

Schlussbericht

Sys_CARE - Systemmedizinische Untersuchung alternativer Spleißung bei Herz- und Nierenkrankheiten, Funktionelle Proteinmodellierung, Braunschweig

Teil I : Kurzbericht (wird veröffentlicht)

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie der wissenschaftliche und technische Stand, an den angeknüpft wurde

Alternatives Spleißen (AS) spielt bei mehreren Krankheiten eine kausale Rolle. Verschiedene Varianten des AS können die zelluläre Maschinerie auf unterschiedlichen molekularen Ebenen beeinflussen, auch wenn die Auswirkungen jedes einzelnen Ereignisses wahrscheinlich eher subtil sind. Dies stellt eine system-medizinische Herausforderung bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen AS und Krankheiten dar. Ziel des Projekts Sys_CARE war die Erstellung und Analyse großer Multi-omics-Daten für zwei Krankheiten - dilatative Kardiomyopathie (DCM) und hypertensive Nephrosklerose (HN) - sowie für gesunde Kontrollpersonen. Die Daten wurden auf verschiedenen Ebenen generiert: Transkriptomik und Proteomik, aus verschiedenen Patientenkohorten sowie aus Tiermodellen.

Unser Ziel in Sys_CARE ist es, AS-Ereignisse zu identifizieren, die für den Krankheitsphänotyp charakteristisch sind. Zu diesem Zweck haben wir vorgeschlagen, verschiedene Network Enrichment Methoden zu verwenden, unterschiedlich exprimierte AS-Ereignisse zu identifizieren und eine funktionelle Charakterisierung dieser Ereignisse durch die Analyse der dreidimensionalen (3D) Proteinstruktur vorzunehmen. Durch diese Analyse planen wir, AS-Ereignisse und entsprechende Signalwege zu identifizieren, die wahrscheinlich für den Phänotyp der Krankheit verantwortlich sind.

2. Ablauf des Vorhabens

Das Projekt Sys_CARE ist in vier Teilprojekte gegliedert, wobei der Partner Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung / Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HZI/HIPS) für das Teilprojekt (SP) 2 verantwortlich ist. Das Ziel von SP2 ist es, computergestützte Werkzeuge im Bereich der strukturellen Bioinformatik zu entwickeln, um eine funktionelle Charakterisierung von AS-Ereignissen vorzuschlagen. Die Kandidaten für AS-Ereignisse werden in SP1 ermittelt. In Zusammenarbeit mit SP3 werden die AS-Kandidaten auf der Grundlage ihrer systembiologischen und strukturellen bioinformatischen Eigenschaften priorisiert und an SP4 zur experimentellen Charakterisierung weitergegeben. Das SP2 ist in drei Arbeitspakete (WPs) unterteilt, von denen WP2.1 in der ersten Förderperiode abgeschlossen wurde. In diesem Arbeitspaket haben wir ein computergestütztes Werkzeug zur Modellierung aller 3D-Strukturen von Proteinen und aller 3D-Strukturen von Proteinkomplexen für alle Isoformen im menschlichen Proteom entwickelt. Zu diesem Zweck nutzten wir unsere eigenen, zuvor entwickelten Berechnungswerkzeuge sowie neue, auf Deep-Learning basierende Methoden wie AlphaFold.

WP2.2 und WP2.3 begannen ebenfalls während der ersten Förderperiode. In WP2.2 haben wir unsere Berechnungspipeline auf die in SP1 identifizierten AS-Ereignisse angewandt und deren funktionelle Charakterisierung vorgenommen. In WP2.3 haben wir begonnen, systembiologische und Netzwerkdaten aus SP3 zu integrieren, um funktionelle Hypothesen zu den Krankheitsmechanismen bei DCM und HN aufzustellen.

