

Ein Blick in die molekularen Vorgänge beim Lernen

A first glimpse at the molecular processes underlying learning

Macchi, Paolo; Götze, Bernhard; Tübing, Fabian; Mallardo, Massimo; Köhrmann, Martin; Kiebler, Michael

Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen

Korrespondierender Autor/in

E-Mail: michael.kiebler@meduniwien.ac.at

Zusammenfassung

Lernen und Gedächtnis sind elementare Eigenschaften höher entwickelter Organismen. Unter Lernen versteht man die Fähigkeit, sich Kenntnisse anzueignen. Gedächtnis bezeichnet die Fähigkeit, die erlernten Inhalte zu speichern und in neuen Kontexten wieder abzurufen. In den letzten 50 Jahren stellte sich heraus, dass sich verschiedene Arten von Gedächtnis bestimmten Regionen des Gehirns zuordnen lassen. Eine Region, die als Hippocampus bezeichnet wird, spielt hierbei eine besondere Rolle: Sie beherbergt Zellen, die für das so genannte explizite Gedächtnis verantwortlich sind. Unter dieser Form des Gedächtnis versteht man das bewusste Wissen über die Welt - im Gegensatz zu Gedächtnisformen, die uns bei unbewussten Handlungen leiten. Ziel unserer Forschung ist es, die zellulären und molekularen Grundlagen zu verstehen, die Lernen und Gedächtnis ermöglichen.

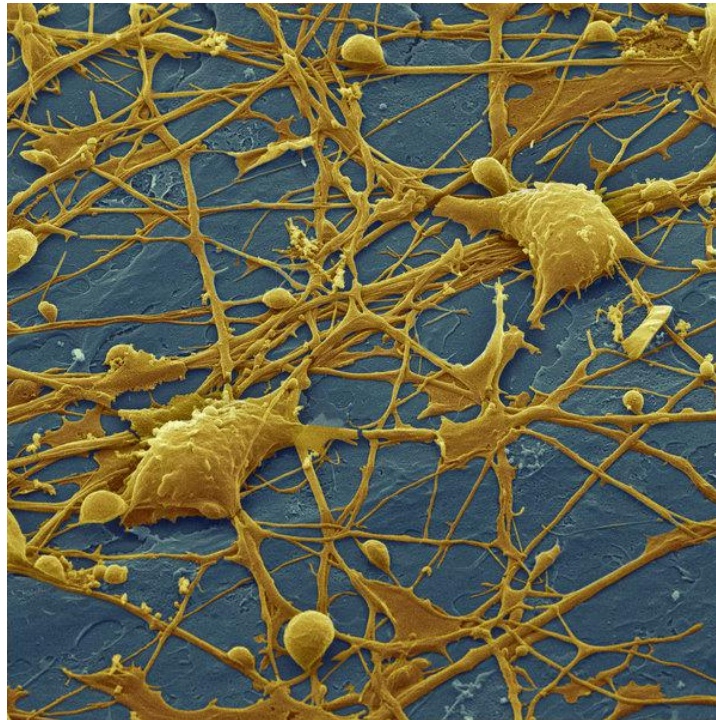
Summary

Learning and memory are fundamental properties of higher organisms. While learning is the ability to acquire knowledge, memory refers to the ability to store acquired information and recall it in a novel context. In the last 50 years, it became clear that different forms of memories can be attributed to distinct regions within the brain. A region called hippocampus plays a crucial role in this process: it contains cells which are responsible for explicit forms of memories. Explicit memory represents conscious knowledge about the world, objects and people. Implicit memory, in contrast, represents unconscious procedures. Primarily we are interested in understanding the molecular mechanisms underlying learning and memory.

