

---

## 7 Anhang

### **Abstract**

Shank proteins, initially also described as ProSAP proteins, are scaffolding adaptors that have previously been shown to integrate neurotransmitter receptors into the cortical cytoskeleton at post-synaptic densities. This study shows that Shank proteins are also crucial in receptor tyrosine kinase signaling. The PDZ-domain containing Shank proteins were found to represent novel interaction partners of the receptor tyrosine kinase Ret, which bind specifically to a PDZ-binding motif present in the Ret9 but not in the Ret51 isoform. This interaction could be verified in neural cells as well as in non-neuronal tissues. Furthermore, I show that Ret9 but not Ret51 induces epithelial cells to form branched tubular structures in three-dimensional cultures in a Shank3 dependent manner. Ret9 but not Ret51 has previously been shown to be required for kidney development. Shank proteins mediate sustained Erk/MAPK and PI3K signaling, which is crucial for tubule formation, through recruitment of the adaptor protein Grb2. These results demonstrate that the Shank adaptor proteins can mediate cellular signaling, and provide a molecular mechanism for the biological divergence between the Ret9 and Ret51 isoform.

## Lebenslauf

Gunnar Schütz

Geboren am 12. Juli 1973 in Berlin-Schöneberg

- |                     |  |
|---------------------|--|
| seit September 1999 | Dissertation am Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Walter Birchmeier.  |
| Juli 1999           | Abschluß des Biochemie Studiums an der Freien Universität Berlin als Diplom-Biochemiker  |
| 1998/1999           | Diplomarbeit am Institut für Virologie der Universität Zürich unter Anleitung von Prof. Dr. Karin Mölling: „Interaktion der Serin/Threonin-Proteinkinase Bcr und dem Ras bindenden Protein AF-6“ |
| November 1998       | Diplomhauptprüfung des Studiengangs Biochemie in den Fächern Biochemie, Genetik und organische Chemie an der Freien Universität Berlin   |
| Juli 1997           | Vordiplom des Studiengangs Biochemie an der Freien Universität Berlin  |
| 1993 bis 1995       | Zivildienst, Stadt Eschborn  |
| 1993                | Abitur an der Albert-Einstein-Schule in Schwalbach/Ts  |

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel erarbeitet und verfasst habe. Diese Arbeit wurde keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Berlin, den 26. August 2004

Gunnar Schütz

## Danksagung

Zuerst möchte ich Prof. Walter Birchmeier danken für seine Betreuung, Unterstützung und Finanzierung dieser Arbeit, sowie für Kritik, Lob und Anregungen, sein Interesse am Fortschritt meiner Arbeit und vor allem für die Hilfe beim „zusammenpuzzeln“ der vielen Daten. Nicht vergessen werde ich die zahlreichen Anekdoten aus der großen, weiten Welt der „Science“.

Prof. Ferdinand Hucho danke ich für die freundliche Übernahme der Begutachtung und der Vertretung meiner Arbeit vor dem Fachbereich Biologie/Chemie/Pharmazie der FU Berlin.

Ich danke Dr. Jan Grimm für die Bereitstellung des Shank3-PDZ Klons aus den initialen Hefe-2-Hybrid Screens. Ferner danke ich Dr. Frank Pfrieder und Dr. Karl Nägler für Präparation und Kultur der primären Retina Ganglion Zellen und die Hilfe bei der mikroskopischen Auswertung. Dr. Frank Costantini, Prof. Eckhard Gundelfinger und Prof. Tobias Böckers danke ich für den Austausch von Daten und die Bereitstellung der Shank3-cDNA und anti-Shank3-Antiseren.

Ein besonderes Dankeschön gilt Yasu Fujita für die kontinuierliche Motivation und seine Begeisterungsfähigkeit für „science“ sowie vor allem Marta Rosário, die mich besonders in der späten Phase meiner Doktorarbeit mit vielen, vielen fruchtbaren Diskussionen und Anregungen sehr Unterstützt hat. Ute Schaeper und Hans-Jörg Schaeffer danke ich für die konstruktiven Tipps bei der Abfassung dieser Arbeit, Markus Morkel, Dietmar Zechner, Natalia Sochnikova, Heinz Möller und viele mehr im Birchmeier Labor für zahlreiche wissenschaftliche und philosophische Diskussionen. Natürlich nicht zu vergessen der Dank an die „guten Seelen“ des Labors: Frauke, Renate, Ingrid, Regina, Susanne und Irmchen für so viele LB-Platten, Medium, Puffer und manchen guten Rat.

Außerdem geht ein riesengroßes Danke an Petra, die fünf Jahre Doktorarbeit mit mir durchgestanden hat ;-)) !

Und schließlich bleibt ein herzliches Dankeschön an alle aktuellen und früheren Mitglieder der Gruppe Birchmeier!