3. Wesentliche Ergebnisse sowie ggf. die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

In der ersten Förderperiode haben wir neue computergestützte Werkzeuge für die Analyse der Auswirkungen von AS-Ereignissen auf die Proteinstruktur und -interaktionen entwickelt. Zu diesem Zweck haben wir uns auf AS-Ereignisse konzentriert, die sich auf die kodierende Sequenz auswirken, indem sie Insertionen oder Deletionen (im Falle der Exon-Retention oder des Skippings oder der Verwendung einer alternativen Spleißstelle) oder Substitutionen eines Segments in einer Proteinsequenz (im Falle homologer alternativer Exons) einführen. Dieses Tool ist das erste seiner Art, da es Informationen auf der Ebene von Transkripten, die aus AS-Ereignissen resultieren, nahtlos in Ereignisse auf der Aminosäuresequenzebene umwandeln und in den Kontext von Protein-3D-Strukturen und Komplexen stellen kann. Zu diesem Zweck verwenden wir unsere eigenen, zuvor entwickelten Methoden zur Strukturannotation und Proteinstrukturmodellierung sowie modernste Deep-Learning-Methoden, wie AlphaFold. Während AlphaFold für die Identifizierung von AS-Ereignissen, die wahrscheinlich die Proteinstabilität durch Veränderungen des Proteinkerns beeinträchtigen, von entscheidender Bedeutung ist, sind andere Methoden (wie unser eigenes Tool StructMAN) erforderlich, um die Auswirkungen der AS-Ereignisse auf Protein-Protein- und Protein-Nukleinsäure-Interaktionen zu bewerten. Die kombinierte Implementierung dieser leistungsstarken Berechnungsmethoden in einer einzigen Pipeline ermöglicht die automatisierte Strukturanalyse von AS-Ereignissen in der Größenordnung des gesamten Transkriptoms und stellt somit ein ideales Werkzeug zur Unterstützung der Formulierung mechanistischer Hypothesen dar.

Insbesondere haben wir in enger Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin Greifswald (UMG), die für SP1 verantwortlich ist, und der Universität Hamburg (UHH), die für SP3 zuständig ist, ein Werkzeug namens DIGGER entwickelt, das die Auswirkungen von AS-Ereignissen auf die Zusammensetzung von Proteindomänen analysiert und auf 3D-Strukturen von Proteinen und ihren Komplexen überträgt. Eine solche Zuordnung ermöglicht es uns, experimentell überprüfbare Hypothesen über die Auswirkungen von AS-Ereignissen auf Pathways aufzustellen, die potenziell an Krankheiten beteiligt sind.

Wir haben einen umfassenden Katalog aller AS-Ereignisse erstellt, bei denen alternative Tandemspleißstellen auftreten. Solche Ereignisse führen in der Regel kurze Insertionen und Deletionen (1-6 Aminosäuren) in die Proteinsequenz ein. Wir konnten zeigen, dass solche AS-Ereignisse überwiegend in unstrukturierten Proteinregionen auftreten und mit linear Motifs angereichert sind, von denen bekannt ist, dass sie an der intrazellulären Signalübertragung beteiligt sind. Dies stimmt gut mit der vorgeschlagenen Rolle von AS bei der Regulierung von zellulären Prozessen überein.

Wir haben ein hocheffizientes containerisiertes Tool d-StructMAN entwickelt, das verschiedene genetische Varianten schnell in 3D-Proteinstrukturen abbilden und so strukturelle Annotationen erstellen kann. Das Tool kann auf verschiedene genetische Varianten angewendet werden, einschließlich Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), Insertionen und Deletionen (Indels), und bewertet sie anhand der vorgeschlagenen Auswirkungen dieser Varianten auf die 3D-Struktur von Proteinen und die Struktur von Proteinkomplexen. Als begleitende Ressource haben wir solche strukturellen Annotationen aller annotierten Isoformen im menschlichen Proteom erstellt und über das Internet öffentlich zugänglich gemacht.

Schließlich haben wir in Zusammenarbeit mit SP1, SP3 und SP4 die AS-Ereignisse von Proben aus doppelt-transgenen Mausmodellen und künstlich gestreckten Mauspodozytenmodellen analysiert und funktionelle Hypothesen für ihre Rolle bei DCM und HN aufgestellt.

Schlussbericht

Sys_CARE - Systemmedizinische Untersuchung alternativer Spleißung bei Herz- und Nierenkrankheiten, Funktionelle Proteinmodellierung, Braunschweig

Teil II: Eingehende Darstellung (wird veröffentlicht)

1. Durchgeführte Arbeiten (im Vergleich zur ursprünglichen Vorhabenbeschreibung)

Im Folgenden werden die Ziele der einzelnen in HZI/HIPS zu bearbeitenden Arbeitspakete und deren Schwerpunkte den Ergebnissen gegenübergestellt. Ausgegraute Abschnitte werden von den Standortpartnern in Greifswald (UMG) und Hamburg (UHH) berichtet.

