

Modellvergleich von Coarse-Grained LLPS-Simulationen

Quest | Lars Fröhlich | JGU Mainz | 09.02.2026

Hintergrund & Motivation

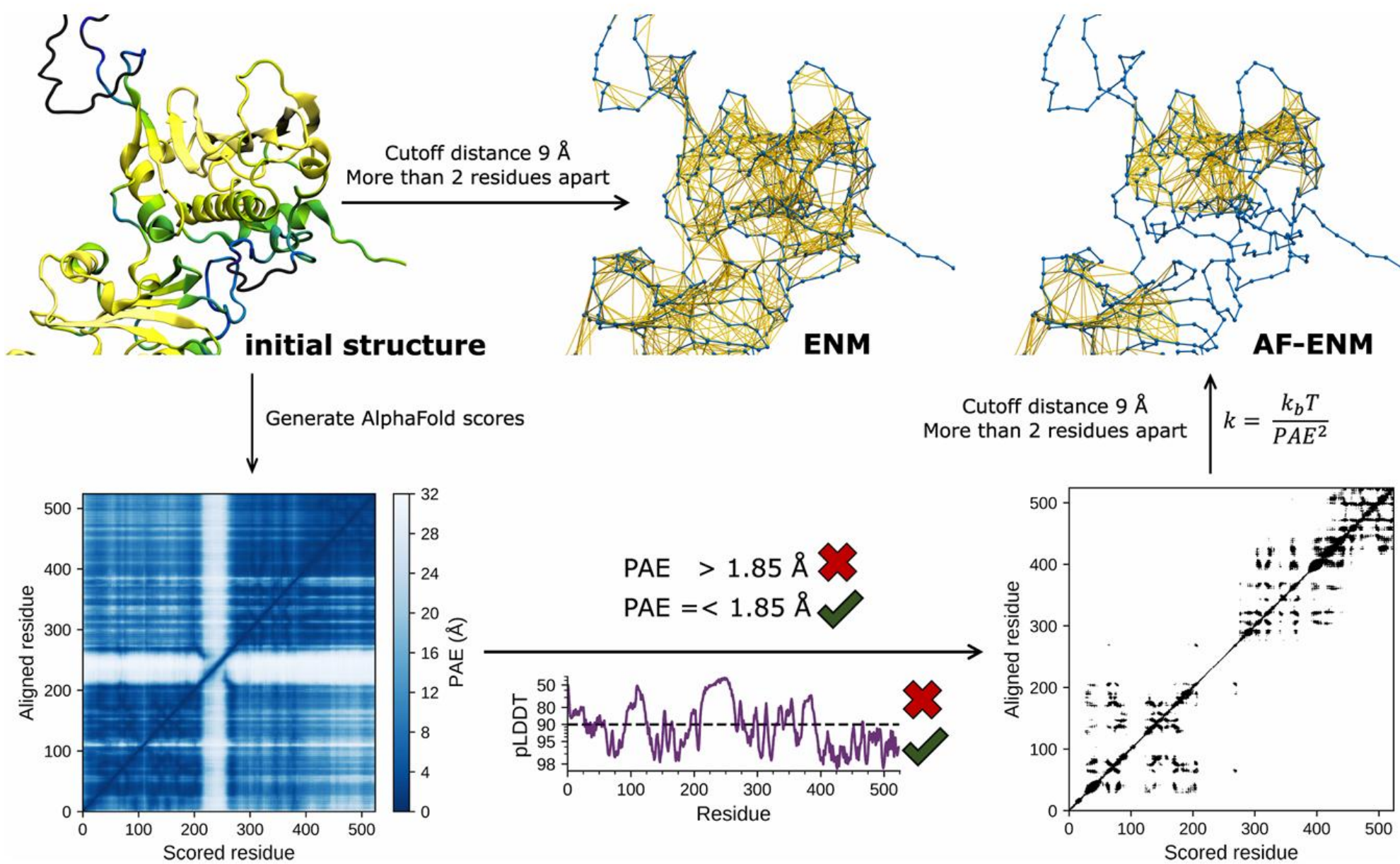
SFB 1551 Projekt R06: Untersuchung von RS-Proteinen

- RS-Proteine beeinflussen Protein-Replikation im Zellkern
- Vermutung: RS-Phasenseparation im Zellkern
- Pflanzenwachstum ist lichtabhängig

Proteintypen:

IDPs
(intrinsisch ungeordnet)