Einleitung und Fragestellung

Die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen (**Abb. 1**) spielen bei der Bildung von Gedächtnisinhalten eine zentrale Rolle. Erlerntes wird dabei auf unterschiedliche Arten gespeichert: Zum einen bilden sich beim Lernen neue Kontaktstellen, so genannte Synapsen. Zum anderen werden bereits bestehende Synapsen für Signale leichter durchgängig. Erlerntes wird initial im Kurzzeitgedächtnis gespeichert, indem Moleküle an existierenden Synapsen kurzfristig modifiziert werden, z.B. durch eine Phosphorylierung von Proteinen. Eine langfristige Speicherung erfolgt hingegen immer durch eine Neubildung von Synapsen oder eine lang anhaltende Verstärkung der Signalübertragung. Diese Verstärkung beruht unter anderem auf der Synthese neuer

Proteine in der „lernenden“ Nervenzelle. Normalerweise findet die Synthese von Proteinen im Zellkörper statt. In differenzierten Nervenzellen gibt es jedoch noch einen anderen Mechanismus: Anstatt fertige Proteine aus dem Zellkörper an die mitunter weit entfernten Synapsen in den Ausläufern der Nervenzellen, den Dendriten, zu transportieren, werden einige Proteine bei Bedarf direkt an der aktivierten Synapse hergestellt. Dieser Mechanismus bedingt aber, dass die Boten-RNAs (mRNAs), die für diese Proteine kodieren, in die Dendriten transportiert werden müssen. Diesen mRNA-Transport wie auch die lokale Proteinsynthese und deren Rolle bei der synaptischen Plastizität genauer zu untersuchen, ist unser Hauptinteresse [1]. Hierbei verwenden wir sowohl molekulare, genetische als auch biochemische Methoden.



Elektronenmikroskopisches Bild (eingefärbt) isolierter Nervenzellen. Im Verband mit Milliarden von weiteren Nervenzellen schenken sie uns neben vielen anderen Fähigkeiten auch das Erinnerungsvermögen.
© Jürgen Berger

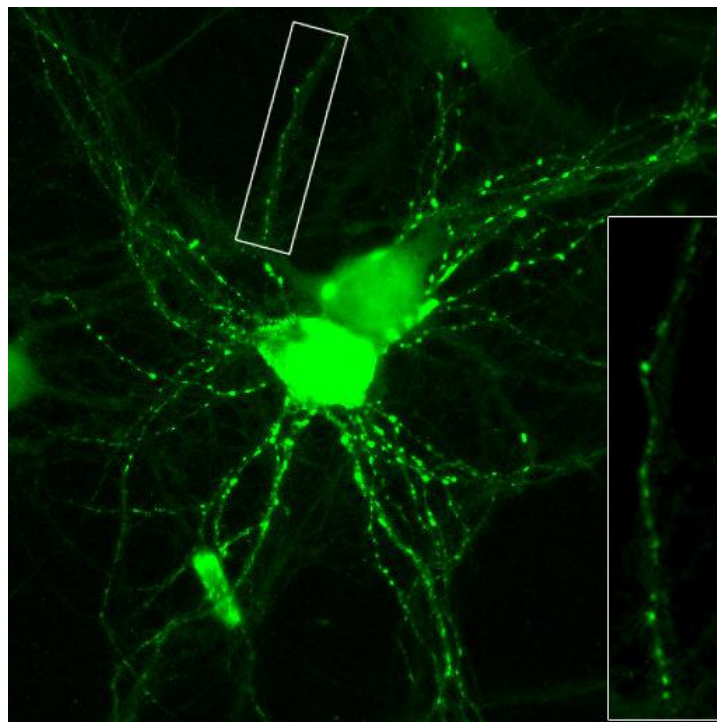
Die letzten Jahre haben erste Einblicke in den zugrunde liegenden Mechanismus ermöglicht. In der Vergangenheit gelang es uns zusammen mit anderen Arbeitsgruppen nachzuweisen, dass die mRNA in Zellen in Form von Ribonukleoprotein-Partikeln (RNPs) – einer Mischung aus mRNA mit assoziierten Proteinen – transportiert wird [2]. In verschiedenen experimentellen Systemen wurden Proteine der mRNA-Transportmaschinerie identifiziert. Ein Vergleich dieser Faktoren zeigte einen erstaunlich hohen Grad an Konservierung der RNA-bindenden Proteine (Staufen, hnRNPs sowie ZBPs) [3]. Im Gegensatz zu den Proteinen ergab eine Analyse der transportierten mRNAs bisher keine konservierten Sequenzmotive. Offenbar sind die Transportsignale der mRNA komplexer Natur – wahrscheinlich handelt es sich um konservierte Sekundär- bzw. Tertiärstrukturen im so genannten 3'-UTR Bereich, die über die Sortierung der mRNAs in verschiedene Regionen der Zelle bestimmen.