AP1.1 Omics-Charakterisierung von Proben vorhandener DCM- und HN-Kohorten (Start 1. Monat).

Detaillierte Ergebnisse finden sich im finalen Bericht der Projektpartner UMG (Projektpartner U. Völker).

AP 1.2 Identifizierung spezifischer und konservierter AS-Signaturen von DCM und HN (Start 1.Monat).

Detaillierte Ergebnisse finden sich im finalen Bericht der Projektpartner aus UHH (Projektpartner J. Baumbach).

AP 1.3 Rekrutierung von Patienten der DCM-Kohorte III und der HN-Kohorte III (Start 1. Monat).

Detaillierte Ergebnisse finden sich im finalen Bericht der Projektpartner UMG (Projektpartner U. Völker).

AP 1.4 Omics Charakterisierung der Kohorte DCM III und HN III (Start 25. Monat)

Detaillierte Ergebnisse finden sich im finalen Bericht der Projektpartner UMG (Projektpartner U. Völker).

AP 1.5 Validierung von AS-Signaturen in der DCM-Kohorte III und der HN-Kohorte III (Start 31. Monat).

Detaillierte Ergebnisse finden sich im finalen Bericht der Projektpartner UMG (Projektpartner U. Völker).

AP 1.6 Folge-Analysen der Korrelation von Omics-Daten mit klinischen Folge-Daten (Start 43. Monat).

Detaillierte Ergebnisse finden sich im finalen Bericht der Projektpartner UMG (Projektpartner U. Völker).

AP2.1 Charakterisierung von AS-Ereignissen in 3D-Strukturen von Proteinkomplexen (Start 1. Monat).

Unterschiedlich exprimierte AS-Ereignisse können eine Veränderung der 3D-Struktur von Proteinen und Proteinkomplexen bewirken. In WP2.1 planen wir die Entwicklung neuer Werkzeuge für die In-silico-Analyse von 3D-Strukturen der entsprechenden Proteine und Proteinkomplexe. Dieses Werkzeug weist AS-Ereignissen sogenannte strukturelle Annotationen zu, die auf der Position der entsprechenden Insertion, Deletion oder Substitution in der Proteinsequenz in Bezug auf interagierende andere Proteine, Nukleinsäuren, Liganden sowie Proteinoberfläche und -kern basieren.

Wir haben dieses Tool (D2.1) entwickelt und mit einem Scoring-System ausgestattet, um die funktionellen Auswirkungen der AS-Ereignisse zu bewerten. Außerdem haben wir es als Docker-Container implementiert, um die Installation und Nutzung durch die Endnutzer zu erleichtern. Das Tool wurde unter dem Namen d-StructMAN in GigaScience 2022 veröffentlicht. Als begleitende Datenquelle haben wir strukturelle Annotationen für alle annotierten Isoformen im menschlichen Proteom erstellt und öffentlich zugänglich gemacht.

In Zusammenarbeit mit SP3 (UHH) haben wir ein weiteres computergestütztes Tool und Datenbank DIGGER entwickelt, die AS-Ereignisse mit Domänenänderung und dem daraus resultierenden Einfluss auf die Protein-Protein-Interaktionsnetzwerke (PPI) korreliert. DIGGER konzentriert sich insbesondere auf das menschliche PPI-Netzwerk und PPIs, die spezifisch durch Domänen vermittelt werden, die infolge von AS-Ereignissen verloren oder gewonnen werden können. Die Studie wurde 2020 in Nucleic Acids Research veröffentlicht.

AP 2.2. Funktionelle Charakterisierung von Proteinen, die von differentiellen AS-Ereignissen betroffen sind (Start 1. Monat).

In WP2.2 planen wir die Analyse von AS-Ereignissen, die von anderen Projektpartnern (insbesondere in SP1) identifiziert wurden, und die Entwicklung einer Datenbank zur Speicherung und Verwaltung dieser Ereignisse. Wir haben von den Projektpartnern differenziell exprimierte AS-Ereignisse erhalten, die mit den Krankheitsphänotypen korrespondieren. Wir haben begonnen, diese zu analysieren und ein Priorisierungssystem zu entwickeln, um sie für experimentelle Tests zu klassifizieren (D2.2). Eine auf einer relationalen Datenbank basierendes Speichersystem (D2.3) wurde als Teil des d-StructMAN-Tools (siehe AP2.1) implementiert und wird während des zweiten Förderzeitraums mit allen Daten aus SP1 und SP3 aktualisiert werden.

