

---

## 1 Zusammenfassung

Shank-Proteine, in der Literatur auch als ProSAP-Proteine beschrieben, sind große, zytoplasmatische „Scaffold“-Adaptoren. Sie integrieren Neurotransmitter-Rezeptoren an den so genannten „post synaptic densities“ in das kortikale Zytoskelett, womit sie möglicherweise die Grundlage für funktionelle hochmolekulare Proteinkomplexe bilden. Die hier vorgelegte Arbeit zeigt nun, dass Shank-Proteine eine Funktion in der Signaltransduktion unterhalb von Rezeptor-Tyrosinkinasen besitzen: Die PDZ-Proteine der Shank-Familie repräsentieren neue Interaktionspartner der Rezeptor-Tyrosinkinase Ret, wobei Shank2 und Shank3 über ihre PDZ-Domäne spezifisch an den C-Terminus der Ret-Isoform Ret9, nicht aber an die Ret51-Isoform binden. Diese Interaktion konnte sowohl in neuronalen Zellen, als auch in nicht-neuronalem Gewebe bestätigt werden. Weiterhin zeigt diese Arbeit, dass Ret9, nicht aber Ret51, epitheliale Zellen in einem dreidimensionalen Zellkultursystem in Abhängigkeit von Shank3 zur Ausbildung verzweigter, tubulärer Strukturen anregen kann, was zuvor gewonnene Ergebnisse, nach denen Ret9, nicht aber Ret51, für die Entwicklung der tubulären Strukturen in der Niere essentiell ist, untermauert. Shank-Proteine ermöglichen die anhaltende Aktivierung des Erk-MAPK- und des PI3K-Signalweges, die beide essentiell für die Ausbildung von epithelialen Tubuli sind. Diese Funktion wird durch die Interaktion von Shank3 mit dem Adaptorprotein Grb2 vermittelt. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass das Scaffold-Adaptor-Protein Shank3 die zelluläre Signalweiterleitung von Ret9 außerhalb des neuronalen Systems aktiv und spezifisch beeinflussen kann. Aus der spezifischen Modulation des Ret9-Signals durch Shank3 resultiert ein molekularer Mechanismus, der die funktionelle Divergenz zwischen den beiden Ret-Isoformen Ret9 und Ret51 in der Nierenentwicklung erklären kann.