Je nach Zelltyp erfolgt der Transport der RNPs entlang unterschiedlicher Komponenten des Zytoskeletts: über Aktinfilamente (z. B. in Hefe und Fibroblasten) oder über Mikrotubuli (z. B. in Neuronen und Oligodendrozyten). Es gibt Hinweise darauf, dass die mRNAs an ihren Zielorten verankert und bei Bedarf lokal in Proteine übersetzt werden können. Wir haben in der Vergangenheit verschiedene Aspekte dieser Vorgänge – Verpackung und Transport von RNPs sowie lokale Translation von mRNAs – untersucht. Im Folgenden sind

einige ausgewählte Beispiele aufgeführt, die unsere Arbeit illustrieren.

Ergebnisse

Erste experimentelle Hinweise, dass die beiden an Doppelstrang-RNA bindenden Proteine Staufen1 [4] und Staufen2 [5] eine Rolle beim Transport von mRNAs in Dendriten spielen könnten, entstanden aus einer Zusammenarbeit mit Luc DesGroseillers (Montreal, Kanada) und Juan Ortín (Madrid, Spanien). Mittels Videomikroskopie in lebenden, transient transfizierten Neuronen ließ sich der Staufen-abhängige, dendritische mRNA-Transport in Partikeln erstmals sichtbar machen (**Abb. 2**). Dieser erfolgte diskontinuierlich entlang von Mikrotubuli mit einer mittleren Geschwindigkeit von 6,4 μm pro Minute vom Zellkörper in die Dendriten und zurück [6].



Überexprimiertes Staufen1-HA-Protein in einer hippocampalen Nervenzelle. Die kleinen grünen Punkte in den Fortsätzen der Nervenzelle (siehe Kästen) stellen RNA-Protein-Partikel dar.

© Fabian Tübing und Massimo Mallardo

Nachfolgend galt es, die molekulare Zusammensetzung dieser Staufen-enthaltenden RNPs zu analysieren, die wahrscheinlich Transportintermediate darstellen. Dazu haben wir vor kurzem ein biochemisches Protokoll zur Anreicherung solcher RNPs entwickelt, das uns erlaubt, Staufen1-enthaltende RNPs aus Rattenhirnextrakten zu isolieren [7]. Im Gegensatz zu den größeren, membrangebundenen Aggregaten [8] enthält diese Fraktion weder endoplasmatisches Retikulum (ER) noch Ribosomen, sondern kofraktioniert mit dem molekularen Motorprotein Kinesin, das den Transport von RNPs entlang von Mikrotubuli vermitteln könnte. Des Weiteren gelang es nachzuweisen, dass zahlreiche, meist unbekannte mRNAs in den Staufen1-Partikeln angereichert sind. Eine in diesen Fraktionen hoch angereicherte mRNA ist BC1, ein RNA Polymerase II Transkript, das keinen offenen Leserahmen (ORF) besitzt und offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Translationskontrolle spielt [9]. Das dendritisch lokalisierte BC1 ist neben der alpha-Untereinheit der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Kinase II (CaMKIIalpha) ein erster Kandidat für RNAs, der von Staufen1 in Säugerzellen gebunden und transportiert wird [7]. Weitere, viel versprechende Kandidaten für dendritisch lokalisierte RNAs aus dieser Präparation werden zur Zeit intensiv von uns untersucht. Mittlerweile haben mehrere Labors detaillierte Proteomics-

Studien von RNA-Transportgranula unternommen. Diese legen nahe, dass RNPs aus einem begrenzten Satz von Proteinen aufgebaut sind [10 und Referenzen in diesem Artikel; G. Evisa & W. Sossin, unveröffentlicht]. Leider haben diese Versuche noch nicht zur Identifizierung viel versprechender mRNA-Kandidaten geführt. Daher hoffen wir, mit unserer Analyse der mit Staufen-RNPs angereicherten Fraktion wichtige Erkenntnisse über die molekulare Zusammensetzung der dendritischen mRNA-Transportmaschinerie in differenzierten Neuronen zu erhalten.