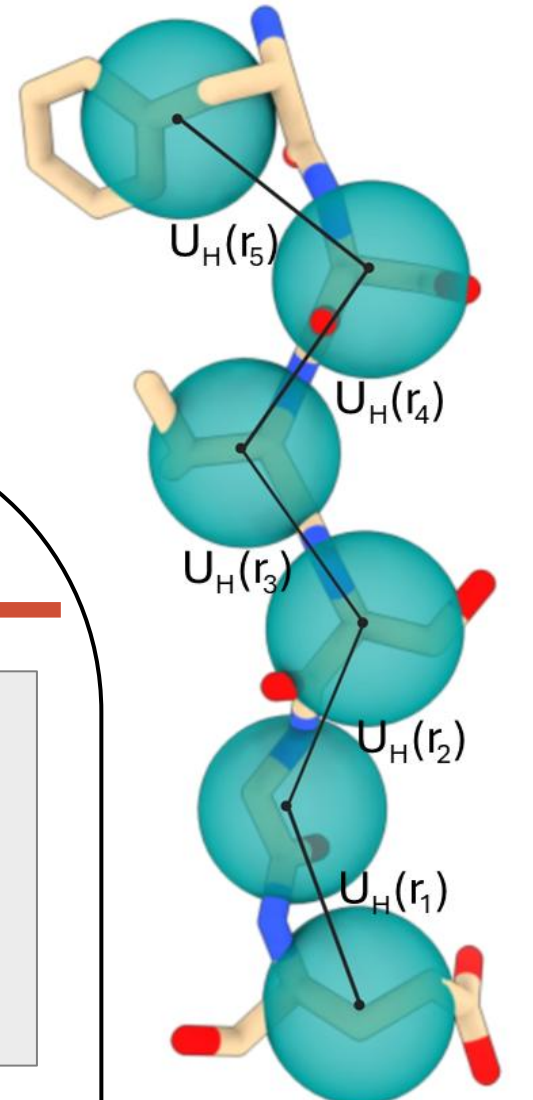
MDPs
(multi-domain)



Visualisierung des verwendeten Elastic Network Modells nach Jussupow et al.^[4]

Ziel des Quest Projekts

- Ziel: Simulation vieler RS-Proteine, um Phasenseparation zu untersuchen
- Benötigt ein für MDPs präzises Polymersimulationsmodell
- Vergleich zweier Coarse-Grained Modelle



Beispiel einer Coarse-Grained Repräsentation^[3]

Coarse-Grained Modelle

Calvados2^[1]

- Optimiert auf IDPs
- Unpräzise bei MDPs

Calvados3^[2]

- Elastic Network Modell
- Voraussichtlich präziser bei MDPs

Untersuchte Proteine:
RS31, RS31a, RS40, RS41

Elastic Network Modell (ENM)

AlphaFold-Integration:

- pLDDT-Wert: Genauigkeit der C α Position (>90)
- PAE-Wert: Vibration (<1.85 Å)

Domänenendefinition:

- Elastic Network Modell wirkt innerhalb der Domäne
- Domänen händisch gesetzt
- Harmonisches Potenzial bindet Aminosäuren

Ergebnisse: Strukturanalyse der RS-Proteine

Validierung der Implementierung

- Vergleich anhand von Proteinen mit experimentell bestimmten Streumassenradien

Calvados2

- Geringe Abweichungen

Calvados3

- Zumeist Abweichungen <5%

Strukturanalyse

Streumassenradius:

- Calvados2: Im Vergleich (18-28)% höher
- Calvados3: Kompaktere Form

Asphericity:

Beide: Peak bei 0.7
(Kugelsymmetrie)

Acylicity:

Beide: Peak bei 0.08
(Zylindersymmetrie)

