

**Press release****Universität des Saarlandes****Thorsten Mohr**

04/23/2021

<http://idw-online.de/en/news767371>Research results, Scientific Publications  
Biology, Mathematics, Medicine, Physics / astronomy  
regional**UNIVERSITÄT  
DES  
SAARLANDES****Biophysiker der Saar-Uni entschlüsseln Aktivierung von Wachstums-Molekül, das bei Fehlregulation Krebs auslösen kann**

**Wenn Zellen unkontrolliert wachsen und sich teilen, können Tumore entstehen. Dabei spielt ein Signalmolekül namens SHP2 eine wichtige Rolle: Wird es aktiviert, regt es das Zellwachstum an. Wie genau SHP2 aktiviert wird, konnte bislang allerdings nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Dabei ist das Verständnis der Aktivierung von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Krebs. Den Saarbrücker Biophysikern Massimiliano Anselmi und Jochen Hub ist es nun gelungen, das über 20 Jahre alte Rätsel zu knacken. Ihre Erkenntnisse haben sie heute im Fachjournal PNAS veröffentlicht.**

Es gibt vielerlei Arten von Krebs, aber eines haben alle gemeinsam: Durch fehlerhafte Abläufe im Körper kommt es zu unkontrolliertem Zellwachstum und Zellteilungen. Ein Tumor wächst. Eine zentrale Rolle spielt dabei ein Enzym namens SHP2. Das Signalmolekül regt im aktivierten Zustand das Zellwachstum an. Läuft alles im normalen Rahmen ab, halten sich Zellwachstum und Zelltod die Waage, und es entstehen keine Tumore. Ist SHP2 allerdings zu aktiv, entstehen mehr Zellen als absterben, und so können sich gefährliche Tumore bilden. Insbesondere bei einigen Leukämien spielt eine zu hohe SHP2-Aktivität, ausgelöst durch Mutationen, eine zentrale Rolle.

„Daher wäre es von immenser Bedeutung, das Protein wirksam zu hemmen. Aber wenn man etwas hemmen will, muss man erst einmal verstehen, wie es überhaupt aktiviert wird“, erläutert Jochen Hub den zentralen Punkt des wissenschaftlichen Rätsels. Der Professor für Theoretische Physik ist Spezialist auf dem Gebiet der Molekulardynamik-Simulation; seine Arbeitsgruppe entwickelt Computermodelle von biologischen Prozessen. Gemeinsam mit seinem Mitarbeiter Dr. Massimiliano Anselmi, dem Erstautor der Studie, hat er nun den Aktivierungsmechanismus von SHP2 simuliert.

Dabei konnten die beiden Forscher eine überraschende Feststellung machen: „In den vergangenen 20 Jahren war es unter Fachleuten Konsens, dass SHP2 aktiviert wird, indem sich eine zunächst geschlossene molekulare Bindungstasche durch das Andocken eines Peptids öffnet.“ Dies kann man vergleichen mit dem Öffnen einer Tür (Bindungstasche) durch einen Schlüssel (Peptid). Zweifelsfrei beobachten oder experimentell nachweisen konnte diese Vermutung allerdings bisher niemand.

„Wir haben nun festgestellt, dass das gar nicht stimmt“, erklärt Jochen Hub. „Denn die Bindungstasche ist gar nicht geschlossen, und sie kann durch das Eindringen des Peptids somit auch nicht geöffnet werden.“ Vielmehr öffnen sich in der ausgeklügelten Simulation der Saarbrücker Forscher andere Strukturen des SHP2-Moleküls, so genannte Beta-Faltblätter. Diese flexiblen Faltblätter übernehmen die Rolle, die Forscher in den vergangenen 20 Jahren der Bindungstasche zugedacht haben: Wenn die Beta-Faltblätter sich durch das Einstecken des „Schlüssels“, also des Peptids, öffnen, verändert sich die Struktur des SHP2-Moleküls, und es wird dadurch aktiviert.

„Diese Erkenntnis ist von großer Bedeutung. Denn durch das Wissen, dass die Bindungstasche nun nicht der entscheidende Ort für die Aktivierung von SHP2 ist, können möglicherweise sehr zielgenaue Wirkstoffe entwickelt

werden, um über diesen Weg die Aktivierung von SHP2 zu unterbinden“, erläutert Jochen Hub die Folgen der Entschlüsselung des Aktivierungsmechanismus. Damit haben Hub und insbesondere Massimiliano Anselmi das Tor für neuartige Therapieansätze gegen manche Krebsarten weiter aufgestoßen. In weiteren Studien möchten die Saarbrücker Simulationsexperten ihre Erkenntnisse nun experimentell untermauern.

contact for scientific information:

Prof. Dr. Jochen Hub

Tel.: (0681) 3022740

E-Mail: jochen.hub@uni-saarland.de

Original publication:

„The loops of the N-SH2 binding cleft do not serve as allosteric switch in SHP2 activation“; PNAS;  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2025107118>



Prof. Dr. Jochen Hub  
Thorsten Mohr  
Universität des Saarlandes/Thorsten Mohr



Dr. Massimiliano Anselmi  
Thorsten Mohr  
Universität des Saarlandes/Thorsten Mohr