AP 2.3. Hypothesengenerierung für AS-Ereignisse in codierenden Sequenzen, die in DCM und HN häufig und entgegenstehend sind (Start 19. Monat).

In WP2.3 haben wir geplant, funktionelle Hypothesen für Pathomechanismen bei DCM und HN auf der Grundlage der vom Konsortium produzierten Daten zu entwickeln. Die Ergebnisse für dieses Arbeitspaket (D2.4 und D2.5) sind für die zweite Förderperiode geplant. Wir haben mit der Analyse der differenziell exprimierten AS-Ereignisse für DCM- und HN-Phänotypen bei Mäusen begonnen. Wir haben nach hochexprimierten Genen gesucht, deren Isoformverwendung sich zwischen Kontroll- und Krankheitszustand ändert. Hier konnten wir bereits Anhaltspunkte für die Hypothesen über die Auswirkungen von AS-Ereignissen auf Protein-Interaktionsschnittstellen liefern. In Zusammenarbeit mit SP1, SP3 und SP4 haben wir mit der Entwicklung eines Priorisierungssystems für AS-Ereignisse auf der Grundlage ihrer Expressionsmuster und protein-strukturellen Merkmale begonnen, das den Projektpartnern bei der Planung von In-vitro-Experimenten helfen wird.

AP 3.1 De-novo-Endophänotypisierung von DCM und HN (Start 1. Monat).

Die Darstellung der Befunde zur de-novo-Endophänotypisierung von DCM und HN (AP3.1) erfolgt im Abschlussbericht der UHH (Projektpartner J. Baumbach).

AP 3.2 Zeitreihenanalyse von AS in Tiermodellen (Start 25. Monat).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UHH (Projektpartner J. Baumbach).

AP 3.3 Informationsgehalt blutbasierter molekularer Daten vs. Biopsie-basierter molekularer Daten (Start 25. Monat).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UHH (Projektpartner J. Baumbach).

AP 3.4 Identifizierung von mit miRNA-Bindungsstellen angereicherten Modulen (Start 1. Monat).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UHH (Projektpartner J. Baumbach).

AP 4.1 Alternatives Spleißen in Herz und Blut von transgenen DCM-Mäusen (Start 1. Monat)

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UMG.

AP 4.2. Validierung identifizierter Spleißvarianten in humanen DCM-Proben in transgenen Mäusen (Start 25. Monat und Weiterführung in den Projektjahren 4 und 5) (UMG Greifswald).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UMG.

AP 4.3. Anwendung relevanter AONs in transgenen DCM-Mäusen (Start 37. Monat).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Zwischenbericht der Projektjahre 4 und 5.

AP 4.4. AS-Ereignisse in Modellsystemen von HN (Start 1. Monat) (UMG Greifswald).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UMG.

AP 4.5. Untersuchungen in HN-Nierengewebe zur Validierung von AS-Ereignissen im Blut (Start 13. Monat) (UMG Greifswald).

Die Darstellung der Befunde erfolgt im Abschlussbericht der UMG.

AP 4.6. Mechanistische Untersuchungen von AS-Ereignissen in Modellsystemen von HN (Start 25. Monat) (UMG Greifswald).

Die Bearbeitung dieses Arbeitspaketes erfolgt ab Monat 25 und wird in den Projektjahren 4 und 5 weitergeführt.

2. Verwendung der Zuwendung

a. wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Hauptposition der Zuwendung stellten die Personalausgaben dar. Im Zeitrahmen 01.10.2019 bis 31.07.2020 wurde eine Änderung des ursprünglichen Plans vorgenommen: anstatt eines Postdocs wurde ein Doktorand (0,75 VK) beschäftigt. Diese wurde vom Zuwendungsgeber bewilligt (das Schreiben vom 21.11.2019). Die Personalkosten haben sich in dieser Periode auf 37.738,88 € reduziert. Die dadurch nicht ausgegebenen Personalmittel wurden für HiWis eingesetzt, um die rechtzeitige Durchführung der Arbeiten zu ermöglichen. Vom 01.08.2020 bis 30.09.2022, wie geplant, wurde 1 wissenschaftlicher Mitarbeiter (1,0 VK) in der Arbeitsgruppe Wirkstoffbioinformatik beschäftigt (155.825,94 €). Zu Beginn des Projekts wurde ein Compute Server (25.829,75 €) gekauft.