In einem weiteren Projekt gelang es uns – in Zusammenarbeit mit Daniel St Johnston (Cambridge, UK) – mit Barentsz (Btz) neben Staufen ein weiteres, am mRNA-Transport beteiligtes Protein zu identifizieren. Btz ist ein Adapterprotein, das in *Drosophila*-Eizellen Staufen vorübergehend bindet und für den Transport der oskar mRNA an den posterioren Pol der Eizelle verantwortlich ist [11]. Es gelang uns, das homologe Btz-Protein in Säugern zu identifizieren und zu zeigen, dass es nach wie vor an *Drosophila* Staufen binden kann. Allerdings wird es nicht mehr an das posteriore Ende der Eizelle transportiert und kann daher den Phänotyp der *Drosophila* *btz1* Mutante nicht komplementieren. In Immunfällungen aus doppelt transfizierten Fibroblastenextrakten interagiert das Säuger-Btz mit Staufen1 in einer RNA-abhängigen Weise. Basierend auf diesem Experiment ließ sich die Staufen-Interaktionsdomäne in Säuger-Btz auf einen ca. 200 Aminosäuren langen Bereich eingrenzen, hierbei handelt es sich interessanterweise um die einzige konservierte Domäne zwischen *Drosophila* und Säuger-Btz [12; Zusammenarbeit mit Andrei Lupas, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen]. In Dendriten hippocampaler Neurone co-lokalisieren Staufen und Btz in einzelnen Partikeln. Diese Daten legen nahe, dass Btz eine weitere wichtige Komponente der Staufen1-enthaltenden, neuronalen RNPs darstellt.

Eine weitere wichtige Frage ist, in welchem Zellkompartiment Staufen an mögliche cargo RNAs bindet und in RNPs verpackt wird. Dazu haben wir Staufen2-GFP als Reporterprotein verwendet und Punktmutationen eingeführt, die die RNA-Bindeaktivität von *Drosophila*-Staufen drastisch reduzierten, ohne die Faltung des Proteins zu beeinflussen. Praktisch alle der ausgewählten und durch die Punktmutationen geänderten Aminosäuren waren in Säuger-Staufen2 konserviert. Während Wildtyp-Staufen2 vorherrschend im Zytoplasma von Säugerzellen vorkam, sammelten sich mutierte Staufen2 Proteine in den Nukleoli an [13]. Wie könnte es zu dieser Anreicherung im Zellkern kommen? Staufen2 besitzt nahe der Doppelstrang-RNA-Bindedomäne 3 (dsRBD3) ein Kernimportsignal (NLS), aber es enthält kein klassisches Kernexportsignal (NES). Außerdem ist der Export von Staufen aus dem Zellkern resistent gegen eine Behandlung mit Leptomycin B – eine Substanz, die den NES-erkennenden Exportrezeptor CRM1 hemmt. Diese Daten legen nahe, dass Staufen bestimmte zu lokalisierende RNAs schon im Zellkern bindet und anschließend mit diesen ins Zytosol der Zelle transportiert wird. Im Zellkern bindet möglicherweise zusätzlich ein spezifischer Exportfaktor an RNA-beladenes Staufen, nicht aber an mutiertes Staufen. Wir haben seit kurzem Hinweise darauf, dass es sich dabei um den kürzlich identifizierten tRNA Exportfaktor Exportin-5 handeln könnte. Diese Vermutung ließ sich durch folgendes Experiment bestätigen: Inhibiert man Exportin-5 durch RNA-Interferenz in HeLa-Zellen oder hippocampalen Neuronen, so kommt es zu einer Akkumulation von Wildtyp-Staufen2 im Nukleolus [13]. Exportin-5 wurde vor kurzem als der Exportrezeptor für mikroRNAs identifiziert [14]. Dies erlaubt die attraktive Hypothese, dass zumindest eine der Staufen2-Isoformen unter bestimmten Bedingungen in den Zellkern importiert wird, dort möglicherweise mikroRNAs bindet und anschließend über einen Exportin-5-abhängigen Export in das Zytoplasma transportiert wird [15]. Zukünftig möchten wir die Rolle von Staufen2 beim möglichen Export bestimmter RNAs aus dem Zellkern näher untersuchen und den zugrunde liegenden Exportkomplex biochemisch isolieren, um nähere Aufschlüsse über die Reifung der Staufen-RNPs im Zellkern von Neuronen zu erhalten.