Kontaktmatrix Analyse

Calvados2

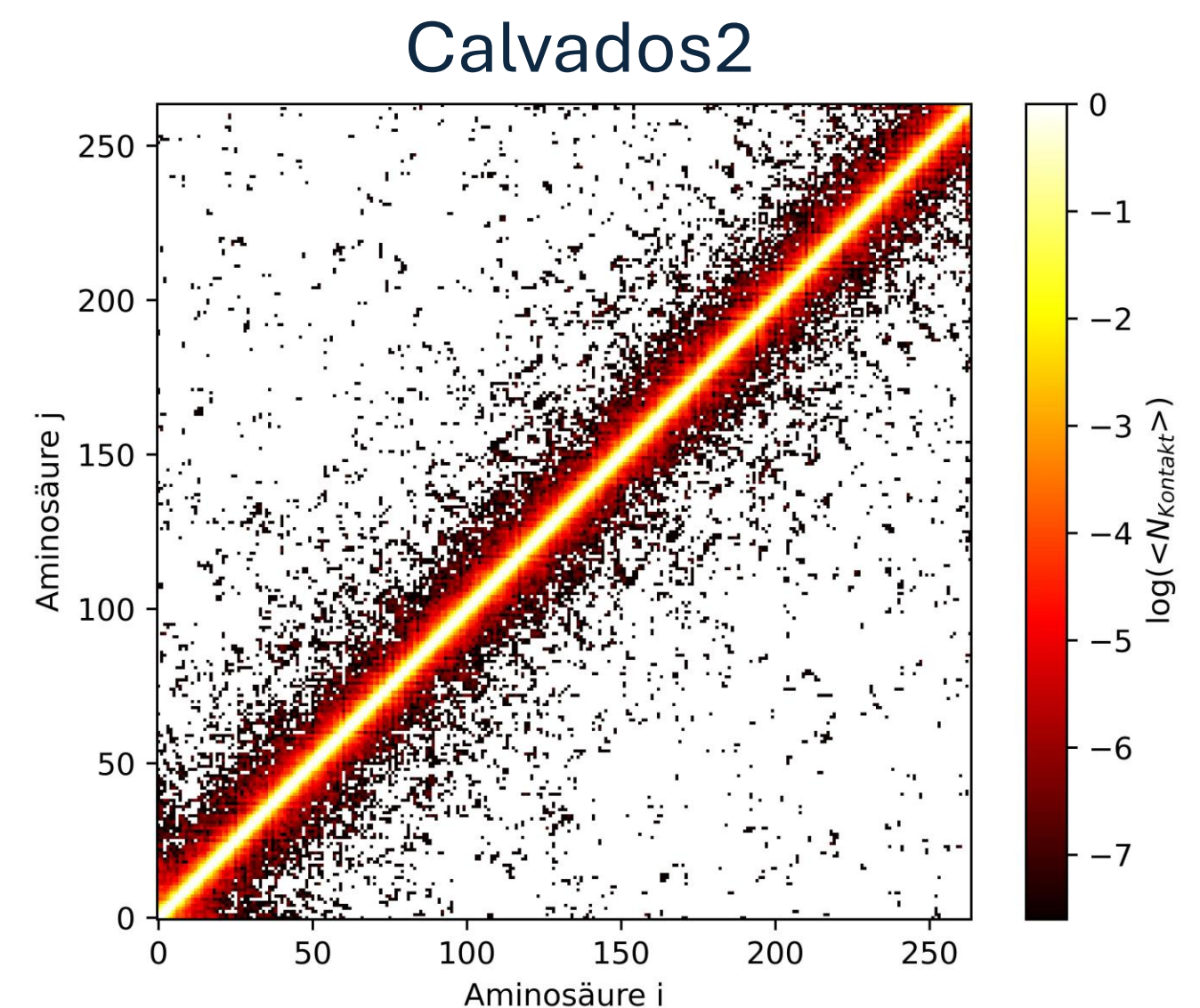
- Nur Kontakte entlang des Backbones
- Keine Erkennbare Struktur
- Domänen haben sich entfaltet

