-Lee, J. (2020) Riboflavin metabolism: role in mitochondrial function. *J Transl Genet Genomics***4**: 285–306.
- Bao, N., Han, J., and Zhou, H. (2022) A protein with broad functions: damage-specific DNA-binding protein 2. *Mol Biol Rep***49**: 12181–12192.
- Batut, B., Freeberg, M., Heydarian, M., Erxleben, A., Videm, P., Blank, C., *et al.* (2025) Reference-based RNA-Seq data analysis (Galaxy Training Materials).
<https://training.galaxyproject.org/training-material/topics/transcriptomics/tutorials/ref-based/tutorial.html>.
- Benn, M., Nordestgaard, B.G., Frikke-Schmidt, R., and Tybjærg-Hansen, A. (2017) Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease: Mendelian randomisation study. *BMJ***357**: j1648.
- Beyoğlu, D., and Idle, J.R. (2020) Metabolomic and lipidomic biomarkers for premalignant liver disease diagnosis and therapy. *Metabolites***10**.
- Biase, E. Di, Connolly, K.J., Crumpton, I., Cooper, O., Hallett, P.J., and Isacson, O. (2025)

- ApoE4 requires lipidation enhancement to resolve cellular lipid and protein abnormalities following NPC1 inhibition. *Sci Rep***15**: 15051 <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96531-4>.
- Black, M.B., Stern, A., Efremenko, A., Mallick, P., Moreau, M., Hartman, J.K., and McMullen, P.D. (2022) Biological system considerations for application of toxicogenomics in next-generation risk assessment and predictive toxicology. *Toxicol Vitr***80**: 105311 <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105311>.
- Boldt, K., Reeuwijk, J. Van, Lu, Q., Koutroumpas, K., Nguyen, T.M.T., Texier, Y., *et al.* (2016) An organelle-specific protein landscape identifies novel diseases and molecular mechanisms. *Nat Commun***7**: 1–13.
- Borgert, C.J., Fuentes, C., and Burgoon, L.D. (2021) Principles of dose-setting in toxicology studies: the importance of kinetics for ensuring human safety. *Arch Toxicol***95**: 3651–3664 <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03155-4>.
- Bornfeldt, K.E. (2024) Apolipoprotein C3: form begets function. *J Lipid Res***65**: 100475 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002227523001487>.
- Boutet, A., Zeledon, C., and Emery, G. (2023) ArfGAP1 regulates the endosomal sorting of guidance receptors to promote directed collective cell migration in vivo. *iScience***26**: 107467.
- Brescia, S., Alexander-White, C., Li, H., and Cayley, A. (2023) Risk assessment in the 21st century: where are we heading? *Toxicol Res (Camb)***12**: 1–11.
- Burden, N., Clift, M.J.D., Jenkins, G.J.S., Labram, B., and Sewell, F. (2021) Opportunities and Challenges for Integrating New In Vitro Methodologies in Hazard Testing and Risk Assessment. *Small***17**.
- Bus, J.S. (2017) “The dose makes the poison”: Key implications for mode of action (mechanistic) research in a 21st century toxicology paradigm. *Curr Opin Toxicol***3**: 87–91 <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.06.013>.
- Buzzetti, E., Pinzani, M., and Tsochatzis, E.A. (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism***65**: 1038–1048 <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
- Camp, J.E., Nyamini, S.B., and Scott, F.J. (2020) CyreneTM is a green alternative to DMSO as a solvent for antibacterial drug discovery against ESKAPE pathogens. *RSC Med Chem***11**: 111–117.

- Cao, C., Yang, Q., Xia, X., Chen, Z., Liu, P., Wu, X., *et al.* (2024) WY-14643, a novel antiplatelet and antithrombotic agent targeting the GPIIb/IIIa receptor. *Thromb Res***238**: 41–51.
- Cao, R., Zhang, Z., Tian, C., Sheng, W., Dong, Q., and Dong, M. (2022) Down-regulation of MSMO1 promotes the development and progression of pancreatic cancer. *J Cancer***13**: 3013–3021.
- Carreras-Puigvert, J., Zitnik, M., Jemth, A.-S., Carter, M., Unterlass, J.E., Hallström, B., *et al.* (2017) A comprehensive structural, biochemical and biological profiling of the human NUDIX hydrolase family. *Nat Commun***8**: 1541 <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01642-w>.
- Castro, R.G., Pérez, A.M.G., Curto, M.C.R., Álvarez, J.C., Ferreirós, A.C., Cuadros, A.V., *et al.* (2019) A New Case of Schindler Disease. *Eur J case reports Intern Med***6**: 1269.
- Cathey, S.S., Kudo, M., Tiede, S., Raas-Rothschild, A., Braulke, T., Beck, M., *et al.* (2008) Molecular order in mucopolidosis II and III nomenclature. *Am J Med Genet A***146A**: 512–513.
- Chakraborty, J.B., Oakley, F., and Walsh, M.J. (2012) Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int J Hepatol***2012**: 648915.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., *et al.* (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology***67**: 328–357.
- Chambliss, K.L., Barrera, J., Umetani, M., Umetani, J., Kim, S.H., Madak-Erdogan, Z., *et al.* (2016) Nonnuclear Estrogen Receptor Activation Improves Hepatic Steatosis in Female Mice. *Endocrinology***157**: 3731–3741.
- Chandrasekar, V., Mohammad, S., Aboumarzouk, O., Singh, A.V., and Dakua, S.P. (2025) Quantitative prediction of toxicological points of departure using two-stage machine learning models: A new approach methodology (NAM) for chemical risk assessment. *J Hazard Mater***487**: 137071 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389424036525>.
- Chang, L.-L., Lu, P.-H., Yang, W., Hu, Y., Zheng, L., Zhao, Q., *et al.* (2022) AKR1C1 promotes non-small cell lung cancer proliferation via crosstalk between HIF-1 α and metabolic reprogramming. *Transl Oncol***20**: 101421.
- Chen, E.Y., Tan, C.M., Kou, Y., Duan, Q., Wang, Z., Meirelles, G.V., *et al.* (2013) Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. *BMC Bioinformatics***14**: 128.

- Chen, H.-F., Chuang, H.-C., and Tan, T.-H. (2019) Regulation of Dual-Specificity Phosphatase (DUSP) Ubiquitination and Protein Stability. *Int J Mol Sci***20**.
- Chen, H., Tan, H., Wan, J., Zeng, Y., Wang, J., Wang, H., and Lu, X. (2023a) PPAR- γ signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets. *Pharmacol Ther***245**.
- Chen, Q.-Q., Liu, K., Shi, N., Ma, G., Wang, P., Xie, H.-M., *et al.* (2023b) Neuraminidase 1 promotes renal fibrosis development in male mice. *Nat Commun***14**: 1713 <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37450-8>.
- Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., and Boussiotis, V.A. (2021) The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism***114**.
- Colombo, A., Dinkel, L., Müller, S.A., Sebastian Monasor, L., Schifferer, M., Cantuti-Castelvetri, L., *et al.* (2021) Loss of NPC1 enhances phagocytic uptake and impairs lipid trafficking in microglia. *Nat Commun***12**: 1158 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21428-5>.
- Connell, D.W., Yu, Q.J., and Verma, V. (2016) Influence of exposure time on toxicity-An overview. *Toxicology***355–356**: 49–53.
- Consoli, V., Sorrenti, V., Grosso, S., and Vanella, L. (2021) Heme Oxygenase-1 Signaling and Redox Homeostasis in Physiopathological Conditions. *Biomolecules***11**.
- Cook, S.R., Bladen, C., Smith, J., Maguire, E., Copner, J., Fenn, G.D., *et al.* (2020) Visualisation of cholesterol and ganglioside GM1 in zebrafish models of Niemann–Pick type C disease and Smith–Lemli–Opitz syndrome using light sheet microscopy. *Histochem Cell Biol***154**: 565–578 <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01925-2>.
- Cui, Y., Zhang, C., Li, Y., Ma, S., Cao, W., and Guan, F. (2021) HOXD1 functions as a novel tumor suppressor in kidney renal clear cell carcinoma. *Cell Biol Int***45**: 1246–1259.
- Dai, P., Xiong, L., Wei, Y., Wei, X., Zhou, X., Zhao, J., and Tang, H. (2023) A pancancer analysis of the oncogenic role of cyclin B1 (CCNB1) in human tumors. *Sci Rep***13**: 16226 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42801-y>.
- Dakal, T.C., Xiao, F., Bhusal, C.K., Sabapathy, P.C., Segal, R., Chen, J., and Bai, X. (2025) Lipids dysregulation in diseases: core concepts, targets and treatment strategies. *Lipids Heal Dis* **24**: 1–21 <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02425-1>.
- Deb, S., and Bandiera, S.M. (2010) Characterization of a new cytochrome P450 enzyme,

- CYP2S1, in rats: Its regulation by aryl hydrocarbon receptor agonists. *Toxicology***267**: 91–98
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X09005290>.
- Dhanasekaran, R., Deutzmann, A., Mahauad-Fernandez, W.D., Hansen, A.S., Gouw, A.M., and Felsher, D.W. (2022) The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion. *Nat Rev Clin Oncol***19**: 23–36.
- Dludla, P. V., Jack, B., Viraragavan, A., Pheiffer, C., Johnson, R., Louw, J., and Muller, C.J.F. (2018) A dose-dependent effect of dimethyl sulfoxide on lipid content, cell viability and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicol Reports***5**: 1014–1020.
- Dobin, A., Davis, C.A., Schlesinger, F., Drenkow, J., Zaleski, C., Jha, S., *et al.* (2013) STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics***29**: 15–21.
- Dozier, J.K., and Distefano, M.D. (2012) An enzyme-coupled continuous fluorescence assay for farnesyl diphosphate synthases. *Anal Biochem***421**: 158–163.
- E., Y., Yu, Q., Sun, T., Xue, H., Zhao, X., and Zheng, H. (2023) The relationship between pepsinogen C and gastric carcinogenesis: a transgene and population study. *BMC Cancer***23**: 520 <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11020-z>.
- Eberhardt, W., Nasrullah, U., and Pfeilschifter, J. (2025) TRIM25: A Global Player of Cell Death Pathways and Promising Target of Tumor-Sensitizing Therapies. *Cells***14**.
- ECHA (2021) Assessment of regulatory needs - Group name: Imidazoles. 1–30.
- Elmore, S. (2007) Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol***35**: 495–516.
- Endo, S., Matsunaga, T., and Nishinaka, T. (2021) The Role of AKR1B10 in Physiology and Pathophysiology. *Metabolites***11**.
- Erhirhie, E.O., Ihekwereme, C.P., and Ilodigwe, E.E. (2018) Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdiscip Toxicol***11**: 5–12.
- Evangelista, J.E., Xie, Z., Marino, G.B., Nguyen, N., Clarke, D.J.B., and Ma'Ayan, A. (2023) Enrichr-KG: Bridging enrichment analysis across multiple libraries. *Nucleic Acids Res***51**: W168–W179.
- Ewels, P., Magnusson, M., Lundin, S., and Käller, M. (2016) MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics***32**: 3047–3048

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw354>.

Eyster, K.M. (2007) The membrane and lipids as integral participants in signal transduction: lipid signal transduction for the non-lipid biochemist. *Adv Physiol Educ***31**: 5–16.

Fang, C.-Y., Chen, M.-C., Chang, T.-H., Wu, C.-C., Chang, J.-P., Huang, H.-D., *et al.* (2018) *Idi1* and *Hmgcs2* Are Affected by Stretch in HL-1 Atrial Myocytes. *Int J Mol Sci***19**.

Farmahin, R., Williams, A., Kuo, B., Chepelev, N.L., Thomas, R.S., Barton-Maclaren, T.S., *et al.* (2017) Recommended approaches in the application of toxicogenomics to derive points of departure for chemical risk assessment. *Arch Toxicol***91**: 2045–2065.

Farr, S., and Dunn, R.T. (1999) Concise review: gene expression applied to toxicology. *Toxicol Sci***50**: 1–9 <https://doi.org/10.1093/toxsci/50.1.1>.

Federico, A., Serra, A., Ha, M.K., Kohonen, P., Choi, J.S., Liampa, I., *et al.* (2024) Toxicogenomics of drug induced liver injury—from mechanistic understanding to early prediction. *Arch Toxicol***80**: 178–180 <https://doi.org/10.1080/21541264.2019.1575159>.

Fiehn, O., Robertson, D., Griffin, J., Werf, M. van der, Nikolau, B., Morrison, N., *et al.* (2007) The metabolomics standards initiative (MSI). *Metabolomics***3**: 175–178 <https://doi.org/10.1007/s11306-007-0070-6>.

Food, E., and Authority, S. (2012) Cadmium dietary exposure in the European population. *EFSA J***10**: 1–37.

Food, E., and Authority, S. (2024) Update of the risk assessment of inorganic arsenic in food. *EFSA J***22**: No.1.

Forte, T.M., and Ryan, R.O. (2015) Apolipoprotein A5: Extracellular and Intracellular Roles in Triglyceride Metabolism. *Curr Drug Targets***16**: 1274–1280.

Fortunati, A., Risplendi, F., Re Fiorentin, M., Cicero, G., Parisi, E., Castellino, M., *et al.* (2023) Understanding the role of imidazolium-based ionic liquids in the electrochemical CO₂ reduction reaction. *Commun Chem***6**: 84 <https://doi.org/10.1038/s42004-023-00875-9>.

Fougerat, A., Bruse, J., Polizzi, A., Montagner, A., Guillou, H., and Wahli, W. (2024) Lipid sensing by PPAR α : Role in controlling hepatocyte gene regulatory networks and the metabolic response to fasting. *Prog Lipid Res***96**.

Freitas, F.P., Alborzinia, H., Santos, A.F. dos, Nepachalovich, P., Pedrera, L., Zilka, O., *et al.*

- (2024) 7-Dehydrocholesterol is an endogenous suppressor of ferroptosis. *Nature***626**: 401–410.
- Frömel, T., Kohlstedt, K., Popp, R., Yin, X., Awwad, K., Barbosa-Sicard, E., *et al.* (2012) Cytochrome P4502S1: a novel monocyte/macrophage fatty acid epoxigenase in human atherosclerotic plaques. *Basic Res Cardiol***108**: 319 <https://doi.org/10.1007/s00395-012-0319-8>.
- Fry, W.H.D., Kotelawala, L., Sweeney, C., and Carraway, K.L. 3rd (2009) Mechanisms of ErbB receptor negative regulation and relevance in cancer. *Exp Cell Res***315**: 697–706.
- Fu, M., Hu, Y., Lan, T., Guan, K.-L., Luo, T., and Luo, M. (2022) The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther***7**: 376 <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01191-9>.
- Fukunaga, I., and Takebe, T. (2025) In vitro liver models for toxicological research. *Drug Metab Pharmacokinet***62**: 101478 <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2025.101478>.
- Gaestel, M. (2006) MAPKAP kinases — MKs — two's company, three's a crowd. *Nat Rev Mol Cell Biol***7**: 120–130 <https://doi.org/10.1038/nrm1834>.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ***25**: 486–541.
- Ganie, S.Y., Javaid, D., Hajam, Y.A., and Reshi, M.S. (2024) Arsenic toxicity: sources, pathophysiology and mechanism. *Toxicol Res (Camb)***13**: 1–20.
- García-Cañaveras, J.C., Castell, J. V., Donato, M.T., and Lahoz, A. (2016) A metabolomics cell-based approach for anticipating and investigating drug-induced liver injury. *Sci Rep***6**: 1–12.
- Garcia, M., Kumanski, S., Elías-Villalobos, A., Cazevieille, C., Soulet, C., and Moriel-Carretero, M. (2022) Nuclear ingress of cytoplasmic bodies accompanies a boost in autophagy. *Life Sci Alliance***5**: 1–18.
- Garelnabi, M., Lor, K., Jin, J., Chai, F., and Santanam, N. (2013) The paradox of ApoA5 modulation of triglycerides: evidence from clinical and basic research. *Clin Biochem***46**: 12–19.
- Gerets, H.H.J., Tilmant, K., Gerin, B., Chanteux, H., Depelchin, B.O., Dhalluin, S., and

- Atienzar, F.A. (2012) Characterization of primary human hepatocytes, HepG2 cells, and HepaRG cells at the mRNA level and CYP activity in response to inducers and their predictivity for the detection of human hepatotoxins. *Cell Biol Toxicol***28**: 69–87.
- Giammanco, A., Spina, R., Cefalù, A.B., and Averna, M. (2023) APOC-III: a Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Curr Atheroscler Rep***25**: 67–76
<https://doi.org/10.1007/s11883-023-01080-8>.
- Gilkerson, R. (2018) A Disturbance in the Force: Cellular Stress Sensing by the Mitochondrial Network. *Antioxidants***7**: 126.
- Gofton, C., Upendran, Y., Zheng, M.H., and George, J. (2023) MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol***29**: S17–S31.
- Govaere, O., Hasoon, M., Alexander, L., Cockell, S., Tiniakos, D., Ekstedt, M., *et al.* (2023) A proteo-transcriptomic map of non-alcoholic fatty liver disease signatures. *Nat Metab***5**: 572–578.
- Gravestien, L.A., and Borst, J. (1998) Tumor necrosis factor receptor family members in the immune system. *Semin Immunol***10**: 423–434
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532398901440>.
- Green, M.D., and Long, T.E. (2009) Designing Imidazole-Based Ionic Liquids and Ionic Liquid Monomers for Emerging Technologies. *Polym Rev***49**: 291–314
<https://doi.org/10.1080/15583720903288914>.
- Guerrero, D., Guarch, R., Ojer, A., Casas, J.M., Ropero, S., Mancha, A., *et al.* (2008) Hypermethylation of the thrombospondin-1 gene is associated with poor prognosis in penile squamous cell carcinoma. *BJU Int***102**: 747–755.
- Günther, V., Lindert, U., and Schaffner, W. (2012) The taste of heavy metals: gene regulation by MTF-1. *Biochim Biophys Acta***1823**: 1416–1425.
- Guo, J., Xue, S., Wang, X., Wang, L., and Wen, S.-Y. (2025) Emerging insights on the role of Elovl6 in human diseases: Therapeutic challenges and opportunities. *Life Sci***361**: 123308
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320524008981>.
- Guo, Y., Pan, W., Liu, S., Shen, Z., Xu, Y., and Hu, L. (2020) ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp Ther Med* 1997–2007.
- Haber, L.T., Dourson, M.L., Allen, B.C., Hertzberg, R.C., Parker, A., Vincent, M.J., *et al.*

- (2018) Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges. *Crit Rev Toxicol***48**: 387–415 <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1430121>.
- Hajiasgharzadeh, K., and Baradaran, B. (2017) Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway and the Liver. *Adv Pharm Bull***7**: 507–513.
- Han, L., Shen, W.J., Bittner, S., Kraemer, F.B., and Azhar, S. (2017) PPARs: Regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol***13**: 279–296.
- Han, S.K., Baik, S.K., and Kim, M.Y. (2023) Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol***29**: S5–S16.
- Handy, D.E., and Loscalzo, J. (2022) The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med***188**: 146–161.
- Hansjosten, I., Rapp, J., Reiner, L., Vatter, R., Fritsch-Decker, S., Peravali, R., *et al.* (2018) Microscopy-based high-throughput assays enable multi-parametric analysis to assess adverse effects of nanomaterials in various cell lines. *Arch Toxicol***92**: 633–649.
- Hart-Unger, S., Arao, Y., Hamilton, K.J., Lierz, S.L., Malarkey, D.E., Hewitt, S.C., *et al.* (2017) Hormone signaling and fatty liver in females: analysis of estrogen receptor α mutant mice. *Int J Obes (Lond)***41**: 945–954.
- Hartwig, A. (2013) Metal interaction with redox regulation: An integrating concept in metal carcinogenesis? *Free Radic Biol Med***55**: 63–72
<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.009>.
- Hartwig, A., Arand, M., Epe, B., Guth, S., Jahnke, G., Lampen, A., *et al.* (2020) *Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogens*. Springer Berlin Heidelberg, .
<https://doi.org/10.1007/s00204-020-02733-2>.
- Hartwig, A., and Jahnke, G. (2017) Metalle und ihre Verbindungen als Kontaminanten in Lebensmitteln: Arsen, Cadmium, Blei und Aluminium. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz***60**: 715–721.
- Herrmann, H., and Wiche, G. (1987) Plectin and IFAP-300K are homologous proteins binding to microtubule-associated proteins 1 and 2 and to the 240-kilodalton subunit of spectrin. *J Biol Chem***262**: 1320–1325.
- Hiltemann, S., Rasche, H., Gladman, S., Hotz, H.-R., Larivière, D., Blankenberg, D., *et*

- al.*(2023) Galaxy Training: A powerful framework for teaching! *PLoS Comput Biol***19**: e1010752 <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010752>.
- Ho, D. V, and Chan, J.Y. (2015) Induction of Herpud1 expression by ER stress is regulated by Nrf1. *FEBS Lett***589**: 615–620.
- Hofer, S.J., Daskalaki, I., Bergmann, M., Friščić, J., Zimmermann, A., Mueller, M.I., *et al.*(2024) *Spermidine is essential for fasting-mediated autophagy and longevity*. .
- Hornburg, D., Wu, S., Moqri, M., Zhou, X., Contrepois, K., Bararpour, N., *et al.* (2023) Dynamic lipidome alterations associated with human health, disease and ageing. *Nat Metab***5**: 1578–1594.
- Hotamisligil, G.S., and Bernlohr, D.A. (2015) Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol***11**: 592–605
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.122>.
- Hristov, B.D. (2022) The Role of Glutathione Metabolism in Chronic Illness Development and Its Potential Use as a Novel Therapeutic Target. *Cureus***14**.
- Hu, Q., Luo, Y., He, H., Chen, H., and Liao, D. (2024a) Comprehensive analysis of shared risk genes and immunity-metabolisms between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis via bulk and single-cell transcriptome analyses. *Heliyon***10**.
- Hu, X., Zhang, S., Zhang, X., Liu, H., Diao, Y., and Li, L. (2024b) HOXD1 inhibits lung adenocarcinoma progression and is regulated by DNA methylation. *Oncol Rep***52**.
- Huang, K.F., Yang, H.Y., Xing, Y.M., Lin, J.S., and Diao, Y. (2014) Recombinant human kallistatin inhibits angiogenesis by blocking VEGF signaling pathway. *J Cell Biochem***115**: 575–584.
- Huang, Y., Liu, L., and Liu, A. (2018) Dickkopf-1: Current knowledge and related diseases. *Life Sci***209**: 249–254.
- Huang, Y., and Mahley, R.W. (2014) Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis***72 Pt A**: 3–12.
- Huda, N., Kusumanchi, P., Jiang, Y., Gao, H., Thoudam, T., Zeng, G., *et al.* (2025) Silencing FAF2 mitigates alcohol-induced hepatic steatosis by modulating lipolysis and PCSK9 pathway. *Hepatol Commun***9**.

- Hunter, J.D. (2007) Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Comput Sci Engg***9**: 90–95
<https://doi.org/10.1109/MCSE.2007.55>.
- Ichikawa, K., Watanabe Miyano, S., Minoshima, Y., Matsui, J., and Funahashi, Y. (2020) Activated FGF2 signaling pathway in tumor vasculature is essential for acquired resistance to anti-VEGF therapy. *Sci Rep***10**: 2939.
- Idriss, H.T., and Naismith, J.H. (2000) TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech***50**: 184–195.
- Igarashi, Y., Nakatsu, N., Yamashita, T., Ono, A., Ohno, Y., Urushidani, T., and Yamada, H. (2015) Open TG-GATEs: a large-scale toxicogenomics database. *Nucleic Acids Res***43**: D921–7.
- Isenberg, J.S., Frazier, W.A., and Roberts, D.D. (2008) Thrombospondin-1: a physiological regulator of nitric oxide signaling. *Cell Mol Life Sci***65**: 728–742.
- Isenberg, J.S., and Roberts, D.D. (2020) THBS1 (thrombospondin-1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 291–299.
- Itoh, K., and Tsukimoto, J. (2023) Lysosomal sialidase NEU1, its intracellular properties, deficiency, and use as a therapeutic agent. *Glycoconj J***40**: 611–619.
- Jacobo-Albavera, L., Domínguez-Pérez, M., Medina-Leyte, D.J., González-Garrido, A., and Villarreal-Molina, T. (2021) The Role of the ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) in Human Disease. *Int J Mol Sci***22**.
- Jaffe, E.K. (2020) Porphobilinogen synthase: An equilibrium of different assemblies in human health. *Prog Mol Biol Transl Sci***169**: 85–104.
- Jegatheesan, P., Beutheu, S., Freese, K., Waligora-Dupriet, A.-J., Nubret, E., Butel, M.-J., *et al.* (2016) Preventive effects of citrulline on Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Br J Nutr***116**: 191–203.
- Jung, K.H., Lee, S., Kim, H.S., Kim, J.-M., Lee, Y.J., Park, M.S., *et al.* (2024) Acetyl-CoA synthetase 2 contributes to a better prognosis for liver cancer by switching acetate-glucose metabolism. *Exp Mol Med***56**: 721–733 <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01185-3>.
- Kadomoto, S., Izumi, K., and Mizokami, A. (2020) The CCL20-CCR6 Axis in Cancer Progression. *Int J Mol Sci***21**.

- Kalkat, M., Melo, J. De, Hickman, K.A., Lourenco, C., Redel, C., Resetca, D., *et al.* (2017) MYC Deregulation in Primary Human Cancers. *Genes (Basel)***8**.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Matsuura, Y., and Ishiguro-Watanabe, M. (2025) KEGG: biological systems database as a model of the real world. *Nucleic Acids Res***53**: D672–D677.
- Kanehisa, M., and Goto, S. (2000) KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res***28**: 27–30.
- Kapil, S., Sharma, B.K., Patil, M., Elattar, S., Yuan, J., Hou, S.X., *et al.* (2017) The cell polarity protein Scrib functions as a tumor suppressor in liver cancer. *Oncotarget***8**: 26515–26531.
- Kaufman, B.A., and Houten, B. Van (2017) POLB: A new role of DNA polymerase beta in mitochondrial base excision repair. *DNA Repair (Amst)***60**: A1–A5
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568786417303853>.
- Kersten, S., Desvergne, B., and Wahli, W. (2000) Roles of PPARs in health and disease. *Nature***405**: 421–424.
- Kerzendorfer, C., Hart, L., Colnaghi, R., Carpenter, G., Alcantara, D., Outwin, E., *et al.* (2011) CUL4B-deficiency in humans: Understanding the clinical consequences of impaired Cullin 4-RING E3 ubiquitin ligase function. *Mech Ageing Dev***132**: 366–373
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004763741100025X>.
- Kim, S.B., and Goodfellow, M. (1995) Reclassification of. *Int J Syst Bacteriol* 586–588.
- Klee, K., Storti, F., Maggi, J., Todorova, V., Karademir, D., Berger, W., *et al.* (2020) The Expression of Decidual Protein Induced by Progesterone (DEPP) is Controlled by Three Distal Consensus Hypoxia Responsive Element (HRE) in Hypoxic Retinal Epithelial Cells. *Genes (Basel)***11**.
- Klionsky, D.J., Abdel-Aziz, A.K., Abdelfatah, S., Abdellatif, M., Abdoli, A., Abel, S., *et al.* (2021a) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1. *Autophagy***17**: 1–382.
- Klionsky, D.J., Petroni, G., Amaravadi, R.K., Baehrecke, E.H., Ballabio, A., Boya, P., *et al.* (2021b) Autophagy in major human diseases. *EMBO J***40**: 1–64.
- Knowles, B., and Aden, D. (1983) Human hepatoma derived cell line, process for preparation

thereof, and uses therefor. .

Kögel, D., Linder, B., Brunschweiler, A., Chines, S., and Behl, C. (2020) At the Crossroads of Apoptosis and Autophagy: Multiple Roles of the Co-Chaperone BAG3 in Stress and Therapy Resistance of Cancer. *Cells***9**.

Koulouri, O., Ostberg, J., and Conway, G.S. (2008) Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)***69**: 306–310.

Krzywinski, M., and Altman, N. (2013) Significance, P values and t-tests. *Nat Methods***10**: 1041–1042 <https://doi.org/10.1038/nmeth.2698>.

Kumar, S., Islam, R., O'Connor, W., Melvin, S.D., Leusch, F.D.L., Luengen, A., and MacFarlane, G.R. (2025) A metabolomic analysis on the toxicological effects of the universal solvent, dimethyl sulfoxide. *Comp Biochem Physiol Part - C Toxicol Pharmacol***287**: 110073 <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2024.110073>.

Kunkel, T.J., Townsend, A., Sullivan, K.A., Merlet, J., Schuchman, E.H., Jacobson, D.A., and Lieberman, A.P. (2023) The cholesterol transporter NPC1 is essential for epigenetic regulation and maturation of oligodendrocyte lineage cells. *Nat Commun***14**: 3964 <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39733-6>.

Kuroda, K., Komori, T., Ishibashi, K., Uto, T., Kobayashi, I., Kadokawa, R., *et al.* (2020) Non-aqueous, zwitterionic solvent as an alternative for dimethyl sulfoxide in the life sciences. *Commun Chem***3**: 163 <https://doi.org/10.1038/s42004-020-00409-7>.

Kwapisz, J., Slomka, A., and Zekanowska, E. (2009) Hecpudin and Its Role in Iron Homeostasis. *Ejifcc***20**: 124–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683336> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4975279>.

La Calle, C. De, Joubert, P.E., Law, H.K.W., Hasan, M., and Albert, M.L. (2011) Simultaneous assessment of autophagy and apoptosis using multispectral imaging cytometry. *Autophagy***7**: 1045–1051.

Laemmli, U.K. (1970) Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature***227**: 680–685 <https://www.nature.com/articles/227680a0>. Accessed March 31, 2021.

- Lauber, K., Bohn, E., Kröber, S.M., Xiao, Y., Blumenthal, S.G., Lindemann, R.K., *et al.* (2003) Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal. *Cell***113**: 717–730 [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00422-7).
- Lebeaupin, C., Vallée, D., Hazari, Y., Hetz, C., Chevet, E., and Bailly-Maitre, B. (2018) Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol***69**: 927–947 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.008>.
- Leduc, V., Beaumont, L. De, Thérout, L., Dea, D., Aisen, P., Petersen, R.C., *et al.* (2015) HMGCR is a genetic modifier for risk, age of onset and MCI conversion to Alzheimer's disease in a three cohorts study. *Mol Psychiatry***20**: 867–873.
- Leist, M., Ghallab, A., Graepel, R., Marchan, R., Hassan, R., Bennekou, S.H., *et al.* (2017) Adverse outcome pathways: opportunities, limitations and open questions. *Arch Toxicol***91**: 3477–3505.
- Lewitt, M.S., and Boyd, G.W. (2024) Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-1 (IGFBP-1) as a Biomarker of Cardiovascular Disease. *Biomolecules***14**.
- Li, X., Yu, W., Qian, X., Xia, Y., Zheng, Y., Lee, J.-H., *et al.* (2017) Nucleus-Translocated ACSS2 Promotes Gene Transcription for Lysosomal Biogenesis and Autophagy. *Mol Cell***66**: 684-697.e9.
- Li, Z., Liu, H., Bode, A., and Luo, X. (2021) Emerging roles of dehydrogenase/reductase member 2 (DHRS2) in the pathology of disease. *Eur J Pharmacol***898**: 173972.
- Liao, Y., Smyth, G.K., and Shi, W. (2014) featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics***30**: 923–930.
- Liberzon, A., Birger, C., Thorvaldsdóttir, H., Ghandi, M., Mesirov, J.P., and Tamayo, P. (2015) The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. *Cell Syst***1**: 417–425.
- Liebe, R., Esposito, I., Bock, H.H., Dahl, S. vom, Stindt, J., Baumann, U., *et al.* (2021) Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol***74**: 1455–1471 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.045>.
- Lin, C.-I., Merley, A., Sciuto, T.E., Li, D., Dvorak, A.M., Melero-Martin, J.M., *et al.* (2014) TM4SF1: a new vascular therapeutic target in cancer. *Angiogenesis***17**: 897–907.
- Ling, R., Chen, G., Tang, X., Liu, N., Zhou, Y., and Chen, D. (2022) Acetyl-CoA synthetase

- 2(ACSS2): a review with a focus on metabolism and tumor development. *Discov Oncol***13**: 58.
- Liu, H., Liu, Y., Zhou, Y., Chen, X., Pan, S., Zhou, Q., *et al.* (2024a) TM7SF2-induced lipid reprogramming promotes cell proliferation and migration via CPT1A/Wnt/ β -Catenin axis in cervical cancer cells. *Cell Death Discov***10**: 207 <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01975-8>.
- Liu, J., Zhao, M., Yuan, B., Gu, S., Zheng, M., Zou, J., *et al.* (2018) WDR74 functions as a novel coactivator in TGF- β signaling. *J Genet Genomics***45**: 639–650 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1673852718301930>.
- Liu, P., Zhu, W., Chen, C., Yan, B., Zhu, L., Chen, X., and Peng, C. (2020) The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases. *Life Sci***247**: 117443 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117443>.
- Liu, Q., Li, P., Ma, J., Zhang, J., Li, W., Liu, Y., *et al.* (2024b) Arsenic exposure at environmentally relevant levels induced metabolic toxicity in development mice: Mechanistic insights from integrated transcriptome and metabolome. *Environ Int***190**: 108819 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108819>.
- Liu, S.Z., Yao, S.J., Yang, H., Liu, S.J., and Wang, Y.J. (2023) Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis***14**.
- Liu, X., and Green, R.M. (2019) Endoplasmic reticulum stress and liver diseases. *Liver Res (Beijing, China)***3**: 55–64.
- Liu, X., Xiao, W., Jiang, Y., Zou, L., Chen, F., Xiao, W., *et al.* (2021) Bmal1 Regulates the Redox Rhythm of HSPB1, and Homooxidized HSPB1 Attenuates the Oxidative Stress Injury of Cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev***2021**: 5542815.
- Liu, Y., and Shi, S.-L. (2021) The roles of hnRNP A2/B1 in RNA biology and disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA***12**: e1612.
- Liu, Z., Wang, Y., Zhao, S., Zhang, J., Wu, Y., and Zeng, S. (2015) Imidazole inhibits autophagy flux by blocking autophagic degradation and triggers apoptosis via increasing FoxO3a-Bim expression. *Int J Oncol***46**: 721–731.
- Long, T., Hassan, A., Thompson, B.M., McDonald, J.G., Wang, J., and Li, X. (2019) Structural basis for human sterol isomerase in cholesterol biosynthesis and multidrug recognition. *Nat Commun***10**: 2452 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10279-w>.

- Love, M.I., Huber, W., and Anders, S. (2014) Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol***15**: 550
<https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>.
- Luo, W., and Brouwer, C. (2013) Pathview: an R/Bioconductor package for pathway-based data integration and visualization. *Bioinformatics***29**: 1830–1831
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt285>.
- Lv, D.-D., Zhou, L.-Y., and Tang, H. (2021) Hepatocyte nuclear factor 4 α and cancer-related cell signaling pathways: a promising insight into cancer treatment. *Exp Mol Med***53**: 8–18
<https://doi.org/10.1038/s12276-020-00551-1>.
- Ma, F., Fuqua, B.K., Hasin, Y., Yukhtman, C., Vulpe, C.D., Lusk, A.J., and Pellegrini, M. (2019) A comparison between whole transcript and 3' RNA sequencing methods using Kapa and Lexogen library preparation methods. *BMC Genomics***20**: 9.
- MAK Kommission (2008) Imidazol. .
- MAK Kommission (2024) MAK- und BAT-Werte-Liste 2024. .
- Marchesini, G., Vettor, R., and Pinzani, M. (2024) MASLD emerging from the fog of fatty liver. *J Hepatol***80**: 178–180 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.011>.
- Martínez-Sena, T., Moro, E., Moreno-Torres, M., Quintás, G., Hengstler, J., and Castell, J. V. (2023) Metabolomics-based strategy to assess drug hepatotoxicity and uncover the mechanisms of hepatotoxicity involved. *Arch Toxicol***97**: 1723–1738.
- Masoodi, M., Gastaldelli, A., Hyötyläinen, T., Arretxe, E., Alonso, C., Gaggini, M., *et al.* (2021) Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol***18**: 835–856.
- Matassa, D.S., Agliarulo, I., Avolio, R., Landriscina, M., and Esposito, F. (2018) TRAP1 Regulation of Cancer Metabolism: Dual Role as Oncogene or Tumor Suppressor. *Genes (Basel)***9**.
- Matsuzaka, T., and Shimano, H. (2009) Elovl6: a new player in fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *J Mol Med***87**: 379–384 <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0449-0>.
- Matsuzaka, T., Shimano, H., Yahagi, N., Kato, T., Atsumi, A., Yamamoto, T., *et al.* (2007) Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med***13**: 1193–1202 <https://doi.org/10.1038/nm1662>.

- Maulik, P.R., and Shipley, G.G. (1996) Interactions of N-stearoyl sphingomyelin with cholesterol and dipalmitoylphosphatidylcholine in bilayer membranes. *Biophys J***70**: 2256–2265.
- McKnight, P.E., and Najab, J. (2010) Mann-Whitney U Test. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley & Sons, Ltd, p. 1
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470479216.corpsy0524>.
- Meier, M.J., Harrill, J., Johnson, K., Thomas, R.S., Tong, W., Rager, J.E., and Yauk, C.L. (2024) Progress in toxicogenomics to protect human health. *Nat Rev Genet***26**
<http://dx.doi.org/10.1038/s41576-024-00767-1>.
- Mellor, C.L., Steinmetz, F.P., and Cronin, M.T.D. (2016) The identification of nuclear receptors associated with hepatic steatosis to develop and extend adverse outcome pathways. *Crit Rev Toxicol***46**: 138–152.
- Mescher, M., and Haarmann-Stemmann, T. (2018) Modulation of CYP1A1 metabolism: From adverse health effects to chemoprevention and therapeutic options. *Pharmacol Ther***187**: 71–87 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725818300378>.
- Minakaki, G., Safren, N., Bustos, B.I., Lubbe, S.J., Mencacci, N.E., and Krainc, D. (2025) Commander complex regulates lysosomal function and is implicated in Parkinson's disease risk. *Science (80-)***388**: 204–211 <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.adq6650>.
- Muzellec, B., Teleńczuk, M., Cabeli, V., and Andreux, M. (2023) PyDESeq2: a python package for bulk RNA-seq differential expression analysis. *Bioinformatics***39**: btad547
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad547>.
- Nakatogawa, H. (2020) Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol***21**: 439–458 <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-020-0241-0>.
- Napoletano, F., Baron, O., Vandenabeele, P., Mollereau, B., and Fanto, M. (2019) Intersections between Regulated Cell Death and Autophagy. *Trends Cell Biol***29**: 323–338
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.007>.
- Ngo, V., and Duennwald, M.L. (2022) Nrf2 and Oxidative Stress: A General Overview of Mechanisms and Implications in Human Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)***11**.
- Nie, L., Pascoa, T.C., Pike, A.C.W., Bushell, S.R., Quigley, A., Ruda, G.F., *et al.* (2021) The structural basis of fatty acid elongation by the ELOVL elongases. *Nat Struct Mol Biol***28**:

512–520 <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00605-6>.

Nikolaou, N., Green, C.J., Gunn, P.J., Hodson, L., and Tomlinson, J.W. (2016) Optimizing human hepatocyte models for metabolic phenotype and function: Effects of treatment with dimethyl sulfoxide (DMSO). *Physiol Rep***4**: 1–11.

Oberemm, A., Onyon, L., and Gundert-Remy, U. (2005) How can toxicogenomics inform risk assessment? *Toxicol Appl Pharmacol***207**: 592–598.

Ogresta, D., Mrzljak, A., Cigrovski Berkovic, M., Bilic-Curcic, I., Stojasavljevic-Shapeski, S., and Virovic-Jukic, L. (2022) Coagulation and Endothelial Dysfunction Associated with NAFLD: Current Status and Therapeutic Implications. *J Clin Transl Hepatol***10**: 339–355.

Ord, T., and Ord, T. (2017) Mammalian Pseudokinase TRIB3 in Normal Physiology and Disease: Charting the Progress in Old and New Avenues. *Curr Protein Pept Sci***18**.

Organ Toxicology (2018) In *Toxicology and Risk Assessment*. pp. 221–387
<https://doi.org/10.1002/9781119135944.ch3>.

Page, M.J., Kell, D.B., and Pretorius, E. (2022) The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic Stress (Thousand Oaks, Calif)***6**: 24705470221076390.

Pallocca, G., Moné, M.J., Kamp, H., Luijten, M., Water, B. van de, and Leist, M. (2022) Next-generation risk assessment of chemicals – Rolling out a human-centric testing strategy to drive 3R implementation: The RISK-HUNT3R project perspective. *ALTEX - Altern to Anim Exp***39**: 419–426 <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/2461>.

Pan, Y., Li, Y., Fan, H., Cui, H., Chen, Z., Wang, Y., *et al.* (2024) Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC). *Biomed Pharmacother***177**.

Pellacani, C., and Costa, L.G. (2018) Role of autophagy in environmental neurotoxicity. *Environ Pollut***235**: 791–805 <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.102>.

Pérez-Aguilar, B., Vidal, C.J., Palomec, G., García-Dolores, F., Gutiérrez-Ruiz, M.C., Bucio, L., *et al.* (2015) Acetylcholinesterase is associated with a decrease in cell proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis***1852**: 1380–1387
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.04.003>.

Pistollato, F., Madia, F., Corvi, R., Munn, S., Grignard, E., Paini, A., *et al.* (2021) *Current EU*

regulatory requirements for the assessment of chemicals and cosmetic products: challenges and opportunities for introducing new approach methodologies. Springer Berlin Heidelberg, .
<https://doi.org/10.1007/s00204-021-03034-y>.

Pontén, F., Jirström, K., and Uhlen, M. (2008) The Human Protein Atlas—a tool for pathology. *J Pathol***216**: 387–393
<https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.2440>.

Prabhu, A. V., Luu, W., Li, D., Sharpe, L.J., and Brown, A.J. (2016) DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Prog Lipid Res***64**: 138–151.

Qin, P., Zhou, P., Huang, Y., Long, B., Gao, R., Zhang, S., *et al.* (2024) Upregulation of rate-limiting enzymes in cholesterol metabolism by PKC δ mediates endothelial apoptosis in diabetic wound healing. *Cell Death Discov***10**: 263 <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02030-2>.

Qu, J., Zou, T., and Lin, Z. (2021) The Roles of the Ubiquitin-Proteasome System in the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Int J Mol Sci***22**.

Quinn, M.A., Xu, X., Ronfani, M., and Cidlowski, J.A. (2018) Estrogen Deficiency Promotes Hepatic Steatosis via a Glucocorticoid Receptor-Dependent Mechanism in Mice. *Cell Rep***22**: 2690–2701 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718302225>.

Radenkovic, S., Ligezka, A.N., Mokashi, S.S., Driesen, K., Dukes-Rimsky, L., Preston, G., *et al.* (2023) Tracer metabolomics reveals the role of aldose reductase in glycosylation. *Cell Reports Med***4** <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101056>.

Ramirez, T., Strigun, A., Verlohner, A., Huener, H.A., Peter, E., Herold, M., *et al.* (2018) Prediction of liver toxicity and mode of action using metabolomics in vitro in HepG2 cells. *Arch Toxicol***92**: 893–906.

Reddel, R.R., Ke, Y., Gerwin, B.I., McMenamin, M.G., Lechner, J.F., Su, R.T., *et al.* (1988) Transformation of human bronchial epithelial cells by infection with SV40 or adenovirus-12 SV40 hybrid virus, or transfection via strontium phosphate coprecipitation with a plasmid containing SV40 early region genes. *Cancer Res***48**: 1904–1909.

Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., *et al.* (2019) Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap. *Nat Protoc***14**: 482–517.

- Révillion, F., Bonnetterre, J., and Peyrat, J.P. (1998) ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer***34**: 791–808
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804997101575>.
- Rinella, M.E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S.M., Sanyal, A.J., Kanwal, F., *et al.* (2023) A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol***79**: 1542–1556 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
- Riquelme-Perez, M., Perez-Sanz, F., Deleuze, J.F., Escartin, C., Bonnet, E., and Brohard, S. (2022) DEVEA: an interactive shiny application for Differential Expression analysis, data Visualization and Enrichment Analysis of transcriptomics data. *F1000Research***11**: 1–29.
- Roepstorff, K., Grøvdal, L., Grandal, M., Lerdrup, M., and Deurs, B. van (2008) Endocytic downregulation of ErbB receptors: mechanisms and relevance in cancer. *Histochem Cell Biol***129**: 563–578 <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0401-3>.
- Rouanne, M., Adam, J., Goubar, A., Robin, A., Ohana, C., Louvet, E., *et al.* (2016) Osteopontin and thrombospondin-1 play opposite roles in promoting tumor aggressiveness of primary resected non-small cell lung cancer. *BMC Cancer***16**: 483.
- Rozman, K.K., and Doull, J. (2000) Dose and time as variables of toxicity. *Toxicology***144**: 169–178.
- Ruttkay-Nedecky, B., Nejdl, L., Gumulec, J., Zitka, O., Masarik, M., Eckschlager, T., *et al.* (2013) The role of metallothionein in oxidative stress. *Int J Mol Sci***14**: 6044–6066.
- Saadi, H., Seillier, M., and Carrier, A. (2015) The stress protein TP53INP1 plays a tumor suppressive role by regulating metabolic homeostasis. *Biochimie***118**: 44–50
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908415002321>.
- Saha, S., Buttari, B., Panieri, E., Profumo, E., and Saso, L. (2020) An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules***25**.
- Salamone, D., Annuzzi, G., Vessby, B., Rivellese, A.A., Bozzetto, L., Costabile, G., *et al.* (2023) Fatty acid composition of cholesterol esters reflects dietary fat intake after dietary interventions in a multinational population. *J Clin Lipidol***17**: 466–474
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287423001848>.
- Sanches, S.C., Ramalho, L.N.Z., Mendes-Braz, M., Terra, V.A., Cecchini, R., Augusto, M.J., and Ramalho, F.S. (2014) Riboflavin (vitamin B-2) reduces hepatocellular injury following

liver ischaemia and reperfusion in mice. *Food Chem Toxicol***67**: 65–71

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2014.02.013>.

Saphner, T., Triest-Robertson, S., Li, H., and Holzman, P. (2009) The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer***115**: 3189–3195.

Sawaya, M.R., Verma, M., Balendiran, V., Rath, N.P., Cascio, D., and Balendiran, G.K. (2016) Characterization of WY 14,643 and its complex with Aldose reductase. *Sci Rep***6**: 1–14.

Schmeisser, S., Miccoli, A., Bergen, M. von, Berggren, E., Braeuning, A., Busch, W., *et al.* (2023) New approach methodologies in human regulatory toxicology – Not if, but how and when! *Environ Int***178**: 1–40.

Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J.K., Mazo, J. del, Grasl-Kraupp, B., *et al.* (2024) Update of the risk assessment of inorganic arsenic in food. *EFSA J***22**: 1–191.

Scognamiglio, R., Cabezas-Wallscheid, N., Thier, M.C., Altamura, S., Reyes, A., Prendergast, Á.M., *et al.* (2016) Myc Depletion Induces a Pluripotent Dormant State Mimicking Diapause. *Cell***164**: 668–680 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.033>.

Scott, K.A., Ropek, N., Melillo, B., Schreiber, S.L., Cravatt, B.F., and Vinogradova, E. V (2022) Stereochemical diversity as a source of discovery in chemical biology. *Curr Res Chem Biol***2**: 100028 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666246922000106>.

Segrest, J.P., Tang, C., Song, H.D., Jones, M.K., Davidson, W.S., Aller, S.G., and Heinecke, J.W. (2022) ABCA1 is an extracellular phospholipid translocase. *Nat Commun***13**: 4812 <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32437-3>.

Seo, H., Cho, Y.-C., Ju, A., Lee, S., Park, B.C., Park, S.G., *et al.* (2017) Dual-specificity phosphatase 5 acts as an anti-inflammatory regulator by inhibiting the ERK and NF- κ B signaling pathways. *Sci Rep***7**: 17348 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17591-9>.

Sérée, E., Villard, P.H., Pascussi, J.M., Pineau, T., Maurel, P., Nguyen, Q.B., *et al.* (2004) Evidence for a new human CYP1A1 regulation pathway involving PPAR- α and 2 PPRE sites. *Gastroenterology***127**: 1436–1445.

Shao, Y., Zheng, L., and Jiang, Y. (2024) Cadmium toxicity and autophagy: a review. *BioMetals***37**: 609–629 <https://doi.org/10.1007/s10534-023-00581-y>.

- Shapira, K.E., Shapira, G., Schmukler, E., Pasmanik-Chor, M., Shomron, N., Pinkas-Kramarski, R., *et al.* (2021) Autophagy is induced and modulated by cholesterol depletion through transcription of autophagy-related genes and attenuation of flux. *Cell Death Discov***7**: 1–11.
- Shen, S., Jiang, J., and Yuan, Y. (2017) Pepsinogen C expression, regulation and its relationship with cancer. *Cancer Cell Int***17**: 57 <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0426-6>.
- Shi, L., Banerjee, D., Dobierzewska, A., Sathishkumar, S., Karakashian, A.A., Giltiay, N. V, and Nikolova-Karakashian, M.N. (2016) Direct regulation of IGF-binding protein 1 promoter by interleukin-1 β via an insulin- and FoxO-1-independent mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab***310**: E612–E623.
- Shi, X., Feng, D., Li, D., Han, P., Yang, L., and Wei, W. (2023) A pan-cancer analysis of the oncogenic and immunological roles of apolipoprotein F (APOF) in human cancer. *Eur J Med Res***28**: 190.
- Siliprandi, N., Lisa, F. Di, and Menabò, R. (1991) Propionyl-L-carnitine: biochemical significance and possible role in cardiac metabolism. *Cardiovasc drugs Ther***5 Suppl 1**: 11–15.
- Simigdala, N., Gao, Q., Pancholi, S., Roberg-Larsen, H., Zvelebil, M., Ribas, R., *et al.* (2016) Cholesterol biosynthesis pathway as a novel mechanism of resistance to estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res***18**: 58.
- Singh, A., Perez, M.L., Kirsanov, O., Padilla-Banks, E., and Guardia, C.M. (2024) Autophagy in reproduction and pregnancy-associated diseases. *iScience***27**: 111268 <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111268>.
- Sjöstedt, E., Zhong, W., Fagerberg, L., Karlsson, M., Mitsios, N., Adori, C., *et al.* (2020) An atlas of the protein-coding genes in the human, pig, and mouse brain. *Science (80-)***367**: eaay5947 <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aay5947>.
- Sneeggen, M., Guadagno, N.A., and Progida, C. (2020) Intracellular Transport in Cancer Metabolic Reprogramming. *Front cell Dev Biol***8**: 597608.
- Soga, T., Baran, R., Suematsu, M., Ueno, Y., Ikeda, S., Sakurakawa, T., *et al.* (2006) Differential Metabolomics Reveals Ophthalmic Acid as an Oxidative Stress Biomarker Indicating Hepatic Glutathione Consumption*. *J Biol Chem***281**: 16768–16776 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820558596>.

- Sostare, E., Lawson, T.N., Saunders, L.R., Colbourne, J.K., Weber, R.J.M., Sobanski, T., and Viant, M.R. (2022) Knowledge-Driven Approaches to Create the MTox700+ Metabolite Panel for Predicting Toxicity. *Toxicol Sci***186**: 208–220.
- Stößer, S., Lumpp, T., Fischer, F., Gunesch, S., Schumacher, P., and Hartwig, A. (2023) Effect of Long-Term Low-Dose Arsenic Exposure on DNA Methylation and Gene Expression in Human Liver Cells. *Int J Mol Sci***24**.
- Strumberg, D., Hilger, R.A., and Scheulen, M.E. (2002) The Ras-Raf-MEK-ERK Pathway in the Treatment of Cancer. *Oncol Res Treat***25**: 511–518
www.karger.com/journals/onkFax+497614520714.
- Student (1908) The probable error of a mean. *Biometrika***6**: 1–25.
- Stumpfe, D., Hu, H., and Bajorath, J. (2019) Evolving Concept of Activity Cliffs. *ACS Omega***4**: 14360–14368 <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02221>.
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V.K., Mukherjee, S., Ebert, B.L., Gillette, M.A., *et al.* (2005) Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0506580102.
- Suh, Y., Yoon, C.-H., Kim, R.-K., Lim, E.-J., Oh, Y.S., Hwang, S.-G., *et al.* (2013) Claudin-1 induces epithelial–mesenchymal transition through activation of the c-Abl-ERK signaling pathway in human liver cells. *Oncogene***32**: 4873–4882 <https://doi.org/10.1038/onc.2012.505>.
- Sun, H.-M., Mi, Y.-S., Yu, F.-D., Han, Y., Liu, X.-S., Lu, S., *et al.* (2016) SERPINA4 is a novel independent prognostic indicator and a potential therapeutic target for colorectal cancer. *Am J Cancer Res***6**: 1636–1649.
- Sun, Q., Liu, D., Cui, W., Cheng, H., Huang, L., Zhang, R., *et al.* (2023) Cholesterol mediated ferroptosis suppression reveals essential roles of Coenzyme Q and squalene. *Commun Biol***6**: 1108 <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05477-8>.
- Sunshine, H., and Iruela-Arispe, M.L. (2017) Membrane lipids and cell signaling. *Curr Opin Lipidol***28**: 408–413.
- Suppli, M.P., Rigbolt, K.T.G., Veidal, S.S., Heebøll, S., Peter, X., Eriksen, L., *et al.* (2019) Hepatic transcriptome signatures in patients with varying degrees of nonalcoholic fatty liver disease compared with healthy normal-weight individuals. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol***316**: 462–472 <http://www.ajpgi.org>.

- Tamura, K., Ono, A., Miyagishima, T., Nagao, T., and Urushidani, T. (2006) Profiling Of Gene Expression In Rat Liver And Rat Primary Cultured Hepatocytes Treated With Peroxisome Proliferators. .
- Tan, S.T., Ramesh, T., Toh, X.R., and Nguyen, L.N. (2020) Emerging roles of lysophospholipids in health and disease. *Prog Lipid Res***80**: 101068
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782720300485>.
- Teng, M.L.P., Ng, C.H., Huang, D.Q., Chan, K.E., Tan, D.J.H., Lim, W.H., *et al.* (2023) Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol***29**: 32–42.
- The PrecisionTox Consortium (2023) The Precision Toxicology initiative. *Toxicol Lett***383**: 33–42.
- Thomas, A.D., Fahrner, J., Johnson, G.E., and Kaina, B. (2015) Theoretical considerations for thresholds in chemical carcinogenesis. *Mutat Res - Rev Mutat Res***765**: 56–67.
- Thomas, R.S., Clewell, H.J., Allen, B.C., Wesselkamper, S.C., Wang, N.C.Y., Lambert, J.C., *et al.* (2011) Application of transcriptional benchmark dose values in quantitative cancer and noncancer risk assessment. *Toxicol Sci***120**: 194–205.
- Thomas, R.S., Clewell, H.J., Allen, B.C., Yang, L., Healy, E., and Andersen, M.E. (2012) Integrating pathway-based transcriptomic data into quantitative chemical risk assessment: A five chemical case study. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen***746**: 135–143
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571812000344>.
- Tian, S., Peng, P., Li, J., Deng, H., Zhan, N., Zeng, Z., and Dong, W. (2020) SERPINH1 regulates EMT and gastric cancer metastasis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging (Albany NY)***12**: 3574–3593.
- Tilborg, D. van, Alenicheva, A., and Grisoni, F. (2022) Exposing the Limitations of Molecular Machine Learning with Activity Cliffs. *J Chem Inf Model***62**: 5938–5951
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01073>.
- Tomé, D., and Bos, C. (2007) Lysine Requirement through the Human Life Cycle¹². *J Nutr***137**: 1642S-1645S
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622092914>.
- Uehara, T., Hirode, M., Ono, A., Kiyosawa, N., Omura, K., Shimizu, T., *et al.* (2008) A

toxicogenomics approach for early assessment of potential non-genotoxic hepatocarcinogenicity of chemicals in rats. *Toxicology***250**: 15–26.

Varghese, A., Gusarov, I., Gamallo-lana, B., Dolgonos, D., Mankan, Y., Shamovsky, I., *et al.* (2025) Unravelling cysteine-deficiency-associated rapid weight loss. .

Vascotto, C., Poletto, M., and Tell, G. (2016) Chapter 3 - Understanding the basics for translating the base excision repair pathway from benchtop to bedside in cancer treatment. In *DNA Repair in Cancer Therapy (Second Edition)*. Kelley, M.R., and Fishel, M.L. (eds). Academic Press, Boston. pp. 83–114
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128035825000036>.

Vašková, J., Kočan, L., Vaško, L., and Perjési, P. (2023) Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules***28**.

Veen, J.N. van der, Kennelly, J.P., Wan, S., Vance, J.E., Vance, D.E., and Jacobs, R.L. (2017) The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta - Biomembr***1859**: 1558–1572
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.006>.

Velasco, N., Contreras, A., and Grassi, B. (2014) The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care***17**: 453–457.

Vergara-Gerónimo, C.A., León Del Río, A., Rodríguez-Dorantes, M., Ostrosky-Wegman, P., and Salazar, A.M. (2021) Arsenic-protein interactions as a mechanism of arsenic toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol***431**.

Verheijen, M., Lienhard, M., Schrooders, Y., Clayton, O., Nudischer, R., Boerno, S., *et al.* (2019) DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro. *Sci Rep***9**: 1–12.

Verheijen, M.C., Meier, M.J., Asensio, J.O., Gant, T.W., Tong, W., Yauk, C.L., and Caiment, F. (2022) R-ODAF: Omics data analysis framework for regulatory application. *Regul Toxicol Pharmacol***131**: 105143 <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105143>.

Verhoeven, A., Ertvelde, J. van, Boeckmans, J., Gatzios, A., Jover, R., Lindeman, B., *et al.* (2024) A quantitative weight-of-evidence method for confidence assessment of adverse outcome pathway networks: A case study on chemical-induced liver steatosis. *Toxicology***505**.

Viant, M.R., Ebbels, T.M.D., Beger, R.D., Ekman, D.R., Epps, D.J.T., Kamp, H., *et al.* (2019)

- Use cases, best practice and reporting standards for metabolomics in regulatory toxicology. *Nat Commun***10**: 3041.
- Vieira Silva, A., Ringblom, J., Moldeus, P., Törnqvist, E., and Öberg, M. (2021) Benchmark dose-response analyses for multiple endpoints in drug safety evaluation. *Toxicol Appl Pharmacol***433**.
- Vijiyakumar, N., and Prince, S.E. (2024) A comprehensive review of cadmium-induced toxicity, signalling pathways, and potential mitigation strategies. *Toxicol Environ Health Sci***17**: 79–94 <https://doi.org/10.1007/s13530-024-00243-7>.
- Vinken, M., Benfenati, E., Busquet, F., Castell, J., Clevert, D.A., Kok, T.M. de, *et al.* (2021) Safer chemicals using less animals: kick-off of the European ONTOX project. *Toxicology***458**: 1–7.
- Vinken, M., Knapen, D., Vergauwen, L., and Hengstler, J.G. (2020) Adverse outcome pathways : a concise introduction for toxicologists. *Arch Toxicol***91**: 3697–3707.
- Vitins, A.P., Kienhuis, A.S., Speksnijder, E.N., Roodbergen, M., Luijten, M., and Ven, L.T.M. Van Der (2014) Mechanisms of amiodarone and valproic acid induced liver steatosis in mouse in vivo act as a template for other hepatotoxicity models. *Arch Toxicol***88**: 1573–1588.
- Wang, G., Bonkovsky, H.L., Lemos, A. de, and Burczynski, F.J. (2015) Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *J Lipid Res***56**: 2238–2247 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022227520309445>.
- Wang, H., Zhao, M., Chen, G., Lin, Y., Kang, D., and Yu, L. (2024) Identifying MSMO1, ELOVL6, AACS, and CERS2 related to lipid metabolism as biomarkers of Parkinson's disease. *Sci Rep***14**: 17478 <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68585-3>.
- Wang, L., Sun, J., Yin, Y., Sun, Y., Ma, J., Zhou, R., *et al.* (2021) Transcriptional coregulator NUPR1 maintains tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Cell Death Dis***12**: 149.
- Wang, N., Liu, X., Liu, K., Wang, K., and Zhang, H. (2023) Homo-oxidized HSPB1 protects H9c2 cells against oxidative stress via activation of KEAP1/NRF2 signaling pathway. *iScience***26**: 107443 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004223015201>.
- Wang, R., Zhao, J., Jin, J., Tian, Y., Lan, L., Wang, X., *et al.* (2022) WY-14643 attenuates lipid deposition via activation of the PPAR α /CPT1A axis by targeting Gly335 to inhibit cell

proliferation and migration in ccRCC. *Lipids Health Dis***21**: 1–18

<https://doi.org/10.1186/s12944-022-01726-7>.

Wang, Z., and Liu, H. (2024) Roles of Lysine Methylation in Glucose and Lipid Metabolism: Functions, Regulatory Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Biomolecules***14**.

Wu, G., Bazer, F.W., Davis, T.A., Kim, S.W., Li, P., Marc Rhoads, J., *et al.* (2009) Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids***37**: 153–168.

Wu, X., Yu, M., Zhang, Z., Leng, F., Ma, Y., Xie, N., and Lu, F. (2021) DDB2 regulates DNA replication through PCNA-independent degradation of CDT2. *Cell Biosci***11**: 34.

Xia, J., Zhao, H., Edmondson, J.L., Koss, B., and Zhan, F. (2025) Role of NEK2 in tumorigenesis and tumor progression. *Trends Mol Med***31**: 79–93

<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.07.013>.

Xie, Z., Bailey, A., Kuleshov, M. V, Clarke, D.J.B., Evangelista, J.E., Jenkins, S.L., *et al.* (2021) Gene Set Knowledge Discovery with Enrichr. *Curr Protoc***1**: e90

<https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpz1.90>.

Xu, A., Wang, B., Fu, J., Qin, W., Yu, T., Yang, Z., *et al.* (2019a) Diet-induced hepatic steatosis activates Ras to promote hepatocarcinogenesis via CPT1 α . *Cancer Lett***442**: 40–52

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383518306384>.

Xu, P., Wu, M., Chen, H., Xu, J., Wu, M., Li, M., *et al.* (2016) Bioinformatics analysis of hepatitis C virus genotype 2a-induced human hepatocellular carcinoma in Huh7 cells. *Oncotargets Ther***9**: 191–202.

Xu, Y., Zhang, Q., Tan, L., Xie, X., and Zhao, Y. (2019b) The characteristics and biological significance of NPC2: Mutation and disease. *Mutat Res Mutat Res***782**: 108284

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574218300395>.

Yang, R., Roshani, D., Gao, B., Li, P., and Shang, N. (2024a) Metallothionein: A Comprehensive Review of Its Classification, Structure, Biological Functions, and Applications. *Antioxidants (Basel, Switzerland)***13**.

Yang, Y., Huang, Z., Yang, Z., Qi, Y., Shi, H., Zhou, Y., *et al.* (2021) Serum metabolomic profiling reveals an increase in homocitrulline in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *PeerJ***9**: e11346.

Yang, Y., Konrad, R.J., Ploug, M., and Young, S.G. (2024b) APOA5 deficiency causes

hypertriglyceridemia by reducing amounts of lipoprotein lipase in capillaries. *J Lipid Res***65**: 100578.

Ye, Z.-H., Jiang, X.-M., Huang, M.-Y., Xu, Y.-L., Chen, Y.-C., Yuan, L.-W., *et al.* (2021) Regulation of CD47 expression by interferon-gamma in cancer cells. *Transl Oncol***14**: 101162.

Yin, H., Gao, L., Shen, B., Chao, L., and Chao, J. (2010) Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor κ B activation. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)***56**: 260–267.

Yoon, J., and Oh, D.-Y. (2024) HER2-targeted therapies beyond breast cancer — an update. *Nat Rev Clin Oncol***21**: 675–700 <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00924-9>.

You, G., Zhou, C., Wang, L., Liu, Z., Fang, H., Yao, X., and Zhang, X. (2023) COMMD proteins function and their regulating roles in tumors. 1–11.

You, Z., and Masai, H. (2008) Cdt1 Forms a Complex with the Minichromosome Maintenance Protein (MCM) and Activates Its Helicase Activity*. *J Biol Chem***283**: 24469–24477 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925819491916>.

Young, M.D., Wakefield, M.J., Smyth, G.K., and Oshlack, A. (2010) Gene ontology analysis for RNA-seq: accounting for selection bias. *Genome Biol***11**: R14 <https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-2-r14>.

Zhai, F., Wang, J., Luo, X., Ye, M., and Jin, X. (2023) Roles of NOLC1 in cancers and viral infection. *J Cancer Res Clin Oncol***149**: 10593–10608 <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04934-5>.

Zhan, Y., Zhang, Z., Liu, Y., Fang, Y., Xie, Y., Zheng, Y., *et al.* (2022) NUPR1 contributes to radiation resistance by maintaining ROS homeostasis via AhR/CYP signal axis in hepatocellular carcinoma. *BMC Med***20**: 1–19 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02554-3>.

Zhang, H. (2018) Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. *Curr Opin Lipidol***29**: 218–223.

Zhang, J., Chen, X.-W., Shu, L.-S., and Liu, C.-D. (2022a) The correlation and role analysis of SLC30A1 and SLC30A10 in cervical carcinoma. *J Cancer***13**: 1031–1047.

Zhang, J.Q., Li, Y.M., Liu, T., He, W.T., Chen, Y.T., Chen, X.H., *et al.* (2010) Antitumor effect of matrine in human hepatoma G2 cells by inducing apoptosis and autophagy. *World J*

*Gastroenterol***16**: 4281–4290.

Zhang, X., Sun, M.-Y., Zhang, X., Guo, C.-R., Lei, Y.-T., Wang, W.-H., *et al.* (2022b) Dynamic recognition of naloxone, morphine and endomorphin1 in the same pocket of μ -opioid receptors. *Front Mol Biosci***9**: 925404.

Zhao, B., Li, Y., Wang, B., Liu, J., Yang, Y., Quan, Q., *et al.* (2024a) Uncovering the Anti-Angiogenic Mechanisms of *Centella asiatica* via Network Pharmacology and Experimental Validation. *Molecules***29**.

Zhao, Y., Zhang, M., Li, H., Yang, Y., Lu, X., Yu, J., and Pan, L. (2024b) Aldo-keto reductase 1B: Much learned, much more to do. *hLife***2**: 154–178
<https://doi.org/10.1016/j.hlife.2023.12.002>.

Zheng, G., Zeng, G., and Wei, D. (2024) The role of NPC2 gene in glioma was investigated based on bioinformatics analysis. *Sci Rep***14**: 19134 <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70221-z>.

Zheng, Y., Jiang, L., Hu, Y., Xiao, C., Xu, N., Zhou, J., and Zhou, X. (2017) Metallothionein 1H (MT1H) functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC Cancer***17**: 161.

Zhou, J., Li, X.Y., Liu, Y.J., Feng, J., Wu, Y., Shen, H.M., and Lu, G.D. (2022) Full-coverage regulations of autophagy by ROS: from induction to maturation. *Autophagy***18**: 1240–1255
<https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1984656>.

Zhu, B.T., and Conney, A.H. (1998) Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis***19**: 1–27 <https://doi.org/10.1093/carcin/19.1.1>.

Zhu, H., Chang, L.-L., Yan, F.-J., Hu, Y., Zeng, C.-M., Zhou, T.-Y., *et al.* (2018) AKR1C1 Activates STAT3 to Promote the Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Theranostics***8**: 676–692.

Zhu, Y., Zou, R., Sha, H., Lu, Y., Zhang, Y., Wu, J., *et al.* (2020) Lipid metabolism-related proteins of relevant evolutionary and lymphoid interest (PRELI) domain containing family proteins in cancer. *Am J Transl Res***12**: 6015–6026.

Zhuang, H., and Han, F. (2020) Imidazolium Ionic Liquids BT - Encyclopedia of Ionic Liquids. In Zhang, S. (ed.). Springer Singapore, Singapore. pp. 1–11
https://doi.org/10.1007/978-981-10-6739-6_116-1.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHM	Automatisierte Hochdurchsatz Mikroskopie
APS	Ammoniumperoxodisulfat
ATCC	American Type Culture Collection
BSA	Rinderserumalbumin
bzw.	beziehungsweise
CDDP	cis-Diammindichloridoplatin, Cisplatin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPBS	Dulbecco's phosphate-buffered saline
ECL	Enhanced Chemiluminescence
et al	et alii /und andere
FCS	Fetales Kälberserum
ff	Fortfolgend
g	Gramm
h	Hour /Stunde
HRP	horseradish-peroxidase/Meerrettich-Peroxidase
kD	Kilodalton
l	Liter
m	Meter, milli
M, mM	Mol pro Liter, Millimol pro Liter
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
min	Minuten
nm	Nanometer

PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PI	Propidiumiodid
PVDF	Polyvinylidendifluorid
rpm	Revolutions per minute/ Umdrehungen pro Minute
SD	Standarddeviation/ Standardabweichung
SDS	Natriumdodecylsulfat
SEM	Standard Error Margin
TBS	Tris-gepufferte Salzlösung
TBS-T	Tris-gepufferte Salzlösung mit Tween
TEMED	N,N,N',N' - TetramethylEthyldiamin
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan
Tween20	Polyoxyethen-sorbitan-monolaurat
u.a.	Unter anderem
V	Volt
v	Volumen
w	Weight/Gewicht
z.B.	Zum Beispiel
μ	micro

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eine vereinfachte Übersicht von Adverse Outcome Pathways.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Dosis-Wirkungskurve.....	4
Abbildung 4: Beispielhafte Ansicht einer Bildaufnahme der AHM mit Quadranteneinteilung für die Semiquantifizierung.....	17
Abbildung 5: Visualisierung der Kriterien der Phänotypsemiquantifizierung der HepG2-Zellen.....	18
Abbildung 6: Die Anzahl differenziell exprimierte Gene induziert durch steatotische Chemikalien ist zeit- und dosisabhängig.....	31
Abbildung 7: Identifizierte Signalwege und Prozesse der GSEA Analyse für Zeit und Dosis.	34
Abbildung 8: Identifizierte Prozesse der Zeit und Dosis betrachtenden GSEA Analyse in Bezug auf die Datenbank GO Biologische Prozesse für mit steatotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle.	36
Abbildung 9: Identifizierte Signalwege und Prozesse der GSEA Analyse für Dosis als Einzelfaktor.	38
Abbildung 10: Identifizierte Prozesse der Dosis betrachtenden GSEA Analyse in Bezug auf die Datenbank GO Biologische Prozesse für mit steatotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle.	39
Abbildung 11: Identifizierte Signalwege und Prozesse der GSEA Analyse für Zeit als Einzelfaktor.	40
Abbildung 12: Identifizierte Prozesse der Zeit betrachtenden GSEA Analyse in Bezug auf die Datenbank GO Biologische Prozesse für mit steatotischen Chemikalien behandelten primären humanen Hepatozyten gegenüber klassischer und gepoolter Kontrolle.	42

Abbildung 13: Signalweganreicherungsanalyse (Pathway Enrichment Analysis; PEA) für Zeit oder Dosis als Einzelfaktor.	44
Abbildung 14: KEGG Signalweganalyse zeigt PPAR als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung.	46
Abbildung 15: Enrichr KG Analyse der im PPAR Signalweg Deregulation in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGG Signalwege und adverse Säugetierphänotypen.	47
Abbildung 16: KEGG Signalweganalyse zeigt Cholesterinmetabolismus als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Dosis.	52
Abbildung 17: KEGG Signalweganalyse zeigt Cholesterinmetabolismus als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Zeit.	54
Abbildung 18: KEGG Signalweganalyse zeigt mTOR-Signalweg als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Dosis.	56
Abbildung 19: KEGG Signalweganalyse zeigt chemischen Karzinogenese-reaktive Sauerstoffspezies als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in Bezug auf Zeit.	57
Abbildung 20: Enrichr KG Analyse der chemischen Karzinogenese/reaktive Sauerstoffspezies in Bezug auf assoziierte biologische Prozesse, KEGG Signalwege und adverse Säugetierphänotypen. Gezeigt sind die Ergebnisse der DEG gegenübergepoolter Kontrolle für die Analyse der Zeit als Einzelfaktor.	58
Abbildung 21: Schematische Übersicht des aktuellsten AOP für chemisch-induzierte Lebersteatose.	59
Abbildung 22: Metabolomdaten können steatotische von nicht-steatotischen Chemikalien unterscheiden.	61
Abbildung 23: Cadmiumchlorid zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod.	64
Abbildung 24: Pilotstudien BMD Kurven.	66
Abbildung 25: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD ₁₀).	68
Abbildung 26: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD ₂₅).	69
Abbildung 27: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Natriumarsenit (BMD ₁₀).	71
Abbildung 28: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Natriumarsenit (BMD ₂₅).	73
Abbildung 29: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Ethoprophos (BMD ₁₀).	77
Abbildung 30: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit Ethoprophos (BMD ₂₅).	78
Abbildung 31: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit WY-14643 (BMD ₁₀).	80
Abbildung 32: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit WY-14643 (BMD ₂₅).	82
Abbildung 33: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit DMSO (BMD ₁₀).	85
Abbildung 34: Deregulierte Gene nach Exposition von HepG2 Zellen mit DMSO (BMD ₂₅).	87
Abbildung 35: Verwendete Imidazolverbindungen der Stoffklassenstudie mit Strukturformel.	91
Abbildung 36: Dosis-Wirkung Kurven der Imidazolverbindungen zur Erhebung der Benchmarkdosen in HepG2-Zellen.	92
Abbildung 37: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für Imidazol.	93
Abbildung 38: Enrichr KG Auswertung der Imidazol DEGs.	96
Abbildung 39: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 4-Methyl-Imidazol.	98
Abbildung 40: Enrichr KG Auswertung der 4-Methyl-Imidazol DEGs.	101

Abbildung 41: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 2-Methyl-Imidazol.....	102
Abbildung 42: Enrichr KG Auswertung der 2-Methyl-Imidazol DEGs.....	104
Abbildung 43: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 1-Methyl-Imidazol.....	106
Abbildung 44: Enrichr KG Auswertung der 1-Methyl-Imidazol DEGs.....	108
Abbildung 45: Top-angereicherte Biologische Prozesse (GO Ontology) für 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol.....	109
Abbildung 46: Enrichr KG Auswertung der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol DEGs.....	112
Abbildung 47: Übersicht der signifikant hochregulierten Gene der getesteten Imidazole in HepG2 Zellen.	114
Abbildung 48: Übersicht der signifikant herunterregulierten Gene der getesteten Imidazole in HepG2 Zellen.	115
Abbildung 49: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit Imidazol.	117
Abbildung 50: Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen.	118
Abbildung 51: Einfluss von Imidazol auf Zellzahl und Zelltod.....	119
Abbildung 52: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 4-Methyl-Imidazol.....	120
Abbildung 53: Dosisabhängige Effekte der 4-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen..	121
Abbildung 54: Einfluss von 4-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod.	122
Abbildung 55: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 2-Methyl-Imidazol.....	123
Abbildung 56: Dosisabhängige Effekte der 2-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen.	124
Abbildung 57: Einfluss von 2-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod.	125
Abbildung 58: Dosisabhängige Effekte der 1-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen.	126
Abbildung 59: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 1-Methyl-Imidazol.....	127
Abbildung 60: Einfluss von 1-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod.	128
Abbildung 61: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen.....	129
Abbildung 62: Semi-quantitative Auswertung des Phänotyps nach Behandlung mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol.....	130
Abbildung 63: Einfluss von 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod.	131
Abbildung 64: Effekte auf Autophagieaktivitätsmarker LC3B.	132
Abbildung 65: Effekte auf Marker des Autophagischen Flusses p62.	134
Abbildung 66: Vergleich der absoluten BMD ₂₅ Konzentrationen der Imidazolverbindungen von HepG2 und Beas2B Zellen für den Endpunkt Zellzahlreduktion (CNT).....	135
Abbildung 67: Toxizitätsrangfolge der Dosis-Wirkung Kurven der Imidazolverbindungen in HepG2 und Beas2B-Zellen.	136
Abbildung 68: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 10 mM.....	138
Abbildung 69: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 25 mM.....	139
Abbildung 70: Einfluss von 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol auf Zellzahl und Zelltod in Beas2B.	140
Abbildung 71: Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 5 mM.	141

Abbildung 72:Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in Beas2B-Zellen bis 60mM.	142
Abbildung 73: Einfluss von Imidazol auf Zellzahl und Zelltod in Beas2B..	143
Abbildung 74: Übersicht der Imidazolverbindungen hinsichtlich identifizierter Effekte der AHM, Transkriptom und Proteinanalytik.	146

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Verwendete Fluoreszenzfarbstoffe.....	15
Tabelle 2:Zusammensetzung von Sammel-/Trenngel.....	19
Tabelle 3:A: Liste der 31 ausgewählten bekannten steatotischen Chemikalien und 9 nicht- steatotischen Chemikalien.....	24
Tabelle 4: Liste der verwendeten steatotischen und nicht-steatotischen Chemikalien, die in der Metabolomstudie genutzt wurden..	26

Anhang

Methodik

Tabelle A 1: Zusammensetzung des 2x Lämmli-Lysepuffers.

Reagenz	Zusammensetzung
2x Lämmli – Puffer	12,5 ml 1 M TrisHCl (pH 6.8)
	20ml 20 %SDS
	20 ml Glycerin
	4 % Mercaptoethanol
	47,5 ml ddH ₂ O

Tabelle A 2: Zusammensetzung des Laufpuffers der SDS-Page.

Reagenz	Zusammensetzung
Laufpuffer	25 mM Tris
	192 mM Glycin
	0,1 % SDS

Tabelle A 3: Zusammensetzung des Blotpuffers.

Reagenz	Zusammensetzung
Blotpuffer	25 mM Tris-BASE
	200 mM Glycin
	10 % (w/v) Methanol

Tabelle A 4: Zusammensetzung von TBS bzw. TBS-T.

Reagenz	Zusammensetzung
---------	-----------------

TBS (pH 7,4)	20 mM Tris-HCl
	150 mM NaCl
TBS-T	99,9 % TBS (v/v)
	0,1 % Tween® (v/v)

Ergebnisse

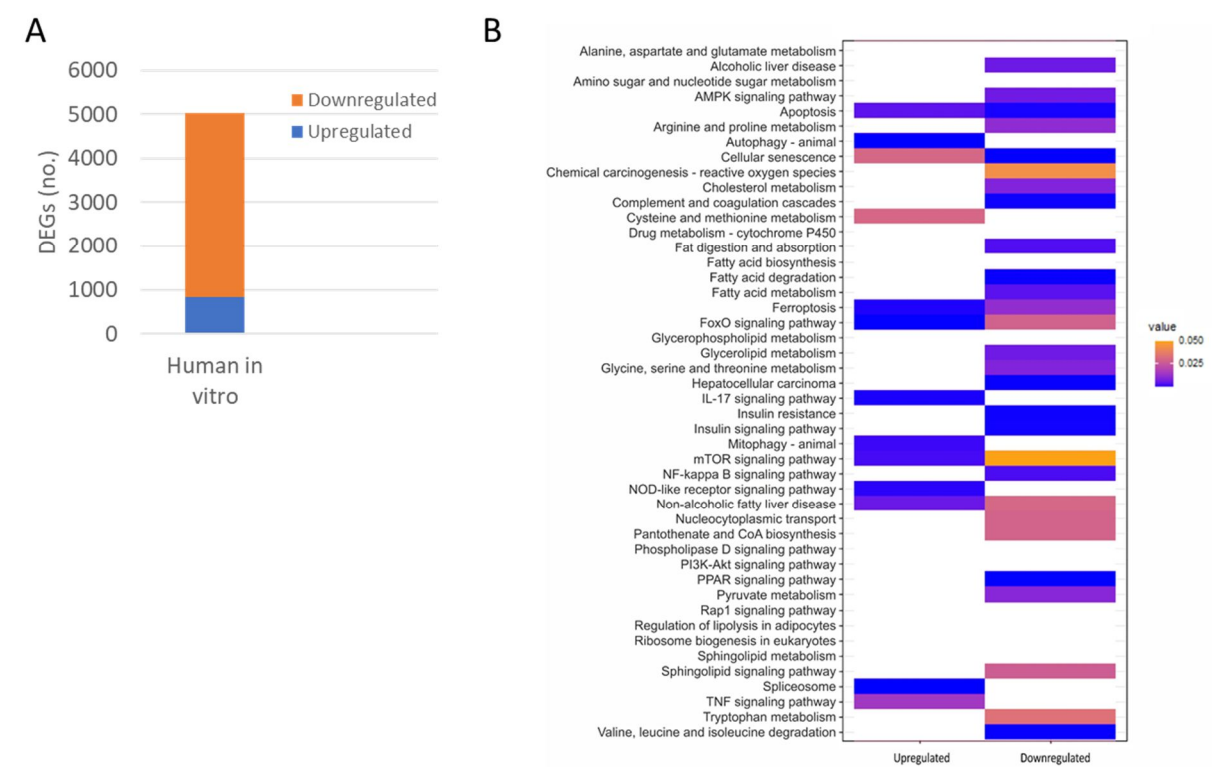


Abbildung A 1: Nicht-steatotische Chemikalien induzieren großteilig Herunterregulation von relevanten Genen und Signalwegen der Steatose. A: Anzahl der DEGs durch Vergleich der mit nicht-steatotischen Chemikalien behandelten Zellen gegenüber unbehandelter Kontrolle. Basierend auf FDR-korrigiertem p-value< 0,05. B: PEA des Vergleichs der nicht-steatotischen Chemikalienbehandlung gegenüber unbehandelter Kontrolle für eine Auswahl Steatose-relevanter Signalwege über DEVEA.