Gibt es eine funktionelle Beteiligung des hirnspezifischen Staufen2-Proteins bei der Synapsenbildung?

Trotz zahlreicher Hinweise auf eine Beteiligung der Staufen-Proteine beim dendritischen RNA-Transport ist deren Rolle in Säugerzellen bisher nicht klar. Daher haben wir begonnen, die Funktion des hirnspezifischen Staufen2 Proteins in differenzierten Nervenzellen zu untersuchen. Mittels RNA-Interferenz wurde Staufen2 in reifen Nervenzellen inaktiviert und der Effekt auf die Polarisation bzw. die Synapsenbildung untersucht. Dabei erhielten wir zwei wichtige Ergebnisse: Zum einen spielt Staufen2 eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Dendriten unreifer hippocampaler Neurone (B. Götze, Y. Xie und P. Macchi, unveröffentlicht). Zum anderen fehlten reifen Nervenzellen, die normalerweise nach 10 Tagen in Zellkultur Synapsen ausbildeten, so genannte dendritic spines (Götze et al., zur Veröffentlichung eingereicht). Stattdessen beobachtete man lange Filopodien mit einem gestörten Aktin-Zytoskelett. Zudem war die Anzahl der funktionellen Synapsen in Staufen2-defizienten Neuronen signifikant reduziert, was über eine reduzierte Anzahl von PSD-95 positiven Clustern, einem Marker für funktionelle Synapsen, an den Fortsätzen nachweisbar war. Dieser Phänotyp wird auch beobachtet, wenn man eine dominant-negative Form von Staufen2 in reifen hippocampalen Neuronen überexprimiert. Zudem haben wir Hinweise darauf, dass auch der Transport der in Dendriten lokalisierten beta-Aktin mRNA in diesen Neuronen gestört ist. Eine elektrophysiologische Analyse der Synapsenfunktion (Kollaboration mit U. Pehl und O. Klink; Naturwissenschaftliches Medizinisches Institut, Reutlingen) ergab eine deutlich reduzierte mEPSC (miniature excitatory postsynaptic current) Amplitude, jedoch keine Veränderung in der mEPSC-Frequenz. Diese Ergebnisse sind konsistent mit Chih et al. [16], die einen ähnlichen Phänotyp für Neuroligin-defiziente Neurone, einem für Synapsen wichtigen Protein, beschrieben haben.

Zusammenfassend legen diese Daten nahe, dass Staufen2 eine wichtige Rolle bei der Ausbildung und der Aufrechterhaltung der dendritic spines spielt – beides Vorgänge, von denen man annimmt, dass sie einen wichtigen Beitrag zur langfristigen Speicherung von Gedächtnisinhalten darstellen. Die Ergebnisse liefern die ersten experimentellen Hinweise für eine Beteiligung von bestimmten Molekülen am dendritischen mRNA Transport und an der anschließenden lokalen Proteinsynthese, die wichtig sind für so komplexe Vorgänge wie Lernen und Erinnern.

Alle bisherigen Projekte betrafen den Transport von RNAs in die Dendriten differenzierter Nervenzellen. Eine wichtige Frage zum Verständnis der Plastizität von Nervennetzwerken ist, wie beim Lernen eine Veränderung der Effizienz der neuronalen Kontakte, den Synapsen, stattfindet. Wenn eine Nervenzelle nicht nur an einer einzelnen Synapse erregt wird (elektrische Aktivität), sondern gleichzeitig noch an einer weiteren, unabhängigen Synapse eine spezifische Erregung erfährt, kommt es zu langfristigen Veränderungen: Ein bislang unbekannter Mechanismus erkennt die synchrone Erregung der beiden Synapsen und verbindet die Signale miteinander – die Zelle hat „gelernt“, dass die beiden Reize zusammenhängen.