Calvados3

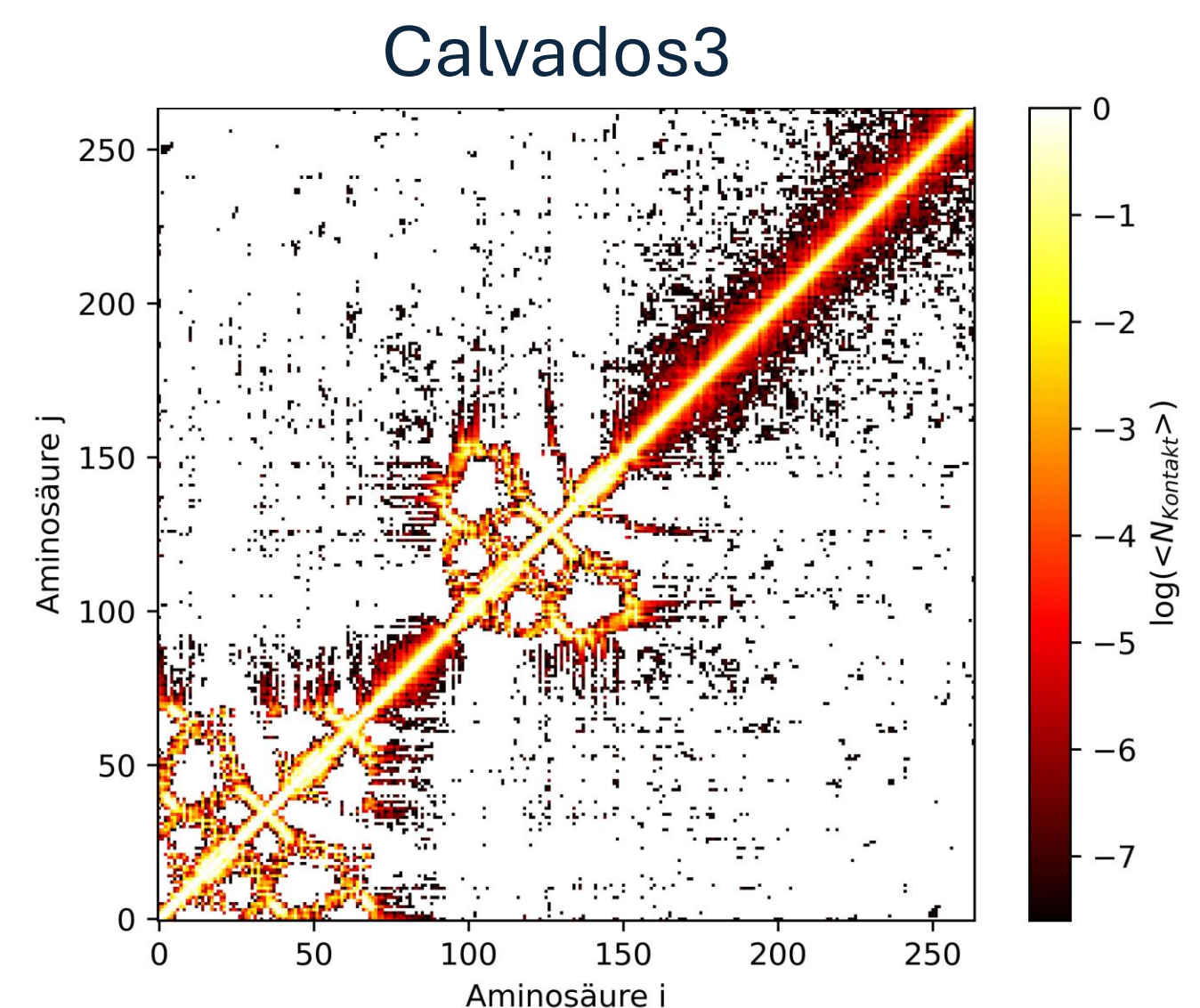
- Zwei gefaltete Domänen erkennbar
- Anti- / Parallele β -Schichten erkennbar
- Hinweise auf α -Helices
- Struktur bleibt erhalten

Erkenntnis:

Die Einführung des Elastic Network Modells in Calvados3 unterstützt die Strukturerhaltung der Domänen und ermöglicht präzisere Simulationen von MDPs



Kontaktmatrix des RS31



Kontaktmatrix des RS31

Schlussfolgerung & Ausblick

- Die Implementierung von Calvados3 hat geholfen MDPs präziser zu simulieren
- Das Phasenverhalten der RS-Proteine ist untersuchbar

[1] V. Uversky, "Intrinsically disordered proteins in overcrowded milieu: Membrane-less organelles, phase separation, and intrinsic disorder". In: ScienceDirect (2017). doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2016.10.015.

[2] Kresten Lindorff-Larsen Giulio Tesi. "Improved predictions of phase behaviour of intrinsically disordered proteins by tuning the interaction range". In: Open Research Europe 24 (2023), S. 1–24. doi: https://doi.org/10.12688/openreseurope.14967.2.

[3] Giulio Tesi und Kresten Lindorff-Larsen Fan Cao Sören von Bülow. "A coarse-grained model for disordered and multi-domain proteins". In: bioRxiv 37 (2024), S. 1–37. doi: https://doi.org/10.1101/2024.02.03.578735.

[4] A. Jussupow und V. Kaila. "Effective Molecular Dynamics from Neural Network-Based Structure Prediction Models". In: Journal of Chemical Theory and Computation (2023), S. 1965–1975. doi: https://doi.org/10.1021/acs.jctc.2c01027