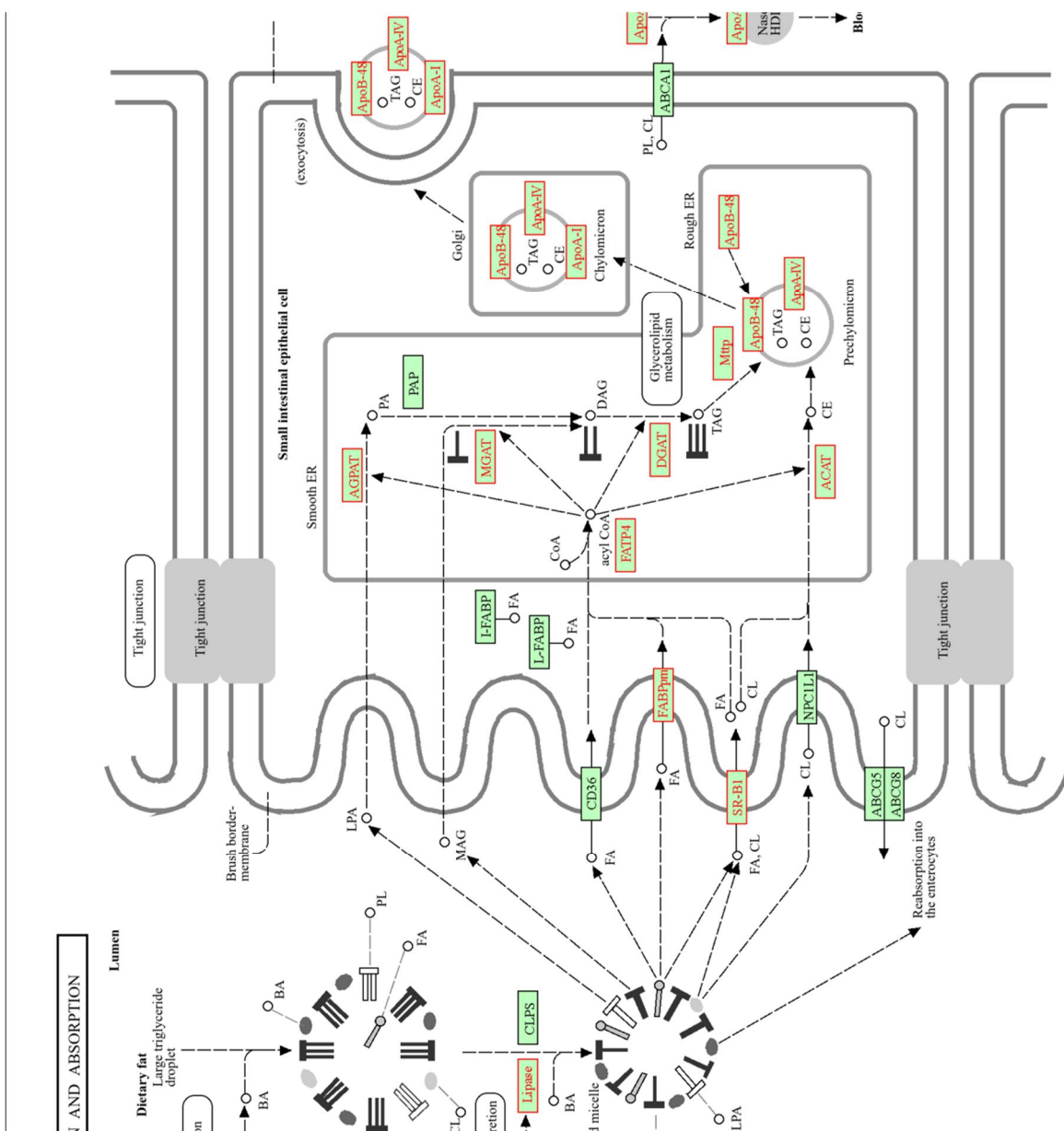


Abbildung A 2: KEGG Signalweganalyse zeigt Fettverdau und Abbau als Ziel der statotischen Chemikalienbehandlung in der Einzelfaktoranalyse der Dosis normiert zu gepoolten Kontrolle. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Dosis gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

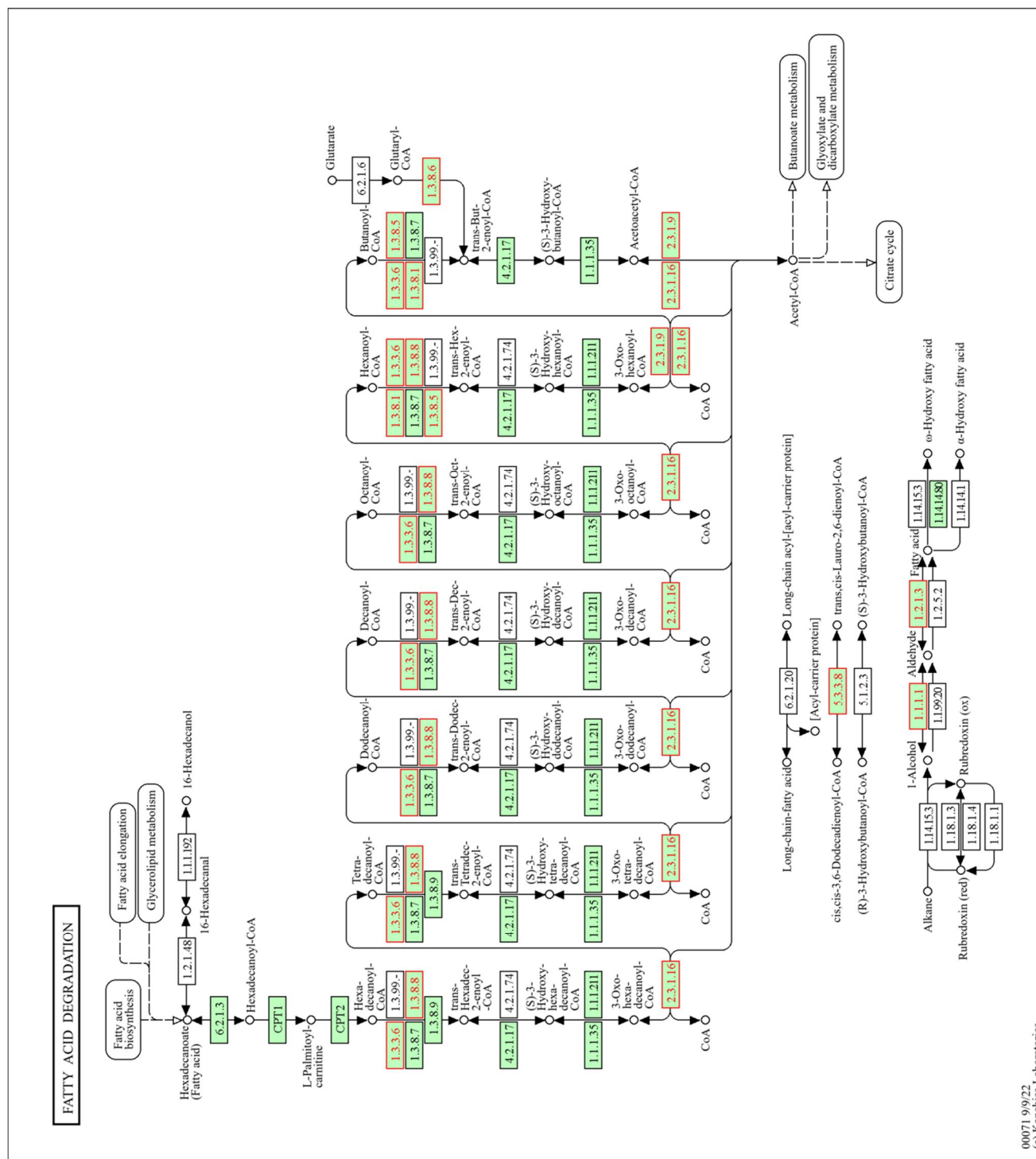


Abbildung A 3: KEGG Signalweganalyse zeigt Fettsäuredegradation als Ziel der steatotischen Chemikalienbehandlung in der Einzelfaktoranalyse der Dosis normiert zu gepoolten Kontrolle. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Dosis gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

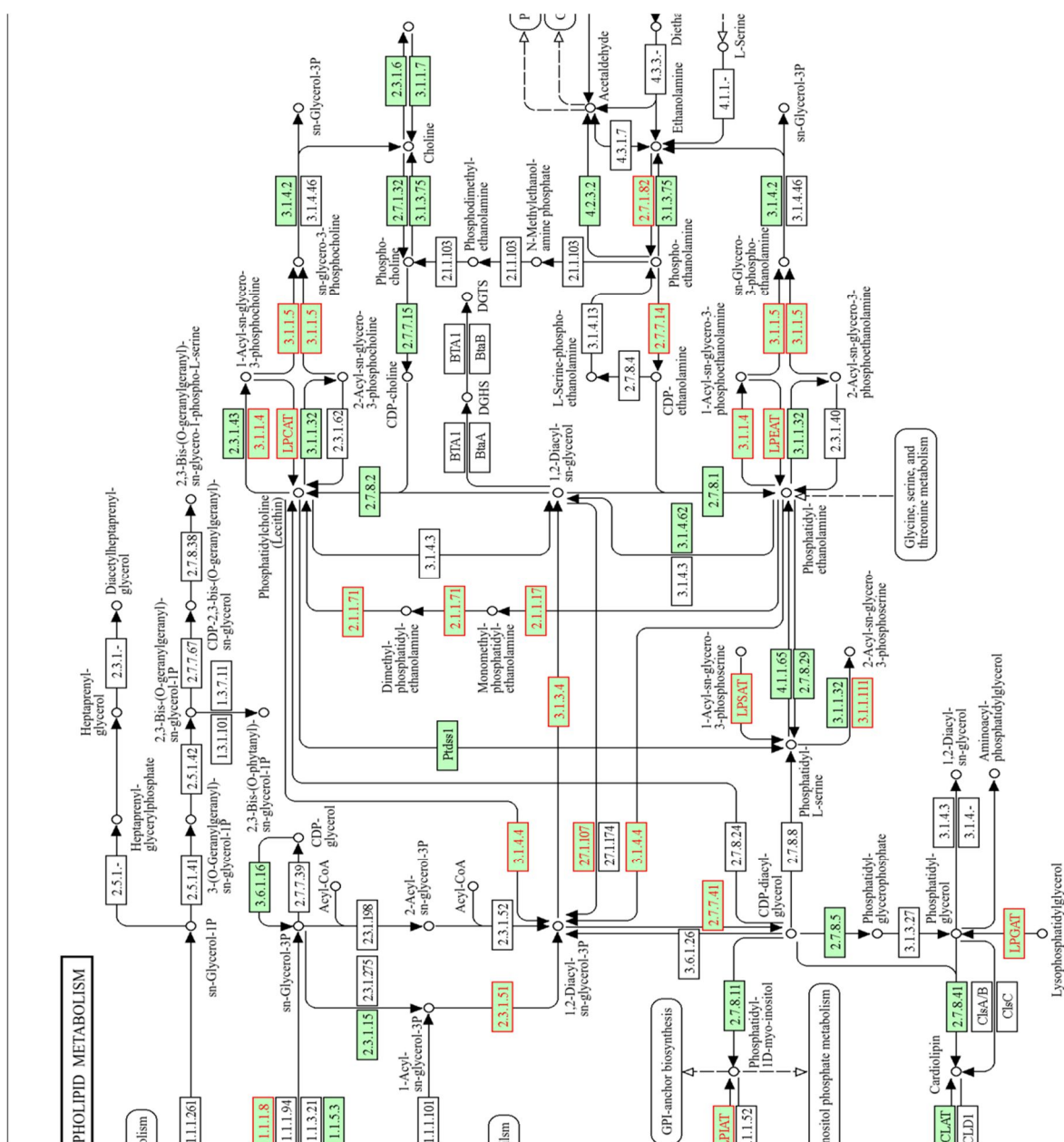


Abbildung A 4: KEGG Signalweganalyse zeigt Glycerophospholipidmetabolismus als Ziel der statotischen Chemikalienbehandlung in der Einzelfaktoranalyse der Dosis normiert zu gepoolter Kontrolle. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Dosis gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

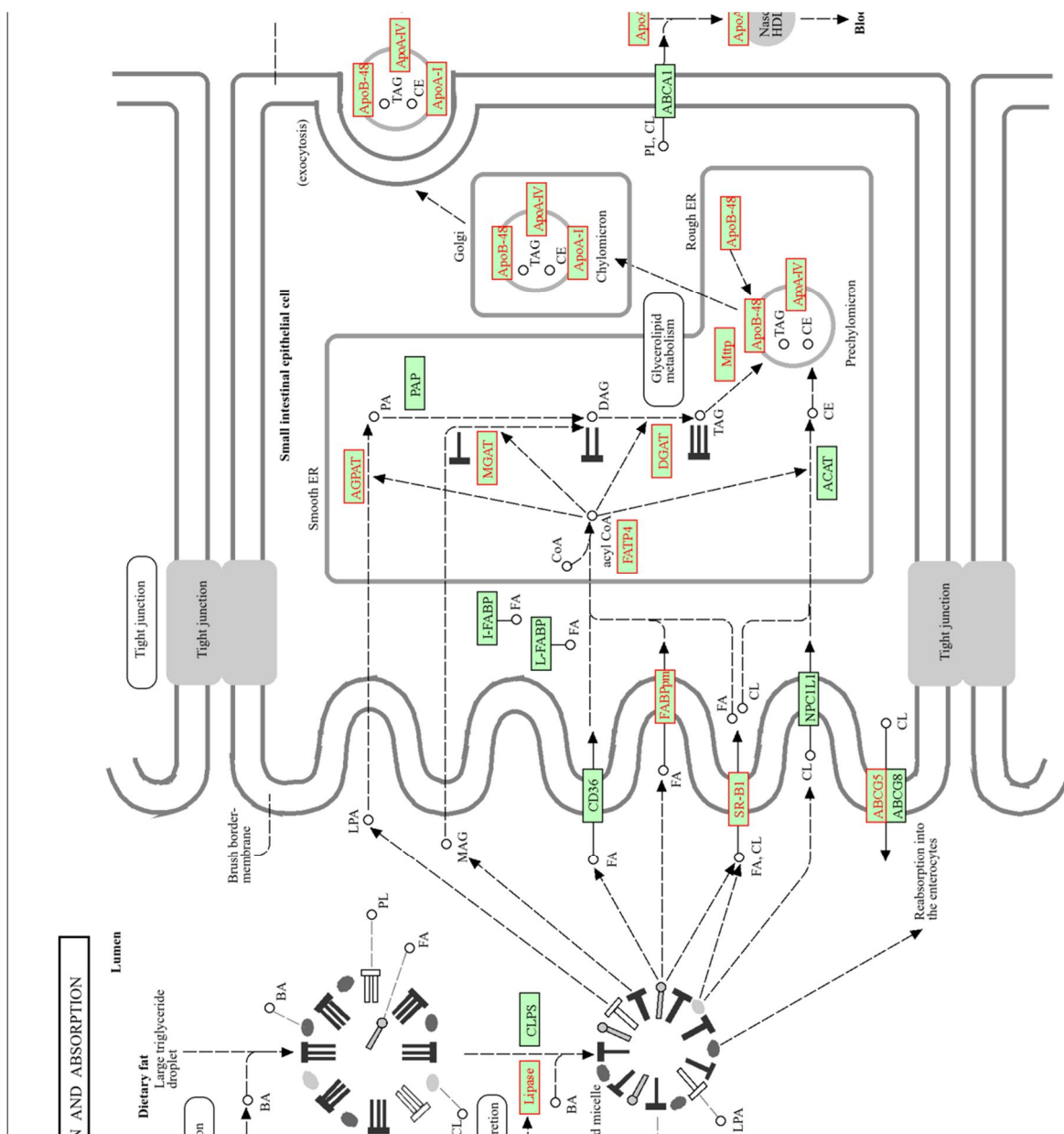
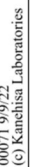
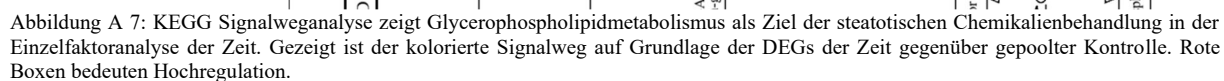


Abbildung A 5: KEGG Signalweganalyse zeigt Fettverdau und Abbau als Ziel der statotischen Chemikalienbehandlung in der Einzelfaktoranalyse der Zeit normiert zu gepoolten Kontrolle. Gezeigt ist der kolorierte Signalweg auf Grundlage der DEGs der Zeit gegenüber gepoolter Kontrolle. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.





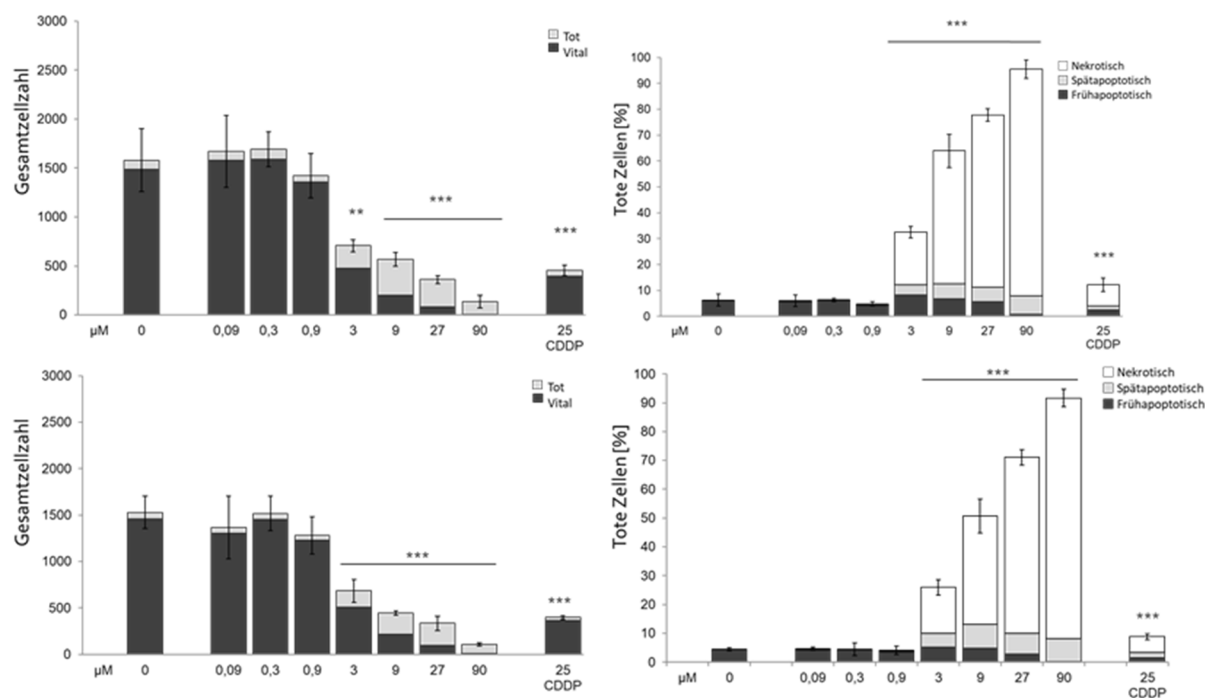


Abbildung A 8: Cadmiumchlorid zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod. HepG2 Zellen wurden für 48h mit Cadmiumchlorid in aufsteigender Konzentration, Medium (Kontrolle) oder positiv Kontrolle (Cisplatin, CDDP) behandelt. Die Gesamtzellzahl (links) wie der Zelltod, aufgeschlüsselt in die verschiedenen Zelltodstadien (früh-, spätaoptotisch und nekrotisch) (rechts) wurden durch Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bestimmt. Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ SEM von vier technischen Replikaten von zwei unabhängigen Experimenten aus der Dosis-Wirkungsversuchsreihe. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt ($n=4$, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

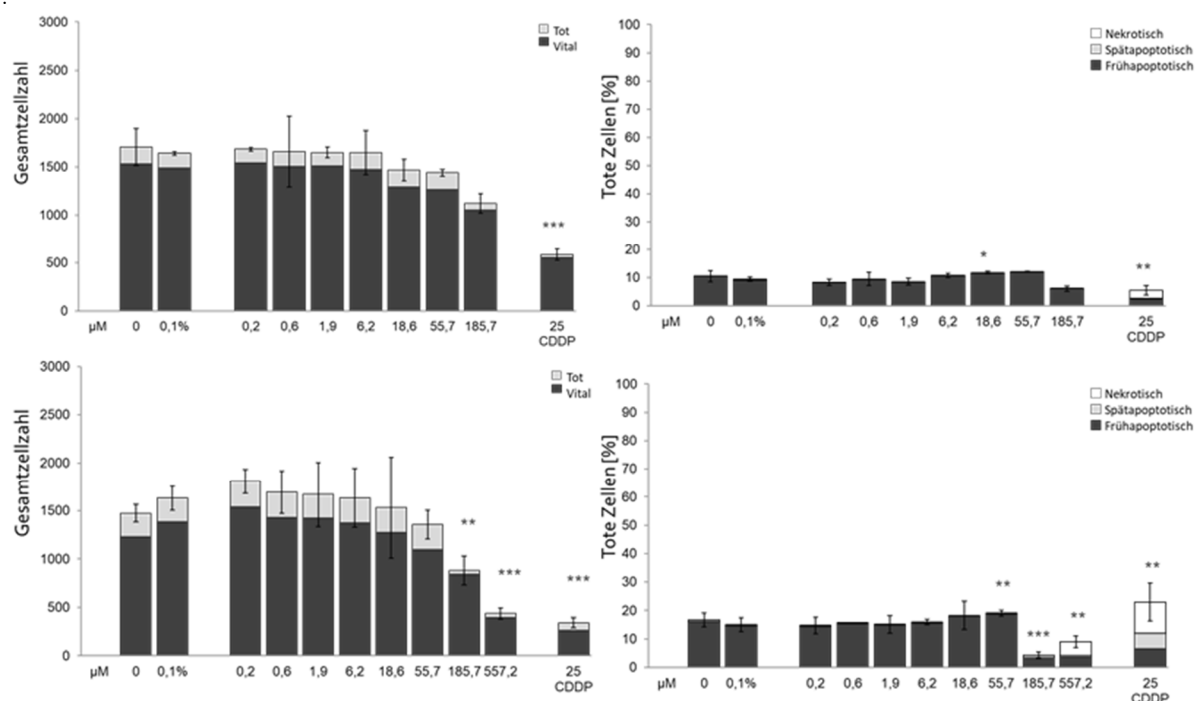


Abbildung A 9: Ethoprophos zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod. HepG2 Zellen wurden für 48h mit Ethoprophos in aufsteigender Konzentration, Medium (Kontrolle) oder positiv Kontrolle (Cisplatin, CDDP) behandelt. Die Gesamtzellzahl (links) wie der Zelltod, aufgeschlüsselt in die verschiedenen Zelltodstadien (früh-, spätaoptotisch und nekrotisch) (rechts) wurden durch Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bestimmt. Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ SEM von vier technischen Replikaten von zwei unabhängigen Experimenten aus der Dosis-Wirkungsversuchsreihe. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt ($n=4$, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

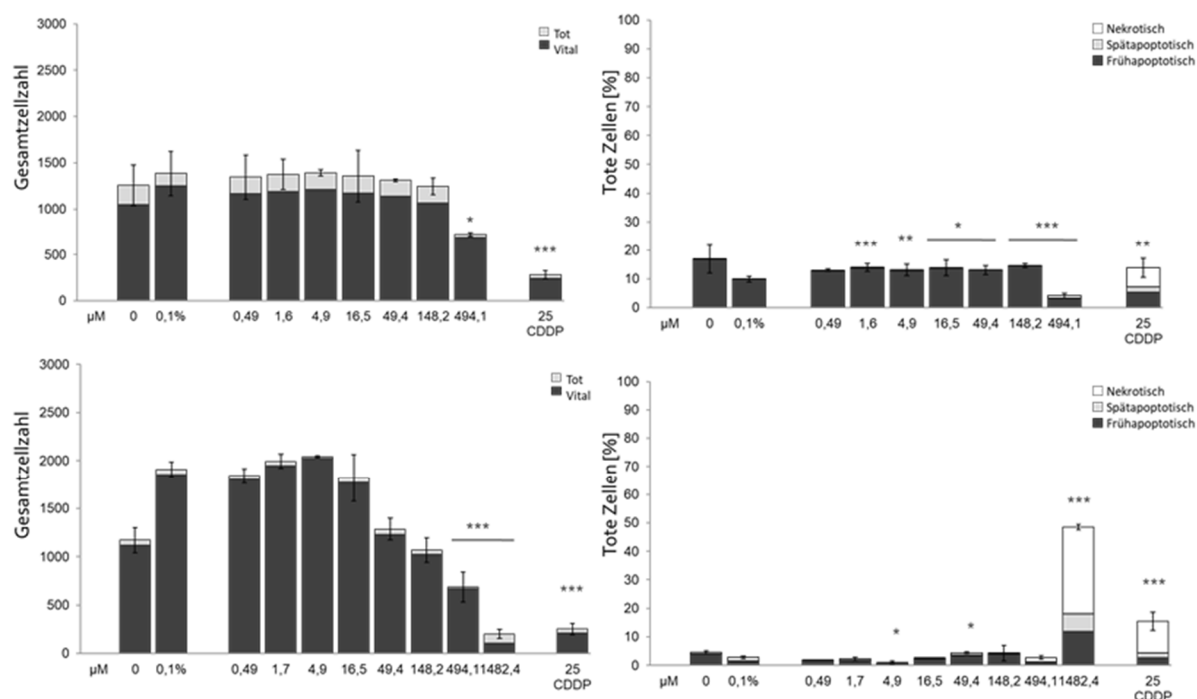


Abbildung A 10: WY-14643 zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod. HepG2 Zellen wurden für 48h mit WY-14643 in aufsteigender Konzentration, Medium (Kontrolle) oder positiv Kontrolle (Cisplatin, CDDP) behandelt. Die Gesamtzellzahl (links) wie der Zelltod, aufgeschlüsselt in die verschiedenen Zelltodstadien (früh-, spätapoptotisch und nekrotisch) (rechts) wurden durch Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bestimmt. Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ SEM von vier technischen Replikaten von zwei unabhängigen Experimenten aus der Dosis-Wirkungsversuchsreihe. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt ($n=4$, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

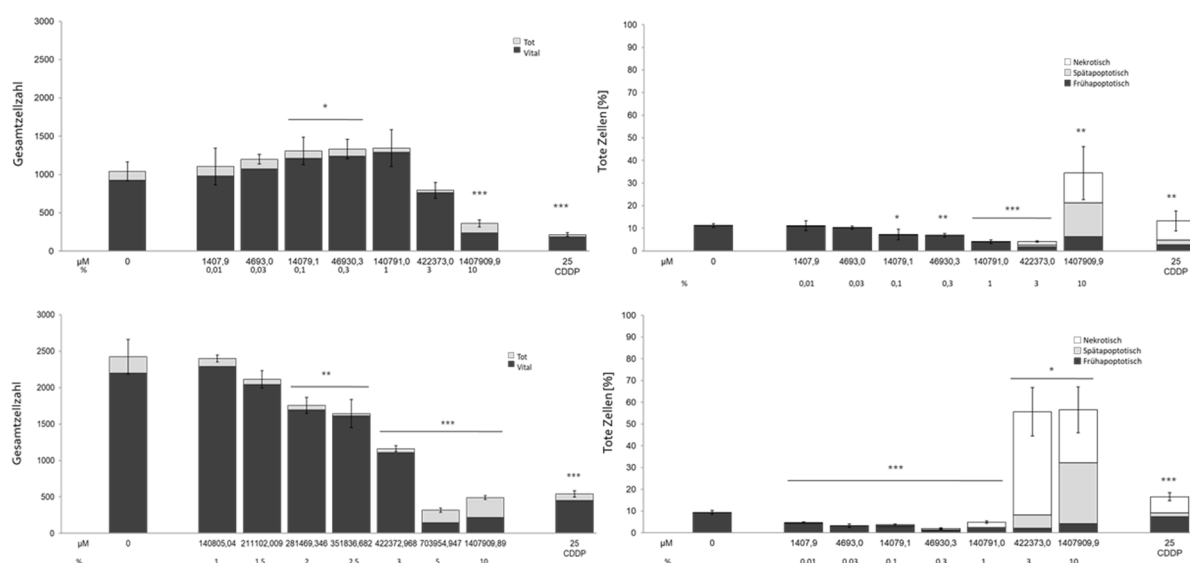


Abbildung A 11: DMSO zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod. HepG2 Zellen wurden für 48h mit DMSO in aufsteigender Konzentration, Medium (Kontrolle) oder positiv Kontrolle (Cisplatin, CDDP) behandelt. Die Gesamtzellzahl (links) wie der Zelltod, aufgeschlüsselt in die verschiedenen Zelltodstadien (früh-, spätapoptotisch und nekrotisch) (rechts) wurden durch Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bestimmt. Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte $\pm$

SEM von vier technischen Replikaten von zwei unabhängigen Experimenten aus der Dosis-Wirkungsversuchsreihe. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (n=4, * p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001)

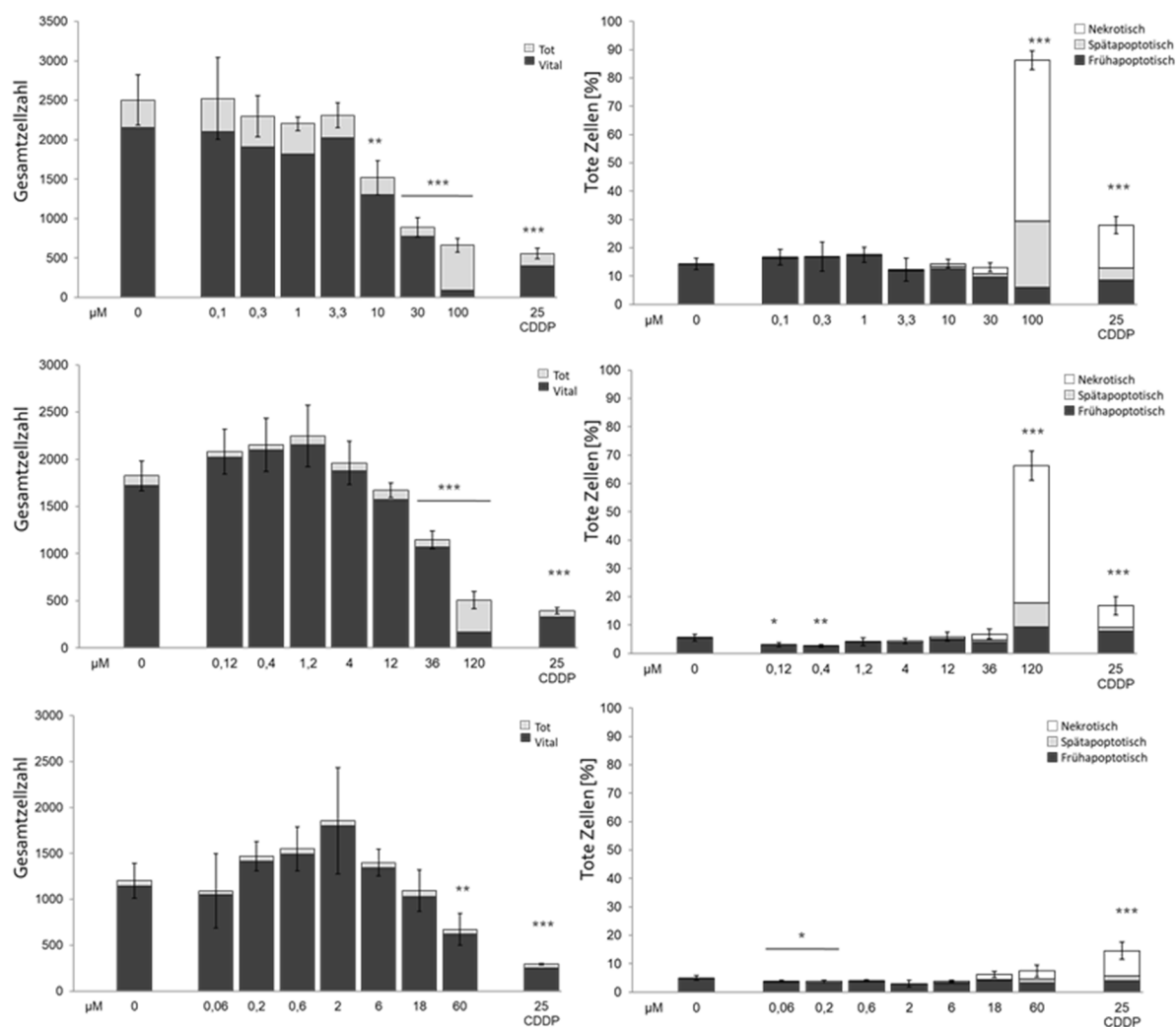


Abbildung A 12: Natriumarsenit zeigt dosis-abhängige Effekte auf Zellzahl und Zelltod. HepG2 Zellen wurden für 48h mit Natriumarsenit in aufsteigender Konzentration, Medium (Kontrolle) oder positiv Kontrolle (Cisplatin, CDDP) behandelt. Die Gesamtzellzahl (links) wie der Zelltod, aufgeschlüsselt in die verschiedenen Zelltodstadien (früh-, spätapoptotisch und nekrotisch) (rechts) wurden durch Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bestimmt. Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ SEM von vier technischen Replikaten von drei unabhängigen Experimenten aus der Dosis-Wirkungsversuchsreihe. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test in Bezug auf die Kontrolle ermittelt (n=4, * p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001)

Tabelle A 5: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	3,21	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	2,67	0	0
MT1A	Metallothionein-1A (MT-1A)	1,76	0	0,01
MT1H	Metallothionein-1H (MT-1H)	1,58	0	0,01
MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X)	1,49	0	0
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	1,42	0	0
MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	1,24	0	0
MT1F	Metallothionein-1F (MT-1F)	1,1	0	0
MT2A	Metallothionein-2A (MT-2A)	1,08	0	0

Tabelle A 6: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 6h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	1.262.625	7.5x10-30	4.9x10-29
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	1.122.333	3.2x10-29	2.1x10-28
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	808.080	1.3x10-27	8.6x10-27
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	721.500	4.5x10-27	2.9x10-26
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	594.176	3.4x10-26	2.2x10-25
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	546.000	8.1x10-26	5.3x10-25
GO:0036018	cellular response to erythropoietin	ENRICHED	1.496.444	5.8x10-07	3.8x10-06

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	1.836.545	3.7x10-32	1.1x10-31
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	1.836.545	3.7x10-32	1.1x10-31
R-HSA-1430728:0	Metabolism	ENRICHED	9.615	1.4x10-09	4.2x10-09

Tabelle A 7: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	4,27	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	2,27	0	0

Tabelle A 8: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	1.262.625	5.9x10-07	1.8x10-06
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	1.122.333	7.5x10-07	2.3x10-06
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	808.080	1.5x10-06	4.4x10-06
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	721.500	1.9x10-06	5.6x10-06
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	594.176	2.7x10-06	8.3x10-06
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	546.000	3.3x10-06	9.8x10-06

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	1.836.545	2.7x10-07	3.5x10-07
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	1.836.545	2.7x10-07	3.5x10-07
R-HSA-1430728:0	Metabolism	ENRICHED	9.615	0.011	0.014

Tabelle A 9: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M437T36	Flurandrenolide	C24H33FO6	POPFMWWJOGLOIF-XWCQMRHXSA-N	15209	D00328	3,73	0,01	0,11

Tabelle A 10: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M211T503	L-Targinine		NTNWOCRCBQPEKQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	2,17	0,01	0,08
M211T503	Homo-L-arginine		QUOGESRFPZDMMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	2,17	0,01	0,08
M357T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLJGVTE-MBNYWOFBSA-N	5904	C05551	1,75	0	0,04
M358T69	Behenic acid		UKMSUNONTOPOIO-UHFFFAOYSA-N	8215	C08281	1,71	0	0,03
M203T408	D-Fructose		RFSUNEUAIZKAJO-ARQDHWQXSA-N	92092	C02336	1,7	0	0
M203T408	D-Glucose		WQZGKKKJUFFOK-GASJEMHNSA-N	5793	C00031	1,7	0	0
M203T408	D-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-PHYPRDBBSA-N	439357	C00984	1,7	0	0
M203T408	D-Mannose		WQZGKKKJUFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	1,7	0	0
M203T408	L-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-SVZMEOIVSA-N	439357		1,7	0	0
M335T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLJGVTE-MBNYWOFBSA-N	5904	C05551	1,64	0	0,05
M159T139	Hypoxanthine	C5H4N4O	FDGQSTZJBFIJUBT-UHFFFAOYSA-N	135398638	C00262	1,58	0	0,01
M159T139	Hypoxanthine		FDGQSTZJBFIJUBT-UHFFFAOYSA-N	790	C00262	1,58	0	0,01
M205T407	Galactitol		FBPFZTCFMRRESA-GUCUJZJUSA-N	11850	C01697	1,48	0	0
M205T407	Sorbitol		FBPFZTCFMRRESA-JGWLITMVSA-N	5780	C00794	1,48	0	0

M373T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLIGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	1,44	0	0,01
M169T519	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,34	0	0,01
M169T519	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,34	0	0,01
M169T519	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,34	0	0,01
M276T519	Ribothymidine		DWRXFEITVBNRMK-JXOAFINSA-N	445408		1,28	0,03	0,16
M197T510	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	1,27	0	0,04
M197T510	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	1,27	0	0,04
M197T510	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	1,27	0	0,04
M130T511	morpholine-4-carboximidamide hydrobromide	C5H11N3O	IOHSDHMCZXCESZ-UHFFFAOYSA-N	2806564		1,09	0	0,02
M147T519_5	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,08	0	0
M147T519_5	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,08	0	0
M147T519_5	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,08	0	0
M147T519_5	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,08	0	0
M147T519_5	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962		1,08	0	0
M147T519_5	Pipelicolic acid		HXEACLLIILLPRG-UHFFFAOYSA-N	849	C00408	1,08	0	0
M147T519_5	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,08	0	0
M250T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMGZG-SHYZEUOFA-N	13711	C00881	1,06	0	0,01
M147T519_6	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,01	0	0
M147T519_6	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,01	0	0
M147T519_6	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962		1,01	0	0
M147T519_6	Pipelicolic acid		HXEACLLIILLPRG-UHFFFAOYSA-N	849	C00408	1,01	0	0
M147T519_6	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,01	0	0
M148T398	N-Methylhistamine	C6H11N3				-1	0,04	0,17
M249T407	Porphobilinogen		QSHWIZQFQGKQFMA-UHFFFAOYSA-N	1021	C00931	-1,09	0	0,05
M677T558	Cer(d18:2_26:0)					-1,09	0,01	0,14
M118T426	Betaine	C5H11NO2	KWIUHFFTVRNATP-UHFFFAOYSA-N	247	C00719	-1,42	0	0,03
M118T426	Betaine		KWIUHFFTVRNATP-UHFFFAOYSA-N	247	C00719	-1,42	0	0,03
M118T426	L-Valine		KZSNJWFQEVHDMF-BYPYZUCNSA-N	6287	C00183	-1,42	0	0,03
M258T506	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670	-1,59	0	0,03

Tabelle A 11: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₁₀; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M312T482	Ophthalmic_acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		1,21	0,01	0,07
M312T482	Ophthalmic acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		1,21	0,01	0,07
M268T127	Adenosine		OIRDTQYFTABQOQ-KQYNXXCUSA-N	60961	C00212	-1,06	0,05	0,2
M159T139	Hypoxanthine	C5H4N4O	FDGQSTZJBFBUT-UHFFFAOYSA-N	135398638	C00262	-1,46	0	0,06
M159T139	Hypoxanthine		FDGQSTZJBFBUT-UHFFFAOYSA-N	790	C00262	-1,46	0	0,06

Tabelle A 12: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	4,26	0	0	GDF15	Growth/differentiation factor 15	1,06	0	0
SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11)	2,67	0	0	TRIB3	Tribbles homolog 3	1,06	0	0
GCLM	Glutamate-cysteine ligase regulatory subunit	2,63	0	0	THBS1	Thrombospondin-1	1,05	0	0,05
HAMP	Hepcidin	1,93	0	0	AGFG2	Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 2	-1,03	0	0,01
ABHD4	Alpha/beta hydrolase domain-containing protein 4	1,84	0	0					
SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	1,79	0	0					
SRXN1	Sulfiredoxin-1	1,41	0	0					
GCLC	Gamma-glutamylcysteine synthetase	1,34	0	0					
FECH	Ferrochelatase	1,34	0	0,05					
TXNRD1	Thioredoxin reductase 1	1,15	0	0					
UNKL	Putative E3 ubiquitin-protein ligase	1,12	0	0,02					
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	1,07	0	0					

Tabelle A 13: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 6h).

GO: Biological Process					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0006979	response to oxidative stress	ENRICHED	44.013	1.8x10-06	2.2x10-04
GO:0044752	response to human chorionic gonadotropin	ENRICHED	792.235	2.2x10-06	2.7x10-04
GO:2001237	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway	ENRICHED	96.353	3.9x10-06	4.8x10-04
GO:0051409	response to nitrosative stress	ENRICHED	594.176	4.2x10-06	5.2x10-04
GO:0006534	cysteine metabolic process	ENRICHED	594.176	4.2x10-06	5.2x10-04
GO:0051900	regulation of mitochondrial depolarization	ENRICHED	475.341	7.0x10-06	8.7x10-04
GO:0010757	negative regulation of plasminogen activation	ENRICHED	297.088	1.9x10-05	0.002
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus	ENRICHED	19.889	4.0x10-05	0.005
GO:0071372	cellular response to follicle-stimulating hormone stimulus	ENRICHED	198.059	4.6x10-05	0.006
GO:0051918	negative regulation of fibrinolysis	ENRICHED	182.824	5.4x10-05	0.007
GO:0006750	glutathione biosynthetic process	ENRICHED	169.765	6.3x10-05	0.008
GO:0006536	glutamate metabolic process	ENRICHED	169.765	6.3x10-05	0.008
GO:0035729	cellular response to hepatocyte growth factor stimulus	ENRICHED	148.544	8.3x10-05	0.010
GO:0030194	positive regulation of blood coagulation	ENRICHED	139.806	9.4x10-05	0.012
GO:0043032	positive regulation of macrophage activation	ENRICHED	125.090	1.2x10-04	0.014
GO:0097746	blood vessel diameter maintenance	ENRICHED	108.032	1.6x10-04	0.020
GO:0043524	negative regulation of neuron apoptotic process	ENRICHED	26.022	2.0x10-04	0.024
GO:0045766	positive regulation of angiogenesis	ENRICHED	25.465	2.1x10-04	0.026
GO:0044344	cellular response to fibroblast growth factor stimulus	ENRICHED	91.412	2.2x10-04	0.027
GO:0007568	aging	ENRICHED	24.418	2.3x10-04	0.029
GO:1902042	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway via death domain receptors	ENRICHED	84.882	2.6x10-04	0.032
GO:0097421	liver regeneration	ENRICHED	81.955	2.8x10-04	0.034
REACTOME					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-174403:2	Glutathione synthesis and recycling	ENRICHED	182.824	5.4x10-05	0.002
R-HSA-189445:1	Metabolism of porphyrins	ENRICHED	139.806	9.4x10-05	0.004
R-HSA-1430728:0	Metabolism	ENRICHED	4.525	1.3x10-04	0.006
R-HSA-1614635:2	Sulfur amino acid metabolism	ENRICHED	95.068	2.1x10-04	0.009
R-HSA-156590:1	Glutathione conjugation	ENRICHED	64.235	4.5x10-04	0.020
KEGG Pathway					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:00860	Porphyrin and chlorophyll metabolism	ENRICHED	132.039	1.1x10-04	0.001
KEGG:04115	p53 signaling pathway	ENRICHED	44.013	9.6x10-04	0.010
KEGG:04066	HIF-1 signaling pathway	ENRICHED	39.612	0.001	0.013

Tabelle A 14: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 24h)

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	6,71	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	4,6	0	0
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	1,47	0	0

Tabelle A 15: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 24h).

GO: Biological Process					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	1.262.625	4.1x10-10	1.8x10-09
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	1.122.333	6.0x10-10	2.7x10-09
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	808.080	1.7x10-09	7.6x10-09
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	721.500	2.4x10-09	1.1x10-08
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	594.176	4.4x10-09	2.0x10-08
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	546.000	5.7x10-09	2.5x10-08
REACTOME					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	1.836.545	1.2x10-10	1.6x10-10
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	1.836.545	1.2x10-10	1.6x10-10
R-HSA-1430728:0	Metabolism	ENRICHED	9.615	0.001	0.001

Tabelle A 16: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
H4C3	Histone H4	1,51	0	0
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	-2,11	0	0

Tabelle A 17: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M437T36	Flurandrenolide	C24H33FO6	POPFMWWJOGLOIF-XWCQMRHXSA-N	15209	D00328	4,01	0	0,01
M393T36	PEG n8	C16H34O9				3,38	0	0,03
M159T139	Hypoxanthine	C5H4N4O	FDGQSTZJBFJUBT-UHFFFAOYSA-N	135398638	C00262	2,11	0,01	0,08
M159T139	Hypoxanthine		FDGQSTZJBFJUBT-UHFFFAOYSA-N	790	C00262	2,11	0,01	0,08
M335T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLIJGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	1,56	0,03	0,16
M358T69	Behenic acid		UKMSUNONTOPIO-UHFFFAOYSA-N	8215	C08281	1,52	0,02	0,13
M357T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLIJGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	1,46	0,03	0,15
M153T203	Xanthine		LRFVTVWOQMYALW-UHFFFAOYSA-N	1188	C00385	1,4	0,01	0,09
M147T519_5	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,31	0	0,06
M147T519_5	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,31	0	0,06
M147T519_5	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,31	0	0,06
M147T519_5	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,31	0	0,06
M147T519_5	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962		1,31	0	0,06
M147T519_5	Pipelicolic acid		HXEACLLIILLPRG-UHFFFAOYSA-N	849	C00408	1,31	0	0,06
M147T519_5	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,31	0	0,06
M130T519_5	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,24	0,01	0,06
M130T519_5	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,24	0,01	0,06
M130T519_5	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,24	0,01	0,06
M130T519_5	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,24	0,01	0,06
M147T519_6	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,24	0,01	0,06
M147T519_6	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,24	0,01	0,06
M147T519_6	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962		1,24	0,01	0,06
M147T519_6	Pipelicolic acid		HXEACLLIILLPRG-UHFFFAOYSA-N	849	C00408	1,24	0,01	0,06
M147T519_6	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,24	0,01	0,06
M203T408	D-Fructose		RFSUNEUAIZKAJO-ARQDHWQXSA-N	92092	C02336	1,14	0	0,06
M203T408	D-Glucose		WQZGKKKJUFFOK-GASJEMHNSA-N	5793	C00031	1,14	0	0,06
M203T408	D-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-PHYPRDBBSA-N	439357	C00984	1,14	0	0,06
M203T408	D-Mannose		WQZGKKKJUFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	1,14	0	0,06
M203T408	L-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-SVZMEIOVSA-N	439357		1,14	0	0,06
M399T270	Riboflavin		AUNGANRZJHBGPY-SCRDRCRAPSA-N	493570		1,11	0,01	0,08
M399T270	Riboflavin		AUNGANRZJHBGPY-SCRDRCRAPSA-N	493570	C00255	1,11	0,01	0,08
M129T519	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,1	0,01	0,08
M129T519	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,1	0,01	0,08
M205T407	Galactitol		FBPFZTCFMRRESA-GUCUJZJSA-N	11850	C01697	1,1	0,01	0,1
M205T407	Sorbitol		FBPFZTCFMRRESA-JGWLITMVSA-N	5780	C00794	1,1	0,01	0,1
M197T510	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYUCNSA-N	6322	C00062	1,1	0,03	0,16
M197T510	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	1,1	0,03	0,16
M197T510	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYUCNSA-N	6322	C00062	1,1	0,03	0,16
M180T440	Glucosamine		MSWZFWKMSRAUB-IVMDWMLBSA-N	439213	C00329	1,07	0	0,06
M221T380	5-Hydroxy-L-tryptophan		LDCYZAJDBXYCGN-VIFPVBQESA-N	439280	C00643	1,06	0	0,05
M291T452_2	N-Acetyl-L-carnosine	C11H16N4O4	BKAYIFDRRZZKNF-VIFPVBQESA-N	9903482		1,02	0,01	0,1
M377T270	Riboflavin		AUNGANRZJHBGPY-SCRDRCRAPSA-N	493570		1,01	0	0,05
M377T270	Riboflavin		AUNGANRZJHBGPY-SCRDRCRAPSA-N	493570	C00255	1,01	0	0,05
M170T37_1	Pyridoxine		LXNHXLITXMVWPM-UHFFFAOYSA-N	1054	C00314	1,01	0	0,06
M170T37_1	Norepinephrine		SFLSHLFKXELFNJZ-QMMMGPBSA-N	439260	C00547	1,01	0	0,06
M249T407	Porphobilinogen		QSHWIQZFGQKFMA-UHFFFAOYSA-N	1021	C00931	-1,16	0	0,02
M324T544	Cytidine 5'-monophosphate (hydrate)	C9H14N3O8P	IERHLVCPSMICTF-XVFCMESISA-N	6131	C00055	-1,16	0,03	0,16
M327T443	N-Acetyl-L-aspartylglutamic acid	C11H16N2O8	OPVPGKGADVGKTG-BQBGZGAKWSA-N	188803	C12270	-1,54	0,01	0,1
M496T284	LysoPC(16:0)		ASWBKNHCZGGQJV-HSZRJFAPSA-N	460602	C04230	-1,76	0,02	0,14
M496T284	LPC(16:0)		ASWBKNHCZGGQJV-UHFFFAOYSA-N	86554		-1,76	0,02	0,14
M496T284	LPC(16:0)		NEGQHKSIEYVFTD-HSZRJFAPSA-N	15061532		-1,76	0,02	0,14
M496T284	LPC(16:0)		ASWBKNHCZGGQJV-HSZRJFAPSA-N	460602		-1,76	0,02	0,14

Tabelle A 18: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M625T542	Cer(d16:0_24:0)					-1,22	0,01	0,16
M677T558	Cer(d18:2_26:0)					-1,35	0,01	0,13

Tabelle A 19: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Cadmiumchlorid (BMD₂₅; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M312T482	Ophthalmic_acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		2,45	0	0,04
M312T482	Ophthalmic acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		2,45	0	0,04
M291T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	2,44	0	0,02
M290T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	2,3	0	0,02
M389T471	KNK	C16H32N6O5	ZQCVMVCPFYXHZ-UHFFFAOYSA-N	18222371		1,12	0,03	0,15
M250T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMZGZ-SHYZEUOFS-A	13711	C00881	1,04	0,01	0,1
M510T302	LysoPC(17:0)		SRRQPVVYXBTRQK-XMMPXPASA-N	24779463		-1,03	0,01	0,1
M520T275	LysoPC(18:2(9Z_12Z))		SPJFYJXNPEZDW-FJOPAKQSA-N	11005824		-1,06	0,01	0,1
M159T139	Hypoxanthine	CSH4N4O	FDGQSTZJBFBUT-UHFFFAOYSA-N	135398638	C00262	-1,12	0,01	0,1
M159T139	Hypoxanthine		FDGQSTZJBFBUT-UHFFFAOYSA-N	790	C00262	-1,12	0,01	0,1
M279T299	Tolycaine	C15H22N2O3	UDKICLZCJWQTLS-UHFFFAOYSA-N	72137		-1,18	0,02	0,13

Tabelle A 20: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	6,42	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	5,09	0	0
MT1A	Metallothionein-1A (MT-1A)	5,01	0	0
MT1H	Metallothionein-1H (MT-1H)	3,2	0	0
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	3,05	0	0
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	2,76	0	0
MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X)	2,5	0	0
GCLM	Glutamate--cysteine ligase regulatory subunit (GCS light chain)	2,25	0	0
MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	2,19	0	0
MT1F	Metallothionein-1F (MT-1F)	2,09	0	0
MT2A	Metallothionein-2 (MT-2)	1,92	0	0
HAMP	Hepcidin r-expressed antimicrobial peptide 1)	1,69	0	0
GCLC	Glutamate--cysteine ligase catalytic subunit	1,51	0	0
SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI)	1,5	0	0
SRXN1	Sulfiredoxin-1	1,47	0	0
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	1,29	0	0
TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic (TR)	1,28	0	0
CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	1,16	0	0,01

Tabelle A 21: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 6h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	631.312	3.7x10-25	2.9x10-23
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	561.167	1.6x10-24	1.2x10-22
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	303.333	4.9x10-24	3.9x10-22
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	404.040	6.5x10-23	5.2x10-21
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	360.750	2.2x10-22	1.7x10-20
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	297.088	1.7x10-21	1.3x10-19
GO:0006979	response to oxidative stress	ENRICHED	41.568	2.3x10-06	1.8x10-04
GO:0036018	cellular response to erythropoietin	ENRICHED	748.222	2.5x10-06	2.0x10-04
GO:0044752	response to human chorionic gonadotropin	ENRICHED	748.222	2.5x10-06	2.0x10-04
GO:0051409	response to nitrosative stress	ENRICHED	561.167	4.8x10-06	3.8x10-04
GO:0006534	cysteine metabolic process	ENRICHED	561.167	4.8x10-06	3.8x10-04

GO:0051900	regulation of mitochondrial depolarization	ENRICHED	448.933	7.9x10-06	6.3x10-04
GO:0071372	cellular response to follicle-stimulating hormone stimulus	ENRICHED	187.056	5.1x10-05	0.004
GO:0006750	glutathione biosynthetic process	ENRICHED	160.333	7.1x10-05	0.006
GO:0006536	glutamate metabolic process	ENRICHED	160.333	7.1x10-05	0.006
GO:0035729	cellular response to hepatocyte growth factor stimulus	ENRICHED	140.292	9.3x10-05	0.007
GO:0097746	blood vessel diameter maintenance	ENRICHED	102.030	1.8x10-04	0.014
GO:0043524	negative regulation of neuron apoptotic process	ENRICHED	24.577	2.3x10-04	0.018
GO:0044344	cellular response to fibroblast growth factor stimulus	ENRICHED	86.333	2.5x10-04	0.020
GO:0007568	aging	ENRICHED	23.062	2.8x10-04	0.022
GO:1902042	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway via death domain receptors	ENRICHED	80.167	2.9x10-04	0.023
GO:0097421	liver regeneration	ENRICHED	77.402	3.1x10-04	0.025
GO:2001237	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway	ENRICHED	60.667	5.1x10-04	0.040
GO:0045454	cell redox homeostasis	ENRICHED	57.556	5.6x10-04	0.045

REACTOME					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	918.273	1.8x10-27	4.2x10-26
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	918.273	1.8x10-27	4.2x10-26
R-HSA-1430728:0	Metabolism	ENRICHED	7.479	3.4x10-11	7.8x10-10
R-HSA-174403:2	Glutathione synthesis and recycling	ENRICHED	172.667	6.1x10-05	0.001
R-HSA-1614635:2	Sulfur amino acid metabolism	ENRICHED	89.787	2.3x10-04	0.005
R-HSA-156590:1	Glutathione conjugation	ENRICHED	60.667	5.1x10-04	0.012

KEGG Pathway					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:04978	Mineral absorption	ENRICHED	74.822	3.3x10-04	0.003
KEGG:04066	HIF-1 signaling pathway	ENRICHED	37.411	0.001	0.012

Tabelle A 22: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	4,14	0	0	NLN	Neurolysin, mitochondrial	1,01	0	0,01
GCLM	Glutamate--cysteine ligase regulatory subunit (GCS light chain)	2,62	0	0	JAG1	Protein jagged-1 (Jagged1) (hJ1) (CD antigen CD339) Soluble protein Jagged	1	0	0,02
AKRIB10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	2,12	0	0	HP	Haptoglobin (Zonulin) [Cleaved into: Haptoglobin alpha chain; Haptoglobin beta chain]	-1,01	0	0
AKRIC2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	1,91	0	0	SLC22A31	Putative solute carrier family 22 member 31	-1,02	0	0,01
CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	1,84	0	0	SIRPA	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1	-1,03	0	0,02
HAMP	Hepcidin r-expressed antimicrobial peptide 1)	1,6	0	0	GPX1	Glutathione peroxidase Glutathione peroxidase 1 (GPx-1)	-1,07	0	0
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IBP-1) (IGF-binding protein 1)	1,55	0	0,03	COL2A1	Collagen alpha-1(II) chain (Alpha-1 type II collagen)	-1,07	0	0,01
DEPP1	Protein DEPP1 (Decidual protein induced by progesterone)	1,34	0	0	SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-1,08	0	0
LOC105369401	NA	1,32	0	0	AOC3	Placenta copper monamine oxidase Amine oxidase	-1,08	0	0,03
PAWR	PRKC apoptosis WT1 regulator protein (Prostate apoptosis response 4 protein) (Par-4)	1,31	0	0	HEPACAM	Hepatic and glial cell adhesion molecule (glialCAM) (Hepatocyte cell adhesion molecule)	-1,09	0	0
ABHD4	(Lyso)-N-acylphosphatidylethanolamine lipase	1,3	0	0	FTCD	Formimidoyltransferase-cyclodeaminase	-1,1	0	0
PIR	Pirin (Probable quercetin 2,3-dioxygenase PIR) (Probable quercetinase)	1,29	0	0	HOXD1	Homeobox protein Hox-D1 (Homeobox protein Hox-GG)	-1,15	0	0
STK17A	Serine/threonine-protein kinase 17A	1,18	0	0,02	APOC3	Apolipoprotein C-III (Apolipoprotein C3)	-1,26	0	0
AKRIC1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,16	0	0	DGKK	Diacylglycerol kinase kappa (DAG kinase kappa)	-1,28	0	0,02
FBLIM1	Filamin-binding LIM protein 1 (FBLP-1) (Mitogen-inducible 2-interacting protein)	1,12	0	0	SERPINA4	Kallistatin (Kallikrein inhibitor) (Peptidase inhibitor 4) (PI-4)	-1,3	0	0,01
LGALS3	Epididymis secretory sperm binding protein Galectin-3 (Gal-3)	1,1	0	0	LGALS2	Galectin-2 (Gal-2) (Beta-galactoside-binding lectin L-14-II)	-1,38	0	0
MGST1	Microsomal glutathione S-transferase 1 (Microsomal GST-1)	1,09	0	0	SERPINA7	Thyroxine-binding globulin (Serpine A7) (T4-binding globulin)	-1,42	0	0
UNKL	Putative E3 ubiquitin-protein ligase UNKL	1,08	0	0,01	FABP1	Fatty acid-binding protein, liver (L-FABP) r-type fatty acid-binding protein)	-1,6	0	0
MIR4435-2HG	NA	1,05	0	0,04					
SPPI	Osteopontin (Bone sialoprotein 1) (Nephropontin) (Secreted phosphoprotein 1)	1,04	0	0					

Tabelle A 23: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0044597	daunorubicin metabolic process	ENRICHED	177.211	5.3x10-07	1.0x10-04
GO:0044598	doxorubicin metabolic process	ENRICHED	159.489	7.5x10-07	1.4x10-04
GO:0098869	cellular oxidant detoxification	ENRICHED	28.354	1.2x10-05	0.002
GO:0007586	digestion	ENRICHED	59.070	1.8x10-05	0.003
GO:0071395	cellular response to jasmonic acid stimulus	ENRICHED	265.816	2.2x10-05	0.004
GO:0042542	response to hydrogen peroxide	ENRICHED	38.900	6.3x10-05	0.012
GO:0007568	aging	ENRICHED	14.565	1.5x10-04	0.030
GO:0042448	progesterone metabolic process	ENRICHED	106.326	1.6x10-04	0.031

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-975634:3	Retinoid metabolism and transport	ENRICHED	37.091	7.3x10-05	0.004
R-HSA-6806667:2	Metabolism of fat-soluble vitamins	ENRICHED	30.671	1.3x10-04	0.007
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	3.036	2.5x10-04	0.013
R-HSA-193775:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 24-hydroxycholesterol	ENRICHED	75.947	3.2x10-04	0.017
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	70.884	3.7x10-04	0.020
R-HSA-2187338:1	Visual phototransduction	ENRICHED	16.788	7.5x10-04	0.040
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	46.229	8.8x10-04	0.047

Tabelle A 24: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PALLD	Palladin, cytoskeletal associated protein Palladin (SH002) (Sarcoma antigen NY-SAR-77)	6,52	0	0,03	RHOQ	Rho-related GTP-binding protein RhoQ (Ras-like protein TC10)	2,5	0	0,01
DUSP13B	Dual specificity protein phosphatase 13B	6,41	0	0,03	LEMD3	Inner nuclear membrane protein Man1 (LEM domain-containing protein 3)	2,5	0	0,02
DUSP5	Dual specificity protein phosphatase 5 (Dual specificity protein phosphatase hVH3)	6,26	0	0	MAP1B	Microtubule-associated protein 1B (MAP-1B)	2,46	0	0
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	5,81	0	0	SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11) (xCT)	2,44	0	0
HSPA1B_1	NA	5,02	0	0,03	LOC112268269	NA	2,4	0	0,05
CRACD	Capping protein-inhibiting regulator of actin dynamics (Cancer-related regulator of actin dynamics)	4,98	0	0,04	IL6R	Interleukin-6 receptor subunit alpha (IL-6 receptor subunit alpha)	2,39	0	0
ZC4H2	Zinc finger C4H2 domain-containing protein (Hepatocellular carcinoma-associated antigen 127)	4,93	0	0,04	OSGIN1	Oxidative stress-induced growth inhibitor 1 (Bone marrow stromal cell-derived growth inhibitor)	2,39	0	0
SH3RF1	E3 ubiquitin-protein ligase SH3RF1	4,89	0	0,04	HSPA1B_2	NA	2,39	0	0,01
ZBTB20	Zinc finger and BTB domain-containing protein 20 (Dendritic-derived BTB/POZ zinc finger protein)	4,08	0	0,01	TMEM8B	Transmembrane protein 8B (Nasopharyngeal carcinoma-associated gene 6 protein)	2,34	0	0,04
HAMP	Hepcidin r-expressed antimicrobial peptide 1)	4,05	0	0	C14orf93	Uncharacterized protein C14orf93	2,33	0	0,04
LIF	Leukemia inhibitory factor (LIF) (Differentiation-stimulating factor)	4,04	0	0,04	GSTA2	Glutathione S-transferase A2	2,28	0	0,02
IL11	Interleukin-11 (IL-11) (Adipogenesis inhibitory factor) (AGIF)	3,97	0	0	STX3	Syntaxin-3 Syntaxin 3A (cDNA FLJ43672 fis, clone SYNOV4007671, highly similar to Syntaxin-3)	2,23	0	0
NPDC1	Neural proliferation differentiation and control protein 1 (NPDC-1)	3,91	0	0,01	SH3BP2	SH3 domain-binding protein 2 (3BP-2) Epididymis secretory sperm binding protein	2,22	0	0
RASD1	Dexamethasone-induced Ras-related protein 1 (Activator of G-protein signaling 1)	3,87	0	0,01	KIF3C	Kinesin-like protein Kinesin-like protein KIF3C	2,22	0	0,01
MPPE1	Metallophosphoesterase 1 (Post-GPI attachment to proteins factor 5)	3,66	0	0,04	LIMD1	LIM domain-containing protein 1	2,2	0	0,05
PPP1R15A	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A (Growth arrest and DNA damage-inducible protein GADD34)	3,64	0	0	IFRD1	Interferon-related developmental regulator 1 Interferon-related developmental regulator 1	2,18	0	0
TEX19	Testis-expressed protein 19	3,56	0	0	AKAP7	A kinase (PRKA) anchor protein 7 A-kinase anchor protein 7 isoforms alpha and beta	2,18	0	0,05
RBM24	RNA-binding protein 24 (RNA-binding motif protein 24) (RNA-binding region-containing protein 6)	3,53	0	0	MXI1	Max-interacting protein 1 (Max interactor 1) (Class C basic helix-loop-helix protein 11)	2,17	0	0
CDS1	Phosphatidate cytidylyltransferase 1 (EC 2.7.7.41) (CDP-DAG synthase 1)	3,44	0	0,02	TAMALIN	Protein TAMALIN (General receptor for phosphoinositides 1-associated scaffold protein)	2,17	0	0,02
EGR1	Early growth response protein 1 (EGR-1)	3,43	0	0,02	AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	2,12	0	0
GCLM	Glutamate-cysteine ligase regulatory subunit (GCS light chain)	3,39	0	0	KIAA1217	Sickle tail protein homolog	2,1	0	0,04
CPT1A	Carnitine palmitoyltransferase 1 Carnitine O-palmitoyltransferase 1, liver isoform (CPT1-L)	3,14	0	0	PIR	Pirin (Probable quercetin 2,3-dioxygenase PIR) (Probable quercetinase)	2,08	0	0
ADM2	Protein ADM2 (Intermedin)	3,1	0	0	FOSL1	Fos-related antigen 1 (FRA-1) FOS-like antigen 1 isoform 1	2,05	0	0
MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X) Metallothionein	2,93	0	0	LRP8	Low-density lipoprotein receptor-related protein 8 (LRP-8) (Apolipoprotein E receptor 2)	2,05	0	0,01
CCDC112	Coiled-coil domain-containing protein 112 (Mutated in bladder cancer protein 1)	2,91	0	0,04	B4GALNT1	Beta-1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase 1	2,05	0	0,05
JMY	Junction-mediating and -regulatory protein	2,88	0	0,01	ZBTB2	Zinc finger and BTB domain-containing protein 2	1,97	0	0
GFOD1	Glucose-fructose oxidoreductase domain-containing protein 1	2,86	0	0,04	FECH	Ferrochelatase (Protoheme ferrolyase)	1,95	0	0
TAT	Tyrosine aminotransferase (TAT)	2,79	0	0,03	SPP1	Osteopontin (Bone sialoprotein 1) (Nephropontin) (Secreted phosphoprotein 1)	1,95	0	0
SLA2	Src-like-adaptor 2 (Modulator of antigen receptor signaling) (MARS) (Src-like adaptor protein 2) (SLAP-2)	2,78	0	0,04	MICAL1	[F-actin]-monooxygenase MICAL1	1,93	0	0,05
CTH	Cystathionine gamma-lyase (CGL) (CSE)	2,77	0	0	LARG	Xylosyl- and glucuronyltransferase LARGE1	1,91	0	0,04
RPS6KA4	non-specific serine/threonine protein kinase Ribosomal protein S6 kinase alpha-4 (S6K-alpha-4)	2,75	0	0,01	NUPR1	Nuclear protein 1 (Candidate of metastasis 1) (Protein p8)	1,87	0	0
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	2,73	0	0	BHMT2	S-methylmethionine-homocysteine S-methyltransferase BHMT2 (SMM-hcy methyltransferase)	1,87	0	0,02
FBXO30	F-box only protein 30	2,73	0	0,01	GDF15	Growth differentiation factor 15 (GDF-15) (Macrophage inhibitory cytokine 1)	1,86	0	0
MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	2,67	0	0	ABHD4	(Lysyl)-N-acylphosphatidylethanolamine lipase	1,85	0	0
CHMP4C	Charged multivesicular body protein 4c (Chromatin-modifying protein 4c) (CHMP4c)	2,65	0	0,04	SPRY4	Sprouty RTK signaling antagonist 4 Protein sprouty homolog 4 (Spry-4)	1,84	0	0
CAPN2	Calpain-2 catalytic subunit (Calcium-activated neutral proteinase 2)	2,62	0	0,04	SRXN1	Sulfiredoxin-1	1,84	0	0
CD55	Complement decay-accelerating factor (CD antigen CD55)	2,61	0	0	PLCB1	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-1	1,84	0	0,04
MT2A	Metallothionein-2 (MT-2)	2,56	0	0	ZNF37A	Zinc finger protein 37A (Zinc finger protein KOX21)	1,83	0	0,03
CCPG1	Cell cycle progression protein 1 (Cell cycle progression restoration protein 8)	2,54	0	0	CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	1,82	0	0
UNKL	Putative E3 ubiquitin-protein ligase UNKL	2,54	0	0	LOC70101	NA	1,77	0	0,04

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
UBR4	E3 ubiquitin-protein ligase UBR4	1,75	0	0	TSKU	Tsukushi (E2-induced gene 4 protein) (Leucine-rich repeat-containing protein 54)	1,31	0	0
RANBP10	Ran-binding protein 10 (RanBP10)	1,73	0	0,01	SLC40A1	Ferroportin (Ferroportin-1) (Iron-regulated transporter 1) (Solute carrier family 40 member 1)	1,31	0	0,02
TCF12	Transcription factor 12 (TCF-12) (Transcription factor HTF-4)	1,71	0	0,01	BAMBI	BMP and activin membrane-bound inhibitor homolog (Non-metastatic gene A protein)	1,3	0	0
TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic (TR)	1,69	0	0	PIM1	Serine/threonine-protein kinase pim-1	1,3	0	0
AGO2	Protein argonaute-2 (Argonaute2) (hAgo2)	1,65	0	0,03	THBS1	Thrombospondin-1 (Glycoprotein G)	1,3	0	0
ENO2	phosphopyruvate hydratase (2-phospho-D-glycerate hydro-lyase) Gamma-enolase	1,64	0	0	TIMP2	Metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP-2)	1,3	0	0
DBN1	Drebrin (Developmentally-regulated brain protein)	1,62	0	0	MVP	Major vault protein Major vault protein (MVP) (Lung resistance-related protein)	1,3	0	0,03
TRIB3	Tribbles homolog 3 (TRIB-3) (Neuronal cell death-inducible putative kinase)	1,6	0	0	SLC30A1	Proton-coupled zinc antiporter SLC30A1 (Solute carrier family 30 member 1) (Zinc transporter 1)	1,29	0	0
CEP170B	Centrosomal protein of 170 kDa protein B (Centrosomal protein 170B) (Cep170B)	1,58	0	0,02	MALAT1	NA	1,29	0	0,02
PIK3CD	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform	1,55	0	0,03	HSD17B2	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (17-beta-HSD 2)	1,28	0	0
SMARCA2	SMARCA2 protein cDNA FLJ36757 fis, clone UTERU201852	1,55	0	0,03	SAT1	Diamine acetyltransferase 1 idine/spermine N(1)-acetyltransferase 1)	1,28	0	0
ASAP2	Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 2	1,54	0	0,04	SYNJ2	Phosphatidylinositol-3-phosphatase SAC1	1,28	0	0
TUBB6	Tubulin beta-6 chain (Tubulin beta class V)	1,53	0	0,03	CDK12	Cyclin-dependent kinase 12	1,27	0	0
TNFRSF12A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A	1,52	0	0	RHOA	Rho-related GTP-binding protein RhoC Rho-related GTP-binding protein RhoC	1,27	0	0
RTN4RL2	Reticulon-4 receptor-like 2 (Nogo receptor-like 3)	1,52	0	0,04	RPUS3	Mitochondrial mRNA pseudouridine synthase RPUS3	1,27	0	0,02
NECB3	N-terminal EF-hand calcium-binding protein 3	1,51	0	0	PSMD11	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11	1,26	0	0
TES	Testin (TESS) Testin	1,5	0	0,01	BAIAP2L1	BAR/IMD domain-containing adapter protein 2-like 1	1,24	0	0
ZBED3	Zinc finger BED domain-containing protein 3 (Axin-interacting protein)	1,5	0	0,01	SDCBP	Syntenin-1 (Melanoma differentiation-associated protein 9)	1,24	0	0,01
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	1,49	0	0	RHOBTB3	Rho-related BTB domain-containing protein 3	1,22	0	0
PIM3	Serine/threonine-protein kinase pim-3	1,49	0	0	SLC20A1	Sodium-dependent phosphate transporter 1 (Solute carrier family 20 member 1)	1,2	0	0
PLCD3	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-3	1,49	0	0,03	ALAS1	5-aminolevulinate synthase	1,19	0	0
DDIT3	DNA damage-inducible transcript 3 protein (DDIT-3)	1,48	0	0	ESRP2	Epithelial splicing regulatory protein 2 (RNA-binding motif protein 35B) (RNA-binding protein 35B)	1,17	0	0
AIFM2	Ferroptosis suppressor protein 1	1,47	0	0	ASF1A	Histone chaperone ASF1A (Anti-silencing function protein 1 homolog A)	1,16	0	0,01
MIIP	Migration and invasion-inhibitory protein (IGFBP2-binding protein)	1,47	0	0,03	MAFG	Transcription factor MatG (V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog G)	1,15	0	0
ENAH	Protein enabled homolog Mena delta 11a	1,46	0	0,01	TMEM135	Transmembrane protein 135 (Peroxisomal membrane protein 52) (PMP52)	1,15	0	0,02
GCNT3	Beta-1,3-galactosyl-O-glycosyl-glycoprotein beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase 3	1,46	0	0,05	CEBPB	CCAAT/enhancer-binding protein beta EBP beta) r activator protein) (LAP)	1,13	0	0
PROSER2	Proline and serine-rich protein 2	1,44	0	0,02	HPCAL1	Hippocalin-like protein 1 (Calcium-binding protein BDR-1)	1,13	0	0
ST6GALNAC4	Alpha-N-acetylneuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3-N-acetyl-galactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase	1,44	0	0,03	TIMP1	Metalloproteinase inhibitor 1 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 1)	1,13	0	0
STK4	Serine/threonine-protein kinase 4 (Mammalian STE20-like protein kinase 1)	1,44	0	0,03	FLNA	FLNA protein Filamin A Filamin-A (FLN-A) (Actin-binding protein 280)	1,12	0	0
S100P	Protein S100-P (Migration-inducing gene 9 protein) (S100 calcium-binding protein P)	1,43	0	0	FSCN1	Fascin Fascin (55 kDa actin-bundling protein) (Singed-like protein) (p55)	1,12	0	0
S100A11	Protein S100-A11 (S100 calcium-binding protein A11)	1,41	0	0	GRIN1	Protein ligand 1 (Glutamate [NMDA] receptor-associated protein 1)	1,12	0	0,01
JUN	Transcription factor Jun (Activator protein 1) (AP1) (Proto-oncogene c-Jun)	1,4	0	0	MGST1	Microsomal glutathione S-transferase 1 (Microsomal GST-1)	1,11	0	0
CHD7	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7 (CHD-7) (ATP-dependent helicase CHD7)	1,39	0	0,04	PXDC1	PX domain-containing protein 1	1,11	0	0
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,38	0	0	MIR4435-2HG	NA	1,11	0	0,01
PFDN4	Prefoldin subunit 4 (Protein C-1)	1,38	0	0,04	SF3B4	cDNA FLJ39996 fis, clone STOMA2002166	1,1	0	0
KCTD15	BTB/POZ domain-containing protein KCTD15	1,37	0	0,03	SLC3A2	Amino acid transporter heavy chain SLC3A2 (Solute carrier family 3 member 2)	1,1	0	0
MT1F	Metallothionein-1F (MT-1F)	1,33	0	0	ANKRD11	Ankyrin repeat domain-containing protein 11 (Ankyrin repeat-containing cofactor 1)	1,07	0	0
FMNL2	Formin-like protein 2 (Formin homology 2 domain-containing protein 2)	1,33	0	0,04	BCAT1	Branched-chain-amino-acid aminotransferase, cytosolic (BCAT(c))	1,07	0	0,02
STK17A	Serine/threonine-protein kinase 17A (DAP kinase-related apoptosis-inducing protein kinase 1)	1,32	0	0,01	FGL1	Fibrinogen-like protein 1 (HP-041) (Hepatosin) (HPS) (Hepatocyte-derived fibrinogen-related protein 1)	1,07	0	0,02
KLF6	Kruppel-like factor 6 (B-cell-derived protein 1)	1,31	0	0	TNFRSF21	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 (Death receptor 6) (CD antigen CD358)	1,06	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
FBLIM1	Filamin-binding LIM protein 1 (FBLP-1) (Migfilin) (Mitogen-inducible 2-interacting protein)	1,06	0	0,02	GLT8D1	Glycosyltransferase 8 domain-containing protein 1	-1,09	0	0,05
RNF44	RING finger protein 44	1,05	0	0,01	MCM7	DNA replication licensing factor MCM7 DNA replication licensing factor MCM7	-1,1	0	0
GCLC	Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit	1,05	0	0,02	NUDCD2	NudC domain-containing protein 2	-1,1	0	0
HABP4	Intracellular hyaluronan-binding protein 4 (IHABP-4) (IHABP4) (Hyaluronan-binding protein 4)	1,05	0	0,03	PLLP	Plasmolipin (Plasma membrane proteolipid)	-1,1	0	0
ARG2	Arginase-2, mitochondrial (Type II arginase)	1,04	0	0	SCOC	Short coiled-coil protein	-1,1	0	0,02
FST	Follistatin (FS) (Activin-binding protein)	1,04	0	0	PLXNB2	Plexin-B2 (MM1)	-1,11	0	0
BAZ1A	Bromodomain adjacent to zinc finger domain protein 1A (ATP-dependent chromatin-remodeling protein)	1,04	0	0,02	PLXNB1	Plexin-B1 (Semaphorin receptor SEP)	-1,11	0	0,04
SCRNI	Secernin-1 Secernin 1	1,03	0	0	PGC	Gastricin (Pepsinogen C)	-1,13	0	0
PSMD13	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 (26S proteasome regulatory subunit RPN9)	1,02	0	0	UHRF1	E3 ubiquitin-protein ligase UHRF1 E3 ubiquitin-protein ligase UHRF	-1,13	0	0
AKR1C3	Aldo-keto reductase family 1 member C3	1,01	0	0	MSMO1	Methylsterol monooxygenase 1 (C-4 methylsterol oxidase) (Sterol-C4-methyl oxidase)	-1,14	0	0
MARS1	Methionine-tRNA ligase, cytoplasmic (Methionyl-tRNA synthetase) (MetRS)	1,01	0	0	HPX	Hemopectin (Beta-1B-glycoprotein) Epididymis secretory sperm binding protein (HPX protein)	-1,14	0	0,04
PRKARIA	cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit (Tissue-specific extinguisher 1)	1,01	0	0	ID11	Isopentenyl-diphosphate Delta-isomerase 1 (IPP isomerase 1)	-1,15	0	0
SLC1A5	Neutral amino acid transporter B(0) (Solute carrier family 1 member 5) Amino acid transporter	1,01	0	0	EEIG1	Early estrogen-induced gene 1 protein (EEIG1)	-1,15	0	0,02
BLVRB	Epididymis secretory protein Li 10 Flavin reductase (NADPH) (FR)	1,01	0	0,04	RAB17	Ras-related protein Rab-17	-1,16	0	0
MATN3	Matrilin-3	-1	0	0	SLC6A11	Sodium- and chloride-dependent GABA transporter 3 (GAT-3) (Solute carrier family 6 member 11)	-1,16	0	0,02
VWA1	von Willebrand factor A domain-containing protein 1	-1	0	0	SPTLC3	Serine palmitoyltransferase 3	-1,16	0	0,05
SERP1NB1	Epididymis luminal protein 57 (Epididymis secretory protein Li 27)	-1	0	0,01	SERP1NA7	Thyroxine-binding globulin (Serpin A7) (T4-binding globulin)	-1,17	0	0
PYMI	Partner of Y14 and mago (PYM homolog 1 exon junction complex-associated factor)	-1	0	0,02	C4BPB	C4b-binding protein beta chain	-1,18	0	0
ARHGAP18	Rho GTPase-activating protein 18 (MacGAP) (Rho-type GTPase-activating protein 18)	-1,01	0	0	LOX	Protein-lysine 6-oxidase	-1,21	0	0,01
PCYOX1	Prenylcysteine oxidase 1 (Prenylcysteine lyase)	-1,01	0	0	NEDD9	Enhancer of filamentation 1 (hEF1) (CRK-associated substrate-related protein)	-1,23	0	0
SUN2	cDNA FLJ55508, highly similar to Sad1/unc-84-like protein 2 SUN domain-containing protein 2	-1,01	0	0	VSNL1	Visinin-like protein 1 (VILIP) (VLP-1) (Hippocalcin-like protein 3) (HLP3)	-1,24	0	0
DDB2	DNA damage-binding protein 2 (DDB p48 subunit) (DDBb) (Damage-specific DNA-binding protein 2)	-1,01	0	0,01	MVK	Mevalonate kinase (MK) (EC 2.7.1.36)	-1,25	0	0
IL17RB	Interleukin-17 receptor B (IL-17 receptor B) (IL-17RB) (Cytokine receptor-like 4)	-1,01	0	0,01	APOH	Beta-2-glycoprotein 1 (Apolipoprotein H)	-1,26	0	0
SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-1,02	0	0,04	ANG	Angiogenin (Ribonuclease 5)	-1,29	0	0
ALDH18A1	Delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS) (Aldehyde dehydrogenase family 18 member A1)	-1,04	0	0	CYP2W1	Cytochrome P450 2W1	-1,29	0	0
RNAS E4	Ribonuclease 4 Ribonuclease 4 (RNase 4)	-1,04	0	0	SERP1ND1	Serpin peptidase inhibitor, clade D (Heparin cofactor), member 1 Heparin cofactor 2 (Heparin cofactor II)	-1,29	0	0
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase)	-1,05	0	0	CPB2	Carboxypeptidase B2 (Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor)	-1,29	0	0,02
SLC6A8	Transporter Sodium- and chloride-dependent creatine transporter 1 (Solute carrier family 6 member 8)	-1,05	0	0	CCDC69	Coiled-coil domain-containing protein 69 CCDC69 protein	-1,3	0	0,04
MTTP	Microsomal triglyceride transfer protein large subunit	-1,05	0	0,02	HP	Haptoglobin (Zonulin) [Cleaved into: Haptoglobin alpha chain; Haptoglobin beta chain] HP protein	-1,33	0	0,02
MED4	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 4 (Activator-recruited cofactor 36 kDa component)	-1,05	0	0,03	CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta-chemokine exodus-1)	-1,35	0	0
LGALS2	Galectin-2 (Gal-2) (Beta-galactoside-binding lectin L-14-II)	-1,05	0	0,04	ODAM	Odontogenic ameloblast-associated protein (Apin)	-1,36	0	0
ERG28	C14orf1 protein (Chromosome 14 open reading frame 1, isoform CRA_a) (cDNA, FLJ92025)	-1,06	0	0	CHST12	Carbohydrate sulfotransferase 12	-1,38	0	0
TMEM150A	Transmembrane protein 150A (Transmembrane protein 150)	-1,06	0	0,02	CTDSP1	Carboxy-terminal domain RNA polymerase II polypeptide A small phosphatase 1	-1,38	0	0
OBSL1	Obscurin-like protein 1	-1,07	0	0	PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Neural apoptosis-regulated convertase 1)	-1,39	0	0
GTF2I15	General transcription factor IIH subunit 5	-1,07	0	0,04	ABHD10	Palmitoyl-protein thioesterase ABHD10, mitochondrial	-1,4	0	0
PTPRS	PTPRS protein (Protein tyrosine phosphatase receptor type S) protein-tyrosine-phosphatase	-1,07	0	0,04	SIRPA	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 (SHP substrate 1)	-1,42	0	0,01
CRAT	Carnitine O-acetyltransferase (Carnitine acetylase)	-1,08	0	0,03	HS3ST3B1	Heparan sulfate glucosamine 3-O-sulfotransferase 3B1	-1,42	0	0,03
DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase (7-DHC) (Sterol Delta(7)-reductase) (Sterol reductase SR-2)	-1,09	0	0	PLOD2	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 (Lysyl hydroxylase 2) (LH2)	-1,44	0	0
LIME1	Lck-interacting transmembrane adapter 1 (Lck-interacting membrane protein)	-1,09	0	0	HSD17B7	3-keto-steroid reductase/17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 7 (17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 7)	-1,45	0	0,01
MOGS	Mannosyl-oligosaccharide glucosidase	-1,09	0	0	TAF5	Chemokine-like protein TAF5-5	-1,46	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
DSN1	Kinetochore-associated protein DSN1 homolog	-1,47	0	0,02
HOXD 1	Homeobox protein Hox-D1 (Homeobox protein Hox-GG) Homeobox protein Hox-D1	-1,48	0	0
TIMP3	Metalloproteinase inhibitor 3 (Protein MIG-5)	-1,48	0	0
SELEN OP	Selenoprotein P (SeP)	-1,5	0	0
COL2 A1	Collagen alpha-1(II) chain (Alpha-1 type II collagen)	-1,51	0	0
LCAT	Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase	-1,53	0	0
TMEM 121	Transmembrane protein 121	-1,6	0	0
LINC0 2413	NA	-1,6	0	0,03
APOC 3	Apolipoprotein C-III (Apolipoprotein C3) Apolipoprotein C-III	-1,64	0	0
CEAC AM16- AS1	NA	-1,65	0	0,01
SMOC 1	SPARC-related modular calcium-binding protein 1 (Secreted modular calcium-binding protein 1)	-1,69	0	0
CITED 2	Cbp/p300-interacting transactivator 2 (MSG-related protein 1)	-1,75	0	0
SNHG 19	NA	-1,76	0	0
TTC39 B	Tetrapeptide repeat protein 39B (TPR repeat protein 39B)	-1,76	0	0,02
CYGB	Superoxide dismutase (Superoxide dismutase CYGB)	-1,79	0	0,05
HEPA CAM	Hepatic and glial cell adhesion molecule (glialCAM)	-1,87	0	0
SLCO4 C1	Solute carrier organic anion transporter family member 4C1	-1,9	0	0,03
PFKFB 4	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 (6PF-2-K/Fru-2,6-P2ase 4)	-1,97	0	0
RNF17 0	E3 ubiquitin-protein ligase RNF170 (RING-type E3 ubiquitin transferase RNF170)	-2,03	0	0,03
SNHG 3	NA	-2,04	0	0
TXNIP	Thioredoxin-interacting protein (Thioredoxin-binding protein 2) (Vitamin D3 up-regulated protein 1)	-2,08	0	0,03
PROD H2	Hydroxyproline dehydrogenase (HYPDH)	-2,14	0	0,01
CREB3 I3	Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 3	-2,33	0	0,01
FABP1	Fatty acid-binding protein, liver (L-FABP) r-type fatty acid-binding protein)	-2,35	0	0
PER1	Period circadian protein homolog 1 (hPER1) (Circadian clock protein PERIOD 1)	-2,38	0	0,01
ARSI	Arylsulfatase I (ASI)	-2,41	0	0,01
CSTF3	Cleavage stimulation factor subunit 3 (CF-1 77 kDa subunit)	-2,41	0	0,01
DNAA F10	Dynein axonemal assembly factor 10 (WD repeat-containing protein 92)	-2,47	0	0,02
SMIM 3	Small integral membrane protein 3 (NGF-induced differentiation clone 67 protein)	-2,5	0	0
TJP3	Tight junction protein ZO-3 (Tight junction protein 3) (Zona occludens protein 3)	-2,51	0	0,03
RABL2 B	Rab-like protein 2B	-3,07	0	0,01
TNFSF 4	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4 (Glycoprotein Gp34)	-3,55	0	0
LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-3,56	0	0,01
LOC10 537397 4	NA	-4,07	0	0,01
IGSF2 3	Immunoglobulin superfamily member 23	-5,2	0	0,02

Tabelle A 25: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 48h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	15.884	2.8x10-08	2.1x10-05
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	22.957	1.7x10-06	0.001
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	20.406	3.3x10-06	0.003
GO:0044597	daunorubicin metabolic process	ENRICHED	32.650	4.1x10-06	0.003
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus	ENRICHED	4.303	4.4x10-06	0.003
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	12.964	5.7x10-06	0.004
GO:0044598	doxorubicin metabolic process	ENRICHED	29.385	6.7x10-06	0.005
GO:0006695	cholesterol biosynthetic process	ENRICHED	11.913	9.4x10-06	0.007
GO:0006534	cysteine metabolic process	ENRICHED	55.096	1.1x10-05	0.008
GO:0071395	cellular response to jasmonic acid stimulus	ENRICHED	55.096	1.1x10-05	0.008
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	14.692	1.9x10-05	0.014
GO:0007586	digestion	ENRICHED	13.604	2.8x10-05	0.021
GO:0006536	glutamate metabolic process	ENRICHED	20.989	3.0x10-05	0.023
GO:0008360	regulation of cell shape	ENRICHED	4.964	3.1x10-05	0.023
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	13.118	3.3x10-05	0.025
GO:0016477	cell migration	enriched	3.790	3.5x10-05	0.027
GO:0097421	liver regeneration	ENRICHED	12.666	3.9x10-05	0.030
GO:0009612	response to mechanical stimulus	ENRICHED	8.815	5.4x10-05	0.041

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	2.238	2.7x10-10	7.2x10-08
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	33.392	2.0x10-07	5.1x10-05
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	33.392	2.0x10-07	5.1x10-05
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	2.707	8.4x10-07	2.2x10-04
R-HSA-191273:2	Cholesterol biosynthesis	ENRICHED	15.970	1.2x10-05	0.003
R-HSA-189445:1	Metabolism of porphyrins	ENRICHED	17.285	6.9x10-05	0.018

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:00900	Terpenoid backbone biosynthesis	ENRICHED	18.365	5.3x10-05	0.005

Tabelle A 26: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M357T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLJGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	2,06	0,02	0,12
M358T69	Behenic acid		UKMSUNONTOPOIO-UHFFFAOYSA-N	8215	C08281	2,03	0,01	0,09
M335T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLJGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	1,69	0,01	0,1
M373T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDLJGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	1,68	0,02	0,11
M205T407	Galactitol		FBPFZTCFMRRESA-GUCUIZJUSA-N	11850	C01697	1,56	0,01	0,09
M205T407	Sorbitol		FBPFZTCFMRRESA-JGWLITMVSA-N	5780	C00794	1,56	0,01	0,09
M291T452_2	N-Acetyl-L-carnosine	C11H16N4O4	BKAYIFDRRZZKNF-VIFPVBOESA-N	9903482		1,52	0,03	0,14
M203T408	D-Fructose		RFSUNEUAIZKAJO-ARQDHWQXSA-N	92092	C02336	1,47	0,01	0,07
M203T408	D-Glucose		WQZGKKKJUFFOK-GASJEMHNSA-N	5793	C00031	1,47	0,01	0,07
M203T408	D-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-PHYPRBDBSA-N	439357	C00984	1,47	0,01	0,07
M203T408	D-Mannose		WQZGKKKJUFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	1,47	0,01	0,07
M203T408	L-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-SVZMEQIVSA-N	439357		1,47	0,01	0,07
M291T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	1,22	0,02	0,14
M276T519	Ribothymidine		DWRXFEITVBNRMK-JJOAFFINSA-N	445408		1,09	0,04	0,18
M510T302	LysoPC(17:0)		SRRQPVVYXBTRQK-XMMPIXPASA-N	24779463		1,06	0	0,02
M252T481_2	Muramic acid	C9H17NO7	MSFSPUZXLOGKHJ-PGYHGBZSA-N	441038	C06470	-1,22	0,03	0,15
M332T477	N-Acetylneuraminic acid		SQVRNKHWWKZAKO-PFOGKNLYSA-N	445063	C19910	-1,6	0,01	0,07
M1013T635	TG(26:1_18:1_18:2)					-1,6	0	0,07

Tabelle A 27: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₁₀; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikley	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M130T511	morpholine-4-carboximidamide hydrobromide	C5H11N3O	IOHSDHMCZXCESZ-UHFFFAOYSA-N	2806564		2,74	0	0
M197T510	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,5	0	0,03
M197T510	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	2,5	0	0,03
M197T510	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,5	0	0,03
M291T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	1,88	0	0
M157T509	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	1,75	0	0,01
M157T509	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	1,75	0	0,01
M290T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	1,58	0	0
M287T37	N1_N12-Diacylspermine		NPDTUDWGMVBEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	1,52	0,05	0,27
M581T510	Cer(d14:1_23:0)					1,19	0	0,05
M198T439	scyllo-Inositol		CDAISMWEUEBRE-CDRYSYESSA-N		C06153	1,12	0	0,04
M198T439	myo-Inositol		CDAISMWEUEBRE-GPIVLXGSA-N		C00137	1,12	0	0,04
M198T439	D-chiro-inositol		CDAISMWEUEBRE-LKPKBOIGSA-N	892	C20251	1,12	0	0,04
M198T439	D-Glucose		WQZGKKJJFFOK-GASJEMHNSA-N	5793	C00031	1,12	0	0,04
M198T439	D-Galactose		WQZGKKJJFFOK-PHYPRBDBSA-N	439357	C00984	1,12	0	0,04
M198T439	D-Mannose		WQZGKKJJFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	1,12	0	0,04
M198T439	L-Galactose		WQZGKKJJFFOK-SVZMEIOVSA-N	439357		1,12	0	0,04
M205T335_2	L-Tryptophan		QIVBCDIIAJPS-VIFPVBQESA-N	6305		1,04	0	0,02
M205T335_2	L-Tryptophan		QIVBCDIIAJPS-VIFPVBQESA-N	6305	C00078	1,04	0	0,02
M298T37	5'-Methylthioadenosine		WUUGFSXNOTRMR-IOSLPCCSA-N	439176	C00170	1	0,02	0,17
M232T36	Butyrylcarnitine		QWYTHHGCZUCMBN-SECBNFHSA-N	213144	C02862	-1,07	0	0,1
M204T36	L-Acetylcarnitine		RDHQFKQIGNGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-1,13	0,03	0,22
M250T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBZGZ-SHYZEUOFSAN	13711	C00881	-1,16	0,01	0,08
M609T478	DG(16:1_18:2)		BHGPCCIWDXQOMA-IXDOJAKSA-N	9543699		-1,18	0,03	0,22
M228T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBZGZ-SHYZEUOFSAN	13711	C00881	-1,35	0	0,02
M184T61	4-Pyridoxic acid		HXACOUQIXZGNBF-UHFFFAOYSA-N	6723	C00847	-1,35	0,03	0,14
M185T456	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSAN	145815	C00819	-1,41	0	0,05
M185T456	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-1,41	0	0,05
M185T456	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHMHEASAN	5961	C00064	-1,41	0	0,05
M223T540	L-Cystathionine		ILRYLPWNFYXEMH-WHFBIAKZSAN	439258		-1,43	0	0,05
M223T540	L-Cystathionine		ILRYLPWNFYXEMH-WHFBIAKZSAN	439258	C02291	-1,43	0	0,05
M277T497	Y-L-Glutamyl-L-glutamic acid	C10H16N2O7	OWQDWQKWSLFFFR-WDSKDSINSA-N	92865	C05282	-1,71	0,01	0,09
M148T407	Taurine	C2H7NO3S	XOAAWQZATWQOTB-UHFFFAOYSA-N	1123	C00245	-2,1	0	0,04
M148T407	Taurine		XOAAWQZATWQOTB-UHFFFAOYSA-N	1123	C00245	-2,1	0	0,04
M218T36	Propionylcarnitine		UEAHZIUFPNHSIL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-2,42	0,02	0,17
M332T477	N-Acetylneuraminic acid		SQVRNKHVKZAKO-PFQGNLYSAN	445063	C19910	-2,58	0	0,05
M249T407	Porphobilinogen		QSHWQZFGQKFMA-UHFFFAOYSA-N	1021	C00931	-2,73	0,01	0,1
M190T267	Kynurenic acid		HCZHHEIFKROPDY-UHFFFAOYSA-N	3845	C01717	-2,8	0,01	0,07