Die finanziellen Mittel für Reisen konnten aufgrund der COVID-19 Pandemie nicht entsprechend der Planung ausgegeben werden. Von den ursprünglich beantragten 3.600 € wurden nur 784,42 € für Reisen verwendet. Aus demselben Grund konnten die sonstigen Vorhabenskosten (3.000 €) nicht eingesetzt werden.

b. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die Stelle wurde ohne Verzögerung besetzt. Es wurde eine Änderung im Zeitrahmen 01.10.2019 bis 31.07.2020 vorgenommen (ein Doktorand mit 0,75 VK statt eines Postdocs mit 1,0 VK wurde beschäftigt), die von dem Zuwendungsgeber bewilligt wurde. Die Restmittel wurden für HiWis eingesetzt, um die rechtzeitige Durchführung der Arbeiten sicherzustellen. Eine erfolgreiche wissenschaftliche Tätigkeit während des Projektzeitraumes wäre ohne die zur Verfügung gestellten Personalmittel nicht möglich gewesen. Um die rechnerintensive Verarbeitung der Daten gewährleisten zu können, wurde zu Beginn des Projekts auch ein Compute Server gekauft. So konnten die Arbeitspakete in Übereinstimmung mit der Vorhabenbeschreibung bearbeitet werden. Alle Arbeiten waren im Hinblick auf das Erreichen

der angestrebten Ziele angemessen und notwendig. Die Bearbeitung einzelner Arbeitspakete erfolgte ohne Verzögerungen.

3. Erzielte Ergebnisse

Im Abschnitt II 1. wurden die Ziele der einzelnen Arbeitspakete und deren Schwerpunkte den jeweiligen Ergebnissen gegenübergestellt. Zusammenfassend werden hier die wichtigsten Ergebnisse aufgeführt:

Entwicklung eines Werkzeugs zur funktionalen Charakterisierung der identifizierten Proteine. (M2.1)

Die computergestützten Werkzeuge DIGGER und d-StructMAN sind insofern einzigartig, als sie AS-Ereignisse in einer unvergleichlichen durchsatzstarken Weise analysieren können. DIGGER untersucht AS-Ereignisse auf der Ebene von Proteindomänen, die als Folge eines AS-Ereignisses übersprungen oder beibehalten werden können. Diese Ereignisse werden in den Kontext von PPI-Netzwerken gestellt und identifizieren Interaktionen, die gestört werden können. d-StructMAN ist ein effizientes Hochdurchsatz-Tool, das strukturelle Annotationen in einer hochgradig parallelisierten Weise liefern kann. Mit d-StructMAN konnten wir zum Beispiel die Punktmutationen an allen Positionen im menschlichen Proteom in weniger als drei Tagen auf einem mittelgroßen Computer-Server annotieren. Darüber hinaus wurde in d-StructMAN ein umfassendes Bewertungsschema entwickelt, mit dem alle Arten von genetischen Varianten (Punktmutationen sowie Insertionen und Deletionen) im Hinblick auf ihre potenziellen Auswirkungen auf die Proteinfunktion im Kontext von PPI-Netzwerken und -Pathways bewertet werden können.

Strukturelle Annotation von AS-Ereignissen in differentiell exprimierten Transkripten. (M2.2)

Eine effiziente Pipeline für die Modellierung von Protein-3D-Strukturen und Proteinkomplexen ist entscheidend für die Interpretation der funktionellen Konsequenzen von AS-Ereignissen und für die Entwicklung verwertbarer Hypothesen, die experimentell getestet werden können. In der ersten Förderperiode von Sys_CARE haben wir eine solche Pipeline geschaffen, die derzeit allen Konsortiumspartnern mit Unterstützung von SP2 zur Verfügung steht.

Datenbank für strukturell signifikanten und differenziell exprimierten AS Ereignisse.

