

Zusammenfassung

MARK, eine mit Par-1 aus *Drosophila* und *C.elegans* eng verwandte Kinasefamilie, ist in die Entwicklung und Erhaltung zellulärer Polarität involviert. Die Kinasen dieser Familie phosphorylieren Mikrotubuli-assoziierte Proteine (Tau, MAP2 und MAP4) an Stellen, die zur Ablösung der MAPs von den Mikrotubuli und deren Destabilisierung führen, daher der Name MAP/Mikrotubuli-Affinitäts-regulierende Kinase (MARK). Die Hyperphosphorylierung dieser Stellen in den Mikrotubulibindungsdomänen ist charakteristisch für Tau-Protein, das aus neurofibrillären Bündeln ("neurofibrillary tangles, NFTs) - einem Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit - isoliert wird.

In dieser Arbeit wurde der Mechanismus, durch den MARK mittels Phosphorylierung aktiviert wird, studiert und eine aktivierende Kinase identifiziert. Diese MARK-Kinase (MARKK) ist ein Mitglied der Ste20-Kinasefamilie, von denen viele eine wichtige Funktion in den MAP-Kinase-Signaltransduktionswegen übernehmen.

MARKK phosphoryliert und aktiviert MARKs über eine einzelne Stelle in der Aktivierungsschleife, dem Threonin₂₀₈ (Nummerierung nach MARK2). Autophosphorylierung von MARK und eine weitere durch MARKK phosphorylierte Stelle tragen nichts zu Aktivitätsregulation bei.

Ein Teil der aus Gehirn gereinigten MARK ist an Threonin₂₀₈ und Serin₂₁₂ äquivalenten Aminosäuren doppelt phosphoryliert, ähnlich den MAP-Kinasen, die durch doppelte Phosphorylierung in der Aktivierungsschleife eingeschaltet werden. Studien mit Glutamaten als Platzhalter für Phosphothreonin und -serin sprechen bei MARK für eine desaktivierende Eigenschaft des Phosphoserins₂₁₂.

Summary

MARK, a kinase family related to Par-1 involved in establishing cell polarity in *D. melanogaster* and *C. elegans*, phosphorylates microtubule-associated proteins (tau, MAP2, MAP4) at sites that cause their detachment from microtubules and microtubule disassembly. These kinases are therefore termed MAP/microtubule affinity regulating kinases (MARKs). The sites phosphorylated by MARKs lie within the repeat domains of MAPs and are prominent in tau protein from the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease.

This study addresses the mechanism through which MARK becomes activated by phosphorylation. The upstream kinase responsible for the activation of MARK was identified. This kinase - termed MARKK - is a member of the Ste20 family of kinases, many of which are involved in signalling through the MAP kinase pathway.

MARKK phosphorylates and activates MARKs at a single site within the activation loop (threonine₂₀₈ in MARK2). MARK also shows autophosphorylation activity, but this is not involved in the regulation of kinase activity. The same holds for additional residues phosphorylated by MARKK.

A fraction of MARK in brain tissue is found in a doubly phosphorylated form (at threonine₂₀₈ and serine₂₁₂), reminiscent of the dual activation of MAP kinase; however, the phosphorylation of the second site (serine₂₁₂) appears to be inhibitory.