Tabelle A 28: Differenziell regulierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	5,03	0	0	S100P	Protein S100-P (Migration-inducing gene 9 protein) (S100 calcium-binding protein P)	1,36	0	0
SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11) (xCT)	3,56	0	0	SH2B3	SH2B adapter protein 3 (Lymphocyte adapter protein)	1,36	0	0
GCLM	Glutamate--cysteine ligase regulatory subunit (GCS light chain)	3,47	0	0	BAG3	BAG family molecular chaperone regulator 3 (BAG-3)	1,35	0	0
HSPA1B_2	NA	3,12	0	0	ZFAND5	AN1-type zinc finger protein 5 (Zinc finger A20 domain-containing protein 2)	1,35	0	0
HAMP	Hepcidin r-expressed antimicrobial peptide 1)	2,68	0	0	SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3 (MAD homolog 3)	1,35	0	0,01
SRXN1	Sulfiredoxin-1	2,62	0	0	MAFG	Transcription factor MafG	1,34	0	0
RASD1	Dexamethasone-induced Ras-related protein 1 (Activator of G-protein signaling 1)	2,52	0	0	SLC7A1	High affinity cationic amino acid transporter 1 (CAT-1) (Solute carrier family 7 member 1)	1,34	0	0
SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI)	2,51	0	0	BEND7	BEN domain containing 7 (Chromosome 10 open reading frame 30, isoform CRA_a)	1,34	0	0,03
ABHD4	(Lyso)-N-acylphosphatidylethanolamine lipase	2,31	0	0	MSANTD3	Myb/SANT-like DNA-binding domain-containing protein 3	1,32	0	0
PPP1R15A	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A	2,28	0	0	MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	1,32	0	0
TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic (TR)	2,28	0	0	ASAP2	Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 2	1,32	0	0,04
OSGIN1	Oxidative stress-induced growth inhibitor 1	2,08	0	0	STX3	Syntaxin-3 Syntaxin 3A	1,31	0	0
GCLC	Glutamate--cysteine ligase catalytic subunit	2,06	0	0	TC1M	Transcriptional and immune response regulator (Thyroid cancer protein 1) (TC-1)	1,31	0	0
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	1,87	0	0	ZFAND2A	AN1-type zinc finger protein 2A	1,31	0	0
F2RL1	Protease-activated receptor 2 (PAR-2) (Coagulation factor II receptor-like 1)	1,85	0	0	SHB	SH2 domain-containing adapter protein B	1,3	0	0
FOSL1	Fos-related antigen 1 (FRA-1) FOS-like antigen 1 isoform 1	1,82	0	0	MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X) Metallothionein	1,29	0	0
MAP1B	Microtubule-associated protein 1B (MAP-1B)	1,78	0	0	LINC02365	NA	1,29	0	0,01
IFRD1	Interferon-related developmental regulator 1	1,73	0	0	CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	1,28	0	0
TRIB3	Tribbles homolog 3 (TRB-3) (Neuronal cell death-inducible putative kinase)	1,72	0	0	HIKESHI	Protein Hikeshi	1,28	0	0
MXD1	Max dimerization protein 1 (Max dimerizer 1) (Protein MAD)	1,7	0	0	PAWR	PRKC apoptosis WT1 regulator protein (Prostate apoptosis response 4 protein)	1,27	0	0
SLC40A1	Ferroportin (Ferroportin-1) (Solute carrier family 40 member 1)	1,69	0	0	CLIP1	CAP-Gly domain-containing linker protein 1 (Cytoplasmic linker protein 1)	1,26	0	0,02
PXDC1	PX domain-containing protein 1	1,68	0	0	DTNA	Dystrobrevin alpha (DTN-A) (Alpha-dystrobrevin) (Dystrophin-related protein 3)	1,26	0	0,02
KLF6	Kruppel-like factor 6 (B-cell-derived protein 1)	1,66	0	0	GARS1	Glycine--tRNA ligase	1,25	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	1,66	0	0	RAP2B	Ras-related protein Rap-2b	1,24	0	0
ACSL1	Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 1 (Long-chain acyl-CoA synthetase 2)	1,65	0	0	AM107B	Protein FAM107B	1,23	0	0
MIR4435-2HG	NA	1,65	0	0	ETS2	Protein C-ets-2	1,22	0	0
MTHFD2	Bifunctional methyltetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase	1,65	0	0	AKRIC2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	1,21	0	0
UNKL	Putative E3 ubiquitin-protein ligase UNKL	1,65	0	0	CEBPB	CCAAT/enhancer-binding protein beta (EBP beta) r activator protein (LAP)	1,21	0	0
STK17A	Serine/threonine-protein kinase 17A	1,59	0	0	PEA15	Astrocytic phosphoprotein PEA-15	1,19	0	0,01
MT2A	Metallothionein-2 (MT-2)	1,57	0	0	DUSP1	Dual specificity protein phosphatase 1	1,19	0	0,05
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	1,54	0	0	GNAI3	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-13 (G alpha-13)	1,18	0	0
PTGR1	Prostaglandin reductase 1 (PRG-1) (15-oxoprostaglandin 13-reductase)	1,54	0	0	HSPH1	Heat shock protein 105 kDa (Antigen NY-CO-25) (Heat shock 110 kDa protein)	1,18	0	0
ABCC2	ATP-binding cassette sub-family C member 2	1,49	0	0	SMTN	Smoothelin	1,17	0	0,02
PIM1	Serine/threonine-protein kinase pim-1	1,48	0	0	TAGLN	Transgelin Transgelin (22 kDa actin-binding protein)	1,16	0	0
JUN	Transcription factor Jun (Activator protein 1) (AP1) (Proto-oncogene c-Jun)	1,45	0	0	UBALD2	UBA-like domain-containing protein 2	1,16	0	0,01
CHMP1B	Charged multivesicular body protein 1b (CHMP1.5)	1,41	0	0,01	FHL3	Four and a half LIM domains protein 3 (FHL-3) (Skeletal muscle LIM-protein 2)	1,16	0	0,02
TRIB1	Tribbles homolog 1 (TRB-1) (G-protein-coupled receptor-induced gene 2 protein)	1,39	0	0	LZTS3	Leucine zipper putative tumor suppressor 3 (ProSAP-interacting protein 1)	1,16	0	0,02
MAP1LC3B	Microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, isoform CRA_c	1,38	0	0	HSPB1	Heat shock protein beta-1 (Heat shock 27 kDa protein) Heat shock protein beta-1	1,15	0	0
GDF15	Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) (Macrophage inhibitory cytokine 1)	1,36	0	0	HES4	Transcription factor HES-4 (Class B basic helix-loop-helix protein 42)	1,14	0	0
JAG1	Protein jagged-1 (Jagged1) (hJ1) (CD antigen CD339) Soluble protein Jagged	1,36	0	0	ZNF710	Zinc finger protein 710	1,13	0	0,05

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
SLC1A5	Neutral amino acid transporter B(0) (Solute carrier family 1 member 5) Amino acid	1,12	0	0	CDC42EP4	Cdc42 effector protein 4 (Binder of Rho GTPases 4)	-1,77	0	0
RCN1	Reticulocalbin-1 Ependymis secretory protein Li 84	1,12	0	0,05	HOXD1	Homeobox protein Hox-D1 (Homeobox protein Hox-GG)	-1,84	0	0
LRRFIP1	Leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1 (TAR RNA-interacting protein)	1,11	0	0	KLHL14	Kelch-like protein 14 (Protein interactor of Torsin-1A) (Printer)	-2,32	0	0
CLDN4	Claudin-4 (Clostridium perfringens enterotoxin receptor)	1,1	0	0					
MCL1	Induced myeloid leukemia cell differentiation protein Mcl-1 (Bel-2-like protein 3)	1,1	0	0					
AKAP8L	A-kinase anchor protein 8-like (AKAP8-like protein)	1,1	0	0,01					
SLC3A2	Amino acid transporter heavy chain SLC3A2 (Solute carrier family 3 member 2)	1,08	0	0					
FBLIM1	Filamin-binding LIM protein 1 (FBLP-1) (Migfilin) (Mitogen-inducible 2-interacting protein)	1,08	0	0,01					
CHSY1	Chondroitin sulfate synthase 1	1,07	0	0,04					
KLHL21	Kelch-like protein 21	1,06	0	0					
TUBB2A	Tubulin beta-2A chain (Tubulin beta class IIa)	1,04	0	0					
RRAS2	Ras-related protein R-Ras2 (Ras-like protein TC21) (Teratocarcinoma oncogene)	1,04	0	0,01					
THBS1	Thrombospondin-1 (Glycoprotein G)	1,04	0	0,03					
CALCOCO2	Calcium-binding and coiled-coil domain-containing protein 2 (Antigen nuclear dot 52 kDa)	1,03	0	0,02					
HK2	Hexokinase-2 (Hexokinase type II) (HK II) (Hexokinase-B) (Muscle form hexokinase)	1,01	0	0,01					
BAIAP2L1	BAR/IMD domain-containing adapter protein 2-like 1	1,01	0	0,02					
BAZ1A	Bromodomain adjacent to zinc finger domain protein 1A	1	0	0					
TNFRSF12A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A	1	0	0					
ZNF512B	Zinc finger protein 512B	-1,01	0	0,01					
PLLP	Plasmalipin (Plasma membrane proteolipid)	-1,03	0	0					
ARHGEF40	Rho guanine nucleotide exchange factor 40 (Protein SOLO)	-1,03	0	0,03					
EFNA1	Ephrin-A1 (EPH-related receptor tyrosine kinase ligand 1) (LERK-1)	-1,04	0	0					
GLT8D1	Glycosyltransferase 8 domain-containing protein 1	-1,06	0	0,02					
TGFBR3	Transforming growth factor beta receptor type 3 (TGF-beta receptor type 3)	-1,14	0	0					
SELENOP	Selenoprotein P (SeP)	-1,16	0	0					
SNHG3	NA	-1,16	0	0,04					
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha variant 2 Hepatocyte nuclear factor 4-alpha	-1,19	0	0					
RNF128	E3 ubiquitin-protein ligase RNF128 (RING-type E3 ubiquitin transferase RNF128)	-1,2	0	0,05					
ZMYM3	cDNA FLJ77082, highly similar to Homo sapiens zinc finger, MYM-type 3	-1,24	0	0,04					
CTDSP1	Carboxy-terminal domain RNA polymerase II polypeptide A small phosphatase 1	-1,25	0	0					
FBXW4	F-box/WD repeat-containing protein 4 (Dactylin)	-1,28	0	0,02					
KIZ	Centrosomal protein kizuna (Polo-like kinase 1 substrate 1)	-1,28	0	0,05					
SP5	Transcription factor Sp5	-1,29	0	0					
KLB	Beta-klotho (BKL) cDNA FLJ50094, highly similar to Beta klotho	-1,36	0	0					
PLPP3	Phospholipid phosphatase 3	-1,36	0	0					
DSN1	Kinetochore-associated protein DSN1 homolog	-1,55	0	0,01					
RNF43	E3 ubiquitin-protein ligase RNF43 (RING-type E3 ubiquitin transferase RNF43)	-1,57	0	0					
SESNI	Sestrin-1	-1,59	0	0					
TMEM121	Transmembrane protein 121	-1,65	0	0,02					
AGFG2	Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 2	-1,72	0	0					

Tabelle A 29: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 6h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	31.073	2.3x10-09	1.0x10-06
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	51.326	3.2x10-08	1.5x10-05
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	45.623	6.2x10-08	2.8x10-05
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	32.849	3.7x10-07	1.7x10-04
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	29.329	6.7x10-07	3.1x10-04
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	24.154	1.8x10-06	8.4x10-04
GO:0034605	cellular response to heat	ENRICHED	16.760	1.2x10-05	0.005

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	74.656	3.5x10-09	5.1x10-07
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	74.656	3.5x10-09	5.1x10-07
R-HSA-352230:1	Amino acid transport across the plasma membrane	ENRICHED	21.899	3.1x10-05	0.005

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:04978	Mineral absorption	ENRICHED	16.424	7.8x10-04	0.043

Tabelle A 30: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	4,97	0	0	KLF6	Krüppel-like factor 6 (B-cell-derived protein 1)	1,27	0	0,02
GCLM	Glutamate–cysteine ligase regulatory subunit (GCS light chain)	2,92	0	0	ZNRD2	Protein ZNRD2 (Autoantigen p27)	1,26	0	0,03
AKAP12	AKAP12 protein A-kinase anchor protein 12 (AKAP-12)	2,49	0	0	FECH	Ferrochelatase (Protoheme ferro-lyase)	1,25	0	0,02
HAMP	Hepcidin r-expressed antimicrobial peptide 1)	2,43	0	0	WDR36	WD repeat-containing protein 36 (T-cell activation WD repeat-containing protein)	1,24	0	0,02
AKRIC2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	2,19	0	0	LINC00673	NA	1,24	0	0,03
BHMT2	S-methylmethionine--homocysteine S-methyltransferase BHMT2	2,05	0	0	EPS8L3	cDNA FLJ78157 Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8-like protein 3	1,19	0	0,04
PTGR1	Prostaglandin reductase 1 (PRG-1) (15-oxoprostaglandin 13-reductase)	2,02	0	0	MTIG	Metallothionein-1G (MT-1G)	1,15	0	0
S100A11	Protein S100-A11 (S100 calcium-binding protein A11)	2,01	0	0	STK17A	Serine/threonine-protein kinase 17A	1,15	0	0,02
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	2	0	0	LRWD1	Leucine-rich repeat and WD repeat-containing protein 1	1,15	0	0,03
IL6R	Interleukin-6 receptor subunit alpha (IL-6 receptor subunit alpha)	1,96	0	0	PSMD13	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13	1,14	0	0
ZNF114	Zinc finger protein 114	1,89	0	0	SLC40A1	Ferroportin (Ferroportin-1) (Solute carrier family 40 member 1)	1,14	0	0,02
MT2A	Metallothionein-2 (MT-2)	1,88	0	0	MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X) Metallothionein	1,12	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	1,85	0	0	JAG1	Protein jagged-1 (Jagged1) (hJ1) (CD antigen CD339) Soluble protein Jagged	1,11	0	0
FHL3	Four and a half LIM domains protein 3 (FHL-3) (Skeletal muscle LIM-protein 2)	1,8	0	0	KRT19	Keratin, type I cytoskeletal 19 (Cytokeratin-19) (CK-19)	1,11	0	0
CCN1	CCN family member 1 (Cellular communication network factor 1)	1,79	0	0	DEDD2	DNA-binding death effector domain-containing protein 2	1,11	0	0,05
CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	1,78	0	0	CLDN4	Claudin-4 (Clostridium perfringens enterotoxin receptor)	1,1	0	0
F2RL1	Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2) (Coagulation factor II receptor-like 1)	1,76	0	0	ABCC3	ATP-binding cassette sub-family C member 3	1,09	0	0,02
LOC105369401	NA	1,65	0	0	KYNU	Kynureninase (L-kynurenine hydrolase)	1,08	0	0
CD55	Complement decay-accelerating factor (CD antigen CD55)	1,63	0	0,01	PIR	Pirin (Probable quercetin 2,3-dioxygenase PIR) (Probable quercetinase)	1,08	0	0,01
TIMP2	Metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP-2)	1,6	0	0	ST6GALNAC4	Alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3-N-acetyl-galactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase	1,08	0	0,02
ABHD4	(Lyso)-N-acylphosphatidylethanolamine lipase (Abhydrolase domain-NA)	1,51	0	0	SAT1	Diamine acetyltransferase 1 (spermine N(1)-acetyltransferase 1)	1,07	0	0
MIR4435-2HG	NA	1,49	0	0	TIMP1	Metalloproteinase inhibitor 1	1,06	0	0
FAM219A	Protein FAM219A	1,49	0	0,01	TMSB10	Thymosin beta-10	1,06	0	0
PAWR	PRKC apoptosis WT1 regulator protein (Prostate apoptosis response 4 protein)	1,48	0	0	TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic (TR)	1,06	0	0
AKRIC1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,47	0	0	ALAS1	5-aminolevulinate synthase	1,05	0	0
OSGIN1	Oxidative stress-induced growth inhibitor 1	1,47	0	0,03	DEPP1	Protein DEPP1 (Decidual protein induced by progesterone)	1,04	0	0
C12orf75	Overexpressed in colon carcinoma 1 protein (OCC-1) (AGD3)	1,41	0	0	FLNA	FLNA protein Filamin A (Filamin-A (FLN-A) (Actin-binding protein 280)	1,04	0	0
MGST1	Microsomal glutathione S-transferase 1 (Microsomal GST-1)	1,39	0	0	FABP5	Fatty acid-binding protein 5 (Epidermal-type fatty acid-binding protein)	1,04	0	0,01
FBLIM1	Filamin-binding LIM protein 1 (Mitogen-inducible 2-interacting protein)	1,38	0	0	BLVRB	Epididymis secretory protein Li 10 Flavin reductase (NADPH) (FR)	1,04	0	0,02
TUBB6	Tubulin beta-6 chain (Tubulin beta class V)	1,38	0	0,01	SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11) (αCT)	1,02	0	0,03
TAGLN	Transgelin Transgelin (22 kDa actin-binding protein)	1,37	0	0	IMPDH1	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase (IMP dehydrogenase)	1,01	0	0
S100P	Protein S100-P (Migration-inducing gene 9 protein) (S100 calcium-binding protein P)	1,35	0	0	CPB2	Carboxypeptidase B2 (Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor)	-1,01	0	0
LGALS3	Epididymis secretory sperm binding protein Galectin-3 (Gal-3)	1,34	0	0	FDXR	NADPH:adrenodoxin oxidoreductase, mitochondrial (AR) (Adrenodoxin reductase)	-1,01	0	0
PELO	Protein pelota homolog (hPelota) (Protein Dom34 homolog)	1,33	0	0	ST3GAL2	CMP-N-acetylneuraminat-beta-galactosamide-alpha-2,3-sialyltransferase 2	-1,01	0	0,01
GCLC	Glutamate–cysteine ligase catalytic subunit	1,32	0	0	MLXIPL	Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)	-1,01	0	0,02
MDM2	E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2	1,32	0	0	ADH6	ADH6 protein (Alcohol dehydrogenase 6 (class V))	-1,02	0	0
STX3	Syntaxin-3 Syntaxin 3A	1,32	0	0,01	CHST13	Carbohydrate sulfotransferase 13 (Chondroitin 4-O-sulfotransferase 3)	-1,02	0	0
MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	1,31	0	0	FADS2	Acyl-CoA 6-desaturase	-1,02	0	0
AKRIC3	Aldo-keto reductase family 1 member C3	1,3	0	0	DUSP6	Dual specificity protein phosphatase 6	-1,02	0	0,04
EFHD2	EF-hand domain-containing protein D2 (Swiprosin-1) Testicular tissue protein Li 62	1,29	0	0	AGT	Angiotensinogen (Serpin A8)	-1,03	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
SERPINA5	Plasma serine protease inhibitor (Acrosomal serine protease inhibitor)	-1,03	0	0	PLEKHB1	Pleckstrin homology domain-containing family B member 1	-1,26	0	0,01
GLYCTK	Glycerate kinase (HBeAg-binding protein 4)	-1,03	0	0,01	TGFBR3	Transforming growth factor beta receptor type 3 (TGF-beta receptor type 3)	-1,27	0	0
SLC6A11	Sodium- and chloride-dependent GABA transporter 3 (Solute carrier family 6 member 11)	-1,03	0	0,03	NAV2	NAV2 protein Neuron navigator 2 (Helicase APC down-regulated 1)	-1,27	0	0,03
MXD4	Max dimerization protein 4 (Max dimerizer 4)	-1,04	0	0	NFATC2	Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 2 (NF-ATc2)	-1,29	0	0,01
GM2A	Ganglioside GM2 activator (Cerebroside sulfate activator protein)	-1,05	0	0	KLB	Beta-klotho (BKL) (Klotho beta-like protein)	-1,3	0	0
GLTPD2	Glycolipid transfer protein domain-containing protein 2	-1,05	0	0,01	HPN	Serine protease hepsin	-1,31	0	0
ARHGEF40	Rho guanine nucleotide exchange factor 40 (Protein SOLO)	-1,06	0	0,01	EEIG1	Early estrogen-induced gene 1 protein (EEIG1)	-1,33	0	0
EPHX2	Bifunctional epoxide hydrolase 2	-1,06	0	0,04	FTCD	Formimidoyltransferase-cyclodeaminase (Formiminotransferase-NA)	-1,33	0	0
ASGR1	Asialoglycoprotein receptor 1 (ASGP-R 1)	-1,07	0	0	TBX2-AS1		-1,34	0	0,01
CNP	2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP) (CNPase)	-1,07	0	0	AOC3	Placenta copper monamine oxidase Amine oxidase [copper-containing] 3	-1,37	0	0
HMGCS1	Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase, cytoplasmic (HMG-CoA synthase)	-1,07	0	0	MID1IP1	Mid1-interacting protein 1 (Gastrulation-specific G12-like protein)	-1,39	0	0
ATP2B1	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1	-1,07	0	0,03	HEPN1	Putative cancer susceptibility gene HEPN1 protein	-1,4	0	0
CRYL1	L-gulonate 3-dehydrogenase	-1,08	0	0	REEP6	Receptor expression-enhancing protein Receptor expression-enhancing protein 6	-1,42	0	0
SERPINB1	Epididymis luminal protein 57 (Epididymis secretory protein L127)	-1,08	0	0	SMIM24	Small integral membrane protein 24	-1,42	0	0
DGKK	Diacylglycerol kinase kappa (DAG kinase kappa)	-1,08	0	0,04	HPX	Hemopexin (Beta-1B-glycoprotein)	-1,42	0	0,01
ERBB2	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	-1,09	0	0	TMEM129	E3 ubiquitin-protein ligase TM129	-1,43	0	0
NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	-1,09	0	0	LCAT	Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase	-1,44	0	0
SLC39A5	Zinc transporter ZIP5 (Solute carrier family 39 member 5) (Zrt- and Irt-like protein 5)	-1,09	0	0,01	GPHA2	Glycoprotein hormone alpha-2	-1,44	0	0,02
ABHD14B	Putative protein-lysine deacylase ABHD14B	-1,11	0	0	APOA5	Apolipoprotein A-V	-1,45	0	0,01
ADRA2C	Alpha-2C adrenergic receptor (Alpha-2C adrenoceptor)	-1,13	0	0	CYP2W1	Cytochrome P450 2W1	-1,47	0	0,01
CITED2	Cbp/p300-interacting transactivator 2 (MSG-related protein 1)	-1,13	0	0	HP	Haptoglobin (Zonulin)	-1,48	0	0
RNASE4	Ribonuclease 4 Ribonuclease 4 (RNase 4)	-1,13	0	0	SLC30A10	Calcium/manganese antiporter SLC30A10 (Solute carrier family 30 member 10)	-1,48	0	0,02
ANG	Angiogenin (Ribonuclease 5)	-1,15	0	0	UPK3A	Uroplakin-3a (UP3a) (Uroplakin III) (UPIII)	-1,49	0	0,02
PGC	Gastricin (Pepsinogen C)	-1,15	0	0	ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	-1,51	0	0
SNHG19	NA	-1,15	0	0,02	ANKRD65	Ankyrin repeat domain-containing protein 65	-1,51	0	0,01
RPRD2	Regulation of nuclear pre-mRNA domain-containing protein 2	-1,16	0	0,02	CTDSP1	Carboxy-terminal domain RNA polymerase II polypeptide A small phosphatase 1	-1,54	0	0
SARDH	Sarcosine dehydrogenase, mitochondrial (SardH) (BPR-2)	-1,17	0	0	SERPINA7	Thyroxine-binding globulin (Serpina A7) (T4-binding globulin)	-1,59	0	0
FAM222A	Protein FAM222A	-1,18	0	0,03	MATN3	Matrilin-3	-1,6	0	0
RAB17	Ras-related protein Rab-17	-1,2	0	0	APOC3	Apolipoprotein C-III (Apolipoprotein C3)	-1,62	0	0
RFNG	Beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase radical fringe	-1,2	0	0	MIXL1	Homeobox protein MIXL1 (Homeodomain protein MIX)	-1,64	0	0
SERPIND1	Serpin peptidase inhibitor, clade D (Heparin cofactor), member 1 Heparin cofactor 2	-1,2	0	0	SSC4D	Scavenger receptor cysteine-rich domain-containing group B protein	-1,75	0	0
CHST14	Carbohydrate sulfotransferase 14	-1,2	0	0,02	SERPINA4	Kallistatin (Kallikrein inhibitor)	-1,81	0	0
SOAT2	Sterol O-acyltransferase 2	-1,21	0	0,01	SELENOP	Selenoprotein P (SeP)	-1,84	0	0
PCOLCE	Procollagen C-endopeptidase enhancer 1 (PCPE-1)	-1,23	0	0,02	SLC04C1	Solute carrier organic anion transporter family member 4C1	-1,84	0	0
FAM3B	Protein FAM3B (Cytokine-like protein 2-21) (Pancreatic-derived factor)	-1,24	0	0	LGALS2	Galectin-2 (Gal-2) (Beta-galactoside-binding lectin L-14-II)	-1,92	0	0
WASF3	Actin-binding protein WASF3 (Protein WAVE-3)	-1,24	0	0,01	SLC13A3	(Solute carrier family 13 member 3)	-1,92	0	0
LINC02413	NA	-1,24	0	0,03	COL2A1	Collagen alpha-1(II) chain (Alpha-1 type II collagen)	-1,99	0	0
SREBF1	Sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1)	-1,25	0	0	SLC22A31	Putative solute carrier family 22 member 31	-2,08	0	0
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	-1,26	0	0	HEPACAM	Hepatic and glial cell adhesion molecule (glialCAM)	-2,14	0	0
KISS1R	Kiss-1 receptor (KISS-1R) (G-protein coupled receptor 54)	-1,26	0	0,01	SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-2,2	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
HOXD1	Homeobox protein Hox-D1 (Homeobox protein Hox-GG)	-2,42	0	0
FABP1	Fatty acid-binding protein, liver (L-FABP) r-type fatty acid-binding protein)	-2,46	0	0
LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-2,68	0	0
CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta- chemokine exodus-1)	-2,81	0	0

Tabelle A 31: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	25.361	9.0x10-09	5.0x10-06
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	23.305	1.7x10-08	9.4x10-06
GO:0042632	cholesterol homeostasis	ENRICHED	12.891	3.1x10-08	1.8x10-05
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	38.495	1.4x10-07	7.5x10-05
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	34.217	2.6x10-07	1.5x10-04
GO:0044597	daunorubicin metabolic process	ENRICHED	54.748	5.2x10-07	2.9x10-04
GO:0044598	doxorubicin metabolic process	ENRICHED	49.273	8.6x10-07	4.8x10-04
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	24.637	1.5x10-06	8.5x10-04
GO:0051409	response to nitrosative stress	ENRICHED	92.387	2.3x10-06	0.001
GO:0071395	cellular response to jasmonic acid stimulus	ENRICHED	92.387	2.3x10-06	0.001
GO:0071280	cellular response to copper ion	ENRICHED	21.997	2.8x10-06	0.002
GO:0010951	negative regulation of endopeptidase activity	ENRICHED	6.796	2.2x10-05	0.012
GO:0006693	prostaglandin metabolic process	ENRICHED	23.463	2.2x10-05	0.012
GO:0007568	aging	ENRICHED	6.750	2.3x10-05	0.013
GO:0042448	progesterone metabolic process	ENRICHED	36.955	6.2x10-05	0.034
GO:0007586	digestion	ENRICHED	18.249	6.3x10-05	0.035
GO:0033344	cholesterol efflux	ENRICHED	18.249	6.3x10-05	0.035
GO:0030855	epithelial cell differentiation	ENRICHED	8.304	8.0x10-05	0.045

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	3.225	6.8x10-16	1.5x10-13
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	3.913	4.1x10-09	9.3x10-07
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	55.992	1.5x10-08	3.4x10-06
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	55.992	1.5x10-08	3.4x10-06
R-HSA-73923:2	Lipid digestion, mobilization, and transport	ENRICHED	9.041	2.8x10-06	6.2x10-04
R-HSA-1989781:1	PPARA activates gene expression	ENRICHED	8.495	4.4x10-06	9.9x10-04
R-HSA-400206:1	Regulation of lipid metabolism by Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)	ENRICHED	8.351	5.0x10-06	0.001
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	32.849	5.4x10-06	0.001
R-HSA-189445:1	Metabolism of porphyrins	ENRICHED	28.984	9.2x10-06	0.002
R-HSA-174824:3	Lipoprotein metabolism	ENRICHED	10.869	1.8x10-05	0.004
R-HSA-194068:2	Bile acid and bile salt metabolism	ENRICHED	14.665	2.1x10-05	0.005
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	21.423	3.3x10-05	0.007
R-HSA-211859:1	Biological oxidations	ENRICHED	5.205	5.3x10-05	0.012
R-HSA-6798695:1	Neutrophil degranulation	enriched	3.343	1.1x10-04	0.026
R-HSA-535734:2	Fatty acid, triacylglycerol, and ketone body metabolism	ENRICHED	4.600	1.3x10-04	0.030
R-HSA-192105:1	Synthesis of bile acids and bile salts	ENRICHED	14.931	1.4x10-04	0.031
R-HSA-193775:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 24-hydroxycholesterol	ENRICHED	26.396	1.8x10-04	0.040

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:00860	Porphyrin and chlorophyll metabolism	ENRICHED	20.530	3.9x10-04	0.026
KEGG:03320	PPAR signaling pathway	ENRICHED	10.265	5.9x10-04	0.040

Tabelle A 32: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
DUSP5	Dual specificity protein phosphatase 5	8,01	0	0	HSPA1B_2	NA	3,87	0	0
PALLD	Palladin, cytoskeletal associated protein Palladin (SIH002)	7,86	0	0	ZSCAN26	Zinc finger and SCAN domain containing 26 (Zinc finger protein 187, isoform CRA_b)	3,86	0	0,01
DUSP13B	Dual specificity protein phosphatase 13B	7,23	0	0	SPSB1	SPRY domain-containing SOCS box protein 1 (SSB-1)	3,82	0	0
HSPA1B_1	NA	6,83	0	0	ITPRIP	Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-interacting protein (Protein DANGER)	3,65	0	0
TRIM21	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM21	6,8	0	0,01	FHL2	Four and a half LIM domains protein 2 (FHL-2)	3,58	0	0
ADCY7	Adenylate cyclase type 7	6,48	0	0,01	ADM2	Protein ADM2 (Intermedin)	3,57	0	0
KCNMB3	Calcium-activated potassium channel subunit beta-3 (BK channel subunit beta-3) (BKbeta3)	6,27	0	0,02	CPT1A	Carnitine palmitoyltransferase 1 Carnitine O-palmitoyltransferase 1, liver isoform (CPT1-L)	3,56	0	0
MT1H	Metallothionein-1H (MT-1H)	6,17	0	0,03	CTH	Cystathionine gamma-lyase (CGL)	3,54	0	0
IL11	Interleukin-11 (IL-11) (Adipogenesis inhibitory factor)	6,08	0	0	ATF3	Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-3 (cAMP-dependent transcription factor ATF-3)	3,52	0	0
HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	6,02	0	0	RAB3B	Ras-related protein Rab-3B	3,51	0	0
MPZL3	Myelin protein zero-like protein 3	5,86	0,01	0,04	PTPDC1	Protein tyrosine phosphatase domain-containing protein 1	3,51	0,01	0,04
SH3RF1	E3 ubiquitin-protein ligase SH3RF1	5,59	0	0	ZSCAN30	Zinc finger and SCAN domain-containing protein 30 (ZNF-WYM)	3,51	0,01	0,04
LIF	Leukemia inhibitory factor (LIF) (Differentiation-stimulating factor)	5,44	0	0	CCN1	CCN family member 1 (Cellular communication network factor 1)	3,43	0	0
ZBTB20	Zinc finger and BTB domain-containing protein 20 (Zinc finger protein 288)	5,28	0	0	CCPG1	Cell cycle progression protein 1 (Cell cycle progression restoration protein 8)	3,34	0	0
HAMP	Hepcidin r-expressed antimicrobial peptide 1)	5,14	0	0	PLEKHM3	Pleckstrin homology domain-containing family M member 3	3,31	0	0,02
RASD1	Dexamethasone-induced Ras-related protein 1 (Activator of G-protein signaling 1)	4,9	0	0	CHMP4C	Charged multivesicular body protein 4c (Chromatin-modifying protein 4c)	3,28	0	0
CPEB2	Cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 2 (CPE-BP2)	4,86	0	0,03	EPG5	Ectopic P granules protein 5 homolog KIAA1632 protein	3,28	0	0
HSPA1B_4	NA	4,85	0	0	TAT	Tyrosine aminotransferase (TAT)	3,27	0	0
PPP1R15A	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A (Growth arrest and DNA damage-inducible protein GADD34)	4,79	0	0	STX3	Syntaxin-3 Syntaxin 3A	3,26	0	0
FOXC1	Forkhead box protein C1 (Forkhead-related protein FKHL7)	4,78	0	0	AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	3,21	0	0
ADA	Adenosine deaminase (Adenosine aminohydrolase)	4,77	0	0,03	LOC112268269	NA	3,21	0	0
SLC4A7	Sodium bicarbonate cotransporter 3 (Solute carrier family 4 member 7)	4,67	0,01	0,04	MAMSTR	MEF2-activating motif and SAP domain-containing transcriptional regulator	3,21	0	0
EGR1	Early growth response protein 1 (EGR-1)	4,64	0	0	UNKL	Putative E3 ubiquitin-protein ligase UNKL	3,21	0	0
ZC4H2	Zinc finger C4H2 domain-containing protein (Hepatocellular carcinoma-associated antigen 127)	4,57	0,01	0,04	TRIM38	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM38	3,19	0	0
MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X)	4,53	0	0	ZNF562	Zinc finger protein 562	3,19	0	0
LIVAR	NA	4,47	0	0	MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	3,18	0	0
RBM24	RNA-binding protein 24 (RNA-binding motif protein 24)	4,28	0	0	CYP25I	Cytochrome P450 25I	3,15	0	0
MT2A	Metallothionein-2 (MT-2)	4,22	0	0	NRP1	Neuropilin-1 (Vascular endothelial cell growth factor 165 receptor) (CD antigen CD304)	3,13	0,01	0,03
SH2D5	SH2 domain-containing protein 5	4,21	0	0,01	CD55	Complement decay-accelerating factor (CD antigen CD55)	3,1	0	0
MT1M	Metallothionein-1M (MT-1M)	4,2	0	0	CAMTA2	Calmodulin-binding transcription activator 2	3,09	0	0
GPAT3	Glycerol-3-phosphate acyltransferase 3 (GPAT-3)	4,2	0	0,03	MIPOL1	MIPOL1 protein Mirror-image polydactyl gene 1 protein	3,09	0	0
GCLM	Glutamate-cysteine ligase regulatory subunit (GCS light chain)	4,14	0	0	BICD1	Protein bicaudal D homolog 1 (Bic-D 1)	3,09	0	0,01
CAPN2	Calpain-2 catalytic subunit (Calcium-activated neutral proteinase 2)	4,13	0	0	GLIPR1	Glioma pathogenesis-related protein 1 (GliPR 1) (Protein RTVP-1)	3,09	0	0,01
MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	4,09	0	0	SRGAP1	SLIT-ROBO Rho GTPase-activating protein 1 (srGAP1)	3,09	0	0,02
AQP3	Aquaporin-3 (AQP-3) (Aquallyceroporin-3)	4,06	0	0	ITPR1	Inositol 1,4,5-trisphosphate-gated calcium channel ITPR1 (IP3 receptor isoform 1)	3,09	0,01	0,04
TEX19	Testis-expressed protein 19	4,06	0	0	ELK3	ETS domain-containing protein Elk-3 (ETS-related protein ERP)	3,08	0	0
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	4,04	0	0,03	NUPR1	Nuclear protein 1 (Candidate of metastasis 1) (Protein p8)	3,08	0	0
FBXO30	F-box only protein 30	4,02	0	0	MBP	Myelin basic protein (MBP) (Myelin A1 protein) (Myelin membrane encephalitogenic protein)	3,03	0	0
NATD1	Protein NATD1 (N-acetyltransferase domain-containing protein 1)	3,95	0	0,01	TUBB6	Tubulin beta-6 chain (Tubulin beta class V)	3,03	0	0
MAP1B	Microtubule-associated protein 1B (MAP-1B)	3,92	0	0	IFRD1	Interferon-related developmental regulator 1 Interferon-related developmental regulator 1	3,02	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ELF3	ETS-related transcription factor Elf-3 (E74-like factor 3) (Epithelial-restricted with serine box)	3,02	0	0,01	TRAPP14	Trafficking protein particle complex subunit 14 (Microtubule-associated protein 11)	2,66	0	0,02
CARMIL2	Capping protein, Arp2/3 and myosin-1 linker protein 2 (Capping protein regulator and myosin 1 linker 2)	3	0,01	0,05	KIAA1217	Sickle tail protein homolog	2,64	0	0
AKAP12	AKAP12 protein A-kinase anchor protein 12 (AKAP-12)	2,96	0	0	ERN1	Serine/threonine-protein kinase/endoribonuclease IRE1	2,64	0,01	0,03
PLK4	Serine/threonine-protein kinase PLK4	2,96	0,01	0,05	KLF5	Kruppel-like factor 5 (Basic transcription element-binding protein 2) (BTE-binding protein 2)	2,63	0	0,01
SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11) (xCT)	2,95	0	0	AKNA	Microtubule organization protein AKNA (AT-hook-containing transcription factor)	2,62	0	0
BHMT2	S-methylmethionine-homocysteine S-methyltransferase BHMT2 (SMM-hcy methyltransferase)	2,95	0	0,01	RNF38	E3 ubiquitin-protein ligase RNF38	2,62	0	0,01
RBPMS2	RNA-binding protein with multiple splicing 2 (RNA binding protein, mRNA processing factor 2)	2,93	0	0,02	MTCL1	Microtubule cross-linking factor 1 (Coiled-coil domain-containing protein 165)	2,62	0,01	0,05
MMGT1	ER membrane protein complex subunit 5 (Membrane magnesium transporter 1) (Transmembrane protein 32)	2,91	0	0	ABHD4	(Lyso)-N-acylphosphatidylethanolamine lipase	2,61	0	0
RPS6KA4	non-specific serine/threonine protein kinase, Ribosomal protein S6 kinase alpha-4 (S6K-alpha-4)	2,91	0	0	PTGR1	Prostaglandin reductase 1 (PRG-1)	2,61	0	0
GFOD1	Glucose-fructose oxidoreductase domain-containing protein 1	2,91	0	0,02	PLCB1	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-1	2,59	0	0
KIF3C	Kinesin-like protein Kinesin-like protein KIF3C	2,89	0	0	DTNA	Dystrobrevin alpha (DTN-A) (Alpha-dystrobrevin) (Dystrophin-related protein 3)	2,59	0	0,01
VPS13A	Intermembrane lipid transfer protein VPS13A (Chorea-acanthocytosis protein)	2,89	0	0,01	ANKRD13C-DT	Putative uncharacterized protein ANKRD13C-DT (ANKRD13C divergent transcript)	2,59	0,01	0,05
FOSL1	Fos-related antigen 1 (FRA-1) FOS-like antigen 1 isoform 1	2,88	0	0	ITSN2	Intersectin 2 Intersectin-2 (SH3 domain-containing protein 1B) (SH3P18)	2,54	0	0,01
EMP3	Epithelial membrane protein 3 (EMP-3) (Hematopoietic neural membrane protein 1)	2,88	0	0,01	ESAM	Endothelial cell-selective adhesion molecule	2,54	0,01	0,05
ZC3H8	Zinc finger CCCH domain-containing protein 8	2,88	0,01	0,04	DCUN1D4	DCN1-like protein 4 (DCNL4) (DCUN1 domain-containing protein 4)	2,52	0	0
SI00A11	Protein SI00-A11 (SI00 calcium-binding protein A11)	2,87	0	0	MALAT1	NA	2,51	0	0
UBASH3B	Ubiquitin-associated and SH3 domain-containing protein B	2,87	0	0	GOLGA8B	Golgin subfamily A member 8B (Golgin-67)	2,5	0	0,03
JMY	Junction-mediating and -regulatory protein	2,87	0	0,01	PIP4P2	Type 2 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 4-phosphatase (Type 2 PtdIns-4,5-P2 4-Phase)	2,48	0	0,02
GAB2	GRB2-associated-binding protein 2 (GRB2-associated binder 2)	2,85	0	0	RNF145	RING finger protein 145	2,47	0	0
VGF	Neurosecretory protein VGF	2,85	0	0,02	SRXN1	Sulfiredoxin-1	2,46	0	0
GABARAPL1	Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1 (Early estrogen-regulated protein)	2,84	0	0	LIMD1	LIM domain-containing protein 1	2,46	0	0,01
TMEM144	Transmembrane protein 144	2,83	0	0,01	MOSPD1	Motile sperm domain-containing protein 1	2,46	0	0,01
SLC26A11	Sodium-independent sulfate anion transporter (Solute carrier family 26 member 11)	2,83	0	0,03	RBKS	Ribokinase (RK)	2,46	0,01	0,04
IL6R	Interleukin-6 receptor subunit alpha (IL-6 receptor subunit alpha)	2,8	0	0	UBR4	E3 ubiquitin-protein ligase UBR4	2,45	0	0
TNFSF9	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 9 (4-1BB ligand) (4-1BBL)	2,8	0,01	0,04	ALDH1L2	Mitochondrial 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase (Mitochondrial 10-FTHFDH)	2,45	0,01	0,04
RHOQ	Rho-related GTP-binding protein RhoQ (Ras-like protein TC10)	2,79	0	0	SH3BP2	SH3 domain-binding protein 2 (3BP-2) Eppidymis secretory sperm binding protein	2,44	0	0
OSGIN1	Oxidative stress-induced growth inhibitor 1 (Bone marrow stromal cell-derived growth inhibitor)	2,77	0	0	ZFC3H1	Zinc finger C3H1 domain-containing protein (Coiled-coil domain-containing protein 131)	2,44	0,01	0,03
AGO2	Protein argonaute-2 (Argonaute2) (hAgo2)	2,74	0	0	ELF4	ETS-related transcription factor Elf-4 (E74-like factor 4) (Myeloid Elf-1-like factor)	2,43	0	0,01
MTIF	Metallothionein-1F (MT-1F)	2,74	0	0	SAT1	Diamine acetyltransferase 1 idine/spermine N(1)-acetyltransferase 1)	2,42	0	0
BCL9	B-cell CLL/lymphoma 9 protein (B-cell lymphoma 9 protein) (Bcl-9)	2,74	0,01	0,05	ABRACL	Costars family protein ABRACL (ABRA C-terminal-like protein)	2,42	0,01	0,04
ALS2	Alsin (Amyotrophic lateral sclerosis 2 chromosomal region candidate gene 6 protein)	2,73	0	0,01	DDIT3	DNA damage-inducible transcript 3 protein (DDIT-3)	2,41	0	0
F2RL1	Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2) (Coagulation factor II receptor-like 1)	2,73	0	0,02	LURAP1L	Leucine rich adaptor protein 1-like	2,4	0	0
GMEB2	cDNA FLJ60807, highly similar to Glucocorticoid modulatory element-binding protein 2	2,72	0	0,01	B4GALNT1	Beta-1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase 1	2,39	0	0
TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic (TR)	2,71	0	0	TIMP1	Metalloproteinase inhibitor 1 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 1)	2,39	0	0
CACNA1H	cDNA FLJ90484 f1, clone NT2R3P003000, highly similar to Voltage-dependent T-type calcium channel subunit alpha-1H	2,71	0	0,02	BAG3	BAG family molecular chaperone regulator 3 (BAG-3)	2,38	0	0
NIN	Ninein (hNinein) (Glycogen synthase kinase 3 beta-interacting protein)	2,7	0	0,02	NR3C1	Glucocorticoid receptor (GR) (Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1)	2,37	0	0,01
RAB27A	Ras-related protein Rab-27A (Rab-27) (GTP-binding protein Ram)	2,69	0	0,02	CHIC2	Cysteine-rich hydrophobic domain-containing protein 2 (BCX-like translocated in leukemia)	2,35	0	0
APOL6	Apolipoprotein L6 (Apolipoprotein L-VI)	2,68	0	0	SLC48A1	Heme transporter HRG1 (Heme-responsive gene 1 protein homolog) (HRG-1)	2,35	0	0
NEAT1	NA	2,68	0	0,01	CCAT1	NA	2,34	0	0
DNAJB4	DnaJ homolog subfamily B member 4 (Heat shock 40 kDa protein 1 homolog)	2,67	0,01	0,04	SLC40A1	Ferroportin (Ferroportin-1) (Iron-regulated transporter 1) (Solute carrier family 40 member 1)	2,34	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PLCD3	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-3	2,33	0	0	CDC42SE1	CDC42 small effector protein 1 (CDC42-binding protein SCIP1)	2,14	0,01	0,04
ARL8A	ADP-ribosylation factor-like protein 8A (ADP-ribosylation factor-like protein 10B)	2,32	0	0	FBLIM1	Filamin-binding LIM protein 1 (FBLP-1) (Migfilin)	2,13	0	0
MORC3	MORC family CW-type zinc finger 3 (Nuclear matrix protein 2)	2,32	0	0,02	S100P	Protein S100-P (Migration-inducing gene 9 protein) (S100 calcium-binding protein P)	2,13	0	0
ASAP2	Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 2	2,31	0	0	ASXL2	Putative Polycomb group protein ASXL2 (Additional sex combs-like protein 2)	2,12	0	0
USP8	ubiquitinyl hydrolase 1 Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 8 (Deubiquitinating enzyme 8)	2,31	0	0	CRCP	DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC9 (RNA polymerase III subunit C9)	2,12	0	0,02
ZBTB2	Zinc finger and BTB domain-containing protein 2	2,31	0	0	GSTA2	Glutathione S-transferase A2	2,12	0,01	0,04
AOX1	Aldehyde oxidase (Aldehyde oxidase 1)	2,31	0	0,02	ARG2	Arginase-2, mitochondrial (Type II arginase)	2,11	0	0
CCNJL	Cyclin-J-like protein Cyclin J like	2,3	0,01	0,03	BTG3	BTG family, member 3, isoform CRA_b (BTG3 protein)	2,11	0	0,01
ENAH	Protein enabled homolog Mena delta 11a	2,29	0	0	DBN1	Drebrin (Developmentally-regulated brain protein)	2,1	0	0
CEP55	Centrosomal protein of 55 kDa (Cep55) (Up-regulated in colon cancer 6)	2,29	0,01	0,05	PROSER2	Proline and serine-rich protein 2	2,1	0	0
ENO2	phosphopyruvate hydratase (2-phospho-D-glycerate hydro-lyase) Gamma-enolase	2,28	0	0	SPRY4	Sprouty RTK signaling antagonist 4 Protein sprouty homolog 4 (Spry-4)	2,1	0	0
NFAT5	Nuclear factor of activated T-cells 5 (NF-AT5)	2,28	0	0	TES	Testin (TESS) Testin	2,1	0	0
TIMP2	Metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP-2)	2,27	0	0	CYP24A1	1,25-dihydroxyvitamin D(3) 24-hydroxylase, mitochondrial (Cytochrome P450-CC24)	2,1	0	0,01
ZNF37A	Zinc finger protein 37A (Zinc finger protein KOX21)	2,26	0	0	TRIB3	Tribbles homolog 3 (TRIB-3) (Neuronal cell death-inducible putative kinase)	2,09	0	0
QSOX1	Sulphydryl oxidase 1 (hQSOX)	2,25	0	0	SLC35G2	Solute carrier family 35 member G2 (Transmembrane protein 22)	2,08	0	0
IER5	Immediate early response gene 5 protein	2,24	0	0	GDF15	Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) (Macrophage inhibitory cytokine 1)	2,07	0	0
KYNU	Kynureninase (L-kynurenine hydrolase)	2,24	0	0	KDM6B	Lysine-specific demethylase 6B	2,07	0	0
MAPK8IP2	C-Jun-amino-terminal kinase-interacting protein 2 (JIP-2)	2,24	0	0	TAGLN	Transgelin Transgelin (22 kDa actin-binding protein)	2,07	0	0
NUFIP2	FMR1-interacting protein NUFIP2 (82 kDa FMRP-interacting protein)	2,24	0	0	RAB2B	Ras-related protein Rab-2B	2,07	0	0,02
ZNF33B	Zinc finger protein 33B (Zinc finger protein 11B) (Zinc finger protein KOX2)	2,24	0	0,01	FHL3	Four and a half LIM domains protein 3 (FHL-3) (Skeletal muscle LIM-protein 2) (SLM-2)	2,06	0	0
PHIP	PH-interacting protein (PHIP) (DDB1- and CUL4-associated factor 14)	2,24	0	0,02	MAP3K9	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 9	2,06	0,01	0,03
CPEB4	Cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 4 (CPE-BP4)	2,24	0,01	0,04	FAM219A	Protein FAM219A	2,05	0	0
MXD1	Max dimerization protein 1 (Max dimerizer 1) (Protein MAD)	2,23	0	0	GRB10	Growth factor receptor-bound protein 10 (GRB10 adapter protein) (Insulin receptor-binding protein Grb-IR)	2,05	0	0
TNFRSF12A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A	2,22	0	0	SERPINE2	Glia-derived nexin (GDN) (Peptidase inhibitor 7)	2,05	0	0
VPS37A	Vacuolar protein sorting-associated protein 37A	2,22	0	0	ZBTB40	Zinc finger and BTB domain-containing protein 40 ZBTB40 protein	2,05	0	0
ZNF114	Zinc finger protein 114	2,21	0	0,02	AAK1	AP2-associated protein kinase 1 (Adaptor-associated kinase 1)	2,04	0	0
RTN4RL2	Reticulon-4 receptor-like 2 (Nogo receptor-like 3)	2,2	0	0	JUN	Transcription factor Jun (Activator protein 1) (AP1) (Proto-oncogene c-Jun)	2,04	0	0
MVP	Major vault protein Major vault protein (MVP) (Lung resistance-related protein)	2,19	0	0	CSF1	Macrophage colony-stimulating factor 1 (CSF-1) (M-CSF)	2,03	0	0
MICAL1	[F-actin]-monooxygenase MICAL1	2,19	0	0,01	ASPM	Abnormal spindle-like microcephaly-associated protein (Abnormal spindle protein homolog)	2,03	0	0,01
RHOC	Rho-related GTP-binding protein RhoC (Rho cDNA clone 9) (h9)	2,18	0	0	CYTOR	NA	2,02	0	0
LOC101929691	NA	2,18	0,01	0,05	HSPH1	Heat shock protein 105 kDa (Antigen NY-CO-25) (Heat shock 110 kDa protein)	2,02	0	0
AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	2,17	0	0	KLF6	Kruppel-like factor 6 (B-cell-derived protein 1)	2,02	0	0
CEP170B	Centrosomal protein of 170 kDa protein B (Centrosomal protein 170B)	2,17	0	0	RIT1	GTP-binding protein Rit1 (Ras-like protein expressed in many tissues) (Ras-like without CAAX protein 1)	2,02	0	0,01
KLHL24	Kelch-like protein 24 (Kainate receptor-interacting protein for GluR6) (KRIP6)	2,17	0	0	TNKS2	Poly [ADP-ribose] polymerase tankyrase-2	2,02	0,01	0,05
LOC105374816	NA	2,16	0,01	0,04	UBL3	Ubiquitin-like protein 3 (Membrane-anchored ubiquitin-fold protein) (HsMUB) (MUB) (Protein HCG-1)	2,01	0	0
FECH	Ferrochelatase (Protoheme ferro-lyase)	2,15	0	0	DENND2B	DENN domain-containing protein 2B (HeLa tumor suppression 1)	1,99	0,01	0,05
HKDC1	Hexokinase HKDC1 (Hexokinase domain-containing protein 1)	2,14	0	0	DUSP1	Dual specificity protein phosphatase 1	1,97	0	0
PIMREG	Protein PIMREG (CALM-interactor expressed in thymus and spleen)	2,14	0	0	PHF21A	PHD finger protein 21A (BHC80a) (BRAF35-HDAC complex protein BHC80)	1,97	0	0
CUL5	Cullin-5 (CUL-5) (Vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor 1)	2,14	0	0,01	ZNF12	Zinc finger protein 12 (Gonadotropin-inducible ovary transcription repressor 3) (GIOT-3)	1,97	0	0,03
ATM	Serine-protein kinase ATM (Ataxia telangiectasia mutated)	2,14	0,01	0,04	PAM	Peptidyl-glycine alpha-amidating monooxygenase (PAM)	1,96	0	0,02

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
RMC1	cDNA FLJ61224 Regulator of MON1-Ccz1 complex (Colon cancer-associated protein Miel)	1,96	0,01	0,03	AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,78	0	0
CDKN1A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (CDK-interacting protein 1)	1,95	0	0	SLC12A6	Solute carrier family 12 member 6 (Electroneutral potassium-chloride cotransporter 3)	1,78	0	0,01
LGALS3	Epididymis secretory sperm binding protein Galectin-3 (Gal-3)	1,95	0	0	MYOM3	Myomesin-3 (Myomesin family member 3)	1,78	0,01	0,05
PLEKHO2	Pleckstrin homology domain-containing family O member 2	1,95	0,01	0,04	DST	Dystonin (230 kDa bullous pemphigoid antigen)	1,77	0	0
BAIAP2L1	BAR/IMD domain-containing adapter protein 2-like 1	1,94	0	0	RIPOR1	Rho family-interacting cell polarization regulator 1	1,77	0	0
SLC30A1	Proton-coupled zinc antiporter SLC30A1 (Solute carrier family 30 member 1)	1,94	0	0	SH3KBP1	GG10 (Migration-inducing gene 18 protein)	1,77	0	0
SMARCA2	SMARCA2 protein cDNA FLJ36757 fs, clone UTERU2018522, highly similar to Human transcriptional activator hSNF2a	1,94	0	0	STK4	Serine/threonine-protein kinase 4 (Mammalian STE20-like protein kinase 1)	1,77	0	0
MXI1	Max-interacting protein 1 (Max interactor 1) (Class C basic helix-loop-helix protein 11)	1,93	0	0	POLR3F	DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC6	1,77	0	0,01
LMO4	LIM domain transcription factor LMO4 (Breast tumor autotigen) (LIM domain only protein 4)	1,92	0	0	ATG14	Beclin 1-associated autophagy-related key regulator (Autophagy-related protein 14-like protein)	1,77	0,01	0,04
RNF14	E3 ubiquitin-protein ligase RNF14	1,92	0,01	0,03	DBF4B	Protein DBF4 homolog B (Activator of S phase kinase-like protein 1) (ASK-like protein 1)	1,76	0,01	0,04
SAMD4A	Protein Smaug homolog 1 (Smaug 1) (hSmaug1) (Sterile alpha motif domain-containing protein 4A)	1,91	0	0,02	PIM1	Serine/threonine-protein kinase pim-1	1,75	0	0
SMG8	Nonsense-mediated mRNA decay factor SMG8 (Amplified in breast cancer gene 2 protein)	1,91	0	0,02	GSK3B	Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 beta)	1,74	0	0,01
PFDN4	Prefoldin subunit 4 (Protein C-1)	1,9	0	0	MAFK	Transcription factor MafK (Erythroid transcription factor NF-E2 p18 subunit)	1,73	0	0
C2orf49	Ashwin	1,88	0	0	TUBA1A	Tubulin alpha-1A chain (Alpha-tubulin 3) (Tubulin B-alpha-1)	1,73	0	0
MAP1LC3B	Microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, isoform CRA_c	1,88	0	0	CTHRC1	Collagen triple helix repeat-containing protein 1	1,73	0	0,02
LARGE1	Xylosyl- and glucuronyltransferase LARGE1	1,88	0,01	0,04	CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	1,72	0	0
TFIP11	Tuftelin-interacting protein 11 (Septin and tuftelin-interacting protein 1)	1,88	0,01	0,04	CASTOR2	Cytosolic arginine sensor for mTORC1 subunit 2 (Cellular arginine sensor for mTORC1 protein 2)	1,71	0	0
GTPBP2	GTP-binding protein 2	1,87	0	0	SDE2	Splicing regulator SDE2 (Replication stress response regulator SDE2)	1,7	0	0,02
PIR	Pirin (Probable quercetin 2,3-dioxygenase PIR) (Probable quercetinase)	1,87	0	0	PIM3	Serine/threonine-protein kinase pim-3	1,69	0	0
AIFM2	Ferroptosis suppressor protein 1	1,86	0	0	STK17A	Serine/threonine-protein kinase 17A (DAP kinase-related apoptosis-inducing protein kinase 1)	1,69	0	0
CLTB	Clathrin light chain B (Lcb)	1,85	0	0	MBNL2	Muscleblind-like protein 2 (Muscleblind-like protein 1)	1,67	0	0
SHC2	SHC-transforming protein 2 (Protein Sck)	1,85	0,01	0,03	ZNF746	Zinc finger protein 746 (Parkin-interacting substrate) (PARIS)	1,67	0	0
ACVR1	Serine/threonine-protein kinase receptor	1,84	0	0	NECAB3	N-terminal EF-hand calcium-binding protein 3	1,66	0	0
PKD1	Polycystin-1 (PC1) (Autosomal dominant polycystic kidney disease 1 protein)	1,84	0	0	USP25	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 25 (Deubiquitinating enzyme 25) (USP on chromosome 21)	1,66	0	0,02
SDCBP	Syntenin-1 (Melanoma differentiation-associated protein 9)	1,84	0	0	GCC2	GRIP and coiled-coil domain-containing protein 2 (185 kDa Golgi coiled-coil protein)	1,66	0	0,03
MAFF	Transcription factor MafF (U-Maf)	1,83	0	0	TMEM138	Transmembrane protein 138	1,66	0,01	0,04
HINFP	Histone H4 transcription factor (Histone nuclear factor P) (HINFP)	1,83	0	0,01	MAFG	Transcription factor MafG (V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog G)	1,65	0	0
CRTC2	CREB-regulated transcription coactivator 2	1,83	0,01	0,04	MGST1	Microsomal glutathione S-transferase 1 (Microsomal GST-1)	1,65	0	0
LRRCH1	Leucine-rich repeat and calponin homology domain-containing protein 1	1,83	0,01	0,04	SMOX	Spermine oxidase	1,64	0	0
OGA	Protein O-GlcNAcase (OGA)	1,82	0	0	KANK2	KN motif and ankyrin repeat domain-containing protein 2 (Ankyrin repeat domain-containing protein 25)	1,64	0	0,02
GPATCH2L	G patch domain-containing protein 2-like	1,82	0,01	0,05	MED13	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 13	1,64	0	0,02
PLAA	Phospholipase A-2-activating protein (PLA2P)	1,81	0	0	GCNT3	Beta-1,3-galactosyl-O-glycosyl-glycoprotein beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase 3	1,63	0	0,01
RBP1	Retinol binding protein 1 Retinol-binding protein 1 (Cellular retinol-binding protein)	1,81	0	0	MHP	Migration and invasion-inhibitory protein (IGFBP2-binding protein)	1,63	0	0,01
LINC02365	NA	1,81	0	0,01	HPCAL1	Hippocalcin-like protein 1 (Calcium-binding protein BDR-1)	1,62	0	0
RANBP10	Ran-binding protein 10 (RanBP10)	1,8	0	0	WDR26	WD repeat-containing protein 26 (CUL4- and DDB1-associated WDR protein 2)	1,62	0	0
RIOK3	Serine/threonine-protein kinase RIO3 (RIO kinase 3)	1,8	0	0	RNF25	E3 ubiquitin-protein ligase RNF25	1,61	0	0
FLCN	Folliculin isoform 1 (Folliculin, isoform CRA_a)	1,8	0	0,03	ZC3HAV1	Zinc finger CCH-type antiviral protein 1 (ADP-ribosyltransferase diphtheria toxin-like 13)	1,61	0	0
CAP2	Adenylyl cyclase-associated protein 2 (CAP2)	1,79	0	0	ZFAND2A	AN1-type zinc finger protein 2A	1,61	0	0
TP53NP1	Tumor protein p53-inducible nuclear protein 1 (Stress-induced protein)	1,79	0	0	BLVRB	Epididymis secretory protein Li 10 Flavin reductase (NADPH) (FR)	1,6	0	0
CSGALNACT2	Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 2	1,79	0	0,02	OPTN	Optineurin	1,6	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PIP4K2A	Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 alpha	1,59	0	0,01	ATF5	Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-5 (cAMP-dependent transcription factor ATF-5)	1,46	0	0
TMEM87B	Transmembrane protein 87B	1,59	0,01	0,03	CHD7	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7 (CHD-7)	1,46	0	0,01
LIMD2	LIM domain-containing protein 2 Testicular tissue protein Li 106	1,58	0	0	PLEKHB2	Pleckstrin homology domain-containing family B member 2	1,45	0	0
ULK1	Serine/threonine-protein kinase ULK1 (Autophagy-related protein 1 homolog)	1,58	0	0	UBALD2	UBA-like domain-containing protein 2	1,45	0	0
TOR1B	Torsin-1B (Torsin ATPase-1B)	1,58	0	0,01	ZBTB80S	Protein archease (Protein ZBTB80S) (Zinc finger and BTB domain-containing opposite strand protein 8)	1,45	0,01	0,04
PIK3CD	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase	1,57	0	0,01	AFF4	AF4/FMR2 family member 4 (ALL1-fused gene from chromosome 5q31 protein)	1,44	0	0
CDR2L	Cerebellar degeneration-related protein 2-like (Paraneoplastic 62 kDa antigen)	1,57	0,01	0,04	ARHGEF2	Rho guanine nucleotide exchange factor 2 (Guanine nucleotide exchange factor H1)	1,44	0	0
APEX2	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) endonuclease DNA-(apurinic or apyrimidinic site) endonuclease 2	1,57	0,01	0,05	BSDC1	BSD domain-containing protein 1	1,44	0	0
CENPU	Centromere protein U (CENP-U) (Centromere protein of 50 kDa) (CENP-50)	1,56	0,01	0,04	PDE3B	cGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase 3B	1,44	0	0,03
SIPAIL1	Signal-induced proliferation-associated 1-like protein 1 (SIPAI-like protein 1)	1,55	0	0	LGALS1	Galectin-1 (Gal-1) (14 kDa laminin-binding protein) (HLBP14) (14 kDa lectin)	1,43	0	0
BCAT1	Branched-chain-amino-acid aminotransferase, cytosolic (BCAT(c))	1,53	0	0	PIP4K2C	Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 gamma	1,43	0	0,01
MKLN1	Muskelin cDNA FLJ58802, highly similar to Muskelin	1,53	0	0	PSMD11	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11	1,42	0	0
RRAGC	Ras-related GTP-binding protein C (Rag C)	1,53	0	0,01	TGM2	Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 2	1,42	0	0,01
POLR3C	DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC3 (RNA polymerase III subunit C3)	1,53	0	0,02	SCARF2	Scavenger receptor class F member 2 (SRECRP-1)	1,42	0	0,02
TUBB2B	Tubulin beta-2B chain Tubulin beta chain	1,53	0	0,02	BICD2	Protein bicaudal D homolog 2 (Bic-D 2) BICD2 protein	1,42	0,01	0,04
AKAP8L	A-kinase anchor protein 8-like (AKAP8-like protein)	1,52	0	0	TNPO1	Transportin-1 (Importin beta-2) (Karyopherin beta-2) (M9 region interaction protein) (MIP)	1,41	0	0
SERPINB9	Testicular tissue protein Li 180 Serpin B9 (Cytoplasmic antiproteinase 3) (CAP-3)	1,52	0	0	KCTD15	BTB/POZ domain-containing protein KCTD15	1,41	0	0,01
SLC3A2	Amino acid transporter heavy chain SLC3A2 (Solute carrier family 3 member 2)	1,52	0	0	ITPR3	Inositol 1,4,5-trisphosphate-gated calcium channel ITPR3 (IP3 receptor isoform 3)	1,41	0	0,02
TAF3	Transcription initiation factor TFIID subunit 3 (140 kDa TATA box-binding protein-associated factor)	1,52	0,01	0,03	BAZ1A	Bromodomain adjacent to zinc finger domain protein 1A (ATP-dependent chromatin-remodeling protein)	1,4	0	0
ANKRD11	Ankyrin repeat domain-containing protein 11 (Ankyrin repeat-containing cofactor 1)	1,51	0	0	FURIN	Furin (Dibasic-processing enzyme)	1,4	0	0
RNF115	E3 ubiquitin-protein ligase RNF115	1,51	0	0	JAK1	Tyrosine-protein kinase JAK1 (Janus kinase 1)	1,4	0	0
TTC39C	Tetratricopeptide repeat protein 39C (TPR repeat protein 39C)	1,51	0	0,03	SLC20A1	Sodium-dependent phosphate transporter 1 (Solute carrier family 20 member 1)	1,4	0	0
ABCC2	ATP-binding cassette sub-family C member 2	1,5	0	0	SYNJ2	Phosphatidylinositol-3-phosphatase SAC1	1,4	0	0
ACSL1	Long-chain-fatty-acid-CoA ligase 1 (Long-chain acyl-CoA synthetase 2)	1,5	0	0	GTF3C3	General transcription factor 3C polypeptide 3 (Transcription factor IIIC 102 kDa subunit)	1,4	0	0,01
KDM2A	F-box and leucine-rich repeat protein 11, isoform CRA a (Lysine-specific demethylase 2A)	1,5	0	0	SHTN1	Shootin-1 (Shootin1)	1,4	0	0,02
FGL1	Fibrinogen-like protein 1 (HP-041) (Hepassocin) (HPS)	1,49	0	0	MAPK13	Mitogen-activated protein kinase 13 (MAP kinase 13) (MAPK 13)	1,4	0,01	0,04
GNL3L	Guanine nucleotide-binding protein-like 3-like protein	1,49	0,01	0,04	FST	Follistatin (FS) (Activin-binding protein)	1,39	0	0
UBOX5	RING finger protein 37	1,49	0,01	0,04	TCEA1	Transcription elongation factor A protein 1 (Transcription elongation factor S-II protein 1)	1,39	0	0
ALAS1	5-aminolevulinate synthase	1,48	0	0	TULP4	Tubby-related protein 4 (Tubby superfamily protein) (Tubby-like protein 4)	1,39	0	0
FAF2	FAS-associated factor 2 (UBX domain-containing protein 3B)	1,48	0	0	LRIF1	Ligand-dependent nuclear receptor-interacting factor 1	1,38	0	0
SH3BGR13	SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein 3 (SH3 domain-binding protein 1)	1,48	0	0	SIRT7	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-7	1,38	0	0
WARS1	Tryptophan-tRNA ligase	1,48	0	0	SH2B3	SH2B adapter protein 3 (Lymphocyte adapter protein)	1,38	0,01	0,03
FAM83G	Protein FAM83G (Protein associated with SMAD1)	1,47	0	0	WAPL	cDNA FLJ75534 Wings apart-like protein homolog (Friend of EBNA2 protein)	1,37	0	0,02
TAX1BP1	Tax1-binding protein 1 (TRAF6-binding protein)	1,47	0	0	ATE1	Arginyl-tRNA-protein transferase 1 (Arginyltransferase 1) (R-transferase 1)	1,37	0	0,03
KIF2A	Kinesin-like protein KIF2A (Kinesin-2) (hk2)	1,47	0	0,01	AMMECRIL	AMMECR1-like protein	1,37	0,01	0,04
KLF15	Kruppel-like factor 15 (Kidney-enriched krueppel-like factor)	1,47	0	0,01	VRK2	Serine/threonine-protein kinase VRK2 (Vaccinia-related kinase 2)	1,37	0,01	0,05
KMT2A	Histone-lysine N-methyltransferase 2A (Lysine N-methyltransferase 2A)	1,47	0	0,01	JAG1	Protein jagged-1 (Jagged 1) (hJ1) (CD antigen CD339) Soluble protein Jagged	1,36	0	0
BRF2	Transcription factor IIIB 50 kDa subunit (TFIIIB50)	1,47	0	0,02	PSMD12	Proteasome (26S proteasome regulatory subunit RPN5)	1,36	0	0
FNBP1L	Formin-binding protein 1-like (Transducer of Cdc42-dependent actin assembly protein 1) (Toaa-1)	1,47	0	0,02	NTMT1	N-terminal Xaa-Pro-Lys N-methyltransferase 1	1,36	0	0,01
SLC38A6	Solute carrier family 38 member 6 (Amino acid transporter SLC38A6)	1,47	0,01	0,04	TRPV2	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 2 (TrpV2)	1,36	0	0,02

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ITPR1L2	Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-interacting protein-like 2	1,36	0,01	0,05	PPWD1	Peptidylprolyl isomerase domain and WD repeat-containing protein 1	1,26	0	0,01
EPS8L3	cDNA FLJ78157 Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8-like protein 3	1,35	0	0	SERTAD2	SERTA domain-containing protein 2 (Transcriptional regulator interacting with the PHD-bromodomain 2)	1,26	0	0,02
TTL4	Tubulin monoglutamylase TTL4	1,35	0	0	MAOB	Amine oxidase (flavin-containing) B	1,26	0,01	0,03
ANKRD27	Ankyrin repeat domain-containing protein 27 (VPS9 domain-containing protein)	1,35	0	0,01	SLC38A7	Sodium-coupled neutral amino acid transporter 7 (Solute carrier family 38 member 7)	1,26	0,01	0,04
ST6GALNAC4	Alpha-N-acetylneuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3-N-acetyl-galactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase	1,35	0	0,03	SEPTIN11	Septin-11 Septin	1,25	0	0
KDM3A	Lysine-specific demethylase 3A	1,35	0,01	0,04	HCCS	Holocytochrome c-type synthase	1,25	0	0,03
AKR1C3	Aldo-keto reductase family 1 member C3	1,34	0	0	NECTIN1	Nectin-1 (Herpes virus entry mediator C) (Herpesvirus entry mediator C)	1,25	0,01	0,03
TPST2	Protein-tyrosine sulfotransferase 2	1,34	0,01	0,04	ZC3H13	Zinc finger CCCH domain-containing protein 13 ZC3H13 protein	1,25	0,01	0,04
FLYWCH1	FLYWCH-type zinc finger-containing protein 1	1,33	0	0	CDK12	Cyclin-dependent kinase 12	1,24	0	0
YWHAQ	14-3-3 protein gamma (Protein kinase C inhibitor protein 1) (KCIP-1)	1,33	0	0	IMPDH1	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase (IMP dehydrogenase) (IMPD) (IMPDH)	1,24	0	0
ASAP1	Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1	1,32	0	0	MARK4	MAP/microtubule affinity-regulating kinase 4 (MAP/microtubule affinity-regulating kinase-like 1)	1,24	0	0,01
TUBB2A	Tubulin beta-2A chain (Tubulin beta class IIa)	1,32	0	0	MTPN	Myotrophin (V-1 protein) (cDNA FLJ31663 fis, clone NT2R2004504, highly similar to MYOTROPHIN)	1,24	0	0,01
ZFP64	Zinc finger protein 64 (Zfp-64) (Zinc finger protein 338)	1,32	0	0,01	TRIM44	Tripartite motif-containing protein 44 (Protein DIPB)	1,24	0	0,01
ZNF777	Zinc finger protein 777	1,32	0	0,02	RSF1	Remodeling and spacing factor 1 (Rsf-1) (HBV pX-associated protein 8)	1,24	0	0,02
DNAJB1	DNAJB1 protein (DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 1, isoform CRA a)	1,31	0	0	PEA15	Astrocytic phosphoprotein PEA-15 (15 kDa phosphoprotein enriched in astrocytes)	1,24	0,01	0,03
RHOBTB3	Rho-related BTB domain-containing protein 3	1,31	0	0	ASF1A	Histone chaperone ASF1A (Anti-silencing function protein 1 homolog A)	1,22	0	0
SLC38A1	Sodium-coupled neutral amino acid symporter 1 (Solute carrier family 38 member 1)	1,31	0	0	CNPPD1	Protein CNPPD1 (Cyclin Pas1/PHO80 domain-containing protein 1)	1,22	0	0
UBE3A	Ubiquitin-protein ligase E3A	1,31	0	0,02	FAM83D	Protein FAM83D (Spindle protein CHICA)	1,22	0	0
ZNF281	Zinc finger protein 281 (GC-box-binding zinc finger protein 1)	1,31	0	0,02	IL32	Interleukin-32 (IL-32) (Natural killer cells protein 4) (Tumor necrosis factor alpha-inducing factor)	1,22	0	0
ZBED3	Zinc finger BED domain-containing protein 3 (Axin-interacting protein)	1,31	0,01	0,05	ABHD3	Phospholipase ABHD3	1,22	0	0,02
ATP6V1E1	V-type proton ATPase subunit E 1 (V-ATPase subunit E 1)	1,3	0	0	FMNL2	Formin-like protein 2 (Formin homology 2 domain-containing protein 2)	1,22	0,01	0,03
MIR4435-2HG	NA	1,3	0	0	GDPD3	Lysophospholipase D GDPD3	1,22	0,01	0,05
PSMD13	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13	1,3	0	0	BUB1	Mitotic checkpoint serine/threonine-protein kinase BUB1 (hBUB1) (BUB1A)	1,21	0	0
MARCHF7	E3 ubiquitin-protein ligase MARCHF7	1,3	0	0,01	UBQLN1	Ubiquilin-1 (Protein linking IAP with cytoskeleton 1) (PLIC-1) (hPLIC-1)	1,21	0	0
CBL	E3 ubiquitin-protein ligase CBL	1,3	0	0,02	VAT1	Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog	1,21	0	0
LOC105369401	NA	1,3	0	0,02	REST	RE1-silencing transcription factor (Neural-restrictive silencer factor) (X2 box repressor)	1,21	0	0,01
TRIB1	Tribbles homolog 1 (TRIB-1) (G-protein-coupled receptor-induced gene 2 protein)	1,3	0	0,02	STAM	Signal transducing adapter molecule 1 (STAM-1)	1,21	0	0,01
DCTN4	Dynactin subunit 4 Dynactin subunit 4 (Dym4)	1,3	0,01	0,04	IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGF-1) (IGF-binding protein 1) (IGFBP-1)	1,2	0	0
ACTR10	Actin-related protein 10 (Actin-related protein 11) (hARPI1)	1,29	0	0,01	IRS1	Insulin receptor substrate 1 (IRS-1)	1,2	0	0,02
ARID1A	AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID domain-containing protein 1A)	1,28	0	0	MAP7D1	MAP7 domain-containing protein 1 (Arginine/proline-rich coiled-coil domain-containing protein 1)	1,2	0	0,02
DBNDD1	Dysbindin domain-containing protein 1	1,28	0	0	PAWR	PRKC apoptosis WT1 regulator protein (Prostate apoptosis response 4 protein) (Par-4)	1,19	0	0
MTHFD2	Bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, mitochondrial	1,28	0	0	SON	Protein SON (Bax antagonist selected in saccharomyces 1)	1,19	0	0
S100A6	Protein S100-A6 (Calcyectin) (Growth factor-inducible protein 2A9)	1,28	0	0	UTRN	Utrophin (Dystrophin-related protein 1) (DRP-1) Dystrophin-related protein (490 AA)	1,19	0	0
ZBTB7A	Zinc finger and BTB domain-containing protein 7A (Factor binding IST protein 1)	1,28	0	0	KTN1	Kinectin (CG-1 antigen) (Kinesin receptor)	1,18	0	0
PABPC1L	Polyadenylate-binding protein 1-like	1,28	0	0,02	LRP10	Low-density lipoprotein receptor-related protein 10 (LRP-10)	1,18	0	0
PPARD	Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR-delta) (NUCI) (Nuclear hormone receptor 1)	1,28	0,01	0,05	EFHD2	Testicular tissue protein Li 62 EF-hand domain-containing protein D2 (Swiprosin-1)	1,18	0	0,01
LARP4	La-related protein 4 (La ribonucleoprotein domain family member 4)	1,27	0,01	0,04	BCL2L13	Bcl-2-like protein 13 (Bcl2-L-13) (Bcl-rambo) (Protein Mbl1)	1,18	0	0,02
HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	1,26	0	0	SIRT6	NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-6 (NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-6)	1,18	0	0,03
MARS1	Methionine-tRNA ligase, cytoplasmic (Methionyl-tRNA synthetase) (MetRS)	1,26	0	0	FLNA	FLNA protein Filamin A Filamin-A (FLN-A) (Actin-binding protein 280)	1,17	0	0
VASP	Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) Vasodilator-stimulated phosphoprotein isoform 1	1,26	0	0	FSCN1	Fascin Fascin (55 kDa actin-bundling protein) (Singed-like protein) (p55)	1,17	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PDLIM5	PDZ and LIM domain protein 5 (Enigma homolog)	1,17	0	0	CEBPG	CCAAT/enhancer-binding protein gamma EBP gamma)	1,08	0	0
PXDC1	PX domain-containing protein 1	1,17	0	0	HSPB1	Heat shock protein beta-1 (Heat shock 27 kDa protein) Heat shock protein beta-1	1,08	0	0
ATXN2	Ataxin-2 (Spinocerebellar ataxia type 2 protein)	1,17	0	0,01	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI)	1,08	0	0
GOLGA7	Golgin subfamily A member 7 (Golgi complex-associated protein of 16 kDa)	1,17	0	0,01	GCLC	Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit	1,08	0	0,01
CEBPB	CCAAT/enhancer-binding protein beta EBP beta) + activator protein) (LAP)	1,16	0	0	SETX	Probable helicase senataxin	1,08	0,01	0,04
DDX21	Nucleolar RNA helicase 2	1,16	0	0	GARS1	Glycine-tRNA ligase	1,07	0	0
GRINA	Protein ligand 1 (Glutamate [NMDA] receptor-associated protein 1)	1,16	0	0	RBMS1	RNA-binding motif, single-stranded-interacting protein 1 (Single-stranded DNA-binding protein MSSP-1)	1,07	0	0
MSX1	Homeobox protein MSX-1 (Homeobox protein Hox-7) (Msh homeobox 1-like protein)	1,16	0	0	TENT4B	Terminal nucleotidyltransferase 4B (Non-canonical poly(A) RNA polymerase PAPD5)	1,07	0	0,01
TOMM34	Mitochondrial import receptor subunit TOM34 (hTom34) (Translocase of outer membrane 34 kDa subunit)	1,16	0	0	STX18	Syntaxin-18 (Cell growth-inhibiting gene 9 protein)	1,07	0,01	0,04
IIPRT1	Hypoxanthine phosphoribosyltransferase	1,16	0	0,01	CLIC4	Chloride intracellular channel protein 4 (Glutaredoxin-like oxidoreductase CLIC4)	1,06	0	0
BLOC1S2	Biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 subunit 2 (BLOC-1 subunit 2)	1,15	0	0,01	STOM	Stomatin (Erythrocyte band 7 integral membrane protein) (Erythrocyte membrane protein band 7.2)	1,06	0	0
GDI1	Rab GDP dissociation inhibitor alpha Rab GDP dissociation inhibitor	1,15	0	0,02	USP11	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 11 (Deubiquitinating enzyme 11) (Ubiquitin thioesterase 11)	1,06	0	0
FAM107B	Protein FAM107B	1,14	0	0	EIF2AK2	Interferon-induced, double-stranded RNA-activated protein kinase	1,06	0	0,02
TSKU	Tsukushi (E2-induced gene 4 protein) (Leucine-rich repeat-containing protein 54)	1,14	0	0	NFIL3	Nuclear factor interleukin-3-regulated protein (E4 promoter-binding protein 4)	1,06	0,01	0,03
TLE3	Transducin-like enhancer protein 3 (Enhancer of split groucho-like protein 3) (ESG3)	1,14	0	0,01	ATP6V1C1	V-type proton ATPase subunit C 1 (V-ATPase subunit C 1)	1,06	0,01	0,04
CTSB_1	NA	1,13	0	0	ZMAT2	Zinc finger matrin-type protein 2	1,06	0,01	0,04
NQO2	cDNA FLJ32419 fis (Quinone reductase 2)	1,13	0	0	CBX4	Chromobox homolog 4 (Chromobox-like protein 4 isoform 2)	1,05	0	0
TACC2	Transforming acidic coiled-coil-containing protein 2 (Anti-Zuui-1) (AZU-1)	1,13	0	0,01	DYNC1H1	Cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1 (Cytoplasmic dynein heavy chain 1) (Dynein heavy chain, cytosolic)	1,05	0	0
AGPS	Alkylglycerophosphate synthase, peroxisomal (Alkyl-DHAP synthase)	1,12	0	0	ETV5	ETS translocation variant 5 (Ets-related protein ERM)	1,05	0	0
CTNNA1	cDNA FLJ12864 fis, clone NT2RP2003604, highly similar to Alpha-catulin	1,12	0	0	TPP1	Tripeptidyl-peptidase 1 (TPP-1)	1,05	0	0
KCMF1	E3 ubiquitin-protein ligase KCMF1	1,12	0	0	SPOCK2	Testican-2 (SPARC/osteonectin, CWCV, and Kazal-like domains proteoglycan 2)	1,05	0	0,01
SCRNI	Secernin-1 Secernin 1	1,12	0	0	CREBBP	CREB-binding protein (Histone lysine acetyltransferase CREBBP)	1,05	0	0,02
SLCIA5	Neutral amino acid transporter B(0) (Solute carrier family 1 member 5)	1,12	0	0	GTF2F2	General transcription factor IIF subunit 2 (General transcription factor IIF 30 kDa subunit)	1,05	0,01	0,04
LARS1	Leucyl-tRNA synthetase	1,12	0	0,01	SNX14	Sorting nexin-14	1,05	0,01	0,05
IL4R	Interleukin-4 receptor subunit alpha (IL-4 receptor subunit alpha) (IL-4R subunit alpha)	1,12	0,01	0,04	MIDN	Midnolin (Midbrain nucleolar protein)	1,04	0	0
SLAH1	E3 ubiquitin-protein ligase SLAH1	1,12	0,01	0,05	SLC7A1	High affinity cationic amino acid transporter 1 (CAT-1) (Solute carrier family 7 member 1)	1,04	0	0
EAF1	ELL-associated factor 1	1,11	0	0,01	SPINDOC	Spindlin interactor and repressor of chromatin-binding protein (SPIN1-docking protein) (SPIN-DOC)	1,04	0	0
MTMR14	Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate 3-phosphatase MTMR14	1,11	0	0,03	RAD54L2	Helicase ARI4 (Androgen receptor-interacting protein 4) (RAD54-like protein 2)	1,04	0	0,01
CUL3	Cullin-3 (CUL-3)	1,1	0	0	SAMD4B	Protein Smaug homolog 2 (Smaug 2) (Sterile alpha motif domain-containing protein 4B)	1,04	0	0,01
GADD45A	Growth arrest and DNA damage-inducible protein GADD45 alpha	1,1	0	0	TMEM135	Transmembrane protein 135 (Peroxisomal membrane protein 52) (PMP52)	1,04	0	0,03
RAB10	Ras-related protein Rab-10	1,1	0	0	MSANTD3	Myb/SANT-like DNA-binding domain-containing protein 3	1,04	0,01	0,04
DCBLD2	Discoidin, CUB and LCCL domain-containing protein 2	1,1	0	0,01	IGF2R	Cation-independent mannose-6-phosphate receptor (CI Man-6-P receptor) (CI-MPR)	1,03	0	0
MAP2K1	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MAP kinase kinase 1) (MAPKK 1)	1,1	0	0,01	CTSA	Lysosomal protective protein	1,02	0	0
KPNA4	Importin subunit alpha-3 (Importin alpha Q1)	1,1	0,01	0,04	HMGAI	High mobility group protein HMG-I/HMG-Y (HMG-I(Y)) (High mobility group AT-hook protein 1)	1,02	0	0
RAB5A	Ras-related protein Rab-5A	1,1	0,01	0,04	STX16	Syntaxin-16 (Syn16)	1,02	0	0
BAG2	BAG family molecular chaperone regulator 2 (BAG-2) (Bcl-2-associated athanogene 2)	1,09	0	0	HJURP	Holliday junction recognition protein (14-3-3-associated AKT substrate) (Fetal liver-expressing gene 1 protein)	1,02	0	0,01
CALCOCO2	Calcium-binding and coiled-coil domain-containing protein 2 (Antigen nuclear dot 52 kDa protein)	1,09	0	0	EP400	E1A-binding protein p400 (CAG repeat protein 32)	1,02	0	0,02
HSP90AA1	Heat shock protein HSP 90-alpha Heat shock protein HSP 90-alpha	1,09	0	0	SELENOW	Selenoprotein W (SelW)	1,02	0	0,02
TOX4	TOX high mobility group box family member 4 (Epidermal Langerhans cell protein LCP1)	1,09	0	0	YTHDF3	YTH domain-containing family protein 3 (DF3) YTH domain-containing family protein	1,02	0	0,02
WDR12	Ribosome biogenesis protein WDR12 (WD repeat-containing protein 12)	1,09	0	0,03	SPON2	Spondin-2 (Differentially expressed in cancerous and non-cancerous lung cells 1) (DIL-1)	1,02	0,01	0,05

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ANKRD17	Ankyrin repeat domain-containing protein 17 (Gene trap ankyrin repeat protein)	1,01	0	0	HSP90B1	Endoplasmic (94 kDa glucose-regulated protein) (GRP-94) (Heat shock protein 90 kDa beta member 1)	-1,06	0	0
DDX27	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX27	1,01	0	0	IKBIP	Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase-interacting protein (I kappa-B kinase-interacting protein)	-1,06	0	0
DENND5A	DENN domain-containing protein 5A (Rab6-interacting protein 1) (Rab6IP1)	1,01	0	0	MZT1	Mitotic-spindle organizing protein 1	-1,06	0	0
CUX1	Protein CASP Homeobox protein cut-like 1 (CCAAT displacement protein)	1,01	0	0,01	PYM1	Partner of Y14 and mago (PYM homolog 1 exon junction complex-associated factor)	-1,06	0	0,01
GNA13	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-13 (G alpha-13) (G-protein subunit alpha-13)	1,01	0	0,01	ERLIN1	Erfin-1 (Endoplasmic reticulum lipid raft-associated protein 1) (Protein KE04)	-1,06	0	0,03
WDR43	WD repeat-containing protein 43 (U3 small nucleolar RNA-associated protein 5 homolog)	1,01	0	0,02	YIPF2	Protein YIPF2 (YIP1 family member 2)	-1,06	0,01	0,04
MICAL1	MICAL-like protein 1 (Molecule interacting with Rab13) (MIRab13)	1,01	0,01	0,04	C15orf39	Uncharacterized protein C15orf39	-1,07	0	0
DCAF12	DDb1- and CUL4-associated factor 12 (Centrosome-related protein TCC52)	1,01	0,01	0,05	KDEL2	ER lumen protein-retaining receptor 2 (ERD2-like protein 1)	-1,07	0	0
MKNK2	MAP kinase-interacting serine/threonine-protein kinase 2	1	0	0	PLXNB2	Plexin-B2 (MM1)	-1,07	0	0
UBC	Polyubiquitin-C [Cleaved into: Ubiquitin]	1	0	0	RPS6	Small ribosomal subunit protein eS6 (40S ribosomal protein S6) (Phosphoprotein NP33)	-1,07	0	0
FOXN3	Forkhead box protein N3 (Checkpoint suppressor 1)	1	0	0,02	SLC13A5	Na(+)/citrate cotransporter (NaCT) (Solute carrier family 13 member 5)	-1,07	0	0
PDHB	Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta	-1	0	0	TMEM219	Testicular tissue protein Li 203 Insulin-like growth factor-binding protein 3 receptor (IGFBP-3R)	-1,07	0	0
RTKN	Rhotekin	-1	0	0	AGFG2	Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 2 (HIV-1 Rev-binding protein-like protein)	-1,08	0	0
BPNT2	Golgi-resident adenosine 3',5'-bisphosphate 3'-phosphatase (Golgi-resident PAP phosphatase)	-1	0	0,01	BMP4	Bone morphogenetic protein 4	-1,08	0	0
SSUH2	Protein SSUH2 homolog (Protein ssu-2 homolog)	-1	0	0,01	CHPF	Chondroitin sulfate synthase 2	-1,08	0	0
DANCR	Putative uncharacterized protein DANCR (Anti-differentiation ncRNA protein)	-1,01	0	0	ZNF219	Zinc finger protein 219	-1,08	0	0
GMNN	Geminin	-1,01	0	0	MYD88	Myeloid differentiation primary response protein MyD88	-1,08	0	0,02
MMD	Monocyte to macrophage differentiation factor (Progesterin and adipoQ receptor family member 11)	-1,01	0	0	TMEM129	E3 ubiquitin-protein ligase TM129	-1,08	0,01	0,04
SLC2A3	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 3	-1,01	0	0	ATP6	ATP synthase subunit a (F-ATPase protein 6) ATP synthase subunit a	-1,09	0	0
NDRG2	Protein NDRG2 (N-myc downstream-regulated gene 2 protein) (Protein Syld709613)	-1,01	0,01	0,05	CALU	Calumenin Calumenin (Crocalbin) (IEF SSP 9302)	-1,09	0	0
CALM3	CALM3 protein (Calmodulin 3 (Phosphorylase kinase, delta), isoform CRA_b)	-1,02	0	0	KLC4	Kinesin light chain 4 (KLC 4) (Kinesin-like protein 8)	-1,09	0,01	0,03
HS6ST1	Heparan-sulfate 6-O-sulfotransferase 1 (HS6ST-1)	-1,02	0	0	E2F1	Similar to E2F transcription factor 1 Transcription factor E2F1 (E2F-1)	-1,1	0	0
SERPINC1	Antithrombin-III (ATIII) (Serpin C1)	-1,02	0	0	HAGH	Hydroxyacylglutathione hydrolase, mitochondrial	-1,1	0	0
STMN1	Stathmin (Leukemia-associated phosphoprotein p18) (Metablastin) (Oncoprotein 18)	-1,02	0	0	CPSF6	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 6	-1,11	0	0
URM1	Ubiquitin-related modifier 1	-1,02	0	0,02	SPCS2	Signal peptidase complex subunit 2 (Microsomal signal peptidase 25 kDa subunit)	-1,11	0	0
NASP	Nuclear autoantigenic sperm protein (NASP)	-1,03	0	0	ABHD14B	Putative protein-lysine deacylase ABHD14B (Alpha/beta hydrolase domain-containing protein 14B)	-1,11	0	0,03
SNX1	Sorting nexin-1	-1,03	0	0	AMN	Protein amnionless [Cleaved into: Soluble protein amnionless]	-1,12	0	0
ZNF512B	Zinc finger protein 512B	-1,03	0	0	CTSC	Dipeptidyl peptidase 1 (Dipeptidyl peptidase 1 exclusion domain chain)	-1,12	0	0
MRPL16	Large ribosomal subunit protein uL16m (39S ribosomal protein L16, mitochondrial)	-1,03	0	0,01	FEN1	Flap endonuclease 1 (FEN-1) Flap endonuclease 1 (FEN-1)	-1,12	0	0
ACAA2	cDNA FLJ30111 fis, clone BNGH42000360, highly similar to 3-ketoacyl-CoA thiolase	-1,04	0	0	RPS27L	Ribosomal protein eS27-like (40S ribosomal protein S27-like)	-1,12	0	0
PCYT2	Ethanolamine-phosphate cytidyltransferase	-1,04	0	0	TF	Serotransferrin (Transferrin) (Beta-1 metal-binding globulin) (Siderophilin)	-1,12	0	0
THEM6	Protein THEM6 (Mesenchymal stem cell protein DSCD75) (Thioesterase superfamily member 6)	-1,04	0	0	TMEM97	Sigma intracellular receptor 2 (S2R) (Sigma-2 receptor) (Sigma2 receptor)	-1,12	0	0
TTC3	E3 ubiquitin-protein ligase TTC3	-1,04	0	0	TMEM98	Transmembrane protein 98 (Protein TADA1)	-1,12	0	0
SIRPA	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 (SHP substrate 1) (SHPs-1)	-1,04	0,01	0,05	ALG2	Alpha-1,3/1,6-mannosyltransferase ALG2	-1,12	0	0,03
MCM3	DNA replication licensing factor MCM3 (DNA polymerase alpha holoenzyme-associated protein P1)	-1,05	0	0	GPER1	G-protein coupled estrogen receptor 1 (G protein-coupled estrogen receptor 1)	-1,12	0,01	0,04
MPC1	Mitochondrial pyruvate carrier 1 (Brain protein 44-like protein)	-1,05	0	0	DTYMK	dTMP kinase, Thymidylate kinase	-1,13	0	0
SLC2A1	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 (Glucose transporter type 1, erythrocyte/brain)	-1,05	0	0	HMGN3	High mobility group nucleosome-binding domain-containing protein 3	-1,13	0	0
SYVN1	E3 ubiquitin-protein ligase synoviolin	-1,05	0	0	P3H4	Endoplasmic reticulum protein SC65 (Leprecan-like protein 4)	-1,13	0	0
EEIG1	Early estrogen-induced gene 1 protein (EEIG1)	-1,05	0	0,01	PRXL2A	Peroxisomal-like 2A (Peroxisomal-like 2 activated in M-CSF stimulated monocytes)	-1,13	0	0
CRAT	Carnitine O-acetyltransferase (Carnitine acetylase)	-1,05	0	0,03	ARSL	Arylsulfatase L (Arylsulfatase E) (ASE)	-1,13	0	0,01