Mit Hilfe der strukturellen Annotationstools und der Modellierungspipeline haben wir die unterschiedlich exprimierten AS-Ereignisse in den transgenen Mausmodellen und den gestreckten Podozytenmodellen charakterisiert. In Zusammenarbeit mit Partnern aus SP1 und SP3 haben wir eine Liste signifikanter AS-Ereignisse in DCM- und HN-Mausmodellen zusammengestellt und ein Priorisierungsschema erstellt, um ihre potenziellen Auswirkungen auf die Proteinstabilität und Protein-Protein-Interaktionen zu bewerten.

Die Arbeiten in WP2.2 und WP2.3 sind noch nicht final abgeschlossen und werden im Verlängerungsantrag in den Jahren 4 und 5 weitergeführt.

4. Voraussichtliche Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft - im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die entwickelten Tools und die erzeugten Daten werden sowohl in der wissenschaftlichen Gemeinschaft als auch in Kliniken von Nutzen sein. In der wissenschaftlichen Gemeinschaft wurden die implementierten Werkzeuge (z. B. DIGGER) bereits aktiv zur Analyse von RNA-Seq-Daten verschiedener Krankheiten eingesetzt: Brustkrebs ([Zhang et al. 2022, doi: 10.1155/2022/7623654](#)), Dickdarmkrebs ([Liu et al. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.866289](#)), Leberzellkarzinom ([Lin et al. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.831268](#)) und DCM ([Rodriguez-Polo and Behr 2022, doi: 10.3390/genes13061093](#)). Die Nutzung im klinischen Umfeld wird in Zusammenarbeit mit SP1 und SP4 weiter erforscht werden. Wir werden unser neues strukturelles Priorisierungsschema in Zusammenarbeit mit den Priorisierungsmethoden von SP3 anwenden, um die vielversprechendsten Kandidaten für die experimentelle Validierung zu ermitteln.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

SP2 stützt sich in hohem Maße auf Methoden zur Modellierung der 3D-Struktur von Proteinen. Eine wichtige Entwicklung in diesem Bereich war die auf Deep Learning basierende Methode AlphaFold (Jumper et al., 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03819-2). Diese Methode stellte einen bahnbrechenden Durchbruch dar, indem sie die Vorhersage der 3D-Struktur einzelner Protomere mit nahezu atomarer Auflösung ermöglichte.

Wir haben die von AlphaFold erstellten Modelle in d-StructMAN zur Identifizierung von AS-Ereignissen übernommen, die die Proteinstabilität beeinflussen. Allerdings kann AlphaFold immer noch keine zuverlässigen Vorhersagen über Protein-Protein-Komplexe oder Komplexe mit anderen Molekülen machen (<https://predictioncenter.org/casp15/index.cgi>). Um die funktionellen Auswirkungen von AS-Ereignissen, die diese Wechselwirkungen beeinflussen, zu erkennen, mussten wir daher eine effiziente Modellierungspipeline entwickeln, die auch die traditionellen Modellierungstechniken wie der homologiebasierten Modellierung integriert.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen

Erfolgte:

1. Louadi Z, Yuan K, Gress A, Tsoy O, Kalinina OV, Baumbach J, Kacprowski T, List M (2020) DIGGER: Exploring the functional role of alternative splicing in protein interactions. *Nucl Acids Res*, 2020 49(D1): D309–D318.
2. Mironov A, Denisov S, Gress A, Kalinina OV, Pervouchine D (2021) An extended catalogue of tandem alternative splice sites in human tissue transcriptomes, *PLOS Comp Biol*, 17(4): e1008329.
3. Kacprowski T, Wenke NK, Ameling S, Wenzel K, Kalinina OV, List M (2021) Alternative splicing - a systems medicine perspective. *gesundhyte*, 13: 43-47.
4. Gress A, Srikakulam SK, Keller S, Ramensky V, Kalinina OV (2022) d-StructMAN: Containerized structural annotation on the scale from genetic variants to whole proteomes. *GigaScience*, 11, giac086.