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
TOR3A	Torsin-3A (ATP-dependent interferon-responsive protein) (Torsin family 3 member A)	-1,13	0	0,02	SLC26A6	Uncharacterized protein DKFZa586t1422, Solute carrier family 26 member 6	-1,21	0	0
GLRX5	Glutaredoxin-related protein 5, mitochondrial (Monothiol glutaredoxin-5)	-1,14	0	0	GTPBP3	tRNA modification GTPase GTPBP3, mitochondrial	-1,21	0,01	0,04
TXNDC11	Thioredoxin domain-containing protein 11 (EF-hand-binding protein 1)	-1,14	0	0	C4orf3	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase regulator ALN	-1,22	0	0
ZCCHC3	Zinc finger CCHC domain-containing protein 3	-1,14	0	0	DUSP6	Dual specificity protein phosphatase 6	-1,22	0	0
FDXR	NADPH:adrenodoxin oxidoreductase, mitochondrial (AR) (Adrenodoxin reductase)	-1,14	0	0,02	EBP	cholesterol Delta-isomerase (Cholesterol Delta-isomerase)	-1,22	0	0
CPQ	Carboxypeptidase Q (Lysosomal dipeptidase) (Plasma glutamate carboxypeptidase)	-1,14	0,01	0,05	HYAL2	Hyaluronidase-2 (Hyal-2)	-1,22	0	0
BPIFB2	BPI fold-containing family B member 2 (Bactericidal/permeability-increasing protein-like 1)	-1,15	0	0	RNASET2	Ribonuclease T2 (Ribonuclease 6)	-1,22	0	0
NDUFA8	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 8	-1,15	0	0	VIL1	Villin-1	-1,22	0	0
SKP2	S-phase kinase-associated protein 2 (Cyclin-A/CDK2-associated protein p45)	-1,15	0	0	C11orf24	Uncharacterized protein C11orf24 (Protein DM4E3)	-1,22	0	0,01
INSIG2	Insulin-induced gene 2 protein (INSIG-2)	-1,15	0	0,02	DNAJC3	DnaJ homolog subfamily C member 3 (Endoplasmic reticulum DNA J domain-containing protein 6)	-1,22	0,01	0,04
DCBLD1	Discoidin, CUB and LCCL domain-containing protein 1	-1,15	0	0,03	ATP6V0E2	V-type proton ATPase subunit e 2 (V-ATPase subunit e 2)	-1,23	0	0
UQC6	Ubiquinol-cytochrome c reductase complex assembly factor 6 (Protein BRAWNIN)	-1,15	0,01	0,04	GSN	Gelsolin (AGEL) (Actin-depolymerizing factor)	-1,23	0	0
EIF2D	Eukaryotic translation initiation factor 2D (eIF2d) (Hepatocellular carcinoma-associated antigen 56) (Ligatin)	-1,16	0	0	PAPSS1	Bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 1 (PAPS synthase 1)	-1,23	0	0
GLYCTK	Glycerate kinase (HBeAg-binding protein 4)	-1,16	0,01	0,04	TGFB2	TGF-beta receptor type-2 (TGFR-2)	-1,23	0	0
SEC24D	cDNA FLJ78676, highly similar to Homo sapiens SEC24 related gene family, member D (SEC24D)	-1,16	0,01	0,04	TSPAN6	Tetraspanin-6 (Tspan-6) (A15 homolog)	-1,23	0	0
HS3ST3B1	Heparan sulfate glucosaminase 3-O-sulfotransferase 3B1	-1,16	0,01	0,05	HLF	Hepatic leukemia factor	-1,24	0	0
CST3	Cystatin-C (Cystatin-3) (Gamma-trace) (Neuroendocrine basic polypeptide) (Post-gamma-globulin)	-1,17	0	0	NAGLU	Alpha-N-acetylglucosaminidase	-1,24	0	0,01
CUL7	Cullin-7 (CUL-7)	-1,17	0	0	RGN	Regucalcin	-1,24	0	0,03
DAG1	Dystroglycan 1 (Dystroglycan) (Dystrophin-associated glycoprotein 1)	-1,17	0	0	SNX7	Sorting nexin-7	-1,24	0	0,03
GLDC	Glycine dehydrogenase (decarboxylating), mitochondrial	-1,17	0	0	C11orf54	Ester hydrolase C11orf54 Chromosome 11 open reading frame 54, isoform CRA_b	-1,24	0,01	0,04
SMLR1	Small leucine-rich protein 1	-1,17	0	0	FAM162A	Protein FAM162A (E2-induced gene 5 protein)	-1,25	0	0
TMEM141	Transmembrane protein 141	-1,17	0	0	PRDX4	Peroxioredoxin-4 (Thioredoxin-dependent peroxiredoxin 4)	-1,25	0	0
GTF2H5	General transcription factor IIH subunit 5	-1,17	0	0,01	TMED3	Transmembrane emp24 domain-containing protein 3 (Membrane protein p24b)	-1,25	0	0
TMEM203	Transmembrane protein 203	-1,17	0,01	0,03	DSP-AS1	NA	-1,25	0	0,01
ARHGEF10L	Rho guanine nucleotide exchange factor 10-like protein (GrinchGEF)	-1,17	0,01	0,04	ALDOC	Fructose-bisphosphate aldolase	-1,25	0	0,02
ARL1	ADP-ribosylation factor-like protein 1	-1,18	0	0	SFT2D3	Vesicle transport protein SFT2C (SFT2 domain-containing protein 3)	-1,25	0,01	0,05
GREB1	Protein GREB1 (Gene regulated in breast cancer 1 protein)	-1,18	0	0	CALR	Calreticulin (CRP55) (Calregulin) (Endoplasmic reticulum resident protein 60)	-1,26	0	0
TEX264	Testis-expressed protein 264 (Putative secreted protein Zsig1)	-1,18	0	0,01	CEACAM1	Cell adhesion molecule CEACAM1 (Biliary glycoprotein 1) (BGP-1)	-1,26	0	0
DPP4	Dipeptidyl peptidase 4	-1,19	0	0	GINS2	DNA replication complex GINS protein PSF2 (GINS complex subunit 2)	-1,26	0	0
HYAL1	Hyaluronidase	-1,19	0	0	NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor) Farnesoid X receptor	-1,26	0	0,01
SULT2A1	Sulfotransferase 2A1 (ST2A1)	-1,19	0	0	CCDC69	Coiled-coil domain-containing protein 69 CCDC69 protein	-1,26	0	0,03
PPIH	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase H (PPIase H)	-1,19	0,01	0,04	DKK1	Dickkopf-related protein 1 (Dickkopf-1) (Dkk-1)	-1,27	0	0
ELP1	Elongator complex protein 1 (Ikapab kinase complex-associated protein) Elongator complex protein 1 Elongator	-1,2	0	0	HNMT	Histamine N-methyltransferase (HMT)	-1,27	0	0
HEXIM1	Protein HEXIM1 (Cardiac lineage protein 1)	-1,2	0	0	PIGG	GPI ethanolamine phosphate transferase 2	-1,27	0,01	0,04
IL17RB	Interleukin-17 receptor B (IL-17 receptor B) (IL-17RB)	-1,2	0	0	GCHFR	GTP cyclohydrolase 1 feedback regulatory protein (GFRP)	-1,28	0	0
PPP1R16A	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 16A (Myosin phosphatase-targeting subunit 3)	-1,2	0	0	PTK7	Inactive tyrosine-protein kinase 7 (Colon carcinoma kinase 4)	-1,28	0	0
SDF2L1	Stromal cell-derived factor 2-like protein 1 (SDF2-like protein 1) (PWP1-interacting protein 8)	-1,2	0	0	DPEP1	Dipeptidase	-1,28	0	0,03
ETHE1	Ethylmalonic encephalopathy 1 isoform 1	-1,2	0	0,01	AHSG	Alpha-2-HS-glycoprotein (Alpha-2-Z-globulin)	-1,29	0	0
MGAT2	Alpha-1,6-mannosyl-glycoprotein 2-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	-1,21	0	0	FADS1	Acyl-CoA (8-3)-desaturase	-1,29	0	0
PDI6A	Protein disulfide-isomerase A6	-1,21	0	0	HADH	Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, mitochondrial (HCDH)	-1,29	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
RHBG	Ammonium transporter Rh type B (Rhesus blood group family type B glycoprotein)	-1,29	0	0	SCOC	Short coiled-coil protein	-1,41	0	0
PLPP5	Phospholipid phosphatase 5	-1,29	0	0,01	ARHGAP18	Rho GTPase-activating protein 18 (MacGAP) (Rho-type GTPase-activating protein 18)	-1,42	0	0
MGST2	Microsomal glutathione S-transferase 2 (Microsomal GST-2)	-1,3	0	0	SPG7	Mitochondrial inner membrane m-AAA protease component paraplegin	-1,42	0	0
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) (Cyclin)	-1,3	0	0	SLC19A2	Solute carrier family 19 member 2 (Thiamine carrier 1)	-1,42	0	0,02
SLC2A4RG	SLC2A4 regulator (GLUT4 enhancer factor) (GEF)	-1,3	0	0	CRELD2	Protein disulfide isomerase CRELD2	-1,43	0	0
TMCC1	Transmembrane and coiled-coil domains protein 1	-1,3	0	0,01	FKBP10	peptidylprolyl isomerase Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP10 (PPIase FKBP10)	-1,43	0	0
LRG1	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein (cDNA FLJ14476 fis, clone MAMMA1001388, highly similar to Leucine-rich alpha-2-glycoprotein)	-1,3	0	0,03	B3GALT6	Beta-1,3-galactosyltransferase 6 (Beta-1,3-GalTase 6) (Beta3Gal-T6) (Beta3GalT6)	-1,43	0	0,02
SDHAF3	Succinate dehydrogenase assembly factor 3, mitochondrial (SDH assembly factor 3)	-1,31	0,01	0,04	AQP11	Aquaporin-11 (AQP-11)	-1,43	0,01	0,03
P3H1	Prolyl 3-hydroxylase 1	-1,32	0	0	ARHGEF40	Rho guanine nucleotide exchange factor 40 (Protein SOLO)	-1,44	0	0
FKBP9	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP9	-1,32	0	0,02	GLTPD2	Glycolipid transfer protein domain-containing protein 2	-1,44	0	0
ANPEP	Aminopeptidase N (AP-N)	-1,33	0	0	RMI2	RecQ-mediated genome instability protein 2	-1,44	0	0,01
SOX9	Transcription factor SOX-9	-1,33	0	0	ACOT2	Acyl-coenzyme A thioesterase 2, mitochondrial (Acyl-CoA thioesterase 2)	-1,45	0	0
ABHD14A	Protein ABHD14A	-1,33	0	0,01	APOA1	Apolipoprotein A-I Apolipoprotein A-I (Apo-AI) (ApoA-I) (Apolipoprotein A1)	-1,45	0	0
CYB561A3	Lysosomal membrane ascorbate-dependent ferredoxinase CYB561A3	-1,33	0	0,02	PIK3R2	Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit beta (PI3-kinase regulatory subunit beta)	-1,45	0	0
KCTD3	BTB/POZ domain-containing protein KCTD3 (Renal carcinoma antigen NY-REN-45)	-1,33	0,01	0,03	TESC	Calcineurin B homologous protein 3 (Tescalcin) (TSC)	-1,45	0	0
LYZ	Lysozyme C (1,4-beta-N-acetylmuramidase C)	-1,34	0	0	ACSL4	Long-chain-fatty-acid-CoA ligase 4	-1,46	0	0
SOAT2	Sterol O-acyltransferase 2	-1,34	0	0	C1GALT1	Glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1	-1,46	0	0
SLC6A11	Sodium- and chloride-dependent GABA transporter 3 (GAT-3) (Solute carrier family 6 member 11)	-1,34	0	0,01	SSBP4	Single-stranded DNA-binding protein 4	-1,46	0	0
FDPS	Farnesyl pyrophosphate synthase (FPP synthase) (FPS)	-1,35	0	0	TYMSOS	TYMS opposite strand protein	-1,46	0	0
ZNF652	Zinc finger protein 652	-1,35	0	0	PAQR7	Membrane progesterin receptor alpha (mPR alpha) (Membrane progesterone P4 receptor alpha)	-1,46	0,01	0,04
SLC25A42	Mitochondrial coenzyme A transporter SLC25A42 (Solute carrier family 25 member 42)	-1,35	0	0,01	CFI	Complement factor I	-1,47	0	0
SRARP	Steroid receptor-associated and regulated protein (Estrogen receptor-related factor)	-1,35	0	0,01	PLEKHB1	Pleckstrin homology domain-containing family B member 1	-1,47	0	0
NAT14	Probable N-acetyltransferase 14 (K562 cell-derived leucine-zipper-like protein 1)	-1,36	0	0,02	CCEPR	NA	-1,47	0	0,02
PNPLA4	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 4	-1,36	0,01	0,05	GDF7	Growth differentiation factor 7 Growth/differentiation factor 7 (GDF-7)	-1,47	0	0,03
ANKRD54	Ankyrin repeat domain-containing protein 54 (Lyn-interacting ankyrin repeat protein)	-1,37	0	0	CADM1	Cell adhesion molecule 1 isoform D (Immunoglobulin superfamily member 4)	-1,48	0	0
DDB2	DNA damage-binding protein 2 (DDB p48 subunit)	-1,37	0	0	PVGL	Glycogen phosphorylase, liver form	-1,48	0	0
FNIP2	Folliculin-interacting protein 2 (FNIP1-like protein)	-1,37	0,01	0,05	ITGAE	Integrin alpha-E (HML-1 antigen) (Integrin alpha-IEL) (Mucosal lymphocyte 1 antigen)	-1,48	0,01	0,04
CEBPA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha EBP alpha	-1,38	0	0	PLXNB1	Plexin-B1 (Semaphorin receptor SEP)	-1,49	0	0
ELOVL2	Very long chain fatty acid elongase 2	-1,38	0	0	CDC44	Cell division cycle-associated protein 4 (Hematopoietic progenitor protein)	-1,5	0	0
PAQR8	cDNA FLJ46206 fis, clone TEST14010721, highly similar to Membrane progesterin receptor beta (Membrane progesterin receptor beta)	-1,38	0	0	CTNNBIP1	Beta-catenin-interacting protein 1 (Inhibitor of beta-catenin and Tef-4)	-1,5	0	0
SPARC	SPARC (Basement-membrane protein 40) (BM-40) (Osteonectin)	-1,38	0	0	ERBB2	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	-1,5	0	0
ARFIP2	cDNA FLJ51138, highly similar to Arfaptin-2 Arfaptin-2	-1,38	0	0,01	MCM6	DNA replication licensing factor MCM6 (p105MCM)	-1,5	0	0,01
TKFC	Triokinase/FMN cyclase	-1,39	0	0	PPM1H	Protein phosphatase 1H	-1,5	0	0,02
C1orf131	Uncharacterized protein C1orf131	-1,39	0	0,01	CX3CL1	Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1 Fractalkine (C-X3-C motif chemokine 1)	-1,51	0	0
DBI	Acyl-CoA-binding protein (ACBP) (Diazepam-binding inhibitor)	-1,4	0	0	ACSS1	Acetyl-coenzyme A synthetase 2-like, mitochondrial	-1,52	0	0
SDC2	Syndecan-2 (SYND2) (Fibroglycan) (Heparan sulfate proteoglycan core protein)	-1,4	0	0	NHERF1	Na(+)/H(+) exchange regulatory cofactor NHE-RF1 (NHERF-1)	-1,52	0	0
BBS2	Bardet-Biedl syndrome 2 protein	-1,4	0	0,01	SERPINA5	Plasma serine protease inhibitor (Acrosomal serine protease inhibitor) (Plasminogen activator inhibitor 3)	-1,52	0	0
GIPC2	PDZ domain-containing protein GIPC2 Epididymis secretory sperm binding protein	-1,4	0,01	0,04	PKP2	Plakophilin-2	-1,52	0	0,01
PIGZ	GPI mannosyltransferase 4 (GPI mannosyltransferase IV)	-1,4	0,01	0,04	SGK1	Serine/threonine-protein kinase Sgk1 (Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1)	-1,52	0	0,01
REEP6	Receptor expression-enhancing protein Receptor expression-enhancing protein 6 (Polyposis locus protein 1-like 1)	-1,41	0	0	B4GAT1	Beta-1,4-glucuronyltransferase 1 (1-beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase)	-1,53	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MGAT5	Alpha-1,6-mannosylglycoprotein 6-beta-N-acetylglucosaminyltransferase A	-1,54	0	0	ASGR1	Asialoglycoprotein receptor 1 (ASGP-R 1)	-1,65	0	0
PET117	Alternative protein CSRP2BP Protein PET117 homolog, mitochondrial	-1,54	0	0	MMAB	Corrinoid adenosyltransferase MMAB	-1,65	0	0
SLC13A3	Na(+)/dicarboxylate cotransporter 3 (NaDC-3) (Solute carrier family 13 member 3) (SLC13A3)	-1,54	0	0,01	NPC1L1	NPC1-like intracellular cholesterol transporter 1 (NPC1L1) (Niemann-Pick C1-like protein 1)	-1,65	0,01	0,04
DUT	Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase, mitochondrial (dUTPase)	-1,55	0	0	ESPN	Espin (Autosomal recessive deafness type 36 protein) (Ectoplasmic specialization protein)	-1,66	0	0
FASN	Fatty acid synthase (Type I fatty acid synthase)	-1,55	0	0	SERPINA1	Alpha-1-antitrypsin (Alpha-1 protease inhibitor)	-1,66	0	0
LIPA	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase (Acid cholesteryl ester hydrolase)	-1,55	0	0	C2orf72	Uncharacterized protein C2orf72	-1,67	0	0
MST1P2	NA	-1,55	0	0	GM2A	Ganglioside GM2 activator (Cerebroside sulfate activator protein) (GM2-AP) (Sphingolipid activator)	-1,67	0	0
PGM1	Phosphoglucutase-1 (PGM 1)	-1,55	0	0	CADPS2	Calcium-dependent secretion activator 2 (Calcium-dependent activator protein for secretion 2) (CAPS-2)	-1,67	0	0,01
POU2AF3	POU class 2 homeobox associating factor 3 (Cancer susceptibility candidate protein 13)	-1,55	0	0	SORD	Sorbitol dehydrogenase (SDH)	-1,67	0	0,01
TMEM263	Transmembrane protein 263	-1,55	0	0	PCYOX1	Prenylcysteine oxidase 1(Prenylcysteine lyase)	-1,68	0	0
AFP	Alpha-fetoprotein (Alpha-1-fetoprotein) (Alpha-fetoglobulin)	-1,56	0	0	SERPINB1	Epididymis luminal protein 57 (Epididymis secretory protein Li 27)	-1,68	0	0
C5orf15	Keratinocyte-associated transmembrane protein 2	-1,56	0	0	TFDP1	Transcription factor Dp-1 (DRTF1-polypeptide 1)	-1,68	0	0
HSPA5	Endoplasmic reticulum chaperone BiP (Heat shock protein family A member 5)	-1,57	0	0	TRIM41	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM41	-1,68	0	0,03
TM7SF2	Delta(14)-sterol reductase TM7SF2 (Delta-14-SR)	-1,57	0	0	UNG	Uracil-DNA glycosylase (UDG)	-1,69	0	0
CYP51A1	Lanosterol 14-alpha demethylase (Cytochrome P45014DM)	-1,58	0	0	TGFBRI	TGF-beta receptor type-1	-1,69	0	0,02
MAGEF1	Melanoma-associated antigen F1 (MAGE-F1) (MAGE-F1 antigen)	-1,58	0	0	KBTBD6	Kelch repeat and BTB domain-containing protein 6	-1,7	0	0,02
NR2F1	COUP transcription factor 1 (COUP-TF1) (COUP transcription factor I)	-1,58	0	0	TICRR	Treslin (TopBP1-interacting checkpoint and replication regulator)	-1,7	0	0,02
TMEM150A	Transmembrane protein 150A (Transmembrane protein 150)	-1,58	0	0	TMEM214	Transmembrane protein 214	-1,71	0	0
MTFHD2L	Bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase 2, mitochondrial	-1,58	0	0,03	VWA1	von Willebrand factor A domain-containing protein 1	-1,71	0	0
AGT	Angiotensinogen (Serpin A8)	-1,59	0	0	PEG10	Retrotransposon-derived protein PEG10 (Embryonal carcinoma differentiation-regulated protein)	-1,72	0	0
GLT8D1	Glycosyltransferase 8 domain-containing protein 1	-1,59	0	0	MCM7	DNA replication licensing factor MCM7 DNA replication licensing factor MCM7	-1,74	0	0
CDKN2C	CDKN2C protein (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2C. Cyclin-dependent kinase 4 inhibitor C	-1,59	0	0,01	SERPINA4	Kallistatin (Kalikrein inhibitor)	-1,74	0	0
TBX2-AS1	NA	-1,59	0	0,01	TNFRSF19	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 19 (TRADE) (Toxicity and JNK inducer)	-1,74	0	0
ZNF69	Zinc finger protein 69 (hZNF3)	-1,59	0,01	0,04	APOA5	Apolipoprotein A-V	-1,75	0	0
FREM1	FRAS1-related extracellular matrix protein 1 (Protein QBRICK)	-1,6	0	0	OBSL1	Obscurin-like protein 1	-1,75	0	0
TTR	Transthyretin (ATTR) (Prealbumin) (TBPA) Transthyretin	-1,6	0	0	SGCE	Epsilon-sarcoglycan (Epsilon-SG) Epsilon-sarcoglycan	-1,75	0	0
GPX7	Glutathione peroxidase 7 (GPx-7) (CL683)	-1,6	0	0,02	SMIM3	Small integral membrane protein 3 (NGF-induced differentiation clone 67 protein)	-1,75	0	0
HNRNPA1P10	NA	-1,6	0	0,02	FNDIC10	Fibronectin type III domain-containing protein 10	-1,75	0	0,01
CNP	2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP) (CNPase)	-1,61	0	0	PRODH2	Hydroxyproline dehydrogenase (HYPDH)	-1,75	0	0,01
POFUT2	GDP-fucose protein O-fucosyltransferase 2	-1,61	0	0	LCAT	Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase	-1,76	0	0
SUOX	Sulfite oxidase, mitochondrial	-1,61	0	0,02	MOGS	Mannosyl-oligosaccharide glucosidase	-1,76	0	0
DIXDC1	Dixin (Coiled-coil protein DIX1) (Coiled-coil-DIX1) (DIX domain-containing protein 1)	-1,61	0	0,03	SLC39A14	Metal cation symporter ZIP14 (Solute carrier family 39 member 14) (Zrt- and Irt-like protein 14)	-1,77	0	0
CCN2	CCN family member 2 (Cellular communication network factor 2)	-1,62	0	0	ACSS2	Acetyl-coenzyme A synthetase	-1,78	0	0
MITP	Microsomal triglyceride transfer protein large subunit	-1,63	0	0	RNF43	E3 ubiquitin-protein ligase RNF43 (RING-type E3 ubiquitin transferase RNF43)	-1,8	0	0
FAM222A	Protein FAM222A	-1,63	0,01	0,05	EEPD1	Endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain-containing protein 1	-1,8	0	0,01
CHST14	Carbohydrate sulfotransferase 14	-1,64	0	0	MTARC1	Mitochondrial amidoxime-reducing component 1 (mARC1)	-1,81	0	0
PDI4A	Protein disulfide-isomerase A4	-1,64	0	0	CFAP410	Cilia- and flagella-associated protein 410 (Leucine-rich repeat-containing protein 76)	-1,81	0	0,01
SCD	Stearoyl-CoA desaturase (hSCD1)	-1,64	0	0	NANP	N-acetylneuraminate-9-phosphatase	-1,81	0,01	0,05
ALG5	Dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase (DolP-glucosyltransferase)	-1,64	0	0,01	CHST13	Carbohydrate sulfotransferase 13 (Chondroitin 4-O-sulfotransferase 3)	-1,82	0	0
AGBL5	Cytosolic carboxypeptidase-like protein 5	-1,65	0	0	LOX	Protein-lysine 6-oxidase (Lysyl oxidase)	-1,82	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
NUCD2	NucC domain-containing protein 2	-1,82	0	0	ARSI	Arylsulfatase 1 (ASI)	-2,06	0	0,01
SC5D	Lathosterol oxidase (C-5 sterol desaturase)	-1,82	0	0	MAN1B1	Endoplasmic reticulum mannosyl-oligosaccharide 1,2-alpha-mannosidase	-2,08	0	0
SCARA3	Scavenger receptor class A member 3 (Cellular stress response gene protein)	-1,82	0	0,02	COL26A1	Collagen alpha-1(XXVI) chain (Alpha-1 type XXVI collagen) (EMI domain-containing protein 2)	-2,08	0	0,03
CEACAM16-ASI	NA	-1,83	0	0	PGC	Gastricsin (Pepsinogen C)	-2,09	0	0
LINC00261	NA	-1,83	0	0	ZNF318	Zinc finger protein 318 (Endocrine regulatory protein)	-2,1	0	0,01
GJB1	Gap junction beta-1 protein (Connexin-32)	-1,84	0	0	PRELID2	PREL1 domain-containing protein 2	-2,1	0,01	0,04
SLC22A31	Putative solute carrier family 22 member 31	-1,84	0	0	HMGCS1	Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase, cytoplasmic (HMG-CoA synthase)	-2,12	0	0
IGSF1	Immunoglobulin superfamily member 1 (IgSF1) (Immunoglobulin-like domain-containing protein 1)	-1,86	0	0	RNASE4	Ribonuclease 4 Ribonuclease 4 (RNase 4)	-2,12	0	0
ADH6	ADH6 protein (Alcohol dehydrogenase 6 (class V)) Alcohol dehydrogenase 6	-1,86	0	0,01	SMIM24	Small integral membrane protein 24	-2,12	0	0
ACAT2	Acetyl-CoA acetyltransferase, cytosolic	-1,87	0	0	ERG28	C14orf1 protein (Chromosome 14 open reading frame 1, isoform CRA_a)	-2,13	0	0
CHST12	Carbohydrate sulfotransferase 12	-1,88	0	0	TIMP3	Metalloproteinase inhibitor 3 (Protein MKG-5) (Tissue inhibitor of metalloproteinases 3)	-2,13	0	0
SPAG4	Sperm-associated antigen 4 protein (Outer dense fiber-associated protein SPAG4)	-1,88	0	0,03	SLC39A10	Zinc transporter ZIP10 (Solute carrier family 39 member 10) (Zrt- and Irt-like protein 10)	-2,13	0,01	0,04
NTSE	5'-nucleotidase (Ecto-5'-nucleotidase)	-1,89	0	0,01	AIFM3	Apoptosis-inducing factor 3 (Apoptosis-inducing factor-like protein)	-2,14	0,01	0,04
APOH	Beta-2-glycoprotein 1 (Apolipoprotein H)	-1,9	0	0	PIGO-ASI	NA	-2,14	0,01	0,04
TAF45	Chemokine-like protein TAF4-5	-1,9	0	0	C4BPB	C4b-binding protein beta chain	-2,15	0	0
DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase (7-DHC) (Sterol Delta(7)-reductase)	-1,91	0	0	PAQR9	Membrane progesterin receptor epsilon (mPR epsilon)	-2,15	0	0
MYORG	Myogenesis-regulating glycosidase	-1,91	0	0	SLC02B1	Solute carrier organic anion transporter family member 2B1 (Organic anion transporter B) (OATP-B)	-2,15	0	0
PAXIP1-DT	NA	-1,91	0	0,01	SMOC1	SPARC-related modular calcium-binding protein 1 (Secreted modular calcium-binding protein 1)	-2,16	0	0
SOCS1	Suppressor of cytokine signaling 1 (Suppressor of cytokine signaling 1) (SOCS-1)	-1,91	0	0,02	LRRC3	Leucine-rich repeat-containing protein 3	-2,16	0	0,03
SLC5A9	Solute carrier family 5 member 9	-1,92	0	0,01	KLB	Beta-klotho (BKL) cDNA FLJ50094, highly similar to Beta klotho	-2,17	0	0
CYP2W1	Cytochrome P450 2W1	-1,94	0	0	SQLE	Squalene monooxygenase	-2,17	0	0
MANF	Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (Arginine-rich protein)	-1,94	0	0	DDC	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (AADAC)	-2,18	0	0
MVD	Diphosphomevalonate decarboxylase	-1,97	0	0	LIME1	Lck-interacting transmembrane adapter 1 (Lck-interacting membrane protein) (Lck-interacting molecule)	-2,21	0	0
FAM43B	Protein FAM43B	-1,97	0	0,02	FKBP11	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP11	-2,22	0	0
MAGED1	Melanoma-associated antigen D1 (MAGE tumor antigen CCF) (MAGE-D1 antigen)	-1,98	0	0	SNHG3	NA	-2,22	0	0
ALDH18A1	Delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS)	-1,99	0	0	SERPIND1	Serpin peptidase inhibitor, clade D (Heparin cofactor), member 1 Heparin cofactor 2 (Heparin cofactor II)	-2,23	0	0
SRD5A3	Polyprenal reductase (3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 3)	-1,99	0	0	SNHG19	NA	-2,23	0	0
KAZALD1	Kazal-type serine protease inhibitor domain-containing protein 1	-1,99	0	0,01	SPTLC3	Serine palmitoyltransferase 3	-2,23	0	0
PCYT1B	Choline-phosphate cytidylyltransferase B	-1,99	0	0,01	SPRY1	Protein sprouty homolog 1 (Spry-1)	-2,25	0	0
ENC1	Ectodermal-neural cortex (With BTB-like domain)	-2	0	0	FBXO5	F-box only protein 5 (Early mitotic inhibitor 1)	-2,28	0	0
UHRF1	E3 ubiquitin-protein ligase UHRF1 E3 ubiquitin-protein ligase UHRF	-2	0	0	LGALS2	Galectin-2 (Gal-2) (Beta-galactoside-binding lectin L-14-II)	-2,29	0	0
PLLP	Plasmalipin (Plasma membrane proteolipid)	-2,01	0	0	MATN3	Matrilin-3	-2,29	0	0
PER1	Period circadian protein homolog 1 (hPER1)	-2,01	0,01	0,05	PSTPIP1	Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 isoform 1	-2,29	0,01	0,04
PIOD2	Procollagen-lysine-2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 (Lysyl hydroxylase 2) (LH2)	-2,02	0	0	MVK	Mevalonate kinase (MK) (	-2,3	0	0
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase)	-2,04	0	0	KLHL14	Kelch-like protein 14 (Protein interactor of Torsin-1A) (Printor) (Protein interactor of torsinA)	-2,31	0	0
IDI1	Isopentenyl-diphosphate Delta-isomerase 1 (Isopentenyl pyrophosphate isomerase 1)	-2,04	0	0	LOC105373974	NA	-2,32	0,01	0,04
NEDD9	Enhancer of filamentation 1 (hEF1) (CRK-associated substrate-related protein)	-2,04	0	0	HOXD1	Homeobox protein Hox-D1 (Homeobox protein Hox-GG)	-2,33	0	0
KBTBD7	Kelch repeat and BTB domain-containing protein 7	-2,04	0,01	0,05	RAB17	Ras-related protein Rab-17	-2,34	0	0
HIP	Haptoglobin (Zonulin)	-2,05	0	0	AOC3	Placenta copper monamine oxidase Amine oxidase [copper-containing] 3	-2,36	0	0
FADS2	Acyl-CoA 6-desaturase	-2,06	0	0	APOL1	APOL1 protein (Apolipoprotein L, 1) Apolipoprotein L1	-2,36	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ODAM	Odontogenic ameloblast-associated protein (Apin)	-2,36	0	0	ANG	Angiogenin (Ribonuclease 5)	-3,08	0	0
NTN4	Netrin-4 (Beta-netrin) (Hepar-derived netrin-like protein)	-2,38	0	0	KMT2E-AS1	NA	-3,09	0,01	0,04
TMTC4	Protein O-mannosyl-transferase TMTC4	-2,38	0	0,01	MBL2	Mannose-binding protein C (MBP-C) (Collectin-1)	-3,12	0	0,02
TNFAIP3	Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNF alpha-induced protein 3)	-2,38	0	0,01	ITIH1	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1 (ITI heavy chain H1) (ITI-HC1)	-3,18	0,01	0,03
LGR4	Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 4 (G-protein coupled receptor 48)	-2,39	0	0	MAML2	Mastermind-like protein 2 (Mam-2)	-3,21	0,01	0,04
UPK3A	Uroplakin-3a (UP3a) (Uroplakin III) (UPIII)	-2,41	0	0	TNFSF4	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4	-3,28	0	0,01
CREB3L3	Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 3	-2,42	0	0	LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-3,29	0	0
MSMO1	Methylsterol monooxygenase 1 (C-4 methylsterol oxidase) (Sterol-C4-methyl oxidase)	-2,44	0	0	LINC02413	NA	-3,31	0	0
OPLAH	5-oxoprolinase	-2,45	0	0	NPHP4	Nephrocystin-4 (Nephroretinin)	-3,34	0	0
TGFB3R3	Transforming growth factor beta receptor type 3 (TGF-beta receptor type 3)	-2,46	0	0	VSNL1	Visinin-like protein 1 (VILIP) (VLP-1) (Hippocalcin-like protein 3) (HLP3)	-3,37	0	0
ABCB4	Phosphatidylcholine translocator ABCB4	-2,46	0	0,01	DGKK	Diacylglycerol kinase kappa (DAG kinase kappa) (DGK-kappa)	-3,47	0	0
COL2A1	Collagen alpha-1(II) chain (Alpha-1 type II collagen)	-2,48	0	0	TTC39B	Tetratricopeptide repeat protein 39B (TPR repeat protein 39B)	-3,48	0	0
IL1RAP	Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 receptor accessory protein) (IL-1RAcP)	-2,49	0	0,03	DHCR7-DT	NA	-3,49	0	0,03
CPB2	Carboxypeptidase B2 (Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor)	-2,51	0	0	PLCD1	Phosphoinositide phospholipase C	-3,5	0	0
KCTD18	BTB/POZ domain-containing protein KCTD18	-2,51	0,01	0,04	ASAH2	Neutral ceramidase (N-CDase) (Acylsphingosine deacylase 2)	-3,5	0,01	0,03
APOC3	Apolipoprotein C-III (Apolipoprotein C3) Apolipoprotein C-III	-2,54	0	0	ICAM4	Intercellular adhesion molecule 4 (ICAM-4) (Landsteiner-Wiener blood group glycoprotein)	-3,62	0	0,02
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Neural apoptosis-regulated convertase 1)	-2,59	0	0	HEPACAM	Hepatic and glial cell adhesion molecule (glialCAM)	-3,7	0	0
LOC107985383	NA	-2,64	0,01	0,04	MINCR	NA	-3,78	0,01	0,04
TJP3	Tight junction protein ZO-3 (Tight junction protein 3) (Zona occludens protein 3)	-2,65	0	0,01	CTXND1	Cortexin domain-containing 1 protein	-3,79	0	0,01
SNHG10	NA	-2,66	0	0	LOC124907821	NA	-3,83	0,01	0,05
HSD17B7	3-keto-steroid reductase/17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 7	-2,67	0	0	FABP1	Fatty acid-binding protein, liver (L-FABP) r-type fatty acid-binding protein	-3,86	0	0
LOC105372480	NA	-2,67	0	0,02	ERP27	Endoplasmic reticulum resident protein 27	-3,89	0	0,03
LOC101927942	NA	-2,69	0	0,02	DIO1	Type I iodothyronine deiodinase	-4,09	0	0
SELENOP	Selenoprotein P (SeP)	-2,75	0	0	CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta-chemokine exodus-1)	-4,2	0	0
PIK3AP1	Phosphoinositide 3-kinase adapter protein 1 (B-cell adapter for phosphoinositide 3-kinase)	-2,79	0	0,03	RABL2B	Rab-like protein 2B	-4,27	0	0
DSN1	Kinetochore-associated protein DSN1 homolog	-2,8	0	0	PPP2R2C	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B gamma isoform (IMYPNO1)	-4,29	0	0,01
CTDSP1	Carboxy-terminal domain RNA polymerase II polypeptide A small phosphatase 1	-2,84	0	0	ANGPTL8	Angiopoietin-like protein 8 (Betatrophin) (Lipasin) (Refeeding-induced fat and liver protein)	-4,4	0	0,01
LOC100130027	NA	-2,85	0,01	0,04	SLCS1A	Organic solute transporter subunit alpha (OST-alpha) (Solute carrier family 51 subunit alpha)	-4,62	0,01	0,05
CELSR2	Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2 (Cadherin family member 10)	-2,86	0	0,01	ST7-AS1	NA	-4,62	0,01	0,05
CITED2	Cbp/p300-interacting transactivator 2 (MSG-related protein 1) (MRG-1) (P35sr)	-2,89	0	0	DLX4	Homeobox protein DLX-4 (Beta protein 1) (Homeobox protein DLX-7) (Homeobox protein DLX-8)	-4,72	0,01	0,04
PFKFB4	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 (6PF-2-K/Fru-2,6-P2ase 4)	-2,91	0	0	SNHG21	NA	-5,07	0	0,02
SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-2,96	0	0	INH1A	Inhibin alpha chain	-5,9	0,01	0,04
TMEM121	Transmembrane protein 121	-3,02	0	0	IGSF23	Immunoglobulin superfamily member 23	-6,15	0	0,03
EPO	Erythropoietin (Epoetin) Erythropoietin	-3,04	0	0	ART4	Ecto-ADP-ribosyltransferase 4 (ADP-ribosyltransferase C2 and C3 toxin-like 4)	-6,74	0	0,01
HPX	Hemopexin (Beta-1B-glycoprotein) Epididymis secretory sperm binding protein (HPX protein)	-3,04	0	0					
SCGN	Secretagogin	-3,04	0	0					
SERPINA7	Thyroxine-binding globulin (Serpina A7) (T4-binding globulin)	-3,04	0	0					
CYGB	Superoxide dismutase (Superoxide dismutase CYGB)	-3,06	0	0					
MOGAT2	2-acylglycerol O-acyltransferase 2	-3,06	0	0					
TGFA	Prot transforming growth factor alpha	-3,06	0	0					

Tabelle A 33: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 48h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:000695	cholesterol biosynthetic process	ENRICHED	8.977	5.7x10-13	1.0x10-09
GO:0050911	detection of chemical stimulus involved in sensory perception of smell	DEPLETED	0.045	1.2x10-10	2.3x10-07
GO:0016126	sterol biosynthetic process	ENRICHED	10.343	3.8x10-08	6.7x10-05
GO:0010273	detoxification of copper ion	ENRICHED	9.769	4.0x10-07	7.0x10-04
GO:0006882	cellular zinc ion homeostasis	ENRICHED	6.321	5.2x10-07	9.2x10-04
GO:0045926	negative regulation of growth	ENRICHED	8.683	1.2x10-06	0.002
GO:0006986	response to unfolded protein	ENRICHED	4.884	1.3x10-06	0.002
GO:0071276	cellular response to cadmium ion	ENRICHED	5.809	1.3x10-06	0.002
GO:0007186	G protein-coupled receptor signaling pathway	depleted	0.422	1.6x10-06	0.003
GO:0002250	adaptive immune response	DEPLETED	0.183	1.7x10-06	0.003
GO:0042157	lipoprotein metabolic process	ENRICHED	8.226	2.0x10-06	0.003
GO:0045944	positive regulation of transcription by RNA polymerase II	enriched	1.538	9.7x10-06	0.017
GO:0071294	cellular response to zinc ion	ENRICHED	6.252	2.1x10-05	0.036

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	1.720	2.5x10-14	1.3x10-11
R-HSA-191273:2	Cholesterol biosynthesis	ENRICHED	11.893	4.0x10-13	2.0x10-10
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	2.085	7.0x10-11	3.5x10-08
R-HSA-381753:3	Olfactory Signaling Pathway	DEPLETED	0.045	2.8x10-09	1.4x10-06
R-HSA-5661231:2	Metallothioneins bind metals	ENRICHED	14.209	6.7x10-09	3.4x10-06
R-HSA-5660526:1	Response to metal ions	ENRICHED	14.209	6.7x10-09	3.4x10-06
R-HSA-1655829:2	Regulation of cholesterol biosynthesis by SREBF (SREBF)	ENRICHED	5.530	3.4x10-08	1.7x10-05
R-HSA-2426168:1	Activation of gene expression by SREBF (SREBP)	ENRICHED	6.350	4.6x10-08	2.3x10-05
R-HSA-6798695:1	Neutrophil degranulation	enriched	2.080	3.6x10-07	1.8x10-04
R-HSA-388396:2	GPCR downstream signaling	depleted	0.425	6.2x10-07	3.1x10-04
R-HSA-168256:0	Immune System	enriched	1.413	2.0x10-06	9.9x10-04
R-HSA-535734:2	Fatty acid, triacylglycerol, and ketone body metabolism	enriched	2.432	4.1x10-06	0.002
R-HSA-5653656:0	Vesicle-mediated transport	enriched	1.717	9.7x10-06	0.005
R-HSA-168249:1	Innate Immune System	enriched	1.497	1.2x10-05	0.006
R-HSA-1989781:1	PPARA activates gene expression	enriched	3.032	1.8x10-05	0.009
R-HSA-400206:1	Regulation of lipid metabolism by Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)	enriched	2.980	2.2x10-05	0.011
R-HSA-372790:1	Signaling by GPCR	depleted	0.578	2.6x10-05	0.013
R-HSA-174824:3	Lipoprotein metabolism	enriched	3.735	2.8x10-05	0.014
R-HSA-500792:2	GPCR ligand binding	depleted	0.303	4.4x10-05	0.022
R-HSA-199991:1	Membrane Trafficking	enriched	1.702	4.7x10-05	0.024
R-HSA-114608:3	Platelet degranulation	enriched	2.769	5.8x10-05	0.029
R-HSA-112409:3	RAF-independent MAPK1/3 activation	ENRICHED	6.217	7.1x10-05	0.036
R-HSA-76005:2	Response to elevated platelet cytosolic Ca2+	enriched	2.664	9.5x10-05	0.048

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:01100	Metabolic pathways	enriched	2.039	2.5x10-07	4.8x10-05
KEGG:05166	HTLV-I infection	enriched	3.458	8.3x10-07	1.6x10-04
KEGG:00900	Terpenoid backbone biosynthesis	ENRICHED	8.548	6.6x10-06	0.001
KEGG:00100	Steroid biosynthesis	ENRICHED	9.017	2.2x10-05	0.004
KEGG:04066	HIF-1 signaling pathway	enriched	3.908	3.5x10-05	0.007
KEGG:04110	Cell cycle	enriched	3.299	1.0x10-04	0.020
KEGG:03320	PPAR signaling pathway	ENRICHED	4.070	1.1x10-04	0.021

Tabelle A 34: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M291T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMQQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	2,56	0	0,06
M290T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMQQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	2,44	0	0,02
M312T482	Ophthalmic_acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		2,44	0,02	0,12
M312T482	Ophthalmic acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		2,44	0,02	0,12
M258T506	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670	2,34	0,05	0,2
M305T442	N-Acetyl-L-aspartylglutamic acid	C11H16N2O8	OPVPGKGADVGRKTG-BQBZGAKWSA-N	188803	C12270	1,58	0,03	0,14

M258T519	Glycerophosphocholine	SUHOQUVVVLYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670	1,33	0,01	0,06
M871T585	TG(18:3_17:1_17:1)				1,25	0,01	0,11
M885T590	TG(18:2_17:1_18:2)				1,24	0,03	0,21
M985T627	TG(18:1_18:1_24:2)				1,18	0,01	0,13
M205T542	N6-Carboxymethyllysine	NUXSIDPKKIEIMI-LURJTMIESA-N			1,14	0,05	0,19
M182T407	L-Tyrosine	OUYCCASQSFEME-QMMMGPBSA-N	6057	C00082	1,09	0,04	0,18
M927T602	TG(18:1_18:1_20:3)	JPZGZSPDZHKRRK-GAJACJUSA-N	9544571		1,07	0,01	0,1
M189T489	L-Targinine	NTNWOCRCBQPEKQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	1,05	0	0,06
M189T489	Homo-L-arginine	QUOGESRFPZDMMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	1,05	0	0,06
M737T551	TG(16:1_12:0_14:1)				1,04	0,04	0,25
M252T87	Deoxyadenosine	OLXZPDWKRNYJJZ-RRKCRQDMSA-N	13730	C00559	-1,69	0,02	0,13
M204T402_4	Acetyl-L-carnitine	C9H17NO4 RDHQFKQINGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767		-2,26	0,02	0,13
M204T402_4	L-Acetylcarnitine	RDHQFKQINGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767		-2,26	0,02	0,13
M204T402_4	L-Acetylcarnitine	RDHQFKQINGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-2,26	0,02	0,13

Tabelle A 35: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M291T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	4,24	0,01	0,08
M290T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	3,63	0,01	0,07
M312T482	Ophthalmic_acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		3,15	0,01	0,08
M312T482	Ophthalmic acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		3,15	0,01	0,08
M159T139	Hypoxanthine	C5H4N4O	FDGQSTZJBFIJBT-UHFFFAOYSA-N	135398638	C00262	2,83	0	0,01
M159T139	Hypoxanthine		FDGQSTZJBFIJBT-UHFFFAOYSA-N	790	C00262	2,83	0	0,01
M358T69	Behenic acid		UKMSUNONTOPOIO-UHFFFAOYSA-N	8215	C08281	2,75	0,01	0,07
M357T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDDIGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	2,5	0,01	0,09
M276T519	Ribothymidine		DWRXFETVBNRMK-JXOAFFINSA-N	445408		2,48	0,04	0,17
M205T407	Galactitol		FBPFZTCFMRRESA-GUCUJZJUSA-N	11850	C01697	2,16	0	0,03
M205T407	Sorbitol		FBPFZTCFMRRESA-JGWLITMVSA-N	5780	C00794	2,16	0	0,03
M335T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDDIGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	2,11	0,04	0,18
M373T69	Penicillin G	C16H18N2O4S	JGSARLDDIGVTE-MBANYWOFBSA-N	5904	C05551	2,1	0,01	0,1
M175T444	N-Acetylmethionine		JRLGPAXAGHMNOL-LURJTMIESA-N	439232	C00437	2,08	0,02	0,13
M203T408	D-Fructose		RFSUNEUAIZKAJO-ARQDHWQXSA-N	92092	C02336	1,96	0	0,04
M203T408	D-Glucose		WQZGKKKJUFFOK-GASJEMHNSA-N	5793	C00031	1,96	0	0,04
M203T408	D-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-PHYPRBDBSA-N	439357	C00984	1,96	0	0,04
M203T408	D-Mannose		WQZGKKKJUFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	1,96	0	0,04
M203T408	L-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-SVZMEOIVSA-N	439357		1,96	0	0,04
M280T35	Glycerophosphocholine	SUHOQUVVVLYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670		1,82	0,04	0,25
M90T427_1	β-Alanine	C3H7NO2	UCMIRNVEIXFBKS-UHFFFAOYSA-N	239	C00099	1,51	0	0,06
M90T427_1	Sarcosine		FSYKLYZXSNPZ-UHFFFAOYSA-N	1088	C00213	1,51	0	0,06
M90T427_1	L-Alanine		QNAYBMKLOCPYGI-REOHCLEBBSA-N	5950	C00041	1,51	0	0,06
M90T427_1	beta-Alanine		UCMIRNVEIXFBKS-UHFFFAOYSA-N	239	C00099	1,51	0	0,06
M287T37	N1_N12-Diacetylspermine		NPDTUDWJMBVEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	1,32	0,04	0,26
M291T452_2	N-Acetyl-L-carnosine	C11H16N4O4	BKAYIFDRRZZKNF-VIFPVBQESA-N	9903482		1,3	0,02	0,14
M153T203	Xanthine		LRFVTYWOQMVALW-UHFFFAOYSA-N	1188	C00385	1,19	0	0,02
M170T37_1	Pyridoxine		LXNHXLTXMVWPM-UHFFFAOYSA-N	1054	C00314	1,16	0,02	0,17
M170T37_1	Norepinephrine		SFLSHLFXELFNJZ-QMMMGPBSA-N	439260	C00547	1,16	0,02	0,17
M510T302	LysoPC(17:0)		SRRQPVVYXBTRQK-XMMPXPASA-N	24779463		1,14	0,03	0,15
M147T519_5	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,09	0	0,06
M147T519_5	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,09	0	0,06
M147T519_5	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,09	0	0,06
M147T519_5	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,09	0	0,06
M147T519_5	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962		1,09	0	0,06
M147T519_5	Pipecolic acid		HXEACLLIILLPRG-UHFFFAOYSA-N	849	C00408	1,09	0	0,06
M147T519_5	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,09	0	0,06
M132T436	cis-4-Hydroxy-D-proline	C5H9NO3	PMMYEEVYMWASQN-QWWZWVQMSA-N	440014	C03440	1,08	0,05	0,2
M132T436	4-Hydroxyproline		PMMYEEVYMWASQN-DMTCNVQISA-N	5810		1,08	0,05	0,2
M132T436	4-Hydroxyproline		PMMYEEVYMWASQN-DMTCNVQISA-N	5810	C01157	1,08	0,05	0,2
M147T519_6	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,04	0	0,04
M147T519_6	L(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,04	0	0,04
M147T519_6	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962		1,04	0	0,04
M147T519_6	Pipecolic acid		HXEACLLIILLPRG-UHFFFAOYSA-N	849	C00408	1,04	0	0,04

M147T519_6	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,04	0	0,04
M221T380	5-Hydroxy-L-tryptophan		LDCYZAJDBXYCGN-VIFPVQBESA-N	439280	C00643	1,04	0	0,04
M130T519_5	D-(+)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-RXMQYKEDSA-N	736316		1,02	0	0,04
M130T519_5	L-(-)-Pipicolinic acid	C6H11NO2	HXEACLLIILLPRG-YFKPBYRVSA-N	439227	C00408	1,02	0	0,04
M130T519_5	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,02	0	0,04
M130T519_5	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,02	0	0,04
M180T440	Glucosamine		MSWZFWKMSRAUBD-IVMDWMLBSA-N	439213	C00329	1,02	0,03	0,14
M837T296	PS(18:0_22:6)		LYYHRRPTXPVOR-SYEOQEKUSA-N	24779546		-1,02	0,03	0,14
M837T296	PS(18:0_22:6)		YZPDRIODLGOXPQ-VQXQEPVSA-N	52925937		-1,02	0,03	0,14
M609T478	DG(16:1_18:2)		BHGPPCWDXXQOMA-IXDOJAKSA-N	9543699		-1,07	0,04	0,25
M252T87	Deoxyadenosine		OLXZPDWKRYNJZ-RRKCRQDMSA-N	13730	C00559	-1,13	0,01	0,1
M677T558	Cer(d18:2_26:0)					-1,3	0	0,05
M252T481_2	Muramic acid	C9H17NO7	MSFSPUZXLOGKH-PGYHGBZPSA-N	441038	C06470	-1,38	0,01	0,09
M250T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMGZG-SHYZEUOFA-N	13711	C00881	-1,47	0	0,02
M148T407	Taurine	C2H7NO3S	XOAAWQZATWQOTB-UHFFFAOYSA-N	1123	C00245	-1,48	0	0,05
M148T407	Taurine		XOAAWQZATWQOTB-UHFFFAOYSA-N	1123	C00245	-1,48	0	0,05
M863T458	PS(20:1_22:6)		MUZCZBHSMGVMMH-JIHIPKGJSA-N	52925667		-1,52	0,02	0,19
M863T458	PS(20:1_22:6)		QKWLKCVHJURHOR-KSIBUQRISA-N	52925946		-1,52	0,02	0,19
M147T455_2	D-(+)-Pyroglutamic Acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-GSVOUTGSA-N	439685	C02237	-1,57	0	0,04
M147T455_2	L-Pyroglutamic acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-VKHYHEASA-N	7405	C01879	-1,57	0	0,04
M147T455_2	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHYHEASA-N	5961		-1,57	0	0,04
M147T455_2	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHYHEASA-N	5961	C00064	-1,57	0	0,04
M223T540	L-Cystathionine		ILRYLPWNFYXEMH-WHFBIKZSA-N	439258		-1,61	0	0,02
M223T540	L-Cystathionine		ILRYLPWNFYXEMH-WHFBIKZSA-N	439258	C02291	-1,61	0	0,02
M228T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMGZG-SHYZEUOFA-N	13711	C00881	-1,64	0	0
M277T497	γ-L-Glutamyl-L-glutamic acid	C10H16N2O7	OWQDWQKWSLFFFR-WDSKDSINSA-N	92865	C05282	-1,76	0,02	0,12
M249T407	Porphobilinogen		QSHWQZFGQKFMA-UHFFFAOYSA-N	1021	C00931	-2,09	0	0,02
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHJUFPSNLSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-2,12	0,01	0,11
M204T36	L-Acetylcarnitine		RDHQFKQIGNGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-2,36	0	0,03

Tabelle A 36: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Natriumarsenit (BMD₂₅; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M159T139	Hypoxanthine	C5H4N4O	FDGQSTZJBFIJBT-UHFFFAOYSA-N	135398638	C00262	3,41	0	0,02
M159T139	Hypoxanthine		FDGQSTZJBFIJBT-UHFFFAOYSA-N	790	C00262	3,41	0	0,02
M130T511	morpholine-4-carboximidamide hydrobromide	C5H11N3O	IOHSDHMCZXCESZ-UHFFFAOYSA-N	2806564		2,89	0	0,05
M723T459	PE(16:0p_20:5)					2,87	0	0,05
M197T510	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,81	0	0,06
M197T510	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	2,81	0	0,06
M197T510	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,81	0	0,06
M287T137	N1_N12-Diacetylspermine		NPDUTDUGWJMBVEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	2,76	0	0,07
M581T510	Cer(d14:1_23:0)					2,31	0	0,01
M205T542	N6-Carboxymethyllysine		NUXSIDPKKIEIMI-LURJTMIESA-N			2,17	0,01	0,07
M157T509	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	1,98	0	0
M157T509	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	1,98	0	0
M561T477	Ceramide (d18:1/16:0)		YDNKGFDKKRUKPY-TURZORIXSA-N	5283564	C00195	1,9	0	0,03
M189T489	L-Targinine		NTNWOCRCBQPEKQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	1,81	0,03	0,14
M189T489	Homo-L-arginine		QUOGESRFPZDMMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	1,81	0,03	0,14
M291T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	1,8	0	0,01
M622T521	DG(18:1(9Z)/18:1(9Z)/0:0)		AFSHUFZFMVJNKX-LLWMBQKSA-N	9543716		1,65	0	0,01
M622T521	DG(18:1n9/0:0/18:1n9)		DRAWQKGUORNASA-CLFAGFIQSA-N	5497165		1,65	0	0,01
M280T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670	1,61	0	0,06
M290T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	1,59	0	0
M829T454	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		1,54	0,01	0,11
M829T454	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQU-ZLBXVHBSA-N	6441886		1,54	0,01	0,11
M117T330	Cyclohexylamine	C6H13N	PAFZNILMFXTMIY-UHFFFAOYSA-N	7965	C00571	1,42	0,02	0,11
M258T506	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670	1,39	0	0,04
M595T520	Cer(d16:1_22:0)					1,35	0	0,01
M205T335_2	L-Tryptophan		QIVBCDIJAJPOS-VIFPVQBESA-N	6305		1,34	0,01	0,07
M205T335_2	L-Tryptophan		QIVBCDIJAJPOS-VIFPVQBESA-N	6305	C00078	1,34	0,01	0,07
M567T500	Cer(d14:1_22:0)					1,32	0	0

M76T444_2	Acetohydroxamic acid	C2H5NO2	RRUDCFGSUDOHGD-UHFFFAOYSA-N	1990	C06808	1,32	0	0,03
M76T444_2	Glycine		DHMQDGOQFOQNFH-UHFFFAOYSA-N	750	C00037	1,32	0	0,03
M298T37	5'-Methylthioadenosine		WUUGFSXJNOTRMR-IOSLPCCCSA-N	439176	C00170	1,23	0,04	0,24
M324T544	Cytidine 5'-monophosphate (hydrate)	C9H14N3O8P	IERHLVCPSMICTF-XVFCMESISA-N	6131	C00055	1,2	0,01	0,1
M623T537	Cer(d16:1_24:0)					1,18	0	0,03
M112T544	Cytosine	C4H5N3O	OPTASPLRGRNAP-UHFFFAOYSA-N	597	C00380	1,15	0,02	0,11
M169T519	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,12	0,02	0,13
M169T519	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,12	0,02	0,13
M169T519	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,12	0,02	0,13
M258T519	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGOBSA-N	71920	C00670	1,1	0	0,03
M156T40	L-Histidine		HNDVDQJGIGZPNO-YFKPBYRVSA-N	6274	C00135	1,04	0,05	0,27
M156T40	Urocanic acid		LOIYMIARKYCTBW-OWOJBTEDSA-N	736715	C00785	1,04	0,05	0,27
M726T459	SM(d18:1/16:0)		RWKUXQNLWDTLSLO-GWQJGLRPSA-O	5283590		1,03	0,05	0,26
M276T519	Ribothymidine		DWRXFETVBNRMK-JXOAFINSA-N	445408		1,02	0,03	0,16
M452T293	LPC(14:1e)					-1,03	0	0,04
M609T478	DG(16:1_18:2)		BHGPPCIWDXQOMA-IXDOJAKSA-N	9543699		-1,07	0,01	0,14
M241T477	L-Aspartic acid β-benzyl ester	C11H13NO4				-1,14	0,01	0,06
M677T558	Cer(d18:2_26:0)					-1,14	0,01	0,13
M152T455_1	D-(+)-Pyroglutamic Acid	CSH7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-GSVOUGTGSA-N	439685	C02237	-1,25	0,03	0,16
M152T455_1	L-Pyroglutamic acid	CSH7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-VKHYHEASA-N	7405	C01879	-1,25	0,03	0,16
M426T296	LPE(14:0)		DDUZNLUWXYLPCP-GOSISDBHSA-N	53480919		-1,26	0	0,02
M426T296	LPE(14:0)		RPXHXZNGZBHSJM-GOSISDBHSA-N	9547070		-1,26	0	0,02
M203T408	D-Fructose		RFSUNEUAIZKAJO-ARQDHWQXSA-N	92092	C02336	-1,28	0,01	0,06
M203T408	D-Glucose		WQZGKKKJUFFOK-GASJEMHNSA-N	5793	C00031	-1,28	0,01	0,06
M203T408	D-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-PHYPRBDBSA-N	439357	C00984	-1,28	0,01	0,06
M203T408	D-Mannose		WQZGKKKJUFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	-1,28	0,01	0,06
M203T408	L-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-SVZMEIOVSA-N	439357		-1,28	0,01	0,06
M476T140	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWFJHSA-N	9547069		-1,28	0,02	0,17
M454T292	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWFJHSA-N	9547069		-1,31	0	0,05
M454T140	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWFJHSA-N	9547069		-1,31	0,01	0,16
M524T338	LPS(18:1)		JZWNYZVZXZRRH-YFKVPUFHSA-N	9547099		-1,57	0,01	0,07
M173T470	Glycylproline		KZQNQBZMBZQJO-UHFFFAOYSA-N	79101		-1,58	0,02	0,11
M250T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMBZGZ-SHYZUOFSA-N	13711	C00881	-1,68	0	0,04
M148T470_7	L-Glutamic acid	CSH9NO4	WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032	C00025	-1,71	0	0
M148T470_7	L-Glutamic acid		WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032		-1,71	0	0
M148T470_7	N-Methyl-D-aspartic acid		HOKKHZGPKSLGJE-GSVOUGTGSA-N	22880	C12269	-1,71	0	0
M148T470_7	L-Glutamic acid		WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032	C00025	-1,71	0	0
M232T36	Butyrylcarnitine		QWYFHGZCUCMBN-SECBINFHSA-N	213144	C02862	-1,71	0	0,07
M184T61	4-Pyridoxic acid		HXACOUQXZGNBF-UHFFFAOYSA-N	6723	C00847	-1,73	0,02	0,11
M131T470_1	L-Glutamic acid	CSH9NO4	WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032	C00025	-1,75	0	0
M189T496	L-Targinine		NTNWOCRCBQPEKQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	-1,75	0	0,05
M189T496	Homo-L-arginine		QUOGESRFZDDMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	-1,75	0	0,05
M228T237	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMBZGZ-SHYZUOFSA-N	13711	C00881	-1,76	0	0,02
M148T470_6	L-Glutamic acid		WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032		-1,78	0	0
M148T470_6	N-Methyl-D-aspartic acid		HOKKHZGPKSLGJE-GSVOUGTGSA-N	22880	C12269	-1,78	0	0
M148T470_6	L-Glutamic acid		WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032	C00025	-1,78	0	0
M130T470_4	L-Glutamic acid	CSH9NO4	WHUUTDBJXRKMK-VKHYHEASA-N	33032	C00025	-1,81	0	0,01
M190T457	Glycylproline		KZQNQBZMBZQJO-UHFFFAOYSA-N	79101		-1,93	0,02	0,11
M190T457	Homocitrulline		XIGSAGMEBXLVJJ-YFKPBYRVSA-N	65072	C02427	-1,93	0,02	0,11
M204T36	L-Acetylcarnitine		RDHQFQIGNGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-1,95	0,01	0,16
M203T495_1	N3,N4-Dimethyl-L-arginine	C8H18N4O2	HVPFXCBJHIJGS-LURJTMIESA-N	169148		-2,02	0	0
M203T495_1	Symmetric dimethylarginine		HVPFXCBJHIJGS-LURJTMIESA-N	169148		-2,02	0	0
M203T495_1	Asymmetric dimethylarginine		YDGMGEXADBOMJ-LURJTMIESA-N	123831		-2,02	0	0
M203T495_1	Symmetric dimethylarginine		HVPFXCBJHIJGS-LURJTMIESA-N	169148		-2,02	0	0
M203T495_1	Asymmetric dimethylarginine		YDGMGEXADBOMJ-LURJTMIESA-N	123831	C03626	-2,02	0	0
M223T540	L-Cystathionine		ILRYLPWNYFXEMH-WHFBIKZSA-N	439258		-2,29	0	0,03
M223T540	L-Cystathionine		ILRYLPWNYFXEMH-WHFBIKZSA-N	439258	C02291	-2,29	0	0,03
M156T35_1	Indoxyl		PKPVGOLPKLUHR-UHFFFAOYSA-N	50591	C05658	-2,44	0,05	0,26
M185T456	D-(-)-Glutamine	CSH10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	-2,47	0	0,03
M185T456	DL-Glutamine	CSH10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-2,47	0	0,03
M185T456	L-Glutamine	CSH10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHYHEASA-N	5961	C00064	-2,47	0	0,03
M190T267	Kynurenic acid		HCZHHEIFKROPDY-UHFFFAOYSA-N	3845	C01717	-2,47	0,01	0,08

M291T452_2	N-Acetyl-L-carnosine	C11H16N4O4	BKAYIFDRRZZKNF-VIFPVBQESA-N	9903482		-3,08	0	0,05
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHZIUFPNSHSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-3,93	0,01	0,14
M249T407	Porphobilinogen		QSHWIQZFGQKFMA-UHFFFAOYSA-N	1021	C00931	-4,85	0,01	0,09

Tabelle A 37: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	1,17	0	0
HOXD1	Homeobox protein Hox-D1	1,17	0	0
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	1,15	0	0,04
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,1	0	0
PGC	Pepsinogen C	1,08	0	0

Tabelle A 38: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀; 48h).

GO: Biological Process					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0007586	digestion	ENRICHED	299/289	1.8x10-05	2.9x10-04

Tabelle A 39: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					2,39	0	0,04
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					2,37	0	0,04
M819T576_2	TG(16:1_16:1_16:1)		SKGWNZXOCYJQL-BUTYCLIRSA-N	9543989		2,28	0	0,04
M845T578	TG(16:1_16:1_18:2)		PVMBAGXWHHKKFP-JMPJWMFJSA-N	25240359		2,27	0	0,05
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GACNZDCOYMMJND-XEOIAKICSA-N	56936777		2,24	0,01	0,06
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		UUODJDDTCVAHOG-NCKOSLRNSA-N	56939517		2,24	0,01	0,06
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GLKWVCJQVVKME-SQBPNMLSSA-N	9544157		2,24	0,01	0,06
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					2,21	0	0,03
M873T589	TG(16:1_18:1_18:2)		WHSWXEYWNPTUPW-HNJDVRDNSA-N	25240364		2,2	0,01	0,07
M955T611	TG(18:1_18:1_22:3)		BLEGOUVQUQOKFV-PMPBEHSZSA-N	9545017		2,19	0,04	0,18
M833T582	TG(15:0_16:1_18:2)		CQSXCZMDDSQLAG-WWEIEGDESA-N	56938822		2,16	0	0,04
M793T575_2	TG(16:1_12:0_18:1)					2,11	0	0,03
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)		ZWZOQPNBFJCOLV-DWWTGDETSAN	56939584		2,1	0,01	0,08
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)		UQVNCTOQWNCEKB-TZYGGRMSA-N	9544058		2,1	0,01	0,08
M807T581	TG(15:0_16:1_16:1)		QCXWVNLJUPSHQY-ZLGNLHBLSAN	56936695		2,07	0	0,05
M893T567	TG(18:3_18:2_18:3)					2,07	0,01	0,06
M891T612_3	TG(19:1_16:0_18:1)					2,06	0,03	0,14
M791T563	TG(10:0_18:1_18:2)					2,05	0	0,03
M779T569_2	TG(16:1_13:0_16:1)					2,03	0	0,04
M927T602	TG(18:1_18:1_20:3)		JPZGZSPDZHKKR-GAJACIJUSA-N	9544571		1,95	0,04	0,17
M917T612	TG(19:1_18:1_18:1)					1,9	0,05	0,18
M767T575_3	TG(16:0_14:0_14:1)					1,89	0	0,01
M861T593	TG(17:1_17:1_17:1)		ISSGPXMQOMAFMJ-DMGKHJLRSA-N	9544023		1,89	0,01	0,06
M861T593	TG(16:0_17:1_18:2)		OOFBGMNWGVDHN-WSPMKULJSA-N	9544042		1,89	0,01	0,06
M767T575_2	TG(18:1_12:0_14:0)					1,87	0	0,03
M889T603	TG(19:1_16:1_18:1)					1,87	0,02	0,11
M835T592	TG(18:1_13:0_18:1)					1,85	0,01	0,06
M863T603_1	TG(16:1_17:0_18:1)		IYMPJAZCIWGTJL-SADCDALBSA-N	9544030		1,85	0,01	0,09
M929T610	TG(18:1_18:1_20:2)		SQBMPFCSSGSZFY-NJMQHVGKSA-N	9544507		1,82	0,03	0,14
M929T610	TG(19:1_18:2_19:1)					1,82	0,03	0,14
M805T571	TG(16:1_14:1_17:1)					1,78	0	0,03
M858T599	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLSA-N	9544083		1,78	0,02	0,11
M879T617_3	TG(18:0_16:0_18:1)					1,75	0	0,01
M805T580	TG(15:0_14:0_18:3)					1,73	0,01	0,07
M931T617_3	TG(20:1_18:1_18:1)					1,73	0,05	0,18
M901T600_2	TG(18:1_18:1_18:2)		JTMWOTXEVLTO-YKZMILTLSA-N	25240371		1,69	0,02	0,13
M821T587_4	TG(16:0_16:1_16:1)		RUOVJPPUXXFZPC-YZEIBMOJSA-N	9543987		1,68	0	0,05
M821T587_4	TG(16:1_14:0_18:1)					1,68	0	0,05
M905T617_3	TG(18:0_18:1_18:1)		RYNHWWNZNIGDAQ-BMTCQUSZSA-N	16058372		1,67	0,01	0,1

M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		1,64	0	0,02
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,64	0	0,02
M660T402	PE(16:1_14:1)					1,64	0	0,04
M777T569	TG(14:0_13:0_18:3)					1,64	0,01	0,07
M832T598	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,62	0	0,04
M887T595	TG(18:1_17:1_18:2)					1,61	0,01	0,1
M875T598_2	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,56	0,02	0,1
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,49	0	0,01
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,49	0	0,01
M837T602	TG(16:0_16:0_17:1)		VYYGQDQVYYUKW-UKFBYESTSA-N	9543991		1,48	0,03	0,15
M949T590	TG(18:1_18:1_22:6)		QFVBKJOYLFHVKV-DZPOHDDMSA-N	9545350		1,46	0,04	0,16
M407T457	S-Adenosylhomocysteine		ZJUKTBDGOFHSH-WFMPWKQPSA-N	439155	C00021	1,39	0,01	0,08
M795T587	Thyroxine		XUIKFGFJUCVM-LBPRGKRZSA-N	5819	C01829	1,37	0,01	0,06
M849T598_3	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,33	0,01	0,1
M860T608	TG(16:0_18:1_18:1)		JFISYPWOVQNHL-S-VJYDLUETSA-N	6442384		1,27	0,03	0,15
M823T597_5	TG(16:0_14:0_18:1)					1,2	0,02	0,13
M489T571	Cytidine 5'-diphosphocholine	C14H26N4O11P2	RZZPDZXPRHQOC-OJAKKHQRSA-N	13804	D00057	1,19	0	0,01
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)		UFHNZOACKFBCOM-YXKNDSBASA-N	25240357		1,16	0,04	0,17
M877T608_4	TG(16:0_18:1_18:1)		JFISYPWOVQNHL-S-VJYDLUETSA-N	6442384		1,14	0,03	0,15
M905T459	PI(18:0_20:4)		KRTOMQDUKGRFDJ-ZAHDIIMDSA-N	42607491		-1,04	0	0,03
M905T459	PI(18:0_20:4)		CBYJKEKBMWPMN-DSTQNTBHSA-N	52928051		-1,04	0	0,03
M104T494	Choline	C5H13NO	OEYIOHPDSNKL-S-UHFFFAOYSA-N	305	C00114	-1,05	0	0,01
M156T34	Indoxyl		PCKPGVGPCLKUHR-UHFFFAOYSA-N	50591	C05658	-1,13	0,02	0,11
M643T497	Cer(t18:0_21:0)					-1,13	0,02	0,12
M755T497	PE(18:1p_20:2)					-1,14	0,01	0,06
M102T314	Betaine aldehyde		SXKNCCSPZCRFD-UHFFFAOYSA-N	249	C00576	-1,16	0	0,03
M857T465	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,36	0,02	0,12
M162T36_2	D-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHXFUZVPYII-LURJTMIESA-N	2724480	C15025	-1,43	0	0,01
M162T36_2	DL-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHXFUZVPYII-UHFFFAOYSA-N	288		-1,43	0	0,01
M162T36_2	L(-)-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHXFUZVPYII-ZCFIWBFSA-N	10917	D02176	-1,43	0	0,01
M726T470_1	Palmitoyl sphingomyelin	C39H79N2O6P	RWKUXQNLWDTLSO-GWQJGLRPSA-N	9939941		-1,46	0	0,03
M726T470_1	SM(d18:1/16:0)		RWKUXQNLWDTLSO-GWQJGLRPSA-O	5283590		-1,46	0	0,03
M829T453	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,46	0	0,05
M829T453	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQUJ-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1,46	0	0,05
M829T464	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-2,11	0	0,04
M829T464	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQUJ-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-2,11	0	0,04
M258T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLYNQ-R-QMMMGPOBSA-N	71920		-2,2	0	0
M258T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLYNQ-R-QMMMGPOBSA-N	71920	C00670	-2,2	0	0
M258T35	5-Methylcytidine		ZAYHVCMTBTRABG-JXOAFINSA-N	92918		-2,2	0	0
M74T242	Methylguanidine		CHJGSNFBQVOTG-UHFFFAOYSA-N	10111	C02294	-3,19	0,01	0,08

Tabelle A 40: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,85	0	0
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,85	0	0
M261T317	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLBSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,54	0	0
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					1,51	0,02	0,1
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					1,46	0	0,05
M279T317_1	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLBSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,35	0	0,02
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					1,35	0,01	0,08
M660T402	PE(16:1_14:1)					1,28	0	0,03
M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		1,26	0	0,01
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,26	0	0,01
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		1,11	0	0,01
M893T567	TG(18:3_18:2_18:3)					1,07	0,02	0,13
M829T464	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,02	0	0,01
M829T464	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQUJ-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1,02	0	0,01
M888T459	PI(18:0_20:4)		KRTOMQDUKGRFDJ-ZAHDIIMDSA-N	42607491		-1,02	0,01	0,06
M888T459	PI(18:0_20:4)		CBYJKEKBMWPMN-DSTQNTBHSA-N	52928051		-1,02	0,01	0,06
M524T306	LysoPC(18:0)		IHNKQIMGVNPMTC-RUZDIDTESA-N	497299		-1,08	0,02	0,1
M857T465	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,1	0	0,03

M829T453	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))	FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876	-1,23	0	0,05
M829T453	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))	IESVDEZGAHUQUJ-ZLBXKVHBSA-N	6441886	-1,23	0	0,05
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))	FVXDQWZBHIXIEJ-LNDKUQBDNA-N	5288075	-3,43	0,04	0,17
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))	IIZPXVDJLKNQIY-JXPKJXOSSA-N	10747814	-3,43	0,04	0,17
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))	PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824	-3,43	0,04	0,17
M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))	FORFDCPQKJHEBF-VPUSDGANSA-N	6441487	-3,65	0,04	0,19
M732T305	stearoyl sphingomyelin	LKQLRGMMMAHREN-YJXYUILSA-N	6453725	-3,86	0,04	0,18

Tabelle A 41: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₁₀; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M261T317	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLVBSSQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	2,16	0	0,01
M169T523	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	2	0	0,03
M169T523	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2	0	0,03
M169T523	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2	0	0,03
M279T317_1	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLVBSSQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,81	0	0
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGRKZSA-N	700653		1,7	0	0,04
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,36	0	0,02
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,36	0	0,02
M287T497	N1_N12-Diacylspermine		NPDUDWGJMBVEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	1,36	0	0,03
M268T122_2	Adenosine		OIRDTQVFTABQQQ-KQYNXXCUSA-N	60961	C00212	1,35	0	0,04
M660T402	PE(16:1_14:1)					1,26	0,03	0,16
M214T62_3	1-Tetradecylamine	C14H31N	PLZVEHJLHYMBBY-UHFFFAOYSA-N	16217		1,14	0,01	0,1
M166T342_4	L-Phenylalanine		COLNVLDPVKWLRT-QMMMGPOBSA-N	6140	C00079	1,09	0	0,05
M166T342_4	Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJN-SREVVYHEPSA-N	5372954		1,09	0	0,05
M166T342_4	trans-Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJN-VOTSOKGWSA-N	444539	C00423	1,09	0	0,05
M805T468	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))		FVXDQWZBHIXIEJ-LNDKUQBDNA-N	5288075		-1,02	0,02	0,13
M805T468	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		IIZPXVDJLKNQIY-JXPKJXOSSA-N	10747814		-1,02	0,02	0,13
M805T468	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,02	0,02	0,13
M892T488	PI(18:0_20:2)		OXIINVSPCCGOJ-GWHVKEKRSAN	52927990		-1,04	0,01	0,09
M892T488	PI(18:0_20:2)		RZFIFIGUWXYNB-GWHVKEKRSAN	52928387		-1,04	0,01	0,09
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))		FVXDQWZBHIXIEJ-LNDKUQBDNA-N	5288075		-1,22	0,01	0,06
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		IIZPXVDJLKNQIY-JXPKJXOSSA-N	10747814		-1,22	0,01	0,06
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,22	0,01	0,06
M510T307	LysoPC(17:0)		SRRQPVVYXBTRQK-XMMPXPASA-N	24779463		-1,26	0,01	0,08
M162T439	Aminoadipic acid		OYIFNHXCNCRBQI-UHFFFAOYSA-N	469	C00956	-1,33	0,01	0,06
M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))		FORFDCPQKJHEBF-VPUSDGANSA-N	6441487		-1,36	0	0,03
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHZIUFPNSHSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-1,51	0	0,01
M202T439	Glucosamine		MSWZFWKMSRAUBD-IVMDWMLBSA-N	439213	C00329	-1,6	0,01	0,09
M829T453	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,97	0,02	0,11
M829T453	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQUJ-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1,97	0,02	0,11
M302T157	Sphinganine		OTKJDMGTUTTYMP-ZWKOTPCHSA-N	91486	C00836	-2,07	0,01	0,09

Tabelle A 42: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₂₅; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	1,88	0	0

Tabelle A 43: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₂₅; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M945T621	TG(18:1_18:1_21:1)					2,69	0,04	0,17
M973T630	TG(25:1_17:1_17:1)					2,53	0,05	0,19
M955T611	TG(18:1_18:1_22:3)		BLEGOUVQUQKQFV-FMPBEHSZSA-N	9545017		2,39	0,05	0,18
M845T578	TG(16:1_16:1_18:2)		PVMBAGXWHHZKFP-JMPJWMFJSA-N	25240359		2,38	0,04	0,17
M819T576_2	TG(16:1_16:1_16:1)		SKGWNZXCOSYJQL-BUTYCLJRSA-N	9543989		2,36	0,03	0,14
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					2,34	0,03	0,14
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					2,3	0,02	0,13
M891T612_3	TG(19:1_16:0_18:1)					2,3	0,04	0,17
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GACNZDCOYMMJND-XEOLAKICSA-N	56936777		2,28	0,03	0,14
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		UUODJDDTCVAHOG-NCKOSLRNSA-N	56939517		2,28	0,03	0,14
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GLKWVCJQVQMKME-SQBPNMLSSA-N	9544157		2,28	0,03	0,14

M833T582	TG(15:0_16:1_18:2)		CQSCXZMDDSQLAG-WWEIGDESA-N	56938822		2,26	0,03	0,16
M807T581	TG(15:0_16:1_16:1)		QCXWVNLUJPSHQY-ZLGNLHBLSA-N	56936695		2,2	0,03	0,15
M893T567	TG(18:3_18:2_18:3)					2,2	0,04	0,17
M873T589	TG(16:1_18:1_18:2)		WHSWXEYWNPTUPW-HNJVDVRNSA-N	25240364		2,19	0,03	0,14
M793T575_2	TG(16:1_12:0_18:1)					2,18	0,03	0,14
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					2,15	0,02	0,13
M927T602	TG(18:1_18:1_20:3)		JPZGZSPDZHKRRK-GAJACIUSA-N	9544571		2,15	0,04	0,18
M893T621	TG(16:0_18:1_19:0)		PACSSCZTAHFMSI-OEZZFSSDSA-N	9544136		2,13	0,05	0,18
M931T617_3	TG(20:1_18:1_18:1)					2,1	0,05	0,18
M767T575_3	TG(16:0_14:0_14:1)					2,06	0,02	0,12
M863T603_1	TG(16:1_17:0_18:1)		IYMPIAZCTWGTJL-SADCDALBSA-N	9544030		2,01	0,03	0,15
M861T593	TG(17:1_17:1_17:1)		ISSGPXMQOMAFMJ-DMGKHJLRSA-N	9544023		1,99	0,03	0,15
M861T593	TG(16:0_17:1_18:2)		OOBFBGMNWGVDHN-WSPMKULJSA-N	9544042		1,99	0,03	0,15
M889T603	TG(19:1_16:1_18:1)					1,97	0,04	0,17
M767T575_2	TG(18:1_12:0_14:0)					1,95	0,03	0,14
M791T563	TG(10:0_18:1_18:2)					1,93	0,03	0,15
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)		ZWZOQPNBFJCOLV-DWWGTDSETSA-N	56939584		1,9	0,04	0,17
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)		UQVNCTOQWNCEKB-TZYGYGRMSA-N	9544058		1,9	0,04	0,17
M835T592	TG(18:1_13:0_18:1)					1,89	0,03	0,16
M905T617_3	TG(18:0_18:1_18:1)		RYNHWWNZNIGDAQ-BMTCQUSZSA-N	16058372		1,89	0,05	0,18
M879T617_2	TG(14:0_14:0_24:1)					1,85	0,04	0,16
M821T587_4	TG(16:0_16:1_16:1)		RUOVJPPUXXFZPC-YZEIBMOISA-N	9543987		1,81	0,02	0,13
M821T587_4	TG(16:1_14:0_18:1)					1,81	0,02	0,13
M858T599	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,8	0,03	0,14
M805T571	TG(16:1_14:1_17:1)					1,8	0,04	0,17
M879T617_3	TG(18:0_16:0_18:1)					1,78	0,03	0,15
M832T598	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,75	0,03	0,15
M901T600_2	TG(18:1_18:1_18:2)		JTMWOTXEVWLITO-YKZMLITLSA-N	25240371		1,73	0,02	0,13
M929T610	TG(18:1_18:1_20:2)		SQBMPFCSSGSZFV-NJMQHVKGSA-N	9544507		1,71	0,03	0,13
M929T610	TG(19:1_18:2_19:1)					1,71	0,03	0,13
M887T595	TG(18:1_17:1_18:2)					1,69	0,04	0,17
M837T602	TG(16:0_16:0_17:1)		VYYGQDOPVYUUKW-UKFBYESTSA-N	9543991		1,65	0,03	0,15
M949T590	TG(18:1_18:1_22:6)		QFVBKJOYLFHVKV-DZPOHDDMSA-N	9545350		1,65	0,05	0,18
M875T598_2	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,63	0,03	0,14
M805T580	TG(15:0_14:0_18:3)					1,55	0,04	0,16
M795T587	Thyroxine		XUIIKGFUCVMT-LBPRGKRZSA-N	5819	C01829	1,5	0,03	0,14
M849T598_3	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,45	0,03	0,15
M777T569	TG(14:0_13:0_18:3)					1,45	0,03	0,16
M779T569_2	TG(16:1_13:0_16:1)					1,42	0,05	0,18
M860T608	TG(16:0_18:1_18:1)		JFISYPWOVQNHL-S-VJYDLUETSA-N	6442384		1,29	0,04	0,18
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,27	0	0,01
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,27	0	0,01
M877T608_4	TG(16:0_18:1_18:1)		JFISYPWOVQNHL-S-VJYDLUETSA-N	6442384		1,22	0,04	0,16
M407T457	S-Adenosylhomocysteine		ZJUKTBDSGOFHSH-WFMPWKQPSA-N	439155	C00021	1,2	0,01	0,07
M660T402	PE(16:1_14:1)					1,17	0	0,02
M823T597_5	TG(16:0_14:0_18:1)					1,16	0,02	0,13
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)		UFHNZOACKFBKOM-YXKNDSBASA-N	25240357		1,14	0,01	0,08
M888T459	PI(18:0_20:4)		KRTOMQDUKGRFDJ-ZAHDIIMDSA-N	42607491		-1,02	0	0,02
M888T459	PI(18:0_20:4)		CBYJKEKBKMWPMN-DSTQNTBHSA-N	52928051		-1,02	0	0,02
M156T34	Indoxyl		PCKPVGOLPKLUHR-UHFFFAOYSA-N	50591	C05658	-1,02	0,01	0,09
M204T36	L-Acetylcarnitine		RDHQFQIQNGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-1,03	0,02	0,1
M156T40	L-Histidine		HNDVDQJGIGZPNO-YFKPBYRVSA-N	6274	C00135	-1,04	0	0,02
M156T40	Urocanic acid		LOIFYMIARKYCTBW-OWOJBETDSA-N	736715	C00785	-1,04	0	0,02
M833T496_1	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,07	0,03	0,14
M162T36_1	Aminoadipic acid		OYIFNHCXNCRBQI-UHFFFAOYSA-N	469	C00956	-1,08	0,01	0,07
M162T36_1	N-Acetylthreonine		PEDXUVCGOLSNLQ-WUJLRWPWSA-N	152204		-1,08	0,01	0,07
M162T36_2	D-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHXFUZVPYII-LURJTMIESA-N	2724480	C15025	-1,09	0,03	0,14
M162T36_2	DL-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHXFUZVPYII-UHFFFAOYSA-N	288		-1,09	0,03	0,14
M162T36_2	L(-)-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHXFUZVPYII-ZCFIWBFS-A-N	10917	D02176	-1,09	0,03	0,14
M242T37_1	Pantothenic acid		GHOKWGTUJZEAQD-ZETCQYMHSA-N	6613	C00864	-1,11	0,03	0,14
M857T492	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,18	0	0,01
M220T37	Pantothenic acid		GHOKWGTUJZEAQD-ZETCQYMHSA-N	6613	C00864	-1,28	0,01	0,07

M726T470_1	Palmitoyl sphingomyelin	C39H79N2O6P	RWKUXQNLWDTSLQ-GWQJGLRPSA-N	9939941		-1,34	0	0,01
M726T470_1	SM(d18:1/16:0)		RWKUXQNLWDTSLQ-GWQJGLRPSA-O	5283590		-1,34	0	0,01
M258T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPOBSA-N	71920		-1,44	0	0,02
M258T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPOBSA-N	71920	C00670	-1,44	0	0,02
M258T35	5-Methylcytidine		ZAYHVCMTBRABG-JXOAFFINSA-N	92918		-1,44	0	0,02
M829T464	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,5	0	0,02
M829T464	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQJU-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1,5	0	0,02
M302T48_3	Stearic acid		QIQXTHQIDYTFRH-UHFFFAOYSA-N	5281	C01530	-1,5	0,02	0,1
M829T453	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,66	0	0,02
M829T453	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQJU-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1,66	0	0,02
M857T465	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,69	0	0,04
M74T242	Methylguanidine		CHJGSNFBQVOTG-UHFFFAOYSA-N	10111	C02294	-2,88	0,01	0,09

Tabelle A 44: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₂₅; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		2,51	0	0,01
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		2,51	0	0,01
M660T402	PE(16:1_14:1)					2,14	0	0,01
M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		1,99	0	0,03
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,99	0	0,03
M261T317	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLVBSSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,54	0	0,01
M279T317_1	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLVBSSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,39	0	0,01
M489T571	Cytidine 5'-diphosphocholine	C14H26N4O11P2	RZZPDZXPRHQCG-OJAKKHQRSA-N	13804	D00057	1,33	0	0
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)		UFHNZOACKFBCOM-YXKNDSBASA-N	25240357		1,27	0,01	0,08
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		1,13	0	0,02
M806T597	TG(16:0_14:0_18:1)					1,13	0,02	0,12
M306T39_2	2-Hydroxycestradiol		DILDHNKDVLHLEQB-XSSYPUMDSA-N	247304	C05301	1	0	0,03
M306T39_2	Estriol		PROQIPRRNZUXQM-ZXXIGWHRSA-N	5756	C05141	1	0	0,03
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHZIUFPNSHSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-1,05	0	0,02
M311T28	NP-019547	C17H26O5				-1,1	0,03	0,15
M156T34	Indoxyl		PCKPVGOLPKLUHR-UHFFFAOYSA-N	50591	C05658	-1,14	0	0,02
M601T175	LysoPI(18:0/0:0)		MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-1,19	0,03	0,13
M829T464	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,3	0,03	0,14
M829T464	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQJU-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1,3	0,03	0,14
M209T368	Pilocarpine	C11H16N2O2	QCHFTSOMWOSFHM-WPRPVWTQSA-N	5910	C07474	-1,32	0,02	0,12
M216T35_1	2-Methylhippuric acid		YOEBAVRJHRCRE-UHFFFAOYSA-N	91637		-1,49	0	0,01
M203T408	D-Fructose		RFSUNEUAIZKAJO-ARQDHWQXSA-N	92092	C02336	-1,7	0,05	0,2
M203T408	D-Glucose		WQZGKKKJUFFOK-GASJEMIHNSA-N	5793	C00031	-1,7	0,05	0,2
M203T408	D-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-PHYPRBDBSA-N	439357	C00984	-1,7	0,05	0,2
M203T408	D-Mannose		WQZGKKKJUFFOK-QTVWNMPRSA-N	18950	C00159	-1,7	0,05	0,2
M203T408	L-Galactose		WQZGKKKJUFFOK-SVZMEIOVSA-N	439357		-1,7	0,05	0,2
M623T175	LysoPI(18:0/0:0)		MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-1,85	0,03	0,15
M258T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPOBSA-N	71920		-2,04	0	0
M258T35	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPOBSA-N	71920	C00670	-2,04	0	0
M258T35	5-Methylcytidine		ZAYHVCMTBRABG-JXOAFFINSA-N	92918		-2,04	0	0

Tabelle A 45: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit Ethoprophos (BMD₂₅; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M660T402	PE(16:1_14:1)					2,36	0,01	0,06
M261T317	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLVBSSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	2,21	0	0,01
M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		2,14	0	0,05
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		2,14	0	0,05
M169T523	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	2,14	0,04	0,17
M169T523	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2,14	0,04	0,17
M169T523	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2,14	0,04	0,17
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		2,05	0	0,03
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		2,05	0	0,03
M279T317_1	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSLVBSSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,98	0	0
M306T39_2	2-Hydroxyestradiol		DILDHNKDVLHLEQB-XSSYPUMDSA-N	247304	C05301	1,88	0	0,03
M306T39_2	Estriol		PROQIPRRNZUXQM-ZXXIGWHRSA-N	5756	C05141	1,88	0	0,03

M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		1,82	0	0,02
M166T342_4	L-Phenylalanine		COLNVL DHVKWLRT-QMMMGPBSA-N	6140	C00079	1,55	0,02	0,11
M166T342_4	Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-SREVYHEPSA-N	5372954		1,55	0,02	0,11
M166T342_4	trans-Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-VOTSOKGWSA-N	444539	C00423	1,55	0,02	0,11
M287T497	N1_N12-Diacylspermine		NPDUTDUGJMBVEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	1,44	0,02	0,12
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					1,29	0	0,01
M210T497	N8-Acetylspermidine	C9H21N3O	FONIWJDLJEJTL-UHFFFAOYSA-N	123689	C01029	1,26	0	0,04
M210T497	N1-Acetylspermidine		MQTAVJHICJWXBR-UHFFFAOYSA-N	496	C00612	1,26	0	0,04
M879T617_3	TG(18:0_16:0_18:1)					1,22	0	0,05
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					1,21	0	0,02
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					1,14	0	0,02
M130T523_2	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,14	0,01	0,07
M130T523_2	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,14	0,01	0,07
M905T617_3	TG(18:0_18:1_18:1)		RYNHWWNZNIGDAQ-BMTCQUSZSA-N	16058372		1,12	0,04	0,18
M732T408	PS(16:1_16:1)					1,07	0	0,01
M268T122_2	Adenosine		OIRDTQYFTABQOQ-KQYNXXCUSA-N	60961	C00212	1,03	0,04	0,17
M636T428	PE(14:0_14:0)		NEZDNQCXEZDCBI-WJOKGBTCSA-N	9852308		1,02	0,02	0,13
M310T460	N-Acetylneuraminic acid		SQVRNKHJWKZAKO-PFQGNLYSA-N	445063	C19910	-1,01	0	0,02
M346T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	-1,16	0,02	0,12
M522T298	LysoPC(18:1(9Z))		JXGLGTFMAQOJBH-HEDKFQSOSA-N	24779456		-1,19	0	0,02
M522T298	LysoPC(18:1(9Z))		YAMUFBLWGFICM-PTGWMXDISA-N	16081932		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		YAMUFBLWGFICM-SEYXRHQNSA-N	6449974		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		YAMUFBLWGFICM-ZOGNMOHXSAN	24779466		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		YAMUFBLWGFICM-PTGWMXDISA-N	16081932		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		SULIDBRAXVDKBU-PTGWMXDISA-N	24779494		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		SULIDBRAXVDKBU-ZOGNMOHXSAN	24779493		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		ADOCFGYWKPSJCY-UPTOSOBMSA-N	24779465		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		LXHJYOQXXHUOHA-UPTOSOBMSA-N	24779492		-1,19	0	0,02
M522T298	LPC(18:1)		PZRFAVHNWPPAC-VBKSFVIXSA-N	53480465	C04230	-1,19	0	0,02
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))		FVXDQWZBHIXIEJ-LNDKUQBDSA-N	5288075		-1,24	0,01	0,08
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		IIZPYDILKNOIY-JXPJXOSSA-N	10747814		-1,24	0,01	0,08
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,24	0,01	0,08
M697T438	Hex1Cer(d14:2_20:1)					-1,25	0	0,02
M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))		FORFDCPQKJHEBF-VPUSDGANSAN	6441487		-1,31	0	0,03
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHIZIUPNSHSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-1,35	0	0,04
M162T439	Aminoadipic acid		OYIFNHXCNCRBQI-UHFFFAOYSA-N	469	C00956	-1,42	0,01	0,06
M202T439	Glucosamine		MSWFZFKMSRAUBD-IVMDWMLBSA-N	439213	C00329	-1,43	0,02	0,1
M176T410	N-Acetyl-L-aspartic acid		OTCCIMWXFLJLIA-BYPYZUCNSA-N	65065	C01042	-1,57	0,02	0,13

Tabelle A 46: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	2,18	0	0
PLIN2	Perilipin-2	1,87	0	0
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	1,56	0	0
AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	1,26	0	0
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,21	0	0
S100P	Protein S100-P	1,01	0	0

Tabelle A 47: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0044597	daunorubicin metabolic process	ENRICHED	1.122.333	1.3x10-09	2.5x10-08
GO:0044598	doxorubicin metabolic process	ENRICHED	1.010.100	1.8x10-09	3.6x10-08
GO:0071395	cellular response to jasmonic acid stimulus	ENRICHED	1.683.500	4.7x10-07	9.2x10-06
GO:0042448	progesterone metabolic process	ENRICHED	673.400	3.5x10-06	6.8x10-05
GO:0006693	prostaglandin metabolic process	ENRICHED	320.667	1.6x10-05	3.2x10-04
GO:0007586	digestion	ENRICHED	249.407	2.7x10-05	5.3x10-04
GO:0001523	retinoid metabolic process	ENRICHED	240.500	2.9x10-05	5.7x10-04
GO:0008202	steroid metabolic process	ENRICHED	143.277	8.3x10-05	0.002

GO:0030855	epithelial cell differentiation	ENRICHED	75.663	3.0x10-04	0.006
------------	---------------------------------	----------	--------	-----------	-------

REACTOME					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-193775:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 24-hydroxycholesterol	ENRICHED	481.000	7.0x10-06	6.9x10-05
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	448.933	8.1x10-06	8.0x10-05
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	292.783	1.9x10-05	1.9x10-04
R-HSA-192105:1	Synthesis of bile acids and bile salts	ENRICHED	204.061	4.1x10-05	4.0x10-04
R-HSA-194068:2	Bile acid and bile salt metabolism	ENRICHED	160.333	6.6x10-05	6.5x10-04
R-HSA-975634:3	Retinoid metabolism and transport	ENRICHED	156.605	6.9x10-05	6.8x10-04
R-HSA-680667:2	Metabolism of fat-soluble vitamins	ENRICHED	129.500	1.0x10-04	9.9x10-04
R-HSA-2187338:1	Visual phototransduction	ENRICHED	70.884	3.4x10-04	0.003
R-HSA-196854:1	Metabolism of vitamins and cofactors	ENRICHED	39.846	0.001	0.010
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	ENRICHED	12.835	0.001	0.011
R-HSA-1430728:0	Metabolism	ENRICHED	6.410	0.001	0.015

Tabelle A 48: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	2,24	0	0
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	2,04	0	0
PLIN2	Perilipin-2	1,84	0	0
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,69	0	0
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	1,63	0	0
AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	1,5	0	0
SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14 Transporter	1,47	0	0
SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11)	1,45	0	0
SERPINA3	Alpha-1-antichymotrypsin	1,41	0	0
GDF15	Growth/differentiation factor 15	1,38	0	0
SI00P	Protein S100-P	1,22	0	0
SPP1	Osteopontin	1,22	0	0
TRIB3	Tribbles homolog 3	1,22	0	0
GCLM	Gamma-glutamylcysteine synthetase regulatory subunit	1,15	0	0
ODC1	Ornithine decarboxylase	1,1	0	0
JAG1	Protein jagged-1	1,09	0	0,01
SAT1	Diamine acetyltransferase 1	1,03	0	0
SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	1,02	0	0
JUP	Junction plakoglobin	-1,04	0	0
MTTP	Microsomal triglyceride transfer protein large subunit	-1,05	0	0
ABHD14A	Alpha/beta hydrolase domain-containing protein 14A	-1,12	0	0,01
LGALS2	Galectin-2	-1,22	0	0
CCDC152	Coiled-coil domain-containing protein 152	-1,26	0	0
TXNIP	Thioredoxin-interacting protein	-1,3	0	0
PTPRN2	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2	-1,33	0	0
DCDC2	Doublecortin domain-containing protein 2	-1,66	0	0

Tabelle A 49: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀; 48h).

GO: Biological Process					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0044597	daunorubicin metabolic process	ENRICHED	259.000	1.6x10-07	2.1x10-05
GO:0044598	doxorubicin metabolic process	ENRICHED	233.100	2.3x10-07	3.0x10-05
GO:0071395	cellular response to jasmonic acid stimulus	ENRICHED	388.500	1.0x10-05	0.001
GO:0042127	regulation of cell population proliferation	ENRICHED	22.200	2.9x10-05	0.004
GO:0042448	progesterone metabolic process	ENRICHED	155.400	7.4x10-05	0.010
GO:0006693	prostaglandin metabolic process	ENRICHED	74.000	3.4x10-04	0.044

REACTOME					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-193775:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 24-hydroxycholesterol	ENRICHED	111.000	1.5x10-04	0.008
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	103.600	1.7x10-04	0.009
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	67.565	4.1x10-04	0.021

R-HSA-5218920:3	VEGFR2 mediated vascular permeability	ENRICHED	59.769	5.2x10-04	0.027
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	3.328	6.9x10-04	0.035
R-HSA-352230:1	Amino acid transport across the plasma membrane	ENRICHED	51.800	7.0x10-04	0.036
R-HSA-192105:1	Synthesis of bile acids and bile salts	ENRICHED	47.091	8.5x10-04	0.043

Tabelle A 50: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀: 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M819T576_2	TG(16:1_16:1_16:1)		SKGWNZXOCSYJQL-BUTYCLJRSA-N	9543989		2,4	0,04	0,16
M845T578	TG(16:1_16:1_18:2)		PVMBAGXWHHZKFP-JMPJWMFJSA-N	25240359		2,35	0,03	0,14
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GACNZDCOYMMJND-XEOIAKICSA-N	56936777		2,34	0,03	0,14
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		UUODJDDTCVAHOG-NCKOSLRNSA-N	56939517		2,34	0,03	0,14
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GLKWVCJQVMKME-SQBPMLSSA-N	9544157		2,34	0,03	0,14
M833T582	TG(15:0_16:1_18:2)		CQSXCZMDDSQLAG-WWEIEGDESA-N	56938822		2,31	0,05	0,18
M793T575_2	TG(16:1_12:0_18:1)					2,23	0,03	0,15
M927T602	TG(18:1_18:1_20:3)		JPZGZSPDZHKRR-GAJACJUSA-N	9544571		2,2	0,04	0,18
M807T581	TG(15:0_16:1_16:1)		QCXWVNJUPSHQY-ZLGNLHBLSA-N	56936695		2,2	0,05	0,19
M873T589	TG(16:1_18:1_18:2)		WHSWEYWNPTUPW-HNJDVRDNSA-N	25240364		2,16	0,04	0,17
M889T603	TG(19:1_16:1_18:1)					2,02	0,04	0,17
M861T593	TG(17:1_17:1_17:1)		ISSGPXMQOMAFMJ-DMGKHJLRSA-N	9544023		2	0,04	0,17
M861T593	TG(16:0_17:1_18:2)		OOBFBGMNWGVDHN-WSPMKULJSA-N	9544042		2	0,04	0,17
M779T569_2	TG(16:1_13:0_16:1)					1,99	0,03	0,15
M863T603_1	TG(16:1_17:0_18:1)		IYMPJAZCTWGTJL-SADCDALBSA-N	9544030		1,94	0,05	0,18
M767T575_2	TG(18:1_12:0_14:0)					1,89	0,03	0,15
M887T595	TG(18:1_17:1_18:2)					1,88	0,03	0,16
M858T599	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,85	0,04	0,16
M805T580	TG(15:0_14:0_18:3)					1,84	0,04	0,16
M767T575_3	TG(16:0_14:0_14:1)					1,82	0,04	0,18
M901T600_2	TG(18:1_18:1_18:2)		JTMWOTXEVLWLTTO-YKZMILTLSA-N	25240371		1,78	0,04	0,16
M835T592	TG(18:1_13:0_18:1)					1,78	0,05	0,19
M832T598	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,75	0,02	0,1
M821T587_4	TG(16:0_16:1_16:1)		RUOVJPPXXFZPC-YZEIBMOJSA-N	9543987		1,75	0,03	0,14
M821T587_4	TG(16:1_14:0_18:1)					1,75	0,03	0,14
M879T617_2	TG(14:0_14:0_24:1)					1,68	0,04	0,17
M875T598_2	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,62	0,03	0,14
M777T569	TG(14:0_13:0_18:3)					1,61	0,05	0,18
M879T617_3	TG(18:0_16:0_18:1)					1,6	0,05	0,19
M837T602	TG(16:0_16:0_17:1)		VYYGQDOPVVYUKW-UKFBYESTSA-N	9543991		1,48	0,04	0,17
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		1,45	0,03	0,15
M849T598_3	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,44	0,02	0,12
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)		UFHNZOACKFBCOM-YXKNDSBASA-N	25240357		1,4	0,01	0,09
M89T505_2	Putrescine		KIDHWZJUCRJVML-UHFFFAOYSA-N	1045	C00134	1,37	0	0,05
M860T608	TG(16:0_18:1_18:1)		JFISYPWOVQNHL-S-VJYDLUETSA-N	6442384		1,35	0,03	0,14
M795T587	Thyroxine		XUIIKFGFUCVMT-LBPRGKRZSA-N	5819	C01829	1,32	0,03	0,14
M823T597_5	TG(16:0_14:0_18:1)					1,29	0,01	0,06
M877T608_4	TG(16:0_18:1_18:1)		JFISYPWOVQNHL-S-VJYDLUETSA-N	6442384		1,2	0,03	0,14
M851T607_4	TG(16:0_16:0_18:1)		ZKEWGTVAIGNBK-WTHOFYOTSA-N	5283474		1,06	0,01	0,06
M851T607_4	TG(16:0_16:0_18:1)		YHMDGPZOSGBQRH-YYSDVFPESA-N	25240460		1,06	0,01	0,06
M302T48_3	Stearic acid		QIQXTHQIDYTFRH-UHFFFAOYSA-N	5281	C01530	-1,09	0,03	0,15
M857T465	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1,19	0,01	0,06
M346T482	L-Glutathione (reduced)	C10H17N3O6S	RWSXRVCMGQZWBV-WDSKDSINSA-N	124886	C00051	-1,22	0,01	0,09
M242T37_1	Pantothenic acid		GHOKWGTUZEAOQ-ZETCQYMHSA-N	6613	C00864	-1,34	0,04	0,16
M162T36_1	Aminoadipic acid		OYIFNHICXNCRBQI-UHFFFAOYSA-N	469	C00956	-1,38	0,04	0,18
M162T36_1	N-Acetylthreonine		PEDXUVCGOLSNLQ-WUJLRWPWSA-N	152204		-1,38	0,04	0,18

Tabelle A 51: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀: 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M899T594	TG(18:1_18:2_18:2)		VVEBTVMJPTZDHO-YQFZQLSNSA-N	25240373		2,88	0,04	0,17
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					2,58	0,04	0,17
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					2,54	0,04	0,18
M819T576_2	TG(16:1_16:1_16:1)		SKGWNZXOCSYJQL-BUTYCLJRSA-N	9543989		2,53	0,04	0,17

M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)	GACNZDCOYMMJND-XEOIAKICSA-N	56936777		2,52	0,05	0,18
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)	UUODIDDTCAVHOG-NCKOSLRNSA-N	56939517		2,52	0,05	0,18
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)	GLKWVCJQVQMKME-SQBPNMLSSA-N	9544157		2,52	0,05	0,18
M247T73	N-acetyltryptophan	DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		2,4	0	0
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)	ZWZOQPNBFJCOLV-DWWGTDETSA-N	56939584		2,34	0,03	0,14
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)	UQVNCOTQWNCEKB-TZYGYGMRSA-N	9544058		2,34	0,03	0,14
M793T575_2	TG(16:1_12:0_18:1)				2,23	0,04	0,17
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)				2,2	0,04	0,17
M835T592	TG(18:1_13:0_18:1)				2,05	0,04	0,18
M821T587_4	TG(16:0_16:1_16:1)	RUOVJPPUXXFZPC-YZEIBMOJSA-N	9543987		1,86	0,04	0,18
M821T587_4	TG(16:1_14:0_18:1)				1,86	0,04	0,18
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)	UFHNZOACKFBKOM-YXKND SBASA-N	25240357		1,83	0,02	0,13
M767T575_2	TG(18:1_12:0_14:0)				1,81	0,04	0,17
M634T397	PE(14:0_14:1)	FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		1,28	0	0,02
M634T397	PE(14:0_14:1)	KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,28	0	0,02
M660T402	PE(16:1_14:1)				1,13	0,01	0,06
M643T497	Cer(18:0_21:0				1,1	0,04	0,17
M800T587	Thyroxine	XUIIKFGJUCVMT-LBPRGKRZSA-N	5819	C01829	1,06	0,01	0,1
M823T597_5	TG(16:0_14:0_18:1)				1,01	0,03	0,14
M189T34_1	L-Targinine	NTNWOCRCBQPEKQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	-1,05	0	0
M189T34_1	Homo-L-arginine	QUOGESRFEPZDMMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	-1,05	0	0
M776T450	PG(18:1_18:1)				-1,05	0	0,02
M929T451_1	PI(18:0_22:6)	DJVOKHFQPGWUPK-SWXQTFNJSA-N	52927465		-1,05	0	0,03
M929T451_1	PI(18:0_22:6)	QSUYYEJLNWCMIO-JOWFDBHXSA-N	52928249		-1,05	0	0,03
M112T235	Cytosine	OPTASPLRGRNAP-UHFFFAOYSA-N	597	C00380	-1,13	0	0
M888T459	PI(18:0_20:4)	KRTOMQDQKGRFDJ-ZAHDIIMDSA-N	42607491		-1,21	0	0,05
M888T459	PI(18:0_20:4)	CBYJKEKBMWPMN-DSTQNTBHSA-N	52928051		-1,21	0	0,05
M793T449	PG(18:1_18:1)				-1,3	0	0
M912T451	PI(18:0_22:6)	DJVOKHFQPGWUPK-SWXQTFNJSA-N	52927465		-1,37	0	0,01
M912T451	PI(18:0_22:6)	QSUYYEJLNWCMIO-JOWFDBHXSA-N	52928249		-1,37	0	0,01
M228T236	Deoxycytidine	CKTSBUTUHBMZGZ-SHYZUOFS-A-N	13711	C00881	-1,64	0	0,03
M601T175	LysoPI(18:0/0:0)	MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-2,07	0,01	0,1
M623T175	LysoPI(18:0/0:0)	MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-2,29	0,02	0,12

Tabelle A 52: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₁₀; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		3,72	0	0
M166T342_4	L-Phenylalanine		COLNVLHDHVKWLRT-QMMMGGPOBSA-N	6140	C00079	3,3	0	0,03
M166T342_4	Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-SREVYHEPSA-N	5372954		3,3	0	0,03
M166T342_4	trans-Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-VOTSOKGWSA-N	444539	C00423	3,3	0	0,03
M214T62_3	1-Tetradecylamine	C14H31N	PLZVEJLHYMBBY-UHFFFAOYSA-N	16217		2,96	0	0,01
M169T523	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	2,72	0,01	0,06
M169T523	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2,72	0,01	0,06
M169T523	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2,72	0,01	0,06
M175T513_3	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,27	0	0,02
M175T513_3	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	2,27	0	0,02
M175T513_3	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322		2,27	0	0,02
M175T513_3	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,27	0	0,02
M150T384_2	Oxalacetic acid		KHPXUQMNIQBQEV-UHFFFAOYSA-N	970	C00036	1,87	0,01	0,09
M188T37	Indoleacrylic acid		SXOUMVOMIGLHO-AATRIKPKSA-N	15030923		1,7	0	0,02
M175T523_2	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322		1,7	0,02	0,11
M175T523_2	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	1,7	0,02	0,11
M197T443_1	N-Acetylornithine		JRLGPAXAGHMNOL-LURJTMIESA-N	439232	C00437	1,69	0	0,01
M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		1,67	0,01	0,06
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,67	0,01	0,06
M205T37	L-Tryptophan		QIVBCDIIAPQS-VIFVBQESA-N	6305	C00078	1,66	0	0,02
M106T384	Butyric acid		FERIUCNNQJTOY-UHFFFAOYSA-N	264		1,64	0	0,02
M106T384	Butyric acid		FERIUCNNQJTOY-UHFFFAOYSA-N	264	C00246	1,64	0	0,02
M130T337	Quinoline	C9H7N	SMWDFEZZVXVKRB-UHFFFAOYSA-N	7047	C06413	1,62	0	0,01
M150T36	L-Methionine		FFEARJCKVFRZRR-BYPYZUCNSA-N	6137	C00073	1,58	0	0,04
M660T402	PE(16:1_14:1)					1,58	0,03	0,14

M130T523_2	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERN5BIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	1,51	0	0,04
M130T523_2	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERN5BIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	1,51	0	0,04
M165T36	Phenylpyruvic acid		BTNMPGBKDVTSJY-UHFFFAOYSA-N	997	C00166	1,4	0	0,02
M210T497	N8-Acetylsermidine	C9H21N3O	FONWJIDLJEJTL-UHFFFAOYSA-N	123689	C01029	1,39	0	0
M210T497	N1-Acetylsermidine		MQTAVJHCJWXBR-UHFFFAOYSA-N	496	C00612	1,39	0	0
M263T363	Prolylphenylalanine		IWIANZLCJVEYEFX-UHFFFAOYSA-N	5226097		1,39	0	0,04
M156T40	L-Histidine		HNDVDQJGIGZPNO-YFKPBYRVSA-N	6274	C00135	1,37	0	0,04
M156T40	Urocanic acid		LOIYMIARKYCTBW-OWOJBTEDSA-N	736715	C00785	1,37	0	0,04
M212T459	Homocitrulline		XIGSAGMEBXLVJJ-YFKPBYRVSA-N	65072		1,34	0	0
M212T459	Homocitrulline		XIGSAGMEBXLVJJ-YFKPBYRVSA-N	65072	C02427	1,34	0	0
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					1,34	0	0,05
M156T538_1	L-Histidine		HNDVDQJGIGZPNO-YFKPBYRVSA-N	6274		1,33	0	0,04
M156T538_1	L-Histidine		HNDVDQJGIGZPNO-YFKPBYRVSA-N	6274	C00135	1,33	0	0,04
M899T594	TG(18:1_18:2_18:2)		VVEBTVMJPTZDHO-YQFZQLNSA-N	25240373		1,31	0,04	0,17
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					1,28	0,01	0,06
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,25	0	0,04
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,25	0	0,04
M190T458	Glycylproline		KZQNQBZMBZJQJO-UHFFFAOYSA-N	79101		1,24	0	0,01
M190T458	Homocitrulline		XIGSAGMEBXLVJJ-YFKPBYRVSA-N	65072	C02427	1,24	0	0,01
M268T122_2	Adenosine		OIRDTQYFTABQOQ-KQYNXXCUSA-N	60961	C00212	1,21	0,01	0,08
M400T154	L-Palmitoylcarnitine		XOMRRQXKHYMOC-OAQYLSRUSA-N	11953816	C02990	1,18	0	0
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					1,17	0	0,03
M182T36	L-Tyrosine		OUYCCASQSFEME-QMMMGPBSA-N	6057	C00082	1,15	0	0
M833T582	TG(15:0_16:1_18:2)		CQSCXZMDDSQLAG-WWIEGDESA-N	56938822		1,1	0,03	0,15
M377T263	Riboflavin		AUNGANRZHBGPY-SCRDCRAPSA-N	493570	C00255	1,02	0	0
M189T543_2	N6,N6,N6-Trimethyl-L-lysine	C9H20N2O2	MXNRLFUSFKVQSK-QMMMGPBSA-N	440120	C03793	1,01	0	0
M868T379	PG(22:6_22:6)					-1	0	0
M829T453	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		-1	0,05	0,18
M829T453	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQU-ZLBXKVHBSA-N	6441886		-1	0,05	0,18
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))		FVXDQWZBHIXIEJ-LNDKUQBD5A-N	5288075		-1,03	0	0,05
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		IIZPXVDJLKNQYJ-JXPJXOSSA-N	10747814		-1,03	0	0,05
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRUFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,03	0	0,05
M385T423	Cholest-4-en-3-one	C27H44O	NYOXRYYXRWDKP-GYKMGHIDSA-N	91477	C00599	-1,16	0	0,03
M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))		FORFDCPQKHBEF-VPUSDGANS5A-N	6441487		-1,16	0	0,04
M892T488	PI(18:0_20:2)		OXJINVSXPCXGOJ-GWHVVKERKSA-N	52927990		-1,24	0,02	0,1
M892T488	PI(18:0_20:2)		RZFIFPIGUWXYNB-GWHVVKERKSA-N	52928387		-1,24	0,02	0,1
M202T439	Glucosamine		MSWFWKMSRAUBD-IVMDWMLBSA-N	439213	C00329	-1,26	0,02	0,11
M162T439	Aminoadipic acid		OYIFNHCXNCRBQI-UHFFFAOYSA-N	469	C00956	-1,44	0	0,05
M169T456_2	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-GSVOUTGSA-N	145815	C00819	-1,68	0	0,02
M169T456_2	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-1,68	0	0,02
M169T456_2	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-1,68	0	0,02
M169T456_2	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961		-1,68	0	0,02
M169T456_2	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-1,68	0	0,02
M152T456_1	D-(+)-Pyroglutamic Acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHXJC-GSVOUTGSA-N	439685	C02237	-1,7	0	0,02
M152T456_1	L-Pyroglutamic acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHXJC-VKHYMYEASA-N	7405	C01879	-1,7	0	0,02
M151T456	Pyroglutamine		NPWMTBZSRRLQNJ-UHFFFAOYSA-N	134508		-1,71	0	0,02
M185T456	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-GSVOUTGSA-N	145815	C00819	-1,84	0	0,01
M185T456	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-1,84	0	0,01
M185T456	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-1,84	0	0,01
M169T456_1	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-GSVOUTGSA-N	145815	C00819	-1,89	0	0,04
M169T456_1	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-1,89	0	0,04
M169T456_1	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-1,89	0	0,04
M169T456_1	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961		-1,89	0	0,04
M169T456_1	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-1,89	0	0,04
M147T456_6	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-GSVOUTGSA-N	145815	C00819	-2,06	0	0
M147T456_6	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-2,06	0	0
M147T456_6	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-2,06	0	0
M147T456_6	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961		-2,06	0	0
M147T456_6	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-2,06	0	0
M130T456_5	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-GSVOUTGSA-N	145815	C00819	-2,14	0	0
M130T456_5	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-2,14	0	0
M130T456_5	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYEASA-N	5961	C00064	-2,14	0	0

M147T471	D-(+)-Pyroglutamic Acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-GSVOUGTGSA-N	439685	C02237	-2,37	0	0,01
M147T471	L-Pyroglutamic acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-VKHYMYHEASA-N	7405	C01879	-2,37	0	0,01
M147T471	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYHEASA-N	5961		-2,37	0	0,01
M147T471	L-Glutamine		ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYHEASA-N	5961	C00064	-2,37	0	0,01
M130T456_6	D-(+)-Pyroglutamic Acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-GSVOUGTGSA-N	439685	C02237	-2,61	0,03	0,14
M130T456_6	L-Pyroglutamic acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-VKHYMYHEASA-N	7405	C01879	-2,61	0,03	0,14
M130T456_6	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	-2,61	0,03	0,14
M130T456_6	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	-2,61	0,03	0,14
M130T456_6	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNMTMRX-VKHYMYHEASA-N	5961	C00064	-2,61	0,03	0,14

Tabelle A 53: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PLIN2	Perilipin-2	1,33	0	0
GDF15	Growth/differentiation factor 15	1,15	0	0
HAMP	Hepcidin	1,12	0	0
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	1,02	0	0,01
HERPUD1	Homocysteine-responsive endoplasmic reticulum-resident ubiquitin-like domain member 1 protein	1,01	0	0
DKK1	Dickkopf-related protein 1	-1,02	0	0

Tabelle A 54: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 6h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:009090	negative regulation of canonical Wnt signaling pathway	ENRICHED	51.015	6.5x10-04	0.034
GO:0007568	aging	ENRICHED	46.123	7.9x10-04	0.042

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-380994:1	ATF4 activates genes	ENRICHED	269.360	2.3x10-05	1.8x10-04
R-HSA-381042:1	PERK regulates gene expression	ENRICHED	240.500	2.9x10-05	2.2x10-04
R-HSA-381119:1	Unfolded Protein Response (UPR)	ENRICHED	79.224	2.7x10-04	0.002

Tabelle A 55: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	3,88	0	0	ITGA2	Integrin alpha-2	1,8	0	0
SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11)	2,98	0	0	GCLC	Gamma-glutamylcysteine synthetase	1,71	0	0
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	2,77	0	0	TRIB3	Tribbles homolog 3	1,65	0	0
SI00P	Protein SI00-P	2,56	0	0	MTHFD2	Bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, mitochondrial	1,64	0	0
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	2,54	0	0	ABHD4	Alpha/beta hydrolase domain-containing protein 4	1,63	0	0
GDF15	Growth/differentiation factor 15	2,39	0	0	PLIN2	Perilipin Perilipin-2	1,63	0	0
CPLX2	Complexin-2 (Complexin II)	2,18	0	0	TGIF1	Homeobox protein TGIF1 (5'-TG-3'-interacting factor 1)	1,63	0	0,01
AKRIC2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	2,03	0	0	ABCC3	ATP-binding cassette sub-family C member 3	1,61	0	0,01
CTH	Cystathionine gamma-lyase	1,97	0	0	IFRD1	Interferon-related developmental regulator 1 Interferon-related developmental regulator 1	1,6	0	0
FST	Follistatin (FS) (Activin-binding protein)	1,92	0	0	CEBPB	CCAAT/enhancer-binding protein beta	1,52	0	0
SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	1,92	0	0	KLF10	Kruppel-like factor 10 (EGR-alpha)	1,51	0	0,01
CCPG1	Cell cycle progression protein 1	1,91	0	0	SLC29A3	Equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3) (Solute carrier family 29 member 3)	1,48	0	0
AKRIC1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	1,89	0	0	ABCC2	ATP-binding cassette sub-family C member 2	1,45	0	0
GCLM	Gamma-glutamylcysteine synthetase regulatory subunit	1,87	0	0	ZNF746	Zinc finger protein 746	1,44	0	0,02
SRXN1	Sulfiredoxin-1	1,81	0	0	TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic	1,39	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
JAG1	Protein jagged-1 Soluble protein Jagged	1,38	0	0	RAB17	Ras-related protein Rab-17	-1,12	0	0,05
UNKL	Putative E3 ubiquitin-protein ligase UNKL	1,36	0	0,01	LGALS2	Galectin-2	-1,14	0	0
STC2	Stanniocalcin-2	1,35	0	0	TK1	Thymidine kinase, cytosolic	-1,15	0	0
GDI1	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	1,35	0	0,02	EHD4	EH domain-containing protein 4	-1,16	0	0,04
ENPP1	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1 glycoprotein	1,34	0	0	SPTLC3	Serine palmitoyltransferase 3	-1,16	0	0,05
ATF4	Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-4	1,32	0	0	FAM83D	Protein FAM83D (Spindle protein CHICA)	-1,18	0	0
DDIT4	DNA damage-inducible transcript 4 protein	1,32	0	0	PAQR8	Membrane progesterone P4 receptor beta	-1,21	0	0
GRK3	G protein-coupled receptor kinase	1,3	0	0,04	CDKN2C	CDKN2C protein	-1,23	0	0,01
HAMP	Hepcidin	1,29	0	0	MT1X	Metallothionein-1X (MT-1X)	-1,24	0	0
SLC3A2	Amino acid transporter heavy chain SLC3A2	1,29	0	0	NR2F2	COUP transcription factor 2	-1,38	0	0,02
SLC6A11	Solute carrier family 6 member 11	1,29	0	0,01	DDB2	DNA damage-binding protein 2	-1,42	0	0
ZBTB38	cDNA: FLJ22332 fis, clone HRC05753 Zinc finger and BTB domain-containing protein 38	1,28	0	0,01	RHOBTB1	Rho-related BTB domain-containing protein 1	-1,5	0	0,02
PLAC8	Placenta-specific gene 8 protein	1,28	0	0,04	HEPACAM	Hepatic and glial cell adhesion molecule	-1,73	0	0
SH2B3	SH2B adapter protein 3	1,28	0	0,04	ODAM	Odontogenic ameloblast-associated protein (Apin)	-1,81	0	0
DNAJB9	DnaJ homolog subfamily B member 9	1,26	0	0,01	DKK1	Dickkopf-related protein 1	-2,1	0	0
SPRY4	Sprouty RTK signaling antagonist 4 Protein sprouty homolog 4 (Spry-4)	1,25	0	0					
PIR	Pirin	1,24	0	0,01					
LMO4	LIM domain transcription factor LMO4	1,23	0	0,01					
ACADVL	Very long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial	1,17	0	0					
TIMP1	Metalloproteinase inhibitor 1	1,16	0	0					
PTGR1	Prostaglandin reductase 1	1,16	0	0,01					
AHR	Aryl hydrocarbon receptor	1,16	0	0,02					
SAT1	Diamine acetyltransferase 1	1,15	0	0					
PIM1	Serine/threonine-protein kinase pim-1	1,15	0	0,03					
SLC7A1	Solute carrier family 7 member 1	1,14	0	0					
MTHFD1L	Monofunctional C1-tetrahydrofolate synthase, mitochondrial	1,11	0	0					
DES1	Desumoylating isopeptidase 1	1,07	0	0					
LTBR	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 3	1,07	0	0					
TNPO1	Transportin-1	1,07	0	0,01					
EIF4EBP1	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1	1,05	0	0					
ACSL5	Long-chain-fatty-acid-CoA ligase 5	1,02	0	0,01					
SPP1	Osteopontin	1,01	0	0					
B4GALT1	Beta-1,4-galactosyltransferase 1	1,01	0	0,04					
RSL24D1	Probable ribosome biogenesis protein RLP24	1,01	0	0,05					
CPB2	Carboxypeptidase B2	-1	0	0,02					
PPIL2	RING-type E3 ubiquitin-protein ligase PPIL2	-1,01	0	0,04					
MAGED1	Melanoma-associated antigen D1	-1,03	0	0					
TENT5A	Terminal nucleotidyltransferase 5A	-1,04	0	0,03					
BUB1	Mitotic checkpoint serine/threonine-protein kinase BUB1	-1,04	0	0,04					
ST3GAL1	CMP-N-acetylneuraminate-beta-galactosamide-alpha-2,3-sialyltransferase 1	-1,07	0	0,04					

Tabelle A 56: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0006534	cysteine metabolic process	ENRICHED	178.253	3.1x10-07	1.1x10-04
GO:0044597	daunorubicin metabolic process	ENRICHED	79.224	6.1x10-06	0.002
GO:0044598	doxorubicin metabolic process	ENRICHED	71.301	8.7x10-06	0.003
GO:0040015	negative regulation of multicellular organism growth	ENRICHED	59.418	1.6x10-05	0.005
GO:0044752	response to human chorionic gonadotropin	ENRICHED	158.447	5.8x10-05	0.020
GO:2000120	positive regulation of sodium-dependent phosphate transport	ENRICHED	158.447	5.8x10-05	0.020
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus	ENRICHED	6.961	6.0x10-05	0.021
GO:0006693	prostaglandin metabolic process	ENRICHED	33.953	9.1x10-05	0.032
GO:0051409	response to nitrosative stress	ENRICHED	118.835	1.1x10-04	0.039
GO:0071395	cellular response to jasmonic acid stimulus	ENRICHED	118.835	1.1x10-04	0.039

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	2.941	2.0x10-07	2.3x10-05
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	3.624	8.5x10-05	0.010
R-HSA-1614635:2	Sulfur amino acid metabolism	ENRICHED	28.520	1.6x10-04	0.018
R-HSA-210991:2	Basigin interactions	ENRICHED	28.520	1.6x10-04	0.018
R-HSA-352230:1	Amino acid transport across the plasma membrane	ENRICHED	23.767	2.7x10-04	0.031

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:04066	HIF-1 signaling pathway	ENRICHED	15.845	1.2x10-04	0.007
KEGG:00533	Glycosaminoglycan biosynthesis - keratan sulfate	ENRICHED	47.534	8.0x10-04	0.048

Tabelle A 57: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
AQP3	Aquaporin-3	6,45	0	0	HAMP	Hepcidin	3,4	0	0
TAT	Tyrosine aminotransferase (TAT)	6,1	0	0,04	S100P	Protein S100-P	3,17	0	0
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	5,42	0	0	CYP2S1	Cytochrome P450 2S1	3,06	0	0,04
CYP24A1	Cytochrome P450 24A1	5,32	0	0	IL6R	Interleukin-6 receptor subunit alpha	2,98	0	0
CPT1A	Carnitine palmitoyltransferase I Carnitine O-palmitoyltransferase 1, liver isoform	5,12	0	0	ARRDC3	Arrestin domain-containing protein 3	2,96	0	0,02
PALLD	Palladin, cytoskeletal associated protein Palladin	5,01	0	0,02	KLF11	Kruppel-like factor 11	2,92	0	0,01
CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	4,56	0	0	RASD1	Dexamethasone-induced Ras-related protein 1	2,92	0	0,02
RBM24	RNA-binding protein 24	4,48	0	0	AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	2,87	0	0
PRSS8	Prostasin	4,28	0	0,01	AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	2,83	0	0
FAM20A	Pseudokinase FAM20A FAM20A protein Family with sequence similarity 20, member A	4,14	0	0	HSD17B2	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2	2,65	0	0
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	3,99	0	0	ETFDH	Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase, mitochondrial	2,64	0	0,01
SLC2A2	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 2	3,95	0	0	FZRL1	Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2)	2,6	0	0
TMC7	Transmembrane channel-like protein 7	3,92	0	0	SLC51B	Organic solute transporter subunit beta (OST-beta)	2,57	0	0
DUSP13B	Dual specificity protein phosphatase 13B	3,92	0	0,03	TMEM268	Transmembrane protein 268	2,56	0	0
DUSP5	Dual specificity protein phosphatase 5	3,83	0	0	AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	2,49	0	0
SLC24A1	Sodium/potassium/calcium exchanger 1 (Solute carrier family 24 member 1)	3,65	0	0,02	ZBED5	Zinc finger BED domain-containing protein 5	2,47	0	0,03
CYP1A1	Cytochrome P450 1A1	3,57	0	0,02	TIMP1	Metalloproteinase inhibitor 1	2,45	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
LOC100288175	NA	2,41	0	0,03	AKNA	Microtubule organization protein AKNA	1,7	0	0,02
PHKA1	Phosphorylase b kinase regulatory subunit alpha, skeletal muscle isoform	2,4	0	0,05	AHR	Aryl hydrocarbon receptor	1,69	0	0
GDF15	Growth/differentiation factor 15	2,32	0	0	SLC25A20	Solute carrier family 25 member 20	1,66	0	0,01
FST	Follistatin (FS) (Activin-binding protein)	2,3	0	0	CTH	Cystathionine gamma-lyase	1,65	0	0
JUN	Transcription factor Jun (Activator protein 1)	2,3	0	0	SLC6A9	Sodium- and chloride-dependent glycine transporter 1 (Solute carrier family 6 member 9)	1,63	0	0
SLC7A11	Cystine/glutamate transporter (Solute carrier family 7 member 11)	2,3	0	0	IFRD1	Interferon-related developmental regulator 1 Interferon-related developmental regulator 1	1,62	0	0
SERPINA3	Alpha-1-antichymotrypsin	2,28	0	0	PIM1	Serine/threonine-protein kinase pim-1	1,61	0	0
NUPR1	Nuclear protein 1 (Candidate of metastasis 1) (Protein p8)	2,24	0	0	MAOA	Amine oxidase [flavin-containing] A	1,61	0	0,03
CDIN1	CDAN1-interacting nuclease 1	2,24	0	0,02	SPP1	Osteopontin	1,59	0	0
FBXO30	F-box only protein 30	2,2	0	0,02	ERRF11	ERBB receptor feedback inhibitor 1	1,58	0	0
PPARGC1A	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- alpha	2,14	0	0	SYNE3	Nesprin-3	1,58	0	0,04
DDIT3	DNA damage-inducible transcript 3 protein	2,13	0	0	LOC107984551	NA	1,56	0	0,03
NAV2	NAV2 protein Neuron navigator 2	2,13	0	0	NLN	Neurolysin, mitochondrial	1,55	0	0
HINT3	Adenosine 5'-monophosphorimidase HINT3	2,09	0	0,01	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	1,55	0	0
ADM2	Protein ADM2 (Intermedin)	2,06	0	0,04	ND4L	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 4L	1,53	0	0
OSGIN1	Oxidative stress-induced growth inhibitor 1	2,03	0	0	RHOQ	Rho-related GTP-binding protein RhoQ	1,53	0	0,01
ENPPI	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1	2,02	0	0	CLCN3	H(+)/Cl(-) exchange transporter 3	1,5	0	0,01
LURAP1L	Leucine rich adaptor protein 1-like	2,02	0	0	ACADVL	Very long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial	1,49	0	0
IFT88	Testicular tissue protein Li 93 cDNA FLJ44712 fis, clone BRACE3019941	2,02	0	0,01	ND4	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 4	1,49	0	0
SERPINE2	Glia-derived nexin	1,97	0	0	S100A16	Protein S100-A16	1,49	0	0
SRXN1	Sulfiredoxin-1	1,95	0	0	TXNRD1	Thioredoxin reductase 1, cytoplasmic	1,49	0	0
TMEM35B	Transmembrane protein 35B	1,93	0	0	SH3BP2	SH3 domain-binding protein 2 (3BP-2)	1,49	0	0,02
TRIB3	Tribbles homolog 3	1,89	0	0	APOL6	Apolipoprotein L6 (Apolipoprotein L-VI)	1,48	0	0,03
FAXDC2	Fatty acid hydroxylase domain-containing protein 2	1,87	0	0,01	ITGA2	Integrin alpha-2	1,46	0	0
GCLC	Gamma-glutamylcysteine synthetase	1,86	0	0	MTHFD2	Bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase	1,46	0	0
CCPG1	Cell cycle progression protein 1	1,85	0	0	SAT1	Diamine acetyltransferase 1	1,46	0	0
FGL1	Fibrinogen-like protein 1	1,85	0	0	ABHD4	Alpha/beta hydrolase domain-containing protein 4	1,43	0	0
CTHRC1	Collagen triple helix repeat-containing protein 1	1,84	0	0,02	AGO2	Protein argonaute-2 (Argonaute2)	1,43	0	0,01
ABCC3	ATP-binding cassette sub-family C member 3	1,82	0	0	MTHFD1L	Monofunctional C1-tetrahydrofolate synthase, mitochondrial	1,42	0	0
APTR	NA	1,82	0	0,01	CD55	Complement decay-accelerating factor (CD antigen CD55)	1,41	0	0
LGALS3	Galectin-3	1,81	0	0	ITIH3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3	1,41	0	0
PLAC8	Down-regulated in gastrointestinal cancer protein Placenta-specific gene 8 protein (Protein C15)	1,79	0	0,01	RSL24D1	Probable ribosome biogenesis protein RLP24	1,39	0	0
JAG1	Protein jagged-1 Soluble protein Jagged	1,77	0	0	SLC29A3	Equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3) (Solute carrier family 29 member 3)	1,39	0	0
GCLM	Gamma-glutamylcysteine synthetase regulatory subunit	1,76	0	0	PLIN2	Perilipin Perilipin-2	1,35	0	0
RNASEH1-DT	NA	1,76	0	0,01	TCIM	Transcriptional and immune response regulator	1,35	0	0
EGR1	Early growth response protein 1 (EGR-1)	1,76	0	0,03	CASP8	Caspase-8 (CASP-8)	1,35	0	0,03
BCL2L13	Bcl-2-like protein 13	1,75	0	0	ANGPTL8	Angiopoietin-like protein 8	1,34	0	0
FILIP1L	Filamin A-interacting protein 1-like	1,75	0	0	ODC1	Ornithine decarboxylase	1,34	0	0
TSPAN31	Tetraspanin-31 (Tspan-31) (Sarcoma-amplified sequence)	1,75	0	0,05	SNHG17	NA	1,33	0	0,03
HIP	Haptoglobin (Zonulin)	1,71	0	0	DESI1	Desumoylating isopeptidase 1	1,31	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MT2A	Metallothionein-2A (MT-2A)	1,31	0	0	RNR1	NA	1,05	0	0
TMEM129	E3 ubiquitin-protein ligase TM129	1,31	0	0	DNAJB9	DnaJ homolog subfamily B member 9	1,05	0	0,01
BCAR3	Breast cancer anti-estrogen resistance protein 3	1,31	0	0,02	RMND1	Required for meiotic nuclear division protein 1 homolog	1,05	0	0,01
RNR2	NA	1,3	0	0	SLC23A2	Solute carrier family 23 member 2, isoform CRA_b	1,03	0	0
GRAMD1A	Protein Aster-A (GRAM domain-containing protein 1A)	1,29	0	0	ORAI3	Protein orai-3	1,02	0	0,03
LMO4	LIM domain transcription factor LMO4	1,29	0	0	ATP6	ATP synthase subunit	1,01	0	0
ESRRA	Steroid hormone receptor ERR1 (Estrogen receptor-like 1)	1,28	0	0	ND1	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 1	1,01	0	0
NIT2	Omega-amidase NIT2	1,28	0	0,01	STC2	Stannocalcin-2	1,01	0	0
CEBPB	CCAAT/enhancer-binding protein beta	1,26	0	0	PDPK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (hPDK1)	1,01	0	0,02
MARS1	Methionine--tRNA ligase, cytoplasmic	1,26	0	0	FNDCA3A	Fibronectin type-III domain-containing protein 3A (Human gene expressed in odontoblasts)	1,01	0	0,03
FUOM	Fucose mutarotase	1,26	0	0,02	ARMT1	Damage-control phosphatase ARMT1	-1,01	0	0
LOC124900275	NA	1,26	0	0,02	MXD4	Max dimerization protein 4 (Max dimerizer 4)	-1,01	0	0
IL6ST	Interleukin 6 signal transducer (CD antigen CD130)	1,25	0	0	RPA1	Replication protein A 70 kDa DNA-binding subunit (RP-A p70)	-1,01	0	0
PIK3CD	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase	1,25	0	0,02	TIMP3	Metalloproteinase inhibitor 3	-1,01	0	0
SLC7A1	Solute carrier family 7 member 1	1,23	0	0	VIL1	Villin-1	-1,01	0	0
PITPNA-AS1	NA	1,23	0	0,05	ELP1	Elongator complex protein 1	-1,02	0	0
ABCC2	ATP-binding cassette sub-family C member 2	1,21	0	0	PPM1H	Protein phosphatase 1H	-1,02	0	0,04
CEBPG	CCAAT/enhancer-binding protein gamma EBP gamma)	1,21	0	0	PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	-1,03	0	0
RALGAPA1	Ral GTPase-activating protein subunit alpha-1	1,21	0	0	PKM	Pyruvate kinase PKM	-1,03	0	0
MST1	Macrophage stimulating 1	1,2	0	0	CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta-chemokine exodus-1)	-1,04	0	0
SMPDL3A	Cyclic GMP-AMP phosphodiesterase SMPDL3A	1,2	0	0,02	HHEX	Hematopoietically-expressed homeobox protein HHEX	-1,04	0	0
MST1P2_1	NA	1,19	0	0	RM12	RecQ-mediated genome instability protein 2	-1,04	0	0,03
WARS1	Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic	1,19	0	0	TPX2	Hepatocellular carcinoma-associated antigen 90	-1,05	0	0,01
FKBP11	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP11	1,19	0	0,05	CDC5L	Cell division cycle 5-like protein	-1,06	0	0,01
HERPUD1	Homocysteine-responsive endoplasmic reticulum-resident ubiquitin-like domain member 1	1,18	0	0	AURKA	Aurora kinase A (Aurora 2) (Aurora/IPL1-related kinase 1))	-1,07	0	0
TRNP1	TMF-regulated nuclear protein 1	1,17	0	0	CDC48	Borealin (Cell division cycle-associated protein 8)	-1,07	0	0,01
TNFRSF12A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A	1,17	0	0,01	NUF85	Nuclear pore complex protein Nup85	-1,07	0	0,03
HAX1	HCLS1-associated protein X-1	1,16	0	0	CCNA2	Cyclin-A2 (Cyclin-A) (Cyclin A)	-1,08	0	0,01
OSMR	Oncostatin-M-specific receptor subunit beta	1,16	0	0	CENPF	Centromere protein F	-1,08	0	0,02
ND5	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 5	1,14	0	0	SMCO4	Single-pass membrane and coiled-coil domain-containing protein 4 (Protein FN5)	-1,08	0	0,02
NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	1,14	0	0,01	SSUH2	Protein SSUH2 homolog (Protein ssu-2 homolog)	-1,08	0	0,02
IL1RI	Interleukin-1 receptor type 1	1,13	0	0,02	CABIN1	Calcineurin-binding protein cabin-1 (Calcineurin inhibitor) (CAIN)	-1,09	0	0
CFAP97	Cilia- and flagella-associated protein 97	1,12	0	0,01	CRIP1	Cysteine-rich protein 1	-1,09	0	0
DDX49	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX49	1,12	0	0,02	FAM83D	Protein FAM83D (Spindle protein CHICA)	-1,09	0	0,01
C17orf75	Protein Njmu-R1	1,11	0	0,03	FSCN1	Fascin Fascin	-1,1	0	0
OXLD1	Oxidoreductase-like domain-containing protein 1	1,1	0	0,04	SAPCD2	Suppressor APC domain-containing protein 2	-1,1	0	0
PFDN4	Prefoldin subunit 4 (Protein C-1)	1,1	0	0,04	RAB17	Ras-related protein Rab-17	-1,1	0	0,01
AIFM2	Ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1)	1,06	0	0	FBXO21	F-box protein 21, isoform CRA_b	-1,1	0	0,03
YARS1	Tyrosine--tRNA ligase	1,06	0	0	DGAT2	Diacylglycerol O-acyltransferase 2	-1,11	0	0
LOC124901892	NA	1,05	0	0	SOAT2	Sterol O-acyltransferase 2	-1,11	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ESPN	Espin	-1,12	0	0	ARL6IP6	ARL-6-interacting protein 6	-1,34	0	0,01
UNG	Uracil-DNA glycosylase (UDG)	-1,12	0	0	LIG1	DNA ligase 1	-1,34	0	0,04
MCM3	DNA replication licensing factor MCM3	-1,13	0	0	VSNL1	Visinin-like protein 1	-1,36	0	0
UGT2B7	UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UDPGT 2B7)	-1,13	0	0,01	CDT1	DNA replication factor Cdt1	-1,38	0	0
FAM3B	Protein FAM3B (Cytokine-like protein 2-21)	-1,14	0	0	MYRF	Myelin regulatory factor	-1,38	0	0
PRR11	Proline-rich protein 11	-1,14	0	0	PHF19	PHD finger protein 19	-1,38	0	0
KRT19	Keratin, type I cytoskeletal 19	-1,15	0	0	SERPINA4	Kallistatin	-1,38	0	0,02
TPSTG1	NA	-1,15	0	0,02	TUBA1B	Tubulin alpha-1B chain	-1,39	0	0
TRIM24	Transcription intermediary factor 1-alpha (TIF1-alpha)	-1,17	0	0	PCNA	Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) (Cyclin)	-1,4	0	0
FOXM1	Forkhead box protein M1	-1,18	0	0	PTTG1	Securin (Esp1-associated protein)	-1,4	0	0
PLK1	Serine/threonine-protein kinase PLK1	-1,18	0	0	GGH	Gamma-glutamyl hydrolase	-1,41	0	0
KIF20A	Kinesin-like protein KIF20A	-1,19	0	0	ZNF503	Zinc finger protein 503	-1,41	0	0
KIF2C	Kinesin-like protein KIF2C (Kinesin-like protein 6)	-1,19	0	0,03	RRM2	Ribonucleoside-diphosphate reductase subunit M2	-1,42	0	0
DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	-1,2	0	0	TNFRSF19	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 19	-1,42	0	0
UBE2C	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 C	-1,2	0	0	ANLN	Anillin	-1,42	0	0,01
NUSAP1	Nucleolar and spindle-associated protein 1 (NuSAP)	-1,21	0	0	CD74	HLA class II histocompatibility antigen gamma chain	-1,44	0	0
CCNB1	G2/mitotic-specific cyclin-B1	-1,22	0	0	DCDC2	Doublecortin domain-containing protein 2	-1,44	0	0
LCAT	Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase	-1,23	0	0,01	SMIM24	Small integral membrane protein 24	-1,45	0	0,01
P4HA2	Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-2	-1,24	0	0	CPB2	Carboxypeptidase B2	-1,46	0	0
KIF22	Kinesin-like protein KIF22	-1,25	0	0	GASK1B	Golgi-associated kinase 1B	-1,46	0	0,02
SLCO4C1	Solute carrier organic anion transporter family member 4C1	-1,25	0	0,03	STMN1	Stathmin	-1,47	0	0
MCM5	DNA replication licensing factor MCM5	-1,26	0	0,02	PGAM1	Phosphoglycerate mutase 1	-1,47	0	0,03
AKIRIN1	Akirin-1	-1,27	0	0	DDB2	DNA damage-binding protein 2	-1,49	0	0
PAQR8	Membrane progesterone P4 receptor beta	-1,27	0	0	LINC00261	NA	-1,49	0	0
TYMSOS	TYMS opposite strand protein	-1,27	0	0,01	S100A10	Protein S100-A10	-1,5	0	0
RUSC1	AP-4 complex accessory subunit RUSC1	-1,27	0	0,05	FEN1	Flap endonuclease 1 (FEN-1)	-1,51	0	0
MKI67	Proliferation marker protein Ki-67	-1,28	0	0	MCM7	DNA replication licensing factor MCM7	-1,51	0	0
ABAT	4-aminobutyrate aminotransferase, mitochondrial	-1,29	0	0	NCAPG	Condensin complex subunit 3	-1,52	0	0,01
APOA5	Apolipoprotein A-V	-1,29	0	0,04	FADS2	Acyl-CoA 6-desaturase	-1,53	0	0
OSBPL10	Oxysterol-binding protein Oxysterol-binding protein-related protein 10	-1,29	0	0,04	KIF23	Kinesin-like protein KIF23	-1,53	0	0,04
CDC44	Cell division cycle-associated protein 4	-1,3	0	0	SLC13A3	Na(+)/dicarboxylate cotransporter 3 (Solute carrier family 13 member 3)	-1,54	0	0
BUB1	Mitotic checkpoint serine/threonine-protein kinase BUB1	-1,31	0	0,01	TACC3	Transforming acidic coiled-coil-containing protein 3 (ERIC-1)	-1,55	0	0
HOXD1	Homeobox protein Hox-D1	-1,32	0	0	SLC6A8	Transporter Sodium- and chloride-dependent creatine transporter 1 (Solute carrier family 6 member 8)	-1,56	0	0
RNF43	E3 ubiquitin-protein ligase RNF43	-1,32	0	0	CKB	Creatine kinase B-type	-1,57	0	0
STARD10	START domain-containing protein 10	-1,32	0	0	EXOSC9	Exosome complex component RRP45	-1,57	0	0
TBX2-AS1	NA	-1,33	0	0	PLOD2	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	-1,57	0	0
BIRC5	Baculoviral IAP repeat-containing protein 5	-1,34	0	0	MCM4	DNA replication licensing factor MCM4	-1,58	0	0
CAVIN1	Caveolae-associated protein 1	-1,34	0	0	SNRNP35	U1/U12 small nuclear ribonucleoprotein 35 kDa protein	-1,58	0	0,02
CENPW	Centromere protein W	-1,34	0	0	KIF11	Kinesin-like protein KIF11 (Kinesin-like protein 1)	-1,58	0	0,03
TUBB4B	Tubulin beta-4B chain	-1,34	0	0	PGC	Pepsinogen C	-1,59	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PRC1	Protein regulator of cytokinesis 1	-1,6	0	0	KIF18B	Kinesin-like protein KIF18B KIF18B protein	-2,82	0	0
MAP2K6	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 6 (MAP kinase kinase 6)	-1,61	0	0,04	ERP27	Endoplasmic reticulum resident protein 27	-2,93	0	0,04
TOP2A	DNA topoisomerase 2-alpha	-1,63	0	0	PCYT1B	Choline-phosphate cytidyltransferase B	-2,95	0	0
GIN3	DNA replication complex GINS protein PSF3 DNA replication complex GINS protein PSF3	-1,64	0	0,02	ODAM	Odontogenic ameloblast-associated protein (Apin)	-3,2	0	0
PIDD1	p53-induced death domain- containing protein 1	-1,66	0	0,02	LOC107986760	NA	-3,32	0	0
HDAC8	Histone deacetylase 8 (HD8)	-1,67	0	0,04	ARSI	Arylsulfatase 1 (ASI)	-3,35	0	0
CKAP2	Cytoskeleton-associated protein 2	-1,68	0	0	CHAC2	Glutathione-specific gamma- glutamylcyclotransferase 2	-3,39	0	0,03
GIN1	DNA replication complex GINS protein PSF1	-1,68	0	0,01	NFE2	Nuclear factor (Erythroid-derived 2), 45kDa, isoform CRA_a	-3,4	0	0,03
SMC4	Structural maintenance of chromosomes protein 4	-1,69	0	0,01	DKK1	Dickkopf-related protein 1	-3,43	0	0
RFC2	Replication factor C (Activator 1) 2,	-1,69	0	0,04	BMAL2	Basic helix-loop-helix ARNT-like protein 2	-3,43	0	0,03
GLDC	Glycine dehydrogenase (decarboxylating), mitochondrial	-1,71	0	0	PHLDB2	Pleckstrin homology-like domain family B member 2 (Protein LLS- beta)	-3,55	0	0,01
SMIM3	Small integral membrane protein 3	-1,72	0	0	SCGN	Secretagogin	-3,79	0	0,01
SPAG5	Sperm-associated antigen 5	-1,72	0	0	LINC02413	NA	-5,26	0	0
KAZALD1	Kazal-type serine protease inhibitor domain-containing protein 1	-1,72	0	0,03					
MAGED1	Melanoma-associated antigen D1	-1,74	0	0					
GAS2L3	GAS2-like protein 3 (Growth arrest-specific protein 2-like 3)	-1,74	0	0,03					
MCM2	DNA replication licensing factor MCM2	-1,75	0	0					
UHRF1	E3 ubiquitin-protein ligase UHRF1	-1,75	0	0					
COL2A1	Collagen alpha-1(II) chain	-1,8	0	0					
TENT5A	Terminal nucleotidyltransferase 5A	-1,8	0	0					
GPHA2	Glycoprotein hormone alpha-2	-1,82	0	0,01					
KIF4A	Chromosome-associated kinesin KIF4A variant Chromosome- associated kinesin	-1,88	0	0,01					
KCNJ10	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 10	-1,89	0	0,03					
NCAPH	Condensin complex subunit 2	-1,91	0	0					
OIP5	Protein Mis18-beta	-1,93	0	0,01					
WRAP53	Telomerase Cajal body protein 1 (WD repeat-containing protein 79)	-1,94	0	0,03					
GRB7	Growth factor receptor-bound protein 7 isoform 1 Growth factor receptor-bound protein 7	-1,95	0	0					
TK1	Thymidine kinase, cytosolic	-1,99	0	0					
SLC2A3	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 3	-2	0	0					
FBXO5	F-box only protein 5 (Early mitotic inhibitor 1)	-2,09	0	0					
CLSPN	Claspin (hClaspin)	-2,21	0	0					
PAXBPI	C21orf66 protein PAX3- and PAX7-binding protein 1	-2,3	0	0,02					
HEPACAM	Hepatic and glial cell adhesion molecule	-2,38	0	0					
PXYLP1	2-phosphoxylase phosphatase 1	-2,57	0	0					
CDC25C	M-phase inducer phosphatase 3	-2,57	0	0,02					
WDR91	WD repeat-containing protein 91	-2,58	0	0,03					
CYGB	Superoxide dismutase CYGB	-2,68	0	0					
AKR1D1	Aldo-keto reductase family 1 member D1	-2,71	0	0					
LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-2,76	0	0					
RHOBTB1	Rho-related BTB domain- containing protein 1	-2,77	0	0					

Tabelle A 58: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 48h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0051301	cell division	ENRICHED	4.413	5.1x10-10	4.4x10-07
GO:0006268	DNA unwinding involved in DNA replication	ENRICHED	22.465	1.1x10-09	9.5x10-07
GO:0030174	regulation of DNA-templated DNA replication initiation	ENRICHED	28.514	2.7x10-08	2.3x10-05
GO:0000281	mitotic cytokinesis	ENRICHED	9.806	6.0x10-08	5.1x10-05
GO:0007052	mitotic spindle organization	ENRICHED	9.929	2.5x10-07	2.1x10-04
GO:1902975	mitotic DNA replication initiation	ENRICHED	49.424	3.6x10-07	3.1x10-04
GO:0000278	mitotic cell cycle	ENRICHED	5.778	3.7x10-07	3.2x10-04
GO:0051256	mitotic spindle midzone assembly	ENRICHED	28.082	4.6x10-07	3.9x10-04
GO:000727	double-strand break repair via break-induced replication	ENRICHED	25.742	7.8x10-07	6.6x10-04
GO:0000070	mitotic sister chromatid segregation	ENRICHED	12.719	9.7x10-07	8.2x10-04
GO:0007586	digestion	ENRICHED	13.729	3.7x10-06	0.003
GO:0007076	mitotic chromosome condensation	ENRICHED	18.171	5.6x10-06	0.005
GO:0097421	liver regeneration	ENRICHED	12.782	5.7x10-06	0.005
GO:0008283	cell population proliferation	ENRICHED	4.877	6.0x10-06	0.005
GO:0006534	cysteine metabolic process	ENRICHED	46.335	1.8x10-05	0.015
GO:0140467	integrated stress response signaling	ENRICHED	12.871	3.4x10-05	0.029
GO:1900264	positive regulation of DNA-directed DNA polymerase activity	ENRICHED	19.009	4.3x10-05	0.036
GO:1905821	positive regulation of chromosome condensation	ENRICHED	37.068	4.3x10-05	0.036
GO:0006281	DNA repair	enriched	3.474	4.5x10-05	0.038
GO:0051310	metaphase plate congression	ENRICHED	17.651	5.9x10-05	0.050

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1640170:0	Cell Cycle	ENRICHED	4.564	6.5x10-17	1.9x10-14
R-HSA-69278:1	Cell Cycle, Mitotic	ENRICHED	4.911	4.4x10-16	1.3x10-13
R-HSA-69190:1	DNA strand elongation	ENRICHED	23.167	4.4x10-14	1.3x10-11
R-HSA-176974:1	Unwinding of DNA	ENRICHED	36.038	2.0x10-10	6.1x10-08
R-HSA-69239:1	Synthesis of DNA	ENRICHED	8.649	7.4x10-10	2.2x10-07
R-HSA-69306:0	DNA Replication	ENRICHED	8.008	2.1x10-09	6.2x10-07
R-HSA-176187:1	Activation of ATR in response to replication stress	ENRICHED	15.028	5.5x10-09	1.7x10-06
R-HSA-69242:2	S Phase	ENRICHED	6.757	1.9x10-08	5.6x10-06
R-HSA-68877:1	Mitotic Prometaphase	ENRICHED	6.583	8.2x10-08	2.5x10-05
R-HSA-69206:1	G1/S Transition	ENRICHED	6.283	4.3x10-07	1.3x10-04
R-HSA-983189:2	Kinesins	ENRICHED	9.267	4.5x10-07	1.4x10-04
R-HSA-453279:2	Mitotic G1-G1/S phases	ENRICHED	5.656	4.8x10-07	1.4x10-04
R-HSA-68962:2	Activation of the pre-replicative complex	ENRICHED	13.514	6.2x10-07	1.9x10-04
R-HSA-68886:2	M Phase	enriched	3.957	6.6x10-07	2.0x10-04
R-HSA-156711:2	Polo-like kinase mediated events	ENRICHED	19.306	4.0x10-06	0.001
R-HSA-180786:1	Extension of Telomeres	ENRICHED	12.356	7.1x10-06	0.002
R-HSA-69620:1	Cell Cycle Checkpoints	ENRICHED	4.389	7.7x10-06	0.002
R-HSA-69186:1	Lagging Strand Synthesis	ENRICHED	15.445	1.3x10-05	0.004
R-HSA-2500257:1	Resolution of Sister Chromatid Cohesion	ENRICHED	5.419	1.4x10-05	0.004
R-HSA-1989781:1	PPARA activates gene expression	ENRICHED	5.326	1.7x10-05	0.005
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	1.705	1.7x10-05	0.005
R-HSA-5651801:1	PCNA-Dependent Long Patch Base Excision Repair	ENRICHED	14.709	1.7x10-05	0.005
R-HSA-3700989:1	Transcriptional Regulation by TP53	enriched	3.098	1.8x10-05	0.005
R-HSA-400206:1	Regulation of lipid metabolism by Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)	ENRICHED	5.236	1.9x10-05	0.006
R-HSA-2514853:1	Condensation of Prometaphase Chromosomes	ENRICHED	22.465	2.0x10-05	0.006
R-HSA-174414:1	Processive synthesis on the C-strand of the telomere	ENRICHED	22.465	2.0x10-05	0.006
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	2.277	2.2x10-05	0.007
R-HSA-69273:2	Cyclin A/B1 associated events during G2/M transition	ENRICHED	14.041	2.2x10-05	0.007
R-HSA-6811434:4	COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic	ENRICHED	5.616	2.9x10-05	0.009
R-HSA-69481:2	G2/M Checkpoints	ENRICHED	4.501	3.0x10-05	0.009
R-HSA-174417:2	Telomere C-strand (Lagging Strand) Synthesis	ENRICHED	12.871	3.4x10-05	0.010
R-HSA-110373:3	Resolution of AP sites via the multiple-nucleotide patch replacement pathway	ENRICHED	12.871	3.4x10-05	0.010
R-HSA-2555396:1	Mitotic Metaphase and Anaphase	enriched	3.964	4.5x10-05	0.013
R-HSA-4615885:2	SUMOylation of DNA replication proteins	ENRICHED	8.826	5.1x10-05	0.015
R-HSA-69183:1	Processive synthesis on the lagging strand	ENRICHED	16.475	7.9x10-05	0.024

R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	16.475	7.9x10-05	0.024
R-HSA-176417:2	Phosphorylation of Emi1	ENRICHED	30.890	8.4x10-05	0.025
R-HSA-73886:1	Chromosome Maintenance	ENRICHED	5.492	9.2x10-05	0.028
R-HSA-2132295:1	MHC class II antigen presentation	ENRICHED	4.672	1.2x10-04	0.035
R-HSA-535734:2	Fatty acid, triacylglycerol, and ketone body metabolism	enriched	3.333	1.2x10-04	0.037
R-HSA-2467813:2	Separation of Sister Chromatids	enriched	3.818	1.3x10-04	0.038
R-HSA-68949:1	Orc1 removal from chromatin	ENRICHED	6.091	1.3x10-04	0.040
R-HSA-69052:1	Switching of origins to a post-replicative state	ENRICHED	6.091	1.3x10-04	0.040
R-HSA-69300:3	Removal of licensing factors from origins	ENRICHED	5.924	1.6x10-04	0.047
KEGG Pathway					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:03030	DNA replication	ENRICHED	18.721	7.0x10-11	8.4x10-09
KEGG:04110	Cell cycle	ENRICHED	7.221	3.8x10-06	4.5x10-04
KEGG:04114	Oocyte meiosis	ENRICHED	7.722	1.1x10-04	0.013

Tabelle A 59: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M101T628	TG(18:1_20:3_24:1)					3,53	0,03	0,14
M955T611	TG(18:1_18:1_22:3)		BLEGOUVQUQOKFV-PMPBEHSZA-N	9545017		2,61	0,02	0,13
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GACNZDCOYMMJND-XEOIAKICSA-N	56936777		2,52	0,03	0,15
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		UUODJDDTCVAHOG-NCKOSLRNSA-N	56939517		2,52	0,03	0,15
M852T578	TG(16:0_18:3_18:3)		GLKWVCJQVMKME-SQBPNMLSSA-N	9544157		2,52	0,03	0,15
M927T602	TG(18:1_18:1_20:3)		JPZGZSPDZHKKRK-GAJACJUSA-N	9544571		2,47	0,03	0,15
M845T578	TG(16:1_16:1_18:2)		PVMBAGXWHHZKFP-JMPJWMEJSA-N	25240359		2,46	0,04	0,18
M819T576_2	TG(16:1_16:1_16:1)		SKGWNZXOCSYJQL-BUTYCLJRSA-N	9543989		2,38	0,04	0,17
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		2,37	0	0,01
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					2,31	0,05	0,18
M833T582	TG(15:0_16:1_18:2)		CQSCXCMDDSQLAG-WWEIEGDESA-N	56938822		2,31	0,05	0,18
M873T589	TG(16:1_18:1_18:2)		WHSWXEYWNPTUPW-HNJDVRDNSA-N	25240364		2,26	0,03	0,15
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					2,19	0,05	0,19
M807T581	TG(15:0_16:1_16:1)		QCXWVNLJUPSHQY-ZLGNLHBLSA-N	56936695		2,17	0,04	0,18
M891T612_3	TG(19:1_16:0_18:1)					2,17	0,05	0,18
M793T575_2	TG(16:1_12:0_18:1)					2,14	0,04	0,16
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)		ZWZOQPNBFJCOLV-DWWGTDETSA-N	56939584		2,13	0,02	0,13
M859T584	TG(16:1_17:0_18:3)		UQVNCTOQWNCCKB-TZYGYGMSA-N	9544058		2,13	0,02	0,13
M861T593	TG(17:1_17:1_17:1)		ISSGPMQOMAFMJ-DMGKHJLJLSA-N	9544023		2,05	0,04	0,16
M861T593	TG(16:0_17:1_18:2)		OOBFBGMNVGVDHN-WSPMKULJSA-N	9544042		2,05	0,04	0,16
M889T603	TG(19:1_16:1_18:1)					2,02	0,05	0,18
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					2,01	0,04	0,18
M805T571	TG(16:1_14:1_17:1)					1,95	0,05	0,18
M863T603_1	TG(16:1_17:0_18:1)		IYMPJAZCIWGTJL-SADCDALBSA-N	9544030		1,9	0,04	0,16
M767T575_3	TG(16:0_14:0_14:1)					1,86	0,04	0,16
M887T595	TG(18:1_17:1_18:2)					1,86	0,04	0,16
M901T600_2	TG(18:1_18:1_18:2)		JTMWOTXEVLITTO-YKZMLITLSA-N	25240371		1,85	0,02	0,13
M858T599	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUICYBLGSA-N	9544083		1,85	0,04	0,16
M835T592	TG(18:1_13:0_18:1)					1,85	0,05	0,18
M767T575_2	TG(18:1_12:0_14:0)					1,83	0,04	0,16
M805T580	TG(15:0_14:0_18:3)					1,81	0,05	0,19
M779T569_2	TG(16:1_13:0_16:1)					1,79	0,02	0,12
M821T587_4	TG(16:0_16:1_16:1)		RUOVJPPUXXFZPC-YZEIBMOJSA-N	9543987		1,75	0,03	0,14
M821T587_4	TG(16:1_14:0_18:1)					1,75	0,03	0,14
M832T598	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,75	0,03	0,14
M875T598_2	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUICYBLGSA-N	9544083		1,67	0,03	0,15
M869T578	TG(16:0_14:0_22:6)					1,64	0	0,01
M879T617_2	TG(14:0_14:0_24:1)					1,64	0,04	0,18
M879T617_3	TG(18:0_16:0_18:1)					1,6	0,04	0,18
M837T602	TG(16:0_16:0_17:1)		VYYGQDPVVYUKW-UKFBYESTSA-N	9543991		1,45	0,04	0,16
M849T598_3	TG(16:0_16:1_18:1)		TWJCMQZMAPGUSG-JMFJKIOKSA-N	9544011		1,4	0,03	0,14
M795T587	Thyroxine		XUIIKFGFUCVMT-LBPRGKRZSA-N	5819	C01829	1,35	0,03	0,14
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)		UFHNZOACKFBCOM-YXKNDSBASA-N	25240357		1,33	0,03	0,14

M877T608_4	TG(16:0_18:1_18:1)	JFISYPWOVQNHLS-VJYDLUETSA-N	6442384		1,32	0,05	0,18
M860T608	TG(16:0_18:1_18:1)	JFISYPWOVQNHLS-VJYDLUETSA-N	6442384		1,3	0,04	0,16
M813T423_1	PE(20:4_22:6)	KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,06	0	0,04
M813T423_1	PE(20:4_22:6)	ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,06	0	0,04
M377T263	Riboflavin	AUNGANRZJHBGPY-SCRDCRAPSA-N	493570	C00255	1,05	0	0,02
M912T451	PI(18:0_22:6)	DJVOHFQPGWUPK-SWXQTFNLSA-N	52927465		-1,01	0,01	0,07
M912T451	PI(18:0_22:6)	QSUYVEJLNWCMIO-JOWFDBHXS-A-N	52928249		-1,01	0,01	0,07
M901T425	PI(18:2_20:4)	IJCXYVFTSOSDAQ-FNYZUTNLSA-N	52928053		-1,04	0	0,02
M901T425	PI(18:2_20:4)	LKHLQFOBIKTEHB-MZTPQTCGSA-N	52928298		-1,04	0	0,02
M868T379	PG(22:6_22:6)				-1,05	0	0,01
M833T496_1	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))	PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,07	0,02	0,12
M204T36	L-Acetylcarnitine	RDHQFKQINGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-1,12	0,01	0,06
M757T510	PC(16:0/16:0)	KILNVBDSWZSGLL-KXQOOQHDSA-N	452110	C00157	-1,19	0,03	0,14
M793T449	PG(18:1_18:1)				-1,21	0,01	0,06
M298T37	5'-Methylthiadenosine	WUUGFSXJNOTRMR-JOSLPCCCSA-N	439176	C00170	-1,26	0,01	0,09
M205T36_1	L-Tryptophan	QIVBCDUJAJPQS-VIFPVQESA-N	6305	C00078	-1,34	0,01	0,06

Tabelle A 60: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		2,84	0	0
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,9	0	0
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,9	0	0
M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWIVUFUAVCXMN-HEDIVAHSA-N	52924129		1,82	0	0,02
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,82	0	0,02
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					1,67	0,04	0,17
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					1,62	0,03	0,15
M739T562	TG(16:1_12:0_14:0)					1,53	0,02	0,11
M166T342_4	L-Phenylalanine		COLNVLDHVKWLRT-QMMMGPOBSA-N	6140	C00079	1,46	0	0
M166T342_4	Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-SREVIYHPSA-N	5372954		1,46	0	0
M166T342_4	trans-Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-VOTSOKGWSA-N	444539	C00423	1,46	0	0
M210T497	N8-Acetylspermidine	C9H21N3O	FONIWJIDLEJTL-UHFFFAOYSA-N	123689	C01029	1,35	0	0
M210T497	N1-Acetylspermidine		MQTAVJHICJWXBR-UHFFFAOYSA-N	496	C00612	1,35	0	0
M643T497	Cer(t18:0_21:0)					1,34	0	0,01
M130T337	Quinoline	C9H7N	SMWDFEZZVXKRB-UHFFFAOYSA-N	7047	C06413	1,28	0	0,03
M197T443_1	N-Acetylmethionine		JRLGPAXAGHMNOL-LURJTMIESA-N	439232	C00437	1,2	0	0
M205T37	L-Tryptophan		QIVBCDUJAJPQS-VIFPVQESA-N	6305	C00078	1,12	0,03	0,14
M261T317	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DJDSL BVSSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1	0	0
M489T571	Cytidine 5'-diphosphocholine	C14H26N4O11P2	RZFPDXRPHQOCG-OJAKKHQSA-N	13804	D00057	1	0	0,03
M205T36_1	L-Tryptophan		QIVBCDUJAJPQS-VIFPVQESA-N	6305	C00078	-1	0	0,05
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHZIUFPNSHSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-1,02	0	0,04
M220T37	Pantothenic acid		GHOKWGTUJZEAQD-ZETCQYMHSA-N	6613	C00864	-1,05	0	0,02
M232T37	Butyrylcarnitine		QWYFHHGCZUCMBN-SECBINFHSA-N	213144	C02862	-1,05	0	0,03
M242T37_1	Pantothenic acid		GHOKWGTUJZEAQD-ZETCQYMHSA-N	6613	C00864	-1,05	0,01	0,07
M112T235	Cytosine		OPTASPLRGRNAP-UHFFFAOYSA-N	597	C00380	-1,1	0	0
M454T141_2	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWFJFHSA-N	9547069		-1,1	0	0,01
M226T411	Acetyl-L-carnitine	C9H17NO4	RDHQFKQINGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767		-1,1	0,02	0,1
M226T411	L-Acetylcarnitine		RDHQFKQINGIED-MRVPVSSYSA-N	7045767	C02571	-1,1	0,02	0,1
M407T457	S-Adenosylhomocysteine		ZJUKTBDSGOFHSH-WFMPWKQPSA-N	439155	C00021	-1,11	0,04	0,18
M476T142	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWFJFHSA-N	9547069		-1,19	0	0,01
M504T221	LysoPE(0:0/18:0)		KIHAGWUUUHJRMS-JOCHJYFZSA-N	53480667		-1,19	0	0,01
M748T424	PG(16:1_18:1)		QGIXWNRQFVVRM-GDNUZSQHSA-N	52927146		-1,2	0	0
M748T424	PG(16:1_18:1)		VCYYBLIRAQBTM-GDNUZSQHSA-N	52927167		-1,2	0	0
M482T221_1	LysoPE(0:0/18:0)		KIHAGWUUUHJRMS-JOCHJYFZSA-N	53480667		-1,2	0	0,01
M397T407	Ergosterol		DNVPQKQSNYMLRS-KQYMERMSA-N	21775588	C01694	-1,22	0	0,01
M397T407	Ergocalciferol		MECHNRXZTMCUDQ-RKHKHRCZSA-N	5280793	C05441	-1,22	0	0,01
M736T412	PE(16:1_18:2)		LGHHSOARZMNIGI-DFCPKGTGSA-N	52924360		-1,25	0	0
M736T412	PE(16:1_18:2)		SSRRJSEUKHYFB-DFCPKGTGSA-N	52924917		-1,25	0	0
M811T532	Glucosylceramide (d18:1/24:1(15Z))		WBOZIXHPUPAOIA-JZZPSRGZSA-N	20057357		-1,25	0	0,01
M737T412	PG(16:1_16:1)					-1,26	0	0
M300T125	Sphingosine		WWUZIQQURGPMGP-CCEZHUSRSA-N	5353955	C00319	-1,29	0	0
M300T125	Oleic acid		ZQPPMHVWECISIRJ-KTKRTIGZSA-N	445639	C00712	-1,29	0	0

M385T423	Cholest-4-en-3-one	C27H44O	NYOXRYYXRWDKP-GYKMGHDSA-N	91477	C00599	-1,3	0,01	0,08
M781T257	PC(16:0/18:2(9Z_12Z))		JLPULHDHAOZNI-ZTIMHPMXSA-N	5287971		-1,33	0,01	0,07
M216T35_1	2-Methylhippuric acid		YOEBAVRJHRCKRE-UHFFFAOYSA-N	91637		-1,34	0	0,05
M839T416	PG(18:1_22:6)		FZJRPYWBMGYDIA-JTNLPPNSA-N	52926308		-1,4	0	0
M839T416	PG(18:1_22:6)		CAYNNAPUMJLPCS-JAHUGASZSA-N	52927093		-1,4	0	0
M844T416	PG(18:1_22:6)		FZJRPYWBMGYDIA-JTNLPPNSA-N	52926308		-1,4	0	0
M844T416	PG(18:1_22:6)		CAYNNAPUMJLPCS-JAHUGASZSA-N	52927093		-1,4	0	0
M228T236	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMGZGZ-SHYZEUFSA-N	13711	C00881	-1,4	0	0,04
M822T416	PG(18:1_22:6)		FZJRPYWBMGYDIA-JTNLPPNSA-N	52926308		-1,41	0	0
M822T416	PG(18:1_22:6)		CAYNNAPUMJLPCS-JAHUGASZSA-N	52927093		-1,41	0	0
M811T386	PG(16:1_22:6)		XDURMKGSYHXJNA-WHPMWQHLSA-N	52927088		-1,42	0	0
M811T386	PG(16:1_22:6)		BRJYLBKRWAAEC-BHJRESQSA-N	52927163		-1,42	0	0
M910T426	PI(18:1_22:6)		QHPDGSFYNQHVMI-QXINYNCASA-N	52927466		-1,43	0	0,01
M910T426	PI(18:1_22:6)		KFOLHAWBMFLWPP-KKAWQDLFSA-N	52928250		-1,43	0	0,01
M189T34_1	L-Targinine		NTNWOCRCBQPEKQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	-1,45	0	0
M189T34_1	Homo-L-arginine		QUOGESRFPZMMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	-1,45	0	0
M389T410	ELK	C17H32N4O6				-1,47	0	0
M901T425	PI(18:2_20:4)		IJCXVYFTSOSDAQ-FNYZUTNHSA-N	52928053		-1,48	0	0,01
M901T425	PI(18:2_20:4)		LKHLQFOBITEHB-MZTPQTCGSA-N	52928298		-1,48	0	0,01
M298T484	NP-001346	C11H15N5O3S				-1,56	0,04	0,17
M298T484	5'-S-Methyl-5'-thioadenosine	C11H15N5O3S	WUUGFSXJNOTRMR-IOSLPCCCSA-N	439176	C00170	-1,56	0,04	0,17
M864T461	PI(18:0_18:2)		AXGVJUACAGEWGQ-QHTWSZFGSA-N	52928299		-1,57	0	0,01
M864T461	PI(18:0_18:2)		KZVRAFHMKDULK-HAVSRZFESA-N	52928409		-1,57	0	0,01
M892T488	PI(18:0_20:2)		OXJINVSPCCGOJ-GWHVKERKSA-N	52927990		-1,67	0,01	0,06
M892T488	PI(18:0_20:2)		RZFIFFIGUWXYNB-GWHVKERKSA-N	52928387		-1,67	0,01	0,06
M732T408	PS(16:1_16:1)					-1,72	0	0,04
M929T451_1	PI(18:0_22:6)		DJVOKHFQPGWUPK-SWXQTFNJSA-N	52927465		-1,76	0	0,01
M929T451_1	PI(18:0_22:6)		QSUYEJLNWCMIQ-JOWFDBHXSAN-N	52928249		-1,76	0	0,01
M912T451	PI(18:0_22:6)		DJVOKHFQPGWUPK-SWXQTFNJSA-N	52927465		-1,79	0	0,01
M912T451	PI(18:0_22:6)		QSUYEJLNWCMIQ-JOWFDBHXSAN-N	52928249		-1,79	0	0,01
M793T449	PG(18:1_18:1)					-2	0	0
M868T379	PG(22:6_22:6)					-2,08	0	0
M252T86	Deoxyadenosine		OLXZPDWKRNYYJZ-RRKCRQDMSA-N	13730	C00559	-2,31	0	0
M601T175	LysoPI(18:0/0:0)		MXAFDFDAIFZET-HULSJBAWSA-N			-2,38	0,01	0,07

Tabelle A 61: Differenziell regulierte Metabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit WY-14643 (BMD₂₅; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M166T342_4	L-Phenylalanine		COLNVLDHVKWLRT-QMMMGPBSA-N	6140	C00079	4,6	0	0,02
M166T342_4	Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSINI-SREVVYHEPSA-N	5372954		4,6	0	0,02
M166T342_4	trans-Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSINI-VOTSOKGWSA-N	444539	C00423	4,6	0	0,02
M175T513_3	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	4,58	0	0,02
M175T513_3	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	4,58	0	0,02
M175T513_3	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322		4,58	0	0,02
M175T513_3	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	4,58	0	0,02
M169T523	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	3,33	0,01	0,1
M169T523	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	3,33	0,01	0,1
M169T523	L-Lysine		KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	3,33	0,01	0,1
M175T523_2	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322		3,23	0	0,02
M175T523_2	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	3,23	0	0,02
M899T594	TG(18:1_18:2_18:2)		VVEBVTMJPTZDHO-YQFZQLSNSA-N	25240373		3,22	0,04	0,18
M247T73	N-acetyltryptophan		DZTHIGRZJZPRDV-LBPRGKRZSA-N	700653		3,15	0	0
M251T485_1	Glutamylcysteine		PABVKUJVLNMOJP-WHFBIAKZSA-N	10171468		2,95	0	0
M150T384_2	Oxalacetic acid		KHPXUQMNIQBQEV-UHFFFAOYSA-N	970	C00036	2,67	0	0,02
M290T485_1	Ophthalmic acid		JCMUOFQHZLPHQP-BQBZGAKWSA-N	7018721		2,45	0	0,05
M214T62_3	1-Tetradecylamine	C14H31N	PLZVEJLHYMBBY-UHFFFAOYSA-N	16217		2,45	0,03	0,14
M106T384	Butyric acid		FERIUCNNQJTOY-UHFFFAOYSA-N	264		2,38	0	0,04
M106T384	Butyric acid		FERIUCNNQJTOY-UHFFFAOYSA-N	264	C00246	2,38	0	0,04
M130T337	Quinoline	C9H7N	SMWDFEZZVXVKRB-UHFFFAOYSA-N	7047	C06413	2,27	0	0,02
M283T507	Fructose 6-phosphate		GSXOAHZAIYLCY-HSUXUTPPSA-N	69507	C00085	2,26	0	0,04
M130T523_2	DL-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-UHFFFAOYSA-N	866	C16440	2,14	0	0,05
M130T523_2	L-Lysine	C6H14N2O2	KDXKERNBIXSRK-YFKPBYRVSA-N	5962	C00047	2,14	0	0,05