Geplante:

1. Gress, Kalinina et al. Protein Structure-guided Prediction of Variant Effects (StructGuy)
2. Joeres, Gress, Kalinina et al. Splitting Data against the Leakage of Information (DataSAIL)

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Sys_CARE - Systemmedizinische Untersuchung alternativer Spleißung bei Herz- und Nierenkrankheiten, Funktionelle Proteinmodellierung, Braunschweig	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Prof. Dr. Kalinina, Olga V.	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.09.2022
	6. Veröffentlichungsdatum 27.03.2023
	7. Form der Publikation Document Control Sheet
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH - Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Campus E8.1 66123 Saarbrücken	9. Ber.-Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01ZX1908C
	11. Seitenzahl 7
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 5
	14. Tabellen 0
	15. Abbildungen 0
16. DOI (Digital Object Identifier)	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bonn, 31.03.2023	
18. Kurzfassung Das Verbundprojekt Sys_CARE untersucht die Bedeutung von alternativen Spleißereignissen (AS) bei der Entstehung der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und der hypertensiven Nephrosklerose (HN). Ziel ist es, die Rolle von AS bei den heterogenen Krankheiten DCM und HN mit einem systemmedizinischen Ansatz zu verstehen. Zu diesem Zweck haben wir in TP 2 computergestützte Werkzeuge entwickelt, die es ermöglichen, unterschiedlich exprimierte AS-Ereignisse (zwischen gesunden und kranken Phänotypen oder zwischen verschiedenen Krankheitsphänotypen) auf Proteinsequenzen und dreidimensionale (3D) Strukturen abzubilden. Wir haben die funktionellen und strukturellen Auswirkungen der AS-Ereignisse auf Proteine und Proteininteraktionen charakterisiert. Somit stellt dieses Teilprojekt einen entscheidenden Schritt in der Pipeline dar, die von den Omics-Rohdaten zur umfassenden funktionellen Charakterisierung der krankheitsverursachenden Mechanismen hinter aberranten AS führt. TP 2 interagiert intensiv mit TP 1 und TP 3, um einerseits die Omics- und Systembiologiedaten zu bewerten und sie in einen funktionalen Kontext von Proteinkomplexen zu stellen, und andererseits mit TP 4, um Kandidaten und mechanistische Hypothesen für experimentelle Tests zu liefern.	
19. Schlagwörter Alternatives Spleißen, Dilatative Kardiomyopathie, Hypertensive Nephrosklerose	
20. Verlag keine Angabe	21. Preis keine Angabe

Nicht änderbare Endfassung mit der Kennung 1959410-5

Document control sheet

1. ISBN or ISSN	2. type of document (e.g. report, publication) Veröffentlichung (Publikation)	
3. title Sys_CARE - Systems medicine investigation of alternative splicing in Cardiac and Renal Diseases, functional protein modelling, Braunschweig		
4. author(s) (family name, first name(s)) Prof. Dr. Kalinina, Olga V.	5. end of project 30.09.2022	
	6. publication date 27.03.2023	
	7. form of publication Document Control Sheet	
8. performing organization(s) name, address Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH - Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Campus E8.1 66123 Saarbrücken	9. originators report no.	
	10. reference no. 01ZX1908C	
	11. no. of pages 7	
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 5	
	14. no. of tables 0	
	15. no. of figures 0	
16. DOI (Digital Object Identifier)		
17. presented at (title, place, date) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bonn, 31.03.2023		
18. abstract The joint project Sys_CARE investigates the significance of alternative splicing (AS) events in the development of dilated cardiomyopathy (DCM) and hypertensive nephrosclerosis (HN). The aim is to understand the role of AS in the heterogeneous diseases DCM and HN on a systems medicine approach. For this purpose, in SP 2 we developed computational tools that allow mapping of differentially expressed AS events (between healthy and disease phenotypes or between different disease phenotypes) to protein sequences and three-dimensional (3D) structures. We have provided characterization of the functional and structural impact of the AS events on proteins and protein interactions. Thus, this subproject constitutes a crucial step in the pipeline leading from the raw Omics data to comprehensive functional characterization of disease-causing mechanisms behind aberrant AS. SP 2 interacts extensively with SP 1 and SP 3, on one side, to assess the Omics and systems biology data and put the into a functional context of protein complexes, and with SP 4, in the other side, to provide candidates and mechanistic hypotheses for experimental testing.		
19. keywords Alternative Splicing, Dilated cardiomyopathy, Hypertensive nephrosclerosis		
20. publisher none	21. price none	

Nicht änderbare Endfassung mit der Kennung 1959400-5