M156T538_1	L-Histidine		HNDVDQJCIIGZPNO-VFKPBYRVSA-N	6274		2,1	0	0,03
M156T538_1	L-Histidine		HNDVDQJCIIGZPNO-VFKPBYRVSA-N	6274	C00135	2,1	0	0,03
M263T363	Propylphenylalanine		IWIANZLCJVYEFX-UHFFFAOYSA-N	5226097		1,94	0	0
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		KXAGMEXWNHUIQR-OOPACUNWSA-N	52924662		1,88	0	0
M813T423_1	PE(20:4_22:6)		ZEMOTHAYXPPBGC-MDRPQKQBSA-N	52924855		1,88	0	0
M150T36	L-Methionine		FFEARJCKVFRZRR-BYPYZUCNSA-N	6137	C00073	1,88	0,01	0,09
M205T37	L-Tryptophan		QIVBCDIJAJPOS-VIFPVBQESA-N	6305	C00078	1,83	0,01	0,1
M400T154	L-Palmitoylcarnitine		XOMRRQXKHMVMOC-OAQYLSRUSA-N	11953816	C02990	1,82	0	0,01
M156T530_1	L-Histidine		HNDVDQJCIIGZPNO-VFKPBYRVSA-N	6274		1,74	0	0
M156T530_1	L-Histidine		HNDVDQJCIIGZPNO-VFKPBYRVSA-N	6274	C00135	1,74	0	0
M634T397	PE(14:0_14:1)		FGWTVUFUAVCXMN-HEDIVAJHSA-N	52924129		1,72	0,03	0,14
M634T397	PE(14:0_14:1)		KKYHRRVXUVMRJB-QPLOXXCYSA-N	52924113		1,72	0,03	0,14
M188T37	Indoleacrylic acid		SXOUMVOMIGLHO-AATRIKPKSA-N	15030923		1,64	0,02	0,11
M663T509	DG(18:0_20:4)		NSXLMTYRMFVYNT-IUDHQGTSA-N	6438587		1,51	0,01	0,06
M230T407	N-Acetylmethionine sulfoxide		NPIMMZBURSMON-UHFFFAOYSA-N			1,48	0	0
M537T450	Cer(d18:2_16:0)					1,43	0	0,01
M197T443_1	N-Acetylmethionine		JRLGPAXAGHMNOL-LURJTMIESA-N	439232	C00437	1,4	0	0,01
M156T40	L-Histidine		HNDVDQJCIIGZPNO-VFKPBYRVSA-N	6274	C00135	1,33	0,03	0,15
M156T40	Urocanic acid		LOIYMIARKYCTBW-OWOJBTEDSA-N	736715	C00785	1,33	0,03	0,15
M210T497	N8-Acetylspermidine	C9H21N3O	FONIWDJLJEJTL-UHFFFAOYSA-N	123689	C01029	1,32	0,01	0,05
M210T497	N1-Acetylspermidine		MQTAVJHCJWXBRL-UHFFFAOYSA-N	496	C00612	1,32	0,01	0,05
M857T465	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		1,31	0,02	0,11
M525T461	Cer(d17:1_16:0)					1,29	0	0,04
M661T490	DG(18:1_20:4)		LWXLWRXRJKNLM-GOZUYJTOSA-N	9543786		1,29	0	0,05
M805T507	PE(20:0p_22:6)					1,2	0,01	0,06
M258T484	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPBSA-N	71920		1,15	0,02	0,13
M258T484	Glycerophosphocholine		SUHOQUVVVLNYQR-QMMMGPBSA-N	71920	C00670	1,15	0,02	0,13
M189T543_2	N6,N6,N6-Trimethyl-L-lysine	C9H20N2O2	MXNRLFUSFKVQK-QMMMGPOBSA-N	440120	C03793	1,14	0	0
M489T571	Cytidine 5'-diphosphocholine	C14H26N4O11P2	RZZPDXZPRHQOCG-OJAKKHQRSA-N	13804	D00057	1,14	0	0,01
M142T439	L-Threonine	C4H9NO3	AYFVYJAPQTCCC-GBXJSLDSA-N	6288	C00188	1,13	0	0
M142T439	L-Threonine		AYFVYJAPQTCCC-GBXJSLDSA-N	6288	C00188	1,13	0	0
M142T439	L-Homoserine		UKAUVYFTDYCKQA-VKHMHEASA-N	12647	C00263	1,13	0	0
M261T317	Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)	C16H22O4	DIDSLBVSSOQSLW-UHFFFAOYSA-N	20393	C03343	1,12	0	0
M647T535	Irgafos 168	C42H63O3P	JKIEFPNVSHHEI-UHFFFAOYSA-N	91601		1,12	0	0,02
M204T506	Acetyl-L-carnitine	C9H17NO4	RDHQFKQJGNGIED-MRPVSSYSAN	7045767		1,06	0	0,01
M890T476	PI(18:0_18:0)					-1,01	0,02	0,11
M274T78	Palmitic acid		IPCSVZSSVZVIGE-UHFFFAOYSA-N	985	C00249	-1,02	0	0,01
M274T78	Isopalmitic acid		ZONJATNKKGGVSU-UHFFFAOYSA-N	36247		-1,02	0	0,01
M677T550	Cer(d18:1_26:1)					-1,02	0	0,01
M752T513	PC(16:0/16:0)		KILNVBDSWZSGLL-KXQOOQHDSA-N	452110	C00157	-1,04	0	0,03
M697T438	Hex1Cer(d14:2_20:1)					-1,05	0	0,02
M162T36_1	Aminoadipic acid		OYIFNHCXNCBQI-UHFFFAOYSA-N	469	C00956	-1,06	0	0,04
M162T36_1	N-Acetylthreonine		PEDXUVCGOLSNLQ-WUJLRWPWSA-N	152204		-1,06	0	0,04
M743T478	PE(16:0_20:3)		LMWFNZUKABEGHS-CISNCOODSA-N	52924920		-1,08	0	0
M743T478	PE(16:0_20:3)		UMJNPEIBPLXIC-CISNCOODSA-N	52924609		-1,08	0	0
M891T476	Hex2Cer(d14:1_22:0)					-1,09	0	0,02
M759T500	PC(16:0/18:2(9Z_12Z))		JLPULHDHAOZNI-ZTIMHPMXSA-N	5287971		-1,11	0	0
M789T531	PC(18:0/18:1(9Z))		ATHVAWFAELPPQ-VRDBWYNSSA-N	24778825		-1,13	0	0,04
M300T89	Sphingosine		WWUZIQQURGPMGP-CCEZHUSRSA-N	5353955	C00319	-1,16	0	0,01
M300T89	Oleic acid		ZQPPMHVWECIRJ-KTKRTIGZSA-N	445639	C00712	-1,16	0	0,01
M818T550	Coenzyme_Q9		UUGXJSBPSRRROM-WJNLUYJISA-N	5280473		-1,18	0	0
M818T550	Coenzyme Q9		UUGXJSBPSRRROM-WJNLUYJISA-N	5280473	C01967	-1,18	0	0
M162T36_2	D-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHFUFZVPYII-LURJTMIESA-N	2724480	C15025	-1,22	0	0,01
M162T36_2	DL-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHFUFZVPYII-UHFFFAOYSA-N	288		-1,22	0	0,01
M162T36_2	L(-)-Carnitine	C7H15NO3	PHIQHFUFZVPYII-ZCFIWBIFSA-N	10917	D02176	-1,22	0	0,01
M787T495	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))		FORFDCPKQJHEBF-VPUSDGANSAN	6441487		-1,23	0	0
M385T413	Cholest-4-en-3-one	C27H44O	NYOXRYXXRWJDKP-GYKMGHIDSA-N	91477	C00599	-1,26	0	0
M132T446_2	Creatine		CVSVTCORWBXHQV-UHFFFAOYSA-N	586	C00300	-1,34	0,04	0,17
M220T37	Pantothenic acid		GHOKWGTUJEAQD-ZETCQYMISA-N	6613	C00864	-1,35	0	0
M302T48_3	Stearic acid		QIQXTHQIDYTFRH-UHFFFAOYSA-N	5281	C01530	-1,37	0	0,01
M905T455	PI(18:0_20:4)		KRTOMQDQGRFDJ-ZAHDIIMDSA-N	42607491		-1,37	0,02	0,11
M905T455	PI(18:0_20:4)		CBYJKEKBWMPMN-DTQNTTBHSA-N	52928051		-1,37	0,02	0,11

M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))		FORFDCPQKJHEBF-VPUSDGANS-A-N	6441487		-1,38	0,01	0,06
M732T305	stearoyl sphingomyelin		LKQLRGMMAHREN-YJFYUILSA-N	6453725		-1,4	0	0,02
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))		FVXDQWBZHIXIEJ-LNDKUQBDSA-N	5288075		-1,47	0,01	0,05
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		IIZXPYDILKNOIY-JXPJXOSSA-N	10747814		-1,47	0,01	0,05
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,47	0,01	0,05
M736T412	PE(16:1_18:2)		LGHISOARZMNIGJ-DFCPKGTfSA-N	52924360		-1,5	0	0
M736T412	PE(16:1_18:2)		SSRRJUSEUKHYFB-DFCPKGTfSA-N	52924917		-1,5	0	0
M397T407	Ergosterol		DNVPQKQSNYMLRS-KQYMERmZSA-N	21775588	C01694	-1,53	0	0,01
M397T407	Ergocalciferol		MECHNRXZTMCUDQ-RKHKhRCZSA-N	5280793	C05441	-1,53	0	0,01
M811T386	PG(16:1_22:6)		XDURMKGSYHXJNA-WHPMWQHLSA-N	52927088		-1,55	0	0
M811T386	PG(16:1_22:6)		BRJYLBKRWAAEC-BHJRESQJSA-N	52927163		-1,55	0	0
M737T412	PG(16:1_16:1)					-1,56	0	0
M727T489	PE(18:0p_18:3)					-1,56	0	0,01
M522T298	LysoPC(18:1(9Z))		JXGLGTFMAQJBB-HEDKFQSOSA-N	24779456		-1,56	0	0,03
M522T298	LysoPC(18:1(9Z))		YAMUFBWLWGFFICM-PTGWMXDISA-N	16081932		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		YAMUFBWLWGFFICM-SEYXRHQNSA-N	6449974		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		YAMUFBWLWGFFICM-ZOGNMOHXSA-N	24779466		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		YAMUFBWLWGFFICM-PTGWMXDISA-N	16081932		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		SULIDBRAXVDKBU-PTGWMXDISA-N	24779494		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		SULIDBRAXVDKBU-ZOGNMOHXSA-N	24779493		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		ADOCFGYWKPSJCY-UPTOSOBMSA-N	24779465		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		LXHJYOQXXHUOHA-UPTOSOBMSA-N	24779492		-1,56	0	0,03
M522T298	LPC(18:1)		PZRfVAHZNWPAC-VBKSVIKSA-N	53480465	C04230	-1,56	0	0,03
M189T34_1	L-Targinine		NTNWOCRCBQPEKQ-YfKPBfYRVSA-N	132862	C03884	-1,64	0	0,04
M189T34_1	Homo-L-arginine		QUOGESRFpZDMMT-YfKPBfYRVSA-N	9085	C01924	-1,64	0	0,04
M811T496_2	PC(18:0/18:1(9Z))		ATHVAWFAELPPQ-VRDBWYNSSA-N	24778825		-1,65	0	0
M811T496_2	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,65	0	0
M298T37	5'-Methylthioadenosine		WUUGFSXJNOTRMR-IOSLPCCCSA-N	439176	C00170	-1,67	0,01	0,08
M216T35_1	2-Methylhippuric acid		YOEBAvRJHRCKRE-UHfFFAOYSA-N	91637		-1,69	0	0
M865T423	PG(20:2_22:6)		VQPCWRHABHPMPD-SHPfUTTASA-N	52926853		-1,71	0	0
M865T423	PG(20:2_22:6)		GGZPAXKBGCGBSD-VTAPOZJKSA-N	52927102		-1,71	0	0
M813T471	PS(18:0_20:4)		SVOUGFFDROZBJI-DNALCEECSA-N	24779545		-1,75	0	0,05
M813T471	PS(18:0_20:4)		UTSXKUOHAAAGJOV-JLUUWOCLSA-N	52925740		-1,75	0	0,05
M482T221_1	LysoPE(0:0/18:0)		KIHAGWUUUHJRMS-JOCHJfYZSA-N	53480667		-1,76	0	0
M504T221	LysoPE(0:0/18:0)		KIHAGWUUUHJRMS-JOCHJfYZSA-N	53480667		-1,78	0	0
M822T416	PG(18:1_22:6)		FZJRPYWBMGYDIA-JITNLPNSA-N	52926308		-1,82	0	0
M822T416	PG(18:1_22:6)		CAYNNApUMJLPCS-JAHUGASZSA-N	52927093		-1,82	0	0
M839T416	PG(18:1_22:6)		FZJRPYWBMGYDIA-JITNLPNSA-N	52926308		-1,82	0	0
M839T416	PG(18:1_22:6)		CAYNNApUMJLPCS-JAHUGASZSA-N	52927093		-1,82	0	0
M844T416	PG(18:1_22:6)		FZJRPYWBMGYDIA-JITNLPNSA-N	52926308		-1,82	0	0
M844T416	PG(18:1_22:6)		CAYNNApUMJLPCS-JAHUGASZSA-N	52927093		-1,82	0	0
M838T543	SM(d18:1/24:0)		QEDPUVGSSDPBMD-XTAIVQBSA-O	5283595		-1,86	0	0,05
M114T433	Creatine	C4H9N3O2	CVSVTCORWBXHQV-UHfFFAOYSA-N	586	C00300	-1,88	0,01	0,09
M1025T443	Hex3Cer(d18:1_16:0)					-1,88	0,02	0,12
M204T36	L-Acetylcarnitine		RDHQfKQIGNGIED-MRPVSSYSA-N	7045767	C02571	-1,93	0	0
M755T510	PE(20:0p_18:3)					-1,97	0	0,01
M781T257	PC(16:0/18:2(9Z_12Z))		JLPULHDHAOZNQI-ZTIMHPMXSA-N	5287971		-1,97	0,01	0,07
M300T125	Sphingosine		WWUZIQURGPMGP-CCEZHUSRSA-N	5353955	C00319	-1,98	0	0
M300T125	Oleic acid		ZQPPMHVWECsIRJ-KTKRTIGZSA-N	445639	C00712	-1,98	0	0
M205T36_1	L-Tryptophan		QIVBCDUIAJPQS-VfFPVBQESA-N	6305	C00078	-1,99	0	0
M302T157	Sphinganine		OTKJDMGTUTTYMP-ZWKOTPCfSA-N	91486	C00836	-2,01	0,01	0,06
M1137T528	Hex3Cer(d18:1_24:0)					-2,1	0	0,01
M454T141_2	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWfJfHSA-N	9547069		-2,11	0	0
M232T37	Butyrylcarnitine		QWYFHGCGZUCMBN-SECBINFHSA-N	213144	C02862	-2,13	0	0
M476T142	LysoPE(16:0/0:0)		YVYMBNSKXOXSKW-HXUWfJfHSA-N	9547069		-2,13	0	0
M901T425	PI(18:2_20:4)		IJCXVYfTSOSDAQ-fNYZUTNfSA-N	52928053		-2,17	0	0
M901T425	PI(18:2_20:4)		LKHLQFOBIKTEHB-MZTPQTcGSA-N	52928298		-2,17	0	0
M912T451	PI(18:0_22:6)		DJVKHFQPGWUPK-SWXQTFNJSA-N	52927465		-2,33	0,03	0,16
M912T451	PI(18:0_22:6)		QSUYEJLNCMIO-JOWfDBHXSA-N	52928249		-2,33	0,03	0,16
M389T410	ELK	C17H32N4O6				-2,35	0	0
M864T461	PI(18:0_18:2)		AXGVJUACAGEWGQ-QHTWSZfGSA-N	52928299		-2,37	0	0
M864T461	PI(18:0_18:2)		KZVRAfHIKMDULK-HAVSRZFESA-N	52928409		-2,37	0	0

M385T423	Cholest-4-en-3-one	C27H44O	NYOXRYXRWJDKP-GYKMGIIISA-N	91477	C00599	-2,4	0	0,01
M732T408	PS(16:1_16:1)					-2,43	0	0,01
M929T451_1	PI(18:0_22:6)		DJVOKHFQPGWUPK-SWXQTFNJA-N	52927465		-2,47	0	0
M929T451_1	PI(18:0_22:6)		QSUYEJLNWCMIO-JOWFDBHXA-N	52928249		-2,47	0	0
M793T449	PG(18:1_18:1)					-2,69	0	0,01
M892T488	PI(18:0_20:2)		OXJINVSPXCXGOJ-GWHVKERKSA-N	52927990		-2,79	0,01	0,06
M892T488	PI(18:0_20:2)		RZFIFPIGUWXYNB-GWHVKERKSA-N	52928387		-2,79	0,01	0,06
M601T175	LysoPI(18:0/0:0)		MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-2,91	0	0,01
M218T36	Propionylcarnitine		UFAHZIUFPNSHSL-UHFFFAOYSA-N	107738	C03017	-3,05	0	0
M868T379	PG(22:6_22:6)					-3,05	0	0
M108T411	Taurine	C2H7NO3S	XOAAWQZATWQOTB-UHFFFAOYSA-N	1123	C00245	-3,1	0	0
M287T497	N1_N12-Diacetylsermine		NPDTUDWGJMBVEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	-3,11	0	0
M623T175	LysoPI(18:0/0:0)		MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-3,4	0,01	0,06

Tabelle A 62: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ELP4	Elongator complex protein 4 (hELP4) (PAX6 neighbor gene)	1,62	0	0,02
RNF103	E3 ubiquitin-protein ligase RNF103	1,6	0	0,01
NEK2	Serine/threonine-protein kinase Nek2 (HSPK 21)	1,52	0	0
DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	1,07	0	0
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	1,01	0	0
SLC20A2	Sodium-dependent phosphate transporter 2 (Solute carrier family 20 member 2) Phosphate Dickkopf-related protein 1	-1,03	0	0,02
DKK1	Dickkopf-related protein 1	-1,06	0	0
POLB	DNA polymerase beta	-1,08	0	0,02
AGFG2	Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 2 (HIV-1 Rev-binding protein-like protein)	-1,11	0	0,01
BMP4	Bone morphogenetic protein 4	-1,18	0	0
ARHGEF40	Rho guanine nucleotide exchange factor 40 (Protein SOLO)	-1,32	0	0,02
ZCCHC2	Zinc finger CCHC domain-containing protein 2	-1,32	0	0,02
CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta-chemokine exodus-1)	-1,49	0	0

Tabelle A 63: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 6h).

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0030224	monocyte differentiation	ENRICHED	172.667	6.1x10-05	0.008
GO:0010942	positive regulation of cell death	ENRICHED	75.805	3.2x10-04	0.041

Tabelle A 64: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
NAGA	Alpha-N-acetylgalactosaminidase	1,44	0	0,03
DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	1,13	0	0
MIXL1	Homeobox protein MIXL1 (Homeodomain protein MIX)	1,09	0	0
HMGCS1	Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase, cytoplasmic (HMG-CoA synthase)	-1,02	0	0
RAB17	Ras-related protein Rab-17	-1,05	0	0,02
NUDT4	Diphosphoinositol polyphosphate phosphohydrolase 2 (DIPP-2)	-1,09	0	0,05
NRIH4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	-1,13	0	0,01
SLC6A14	Sodium- and chloride-dependent neutral and basic amino acid transporter	-1,18	0	0,01
C20orf204	Uncharacterized protein C20orf204	-1,19	0	0
SERPINH1	Serpin H1 (47 kDa heat shock protein)	-1,19	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	-1,3	0	0
HSD17B2	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2	-1,32	0	0
GSTA1	Glutathione S-transferase : Glutathione S-transferase A1	-1,33	0	0
AP1M2	AP-1 complex subunit mu-2 (AP-mu chain family member mu1B)	-1,4	0	0,01
DKK1	Dickkopf-related protein 1	-1,43	0	0
HOXD1	Homeobox protein Hox-D1 Homeobox protein Hox-D1	-1,46	0	0
LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-1,58	0	0,02
ENO3	Beta-enolase	-1,67	0	0
LINC02413	NA	-1,9	0	0
CCEPR	NA	-2,43	0	0
NUPR1	Nuclear protein 1 (Candidate of metastasis 1) (Protein p8)	-2,45	0	0

Tabelle A 65: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0009636	response to toxic substance	ENRICHED	39.534	5.8x10-05	0.005
GO:0001706	endoderm formation	ENRICHED	148.000	8.3x10-05	0.008
GO:0008206	bile acid metabolic process	ENRICHED	128.267	1.1x10-04	0.010
GO:0006693	prostaglandin metabolic process	ENRICHED	91.619	2.2x10-04	0.021

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	128.267	1.1x10-04	0.003
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	83.652	2.7x10-04	0.008
R-HSA-192105:1	Synthesis of bile acids and bile salts	ENRICHED	58.303	5.5x10-04	0.017
R-HSA-194068:2	Bile acid and bile salt metabolism	ENRICHED	45.810	8.9x10-04	0.027

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:04142	Lysosome	ENRICHED	31.032	0.002	0.021

Tabelle A 66: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
RPS9_8	NA	7,81	0	0	LOC124904086	NA	3,47	0	0
ECH1	Delta(3,5)-Delta(2,4)-dienoyl-CoA isomerase, mitochondrial	7,54	0	0	VPS13A	Intermembrane lipid transfer protein VPS13A (Chorea-acanthocytosis protein)	3,28	0	0
CIMIP2A	Ciliary microtubule inner protein 2A	6,26	0	0	DMTF1	Cyclin-D-binding Myb-like transcription factor 1	3,2	0	0,02
FAM83F	Protein FAM83F	6,22	0	0,03	UVSSA	UV-stimulated scaffold protein A Uncharacterized protein DKFZp434C189	3,2	0	0,02
ND6	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6 NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6 (NADH)	6,12	0	0,02	MIGA1	Mitoguardin 1 (Protein FAM73A)	3,12	0	0,03
TRMT1L	TRMT1-like protein	6,01	0	0	ZNF813	Zinc finger protein 813	3,12	0	0,03
LOC124905228	NA	5,74	0	0	ZC3H8	Zinc finger CCCH domain-containing protein 8	3,11	0	0,02
WDHD1	WD repeat and HMG-box DNA-binding protein 1	4,82	0	0	AP3B1	AP-3 complex subunit beta-1 (Adaptor protein complex AP-3 subunit beta-1)	3,09	0	0
IVNSIABP	Influenza virus NS1A-binding protein (NS1-BP)	4,29	0	0,01	RBM18	Probable RNA-binding protein 18 (RNA-binding motif protein 18)	3,08	0	0
LNPEP	Leucyl-cystinyl aminopeptidase (Cystinyl aminopeptidase)	4,07	0	0,02	KANSL2	KAT8 regulatory NSL complex subunit 2 (NSL complex protein NSL2)	3,04	0	0
CCDC152	Coiled-coil domain-containing protein 152	3,93	0	0	INTS8	Integrator complex subunit 8 (Int8) (Protein kaomashi-1)	2,98	0	0,01
C2orf76	UPF0538 protein C2orf76	3,92	0	0,03	PEG3-AS1	NA	2,97	0	0
LOC124903996	NA	3,86	0	0	NETO2	Neuropilin and tolloid-like protein 2 (Brain-specific transmembrane protein containing 2 CLUB and 1	2,96	0	0,02
CEP70	Centrosomal protein of 70 kDa (Cep70) (p10-binding protein)	3,82	0	0,01	ATAD2B	ATPase family AAA domain-containing protein 2B cDNA FLJ43730 fis, clone TEST11000390	2,96	0	0,03
APOA1-AS	NA	3,63	0	0	USP28	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 28	2,87	0	0,01
SAMD11	Sterile alpha motif domain-containing protein 11	3,58	0	0,02	MIPOL1	MIPOL1 protein Mirror-image polydactyl gene 1 protein	2,86	0	0
PLAG1	Zinc finger protein PLAG1 (Pleomorphic adenoma gene 1 protein)	3,54	0	0	WIPI1	WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 1 (WIPI-1)	2,86	0	0
ZSCAN26	Zinc finger and SCAN domain containing 26 (Zinc finger protein 187, isoform CRA b)	3,53	0	0,03	SLC26A11	Sodium-independent sulfate anion transporter (Solute carrier family 26 member 11)	2,86	0	0,02

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
GMEB2	cDNA FLJ60807, highly similar to Glucocorticoid modulatory element-binding protein 2	2,85	0	0,01	ZBTB34	Zinc finger and BTB domain-containing protein 34	2,22	0	0,04
TMED7	Transmembrane emp24 domain-containing protein 7	2,82	0	0	PCLAF	PCNA-associated factor (Hepatitis C virus NS5A-transactivated protein 9)	2,21	0	0
GPIIA2	Glycoprotein hormone alpha-2	2,72	0	0	SYNC	Syncoilin (Syncoilin intermediate filament 1)	2,21	0	0
ZC3H4	Zinc finger CCCH domain-containing protein 4	2,72	0	0,01	PHIP	PH-interacting protein (PHIP) (DDB1- and CUL4-associated factor 14)	2,21	0	0,01
NR3C1	Glucocorticoid receptor (GR) (Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1)	2,7	0	0	SETD4	SET domain-containing protein 4	2,21	0	0,02
SEC22A	Vesicle-trafficking protein SEC22a (SEC22 vesicle-trafficking protein homolog A)	2,63	0	0,01	GPR89A	Golgi pH regulator B (Protein GPR89B) G protein-coupled receptor 89A isoform	2,19	0,01	0,04
MMGT1	ER membrane protein complex subunit 5 (Membrane magnesium transporter 1)	2,63	0	0,02	HHPF1	Histone PARylation factor 1	2,17	0,01	0,04
TOMM5	Mitochondrial import receptor subunit TOM5 homolog	2,62	0	0	CNBP	CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein	2,16	0	0
C6orf120	UPF0669 protein C6orf120	2,59	0	0	EHD1	EH domain-containing protein 1 (PAST homolog 1)	2,14	0	0
GOLGA8B	Golgin subfamily A member 8B (Golgin-67)	2,56	0	0,02	HELZ2	3'-5' exoribonuclease HELZ2	2,13	0	0,03
RNF145	RING finger protein 145 (EC 2.3.2.27) Uncharacterized protein DKFZp547B0914	2,55	0	0	SMG8	Nonsense-mediated mRNA decay factor SMG8 (Amplified in breast cancer gene 2 protein)	2,12	0	0,01
OTUD1	OTU domain-containing protein 1 (DUBA-7)	2,54	0	0,03	MAN2A1	Alpha-mannosidase 2	2,11	0	0
TDP2	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 (Tyr-DNA phosphodiesterase 2) (hTDP2) iesterase 2	2,53	0	0	MTM1	Myotubularin (Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate 3-phosphatase)	2,11	0	0,03
EXOC8	Exocyst complex component 8 (Exocyst complex 84 kDa subunit)	2,52	0	0,03	PLCB1	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-1	2,09	0	0
MAP3K2-DT	NA	2,52	0	0,03	POLE3	DNA polymerase epsilon subunit 3 (Arsenic-transactivated protein)	2,09	0	0
AKAP7	A kinase (PRKA) anchor protein 7 A-kinase anchor protein 7 isoforms alpha and beta	2,51	0	0	PPP1R2	Protein phosphatase inhibitor 2 (PPP-2)	2,09	0	0
ITSN2	Intersectin 2 Intersectin-2 (SH3 domain-containing protein 1B) (SH3P18)	2,51	0	0,01	GAS2L3	GAS2-like protein 3 (Growth arrest-specific protein 2-like 3)	2,06	0	0,02
DHX29	ATP-dependent RNA helicase DHX29	2,49	0	0,01	DUSP3	Dual specificity protein phosphatase 3	2,04	0	0
CCPG1	Cell cycle progression protein 1	2,48	0	0	DAB2	Disabled homolog 2 (Adaptor molecule disabled-2)	2,02	0	0,04
MFSD4B	cDNA FLJ35817 fls, clone TEST12006120	2,47	0	0,01	COX6A1	Cytochrome c oxidase subunit 6A1, mitochondrial	2,01	0	0
ATG2A	Autophagy-related protein 2 homolog A	2,47	0,01	0,05	TENT5A	Terminal nucleotidyltransferase 5A	2,01	0	0
MAP3K12	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 12	2,45	0	0	SNX21	Sorting nexin-21 (Sorting nexin L) (SNX-L)	2,01	0	0,04
NUCB2	Nucleobindin-2 (DNA-binding protein NEFA)	2,43	0	0	QSER1	Glutamine and serine-rich protein 1	2	0	0,03
PRTG	Protogenin (Protein Shen-Dan)	2,42	0	0,01	CKS2	Cyclin-dependent kinases regulatory subunit 2 (CKS-2)	1,99	0	0
TRAPPC8	Trafficking protein particle complex subunit 8 (Protein TRS85 homolog)	2,41	0	0,02	MYCBP2	E3 ubiquitin-protein ligase MYCBP2 (Myc-binding protein 2)	1,99	0	0,01
PRMT5-AS1	NA	2,4	0	0	CUL5	Cullin-5 (CUL-5) (Vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor 1)	1,99	0	0,03
NCB3L1	Natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1 (B7 homolog 6) (B7-H6)	2,38	0	0	POLR3F	DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC6	1,98	0	0
RTN4	Reticulon-4 (Foccon) (Neurite outgrowth inhibitor)	2,37	0	0	SF1	Splicing factor 1 (Mammalian branch point-binding protein)	1,98	0	0
MIR1282	NA	2,35	0	0	TACC1	Transforming acidic coiled-coil-containing protein 1	1,98	0	0
PAM	Peptidyl-glycine alpha-amidating monooxygenase (PAM)	2,35	0	0	C6orf62	Uncharacterized protein C6orf62 (HBV X-transactivated gene 12 protein)	1,96	0	0
RNF38	E3 ubiquitin-protein ligase RNF38	2,34	0	0,03	ZBTB44	Zinc finger and BTB domain-containing protein 44	1,95	0	0
ARHGAP5	Rho GTPase-activating protein 5	2,33	0	0	ATG12	Ubiquitin-like protein ATG12 (Autophagy-related protein 12) (APG12-like)	1,93	0	0
PRNP	Major prion protein Major prion protein (PrP) (ASCR)	2,32	0	0	C19orf48P	NA	1,93	0	0
RAPGEF6	Rap guanine nucleotide exchange factor 6	2,32	0	0	USP8	ubiquitinyl hydrolase 1	1,93	0	0,01
LOC124904006	NA	2,31	0	0	SSR3	Translocon-associated protein subunit gamma (TRAP-gamma)	1,92	0	0
GPSM2	G-protein-signaling modulator 2 (Mosaic protein LGN)	2,31	0	0,02	PUS10	tRNA pseudouridine synthase Pus10 (Hup10)	1,92	0	0,04
MORC3	MORC family CW-type zinc finger 3 MORC family CW-type zinc finger protein 3	2,3	0	0,02	EZR	Ezrin (Cytovillin) (Villin-2) (p81)	1,91	0	0
ASXL2	Putative Polycomb group protein ASXL2 (Additional sex combs-like protein 2)	2,27	0	0	MEN1	Menin	1,9	0	0
AHCTF1	Protein ELYS (Embryonic large molecule derived from yolk sac)	2,26	0	0	CCSAP	Centriole, cilia and spindle-associated protein	1,89	0	0,03
SNX22	Sorting nexin-22	2,26	0	0	PTPRG	PTPRG protein Receptor-type tyrosine-protein phosphatase gamma	1,88	0	0,01
GRK5	G protein-coupled receptor kinase 5	2,25	0	0	FAM3C	Protein FAM3C (Interleukin-like EMT inducer)	1,86	0	0,02
LARP4B	La-related protein 4B	2,24	0	0	LRRC75A	Leucine-rich repeat-containing protein 75A (Leucine-rich repeat-containing protein FAM211A)	1,85	0	0
CD55	Complement decay-accelerating factor (CD antigen CD55)	2,24	0	0,01	RC3H2	Roquin-2	1,82	0	0,01
UBE2B	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 B	2,22	0	0	RAD9A	Cell cycle checkpoint control protein RAD9A (DNA repair exonuclease rad9 homolog A)	1,82	0	0,02

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
SMURF2	E3 ubiquitin-protein ligase SMURF2 (hSMURF2)	1,82	0	0,03	NUP54	Nucleoporin p54 (54 kDa nucleoporin)	1,51	0	0,01
ATP6V0E1	V-type proton ATPase subunit e 1	1,81	0	0	TXNIP	Thioredoxin-interacting protein	1,5	0	0
LOC107987209	NA	1,81	0,01	0,04	NEK2	Serine/threonine-protein kinase Nek2 (HSPK 21)	1,5	0	0,01
KIF3B	Kinesin-like protein KIF3B (HH0048)	1,78	0	0	ACOT13	Acyl-coenzyme A thioesterase 13 (Acyl-CoA thioesterase 13)	1,49	0	0
PRKD3	Serine/threonine-protein kinase D3	1,76	0	0,04	C1D	Nuclear nucleic acid-binding protein C1D (hC1D)	1,48	0	0
NCKAP1	Nck-associated protein 1 (NAP 1)	1,75	0	0	LCOR	Ligand-dependent corepressor (LCOR) (Mblk 1-related protein 2)	1,47	0	0
SMIM30	Small integral membrane protein 30 (Microprotein in antiviral immunity 1)	1,74	0	0,03	LINC00674	NA	1,47	0	0
RPP30	Ribonuclease P protein subunit p30 (RNaseP protein p30)	1,72	0	0,03	TMX3	Protein disulfide-isomerase TMX3 (Thioredoxin-related transmembrane protein 3)	1,47	0	0,03
NDUFA5	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 5 (Complex I subunit B13)	1,72	0,01	0,04	UGT2B7	UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UDPGT 2B7)	1,45	0	0,01
ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	1,71	0	0	CD74	HLA class II histocompatibility antigen gamma chain	1,44	0	0
RPS16	Small ribosomal subunit protein uS9 (40S ribosomal protein S16)	1,71	0	0	ERV3-1	Endogenous retrovirus group 3 member 1 Env polyprotein (ERV-3 envelope protein)	1,44	0,01	0,04
STIL	SCL-interrupting locus protein (TAL-1-interrupting locus protein)	1,7	0,01	0,04	COX1	Cytochrome c oxidase subunit 1	1,43	0	0
KLHL21	Kelch-like protein 21	1,69	0	0	COPS2	COP9 signalosome complex subunit 2 (SGN2) (Signalosome subunit 2)	1,43	0	0,03
MRGBP	MRG/MORF4L-binding protein (MRG-binding protein)	1,69	0	0	PTGR1	Prostaglandin reductase 1	1,43	0,01	0,04
RNF146	E3 ubiquitin-protein ligase	1,69	0	0,01	POGLUT2	Protein O-glucosyltransferase 2	1,42	0	0
MIXL1	Homeobox protein MIXL1 (Homeodomain protein MIX)	1,68	0	0	ABC7	Iron-sulfur clusters transporter ABC7, mitochondrial	1,42	0	0,02
LOC124906262	NA	1,67	0	0	COX3	Cytochrome c oxidase subunit 3	1,41	0	0
PIGO-AS1	NA	1,67	0	0	MTAP	S-methyl-5'-thioadenosine phosphorylase	1,41	0	0,01
BRMS1	Breast cancer metastasis-suppressor 1	1,67	0	0,02	GBE1	1,4-alpha-glucan-branching enzyme	1,41	0	0,03
TWF1	Twinfilin-1 (Protein A6) (Protein tyrosine kinase 9)	1,66	0	0,01	CNO12	CCR4-NOT transcription complex subunit 2 (CCR4-associated factor 2)	1,4	0	0
RNGTT	mRNA-capping enzyme (HCE)	1,66	0,01	0,04	DCAF12	DDI1- and CUL4-associated factor 12 (Centrosome-related protein TCC52)	1,4	0	0
SMARCA4	Transcription activator BRG1	1,65	0	0	LGALS2	Galectin-2	1,4	0	0
TMEM68	DGAT1/2-independent enzyme synthesizing storage lipids (DIESEL)	1,65	0,01	0,04	PIGF	PIGF protein (Phosphatidylinositol glycan, class F, isoform CRA_c)	1,4	0	0
CUL4B	Cullin-4B (CUL-4B)	1,64	0	0,01	MALT1	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1	1,4	0	0,02
SESN1	Sestrin-1	1,63	0	0	FBNPIL	Formin-binding protein 1-like (Transducer of Cdc42-dependent actin assembly protein 1)	1,4	0	0,03
VAV2	Guanine nucleotide exchange factor VAV2 (VAV-2)	1,62	0	0	FGG	Fibrinogen gamma chain Testicular tissue protein Li 70	1,39	0	0
EXOSC3	Exosome complex component RRP40 (Exosome component 3)	1,61	0	0,01	PSMC5	26S proteasome regulatory subunit 8 (26S proteasome AAA-ATPase subunit RPT6)	1,39	0	0
SCARB2	Lysosome membrane protein 2	1,6	0	0	NDEL1	Nuclear distribution protein nudE-like 1 (Protein Nudel) (Mitosis-associated protein 1)	1,38	0	0
MFAP3	Microfibril-associated glycoprotein 3	1,59	0,01	0,04	KTNI	Kinetin (CG-1 antigen) (Kinesin receptor)	1,37	0	0
HEXB	Beta-hexosaminidase subunit beta	1,58	0	0	ODC1	Ornithine decarboxylase	1,37	0	0
WASL	Actin nucleation-promoting factor WASL (Neural Wiskott-Aldrich syndrome protein) (N-WASP)	1,58	0	0,02	CBFB	Core-binding factor subunit beta (CBF-beta)	1,36	0	0
PITPNA-AS1	NA	1,58	0	0,04	UFM1	Ubiquitin-fold modifier 1	1,36	0	0
ALDH1B1	Aldehyde dehydrogenase X, mitochondrial	1,57	0	0	FOXO3	Forkhead box protein O3 (AF6q21 protein) (Forkhead in rhabdomyosarcoma-like 1)	1,35	0	0
TP53INP1	Tumor protein p53-inducible nuclear protein 1 (Stress-induced protein)	1,57	0	0,02	ALAD	Delta-aminolevulinic acid dehydratase	1,35	0,01	0,05
BEST1	Bestrophin-1 (TU15B) (Vitelliform macular dystrophy protein 2)	1,56	0	0	TAOK1	Serine/threonine-protein kinase TAO1 (Kinase from chicken homolog B)	1,35	0,01	0,05
DCTN4	Dynactin subunit 4 Dynactin subunit 4 (Dyna4)	1,56	0	0	DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	1,34	0	0
ATRX	Transcriptional regulator ATRX (ATP-dependent helicase ATRX) (X-linked helicase II)	1,56	0	0,01	ZBED3	Zinc finger BED domain-containing protein 3 (Axin-interacting protein)	1,34	0	0,03
ATP6	ATP synthase subunit	1,54	0	0	GALNT1	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase	1,33	0	0
ARMC5	Armadillo repeat-containing protein 5	1,54	0	0,01	LEO1	RNA polymerase-associated protein LEO1 (Replicative senescence down-regulated leol-like protein)	1,33	0	0
ZNF131	Zinc finger protein 131	1,54	0	0,03	NDFIP1	NEDD4 family-interacting protein 1 (Breast cancer-associated protein SGA-1M)	1,33	0	0
NOL11	Nucleolar protein 11	1,53	0	0	ZC3HAV1	Zinc finger CCCH-type antiviral protein 1 (ADP-ribosyltransferase diphtheria toxin-like 13)	1,33	0	0,02
CREG1	Protein CREG1 (Cellular repressor of E1A-stimulated genes 1)	1,51	0	0	GOLM2	Protein GOLM2 (Cancer susceptibility candidate gene 4 protein)	1,32	0	0
RNRI	NA	1,51	0	0	OAZ2	Ornithine decarboxylase antizyme 2 (AZ2) (ODC-Az 2)	1,32	0	0
SDCBP	Syntenin-1 (Melanoma differentiation-associated protein 9)	1,51	0	0	ENAH	Protein enabled homolog Mena delta 11a	1,32	0	0,03

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
CYTb	Cytochrome b (Complex III subunit 3) (Complex III subunit III)	1,31	0	0	SNRPE	Small nuclear ribonucleoprotein E (snRNP-E) (Sm protein E) (Sm-E) (SmE)	1,15	0	0
ANLN	Anillin	1,31	0	0,01	ADGRG6	Adhesion G-protein coupled receptor G6	1,14	0	0
CLDND1	Claudin domain-containing protein 1 (Membrane protein GENX-3745)	1,3	0	0	GNA11	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11 (G alpha-11)	1,14	0	0
GTF3C3	General transcription factor 3C polypeptide 3 (Transcription factor IIC 102 kDa subunit)	1,3	0	0,01	DDX47	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX47	1,14	0	0,03
FHOD1	FH1/FH2 domain-containing protein 1 (Formin homolog overexpressed in spleen 1) (FHOS)	1,29	0,01	0,04	MTPN	Myotrophin (V-1 protein)	1,14	0	0,03
GDE1	Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1	1,28	0	0	AZIN1	Antizyme inhibitor 1 (AZI) (AZI1) (Ornithine decarboxylase antizyme inhibitor)	1,13	0	0,01
TUBB4B	Tubulin beta-4B chain	1,28	0	0	ARL6IP5	PRAL family protein 3 (ADP-ribosylation factor-like protein 6-interacting protein 5)	1,13	0	0,02
KRTCAP2	Keratinocyte-associated protein 2 (KCP-2)	1,28	0	0,01	COA1	Cytochrome c oxidase assembly factor 1 homolog	1,12	0	0
ND4L	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 4L	1,28	0	0,02	GSTT1	Glutathione S-transferase theta-1	1,12	0	0
SEPTIN7	Septin-7 (CDC10 protein homolog)	1,28	0	0,02	LDLR	Low-density lipoprotein receptor (LDL receptor)	1,12	0	0
SORL1	Sortilin-related receptor (Low-density lipoprotein receptor relative with 11 ligand-binding repeats)	1,27	0	0	XPO1	Exportin-1 (Exp1) (Chromosome region maintenance 1 protein homolog)	1,12	0	0
PHACTR4	Phosphatase and actin regulator 4	1,27	0	0,01	COX7B	Cytochrome c oxidase subunit 7B, mitochondrial (Cytochrome c oxidase polypeptide VIIb)	1,11	0	0
FAF2	FAS-associated factor 2 (UBX domain-containing protein 3B) (UBX domain-containing protein 8)	1,26	0	0	PTPMT1	Phosphatidyglycerophosphatase and protein-tyrosine phosphatase 1	1,11	0	0
WDR26	WD repeat-containing protein 26 (CUL4- and DDB1-associated WDR protein 2)	1,26	0	0	DPAGT1	UDP-N-acetylglucosamine-dolichyl-phosphate N-acetylglucosamine-phosphotransferase	1,11	0	0,02
MAEA	Macrophage erythroblast attacher, isoform CRA_c	1,26	0	0,01	BAG3	BAG family molecular chaperone regulator 3 (BAG-3) (Bcl-2-associated athanogene 3)	1,11	0	0,04
PLRG1	Pleiotropic regulator 1	1,26	0	0,01	HMGN3	High mobility group nucleosome-binding domain-containing protein 3	1,1	0	0
TRIM44	Tripartite motif-containing protein 44 (Protein DIPB)	1,26	0	0,01	RPL41	60S ribosomal protein L41 Small ribosomal subunit protein eS32	1,1	0	0
MTIF2	MTIF2 protein Translation initiation factor IF-2, mitochondrial (IF-2(Mt)) (IF-2Mt) (IF2(mt))	1,26	0,01	0,04	NTSE	5'-nucleotidase (Thymidylate 5'-phosphatase)	1,1	0	0,03
CXADR	Coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) (hCAR)	1,25	0	0	BNIP3L	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3-like	1,09	0	0
RPS29	Small ribosomal subunit protein uS14 (40S ribosomal protein S29)	1,25	0	0	FH	Fumarate hydratase, mitochondrial (Fumarase) (HsFH)	1,09	0	0
SCML1	Sex comb on midleg-like protein 1	1,25	0	0	RPS15A	Small ribosomal subunit protein uS8 (40S ribosomal protein S15a)	1,09	0	0
MMACHC	Cyanocobalamin reductase / alkylcobalamin dealkylase	1,25	0	0,02	SUCLG1	Succinate-CoA ligase [ADP/GDP-forming] subunit alpha, mitochondrial	1,09	0	0
SSNA1	Microtubule nucleation factor SSNA1 (Nuclear autoantigen of 14 kDa)	1,24	0	0	UXS1	UDP-glucuronic acid decarboxylase 1	1,09	0	0
TCEAL9	Transcription elongation factor A protein-like 9	1,24	0	0	FOXP1	Forkhead box protein P1 (Mac-1-regulated forkhead) (MFH) 12CC4	1,09	0	0,01
THOC7	THO complex subunit 7 (Functional spliceosome-associated protein 24)	1,24	0	0	GCA	Grancalcin	1,09	0	0,01
CDK1	CDC2 protein Cyclin-dependent kinase 1 (CDK1)	1,24	0,01	0,04	ORMDL1	ORM1-like protein 1 (Adoplin-1)	1,09	0	0,01
ELOVL5	Very long chain fatty acid elongase 5 yl-CoA synthase 5)	1,23	0	0	RDX	Radixin	1,09	0	0,01
MSX1	Homeobox protein MSX-1 (Homeobox protein Hox-7) (Msh homeobox 1-like protein)	1,23	0	0	HPRT1	Hypoxanthine phosphoribosyltransferase	1,09	0	0,02
RNR2	NA	1,23	0	0	TPS3H13	Tumor protein p53-inducible protein 13 (Damage-stimulated cytoplasmic protein 1)	1,09	0	0,02
LAMB1	LAMB1 protein Laminin subunit beta-1 (Laminin B1 chain)	1,22	0	0	ALDH9A1	4-trimethylaminobutylaldehyde dehydrogenase (TMABA-DH)	1,09	0,01	0,04
ERBIN	Erbin (Densin-180-like protein) (ErbB2-interacting protein) (Protein LAP2)	1,21	0,01	0,05	CAND1	Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1	1,08	0	0
FOXN3	Forkhead box protein N3 (Checkpoint suppressor 1)	1,2	0	0	MATR3	Matrin-3 Clone CDABP0107 mRNA sequence	1,08	0	0
CHMP1B	Charged multivesicular body protein 1b (CHMP1.5)	1,2	0,01	0,05	DCBLD2	Discoidin, CUB and LCCL domain-containing protein 2 (CUB,	1,08	0	0,01
TMCO1	Calcium load-activated calcium channel (CLAC channel) (GEL complex subunit TMCO1)	1,19	0	0	NDFIP2	NEDD4 family-interacting protein 2 (NEDD4 WW domain-binding protein 5A)	1,08	0	0,01
WAPL	cDNA FLJ75534 Wings apart-like protein homolog (Friend of EBNA2 protein)	1,19	0,01	0,04	SLC20A1	Sodium-dependent phosphate transporter 1 (Gibbon ape leukemia virus receptor 1)	1,08	0	0,01
TMEM106B	Transmembrane protein 106B	1,19	0,01	0,05	SLC35B1	Solute carrier family 35 member B1 (ATP/ADP exchanger ER)	1,07	0	0
TM2D2	TM2 domain-containing protein 2 (Beta-amyloid-binding protein-like protein 1)	1,18	0	0	SIK3	Serine/threonine-protein kinase SIK3 (Salt-inducible kinase 3)	1,07	0,01	0,05
CCZ1B	Vacuolar fusion protein CCZ1 homolog Vacuolar fusion protein CCZ1 homolog B	1,18	0	0,03	GPX2	Glutathione peroxidase 2 (GPx-2) (GSHPx-2)	1,06	0	0
EIF1B	Eukaryotic translation initiation factor 1b (eIF1b)	1,17	0	0	REEP3	Receptor expression-enhancing protein 3 Receptor expression-enhancing protein	1,06	0	0
PHF3	PHD finger protein 3	1,17	0	0	RPS4X	40S ribosomal protein S4 Small ribosomal subunit protein eS4, X isoform	1,06	0	0
BCLAF1	Bcl-2-associated transcription factor 1 (Brb) (BCLAF1 and THRAP3 family member 1)	1,17	0	0,01	SCP2	Sterol carrier protein 2 (SCP-2) (Acetyl-CoA C-myrityltransferase)	1,06	0	0
GNL3	Guanine nucleotide-binding protein-like 3 (E2-induced gene 3 protein)	1,17	0	0,04	WAC	WW domain-containing adapter protein with coiled-coil	1,06	0	0,01
CMC1	COX assembly mitochondrial protein homolog (Cmc1p)	1,16	0	0	AKAP8L	A-kinase anchor protein 8-like (AKAP8-like protein) (Helicase A-binding protein 95)	1,06	0,01	0,04
IARS2	Isoleucine-tRNA ligase, mitochondrial	1,15	0	0	ATP5MJ	ATP synthase subunit ATP5MJ, mitochondrial	1,05	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
C5orf15	Keratinocyte-associated transmembrane protein 2	1,05	0	0	B4GALT1	Beta-1,4-galactosyltransferase 1	-1,08	0	0
CUL3	Cullin-3 (CUL-3)	1,05	0	0	DMAC2	Distal membrane-arm assembly complex protein 2 (ATP synthase subunit s-like protein)	-1,08	0	0
SAR1B	Small COPII coat GTPase SAR1B	1,05	0	0	KLHDC3	Kelch domain-containing protein 3 (Testis intracellular mediator protein)	-1,08	0	0
MRPL35	Large ribosomal subunit protein bL35m (39S ribosomal protein L35, mitochondrial) (L35m)	1,05	0	0,01	PLEKH1B1	Pleckstrin homology domain-containing family B member 1	-1,08	0	0
GTF2H5	General transcription factor IIH subunit 5	1,04	0	0	TLE5	Uncharacterized protein PP2150 TLE family member 5	-1,08	0	0
MRPL50	Large ribosomal subunit protein mL50	1,04	0	0	RABAC1	Prenylated Rab acceptor protein 1 (PRA1 family protein 1)	-1,08	0	0,01
NPLOC4	Nuclear protein localization protein 4 homolog (Protein NPL4)	1,04	0	0,01	LRRC20	Leucine-rich repeat-containing protein 20	-1,08	0	0,02
TMEM38B	Trimeric intracellular cation channel type B (TRIC-B) (TRICB) (Transmembrane protein 38B)	1,04	0	0,02	PES1	Pescadillo homolog	-1,08	0	0,02
ND2	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 2 (NADH dehydrogenase subunit 2)	1,03	0	0	MED12	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 12 (Activator-recruited cofactor 240 kDa)	-1,08	0,01	0,04
TOP2A	DNA topoisomerase 2-alpha	1,03	0	0	FUS	FUS protein (Fusion (Involved in t(12;16) in malignant liposarcoma), isoform CRA a)	-1,09	0	0
LBR	Delta(14)-sterol reductase LBR (Delta-14-SR)	1,01	0	0	RPS14P3	NA	-1,09	0	0
CRNKL1	Uncharacterized protein DKFZp762M013 Crooked neck-like protein 1 (Crooked neck homolog)	1,01	0	0,01	MCRIIP2	MAPK regulated corepressor interacting protein 2 (Protein FAM1195A)	-1,09	0	0,01
ATP5F1C	ATP synthase subunit gamma, mitochondrial (ATP synthase F1 subunit gamma)	1	0	0	PUS1	Mitochondrial tRNA pseudouridine synthase A Pseudouridylylate synthase 1 homolog	-1,09	0	0,02
SUCLA2	Succinate-CoA ligase [ADP-forming] subunit beta, mitochondrial	1	0	0,03	ECSIT	Evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll pathway, mitochondrial (Protein SITPEC)	-1,09	0,01	0,05
MTIF	Metallothionein-1F (MT-1F)	-1	0	0	CNP	2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP)	-1,1	0	0
PRELID1	PRELI domain-containing protein 1, mitochondrial	-1	0	0	MRPL46	Large ribosomal subunit protein mL46	-1,1	0	0
FARSA	Phenylalanine-tRNA ligase alpha subunit	-1	0	0,02	PRMT1	Protein arginine N-methyltransferase 1	-1,1	0	0
ARFGAP1	ADP-ribosylation factor GTPase activating protein 1 isoform	-1,01	0	0	SERPINC1	Antithrombin-III (ATIII) (Serpin C1)	-1,1	0	0
TNFRSF21	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 (Death receptor 6)	-1,01	0	0,01	BCKDK	Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase (BCKDH kinase)	-1,1	0	0,01
PPP1R35	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 35	-1,01	0	0,02	SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-1,1	0	0,02
RAD51C	DNA repair protein RAD51 homolog 3 (RS1H3) (RAD51 homolog C) (RAD51-like protein 2)	-1,01	0	0,02	POLR2F	DNA-directed RNA polymerases I, II, and III subunit RPABC2	-1,11	0	0
AKR1B10	Aldo-keto reductase family 1 member B10	-1,01	0	0,03	ANP32E	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member E (LANP-like protein) (LANP-L)	-1,11	0	0,01
C11orf58	Small acidic protein	-1,02	0	0	SMOC1	SPARC-related modular calcium-binding protein 1	-1,11	0	0,02
TUBB_6	NA	-1,02	0	0	SEC16A	Protein transport protein Sec16A (SEC16 homolog A) (p250)	-1,11	0,01	0,04
UPF1	Regulator of nonsense transcripts 1	-1,02	0	0	CIAO2B	Cytosolic iron-sulfur assembly component 2B (MSS19-interacting protein of 18 kDa)	-1,12	0	0
BPIFB2	BPI fold-containing family B member 2	-1,03	0	0	FBLN1	Fibulin-1 (FBL-1)	-1,12	0	0
CLPP	ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit, mitochondrial	-1,03	0	0	NHSL1	NHS-like protein 1	-1,12	0	0,02
GALE	UDP-glucose 4-epimerase	-1,03	0	0	PAGR1	PAXIP1-associated glutamate-rich protein 1 (Glutamate-rich coactivator interacting with SRC1)	-1,13	0	0
LGALS3BP	Galectin-3-binding protein (Basement membrane autoantigen p105)	-1,03	0	0	SMIM3	Small integral membrane protein 3	-1,13	0	0,02
PPP1R16A	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 16A (Myosin phosphatase-targeting subunit 3)	-1,03	0	0	RPS21	Small ribosomal subunit protein eS21 (40S ribosomal protein S21)	-1,15	0	0
ABCB6	ATP-binding cassette sub-family B member 6 (ABC-type heme transporter ABCB6)	-1,04	0	0	CENPB	Major centromere autoantigen B (Centromere protein B) (CENP-B)	-1,16	0	0
PDPK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (hPKD1)	-1,04	0	0,03	CLU	Clusterin (Aging-associated gene 4 protein) (Apolipoprotein J)	-1,16	0	0
AHSG	Alpha-2-HS-glycoprotein (Alpha-2-Z-globulin)	-1,05	0	0	GLMP	Glycosylated lysosomal membrane protein (Lysosomal protein NCU-G1)	-1,16	0	0
RELN	Reelin	-1,05	0	0	GLRX5	Glutaredoxin-related protein 5, mitochondrial (Monothiol glutaredoxin-5)	-1,16	0	0
BRD4	Bromodomain-containing protein 4 (Protein HUNK1)	-1,05	0	0,01	PDAP1	28 kDa heat- and acid-stable phosphoprotein (PDGF-associated protein)	-1,16	0	0
MAD2L2	Mitotic spindle assembly checkpoint protein MAD2B (Mitotic arrest deficient 2-like protein 2)	-1,05	0,01	0,04	RNASEH2A	Ribonuclease H2 subunit A (RNase H2 subunit A)	-1,16	0	0
ADIAPP	Adipose-secreted signaling protein	-1,06	0	0	TMEM205	Transmembrane protein 205	-1,16	0	0,01
HMGAI	High mobility group protein HMG-I/HMG-Y	-1,06	0	0	FBXO25	F-box only protein 25	-1,16	0,01	0,04
UFBD1	Ubiquitin fusion degradation 1 like (Yeast), isoform CRA b (Ubiquitin fusion degradation 1 protein)	-1,06	0	0	DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A (Dnmt3a)	-1,17	0	0
CTSD	Cathepsin D	-1,07	0	0	MYC	Myc proto-oncogene protein	-1,17	0	0
MDK	Midkine (MK) (Amphiregulin-associated protein)	-1,07	0	0	PSMB5	Proteasome subunit beta type-5	-1,17	0	0
MICOS10	MICOS complex subunit MIC10 (Mitochondrial inner membrane organizing system protein 1)	-1,07	0	0	SPAG7	Sperm-associated antigen 7	-1,17	0	0
MED15	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 15 (Activator-recruited cofactor 105 kDa)	-1,07	0	0,02	BCL2L2	Bcl-2-like protein 2 (Bcl2-L-2) (Apoptosis regulator Bcl-W)	-1,17	0	0,01
AFMID	Kynurenine formamidase (KFA) (KFAse)	-1,08	0	0	HMOX1	Heme oxygenase 1 (HO-1)	-1,17	0	0,01

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
BAP1	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase BAP1	-1,17	0	0,02	FAM98A	Protein FAM98A Family with sequence similarity 98, member A	-1,29	0	0,01
MPV17	Mitochondrial inner membrane protein Mpv17 (Protein Mpv17) Protein Mpv17	-1,17	0	0,02	PATZ1	POZ-, AT hook-, and zinc finger-containing protein 1	-1,29	0	0,02
PC	Pyruvate carboxylase, mitochondrial	-1,17	0	0,03	GDF15	Growth/differentiation factor 15	-1,3	0	0
GET3	ATPase GET3	-1,18	0	0	ZNF444	Zinc finger protein 444 (Endothelial zinc finger protein 2) (EZF-2)	-1,3	0	0,01
NDUFB8	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 beta subcomplex subunit 8, mitochondrial	-1,18	0	0	FSCN1	Fascin Fascin	-1,31	0	0
STIP1	Stress-induced-phosphoprotein 1 (Hsc70/Hsp90-organizing protein)	-1,18	0	0	NOP16	Nucleolar protein 16 (HBV pre-S2 trans-regulated protein 3)	-1,31	0	0
ZNF358	Zinc finger protein 358	-1,18	0	0,02	PHF23	PHD finger protein 23 (PDH-containing protein JUNE-1)	-1,31	0,01	0,04
CCEPR	NA	-1,18	0	0,04	GDF7	Growth differentiation factor 7 Growth differentiation factor 7 (GDF-7)	-1,31	0,01	0,05
ATP8B2	Phospholipid-transporting ATPase ID (ATPase class I type 8B member 2)	-1,18	0,01	0,05	PCBP4	Poly(rC)-binding protein 4 (Alpha-CP4)	-1,32	0	0
LYAR	Cell growth-regulating nucleolar protein	-1,19	0	0	PSMG1	Proteasome assembly chaperone 1 (PAC-1) (Chromosome 21 leucine-rich protein)	-1,32	0	0
PPDPF	Pancreatic progenitor cell differentiation and proliferation factor	-1,19	0	0	PBRM1	Protein polybromo-1 (hPB1) (BRG1-associated factor 180)	-1,32	0	0,01
HDDC2	5'-deoxynucleotidase HDDC2	-1,19	0	0,01	GPT2	Alanine aminotransferase 2 (ALT2)	-1,33	0	0
ZMIZ1	ZMIZ1 protein Zinc finger MIZ domain-containing protein 1	-1,19	0	0,01	NDRG1	Protein NDRG1 (Differentiation-related gene 1 protein))	-1,33	0	0
ADK	Adenosine kinase (AK)	-1,2	0	0	OTUB1	Ubiquitin thioesterase OTUB1	-1,33	0	0
RARRES2	Retinoic acid receptor responder protein 2 (Chenerin)	-1,2	0	0	TLNRD1	Talin rod domain-containing protein 1 (Mesoderm development candidate 1)	-1,33	0	0,01
C4BPA	C4b-binding protein alpha chain (C4bp) (Proline-rich protein) (PRP)	-1,2	0,01	0,04	PCOLCE	Procollagen C-endopeptidase enhancer 1	-1,33	0	0,02
ECD	Protein ecdysoneless homolog (Human suppressor of GCR two) (hSGT1)	-1,2	0	0,04	EIF5B	Eukaryotic translation initiation factor 5B	-1,34	0	0
RPL28	Large ribosomal subunit protein L28 (60S ribosomal protein L28)	-1,21	0	0	CCDC59	Thyroid transcription factor 1-associated protein 26	-1,35	0	0,03
SPRING1	SREBP regulating gene protein (SREBF pathway regulator in Golgi 1)	-1,21	0	0	FKBP14	peptidylprolyl isomerase (PPIase FKBP14)	-1,35	0	0,03
TMEM141	Transmembrane protein 141	-1,21	0	0	HSPB1	Heat shock protein beta-1	-1,36	0	0
BTBD3	BTB/POZ domain-containing protein 3	-1,21	0	0,03	ISYNA1	Inositol-3-phosphate synthase 1 (IPS 1)	-1,36	0	0
ATPIA1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 (Na ⁺ /K ⁺) ATPase alpha-1 subunit)	-1,22	0	0	TIMM23	Mitochondrial import inner membrane translocase subunit Tim23	-1,36	0	0
CHMP1A	Charged multivesicular body protein 1a	-1,22	0	0	IWS1	Protein IWS1 homolog (IWS1-like protein)	-1,36	0	0,01
NDUFAF3	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex assembly factor 3	-1,22	0	0	MIR4435-2HG	NA	-1,36	0	0,03
NDUFS6	NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 6)	-1,22	0	0	MT1E	Metallothionein-1E (MT-1E)	-1,37	0	0
PYMI	Partner of Y14 and mago	-1,22	0	0	BCAP31	B-cell receptor-associated protein 31 (BCR-associated protein 31)	-1,38	0	0
CLPTM1L	Lipid scramblase CLPTM1L (Cisplatin resistance-related protein 9)	-1,23	0	0	EBP	cholesterol Delta-isomerase (Cholesterol Delta-isomerase)	-1,38	0	0
HOXD1	Homeobox protein Hox-D1 Homeobox protein Hox-D1	-1,23	0	0	CEACAM16-AS1	NA	-1,38	0	0,01
RPS20	Small ribosomal subunit protein uS10 (40S ribosomal protein S20)	-1,23	0	0	SYF2	Pre-mRNA-splicing factor SYF2 (CCNDBP1-interactor) (p29)	-1,38	0	0,01
WDR55	WD repeat-containing protein 55	-1,23	0,01	0,05	GSTA1	Glutathione S-transferase : Glutathione S-transferase A1	-1,38	0	0,03
ANKRD54	Ankyrin repeat domain-containing protein 54 (Lyn-interacting ankyrin repeat protein)	-1,25	0	0	MTIX	Metallothionein-1X (MT-1X) Metallothionein	-1,39	0	0
AVP11	Arginine vasopressin-induced protein 1 (AVP-induced protein 1)	-1,25	0	0	PHLPP1	PH domain leucine-rich repeat-containing protein phosphatase 1	-1,39	0	0,03
FZD4	Frizzled-4 (Fz-4) (hFz4) (FzE4) (CD antigen CD344)	-1,26	0	0	CD320	CD320 antigen (8D6 antigen) (FDC-signaling molecule 8D6)	-1,4	0	0
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	-1,26	0	0	TTC1	Tetratricopeptide repeat protein 1 (TPR repeat protein 1)	-1,4	0	0,02
IL32	Interleukin-32 (IL-32) (Natural killer cells protein 4)	-1,26	0	0	DCTN2	Dynactin subunit 2 Dynactin subunit 2 (50 kDa dynein-associated polypeptide)	-1,41	0	0
UBTF	Nucleolar transcription factor 1 (Autoantigen NOR-90)	-1,26	0	0	SRPK1	SRSF protein kinase 1 (SFRS protein kinase 1) (Serine/arginine-rich protein-specific kinase 1)	-1,41	0	0
C12orf57	Protein C10	-1,27	0	0	UBE2J1	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 J1	-1,41	0	0
FTSJ3	pre-rRNA 2'-O-ribose RNA methyltransferase FTSJ3	-1,27	0	0	ELK1	ETS domain-containing protein Elk-1 ELK1, member of ETS oncogene family	-1,41	0,01	0,05
NR5A1	Steroidogenic factor 1 (Nuclear receptor subfamily 5 group A member 1)	-1,27	0	0,01	GATD1	Glutamine amidotransferase-like class 1 domain-containing protein 1	-1,42	0	0,01
SART3	Squamous cell carcinoma antigen recognized by T-cells 3 (SART-3)	-1,27	0,01	0,04	PPP1R7	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 7 (Protein phosphatase 1 regulatory subunit 22)	-1,43	0	0
FKBP5	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP5	-1,28	0	0,03	C22orf39	Synaptic plasticity regulator PANTS (Plasticity-associated neural transcript short)	-1,43	0	0,01
BMP4	Bone morphogenetic protein 4	-1,29	0	0	NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	-1,44	0	0
PGAP6	Post-GPI attachment to proteins factor 6	-1,29	0	0	PTGES2	Prostaglandin E synthase 2	-1,44	0	0
TPX2	Targeting protein for Xklp2	-1,29	0	0	EPB41L5	Band 4.1-like protein 5 (Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 5)	-1,44	0	0,02

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
APOA5	Apolipoprotein A-V	-1,45	0	0
CCDC167	Coiled-coil domain-containing protein 167	-1,46	0	0
CCND1	G1/S-specific cyclin-D1 (B-cell lymphoma 1 protein) (BCL-1)	-1,46	0	0
IRF3	Interferon regulatory factor 3 (IRF-3)	-1,46	0	0
MTSS2	Protein MTSS2 (Actin-bundling with BAIAP2 homology protein 1) (ABBA-1)	-1,46	0	0
NTSDC2	5'-nucleotidase domain-containing protein 2	-1,48	0	0
CXCL16	C-X-C motif chemokine 16	-1,49	0	0
CCDC12	Coiled-coil domain-containing protein 12 Coiled-coil domain containing 12	-1,5	0	0
COMMD4	COMM domain-containing protein 4	-1,5	0	0
PHF13	PHD finger protein SPOC1 PHD finger protein 13	-1,5	0	0,01
AGXT	Alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT)	-1,5	0	0,04
FNDC10	Fibronectin type III domain-containing protein 10	-1,5	0	0,04
DKK1	Dickkopf-related protein 1	-1,51	0	0
MRPS9	Small ribosomal subunit protein uS9m (28S ribosomal protein S9, mitochondrial)	-1,51	0	0
MGCI2916	NA	-1,51	0	0,02
TSC22D1	TSC22 domain family protein 1 (Cerebral protein 2) (HUCEP-2)	-1,51	0	0,02
DYNLRB1	Dynein light chain roadblock-type 1 (Bithoraxoid-like protein)	-1,52	0	0
SLC25A42	Mitochondrial coenzyme A transporter SLC25A42 (Solute carrier family 25 member 42)	-1,52	0	0
VPS16	Vacuolar protein sorting-associated protein 16 homolog (hVPS16)	-1,53	0	0,01
LINC02413	NA	-1,53	0	0,02
TAF1	Transcription initiation factor TFIID subunit 1	-1,53	0,01	0,05
SLC38A5	Sodium-coupled neutral amino acid transporter 5 (Solute carrier family 38 member 5)	-1,54	0	0,01
TMEM52	Transmembrane protein 52	-1,54	0	0,01
MED4	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 4 (Activator-recruited cofactor 36 kDa inactive C-alpha-formylglycine-generating enzyme 2)	-1,55	0	0
SUMF2	Inactive C-alpha-formylglycine-generating enzyme 2	-1,56	0	0,02
ANXA9	Annexin A9 (Annexin XXXI) (Annexin-31) (Annexin-9) (Pempfaxin)	-1,56	0	0,04
SLC9A1	Sodium/hydrogen exchanger 1 (APNH) (Na ⁺ /H ⁺ antiporter, amiloride-sensitive)	-1,56	0,01	0,04
SERF2	Small EDRK-rich factor 2 (Gastric cancer-related protein VRG107) (h4F5rel)	-1,57	0	0
RRP9	U3 small nuclear RNA-interacting protein 2 (RRP9 homolog)	-1,57	0,01	0,05
SLC7A5	Large neutral amino acids transporter small subunit 1 (4F2 light chain)/Solute carrier family 7	-1,58	0	0
TMEM121	Transmembrane protein 121	-1,59	0	0
E2F1	Similar to E2F transcription factor 1 Transcription factor E2F1 (E2F-1) (PBR3)	-1,6	0	0
A1BG	Li 163pA Alpha-1B-glycoprotein (Alpha-1-B glycoprotein)	-1,6	0	0,03
SERPINA3	Alpha-1-antichymotrypsin	-1,61	0	0
ASPHD1	Aspartate beta-hydroxylase domain-containing protein 1	-1,61	0	0,02
S100A16	Protein S100-A16	-1,62	0	0
HDAC5	Histone deacetylase 5 (Antigen NY-CO-9)	-1,63	0	0
SLC4A2	Anion exchange protein 2 (AE 2) (Anion exchanger 2) (Non-erythroid band 3-like protein) (BND3L)	-1,64	0	0
XRCC6	X-ray repair cross-complementing protein 6	-1,64	0	0
COQ2	4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase, mitochondrial (4-HB polyprenyltransferase)	-1,64	0	0,03
CAPN15	Calpain-15 (EC 3.4.22.-) (Small optic lobes homolog)	-1,65	0	0
HPX	Hemopexin (Beta-1B-glycoprotein) (HPX protein)	-1,65	0	0
POLD1	DNA polymerase delta catalytic subunit	-1,67	0	0,02
PDGFRB	Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGF-R-beta) (PDGFR-beta)	-1,67	0,01	0,05

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
HSD3B7	3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 7 (3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type VII)	-1,68	0	0
HGH1	Protein HGH1 homolog	-1,68	0	0,01
BST2	Bone marrow stromal antigen 2 (BST-2) (HM1.24 antigen) (Tetherin)	-1,69	0	0
H4C3	Histone H4	-1,69	0	0
NOMO1	BOS complex subunit NOMO1 (Nodal modulator 1) (pM5 protein)	-1,69	0	0
PHB1	Prohibitin Prohibitin 1	-1,69	0	0
NUMB	Protein numb homolog (h-Numb) (Protein S171)	-1,69	0	0,03
TRIM25	E3 ubiquitin/ISG15 ligase TRIM25	-1,71	0	0
ZNHIT1	Zinc finger HIT domain-containing protein 1 (Cyclin-G1-binding protein 1)	-1,71	0	0
GPRI1	G-protein coupled estrogen receptor 1 (G protein-coupled estrogen receptor 1)	-1,72	0	0
MRPS23	Small ribosomal subunit protein mS23 (28S ribosomal protein S23, mitochondrial)	-1,72	0	0
HSBP1L1	Heat shock factor-binding protein 1-like protein 1	-1,74	0	0
SIRPA	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 (SHIP substrate 1)	-1,76	0	0
SPATA2	Spermatogenesis-associated protein 2 cDNA FLJ50158	-1,76	0	0
MAFF	Transcription factor MafF (U-Maf)	-1,76	0,01	0,04
ENTR1	Endosome-associated-trafficking regulator 1 (Antigen NY-CO-3)	-1,77	0	0
TFR2	Transferrin receptor protein 2 (TfR2)	-1,77	0	0
NME3	Nucleoside diphosphate kinase 3 (NDK 3) (NDP kinase 3)	-1,77	0	0,03
PDXK	Pyridoxal kinase (EC 2.7.1.35) (Pyridoxine kinase)	-1,78	0	0
PTPA	Serine/threonine-protein phosphatase 2A activator	-1,79	0	0
EXOC6B	Exocyst complex component 6B (Exocyst complex component Sec15B)	-1,79	0,01	0,05
SUGCT	Succinate-hydroxymethylglutarate CoA-transferase	-1,79	0,01	0,05
H2AZ1	Histone H2A.Z (H2A/z)	-1,8	0	0
INPP5A	Inositol polyphosphate-5-phosphatase A	-1,81	0	0
MT2A	Metallothionein-2 (MT-2)	-1,81	0	0
NAT8L	N-acetylglutamate synthetase (NAA synthetase)	-1,81	0	0
SPP1	Osteopontin	-1,81	0	0
PIPOX	Peroxisomal sarcosine oxidase (PSO)	-1,82	0	0
POP4	Ribonuclease P protein subunit p29 (hPOP4)	-1,82	0	0,01
PMF1	Polyamine-modulated factor 1 (PMF-1)	-1,83	0	0
TBC1D25	TBC1 domain family member 25	-1,83	0	0,02
SMOX	Spermine oxidase	-1,84	0	0
DOLPP1	Dolichyldiphosphatase (Dolichyl pyrophosphate phosphatase 1)	-1,85	0	0
HNRNPD	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0 (hnRNP D0)	-1,85	0	0
CRLF1	Cytokine receptor-like factor 1 (Cytokine-like factor 1) (CLF-1) (ZeytoR5)	-1,86	0	0
HNRNPDL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like (hnRNP D-like)	-1,88	0	0
NDUFA7	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 7 (Complex I-B14.5a)	-1,88	0	0
PACSIN2	Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons protein 2 (Syndapin-2)	-1,88	0	0
TMEM101	Transmembrane protein 101 (Putative NF-kappa-B-activating protein 130)	-1,9	0	0
CTDNEP1	CTD nuclear envelope phosphatase 1 (Serine/threonine-protein phosphatase dullard)	-1,91	0	0
TIMM10	Mitochondrial import inner membrane translocase subunit Tim10	-1,91	0	0
HSD17B2	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2	-1,91	0	0,01
ZNF76	Zinc finger protein 76 (Zinc finger protein 523)	-1,92	0	0
ABCC3	ATP-binding cassette sub-family C member 3	-1,92	0	0,03

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ARAF	Serine/threonine-protein kinase A-Raf (Proto-oncogene A-Raf) (Proto-oncogene A-Raf-1)	-1,94	0	0,02	ZCCHC17	cDNA FLJ52942	-2,42	0	0
ITIH3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3	-1,95	0	0	SMIM29	Small integral membrane protein 29 (Protein LBH)	-2,44	0	0,02
NEK6	Serine/threonine-protein kinase Nek6 (EC 2.7.11.34) (Never in mitosis A-related kinase 6)	-1,95	0	0	LAD1	Ladimin-1 (Lad-1) (Linear IgA disease antigen) (LADA)	-2,47	0	0
SAT2	Thialysine N-epsilon-acetyltransferase (Diamine acetyltransferase 2)	-1,95	0	0	C8A	Complement component C8 alpha chain (Complement component 8 subunit alpha)	-2,47	0,01	0,04
CD7	T-cell antigen CD7 (GP40) (T-cell leukemia antigen) (T-cell surface antigen Leu-9)	-1,97	0	0	AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	-2,49	0	0
HOXA3	Homeobox protein Hox-A3 (Homeobox protein Hox-1E)	-1,97	0,01	0,05	FBXO2	F-box only protein 2	-2,5	0	0
FAT1	Protocadherin Fat 1 (Cadherin family member 7) (Cadherin-related tumor suppressor homolog)	-1,98	0	0	AP1S1	AP-1 complex subunit sigma-1A (Adaptor protein complex AP-1 subunit sigma-1A)	-2,59	0	0
TMEM242	Transmembrane protein 242	-1,98	0	0,02	RALB	Ras-related protein Ral-B	-2,64	0	0
RFT1	Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichol translocation protein RFT1 (Protein RFT1 homolog)	-2	0	0	TMEM86B	Lysoplasmalogenase TMEM86B (EC 3.3.2.2) (Transmembrane protein 86B)	-2,66	0	0,01
THBS1	Thrombospondin-1 (Glycoprotein G)	-2,01	0	0	KLF15	Kruppel-like factor 15 (Kidney-enriched kruppel-like factor)	-2,66	0	0,03
ENTPD4	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 4 (NTPDase 4)	-2,02	0,01	0,04	AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	-2,68	0	0
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	-2,03	0	0	NUPR1	Nuclear protein 1 (Candidate of metastasis 1) (Protein p8)	-2,8	0	0
FKBP8	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP8 (PPIase FKBP8)	-2,03	0	0	SUV39H1	Histone-lysine N-methyltransferase SUV39H1	-2,82	0	0
ASGR2	Asialoglycoprotein receptor 2 (ASGP-R 2) (ASGPR 2)	-2,04	0	0	SERINC2	Serine incorporator 2 (Tumor differentially expressed protein 2-like)	-2,84	0	0
ASGR1	Asialoglycoprotein receptor 1 (ASGP-R 1) (C-type lectin domain family 4 member H1)	-2,06	0	0	S100P	Protein S100-P	-2,9	0	0
NDUFA13	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 13	-2,07	0	0	ABTB2	Ankyrin repeat and BTB/POZ domain-containing protein 2	-3	0	0
PGC	Pepsinogen C	-2,08	0	0	LOC107986852	NA	-3,06	0	0,01
KCNAB2	Voltage-gated potassium channel subunit beta-2	-2,09	0	0,02	DDIT3	DNA damage-inducible transcript 3 protein	-3,12	0	0
ERCC3	General transcription and DNA repair factor IIIH helicase/translocase subunit XPB (TFIIH subunit XPB)	-2,12	0	0	TP53	Cellular tumor antigen p53 Cellular tumor antigen p53 (Antigen NY-CO-13)	-3,17	0	0
METRNL	Meteorin	-2,13	0	0	CPLX2	Complexin-2 (Complexin II) (CPX II) (Synaphin-1)	-3,23	0	0
TERF1	Telomeric repeat-binding factor 1 (NIMA-interacting protein 2)	-2,13	0	0,02	CTXND1	Cortexin domain-containing 1 protein	-3,27	0	0,01
HEXA	Beta-hexosaminidase subunit alpha (Beta-N-acetylhexosaminidase subunit alpha)	-2,14	0	0	GK	Glycerol kinase (Glycerokinase)	-3,28	0	0
CUEDC1	CUE domain-containing protein 1	-2,15	0	0,02	COX17	Cytochrome c oxidase copper chaperone	-3,35	0	0
SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	-2,16	0	0	RHBDF1	Inactive rhomboid protein 1 (iRhomb1) (Epidermal growth factor receptor-related protein)	-3,58	0	0,02
GLTP	Glycolipid transfer protein (GLTP)	-2,19	0	0,01	TRIM50	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM50	-3,63	0	0
HIRA	Protein HIRA (TUP1-like enhancer of split protein 1)	-2,22	0	0	CSF1	Macrophage colony-stimulating factor 1 (CSF-1) (M-CSF)	-4,02	0	0,02
STUB1	E3 ubiquitin-protein ligase CHIP	-2,22	0	0	PLA2G2A	Phospholipase A2, membrane associated	-5,37	0	0,01
EGFR-AS1	NA	-2,23	0	0,02	SLC37A2	Glucose-6-phosphate exchanger SLC37A2 (Solute carrier family 37 member 2)	-5,91	0,01	0,04
NRIH2	Oxysterol receptor LXR-beta r X receptor beta) (Nuclear receptor NER)	-2,24	0	0					
ACO1	Cytoplasmic aconitate hydratase (Aconitase)	-2,26	0	0					
GPC1	Glypican-1 [Cleaved into: Secreted glypican-1] Glypican-1	-2,27	0	0					
NDST1	Bifunctional heparan sulfate N-deacetylase/N-sulfotransferase 1	-2,27	0	0					
CCDC134	Coiled-coil domain-containing protein 134	-2,27	0	0,01					
MAFK	Transcription factor MafK (Erythroid transcription factor NF-E2 p18 subunit)	-2,27	0	0,02					
ZNF512	Zinc finger protein 512	-2,27	0	0,03					
CYP2W1	Cytochrome P450 2W1	-2,28	0	0					
RHOT2	Mitochondrial Rho GTPase 2 (MIRO-2) (hMiro-2)	-2,32	0	0					
RBM3	RNA-binding protein 3 (RNA-binding motif protein 3) (RNPL)	-2,33	0	0					
ANTKMT	Adenine nucleotide translocase lysine N-methyltransferase (ANT-KMT)	-2,34	0	0,01					
CHADL	Chondroadherin-like protein	-2,35	0	0,03					
INHBE	Inhibin beta E chain (Activin beta-E chain)	-2,36	0	0					
SAMD10	Sterile alpha motif domain-containing protein 10 (SAM domain-containing protein 10)	-2,36	0	0					
GIN52	DNA replication complex GINS protein PSF2 (GINS complex subunit 2)	-2,4	0	0					
ZBTB7B	Zinc finger and BTB domain-containing protein 7B (Kruppel-related zinc finger protein cKrox)	-2,4	0,01	0,05					

Tabelle A 67: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 48h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0050911	detection of chemical stimulus involved in sensory perception of smell	DEPLETED	0.074	9.1x10-07	0.002
GO:0007186	G protein-coupled receptor signaling pathway	depleted	0.309	5.4x10-06	0.007

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	1.587	4.7x10-07	1.9x10-04
R-HSA-388396:2	GPCR downstream signaling	depleted	0.283	7.0x10-07	2.9x10-04
R-HSA-372790:1	Signaling by GPCR	depleted	0.410	4.2x10-06	0.002
R-HSA-381753:3	Olfactory Signaling Pathway	DEPLETED	0.074	1.3x10-05	0.006
R-HSA-73893:1	DNA Damage Bypass	ENRICHED	5.294	1.0x10-04	0.041

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:05213	Endometrial cancer	ENRICHED	7.412	3.0x10-05	0.005
KEGG:05219	Bladder cancer	ENRICHED	7.623	9.4x10-05	0.015

Tabelle A 68: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 6h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M468T98	LPC(14:0)		IGZPHNNYPAPLA-OAQYLSRUSA-N	24779490		-1,11	0	0,03
M468T98	LPC(14:0)		VXUOFDJKYGDUIJ-OAQYLSRUSA-N	460604		-1,11	0	0,03
M102T314	Betaine aldehyde		SXKNCCSPZDCRFD-UHFFFAOYSA-N	249	C00576	-1,73	0	0,01
M298T37	5'-Methylthioadenosine		WUUGFSXINOTRMR-IOSLPCCCSA-N	439176	C00170	-1,8	0	0,04
M74T242	Methylguanidine		CHJJSNFBQVOTG-UHFFFAOYSA-N	10111	C02294	-1,94	0,02	0,12

Tabelle A 69: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M306T39_2	2-Hydroxyestradiol		DILDHNKDVHLEQB-XSSYPUMDSA-N	247304	C05301	1,14	0	0,04
M306T39_2	Estriol		PROQIPRRNZUXQM-ZXXIGWHRSA-N	5756	C05141	1,14	0	0,04
M209T368	Pilocarpine	C11H16N2O2	QCHFTSOMWOSFHM-WRPVWTQSA-N	5910	C07474	-1,04	0,03	0,15

Tabelle A 70: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₁₀; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M214T62_3	1-Tetradecylamine	C14H31N	PLZVEHJHYMBBY-UHFFFAOYSA-N	16217		2,87	0	0,04
M242T89_4	Bis(2-ethylhexyl) amine	C16H35N	SAIKULLUBZKPDA-UHFFFAOYSA-N	7791		2,56	0,01	0,06
M228T88_2	Dodecyltrimethylammonium	C15H33N	XJWSAJYUBXQQDR-UHFFFAOYSA-M	14249	C20389	2,48	0,01	0,08
M306T39_2	2-Hydroxyestradiol		DILDHNKDVHLEQB-XSSYPUMDSA-N	247304	C05301	1,3	0	0,04
M306T39_2	Estriol		PROQIPRRNZUXQM-ZXXIGWHRSA-N	5756	C05141	1,3	0	0,04
M90T446	Sarcosine		FSYKLYZXSNPZ-UHFFFAOYSA-N	1088	C00213	1,26	0,01	0,06
M90T446	L-Alanine		QNAYBMKLOCPYGI-REOHCLEBHSAN	5950	C00041	1,26	0,01	0,06
M90T446	beta-Alanine		UCMIRNVEIXFBKS-UHFFFAOYSA-N	239	C00099	1,26	0,01	0,06
M893T567	TG(18:3_18:2_18:3)					1,11	0	0,04
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))		FVXDQWZBHIXIEJ-LNDKUQBDSA-N	5288075		-1,23	0	0,03
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		IIZXPYDILKNOIY-JXPJXOSSA-N	10747814		-1,23	0	0,03
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))		PSVRFUPOQYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,23	0	0,03
M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))		FORFDCPQJHEBF-VPUISDGANSA-N	6441487		-1,27	0	0,03
M302T157	Sphinganine		OTKJMDGTUTTYMP-ZWKOTPCBSA-N	91486	C00836	-1,3	0,01	0,1
M838T543	SM(d18:1/24:0)		QEDPUVGSSDPBMD-XTAIVQBESA-O	5283595		-1,31	0,03	0,14
M781T257	PC(16:0/18:2(9Z_12Z))		JLPULHDHAOZQI-ZTIMHPMXSA-N	5287971		-2,28	0	0,04

Tabelle A 71: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 6h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
SERTAD1	SERTA domain containing 1 variant (SERTA domain containing 1, isoform	2,04	0	0	FST	Follistatin (FS) (Activin-binding protein)	-1,08	0	0
RSRP1	Arginine/serine-rich protein 1	2	0	0	AGFG2	Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 2	-1,09	0	0,01
BPGM	Phosphoglycerate mutase Bisphosphoglycerate mutase (BPGM)	1,99	0	0,02	CDC42EP1	Cdc42 effector protein 1 (Binder of Rho GTPases 5) (Serum protein MSE55)	-1,09	0	0,01
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor type-2 (BMP type-2 receptor)	1,91	0	0	ADGRG6	Adhesion G-protein coupled receptor G6	-1,09	0	0,03
TNFRSF10D	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 10D (Decoy receptor 2)	1,91	0	0,01	NOP2	28S rRNA (cytosine(4447)-C(5)-methyltransferase (Nucleolar protein 1)	-1,09	0	0,05
SLC9A1	Sodium/hydrogen exchanger (Solute carrier family 9 member 1)	1,86	0	0,01	PLLP	Plasmalipin (Plasma membrane proteolipid)	-1,1	0	0
NEK2	Serine/threonine-protein kinase Nek2 (HSPK 21)	1,67	0	0	DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A (Dnmt3a)	-1,11	0	0
MT1B	Metallothionein-1B (MT-1B)	1,6	0	0	MAT1A	S-adenosylmethionine synthase isoform type-1 (AdoMet synthase 1)	-1,11	0	0
TAF12	Tafazzin (Taz) (Protein G4.5) Tafazzin family protein	1,6	0	0,03	ZCCHC2	Zinc finger CCHC domain-containing protein 2	-1,12	0	0,05
RAB23	Ras-related protein Rab-23	1,5	0	0,05	LINC00261	NA	-1,13	0	0
CDC42	cDNA FLJ61606, highly similar to Homo sapiens cell division cycle associated 2	1,47	0	0,05	LRRRC61	Leucine-rich repeat-containing protein 61	-1,13	0	0,01
RNF103	E3 ubiquitin-protein ligase RNF103	1,46	0	0,02	TRIB3	Tribbles homolog 3	-1,14	0	0
MXD1	Max dimerization protein 1 (Max dimerizer 1) (Protein MAD)	1,42	0	0,04	C1orf131	Uncharacterized protein C1orf131	-1,14	0	0,01
ING1	Inhibitor of growth protein Inhibitor of growth protein 1	1,41	0	0,05	SLC20A2	Sodium-dependent phosphate transporter 2 (Solute carrier family 20 member 2) Phosphate	-1,14	0	0,01
DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	1,4	0	0	HNRNPDL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like (hnRNP D-like) (hnRNP DL)	-1,15	0	0
IMPA1	Inositol monophosphatase 1 (IMP 1) (IMPase 1)	1,39	0	0,03	FAHD1	Acylpyruvase FAHD1, mitochondrial	-1,16	0	0,03
UBALD2	UBA-like domain-containing protein 2	1,37	0	0	BOK	BCL2-related ovarian killer, isoform CRA a (Bcl-2-related ovarian killer protein isoform 1)	-1,2	0	0
FBXO33	F-box only protein 33	1,36	0	0	CCN2	CCN family member 2 (Cellular communication network factor 2)	-1,21	0	0
ABI1	Abl interactor 1 (Abelson interactor 1) (Abi-1)	1,3	0	0,01	MMD	Monocyte to macrophage differentiation factor	-1,21	0	0
NCOA1	Nuclear receptor coactivator 1 (NCoA-1)	1,24	0	0,02	CEACAM1	Cell adhesion molecule CEACAM1 (Biliary glycoprotein 1) (BGP-1)	-1,22	0	0,01
MKNK2	MAP kinase-interacting serine/threonine-protein kinase 2	1,23	0	0	SLC25A11	Solute carrier family 25 member 11	-1,24	0	0,01
BTG1	Protein BTG1 (B-cell translocation gene 1 protein)	1,21	0	0	PXDC1	PX domain-containing protein 1	-1,25	0	0,04
MED19	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 19	1,21	0	0,02	RHOBTB1	Rho-related BTB domain-containing protein 1	-1,25	0	0,04
MT1G	Metallothionein-1G (MT-1G)	1,2	0	0	STEAP3	Metalloreductase STEAP3	-1,26	0	0
WSB1	WD repeat and SOCS box-containing protein 1	1,19	0	0,01	HAGLR	NA	-1,26	0	0,01
GAN	Giant axonal neuropathy (Gigaxonin)	1,16	0	0,03	RGS19	Regulator of G-protein signaling 19 (RGS19)	-1,26	0	0,03
TXNIP	Thioredoxin-interacting protein	1,03	0	0,05	ARIHGF40	Rho guanine nucleotide exchange factor 40 (Protein SOLO)	-1,27	0	0,01
GTF2B	Transcription initiation factor IIB	1,02	0	0	PEX10	Peroxisome biogenesis factor 10	-1,27	0	0,05
FAM53C	Protein FAM53C	1,01	0	0,01	ALDH1B1	Aldehyde dehydrogenase X, mitochondrial	-1,28	0	0
ACSL4	Long-chain-fatty-acid-CoA ligase 4	-1	0	0	TLCD3A	TLC domain-containing protein 3A (Protein CT120) (Protein FAM57A)	-1,31	0	0
CLDN1	Claudin-1 (Senescence-associated epithelial membrane protein)	-1	0	0	LAD1	Ladmirin-1 (Lad-1) (Linear IgA disease antigen) (LADA)	-1,31	0	0,04
TOX3	TOX high mobility group box family member 3	-1,02	0	0,04	NLE1	Notchless protein homolog 1	-1,35	0	0,01
PLIN2	Perilipin Perilipin-2	-1,03	0	0	SGK1	Serine/threonine-protein kinase Sgk1 (Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1)	-1,35	0	0,01
RPS6KA3	Ribosomal protein S6 kinase	-1,03	0	0	KYNU	Kynureninase (L-kynurenine hydrolase)	-1,39	0	0
PMM2	Phosphomannomutase 2 (PMM 2)	-1,03	0	0,03	CITED2	Cbp/p300-interacting transactivator 2 (MSG-related protein 1) (MRG-1)	-1,41	0	0
ENC1	Ectodermal-neural cortex (With BTB-like domain)	-1,04	0	0,02	POLR3H	DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC8 (RNA polymerase III subunit C8)	-1,42	0	0
GRB7	Growth factor receptor-bound protein 7 isoform 1	-1,04	0	0,02	PAQR8	Membrane progesterone P4 receptor beta	-1,45	0	0
TNFRSF19	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 19	-1,05	0	0,03	HNRNPDL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-like (hnRNPDL)	-1,51	0	0
TNFRSF12A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 12A	-1,06	0	0	ARIHAP18	Rho GTPase-activating protein 18 (MacGAP) (Rho-type GTPase-activating protein 18)	-1,52	0	0
RRS1	Ribosome biogenesis regulatory protein homolog	-1,06	0	0,01	HAMP	Hepcidin	-1,53	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
PHLDA1	Pleckstrin homology-like domain family A member 1 (Apoptosis-associated nuclear protein)	-1,53	0	0
GABPB1-IT1	NA	-1,54	0	0,03
GTF2IRD1	General transcription factor II-1 repeat domain-containing protein 1	-1,56	0	0,01
BMP4	Bone morphogenetic protein 4	-1,59	0	0
IRX3	Iroquois-class homeodomain protein IRX-3 (Homeodomain protein IRXB1)	-1,61	0	0,04
ZBTB2	Zinc finger and BTB domain-containing protein 2	-1,63	0	0,01
ESRP2	Epithelial splicing regulatory protein 2 (RNA-binding motif protein 35B)	-1,68	0	0
JAG1	Protein jagged-1 Soluble protein Jagged	-1,7	0	0
SHFL	Shiftless antiviral inhibitor of ribosomal frameshifting protein (SFL) (SHFL)	-1,7	0	0,03
SLC2A3	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 3	-1,71	0	0
LRRC3	Leucine-rich repeat-containing protein 3	-1,71	0	0,05
PPP1R35	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 35	-1,72	0	0
ZBED10P	Putative protein ZBED10P (ZBED6 C-terminal-like protein)	-1,72	0	0
TMEM121	Transmembrane protein 121	-1,75	0	0,01
ACSM3	Acyl-coenzyme A synthetase ACSM3, mitochondrial	-1,76	0	0
B4GALNT4	N-acetyl-beta-glucosaminyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylgalactosaminyltransferase 1	-1,76	0	0
THBS1	Thrombospondin-1 (Glycoprotein G)	-1,76	0	0,01
NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	-1,77	0	0
TM4SF1	Transmembrane 4 L6 family member 1 (Tumor-associated antigen L6)	-1,77	0	0
PPAN	Suppressor of SWI4 1 homolog (Ssf-1) (Brix domain-containing protein 3)	-1,81	0	0,03
PALMD	Palmdelphin (Paralemmn-like protein) Palmdelphin	-1,82	0	0,01
SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-1,82	0	0,03
MGCI2916	NA	-1,9	0	0
AKR1D1	Aldo-keto reductase family 1 member D1	-2,01	0	0,01
CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta-chemokine exodus-1)	-2,02	0	0
TNFRSF21	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 (Death receptor 6)	-2,06	0	0
FOXQ1	Forkhead box protein Q1 (HNF-3/forkhead-like protein 1)	-2,09	0	0
NECAB3	N-terminal EF-hand calcium-binding protein 3	-2,1	0	0,01
DKK1	Dickkopf-related protein 1	-2,13	0	0
CYP11A1	Cytochrome P450 11A1	-2,17	0	0
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	-2,22	0	0,01
ADH4	All-trans-retinol dehydrogenase [NAD(+)] ADH4	-2,24	0	0
HOXD1	Homeobox protein Hox-D1	-2,32	0	0
NAT8L	N-acetylaspartate synthetase (NAA synthetase)	-2,41	0	0
CCEPR	NA	-2,58	0	0
LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-4,31	0	0

Tabelle A 72: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 6h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:000027	ribosomal large subunit assembly	ENRICHED	33.172	5.7x10-06	0.003
GO:0003197	endocardial cushion development	ENRICHED	58.052	1.6x10-05	0.007
GO:0010942	positive regulation of cell death	ENRICHED	16.991	8.7x10-05	0.039

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-1989781:1	PPARA activates gene expression	ENRICHED	10.509	4.5x10-06	5.9x10-04
R-HSA-400206:1	Regulation of lipid metabolism by Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)	ENRICHED	10.331	5.0x10-06	6.6x10-04
R-HSA-535734:2	Fatty acid, triacylglycerol, and ketone body metabolism	ENRICHED	6.504	9.4x10-06	0.001
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	34.831	8.1x10-05	0.011
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	22.716	3.0x10-04	0.040
R-HSA-211945:2	Phase 1 - Functionalization of compounds	ENRICHED	8.293	3.2x10-04	0.043

Tabelle A 73: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 24h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
IER5	Immediate early response gene 5 protein	2,14	0	0	ZSCAN16-AS1	NA	1,2	0	0
NIN	Ninein (hNinein) (Glycogen synthase kinase 3 beta-interacting protein)	2,12	0	0,03	PTPRN2	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 PTPRN2 protein	1,16	0	0,01
SERPINI1	Serpin peptidase inhibitor clade I member 1 isoform 1 Neuroserpin	2,02	0	0,04	TBPL1	TATA box-binding protein-like 1 (TBP-like 1) (21 kDa TBP-like protein)	1,11	0	0,04
MIXL1	Homeobox protein MIXL1 (Homeodomain protein MIX)	1,83	0	0	DUSP6	Dual specificity protein phosphatase 6	1,06	0	0
HACL1	2-hydroxyacyl-CoA lyase 1 (Phytanoyl-CoA 2-hydroxylase 2)	1,82	0	0	FAM222A	Protein FAM222A	1,06	0	0,01
ENDOD1	Endonuclease domain-containing 1 protein	1,71	0	0,02	SDCBP	Syntenin-1 (Melanoma differentiation-associated protein 9)	1,05	0	0
BHMT2	S-methylmethionine--homocysteine	1,68	0	0,01	CDKN2C	CDKN2C protein	1,05	0	0,01
SERPINB9	Testicular tissue protein Li 180 Serpin B9 (Cytoplasmic antiproteinase 3)	1,64	0	0,05	CASTOR2	Cytosolic arginine sensor for mTORC1 subunit 2	1,05	0	0,03
ABHD15	Protein ABHD15 (Alpha/beta hydrolase domain-containing protein 15)	1,63	0	0,03	SORL1	Sortilin-related receptor	1,01	0	0
SERTAD1	SERTA domain containing 1 variant (SERTA domain containing 1, isoform CRA_a)	1,61	0	0,03	ZSWIM8	Zinc finger SWIM domain-containing protein 8	1,01	0	0,03
MPP1	55 kDa erythrocyte membrane protein (p55) (Membrane protein, palmitoylated 1)	1,49	0	0,01	PHLDA1	Pleckstrin homology-like domain family A member 1	-1,01	0	0
DHX29	ATP-dependent RNA helicase DHX29	1,48	0	0,04	XPOT	Exportin-T (Exportin(tRNA)) (tRNA exportin)	-1,01	0	0,01
TXNIP	Thioredoxin-interacting protein	1,47	0	0	TMEM129	E3 ubiquitin-protein ligase TM129	-1,03	0	0,01
DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	1,42	0	0	TNFRSF21	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 (Death receptor 6)	-1,03	0	0,03
ERV3-1	Endogenous retrovirus group 3 member 1 Env polypotein	1,38	0	0,01	SLC43A1	L-type amino acid transporter 3 (Solute carrier family 43 member 1)	-1,03	0	0,04
LACTB	Serine beta-lactamase-like protein LACTB, mitochondrial	1,34	0	0	THOC6	THO complex subunit 6 (Functional spliceosome-associated protein 35)	-1,04	0	0,02
FBXO21	F-box protein 21, isoform CRA_b	1,34	0	0,02	SERPINH1	Serpin H1 (47 kDa heat shock protein)	-1,07	0	0
PLA2G12A	Phospholipase A2, group X1IA, isoform CRA_b	1,28	0	0	GAMT	Guandinioacetate N-methyltransferase	-1,08	0	0
STK17A	Serine/threonine-protein kinase 17A	1,21	0	0,02	PSRC1	Proline/serine-rich coiled-coil protein 1	-1,08	0	0,04

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
ACSL4	Long-chain-fatty-acid-CoA ligase 4	-1,09	0	0	NAV2	NAV2 protein Neuron navigator 2	-1,49	0	0,03
RELN	Reelin	-1,09	0	0	HAGLR	NA	-1,5	0	0
SAT1	Diamine acetyltransferase 1	-1,09	0	0	HAMP	Hepcidin	-1,57	0	0
ADRA2C	Alpha-2C adrenergic receptor	-1,1	0	0	TEAD2	Transcriptional enhancer factor TEF-4 (TEA domain family member 2) (TEAD-2)	-1,61	0	0,04
ATF4	Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-4	-1,1	0	0	TMEM121	Transmembrane protein 121	-1,63	0	0
ETFB	Electron transfer flavoprotein subunit beta (Beta-ETF)	-1,11	0	0	FUOM	Fucose mutarotase	-1,65	0	0
PUS1	Mitochondrial tRNA pseudouridine synthase A	-1,11	0	0,05	GASK1B	Golgi-associated kinase 1B	-1,65	0	0
SERPINA3	Alpha-1-antichymotrypsin	-1,13	0	0	B4GALNT4	N-acetyl-beta-glucosaminyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylgalactosaminyltransferase 1	-1,66	0	0
PTCHD4	Patched domain-containing protein 4 (p53-regulated patched protein)	-1,13	0	0,04	SPP1	Osteopontin	-1,66	0	0
DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A (Dnmt3a)	-1,15	0	0	VEGFB	Vascular endothelial growth factor B Vascular endothelial growth factor B	-1,67	0	0
ESRP2	Epithelial splicing regulatory protein 2 (RNA-binding motif protein 35B)	-1,15	0	0,01	COX15	Heme A synthase COX15	-1,67	0	0,01
DDIT4	DNA damage-inducible transcript 4 protein	-1,16	0	0	DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	-1,67	0	0,01
SARDH	Sarcosine dehydrogenase, mitochondrial (SardH) (BPR-2)	-1,2	0	0	SIRPA	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 (SHP substrate 1)	-1,73	0	0
HACD1	Very-long-chain (3R)-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1	-1,24	0	0,04	CTBP1-DT	NA	-1,74	0	0,01
B3GALT6	Beta-1,3-galactosyltransferase 6 (Beta-1,3-GalTase 6)	-1,25	0	0,01	SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-1,75	0	0
RGS19	Regulator of G-protein signaling 19 (RGS19) (G-alpha-interacting protein)	-1,26	0	0,02	CNNM1	Metal transporter CNNM1 (Ancient conserved domain-containing protein 1)	-1,76	0	0,04
LINC00261	NA	-1,27	0	0	AKRIC1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	-1,88	0	0
GRB7	Growth factor receptor-bound protein 7 isoform 1 Growth factor receptor-bound protein	-1,28	0	0	HSD17B2	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2	-1,95	0	0
SERPINA4	Kallistatin	-1,28	0	0,01	ENO3	Beta-enolase	-1,96	0	0
AP1M2	AP-1 complex subunit mu-2 (AP-mu chain family member mu1B)	-1,28	0	0,02	LINC02413	NA	-1,96	0	0
MAPKAPK3	MAP kinase-activated protein kinase 3 (MAPK-activated protein kinase 3)	-1,28	0	0,02	TMEM86B	Lysoplasmalogenase TMEM86B	-1,96	0	0,05
GLUD1	Glutamate dehydrogenase 1, mitochondrial	-1,29	0	0	SHFL	Shiftless antiviral inhibitor of ribosomal frameshifting protein (SFL)	-1,97	0	0,02
ZBED10P	Putative protein ZBED10P (ZBED6 C-terminal-like protein)	-1,31	0	0,03	LOC105376136	NA	-1,99	0	0
AIF1L	Allograft inflammatory factor 1-like (Ionized calcium-binding adapter molecule 2)	-1,32	0	0,01	CYP2W1	Cytochrome P450 2W1	-2,01	0	0
TOMM40L	Mitochondrial import receptor subunit TOM40B (Protein TOMM40-like)	-1,33	0	0,03	DKK1	Dickkopf-related protein 1	-2,01	0	0
LIME1	Lck-interacting transmembrane adapter 1 (Lck-interacting membrane)	-1,34	0	0	IRX3	Iroquois-class homeodomain protein IRX-3 (Homeodomain protein IRXB1)	-2,03	0	0
FSCN1	Fascin Fascin	-1,35	0	0	TMEM184A	Transmembrane protein 184A	-2,03	0	0,02
FOXQ1	Forkhead box protein Q1 (HNF-3/forkhead-like protein 1)	-1,36	0	0	ADGRG1	Adhesion G-protein coupled receptor G1 (G-protein coupled receptor 56)	-2,04	0	0,05
GLYCK	Glycerate kinase (HBeAg-binding protein 4)	-1,36	0	0	ARHGEF39	Rho guanine nucleotide exchange factor 39	-2,08	0	0,02
GSTA1	Glutathione S-transferase : Glutathione S-transferase A1	-1,36	0	0	C20orf204	Uncharacterized protein C20orf204	-2,11	0	0
TC1M	Transcriptional and immune response regulator	-1,37	0	0,04	ANGPTL8	Angiotensin-like protein 8	-2,25	0	0,01
SGK1	Serine/threonine-protein kinase Sgk1 (Serum/glucocorticoid-	-1,38	0	0,01	EPO	Erythropoietin (Epoetin) Erythropoietin	-2,25	0	0,03
DHX37	Probable ATP-dependent RNA helicase DHX37 (DEAH box protein 37)	-1,4	0	0,02	PALMD	Palmdelphin (Paralemm- like protein) Palmdelphin	-2,28	0	0
NAT8L	N-acetylaspartate synthetase (NAA synthetase)	-1,41	0	0,01	C10orf95-AS1	NA	-2,36	0	0,02
TYRO3	Tyrosine-protein kinase receptor TYRO3	-1,41	0	0,02	LARGE2	cDNA FLJ31267 fis, clone KIDNE2006053	-2,44	0	0
JMJD4	2-oxoglutarate and iron-dependent oxygenase JMJD4	-1,42	0	0,02	CCEPR	NA	-2,55	0	0
AKRIC2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	-1,43	0	0	GPDI	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase [NAD(+)], cytoplasmic	-2,6	0	0,01
RHOBTB1	Rho-related BTB domain-containing protein 1	-1,43	0	0	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	-2,67	0	0
SULT2A1	Sulfotransferase 2A1 (ST2A1)	-1,44	0	0	TRIM50	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM50	-2,8	0	0
HPX	Hemopexin (Beta-1B-glycoprotein) (HPX protein)	-1,44	0	0,02	LEAP2	Liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2)	-2,98	0	0
SERPINA7	Thyroxine-binding globulin (Serpina A7) (T4-binding globulin)	-1,49	0	0	HOXD1	Homeobox protein Hox-D1	-3,02	0	0

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
NUPR1	Nuclear protein 1 (Candidate of metastasis 1) (Protein p8)	-3,04	0	0
NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	-3,35	0	0
ARSI	Arylsulfatase I (ASI)	-3,5	0	0
ACBD4	Acyl-CoA-binding domain-containing protein 4	-3,82	0	0

Tabelle A 74: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 24h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0010951	negative regulation of endopeptidase activity	ENRICHED	7.865	2.9x10-05	0.011
GO:0009636	response to toxic substance	ENRICHED	11.159	8.2x10-05	0.032

REACTOME

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	3.726	1.2x10-06	1.5x10-04
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	2.326	5.2x10-06	6.4x10-04
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	32.584	9.8x10-05	0.012
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	21.250	3.6x10-04	0.045

KEGG Pathway

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
KEGG:00260	Glycine, serine and threonine metabolism	ENRICHED	16.854	7.3x10-04	0.027

Tabelle A 75: Differenziell exprimierte Gene der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 48h).

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
NIN	Ninein (hNinein) (Glycogen synthase kinase 3 beta-interacting protein)	3,11	0	0,02	STK4	Serine/threonine-protein kinase 4 (Mammalian STE20-like protein kinase 1) (MST-1)	1,6	0	0,02
MMGT1	ER membrane protein complex subunit 5 (Membrane magnesium transporter 1)	2,97	0	0,03	SCARB2	Lysosome membrane protein 2	1,57	0	0,01
DAB2	Disabled homolog 2	2,82	0	0	LOC107984551	NA	1,55	0	0,03
MIPOL1	MIPOL1 protein Mirror-image polydactyly gene 1 protein	2,71	0	0,02	NXF1	Nuclear RNA export factor 1 (Tip-associated protein) (Tip-associated protein)	1,54	0	0
CCPG1	Cell cycle progression protein 1	2,54	0	0,01	MAOB	Amine oxidase [flavin-containing] B	1,53	0	0,03
LRRC14	Leucine-rich repeat-containing protein 14	2,51	0	0,01	GDE1	Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1	1,48	0	0
MT1A	Metallothionein-1A (MT-1A)	2,41	0	0,03	RP2	Protein RXP2	1,39	0	0,05
PRKAG1	5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-1 (AMPK gamma1)	2,35	0	0,02	TRIM44	Tripartite motif-containing protein 44 (Protein DIPB)	1,31	0	0,03
GAS2L3	GAS2-like protein 3 (Growth arrest-specific protein 2-like 3)	2,25	0	0,04	TTR	Transferrin (ATTR) (Prealbumin) (TBPA) Transferrin	1,28	0	0
QSOX1	Sulfhydryl oxidase 1 (hQSOX)	2,23	0	0	RHOC	Rho-related GTP-binding protein RhoC Rho-related GTP-binding protein RhoC	1,28	0	0,01
FAM3C	Protein FAM3C (Interleukin-like EMT inducer)	2,16	0	0,02	SDCBP	Syntenin-1 (Melanoma differentiation-associated protein 9)	1,25	0	0,02
MIXL1	Homeobox protein MIXL1 (Homeodomain protein MIX)	2,15	0	0	FAF2	FAS-associated factor 2 (UBX domain-containing protein 3B)	1,21	0	0,04
SLC44A2	Choline transporter-like protein 2 (Solute carrier family 44 member 2)	2,12	0	0,04	COMMD3	COMM domain-containing protein 3 (Protein Bup) (Protein PIL)	1,2	0	0,03
FZD6	Frizzled-6 (Fz-6) (hFz6) Frizzled-6	1,99	0	0,01	MLXIPL	Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)	1,13	0	0
KANK2	KN motif and ankyrin repeat domain-containing protein 2	1,83	0	0,04	C6orf89	Bombesin receptor-activated protein C6orf89 (Amfion)	1,13	0	0,02
FHOD1	FH1/FH2 domain-containing protein 1 (Formin homology 2 domain-containing protein 1)	1,77	0	0,01	CBFB	Core-binding factor subunit beta (CBF-beta)	1,12	0	0,01
ZNF703	Zinc finger protein 703 (Zinc finger elbow-related proline domain protein 1)	1,76	0	0	LGALS2	Galectin-2	1,11	0	0
ERV3-1	Endogenous retrovirus group 3 member 1 Env polyprotein	1,71	0	0,04	MIDN	Midnolin (Midbrain nucleolar protein)	1,1	0	0
DHRS2	Dehydrogenase/reductase SDR family member 2, mitochondrial	1,7	0	0	EPB41L1	Band 4.1-like protein 1 (Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 1)	1,1	0	0,01
TXNIP	Thioredoxin-interacting protein	1,62	0	0	COMMD1	COMM domain-containing protein 1 (Protein Murr1)	1,1	0	0,05

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
FGG	Fibrinogen gamma chain Testicular tissue protein Li 70	1,08	0	0	CITED2	Cbp p300-interacting transactivator 2 (MSG-related protein 1) (MRG-1)	-1,21	0	0,02
DCDC2	Doublecortin domain-containing protein 2	1,07	0	0,01	TBC1D16	TBC1 domain family member 16	-1,21	0	0,03
ARL6IP1	ADP-ribosylation factor-like protein 6-interacting protein 1	1,06	0	0	POLR3D	DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC4 (RNA polymerase III subunit C4)	-1,21	0	0,04
PRKAR1A	cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit	1,06	0	0	EIF2A	Eukaryotic translation initiation factor 2A (eIF-2A)	-1,24	0	0,01
FGA	Fibrinogen alpha chain	1,05	0	0	BMP4	Bone morphogenetic protein 4	-1,27	0	0
FUCA1	Tissue alpha-L-fucosidase (Alpha-L-fucosidase 1)	1,05	0	0,05	SLC7A5	Solute carrier family 7 member 5	-1,27	0	0
LGMN	Legumain (EC 3.4.22.34) (Asparaginyl endopeptidase)	1,04	0	0	SLC22A31	Putative solute carrier family 22 member 31	-1,27	0	0,02
OAZ2	Ornithine decarboxylase antizyme 2 (AZ2) (ODC-Az 2)	1,02	0	0,03	PLPP5	Phospholipid phosphatase 5	-1,27	0	0,04
STX16	Syntaxin-16 (Syn16)	1	0	0,01	APOH	Beta-2-glycoprotein 1 (Apolipoprotein H)	-1,31	0	0
CD7	T-cell antigen CD7 (GP40) (T- cell leukemia antigen) (T-cell surface antigen Leu-9)	-1,01	0	0	TYMSOS	TYMS opposite strand protein	-1,33	0	0
TMEM141	Transmembrane protein 141	-1,01	0	0,01	FBLN1	Fibulin-1 (FIBL-1)	-1,36	0	0
MRPS16	Small ribosomal subunit protein bS16m (28S ribosomal protein S16, mitochondrial)	-1,02	0	0,01	ODAM	Odontogenic ameloblast- associated protein (Apin)	-1,36	0	0
PGM1	Phosphoglucomutase-1 (PGM 1)	-1,02	0	0,01	SERPINC1	Antithrombin-III (ATIII) (Serpin C1)	-1,36	0	0
SERPINA7	Thyroxine-binding globulin (Serpin A7) (T4-binding globulin)	-1,02	0	0,01	SLC7A2	Cationic amino acid transporter 2 (CAT-2) (Solute carrier family 7 member 2)	-1,38	0	0
DANCR	Putative uncharacterized protein DANCR (Anti-differentiation ncRNA protein)	-1,03	0	0	STC2	Stanniocalcin-2	-1,39	0	0
SNORC	Protein SNORC	-1,03	0	0,01	TNFRSF21	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 (Death receptor 6)	-1,4	0	0
CNP	2',3'-cyclic-nucleotide 3'- phosphodiesterase (CNP) (CNPase)	-1,05	0	0	LAD1	Ladinin-1 (Lad-1) (Linear IgA disease antigen) (LADA)	-1,41	0	0,01
MATN3	Matrilin-3	-1,05	0	0	ARG2	Arginase-2, mitochondrial (Arginase II)	-1,41	0	0,03
NME4	Nucleoside diphosphate kinase, mitochondrial (NDK) (NDP kinase, mitochondrial)	-1,05	0	0	DNMT3A	DNA (cytosine-5)- methyltransferase 3A (Dnmt3a)	-1,42	0	0
ORM1	Alpha-1-acid glycoprotein 1 (AGP 1) (Orosomucoid-1) (OMD 1)	-1,05	0	0	HAGLR	NA	-1,43	0	0
PHLDA1	Pleckstrin homology-like domain family A member 1	-1,05	0	0	PLIN2	Perilipin Perilipin-2	-1,43	0	0
ACSL4	Long-chain-fatty-acyl-CoA ligase 4	-1,06	0	0	CCL20	C-C motif chemokine 20 (Beta- chemokine exodus-1)	-1,45	0	0
MTHFD2	Bifunctional methylenetetra- hydrofolate dehydrogenase/ cyclohydrolase	-1,08	0	0	FBXO2	F-box only protein 2	-1,45	0	0
FGB	Li 78p (Fibrinogen beta chain) Fibrinogen beta chain	-1,09	0	0	PLEKHIB1	Pleckstrin homology domain- containing family B member 1	-1,46	0	0
LIME1	Lck-interacting transmembrane adapter 1 (Lck-interacting membrane protein)	-1,09	0	0	PTGES2	Prostaglandin E synthase 2	-1,48	0	0
TIMP3	Metalloproteinase inhibitor 3	-1,09	0	0	TNFAIP8L1	Tumor necrosis factor alpha- induced protein 8-like protein 1 (TIPE1)	-1,48	0	0,02
SNHG7	NA	-1,1	0	0	CYP2W1	Cytochrome P450 2W1	-1,49	0	0
ZNF219	Zinc finger protein 219	-1,11	0	0,04	AVP11	Arginine vasopressin-induced protein 1 (AVP-induced protein 1)	-1,5	0	0,01
PSAT1	Phosphoserine aminotransferase	-1,13	0	0	FOXQ1	Forkhead box protein Q1 (HNF- 3/forkhead-like protein 1)	-1,51	0	0
PAQR8	Membrane progesterone P4 receptor beta	-1,14	0	0	GPT2	Alanine aminotransferase 2 (ALT2)	-1,51	0	0
PYCR1	Pyrroline-5-carboxylate reductase 1, mitochondrial (P5C reductase 1)	-1,14	0	0	SERPINE1	Plasminogen activator inhibitor 1	-1,51	0	0
SLC7A1	Solute carrier family 7 member 1	-1,14	0	0,01	ALB	Albumin	-1,53	0	0
BCKDK	Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase	-1,14	0	0,03	CEP57	Centrosomal protein of 57 kDa (Cep57) (FGF2-interacting protein)	-1,56	0	0
MAPK3	Mitogen-activated protein kinase 3 (MAP kinase 3) (MAPK 3)	-1,14	0	0,03	SLC38A1	Sodium-coupled neutral amino acid symporter 1 (Solute carrier family 38 member 1)	-1,56	0	0,01
AHSG	Alpha-2-HS-glycoprotein (Alpha-2-Z-globulin)	-1,15	0	0	CEACAM16- AS1	NA	-1,59	0	0,05
MTSS2	Protein MTSS 2 (Actin-bundling with BAIAP2 homology protein 1) (ABBA-1)	-1,15	0	0,01	HSD3B7	3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 7	-1,6	0	0,04
LINC00261	NA	-1,18	0	0	TMEM52	Transmembrane protein 52	-1,62	0	0,04
CDT1	DNA replication factor Cdt1	-1,18	0	0,02	INSIG2	Insulin-induced gene 2 protein (INSIG-2)	-1,63	0	0
GLUD1	Glutamate dehydrogenase 1, mitochondrial	-1,19	0	0	ACADSB	Short/branched chain specific acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial (SBCAD)	-1,66	0	0
RELN	Reelin	-1,2	0	0	NATRL	N-acetylaspartate synthetase (NAA synthetase)	-1,73	0	0,02

Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj	Gene	Protein_name	Log2foldchange	Pvalue	Padj
MTTHFD1L	Monofunctional C1-tetrahydrofolate synthase, mitochondrial	-1,75	0	0	LOC105373974	NA	-3,28	0	0,04
NAT9	Alpha/beta-tubulin-N-acetyltransferase 9 (Embryo brain-specific protein)	-1,76	0	0,01	TUT1	Speckle targeted PIP5K1A-regulated poly(A) polymerase (Star-PAP)	-3,31	0	0,01
TFR2	Transferrin receptor protein 2 (TfR2)	-1,76	0	0,02	SLC6A14	Solute carrier family 6 member 14	-3,75	0	0
SPP1	Osteopontin	-1,81	0	0	HOXD1	Homeobox protein Hox-D1	-4,08	0	0
GK	Glycerol kinase (Glycerokinase)	-1,85	0	0,05	NR1H4	Bile acid receptor (Farnesoid X-activated receptor)	-4,31	0	0
C20orf204	Uncharacterized protein C20orf204	-1,86	0	0					
TRIP13	Pachytene checkpoint protein 2 homolog	-1,89	0	0,01					
SLC04A1	Solute carrier organic anion transporter family member 4A1 (OATP4A1)	-1,92	0	0,05					
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	-1,93	0	0					
A1BG	Li 163pA Alpha-1B-glycoprotein (Alpha-1-B glycoprotein)	-1,95	0	0,05					
AKR1C2	Aldo-keto reductase family 1 member C2	-1,96	0	0					
NLE1	Notchless protein homolog 1	-1,98	0	0					
DKK1	Dickkopf-related protein 1	-2	0	0					
IRX3	Iroquois-class homeodomain protein IRX-3 (Homeodomain protein IRXB1)	-2	0	0,01					
AIF1L	Allograft inflammatory factor 1-like (Ionized calcium-binding adapter molecule 2)	-2,02	0	0,01					
PEX10	Peroxisome biogenesis factor 10	-2,16	0	0					
DEPP1	Decidual protein induced by progesterone	-2,2	0	0					
PGC	Pepsinogen C	-2,2	0	0					
AEBP2	Zinc finger protein AEBP2 (Adipocyte enhancer-binding protein 2)	-2,21	0	0,01					
SLC30A10	Calcium/manganese antiporter SLC30A10 (Solute carrier family 30 member 10)	-2,22	0	0,02					
SIRPA	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1	-2,26	0	0					
MCCC1	Methylcrotonoyl-CoA carboxylase 1 isoform 1	-2,29	0	0,02					
AGXT	Alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT)	-2,33	0	0,01					
COQ2	4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase, mitochondrial	-2,35	0	0,01					
SI00A6	Protein SI00-A6 (Calcyclin) (Growth factor-inducible protein 2A9)	-2,37	0	0					
SLC38A5	Sodium-coupled neutral amino acid transporter 5 (Solute carrier family 38 member 5)	-2,39	0	0					
HPX	Hemopexin (Beta-1B-glycoprotein) (HPX protein)	-2,43	0	0					
INHBE	Inhibin beta E chain (Activin beta-E chain)	-2,52	0	0,03					
F11	Coagulation factor XI (FXI) (Plasma thromboplastin antecedent) (PTA)	-2,54	0	0,03					
ABCB4	Phosphatidylcholine translocator ABCB4	-2,64	0	0,02					
SOCS6	Suppressor of cytokine signaling 6 (SOCS-6)	-2,7	0	0,01					
TMEM121	Transmembrane protein 121	-2,74	0	0					
TJP3	Tight junction protein ZO-3 (Tight junction protein 3) (Zona occludens protein 3)	-2,77	0	0,04					
B4GALNT4	N-acetyl-beta-glucosaminyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylgalactosaminyltransferase	-2,83	0	0					
TNFSF4	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4 (Glycoprotein Gp34)	-3,01	0	0,03					
AKR1C1	Aldo-keto reductase family 1 member C1	-3,03	0	0					
SERPINA3	Alpha-1-antichymotrypsin	-3,07	0	0					
CCEPR	NA	-3,13	0	0					
LINC02413	NA	-3,27	0	0					
TMEM184A	Transmembrane protein 184A	-3,28	0	0,02					

Tabelle A 76: GetGo Enrichment Analyse der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 48h).

GO: Biological Process

Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
GO:0031639	plasminogen activation	ENRICHED	55.653	1.5x10-08	8.3x10-06
GO:0072378	blood coagulation, fibrin clot formation	ENRICHED	69.964	1.5x10-07	8.2x10-05
GO:0090277	positive regulation of peptide hormone secretion	ENRICHED	48.975	8.8x10-07	4.8x10-04
GO:0070327	thyroid hormone transport	ENRICHED	48.975	8.8x10-07	4.8x10-04
GO:0006865	amino acid transport	ENRICHED	18.005	7.7x10-06	0.004
GO:0042730	fibrinolysis	ENRICHED	25.776	1.5x10-05	0.008
GO:1902042	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway via death domain receptors	ENRICHED	17.491	7.4x10-05	0.040
REACTOME					
Path/Term	Name	Direction	Ratio	Fisher-pv	Fisher-C-pv
R-HSA-114608:3	Platelet degranulation	ENRICHED	12.533	3.6x10-11	6.5x10-09
R-HSA-76005:2	Response to elevated platelet cytosolic Ca2+	ENRICHED	12.058	5.9x10-11	1.1x10-08
R-HSA-76002:1	Platelet activation, signaling and aggregation	ENRICHED	6.211	5.7x10-08	1.0x10-05
R-HSA-1430728:0	Metabolism	enriched	2.214	1.2x10-06	2.2x10-04
R-HSA-109582:0	Hemostasis	enriched	3.381	2.8x10-06	5.0x10-04
R-HSA-352230:1	Amino acid transport across the plasma membrane	ENRICHED	20.406	4.1x10-06	7.4x10-04
R-HSA-193807:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 27-hydroxycholesterol	ENRICHED	32.650	5.5x10-06	1.0x10-03
R-HSA-140877:1	Formation of Fibrin Clot (Clotting Cascade)	ENRICHED	15.697	1.5x10-05	0.003
R-HSA-194068:2	Bile acid and bile salt metabolism	ENRICHED	14.576	2.2x10-05	0.004
R-HSA-140875:2	Common Pathway of Fibrin Clot Formation	ENRICHED	22.261	2.8x10-05	0.005
R-HSA-6798695:1	Neutrophil degranulation	enriched	3.579	3.1x10-05	0.006
R-HSA-193368:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 7alpha-hydroxycholesterol	ENRICHED	21.293	3.3x10-05	0.006
R-HSA-192105:1	Synthesis of bile acids and bile salts	ENRICHED	14.841	1.4x10-04	0.026
R-HSA-354194:2	GRB2:SOS provides linkage to MAPK signaling for Integrins	ENRICHED	28.255	1.5x10-04	0.026
R-HSA-556833:1	Metabolism of lipids and lipoproteins	enriched	2.645	1.7x10-04	0.031
R-HSA-6802948:3	Signaling by high-kinase activity BRAF mutants	ENRICHED	13.993	1.8x10-04	0.033
R-HSA-372708:2	p130Cas linkage to MAPK signaling for integrins	ENRICHED	26.236	1.8x10-04	0.033
R-HSA-193775:1	Synthesis of bile acids and bile salts via 24-hydroxycholesterol	ENRICHED	26.236	1.8x10-04	0.033
R-HSA-168249:1	Innate Immune System	enriched	2.158	2.4x10-04	0.044
R-HSA-5674135:5	MAP2K and MAPK activation	ENRICHED	12.558	2.7x10-04	0.049
R-HSA-6802946:3	Signaling by moderate kinase activity BRAF mutants	ENRICHED	12.558	2.7x10-04	0.049
R-HSA-6802955:3	Paradoxical activation of RAF signaling by kinase inactive BRAF	ENRICHED	12.558	2.7x10-04	0.049

Tabelle A 77: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 24h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M170T538_2	1-Methylhistidine	C7H11N3O2	JDHILDINMRGULE-LURJTMIESA-N	64969	C01152	2	0.03	0,15
M170T538_2	3-Methylhistidine		JDHILDINMRGULE-LURJTMIESA-N	64969	C01152	2	0.03	0,15
M170T538_2	N1-Methyl-4-pyridone-3-carboxamide		KTLRWTOPTKGYY-UHFFFAOYSA-N	440810	C05843	2	0.03	0,15
M306T39_2	2-Hydroxyestradiol		DILDHNKDVLHEQB-XSSYPUMDSA-N	247304	C05301	1,04	0.03	0,14
M306T39_2	Estriol		PROQIPRRNZUXQM-ZXXIGWHRSA-N	5756	C05141	1,04	0.03	0,14

Tabelle A 78: Differenziell regulierteMetabolite der Exposition von HepG2-Zellen mit DMSO (BMD₂₅; 48h).

Metabolite_id	Annotation	Formula	Inchikey	Pubchem ID	KEGG ID	log2FoldChange	p_value	padj
M214T62_3	1-Tetradecylamine	C14H31N	PLZVEHJLHYMBBY-UHFFFAOYSA-N	16217		2,92	0	0,02
M175T513_3	L-(+)-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,58	0	0,02
M175T513_3	DL-Arginine	C6H14N4O2	ODKSFYDXXFIFQN-UHFFFAOYSA-N	232	C02385	2,58	0	0,02
M175T513_3	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322		2,58	0	0,02
M175T513_3	L-Arginine		ODKSFYDXXFIFQN-BYPYZUCNSA-N	6322	C00062	2,58	0	0,02
M242T89_4	Bis(2-ethylhexyl) amine	C16H35N	SAIKULLUBZKPDA-UHFFFAOYSA-N	7791		2,14	0,01	0,07
M147T471	D-(+)-Pyroglutamic Acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-GSVOUGTGSA-N	439685	C02237	1,92	0	0,02
M147T471	L-Pyroglutamic acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-VKHHMYHEASA-N	7405	C01879	1,92	0	0,02
M147T471	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961		1,92	0	0,02
M147T471	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,92	0	0,02
M1013T635	TG(26:1_18:1_18:2)					1,86	0,05	0,19
M228T88_2	Dodecyltrimethylammonium	C15H33N	XJWSAJYUBXQQDR-UHFFFAOYSA-M	14249	C20389	1,79	0,01	0,08
M917T612	TG(19:1_18:1_18:1)					1,72	0,02	0,11
M228T236	Deoxycytidine		CKTSBUTUHBMBZGZ-SHYZEUFSA-N	13711	C00881	1,71	0	0,04

M147T456_6	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	1,53	0	0
M147T456_6	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	1,53	0	0
M147T456_6	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,53	0	0
M147T456_6	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961		1,53	0	0
M147T456_6	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,53	0	0
M931T617_3	TG(20:1_18:1_18:1)					1,52	0,03	0,14
M112T235	Cytosine		OPTASPLRGRNAP-UHFFFAOYSA-N	597	C00380	1,5	0	0
M973T630	TG(25:1_17:1_17:1)					1,5	0	0,03
M130T456_5	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	1,48	0	0,01
M130T456_5	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	1,48	0	0,01
M130T456_5	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,48	0	0,01
M949T590	TG(18:1_18:1_22:6)		QFVBKJOYLHVKV-DZPOHDDMSA-N	9545350		1,48	0,03	0,14
M891T612_3	TG(19:1_16:0_18:1)					1,41	0,03	0,15
M887T595	TG(18:1_17:1_18:2)					1,39	0,03	0,14
M893T567	TG(18:3_18:2_18:3)					1,39	0,03	0,14
M889T603	TG(19:1_16:1_18:1)					1,37	0,02	0,12
M955T611	TG(18:1_18:1_22:3)		BLEGOUVQUOKFV-PMPBEHSZA-N	9545017		1,37	0,04	0,18
M985T627	TG(18:1_18:1_24:2)					1,35	0,02	0,13
M929T610	TG(18:1_18:1_20:2)		SQBMPFCSSGSZFY-NJMQHVKGSA-N	9544507		1,34	0,05	0,18
M929T610	TG(19:1_18:2_19:1)					1,34	0,05	0,18
M927T602	TG(18:1_18:1_20:3)		JPZGZSPDZHKRRK-GAJACIJUSA-N	9544571		1,28	0,04	0,17
M858T599	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,25	0,02	0,1
M833T582	TG(15:0_16:1_18:2)		CQSCXZMDDSQLAG-WWEIEGDESA-N	56938822		1,25	0,03	0,15
M863T603_1	TG(16:1_17:0_18:1)		IYMPJAZCIWGTJL-SADCDALBSA-N	9544030		1,25	0,03	0,15
M861T593	TG(17:1_17:1_17:1)		ISSGPXMQMAMFJ-DMGKHJLRSA-N	9544023		1,23	0,03	0,15
M861T593	TG(16:0_17:1_18:2)		OOBFGBMNWGVHDN-WSPMKULJSA-N	9544042		1,23	0,03	0,15
M835T592	TG(18:1_13:0_18:1)					1,19	0,04	0,16
M901T600_2	TG(18:1_18:1_18:2)		JTMWOTXEVWLTO-YKZMLTLSA-N	25240371		1,18	0,03	0,14
M829T453	PC(18:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		FAUYAENFVCNTAL-PFFNLMTBSA-N	24778876		1,16	0	0,03
M829T453	PC(16:0/22:6(4Z_7Z_10Z_13Z_16Z_19Z))		IESVDEZGAHUQUJ-ZLBXKVHBSA-N	6441886		1,16	0	0,03
M873T589	TG(16:1_18:1_18:2)		WHSWXEYWNPTUPW-HNJDVRDNSA-N	25240364		1,15	0,05	0,18
M807T581	TG(15:0_16:1_16:1)		QCXWVNJLUPSHQY-ZLGNLHBLSA-N	56936695		1,12	0,05	0,19
M622T511	DG(18:1(9Z)/18:1(9Z)/0:0)		AFSHUZFNMVJNKX-LLWMBQKSA-N	9543716		1,1	0	0,02
M622T511	DG(18:1n9/0:0/18:1n9)		DRAWQKGUORNASA-CLFAGFIQSA-N	5497165		1,1	0	0,02
M166T342_4	L-Phenylalanine		COLNVLHVWKWLRT-QMMMGPBSA-N	6140	C00079	1,1	0,02	0,12
M166T342_4	Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-SREVVHEPSA-N	5372954		1,1	0,02	0,12
M166T342_4	trans-Cinnamic acid		WBYWAXJHAXSJNI-VOTSKGWSA-N	444539	C00423	1,1	0,02	0,12
M875T598_2	TG(16:1_18:1_18:1)		YBWITEZBUYUNFC-GUIYCBLGSA-N	9544083		1,09	0,03	0,14
M194T394	1,3-Benzodioxolylbutanamine (BDB)	C11H15NO2				1,07	0,02	0,11
M185T456	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	1,06	0	0,01
M185T456	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	1,06	0	0,01
M185T456	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,06	0	0,01
M770T562	TG(16:1_14:3_16:1)					1,06	0,02	0,1
M262T360	6,8-dimethoxy-4-methyl-2,3-dihydrothieno[3,2-c]quinoline	C14H15NO2S	ABSJLYWRPOXZII-UHFFFAOYSA-N	379745		1,06	0,02	0,11
M852T588	TG(16:1_16:1_18:1)		UFHNZOACKFBKOM-YXKNDSBASA-N	25240357		1,05	0,03	0,15
M169T456_1	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	1,02	0,01	0,09
M169T456_1	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	1,02	0,01	0,09
M169T456_1	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,02	0,01	0,09
M169T456_1	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961		1,02	0,01	0,09
M169T456_1	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1,02	0,01	0,09
M765T562	TG(16:1_14:0_14:1)					1,01	0,02	0,12
M152T456_1	D-(+)-Pyroglutamic Acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-GSVOUGTGSA-N	439685	C02237	1	0,01	0,06
M152T456_1	L-Pyroglutamic acid	C5H7NO3	ODHCTXKNWHHXJC-VKHHMYHEASA-N	7405	C01879	1	0,01	0,06
M169T456_2	D-(-)-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-GSVOUGTGSA-N	145815	C00819	1	0,01	0,08
M169T456_2	DL-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-UHFFFAOYSA-N	738	C00303	1	0,01	0,08
M169T456_2	L-Glutamine	C5H10N2O3	ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1	0,01	0,08
M169T456_2	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961		1	0,01	0,08
M169T456_2	L-Glutamine		ZDXPYRJPNDTMRX-VKHHMYHEASA-N	5961	C00064	1	0,01	0,08
M879T442_2	Hex2Cer(d18:1_16:0)					-1	0	0,01
M905T455	PI(18:0_20:4)		KRTOMQDUKGRFDJ-ZAHDIMDSA-N	42607491		-1,04	0	0,02
M905T455	PI(18:0_20:4)		CBYJKEBKBMWPMN-DSTQNTBHSA-N	52928051		-1,04	0	0,02
M868T379	PG(22:6_22:6)					-1,07	0	0,05

M287T497	N1_N12-Diacetylspermine	NPDUTDVGJMBVEP-UHFFFAOYSA-N	132680	C03413	-1,12	0	0,01
M686T424	PE(14:0_18:3)	AOEZPDXRPPSMK-NBWIALERSA-N	52924382		-1,13	0	0,01
M686T424	PE(14:0_18:3)	UDYVHSHUMHVZJP-AKWMQZFTSA-N	52924117		-1,13	0	0,01
M686T424	PE(14:0_18:3)	SLZWJFKNMWXPQG-SPJWFKKYSA-N	52924413		-1,13	0	0,01
M686T424	PE(14:0_18:3)	UQHUDDVHEIGOTM-SPJWFKKYSA-N	52924942		-1,13	0	0,01
M189T34_1	L-Targinine	NTNWOCRQBPQEQ-YFKPBYRVSA-N	132862	C03884	-1,2	0,01	0,08
M189T34_1	Homo-L-arginine	QUOGESRFZDMMT-YFKPBYRVSA-N	9085	C01924	-1,2	0,01	0,08
M860T434	PI(16:0_20:4)	WPXXYOUAQYYXER-ADHJQAOUA-N	52928281		-1,2	0,01	0,08
M860T434	PI(16:0_20:4)	KIQYUSYSJTUGFZ-LSLODQAYSA-N	52928411		-1,2	0,01	0,08
M809T257	PC(18:0/18:2(9Z_12Z))	FORFDCPQJHEBF-VPUSDGANS-A-N	6441487		-1,25	0	0,03
M903T442	PI(18:1_20:4)	WDEXQPPLSHRNL-VHNIYGMISA-N	52928052		-1,26	0,02	0,13
M903T442	PI(18:1_20:4)	SHIZRFSRTKXRQL-PJBRWFCSA-N	52928302		-1,26	0,02	0,13
M732T305	stearoyl sphingomyelin	LKQLRGMMAHREN-YJFYUILSA-N	6453725		-1,29	0	0,05
M601T175	LysoPI(18:0/0:0)	MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-1,45	0	0,02
M805T254	PC(18:2(9Z_12Z)/18:2(9Z_12Z))	FVXDQWZBHIXIE-LNDKUQBDISA-N	5288075		-1,52	0	0,02
M805T254	PC(16:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))	IIZPYVDJLKNOIY-JXPJXOSSA-N	10747814		-1,52	0	0,02
M805T254	PC(18:0/20:4(5Z_8Z_11Z_14Z))	PSVRFUQOYJOOZ-QNPWAGBNSA-N	16219824		-1,52	0	0,02
M623T175	LysoPI(18:0/0:0)	MXAFDFDAIFZFET-HULSJBAWSA-N			-1,61	0	0,01
M838T543	SM(d18:1/24:0)	QEDPUVGSSDPBMD-XTAIVQBSA-O	5283595		-2,22	0	0,05
M781T257	PC(16:0/18:2(9Z_12Z))	JLPULHDAOZNQI-ZTIMHPMXSA-N	5287971		-2,62	0	0,03

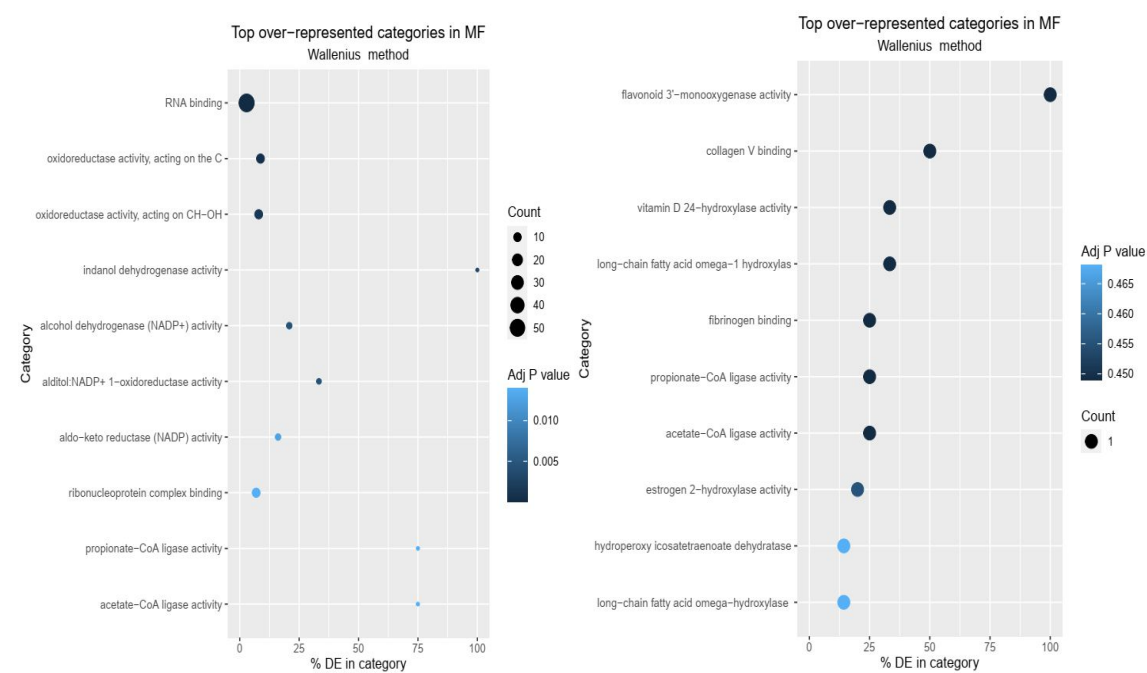


Abbildung A 13: Top-angereicherte Molekulare Funktionen (GO Ontology) für Imidazol(links) und 4- Methyl-Imidazol (rechts).

Tabelle A 79: Differenziell exprimierte Gene der 24h Exposition von HepG2-Zellen mit Imidazol (BMD₂₅).

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
ACSS2	0,08077447	-13,4162085	1,08368718	3,63E-37
C14orf1	0,08130384	-11,0306546	0,89683461	1,01E-24
ALDOC	0,0952013	-7,5221336	0,7161169	5,03E-11
APIM2	0,10562206	-6,64294011	0,70164101	1,77E-08
TP53INP2	0,08899133	-7,49123667	0,66665515	5,66E-11
SLC16A13	0,1060978	-6,01420344	0,63809373	7,10E-07
DHCR7	0,06582978	-9,01703997	0,59358973	4,81E-16
LPIN1	0,08642244	-6,85571904	0,592488	4,81E-09
ACLY	0,06861549	-8,28642613	0,56857718	1,74E-13
HES6	0,09343396	-6,02118268	0,56258297	7,10E-07
TMEM97	0,08783962	-6,16738685	0,54174091	3,24E-07
NEU1	0,06560106	-7,89541854	0,51794781	3,60E-12
ACAT2	0,08005128	-6,37352629	0,51020895	9,85E-08
APOL6	0,10390253	-4,79975253	0,49870642	0,00024196
PPARGC1A	0,10374431	-4,62829436	0,48015918	0,0004744
SCSD	0,08061881	-5,8842032	0,47437746	1,49E-06
SCD	0,0536121	-8,75398952	0,46931979	3,84E-15
ENPP1	0,06375895	-7,32251646	0,46687599	1,82E-10
TM7SF2	0,08384744	-5,4891608	0,46025206	1,08E-05
FDFT1	0,08233153	-5,45779186	0,44934837	1,24E-05
INHBE	0,10595654	-4,23984059	0,44923884	0,00201122
SGK2	0,09627712	-4,6636939	0,44900703	0,00041391
ALAS1	0,08081828	-5,39114426	0,43570301	1,70E-05
CCNG2	0,10615722	-3,99833263	0,42445186	0,00466732
ATF4	0,05576902	-7,54988226	0,42104957	4,64E-11
FAM189B	0,1040594	-4,02427267	0,4187634	0,00439714
ELOVL6	0,09461325	-4,39433488	0,41576232	0,00121946
TP53INP1	0,09239086	-4,49240093	0,41505677	0,00081852
HSD17B12	0,07584056	-5,38063217	0,40807016	1,73E-05
MVD	0,0727018	-5,61254998	0,4080425	6,20E-06
MAP1B	0,09249439	-4,37224288	0,40440795	0,00133011
NCOA7	0,09442858	-4,28087041	0,40423652	0,00185245
FDPS	0,07228014	-5,58722225	0,40384523	6,89E-06
DDIT4	0,10065238	-4,00614275	0,40322781	0,00456044
MTHFD2	0,07470419	-5,38933685	0,40260605	1,70E-05
RP11-404G16,2	0,1114351	-3,58214456	0,39917665	0,01684291
TRIB3	0,07434256	-5,28473223	0,39288054	2,76E-05
SPIRE2	0,10429795	-3,76611826	0,39279841	0,00982067
MSMO1	0,07610094	-5,13862366	0,39105408	5,58E-05
LOXNF1	0,09273769	-4,2071333	0,39015982	0,00219336
SLC2A6	0,09732276	-3,97911931	0,38725887	0,00491641
IDH1	0,08348129	-4,5884533	0,38305	0,00056484
FADS2	0,08655284	-4,40507688	0,38127192	0,00119574
LSS	0,06840501	-5,5460582	0,37937815	8,39E-06
GM2A	0,0657365	-5,69087061	0,3740979	4,29E-06
LGALS3	0,10801257	-3,44977044	0,37261857	0,02314309
FNIP2	0,07684123	-4,76130169	0,3658643	0,00027832
PSPH	0,06917186	-5,27637125	0,36497641	2,81E-05
EBP	0,07370461	-4,93497552	0,36373043	0,00013913
TRIM50	0,10903519	-3,30347304	0,3601948	0,03314792
PTPRN2	0,08754181	-4,07305597	0,35656268	0,00368389
FZD4	0,07065642	-5,04224203	0,35626677	8,80E-05
TMEM144	0,09918529	-3,51891578	0,34902467	0,02008586
SLC25A36	0,0867619	-4,01171021	0,34806361	0,00452252
NPC2	0,06708298	-5,1589987	0,34608099	5,15E-05
HMGCR	0,08739551	-3,86291939	0,33760179	0,00714662
SLC25A30	0,08335399	-4,04032456	0,33677716	0,00414953
CEMP	0,09631635	-3,44017331	0,33134493	0,02381982
NHSL1	0,06822833	-4,83233515	0,32970215	0,00022379
ZNF770	0,07727307	-4,26376637	0,32947431	0,00193251
EPG5	0,09448657	-3,4769902	0,32852887	0,02252566
KIAA1958	0,09412784	-3,48557404	0,32808955	0,02194579
SESN2	0,09963318	-3,27883289	0,32668055	0,03520015
TMEM55B	0,08310597	-3,91644972	0,32548034	0,00607514
CHKA	0,07657325	-4,20900927	0,32229753	0,00219336
ZNF277	0,09864381	-3,25484576	0,32107039	0,03713627
SNHG7	0,08978544	-3,5348524	0,31737827	0,01927169
SORL1	0,07346653	-4,31698164	0,31715365	0,00166264
SECISBP2L	0,09161016	-3,449662	0,31602408	0,02314309
SLC26A6	0,08771149	-3,57063995	0,31318616	0,01737026
FLCN	0,09825352	-3,18660319	0,31309499	0,04457799
G6PD	0,06663633	-4,68869078	0,31243717	0,00038717
NPC1	0,06239539	-4,98272125	0,31089885	0,00011698
LIFR	0,09519682	-3,26543324	0,31085886	0,0362552
MP7	0,09536236	-3,2459111	0,30953775	0,03798842
STC2	0,09092751	-3,40019302	0,30917107	0,02632156
MTIG	0,08584214	-3,59684836	0,30876116	0,01634944
EIF1	0,05781561	-5,32470233	0,3078509	2,29E-05
SNX33	0,08938648	-3,43845705	0,30735157	0,02381982
SHANK3	0,08853336	-3,43742337	0,30432664	0,02381982
CHD2	0,07144865	-4,25083241	0,30371624	0,00198681

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
LIPA	0,06424649	-4,66993752	0,3000271	0,00041391
WBP2	0,07181342	-4,12813584	0,29645554	0,00306667
RP11-156K13,3	0,08274078	-3,54827811	0,2935873	0,01866995
TAB3	0,06887007	-4,25984718	0,29337599	0,00193251
ZFYVE26	0,08121237	-3,6062808	0,29287462	0,01587764
FOXN3	0,07276913	-4,01938475	0,29248712	0,00444356
KLB	0,06792893	-4,29241816	0,29157936	0,00178242
ABHD2	0,07850992	-3,70660245	0,29100506	0,01169899
RDH10	0,08862444	-3,28312141	0,29096481	0,03507502
SNTB1	0,06031817	-4,81400461	0,29037195	0,00023001
IL6ST	0,06567881	-4,39948529	0,28895295	0,00120865
PANK3	0,06595752	-4,36777809	0,28808783	0,00133819
RCBTB1	0,07978532	-3,59513089	0,28683869	0,01634944
ALDOA	0,05103503	-5,61352444	0,28648638	6,20E-06
ASAH1	0,08585104	-3,30370786	0,28362676	0,03314792
ITPR2	0,05804759	-4,82230534	0,27992322	0,00022533
STARD4	0,08345279	-3,34474164	0,27912801	0,03012976
SESTD1	0,07061234	-3,90918864	0,27603697	0,00617074
LRP8	0,08571436	-3,21507726	0,2755783	0,04089267
SULT2A1	0,07237902	-3,74985626	0,27141092	0,0103162
FAM213A	0,07025218	-3,84885644	0,27039057	0,00750541
SH3D19	0,07937624	-3,34869586	0,2680689	0,02984938
MAP1LC3B	0,08202418	-3,22035575	0,26414705	0,04083333
RSL24D1	0,06846258	-3,78933749	0,25942783	0,00909099
GARS	0,06855488	-3,75514757	0,25743369	0,0101802
ACSL3	0,06722286	-3,79570972	0,25515847	0,00893265
TMEM135	0,07726199	-3,24978866	0,25108515	0,0376379
RBCK1	0,07036129	-3,55371616	0,25004404	0,0184069
METTL7A	0,06453957	-3,84560018	0,24819338	0,00754188
GALM	0,07294122	-3,39448771	0,24759809	0,02672575
ARHGAP12	0,07348777	-3,33071353	0,2447667	0,03123056
LCOR	0,07394487	-3,29373801	0,24355503	0,03412471
HSDL1	0,07385933	-3,2699864	0,24151901	0,0361561
EIF4A2	0,06479693	-3,67936978	0,23841186	0,01264443
UHRF1BP1	0,06736212	-3,49214223	0,23523811	0,02154213
ELOVL5	0,06916092	-3,40008632	0,23515311	0,02632156
ABCA1	0,07002231	-3,35475331	0,23490757	0,02934798
RABGGTB	0,07449859	-3,15069496	0,23472234	0,04842997
FASN	0,06768944	-3,45761284	0,23404388	0,02300005
MAPK6	0,05776126	-3,98459386	0,23015515	0,00485064
CHP1	0,06845777	-3,3551535	0,22968633	0,02934798
PRPSAPI	0,06890241	-3,33197524	0,22958113	0,03123056
ACSS3	0,06471646	-3,53755564	0,22893808	0,01919698
SERPINC1	0,06787198	-3,3632325	0,22826924	0,02921141
CD46	0,05551789	-4,10298438	0,22778903	0,00334486
IGF2R	0,06485651	-3,51028355	0,22766472	0,02049482
RALGAPB	0,06901981	-3,22765476	0,22727213	0,03997654
ARFGEF2	0,0617594	-3,58826744	0,22160924	0,01667318
SLC31A1	0,06180644	-3,57326515	0,22085081	0,01731011
CYB5B	0,05798306	-3,77989341	0,2191698	0,00936729
GLUL	0,0529958	-4,08643504	0,2165639	0,00351525
YARS	0,06262034	-3,32688917	0,20833093	0,03135935
APOE	0,06126155	-3,36108704	0,2059054	0,02962663
CYP27A1	0,0629301	-3,13685864	0,19740283	0,04997823
SMARCA1	0,05701916	-3,45610212	0,19706403	0,02300005
SELENOI	0,06140144	-3,19094766	0,19592877	0,04049606
PTP4A1	0,05276273	-3,15577873	0,16650751	0,04778417
HLDBP	0,04825453	3,16121731	-0,15254306	0,04727908
CTNNB1	0,05067394	3,14142448	-0,15918835	0,04959448
HNRNPA2B1	0,05752877	3,22775894	-0,18568901	0,03997654
HDGF	0,06106092	3,20649863	-0,19579177	0,04195547
SERPINA7	0,06129227	3,21611701	-0,1971231	0,04089267
CALR	0,05878371	3,53122477	-0,20757849	0,01941507
AMD1	0,06078124	3,46342869	-0,21051148	0,02300005
HMGGA2	0,05610515	3,90219711	-0,21893335	0,00629557
VARS	0,05913722	3,7144246	-0,21966073	0,0114283
HYOU1	0,05454246	4,05801726	-0,22133424	0,00388792
HNRNPC	0,06180737	3,58458595	-0,22155384	0,01679739
HNRNPV	0,06439934	3,45584329	-0,22255402	0,02300005
MAGED1	0,06453982	3,46578769	-0,2236813	0,02300005
UBFD1	0,06063007	3,70316589	-0,22452321	0,01177084
DDX56	0,07216026	3,15719224	-0,22782381	0,0477441
ANP32A	0,06247031	3,65629888	-0,22841012	0,01335423
DDX1	0,0615831	3,72147273	-0,22917983	0,01128361
HNRNPAB	0,07253161	3,17255247	-0,23011034	0,0458764
TBCD	0,07167219	3,23441781	-0,23181781	0,03937976
FAM98A	0,07323039	3,17599662	-0,23257947	0,04567194
TEX261	0,0727979	3,21557933	-0,23408741	0,04089267
LRRC59	0,06311099	3,71475397	-0,23444182	0,0114283
SFPQ	0,05494578	4,0770496	-0,23669022	0,00170983
PTMA	0,0726779	3,26559977	-0,23733693	0,03625252
SYNGR2	0,06947639	3,42934358	-0,2382584	0,02427654

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj	Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
EIF4G1	0,06053181	3,939409	-0,23845957	0,00569717	NOL6	0,0800773	4,94655958	-0,39610712	0,0001375
TUBB4B	0,07133368	3,36296898	-0,23989297	0,02921141	CRELD2	0,10288659	3,92422743	-0,40375038	0,00595729
IGDCC3	0,05776145	4,21946928	-0,24372266	0,00212503	MCM5	0,07941596	5,08844106	-0,40410345	7,09E-05
DNAJC3	0,06666232	3,65839147	-0,24387686	0,01333897	TMEM109	0,09865579	4,09819923	-0,4043111	0,00337763
SEC24D	0,07136767	3,43091353	-0,24485629	0,02426695	ATAD3A	0,08527901	4,76724777	-0,40654617	0,00027832
CTPS1	0,07847827	3,14782545	-0,2470359	0,04871381	SLC13A3	0,09678416	4,22745837	-0,40915099	0,00207512
VIL1	0,0637464	3,88586266	-0,24770976	0,00661722	THBS1	0,06696026	6,25300135	-0,41870261	2,00E-07
LRP3	0,0744188	3,33989647	-0,2485511	0,03051079	ODAM	0,10210519	4,24444153	-0,43337951	0,00199443
ZC3H7A	0,07447011	3,35806237	-0,25007529	0,02934798	SDF2L1	0,09973557	4,86268361	-0,48498251	0,00019642
DKC1	0,07335876	3,45006652	-0,2530926	0,02314309	SLC38A5	0,1021111	4,75965414	-0,4860135	0,00027832
PRMT1	0,06643014	3,81487215	-0,25342249	0,0084038					
PRMT5	0,07414152	3,42505103	-0,25393851	0,02453148					
AKR1B1	0,06896936	3,69764208	-0,255024	0,01194143					
BAX	0,06544651	3,91512371	-0,25623117	0,00607514					
SRP68	0,06853703	3,73911491	-0,25626782	0,01060144					
PPRC1	0,07819396	3,28111711	-0,25656355	0,03507502					
ACSS1	0,0776436	3,31195181	-0,25715186	0,03267832					
MYBBP1A	0,07071011	3,67974525	-0,26019519	0,01264443					
ANP32E	0,07774235	3,35650373	-0,26094249	0,02934798					
WDR18	0,07884575	3,3170752	-0,26153727	0,03232727					
DYNLL1	0,06650273	3,98981519	-0,26533361	0,00479116					
RUVBL1	0,08399578	3,16547427	-0,26588648	0,04678133					
CCNB1	0,0836442	3,18175132	-0,26613505	0,0451442					
CHORDC1	0,08176942	3,26124342	-0,26666999	0,03646835					
SLC39A5	0,08453388	3,17646499	-0,26851891	0,04567194					
RECQL4	0,08082607	3,32692346	-0,26890215	0,03135935					
GTF3C4	0,07910906	3,41347528	-0,27003682	0,02533927					
AKR1C2	0,06413167	4,22809893	-0,27115506	0,00207512					
RPS27L	0,07468809	3,66508172	-0,27373797	0,01308722					
PLK1	0,08441619	3,2621924	-0,27538185	0,03646835					
WDR46	0,07964667	3,47435387	-0,27672071	0,02261356					
BOP1	0,08378562	3,30665851	-0,27705045	0,03308103					
TACC3	0,07940995	3,50072923	-0,27799274	0,02098627					
FERMT1	0,07910401	3,51555475	-0,2780945	0,02021627					
PN01	0,08789248	3,17233089	-0,27882403	0,0458764					
ATAD3B	0,08238183	3,38570915	-0,27892093	0,02731096					
MSH6	0,0804273	3,52063407	-0,28315508	0,02008089					
FAM8A1	0,07321199	3,87377879	-0,28360707	0,00689431					
UTP4	0,07238132	3,92527568	-0,28411662	0,00595729					
PUS7L	0,08701724	3,28207037	-0,2855967	0,03507502					
MCM4	0,08765664	3,268537	-0,28650896	0,03617883					
PA2G4	0,07864687	3,65109722	-0,28714737	0,01353303					
FPGS	0,08530083	3,39214305	-0,28935261	0,02681584					
MPDU1	0,08366322	3,46611746	-0,28998656	0,02300005					
CENPX	0,08819185	3,31140525	-0,29203897	0,03267832					
FKBP4	0,07675755	3,80495848	-0,29205929	0,00867592					
HNMT	0,07305047	4,01046509	-0,29296637	0,00452252					
NOLC1	0,07159949	4,11028974	-0,29429466	0,00327678					
LLGL1	0,08203525	3,67631908	-0,30158775	0,01270447					
H2AFX	0,09423989	3,21772763	-0,30323829	0,04089267					
ZRANB2	0,08799538	3,46467657	-0,30487554	0,02300005					
NOP56	0,06811447	4,48979917	-0,30582031	0,00081852					
SRSF7	0,07857359	3,89861143	-0,30632791	0,00633346					
POLR3H	0,09986655	3,13816037	-0,31339725	0,04995269					
GEMIN4	0,09344337	3,37993693	-0,31583271	0,02774799					
AKR1B10	0,09267888	3,45909293	-0,32058486	0,02300005					
NUP88	0,08130379	3,95468435	-0,32153084	0,00539559					
EWSR1	0,05611223	5,76171891	-0,32330288	2,96E-06					
HNRNPDL	0,06999124	4,65959431	-0,32613078	0,00041483					
FSCN1	0,09434204	3,45774162	-0,32621041	0,02300005					
MAT2A	0,07232884	4,54677512	-0,32886298	0,00067056					
MCM2	0,09420861	3,50717602	-0,33040617	0,02060923					
RBM14	0,086572	3,83251085	-0,33178813	0,00788852					
TAF15	0,07305731	4,54153488	-0,3317923	0,00067223					
TUBA1B	0,07907571	4,24626434	-0,33577639	0,00199443					
WDR90	0,10233947	3,29271877	-0,3369751	0,03412471					
FTSJ1	0,09900623	3,41334123	-0,33794206	0,02533927					
CDC20	0,09655563	3,54412005	-0,34220475	0,01884531					
GPX2	0,08016447	4,29770608	-0,34452332	0,00176428					
RBM3	0,0752095	4,66438324	-0,35080593	0,00041391					
ISYNA1	0,09382639	3,74228614	-0,3511252	0,01054966					
ADH6	0,09768168	3,63419274	-0,35499404	0,01435224					
UNG	0,08325218	4,27194817	-0,35564899	0,0019028					
PEX3	0,09732838	3,66757271	-0,35695891	0,013053					
ALDH1A1	0,06493326	5,51695524	-0,35823387	9,53E-06					
RHOBTB1	0,08432125	4,26084566	-0,35927982	0,00193251					
SRSF2	0,07458754	4,82581831	-0,35994592	0,00022533					
MANF	0,08054859	4,54548436	-0,36613238	0,00067056					
AKR1C1	0,0817724	4,50996652	-0,36879325	0,00076796					
SLC22A31	0,07639063	4,9350346	-0,3769904	0,00013913					
SRSF6	0,0622127	6,06654723	-0,37741628	5,74E-07					
HSPA5	0,05927776	6,67221866	-0,39551416	1,57E-08					

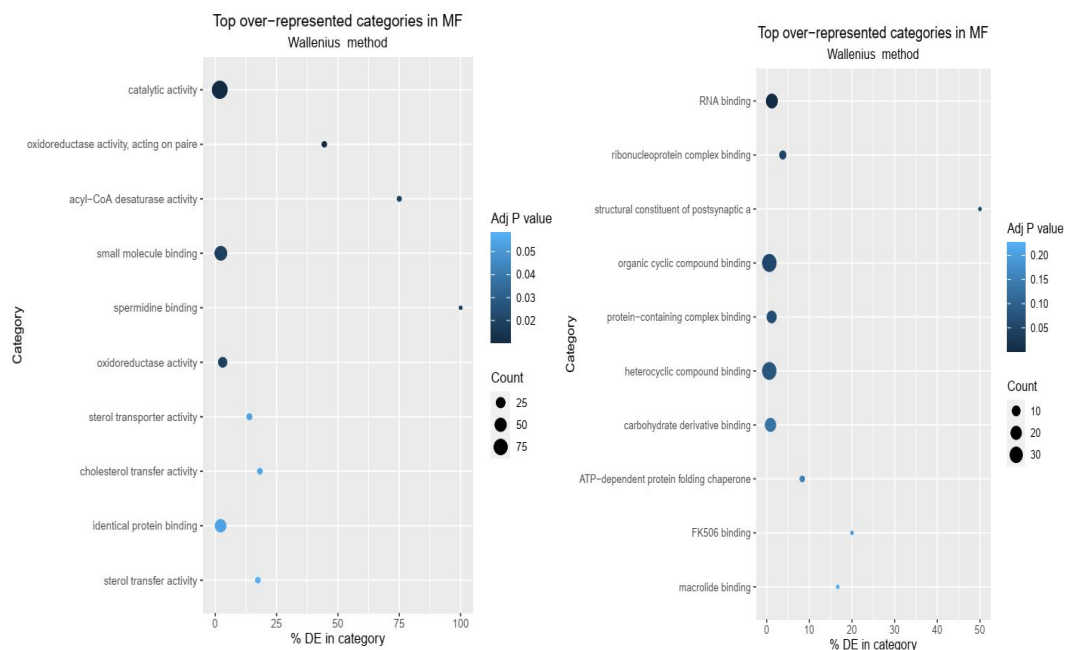


Abbildung A 14: Top-angereicherte Molekulare Funktionen (GO Ontology) 2-Methyl-Imidazol (links) und 1-Methyl-Imidazol (rechts).

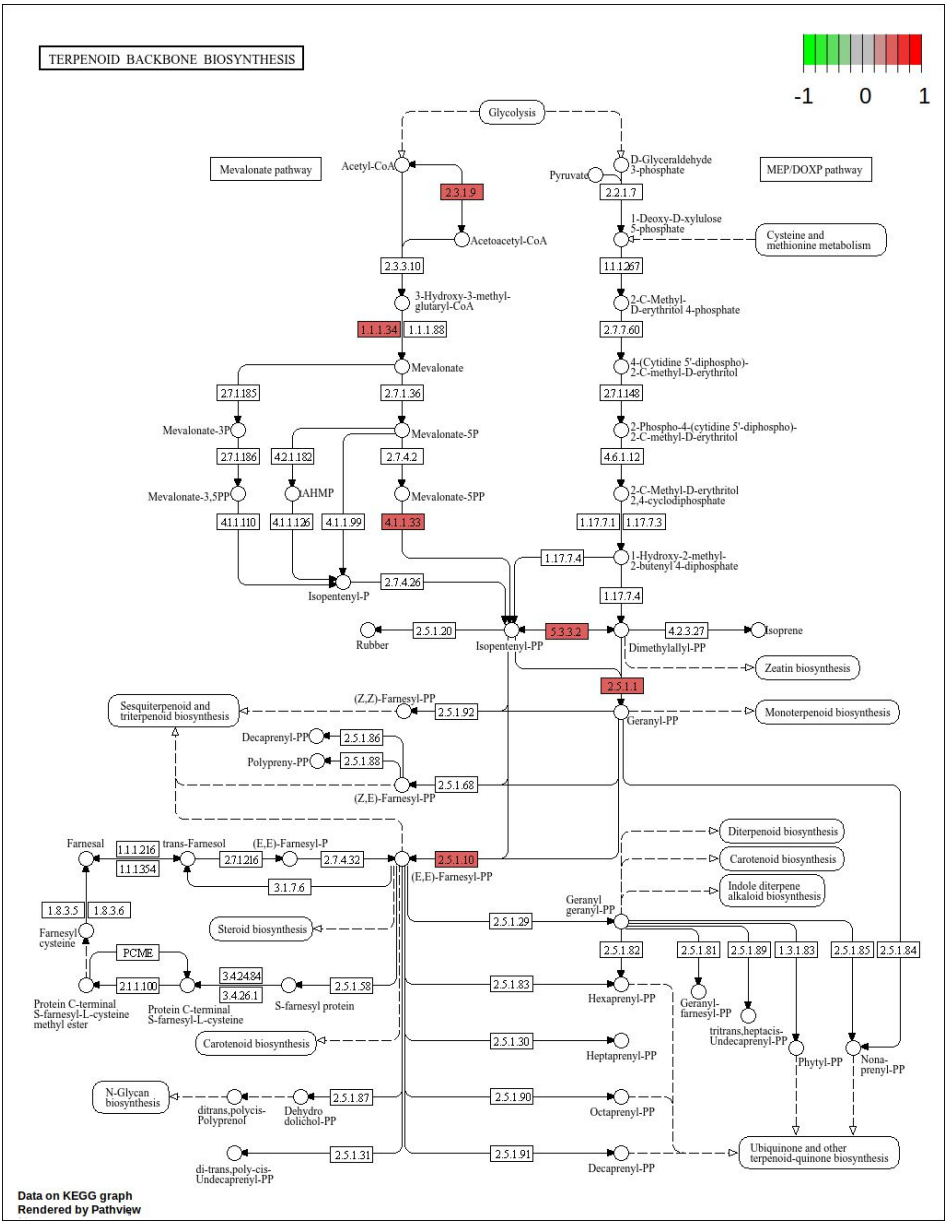


Abbildung A 15: KEGG Signalweganalyse zeigt das Terpenoid Backbone Biosynthese als Ziel der Behandlung mit Imidazol an. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

Tabelle A 80: Differenziell exprimierte Gene der 24h Exposition von HepG2-Zellen mit 4-Methyl-Imidazol (BMD₂₅).

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
CYP1A1	0,10110114	-5,36994048	0,5429071	0,00078125
ACSS2	0,08891405	-5,16158023	0,45893701	0,00121445
THBS1	0,08111454	4,67101262	-0,37888706	0,00990969

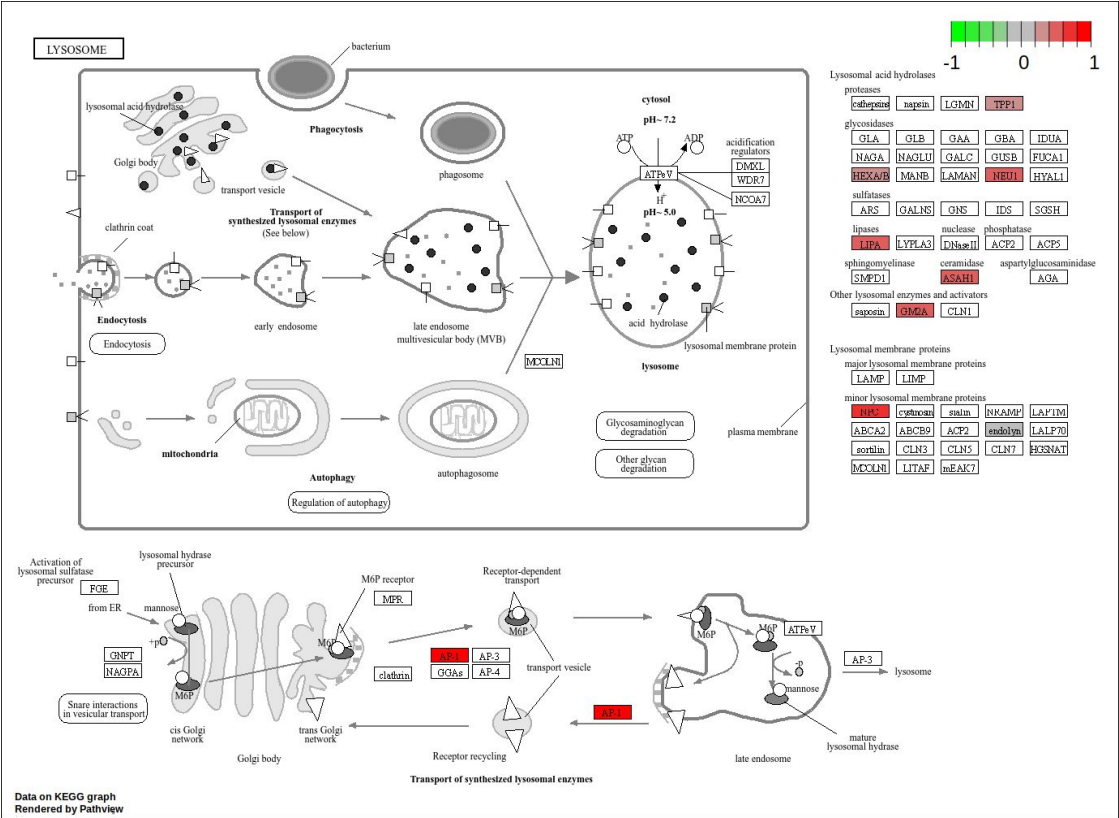


Abbildung A 16: KEGG Signalweganalyse zeigt das Lysosom als Ziel der Behandlung mit 2-Methyl-Imidazol an. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

Tabelle A 81: Differenziell exprimierte Gene der 24h Exposition von HepG2-Zellen mit 2-Methyl-Imidazol (BMD₂₅).

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj	Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
ACSS2	0,08227762	-9,6604467	0,79483854	1,10E-18	NPC2	0,06679068	-5,02745299	0,33578699	8,36E-05
APIM2	0,09440119	-7,26152541	0,68549664	2,83E-10	MAP1B	0,08722788	-3,7889929	0,33050583	0,01022747
C14orf1	0,07827237	-8,64917294	0,67699126	6,40E-15	BR3	0,09041141	-3,57940569	0,32361912	0,01916598
LPIN1	0,08459889	-7,57181996	0,64056756	3,41E-11	HMGCR	0,07960432	-4,05933928	0,32314093	0,00438874
DHCR7	0,06162296	-10,1245515	0,62390486	3,18E-20	FST	0,08406961	-3,83435806	0,322353	0,00896017
SLC16A13	0,0985522	-6,29850793	0,6207318	1,06E-07	UBE2H	0,08604175	-3,70622166	0,31888981	0,01307418
ALDOC	0,09370935	-6,54129644	0,61298066	2,82E-08	B4GALT4	0,0890589	-3,5557915	0,31667489	0,02006756
DIO1	0,09530974	-6,41120502	0,61105029	5,94E-08	FNIP2	0,07261747	-4,31245153	0,3131593	0,0016371
TP53INP1	0,08631981	-6,97493877	0,60207535	1,89E-09	IL6ST	0,05551422	-5,54775528	0,30797933	6,30E-06
SULT2A1	0,0626705	-9,51807424	0,59650249	3,26E-18	SI00A10	0,09395851	-3,2705664	0,30729754	0,03992332
NEU1	0,06166626	-8,84009865	0,54513583	1,42E-15	TMEM135	0,07213751	-4,16528387	0,3004732	0,00291363
TP53INP2	0,08618169	-6,00050962	0,51713406	6,33E-07	CISD2	0,08883494	-3,34846235	0,29746046	0,03451318
MSMO1	0,07378223	-6,83130959	0,50402924	4,45E-09	STARD4	0,07741437	-3,83953442	0,29723515	0,00885853
SCD	0,04852235	-10,021143	0,48624942	4,55E-20	HSDL1	0,07007447	-4,22094445	0,29578042	0,00236943
ELOVL6	0,09405256	-5,00371184	0,47061189	9,25E-05	RDH10	0,0854718	-3,44023915	0,29404345	0,02793082
LIPA	0,0600593	-7,77805042	0,4671443	7,79E-12	HSD17B12	0,07586094	-3,8740928	0,29389233	0,0079393
TMEM97	0,08041775	-5,77877286	0,46471593	2,14E-06	ABHD3	0,09006073	-3,25107225	0,29279393	0,04111172
SCSD	0,07952493	-5,7281475	0,45553051	2,68E-06	STX3	0,08909354	-3,25673668	0,29015418	0,04064647
ACLY	0,06096723	-7,28943072	0,4444164	2,56E-10	SESTD1	0,0695041	-4,03310076	0,28031705	0,00470068
ID1	0,07949785	-5,57323024	0,4430598	5,61E-06	CLDN12	0,07621384	-3,67256034	0,2798992	0,01433436
SLC2A6	0,09550391	-4,55086696	0,4346256	0,00065909	ASS1	0,07339567	-3,78728197	0,27797011	0,01022747
FLCN	0,09355076	-4,64130043	0,43419717	0,00045763	SERPINC1	0,07133141	-3,87355563	0,27630619	0,0079393
HES6	0,09546267	-4,53413117	0,43284028	0,00069055	CHKA	0,08243231	-3,34867737	0,27603922	0,03451318
MXRA8	0,09849062	-4,30846783	0,42434366	0,00164434	TMEM219	0,08292165	-3,31539409	0,27491794	0,03671878
MEITL7A	0,06528312	-6,49043559	0,42371588	3,73E-08	TPP1	0,07074671	-3,87898331	0,27442532	0,0079227
LSS	0,06677181	-6,32721827	0,42247984	9,24E-08	ETNK1	0,07529271	-3,61501735	0,27218444	0,01740347
ACAT2	0,08042339	-5,23651718	0,42113848	3,03E-05	P4HA2	0,07769296	-3,49388041	0,27144991	0,02447051
PFKFB4	0,09343726	-4,5070462	0,42112607	0,00076028	SQLE	0,07599662	-3,5687246	0,27121101	0,01966866
TM7SF2	0,07704509	-5,46390423	0,42096699	9,32E-06	MGST1	0,06446389	-4,17786792	0,2693216	0,0027924
PRLR	0,10058053	-4,0825281	0,41062286	0,00402131	SNX14	0,07560523	-3,56184289	0,26929396	0,0198963
GCNT3	0,09407532	-4,33768031	0,40806865	0,00153958	FDPS	0,06872111	-3,90688688	0,26848561	0,00720869
GM2A	0,06861324	-5,94409377	0,40784353	8,57E-07	RDH11	0,07087269	-3,78554741	0,26829192	0,01022747
TRIM50	0,10091361	-3,99987572	0,40364191	0,00533077	TSPYL1	0,06045203	-4,36132455	0,26365094	0,00142823
C12orf49	0,07233448	-5,48386188	0,39667227	8,80E-06	PRGRC1	0,06718329	-3,89507407	0,26168388	0,00749118
ENPP1	0,05952735	-6,64588634	0,39561198	1,49E-08	GGH	0,07221764	-3,61447948	0,26102917	0,01740347
FAM213A	0,07291713	-5,40335834	0,39399737	1,27E-05	SLC25A30	0,0798385	-3,20264748	0,25569456	0,04709974
FZD4	0,06937653	-5,57626181	0,38686172	5,61E-06	NAMPT	0,07712626	-3,31181631	0,25542801	0,03671878
ANXA2	0,07677945	-4,99635489	0,38361738	9,40E-05	SAT2	0,08013873	-3,18660433	0,25537043	0,04865499
KLB	0,06587649	-5,78943339	0,38138755	2,09E-06	CPN2	0,06334069	-3,99246763	0,25288565	0,00543833
P4HA1	0,06725377	-5,6475177	0,37981686	4,02E-06	PCYOX1	0,05478435	-4,54329275	0,24890136	0,00067203
EBP	0,0789707	-4,79305046	0,37851056	0,00023841	SYPL1	0,07233428	-3,43355269	0,24834908	0,02793082
INHBE	0,08535051	-4,38193704	0,37400055	0,00131922	TRPM7	0,07130941	-3,47901516	0,24808653	0,02534103
TAB3	0,06617231	-5,61483671	0,37154674	4,70E-06	GALNT1	0,06450568	-3,84060966	0,24774115	0,00885853
ASAH1	0,06985336	-5,23103392	0,36540531	3,04E-05	ITM2B	0,07191638	-3,43636408	0,24713088	0,02793082
FADS2	0,08433322	-4,31763547	0,36412009	0,00162134	GLO1	0,06623808	-3,7115253	0,2458443	0,01292302
FRRS1	0,10160441	-3,58336076	0,36408526	0,01902099	HEXB	0,07406072	-3,31332963	0,24538759	0,03671878
VAV3	0,09418552	-3,77433544	0,35548775	0,01050919	CYB5B	0,05275875	-4,62120809	0,24380918	0,00049301
MYD	0,07520884	-4,71584313	0,35467308	0,00032395	SMLR1	0,07298848	-3,30293345	0,2410761	0,03747178
TMEM144	0,09813828	-3,60838515	0,35412072	0,01767924	CAMK2D	0,07190652	-3,32694202	0,23922882	0,03610722
CLDN4	0,08960865	-3,91186497	0,35053694	0,007136	PRKARIA	0,07134406	-3,3482844	0,2388802	0,03451318
GALM	0,06859216	-5,06724138	0,34757304	6,95E-05	RXRA	0,07161445	-3,3305961	0,23851881	0,03588205
GLUL	0,05050612	-6,86783673	0,34686777	3,71E-09	ALDOA	0,04800171	-4,9625373	0,23821026	0,00010896
SLC44A1	0,06282268	-5,46924628	0,34359273	9,29E-06	FADS1	0,07007222	-3,38555133	0,23723309	0,03186692
LRRC3	0,09138397	-3,75584795	0,3432243	0,01121699	ELOVL5	0,06620645	-3,56480674	0,2360132	0,01981801
ALAS1	0,0788579	-4,33524701	0,34186847	0,00153958	ARL8B	0,07173231	-3,27387594	0,23484269	0,03985927
TSC22D1	0,07891658	-4,326469	0,34143015	0,00157964	CHD2	0,07039794	-3,32144668	0,23382301	0,03657728

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
FASN	0,0704305	-3,31581298	0,23353436	0,03671878
SREBF1	0,0681685	-3,41433221	0,23274989	0,02939585
APOE	0,06760743	-3,3446681	0,22612442	0,03464687
DUSP3	0,05971185	-3,78191338	0,22582506	0,01028531
NPC1	0,06484654	-3,46503608	0,2246956	0,02616165
CPVL	0,06743493	-3,25722364	0,21965066	0,04064647
EIF1	0,05705613	-3,83015987	0,21853409	0,00902762
MAN1A1	0,0533479	-4,04688465	0,21589281	0,00457371
ERO1A	0,06530196	-3,297771	0,21535091	0,03796664
QPRT	0,05843323	-3,68527454	0,2153425	0,01374824
ECHDC1	0,06528699	-3,29371013	0,21503642	0,03831772
DAG1	0,06532984	-3,27898031	0,21421526	0,03954676
RPL41	0,06508237	-3,25568187	0,21188748	0,04064647
POLR1D	0,06619161	-3,1902661	0,21116884	0,04826303
RNF149	0,06464595	-3,25801117	0,21061722	0,04064647
ITPR2	0,06042145	-3,43651922	0,20763947	0,02793082
ERLIN1	0,06340112	-3,27079657	0,20737216	0,03992332
COBL11	0,06048964	-3,40490201	0,2059613	0,03005657
PANK3	0,06313715	-3,26077195	0,20587586	0,04064647
AMFR	0,06110579	-3,34891639	0,2046382	0,03451318
LGR4	0,06006174	-3,39654102	0,20400215	0,03080104
ATF4	0,0528964	-3,79990894	0,20100151	0,00992069
SEPHS2	0,05942722	-3,35930395	0,19963411	0,03422399
CD46	0,05527165	-3,60318974	0,19915424	0,017843
MAPK6	0,05651952	-3,44328147	0,19461262	0,0278035
ABAT	0,05600967	-3,36316886	0,18836997	0,03408879
SLC25A3	0,05194053	-3,36203665	0,17462598	0,03408879
SDC2	0,0517262	-3,36873247	0,17425173	0,03367227
TFRC	0,04838841	-3,52580779	0,17060824	0,02216365
CDI64	0,05102698	-3,29071307	0,16791514	0,03832694
LDHA	0,04906986	-3,23396914	0,15869041	0,04303123
ETV4	0,05512749	3,25697412	-0,17954882	0,04064647
EIF5A	0,05586512	3,22929477	-0,18040494	0,04353355
ROCK2	0,05523989	3,29158742	-0,18182693	0,03832694
NOP56	0,05656669	3,22137058	-0,18222227	0,04454435
CNP	0,05475781	3,43333741	-0,18800204	0,02793082
HYOU1	0,05606801	3,48460569	-0,19537492	0,02498747
SRSF6	0,0616417	3,33023627	-0,20528143	0,03588205
RRBP1	0,05994656	3,4561498	-0,2071843	0,02668376
SMPD4	0,064895	3,24672574	-0,21069627	0,04154402
SRP72	0,06461098	3,30316231	-0,21342056	0,03747178
VARS	0,06114965	3,55956565	-0,21766618	0,01992472
EWSR1	0,05502369	3,9616221	-0,21798306	0,00605519
XPO5	0,06626657	3,31159942	-0,21944834	0,03671878
CPSF1	0,06288786	3,49514981	-0,2198025	0,02447051
HIF0	0,05960878	3,72638124	-0,22212505	0,01228913
FKBP4	0,0697994	3,19449297	-0,22297369	0,047781
HMG2	0,05183947	4,33774248	-0,22486626	0,00153958
INTS1	0,06545835	3,46930822	-0,22709518	0,02603506
PREB	0,06538878	3,48914875	-0,22815118	0,02473602
MT2A	0,07212711	3,17788531	-0,22921167	0,04991418
SYMPK	0,06839591	3,35645685	-0,22956792	0,03437491
SCRIB	0,07402133	3,25834678	-0,24118715	0,04064647
TRAP1	0,06845279	3,55059762	-0,24304833	0,02032153
NOC2L	0,07172022	3,41674896	-0,24505	0,02931825
FGFR1	0,06039612	4,1178895	-0,24870454	0,00353777
MYBBP1A	0,06969145	3,57054386	-0,24883637	0,01966866
MIDN	0,07279378	3,46057929	-0,25190865	0,02642242
RBM42	0,07564232	3,33188986	-0,25203188	0,03588205
TAF15	0,07225615	3,50312219	-0,25312211	0,02396989
APOB	0,06634075	3,84601917	-0,2551478	0,00879829
EBNA1BP2	0,07722446	3,34732	-0,25849498	0,03451318
NOLC1	0,06966855	3,74598928	-0,26097762	0,01156542
NOP9	0,07093038	3,70221814	-0,26259973	0,01307418
ZYX	0,07105756	3,70318998	-0,26313964	0,01307418
CTDSP1	0,06734739	3,92994073	-0,26467123	0,00669068
NEK3	0,08149755	3,27552449	-0,26694723	0,03982955
TWINK	0,08502019	3,19977575	-0,27204553	0,04735027
PIH1D1	0,08428779	3,24016181	-0,27310609	0,04230894
TSR1	0,07349522	3,8043542	-0,27960185	0,0098353
SDCCAG3	0,07704295	3,72649967	-0,28710053	0,01228913
UBXN1	0,08493035	3,41144219	-0,28973499	0,02952585
RECQL4	0,08086194	3,60199545	-0,29126435	0,017843
SLC6A14	0,08515566	3,4289001	-0,29199026	0,02821291
NLE1	0,09168215	3,21268803	-0,29454613	0,04569746
CBX5	0,07423366	4,03645153	-0,29964057	0,00470068
FERMT1	0,07634122	3,94329381	-0,30103587	0,0064663
IFRD1	0,08279906	3,66280649	-0,30327692	0,0146552

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
NKD1	0,06664885	4,56877027	-0,30450327	0,00061549
WDR34	0,09563592	3,19636078	-0,30568692	0,04769251
LINC00176	0,08319931	3,6884028	-0,30687255	0,01369165
KRT18	0,05893816	5,20810567	-0,30695615	3,36E-05
SRM	0,07426447	4,20058816	-0,31195444	0,00255919
WDR74	0,0909569	3,4681381	-0,3154511	0,02603506
ATAD3B	0,08296162	3,82348853	-0,3172028	0,00918803
SAT1	0,08790079	3,66864877	-0,32247713	0,01443898
LGR5	0,07097962	4,61861506	-0,32782753	0,00049301
NOL6	0,08433908	3,93200198	-0,33162145	0,00669068
CRIP2	0,10404032	3,28312317	-0,3415772	0,039171
DDX56	0,07303283	4,731441	-0,34555053	0,00030558
SLC22A31	0,07721625	4,48717604	-0,34648292	0,00082189
THBS1	0,06162748	5,65814108	-0,34869699	3,91E-06
CDC20	0,08228939	4,24036538	-0,34893708	0,0022024
SPRY1	0,0871262	4,03223133	-0,35131299	0,00470068
ATAD3A	0,08912778	3,96844664	-0,35369883	0,00594978
ENC1	0,0620754	5,75751488	-0,35740006	2,34E-06
MAT2A	0,07512964	4,76362983	-0,35788978	0,00026555
EGR1	0,10880981	3,32025257	-0,36127604	0,03657728
DUSP6	0,07502611	4,82131825	-0,36172474	0,0002112
SPRY4	0,07353588	4,95955151	-0,36470499	0,00010896
WDR46	0,07609043	4,91814831	-0,374224	0,00013198
MCM5	0,07855632	4,76714889	-0,37448967	0,00026555
RP11-284F21.10	0,09685345	4,09087931	-0,39621578	0,00392709
TRIB1	0,0803935	5,30242822	-0,42628075	2,17E-05
RBM3	0,07146054	6,10183213	-0,43604019	3,53E-07
WDR90	0,10124215	4,50813306	-0,45641307	0,00076028
CTGF	0,07070516	7,09506656	-0,50165782	8,70E-10
SLC13A3	0,08695726	6,33155525	-0,55057469	9,24E-08

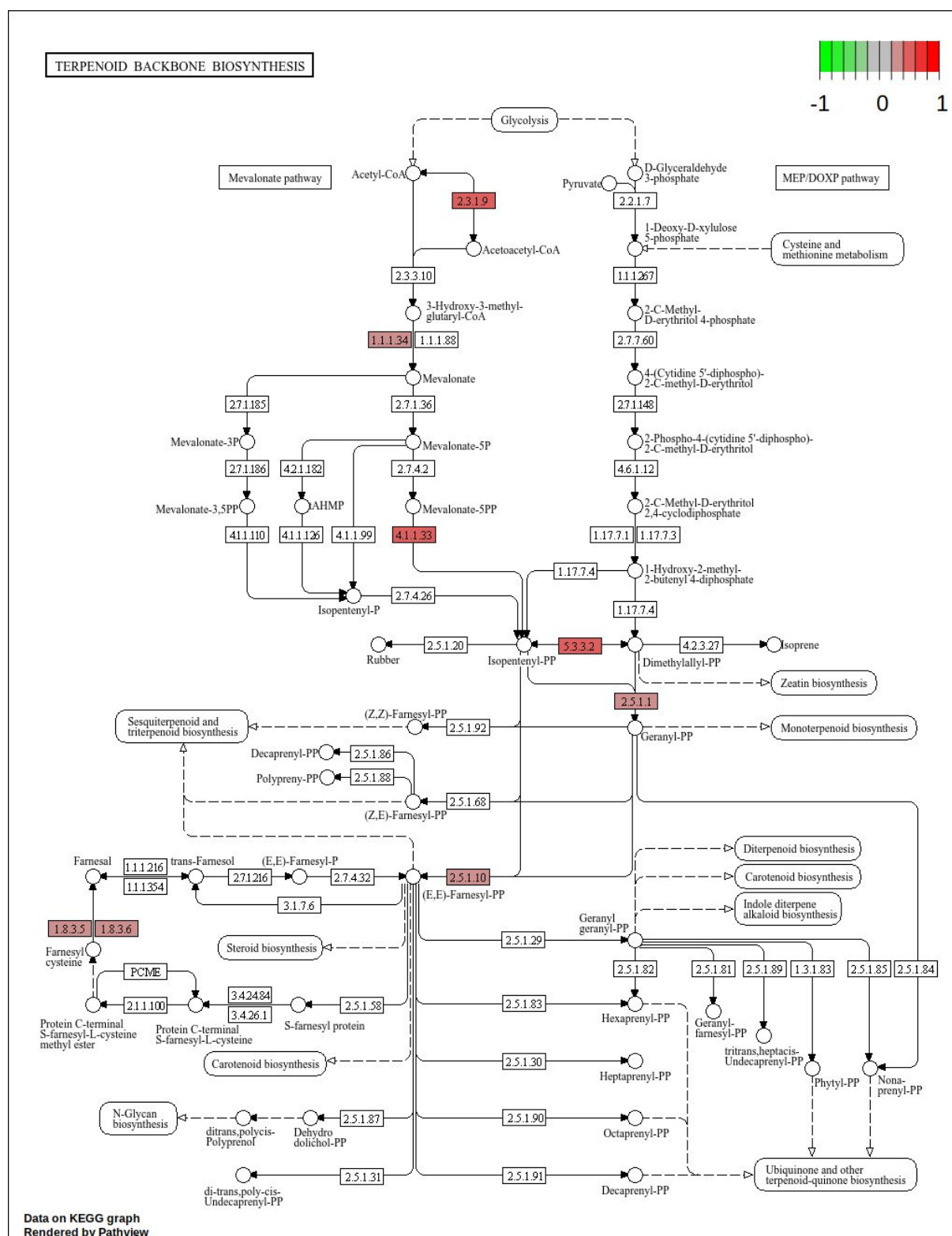


Abbildung A 17: KEGG Signalweganalyse zeigt Terpenoid Backbone Biosynthese als Ziel der Behandlung mit 2-Methyl-Imidazol an. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

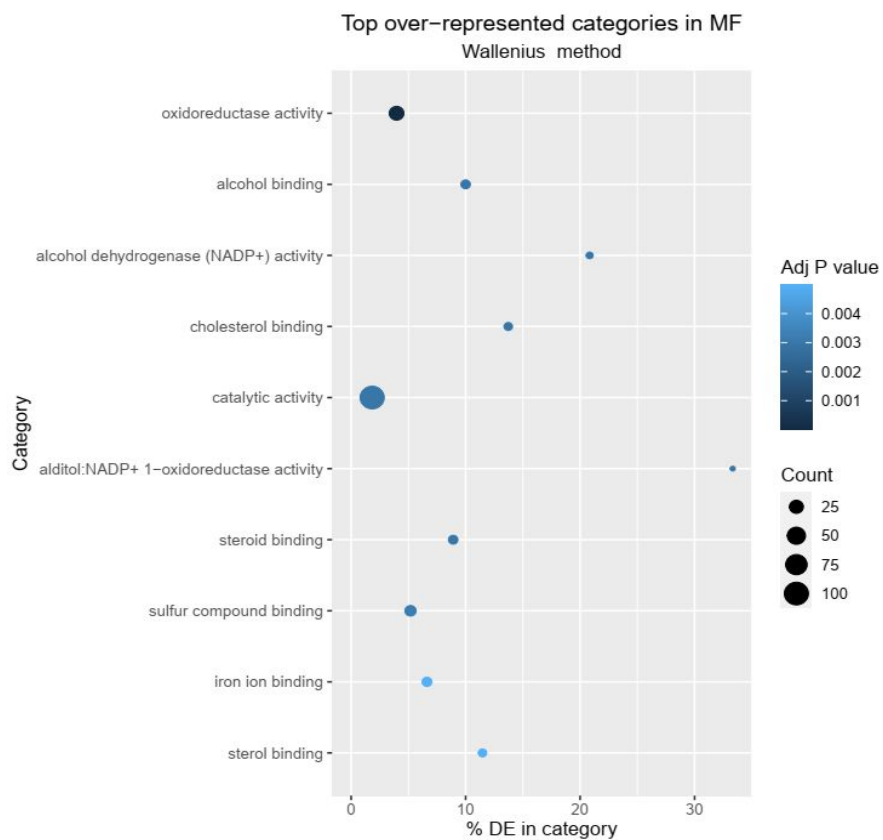


Abbildung A 18: Top-angereicherte Molekulare Funktionen (GO Ontology) 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol.

Tabelle A 82: Differenziell exprimierte Gene der 24h Exposition von HepG2-Zellen mit 1-Methyl-Imidazol (BMD₂₅).

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
ACSS2	0,08404698	-5,77313908	0,4852149	1,01E-05
TP53INP1	0,09120102	-3,87212048	0,35314132	0,01325481
METTL7A	0,07262597	-4,80607059	0,34904552	0,00050141
C14orf1	0,09213134	-3,77919005	0,34818184	0,01696785
NEU1	0,06989797	-4,90531548	0,3428716	0,00036462
GALM	0,07479588	-4,44034102	0,33211921	0,00234062
SAT2	0,08940803	-3,65622203	0,32689559	0,02326852
ATF4	0,06305381	-5,15624872	0,32512113	0,00016414
NPC2	0,07710946	-4,11011629	0,31692884	0,0073612
RHOB	0,06285056	-5,02818849	0,31602448	0,0002765
SERPINC1	0,07755234	-3,97106236	0,30796518	0,01035926
GM2A	0,0717046	-4,20562209	0,30156245	0,00509411
MTHFD2	0,07724549	-3,83210837	0,29601308	0,01504962
EIF1	0,0603791	-4,40862691	0,26618895	0,00254154
KLB	0,07249957	-3,49198031	0,25316707	0,03470711
SULT2A1	0,06707201	-3,46771402	0,23258655	0,03638564
ACTB	0,06037967	3,44760222	-0,20816508	0,03657395
LMAN1	0,06278138	3,45589445	-0,21696583	0,03657395
EIF4G1	0,05975197	3,6709336	-0,2193455	0,0231213
HYOU1	0,06061015	3,62872563	-0,2199376	0,025304
RPS6KA3	0,06151168	3,59122976	-0,22090258	0,02680282
SPATS2L	0,06287365	3,66387781	-0,23036137	0,0231213
RRBP1	0,06637539	3,50605487	-0,23271576	0,03418882
HNRNPU	0,06173099	3,79249351	-0,23411438	0,01665705
SRSF6	0,06956517	3,39654152	-0,236281	0,04234328
SRPRA	0,07111999	3,35960862	-0,23893534	0,04693985
TMEM214	0,06905328	3,46483053	-0,23925793	0,03638564
KRT18	0,06762261	3,69395244	-0,24979469	0,02237753
HMGA2	0,06620204	3,77406887	-0,24985105	0,01696785
CNN2	0,06915669	3,66432206	-0,2534124	0,0231213
EML4	0,06425505	4,05368239	-0,26046956	0,0089583
WDR46	0,07854683	3,36218156	-0,26408872	0,04693985
SF1	0,06951775	3,80792666	-0,2647185	0,01611161
HSPA5	0,0677066	3,91364829	-0,26497982	0,0121293
TGFBR2	0,07467758	3,61111477	-0,26966931	0,02590849
RRP1B	0,07716485	3,50875757	-0,27075275	0,03418882
FKBP4	0,07832619	3,4953287	-0,27377577	0,03470711
FKBP5	0,0804315	3,43790762	-0,27651607	0,03696071
PEG10	0,07824426	3,54398932	-0,27729681	0,0308124
SLC6A14	0,07742705	3,62212043	-0,28045011	0,02538227
MYBBP1A	0,07250774	3,8707366	-0,28065836	0,01325481
GEMIN5	0,08159591	3,4451526	-0,28111036	0,03657395
ACTG1	0,05919768	4,8477495	-0,28697551	0,00044374
FAM46A	0,08430923	3,44774162	-0,29067645	0,03657395
NOLC1	0,069553	4,20538764	-0,29249735	0,00509411
WDR43	0,0684321	4,29474945	-0,29389873	0,00402146
NOP2	0,07589168	3,91468103	-0,29709173	0,0121293
UTP20	0,08359298	3,55457783	-0,29713776	0,03020193
SPRY4	0,08332931	3,69112986	-0,30757929	0,02237753
TRAM2	0,07667643	4,0141313	-0,30778926	0,00970113
KIF20A	0,08635969	3,60550075	-0,31136994	0,02591181
SLC2A1	0,06646149	4,69145267	-0,31180094	0,00081569
VCL	0,07756539	4,03121426	-0,31268269	0,00943079
EPB41L2	0,07818284	3,99994134	-0,31272679	0,00970113
HSPA8	0,08122223	3,90793726	-0,31741136	0,0121293
PPRC1	0,07889416	4,20556276	-0,33179432	0,00509411
LOX	0,0971321	3,48510632	-0,33851569	0,03496363
PLIN2	0,08515786	3,99561961	-0,3402584	0,00970113
ENC1	0,06930389	5,17387247	-0,35856947	0,00016414
FERMT1	0,08138293	4,55543131	-0,37073436	0,00145968
NOL6	0,08280037	4,91178127	-0,40669733	0,00036462
HK2	0,08183309	4,98030003	-0,40755333	0,00031021
CLDN1	0,08650537	5,37064994	-0,46459006	7,67E-05
THBS1	0,07491305	7,18472655	-0,53822981	1,32E-09
CTGF	0,08610338	7,58698217	-0,65326478	1,28E-10

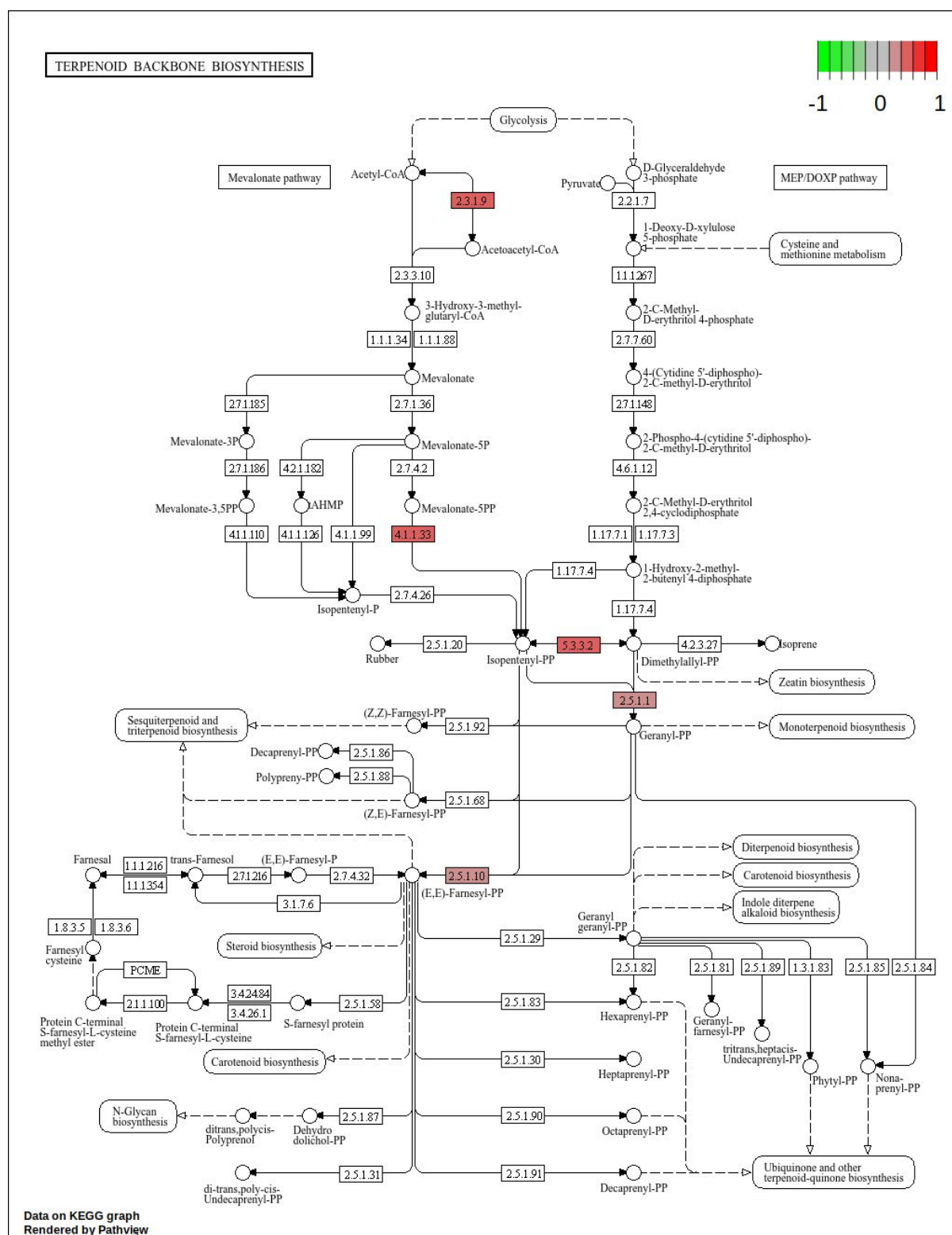


Abbildung A 19: KEGG Signalweganalyse zeigt Terpenoid Backbone Biosynthese als Ziel der Behandlung mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol an. Rote Boxen bedeuten Hochregulation.

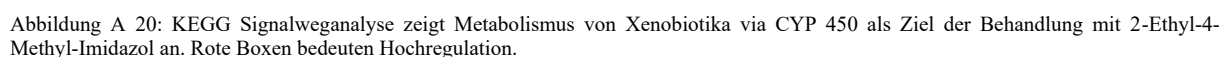
Tabelle A 83: Differenziell exprimierte Gene der 24h Exposition von HepG2-Zellen mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol (BMD₂₅).

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj	Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
CYP1A1	0,11328849	-7,96869652	0,90276162	5,32E-12	TP53INP1	0,08504774	-5,47277077	0,46544679	1,34E-05
ACSS2	0,08317916	-8,4185186	0,70024534	1,90E-13	ISOC2	0,07915327	-5,81215682	0,46005121	2,56E-06
CYP19A1	0,11386102	-6,00568427	0,68381337	9,03E-07	GCNT3	0,09486346	-4,83867742	0,4590137	0,00025495
ODAM	0,09102904	-7,42956374	0,67630607	2,17E-10	LRRC37BP1	0,10715815	-4,23315013	0,45361652	0,002939
SLC16A13	0,10288312	-6,16251046	0,63401832	3,75E-07	SULT1C2	0,11329334	-3,98347442	0,45130111	0,00689406
ANXA2	0,08332179	-7,58817556	0,63226035	8,07E-11	COL9A2	0,10763559	-4,18274181	0,45021186	0,00345201
TP53INP2	0,08835148	-7,1315995	0,6300874	8,97E-10	SLC6A4	0,10949813	-4,10114777	0,44906803	0,00458254
APIM2	0,10068793	-6,24171881	0,62846576	2,39E-07	APOF	0,11456737	-3,91408097	0,44842595	0,00851673
SULT2A1	0,06611905	-8,9017938	0,58857816	5,47E-15	FCGBP	0,07967476	-5,55432327	0,44253937	9,24E-06
C14orf1	0,08102082	-7,16150008	0,58023059	7,94E-10	CREB3L3	0,11389566	-3,83246686	0,43650135	0,01066817
FST	0,07545032	-7,35938812	0,55526819	2,77E-10	AKR1B10	0,07862375	-5,52972816	0,43476795	1,03E-05
DIO1	0,09971409	-5,56522774	0,55493163	8,98E-06	APOC3	0,09006105	-4,81942838	0,4340428	0,00027543
SV2A	0,1136889	-4,88069027	0,55488031	0,00022376	OPTN	0,10160854	-4,27150144	0,43402102	0,00250846
LPIN1	0,08762636	-6,00862197	0,52651367	9,03E-07	ID11	0,07385112	-5,84015359	0,4313019	2,30E-06
RAB17	0,07312315	-7,01751851	0,51314308	1,87E-09	MSMO1	0,07437719	-5,75402185	0,42796796	3,33E-06
HKDC1	0,09009207	-5,52283227	0,49756339	1,04E-05	PTPRN2	0,08588678	-4,94661168	0,42484856	0,00016694
CYP4F3	0,11389446	-4,34718029	0,49511977	0,00193214	FLCN	0,09867255	-4,30395257	0,42468197	0,00228637
ELOVL6	0,09637705	-5,12440495	0,49387501	7,81E-05	SLC2A2	0,11404742	-3,71460824	0,42364148	0,01512448
DHCR7	0,06837238	-7,19411933	0,49187907	6,95E-10	DKK4	0,11452898	-3,69437298	0,42311276	0,01600612
ENPP1	0,06692884	-7,33938179	0,49121633	2,77E-10	AGXT	0,08451393	-5,00446023	0,42294658	0,0001296
PRKARIA	0,07118751	-6,87567946	0,48946247	4,72E-09	SC5D	0,08211806	-5,14743724	0,42269756	7,10E-05
TRIM50	0,10414997	-4,67714527	0,48712456	0,00049894	ABHD3	0,09416298	-4,42276984	0,41646118	0,0014698
GPRI60	0,09621105	-4,95702947	0,476921	0,00016183	HES6	0,08522277	-4,8846182	0,4162807	0,00022376
LIPA	0,06490378	-7,33429275	0,47602336	2,77E-10	NDRG4	0,11155062	-3,71560762	0,41447832	0,01512448
LSS	0,07266373	-6,51154217	0,47315294	4,35E-08	TTR	0,07323959	-5,62608293	0,41205202	6,55E-06
CPB2	0,06893229	-6,76518622	0,46633978	9,46E-09	ACAT2	0,07881047	-5,17291214	0,40767964	6,37E-05

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
BEX1	0,09954693	-4,04091922	0,40226109	0,00563005
BHMT2	0,11144867	-3,60812029	0,40212019	0,02013741
MFGF8	0,11398306	-3,52229366	0,4014818	0,02548534
MASP1	0,10187578	-3,92084688	0,39943932	0,00844033
CACNA2D4	0,11128142	-3,56706378	0,39694793	0,0224454
SESN3	0,1143066	-3,47039743	0,39668932	0,02954208
HPD	0,08537818	-4,64180265	0,39630866	0,00056326
BDH1	0,11288177	-3,49003249	0,39396104	0,02793316
HPN	0,0889338	-4,39928486	0,39124512	0,00158887
RAB32	0,09216275	-4,22399952	0,38929541	0,00302223
GDPD3	0,11158146	-3,45554143	0,38557434	0,03035183
EMP2	0,09106836	-4,2017761	0,38264885	0,00321283
QSOX1	0,10984398	-3,46614956	0,38073567	0,02984228
PRLR	0,10812424	-3,52001345	0,38059876	0,02555244
QPRT	0,05726053	-6,6152118	0,37879053	2,46E-08
MICB	0,11456925	-3,2920033	0,37716234	0,0462426
ITGA10	0,11450946	-3,27979909	0,37556803	0,04762251
TCEAL9	0,10290484	-3,6490083	0,37550062	0,01814536
RP11-480I12,5	0,11441237	-3,27142821	0,37429184	0,04781223
WIPH1	0,09295099	-4,02348742	0,37398715	0,00594213
APOA5	0,09678244	-3,85888409	0,3734722	0,01002776
ST6GAL1	0,06442736	-5,76976111	0,37173046	3,16E-06
SPOCK2	0,07295638	-5,07827665	0,37049268	9,53E-05
GAS2	0,08985358	-4,1232755	0,37049105	0,0043207
ADH4	0,11313913	-3,26506774	0,36940693	0,04860215
ADAMTSL4	0,11015734	-3,32326186	0,3660817	0,04194725
NPC2	0,06870496	-5,30890867	0,36474834	3,23E-05
TNFSF4	0,10560598	-3,44667592	0,36398958	0,0306572
SLC2B1	0,10828618	-3,34764171	0,36250335	0,03940714
ALDOC	0,10156306	-3,56882592	0,36246087	0,02243522
TMEM144	0,10256894	-3,52565622	0,36162284	0,02546755
TM7SF2	0,07925339	-4,54476699	0,36018817	0,00086841
MYD	0,07158159	-5,02874135	0,3599653	0,00011694
EBP	0,07389455	-4,86977289	0,35984967	0,00023155
MXRA8	0,10342593	-3,46281384	0,35814473	0,02987519
MAT1A	0,07462998	-4,77942308	0,35668825	0,00032997
SLC2A6	0,09918024	-3,57633858	0,35470211	0,02196514
FRRS1	0,10230226	-3,45716904	0,35367619	0,03033764
ITPR1	0,09699416	-3,6430386	0,35335348	0,01814536
ABCB1	0,0744613	-4,74479005	0,35330323	0,00037078
PC	0,0884898	-3,96051823	0,35046548	0,00751499
GFI1	0,10223871	-3,39404211	0,3470025	0,03521101
ACOX2	0,09624672	-3,52407054	0,33918023	0,02546755
ITM2B	0,0739975	-4,57271509	0,33836949	0,00077249
CPN2	0,06663329	-5,07706279	0,33830139	9,53E-05
P4HA2	0,07833093	-4,30560576	0,33726209	0,00228637
SAMHD1	0,06922985	-4,85946632	0,33642012	0,00023896
DRAM1	0,07149925	-4,68975818	0,33531418	0,00047738
FDPS	0,07054589	-4,74799012	0,33495117	0,00037078
TACC2	0,07946012	-4,20231857	0,33391673	0,00321283
NDRG2	0,08126418	-4,09263173	0,33258435	0,00458254
FRMD3	0,09491163	-3,49557674	0,33177088	0,02751922
SLC26A6	0,08481169	-3,90805027	0,33144834	0,00862416
STARD4	0,08400037	-3,9065383	0,32815067	0,00862416
CEACAM1	0,08172525	-4,01435841	0,32807446	0,00611317
FAM213A	0,06899415	-4,74697804	0,32751369	0,00037078
GGT1	0,083384	-3,92448877	0,32723956	0,00844033
NCEH1	0,08990326	-3,63663008	0,32694491	0,01831945
PHYH	0,08631095	-3,78328227	0,3265387	0,0125178
FDFT1	0,08205696	-3,86259161	0,31695251	0,01002776
TSC22D1	0,08237473	-3,82488724	0,31507404	0,01066817
CYBSB	0,05359439	-5,83719161	0,3128407	2,30E-06
DOK6	0,09455924	-3,27286599	0,30947972	0,04781223
ELOVL5	0,07148832	-4,28384859	0,30624516	0,00240438
TMEM135	0,07721238	-3,93400661	0,303754	0,00822842
ID3	0,08874722	-3,41180867	0,30278853	0,03378833
SAT2	0,07867563	-3,72106636	0,29275723	0,01512448
TNFRSF10D	0,0860875	-3,39344121	0,29213286	0,03521101
METTL7A	0,07408081	-3,93406582	0,29143879	0,00822842
SERPINC1	0,07432606	-3,91554093	0,29102673	0,00851673
ASS1	0,07512291	-3,83554508	0,28813731	0,01066817
MGST2	0,06834805	-4,21213559	0,28789124	0,00314565
SMLR1	0,07523395	-3,82628869	0,2878668	0,01066817
NEU1	0,06501422	-4,42000923	0,28736346	0,0014698
CKAP4	0,06427145	-4,45456834	0,28630157	0,00130664
SCD	0,0614063	-4,64542598	0,28525841	0,00056268
SULT1A1	0,08545857	-3,33381352	0,28490292	0,04058029
ACLY	0,07306666	-3,89636205	0,28469418	0,00883096

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
SERPINA6	0,0813369	-3,46429246	0,28177481	0,02987519
ADH1	0,07705282	-3,65029029	0,28126516	0,01814536
GALM	0,06961015	-4,03862688	0,28112941	0,00563005
EPB41L1	0,06743018	-4,11994467	0,27780861	0,00433325
RDH11	0,07252761	-3,82658979	0,2775334	0,01066817
WDFY2	0,08032311	-3,44406256	0,27663782	0,0306572
PGRMC1	0,0729518	-3,75188836	0,27370702	0,01385674
TAB3	0,07124927	-3,82710763	0,27267861	0,01066817
CPVL	0,06611784	-4,09954056	0,27105276	0,00458254
ASAH1	0,06852415	-3,89830427	0,267128	0,00883096
SOAT1	0,07108249	-3,73964905	0,26582357	0,01443458
E2F1	0,08048706	-3,30122754	0,2657061	0,04495879
HSD17B12	0,07807904	-3,39955068	0,26543365	0,03497171
SOAT2	0,0754819	-3,42072105	0,25820254	0,03304819
ITIH3	0,07592646	-3,37273263	0,25607966	0,03717446
SDCBP	0,0779997	-3,28093437	0,25591189	0,04762251
KLB	0,06092661	-4,16872836	0,25398648	0,00362751
PIPOX	0,06695736	-3,77673852	0,25288044	0,01274751
SPARC	0,06540524	-3,85925348	0,2524154	0,01002776
DLK1	0,07287073	-3,44494494	0,25103564	0,0306572
SLC44A1	0,06640094	-3,75907252	0,24960596	0,01357261
P4HA1	0,07323368	-3,40509348	0,24936754	0,03444894
MGST1	0,07027919	-3,51586002	0,24709178	0,02580193
IL6ST	0,0567237	-4,35155278	0,24683617	0,00192106
SREBF1	0,06845665	-3,60476104	0,24676985	0,02018283
AKRIC2	0,07238988	-3,34185823	0,24191672	0,03980135
FZD4	0,07071241	-3,39200587	0,23985692	0,03521539
SESTD1	0,07080498	-3,37158286	0,23872484	0,03717446
GALNT1	0,06405952	-3,60703751	0,23106508	0,02013741
AKRIC3	0,06554074	-3,44431201	0,22574277	0,0306572
IKBKAP	0,05650317	-3,68968155	0,20847869	0,01606959
TFPI	0,05551267	-3,65880383	0,20310996	0,01776389
CX3CL1	0,06000657	-3,34644827	0,2008089	0,03940714
GLUL	0,05416463	-3,38574421	0,18338759	0,03584588
CALU	0,05075735	-3,27097178	0,16602585	0,04781223
VARS	0,05883647	3,48054826	-0,20478317	0,02860843
STOML2	0,0626224	3,27656093	-0,20518612	0,04770561
AJUBA	0,06166225	3,4823467	-0,21472934	0,02858122
KRT18	0,06467845	3,36164834	-0,21742622	0,03834619
ROCK2	0,05776224	3,825163	-0,22094997	0,01066817
WDR43	0,06787808	3,2754308	-0,22232994	0,04770561
ERBB2	0,06325488	3,54126204	-0,2240021	0,02403051
ODC1	0,06787365	3,35244513	-0,22754268	0,03925349
MYC	0,06288341	3,64183758	-0,22901118	0,01814536
POLRMT	0,06803375	3,41238926	-0,23215765	0,03378833
SSRP1	0,06984295	3,3566081	-0,23443541	0,03885869
NOC2L	0,06634789	3,55909078	-0,23613816	0,02299415
SCRIB	0,07012228	3,39667885	-0,23818288	0,03515766
FGFR1	0,06483128	3,67514208	-0,23826417	0,0168915
RCC1	0,06662016	3,63311901	-0,24203896	0,01844766
ATP13A1	0,07390644	3,34701119	-0,24736567	0,03940714
RIC8A	0,07326133	3,42480793	-0,25090598	0,03272914
CNP	0,05781216	4,35661492	-0,25186532	0,00190438
SLC22A31	0,07785607	3,28393073	-0,25567393	0,04736664
ORM1	0,07154199	3,57896027	-0,25604594	0,02196514
EDC4	0,07891266	3,27557718	-0,25848452	0,04770561
MYBBP1A	0,07231035	3,5965835	-0,2600702	0,02069339
MAT2A	0,07068685	3,71434915	-0,26255564	0,01512448
SDCCAG3	0,08015067	3,33906034	-0,26762793	0,04001205
DDX56	0,07284476	3,69058509	-0,26883978	0,01606959
TNRC18	0,07523447	3,57602127	-0,26904007	0,02196514
ATAD3A	0,08176304	3,30531333	-0,27025246	0,04451743
RCC2	0,07272099	3,7185091	-0,27041367	0,01512448
ERRFI1	0,07932156	3,45362839	-0,27394718	0,03039905
IFRD2	0,07523594	3,65863139	-0,27526057	0,01776389
PLEC	0,08239509	3,34595677	-0,2756904	0,03940714
NOLC1	0,06825914	4,09160193	-0,27928922	0,00458254
TRIB1	0,08007509	3,50772055	-0,28088102	0,02644784
EBNA1BP2	0,0795253	3,53909809	-0,28144785	0,0243542
H1FO	0,06034801	4,66545507	-0,28155092	0,00051921
TSR1	0,07644417	3,70318707	-0,28308707	0,01562946
HEATR1	0,07393631	3,84714557	-0,28444377	0,01042812
XPO5	0,07345283	3,92085625	-0,28799798	0,00844033
TRAP1	0,07043905	4,09480338	-0,28843405	0,00458254
CAPN15	0,07768555	3,72969902	-0,28974373	0,01478386
NUP88	0,08169005	3,54996365	-0,28999671	0,02365931
NOP9	0,07220505	4,09769028	-0,29587392	0,00458254
VWA1	0,08137664	3,64355229	-0,29650005	0,01814536

Gene name	StdErr	Wald-Stats	log2(FC)	P-adj
RECQL4	0,08198504	3,64081242	-0,29849214	0,01814536
WDR46	0,07836163	3,83796606	-0,30074926	0,01066817
NOL6	0,08265904	3,70227872	-0,30602679	0,01562946
THBS1	0,06322282	4,84212463	-0,30613276	0,00025495
PMPCA	0,07198457	4,29102216	-0,30888738	0,00235904
BCKDK	0,09270134	3,37809873	-0,31315428	0,03667138
MDN1	0,07635035	4,14181433	-0,31622897	0,00403268
FTSJ1	0,09411907	3,44398639	-0,3241448	0,0306572
TWINK	0,08949562	3,64569887	-0,32627408	0,01814536
ESRP2	0,08959818	3,73034673	-0,33423227	0,01478386
DGAT1	0,08157428	4,29806996	-0,35061194	0,00231616
RBM3	0,07158674	5,03374669	-0,36034949	0,0001167
DKK1	0,11449185	3,25647436	-0,37283976	0,0498749
MIDN	0,07162922	5,28176817	-0,37832891	3,64E-05
SLC6A14	0,07576184	6,51419439	-0,49352737	4,35E-08
EGR1	0,11370714	4,41936506	-0,50251338	0,0014698
HOXD1	0,10746175	5,71072906	-0,61368493	4,14E-06



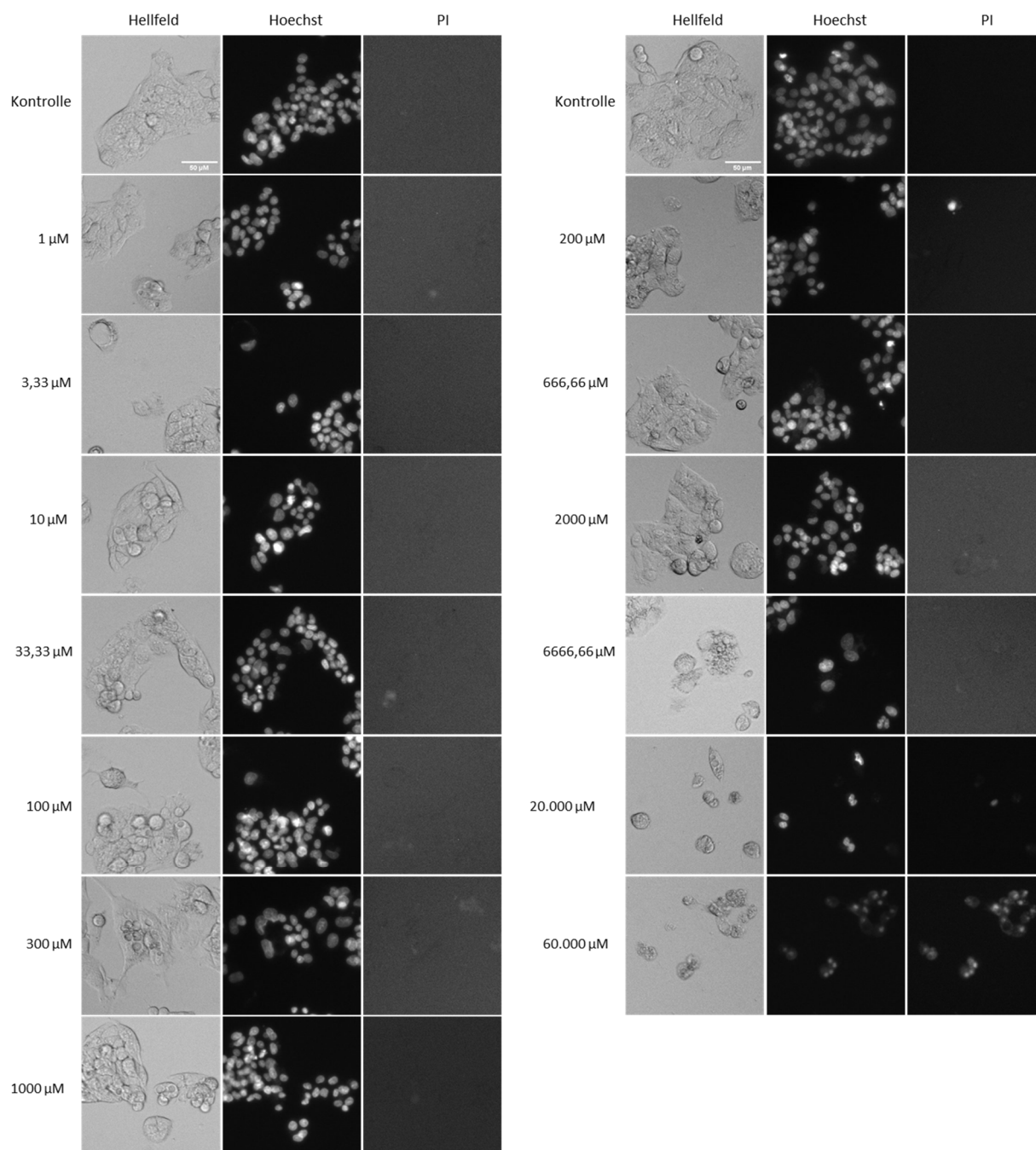


Abbildung A 21: Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

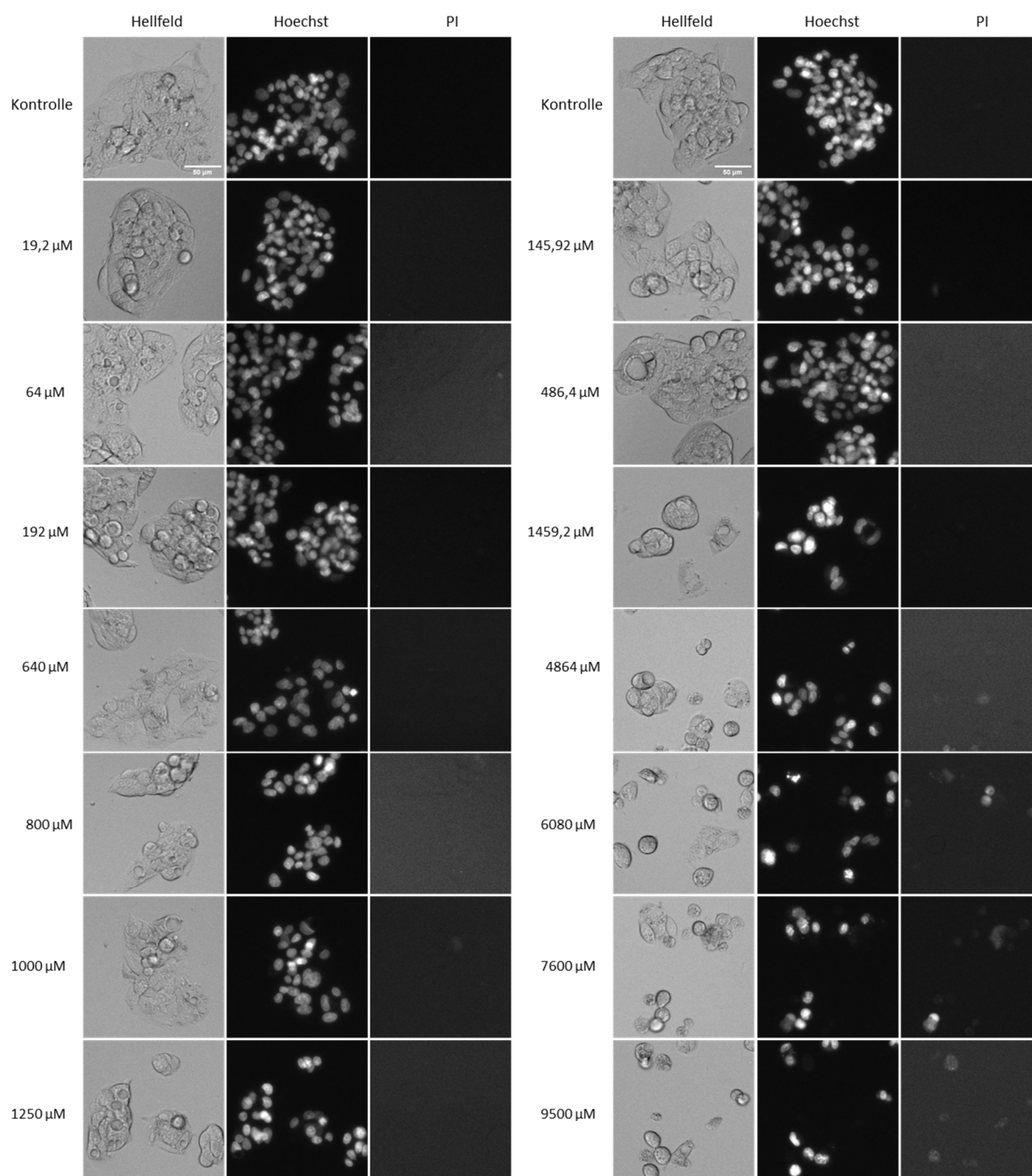


Abbildung A 22: Dosisabhängige Effekte der 4-Methyl-Imidazol Behandlungin HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

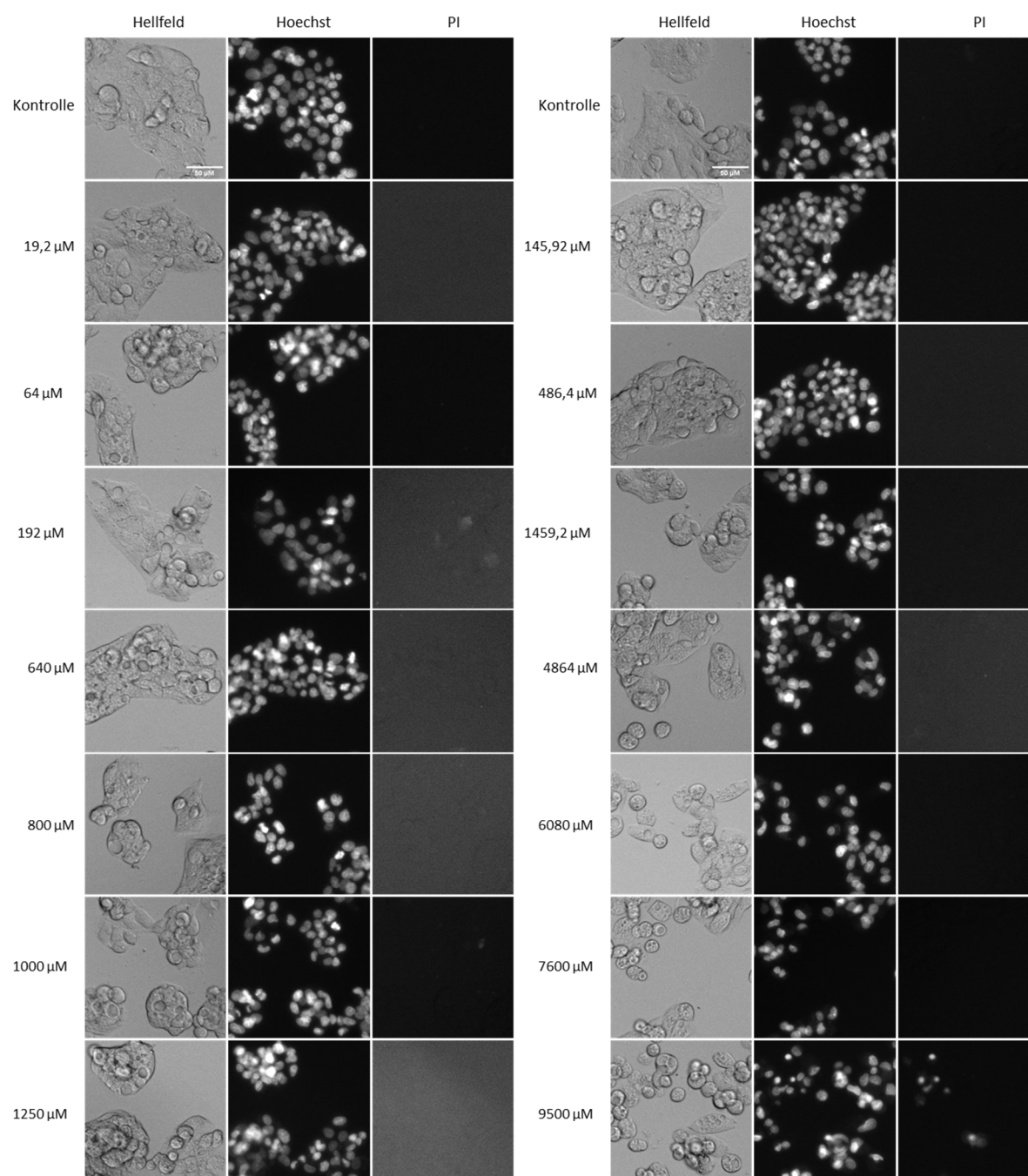


Abbildung A 23: Dosisabhängige Effekte der 2-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 2-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 μm

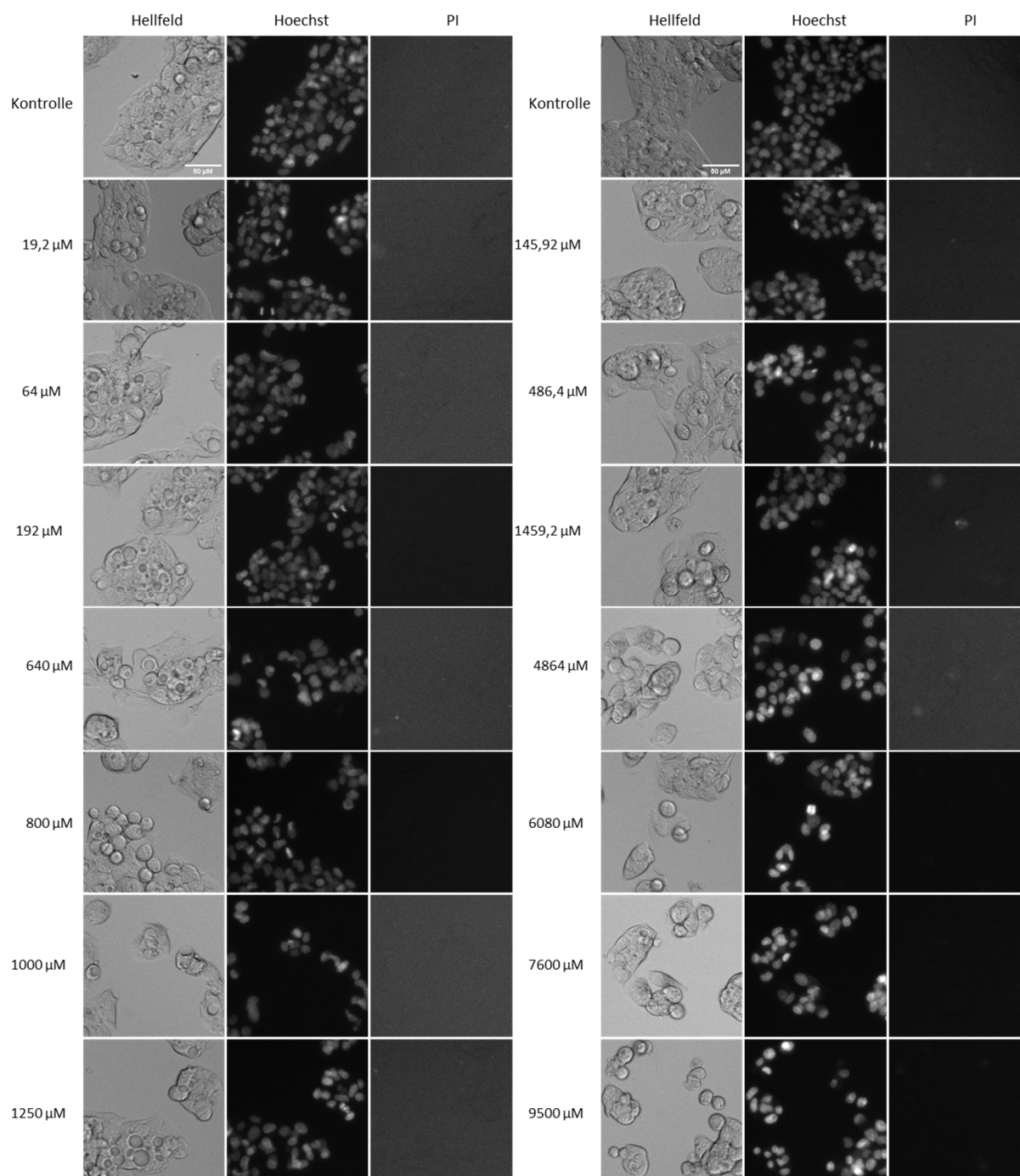


Abbildung A 24: Dosisabhängige Effekte der 1-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 1-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

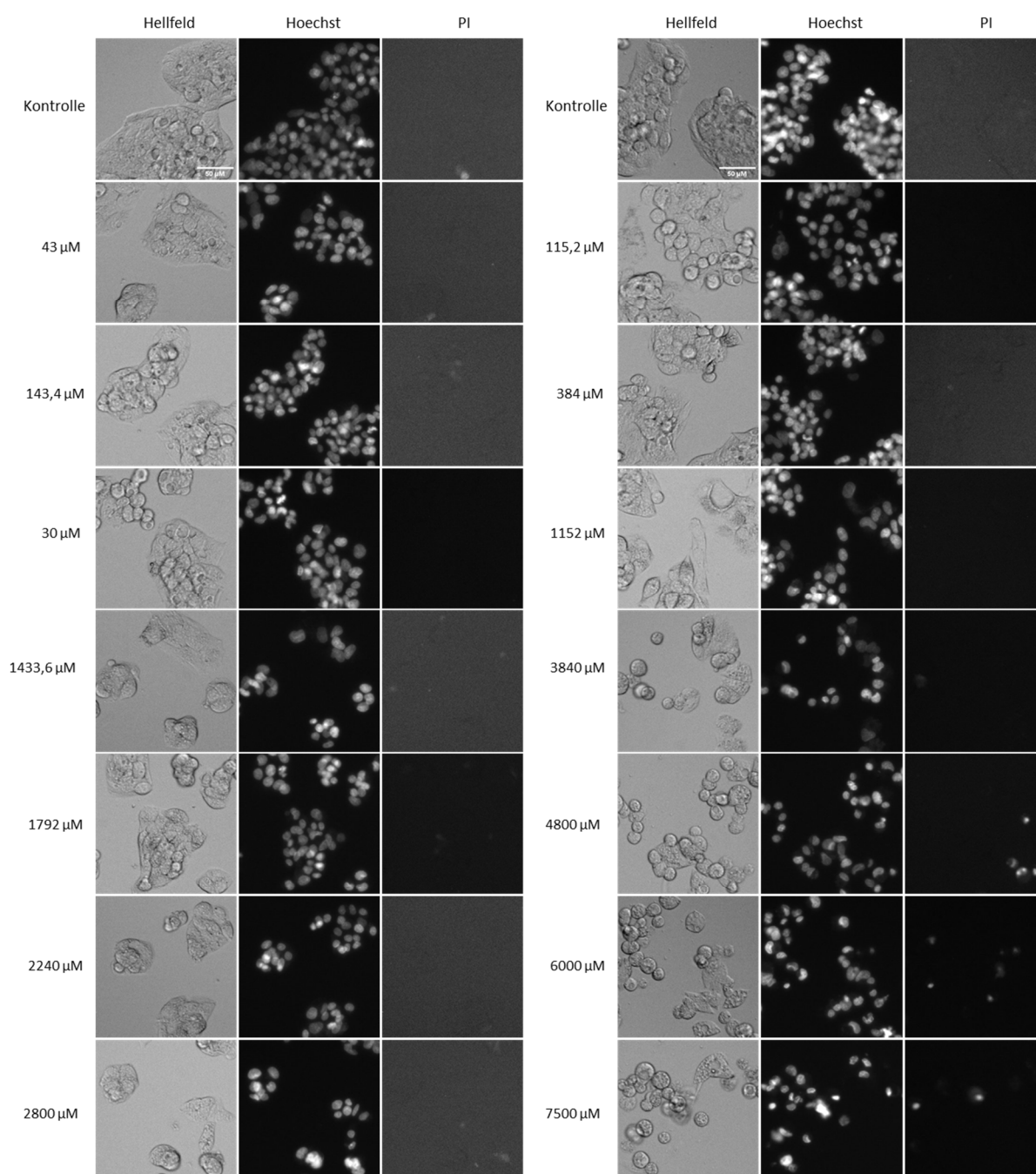


Abbildung A 25: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol Behandlung in HepG2-Zellen. Die Zellen wurden für 48h mit 2-Ethyl-4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

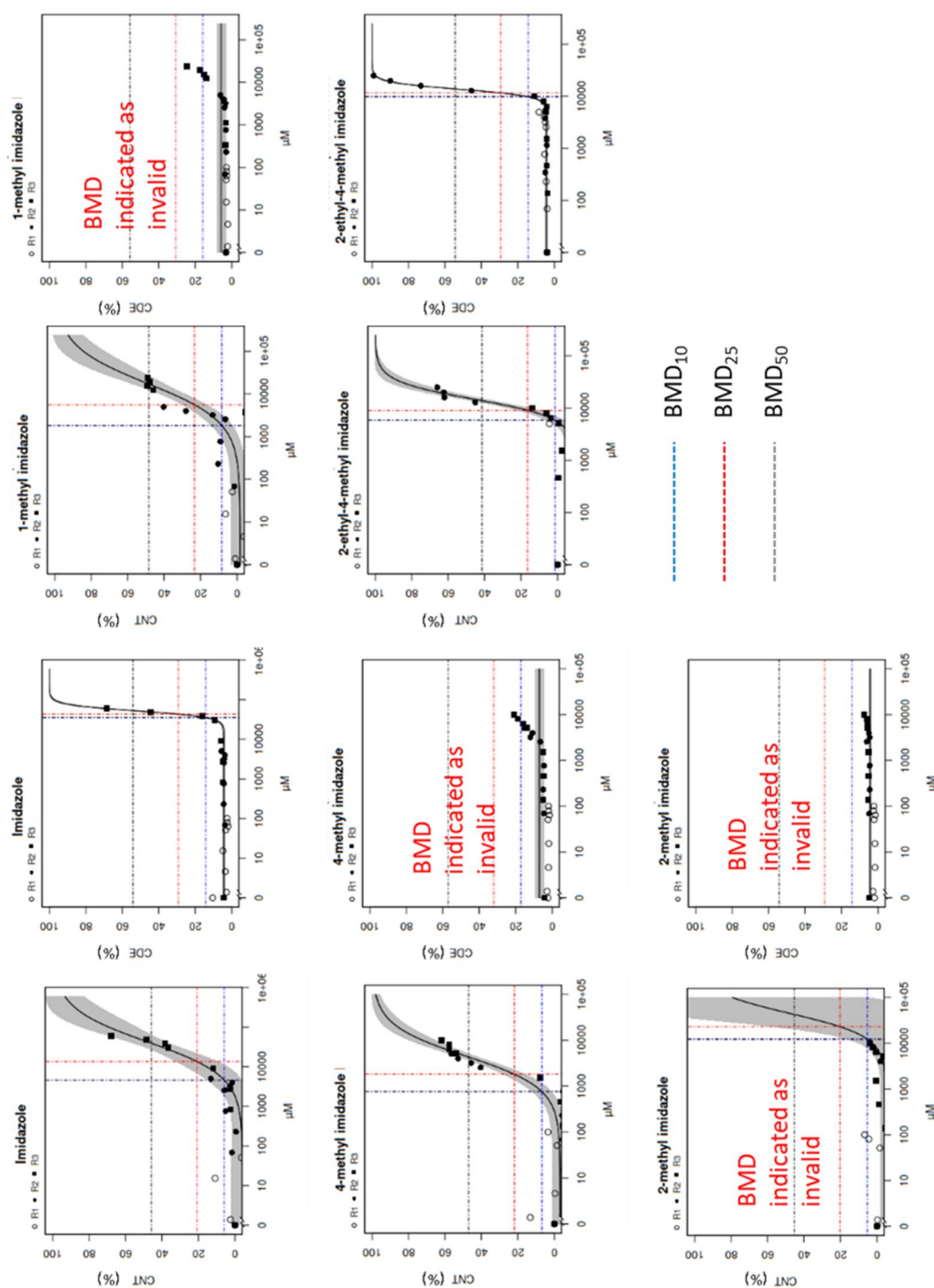


Abbildung A 26: Dosis-Wirkung Kurven der Imidazolverbindungen zur Erhebung der Benchmarkdosen in Beas2B-Zellen. Gezeigt sind die Kombinationen aller über 48h getesteter Dosisspannen zur Ermittlung von harmonischen Benchmarkdosen für 10, 25 und 50 % Effektniveau für weitere Experimente. Zellzahlreduktion (CNT) ist jeweils der sensiblere Endpunkt und Zelltod (CDE) ist zu höheren Konzentrationen auftretend oder nicht feststellbar.

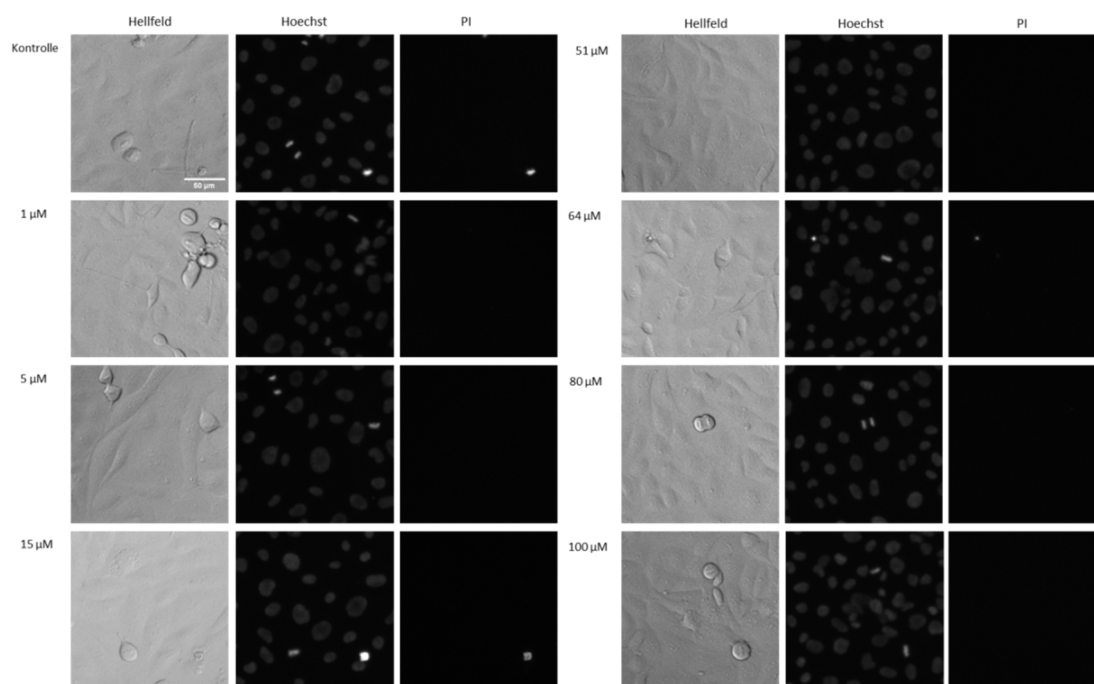


Abbildung A 27: Dosisabhängige Effekte der Imidazol Behandlung in Beas2B. Die Zellen wurden für 48h mit Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

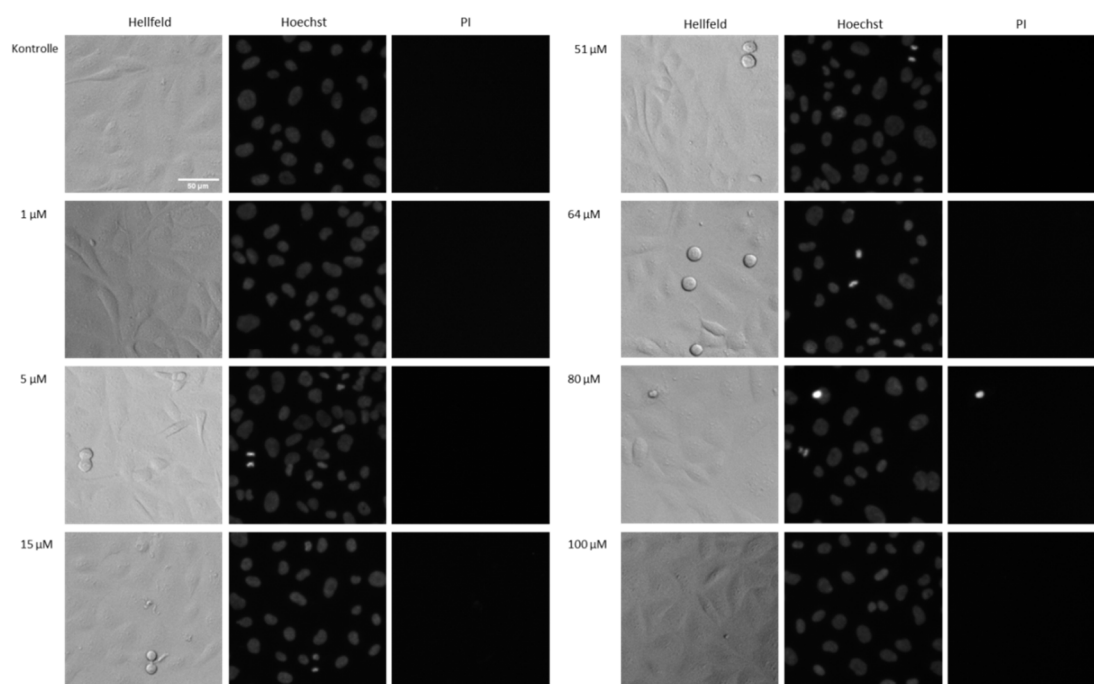


Abbildung A 28: Dosisabhängige Effekte der 4-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B (bis 100 µM). Die Zellen wurden für 48h mit 4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

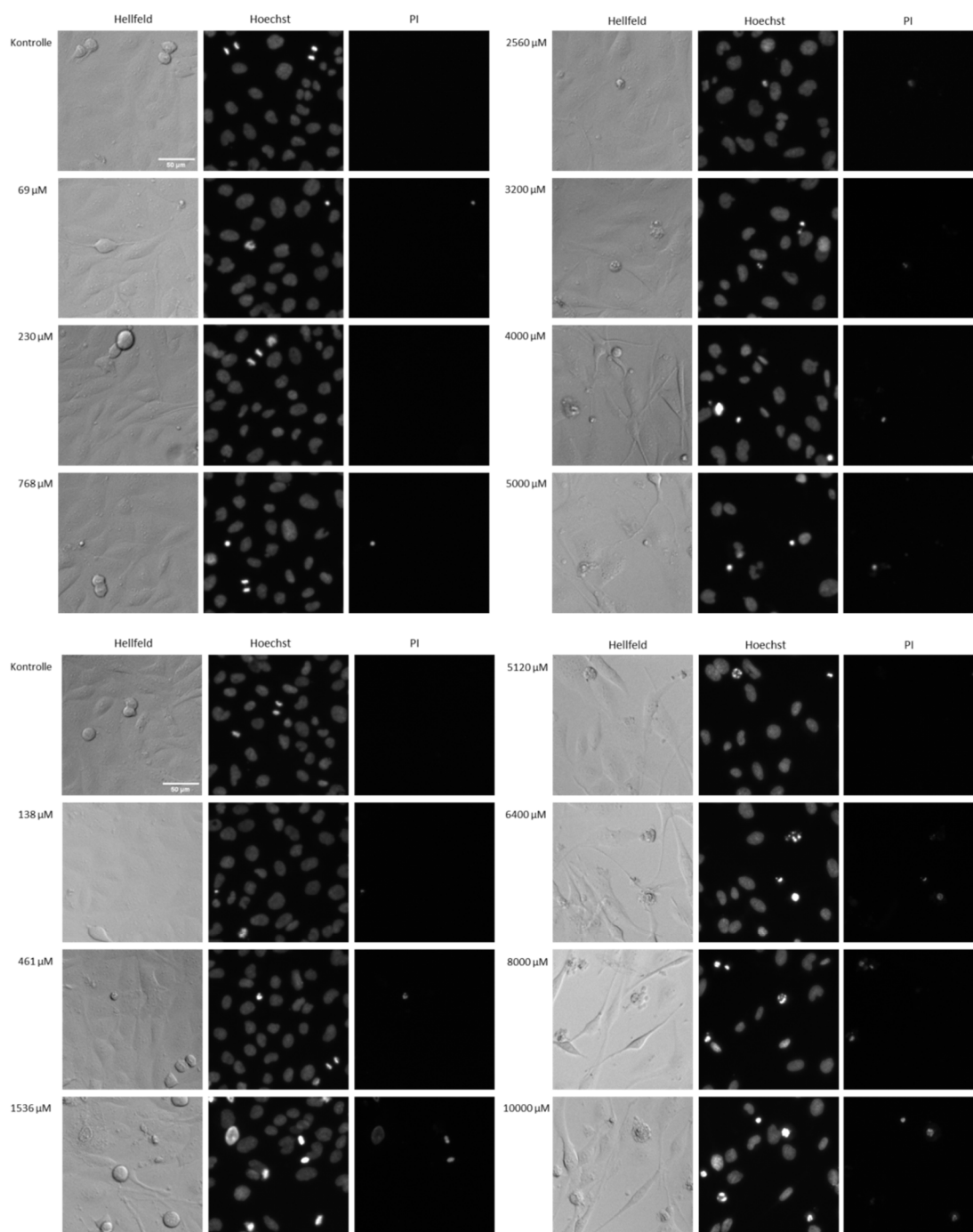


Abbildung A 29: Dosisabhängige Effekte der 4-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B (bis 10000 µM). Die Zellen wurden für 48h mit 4-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

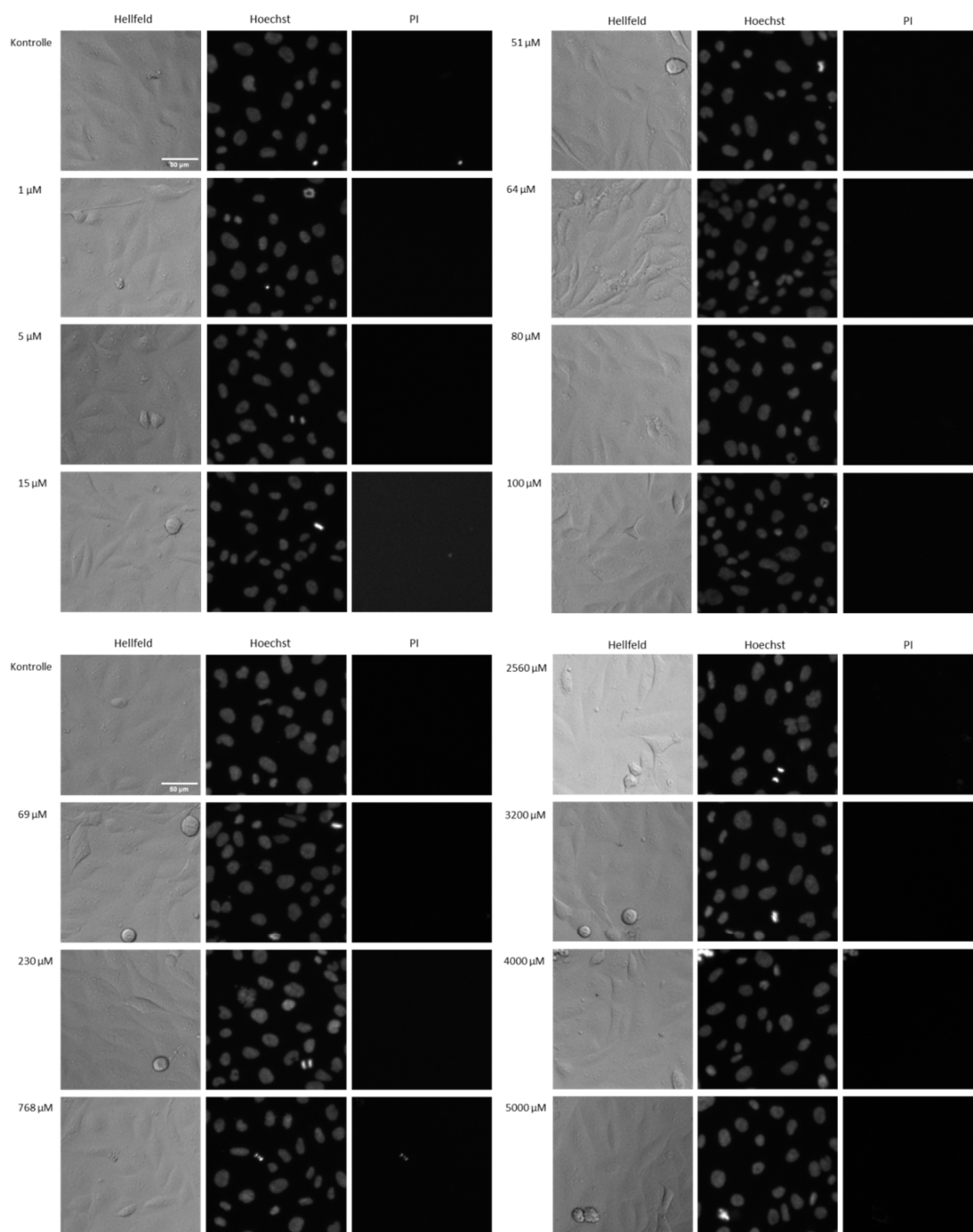


Abbildung A 30: Dosisabhängige Effekte der 2-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B (bis 5000 µM). Die Zellen wurden für 48h mit 2-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

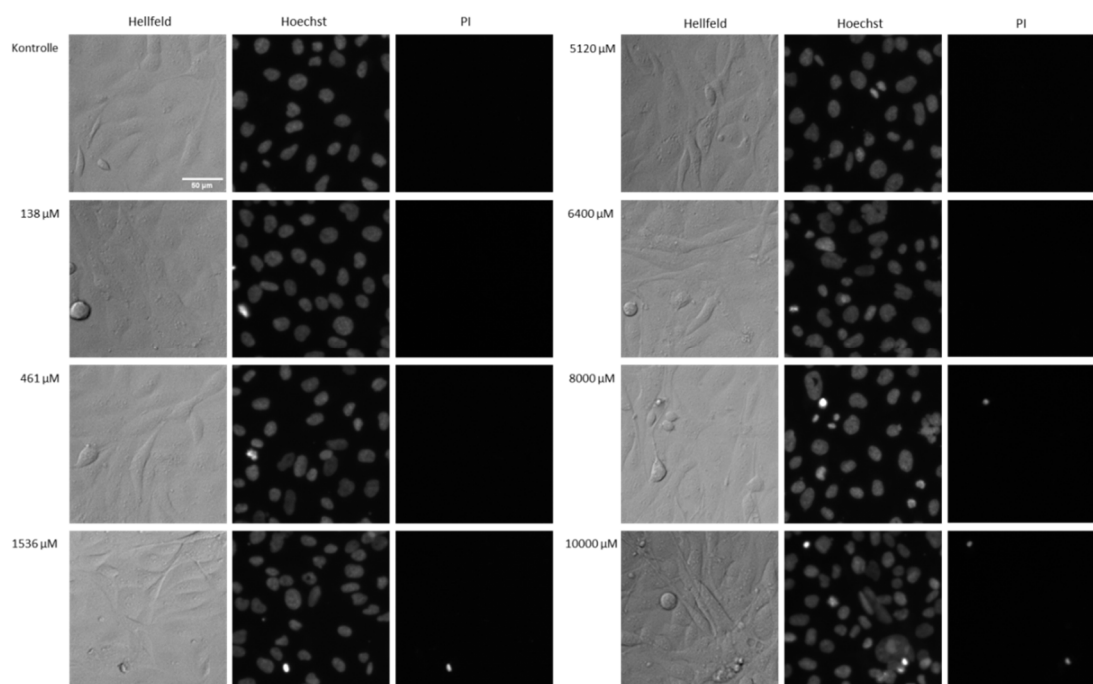


Abbildung A 31: Dosisabhängige Effekte der 2-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B (bis 10000 µM). Die Zellen wurden für 48h mit 2-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

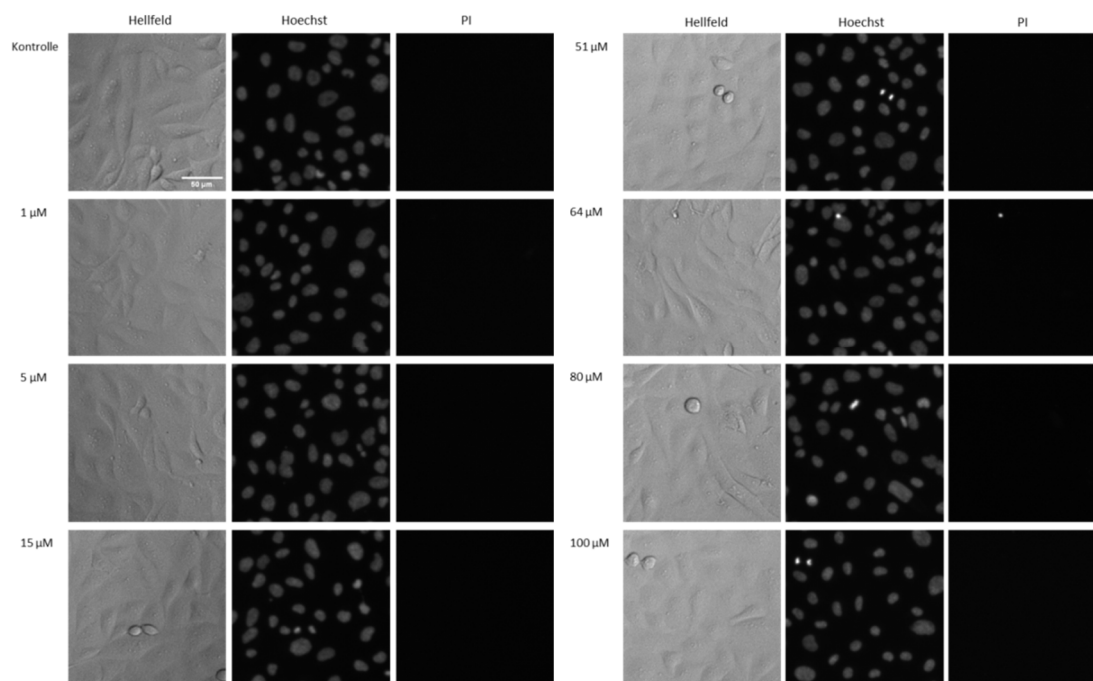


Abbildung A 32: Dosisabhängige Effekte der 1-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B (bis 100 µM). Die Zellen wurden für 48h mit 1-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

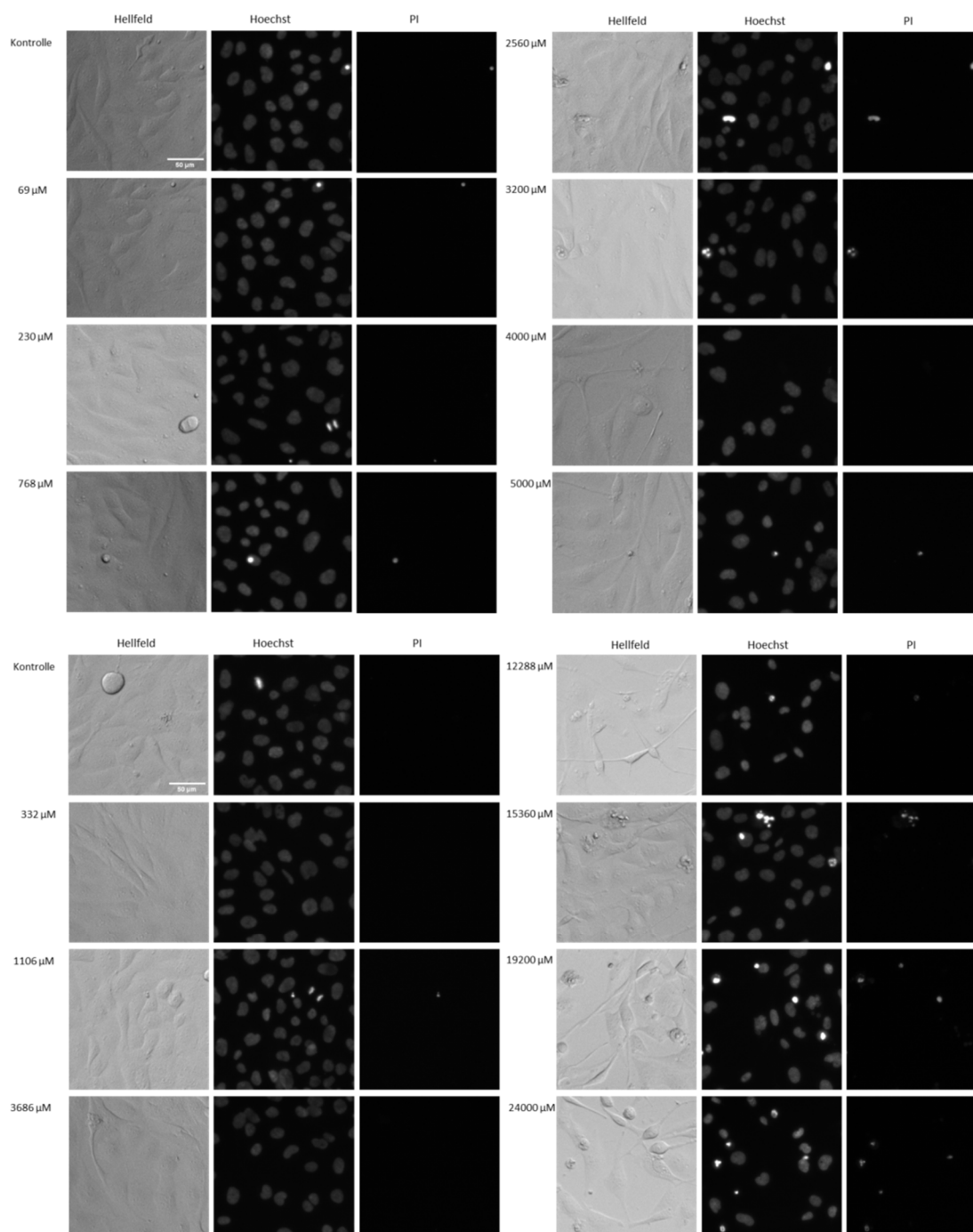


Abbildung A 33: Dosisabhängige Effekte der 1-Methyl-Imidazol Behandlung in Beas2B (bis 24000 μM). Die Zellen wurden für 48h mit 1-Methyl-Imidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 μm .

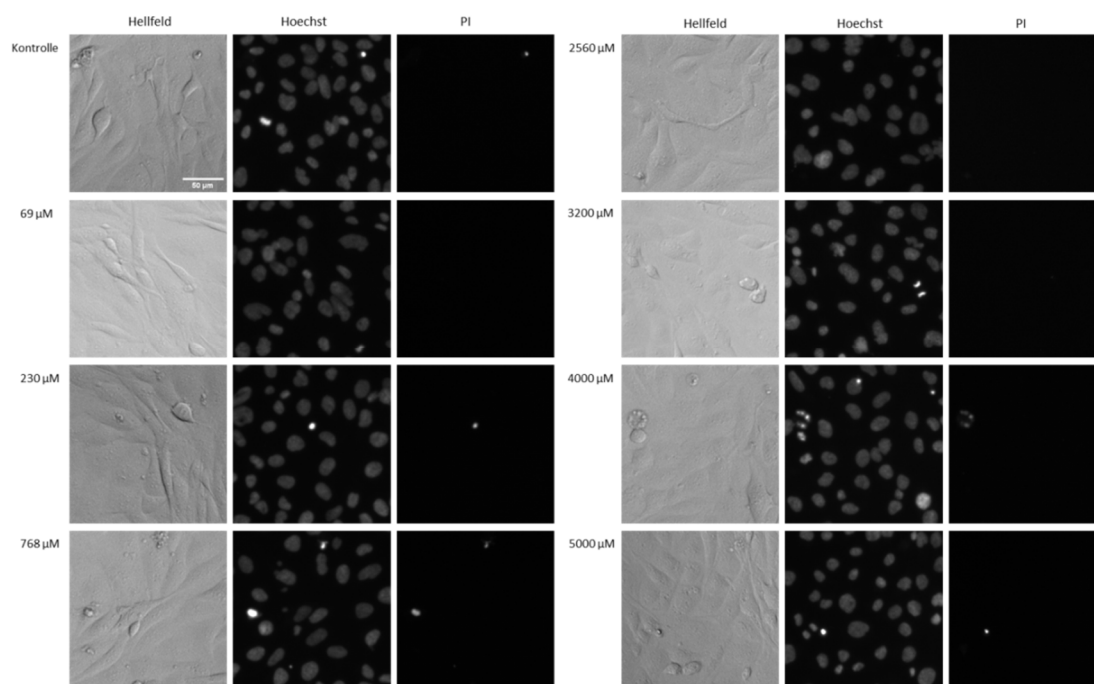


Abbildung A 34: Dosisabhängige Effekte der 2-Ethyl-4-methylimidazol-Behandlung in Beas2B (bis 100 µM). Die Zellen wurden für 48h mit 2-Ethyl-4-methylimidazol in den angegebenen Konzentrationen behandelt (die linke/rechte Bildtafel stammen aus unabhängigen Experimenten). Über den Konzentrationsanstieg sind deutliche Veränderungen des Wachstumsverhaltens und phänotypische Veränderungen der Zelloberfläche, wie auch Vakuolisierung zu sehen. Die Bilder wurden mit Hochdurchsatz-Fluoreszenzmikroskopie von mit Hoechst und Propidiumiodid gefärbten Zellen bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Gezeigt sind repräsentative Bilder eines Versuchs mit je 4 technischen Duplikaten je Konzentration; Maßstab: 50 µm.

Publikationsliste

Publikationen

„Evaluating Toxicity of Chemicals using a Zebrafish Vibration Startle Response Screening System“, Hayot, G., Marcato, D., Cramer von Clausbruch, C. A., Pace, G., Strähle, U., Colbourne, J. K., Pylatiuk, C., Peravali, R., Weiss, C., Scholz, S., Dickmeis, T., J. Vis. Exp. (2023), e66153, doi:10.3791/66153 (2024)

„Identification of an Imidazopyridine-based Compound as an Oral Selective Estrogen Receptor Degradar for Breast Cancer Therapy“, Pan, M., Solozobova, V., Kuznik, N.C., Jung, N., Gräßle, S., Gourain, V., Heneka, Y.M., Cramer von Clausbruch, C. A., Fuhr, O., Munuganti, R. S. N., Maddalo, D., Blattner, C., Neeb, A., Sharp, A., Cato, L., Weiss, C., Jeselsohn, R.M., Orian-Rousseau, V., Bräse, S., Cato, A. C. B., Cancer Research Communications 3 July 2023; 3 (7): 1378–1396. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-23-0111>

„The Precision Toxicology Initiative“, PrecisionTox Consortium, Toxicology Letters, Volume 383, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.05.004>

„A chemical probe for BAG1 targets androgen receptor-positive prostate cancer through oxidative stress signaling pathway“, Kuznik, N., Solozobova, V., Lee, I., Jung, N., Yang, L., Nienhaus, K., Ntim, E., Rottenberg, J., Muhle-Goll, C., Kumar, A., Peravali, R., Gräßle, S., Gourain, V., Deville, C., Cato, L., Neeb, A., Dilger, M., Cramer von Clausbruch, C. A., Weiss, C., Cato, A., (2022), iScience. 25. 104175. 10.1016/j.isci.2022.104175.

Posterbeiträge und Vorträge

Poster, ASPIS Cluster Meeting 2024: “Data Exploration in Toxicology Research- Utilizing transcriptomics to predict chemical-induced liver steatosis” – Autoren: Christina A. Cramer von Clausbruch, Marcha Verheijen, Florian Caiment und Carsten Weiss

Poster, PrecisionTox Consortium Meeting 2024: “Data Exploration in Toxicology Research- Utilizing transcriptomics to predict chemical-induced liver steatosis” – Autoren:Christina A. Cramer von Clausbruch, Marcha Verheijen, Florian Caiment und Carsten Weiss

Poster, ASPIS Cluster Meeting 2023: “Quantitative and qualitative assessment of cytotoxicity in human hepatocytes with in vitro/ in vivo comparison for selected case studies” – Autoren:Christina A. Cramer von Clausbruch, Gaëlle Hayot, Thomas Dickmeis, Ravindra Peravali und Carsten Weiss

Poster, EUROTOX 2023: „ASPIS omics group – Steatosis case study: DEG analysis “, Cramer von Clausbruch, C., Verheijen, M., Caiment, F., Toxicology Letters, Volume 384, Supplement 1, (2023), [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(23\)00460-5](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(23)00460-5)

Poster, PrecisionTox Consortium Meeting 2023: “Quantitative and qualitative assessment of cytotoxicity in human hepatocytes with in vitro/ in vivo comparison for selected case studies” – Autoren:Christina A. Cramer von Clausbruch, Gaëlle Hayot, Thomas Dickmeis, Ravindra Peravali und Carsten Weiss

Poster, 8th German Pharm-Tox Summit, German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT) 2023: “Quantitative and qualitative assessment of cytotoxicity by automated fluorescence microscopy in human hepatocytes”- Autoren:Christina A. Cramer von Clausbruch, Gaëlle Hayot, Ruben Martinez Lopez, Stefan Scholz, John Colbourne, Uwe Strähle, Thomas Dickmeis, Ravindra Peravali und Carsten Weiss

Poster, PrecisionTox Consortium Meeting 2022: “Quantitative and qualitative detection of cytotoxicity by fluorescence microscopy in human cells” – Autoren: Christina Cramer von Clausbruch, Dorit Mattern, Ravindra Peravali und Carsten Weiss

Vortrag, PrecisionTox Consortium Meeting 2022: “A cross-species comparative look on the toxicity of acrylamides and imidazoles “- Autoren: Christina Cramer von Clausbruch und Gaëlle Hayot

Danksagung

Auf dem Weg meiner Promotionszeit gab es viele Unterstützer und Wegbereiter bei denen ich mich von Herzen bedanken möchte:

PD Dr. Carsten Weiss - Danke für die Möglichkeit in deiner Arbeitsgruppe weiter forschen zu können und die Unterstützung und Gespräche durch alle Kurswechsel und Projektphasen.

Prof. Dr. Andrea Hartwig für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Dr. Marcha Verheijen – Danke für die vielen Gespräche und die Bereitwilligkeit in einer Cluster Arbeitsgruppe jemanden von Grund auf in RNA Seq-Analyse einzuführen. Ich habe die Zusammenarbeit mit dir sehr geschätzt.

Dr. Helena Kandarova – Danke für die Mentorgespräche über die ASPIS Academy. Danke für deine so persönlichen und offenen Worte und die Unterstützung, gerade zu Zweifeln.

Dr. Thomas Dickmeis und Prof. Dr. Markus Reischl für die Teilnahme an meinem Thesiskomitee und die damit verbundenen Anregungen und die Unterstützung.

Den Kooperationspartner aus ASPIS Cluster und PrecisionTox -besonders Florian Caiment, Rita Ortega-Vallbona, Martin Jones, Marianne Bernard und Leonie Müller – Danke für den Austausch zu neuen Ideen und Ansätzen.

Natürlich auch den aktuellen und ehemaligen Kollegen meiner Arbeitsgruppe möchte ich für die gute gemeinsame Arbeit und Unterstützung danken. Danke an Dorit Mattern für die großartige Unterstützung zu den Screeningprojekten. Danke an Lea Harrer für die Unterstützung in der Zellkultur. Danke an Susanne Fritsch-Decker, Marian Schwab, Lea Riede, Kirsten Weber, Sina Schliehe, Leni Wagner und Silvia Andraschko. Auch bedanken möchte ich mich bei Frank Decker und Norbert Lösch für die Unterstützung bei jeglichen technischen Problemen im Haus, sowie den Flur- und Bürokollegen aber auch PrecisionTox Mitstreiter der AG Dickmeis Gaëlle Hayot, Miriam Otto und Jutta Stober.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, den Wegbereitern meiner Neugier und Unterstützern meiner Ideen bedanken. Meinem Bruder und meinen Freunden, die mit Stunden an Telefonaten, Videochats und Nachrichten immer für mich da waren. Danke.