Der Pawlow´sche Hund aus der molekularen Perspektive

Ein klassisches Beispiel für eine solche Kopplung von Reizen sind die Versuche von Iwan Pawlow: Kurz bevor er seinen Hunden zu fressen gab, läutete er eine Glocke. Nach kurzer Zeit reichte bereits das Ertönen der Glocke, um den Hunden – im wahrsten Sinne des Wortes – das Wasser im Mund zusammen laufen zu lassen. Sie hatten gelernt, die Glocke mit einer Nahrungsaufnahme zu verbinden. Ein Ziel unserer Forschung ist es, die molekularen Vorgänge in Nervenzellen zu verstehen, die diese Verknüpfung von Reizen und so die Bildung von Erinnerungen zu ermöglichen.

Der molekulare Mechanismus, der die gleichzeitige Erregung einer Nervenzelle an zwei unterschiedlichen Synapsen erkennt, ist zwar noch unbekannt, aber die nachfolgenden Vorgänge, die zu einer Verstärkung der

synaptischen Effizienz der betroffenen Kontaktstellen führen, erhellen sich langsam. Zusätzlich zu den bekannten intrazellulären Signalkaskaden spielt die lokale Synthese von Proteinen an Synapsen auch hier eine wichtige Rolle: Die von einem entsprechenden Gen im Zellkern kopierten mRNAs werden zu den örtlichen Proteinfabriken in den Dendriten ausgewachsener Nervenzellen transportiert. Molekulare "Adressaufkleber" sorgen dafür, dass die mRNAs an der richtigen Stelle abgeliefert werden. Spezielle Erkennungsproteine wie Staufen oder Barentsz spielen dabei eine wichtige Rolle. Koppelt man nun einen solchen dendritischen Adressaufkleber, z.B. ein Element in der 3'-untranslatierten Region der alpha-Untereinheit der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Kinase II (CaMKIIalpha), an eine mRNA, so findet man diese chimäre mRNA an den Synapsen. Zudem haben wir in dieses Konstrukt die Sequenz für das grün-fluoreszierende Protein (GFP) sowie einen von Matthias Hentze et al. [18] entdeckten molekularen Schalter eingebaut, der auf Eisenionen anspricht. Auf diese Weise steht uns ein neuartiges GFP-Reporterprotein zur Verfügung, das gleich drei wichtige Voraussetzungen erfüllt: i.) Die für dieses Fusionsprotein kodierende RNA wird in Dendriten transportiert, ii.) die Proteinsynthese lässt sich auf einfache Weise durch Eisen einschalten und kann iii.) durch das Auftreten grüner Fluoreszenz in jenen Stellen in der Zelle nachgewiesen werden, an denen GFP hergestellt wurde [17]. Tatsächlich gelang uns auf diese Weise der Nachweis der Proteinsynthese in einzelnen, aus dem Gehirn von Nagern kommenden Nervenzellen. Diese fand, wie von uns erwartet, nicht nur (vorwiegend) im Zellkörper, sondern auch zu einem gewissen Teil in den Dendriten reifer Neuronen statt. Interessanterweise bedurfte es aber nicht nur einer lokalen Zugabe von Eisen, sondern auch neuronaler Aktivität. Dies stellt eine weitere, wichtige Komponente der Regulation der Translation an der Synapse dar.

Im Moment gilt es, noch ein technisches Problem zu überwinden: Die freie Eisenkonzentration im Zytoplasma muss lokal an einzelnen Synapsen erhöht werden. Dies wollen wir durch lokale Perfusion, gekoppelt mit elektrischer bzw. chemischer Stimulation, erreichen. Wir versprechen uns von diesem experimentellen Ansatz, die lokale Proteinsynthese an den aktivierten Synapsen direkt nachzuweisen und besser zu verstehen, wie dieser Mechanismus funktioniert. Gerade dies stellt einen wichtigen Aspekt für das Verständnis komplexer Vorgänge wie Langzeitpotenzierung (LTP) und der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten dar.

Originalveröffentlichungen



[Nach](#) [Erweiterungen](#) [suchen](#)[Absatz](#)[Bilder](#)[Erweiterung](#)[Datei](#)[liste](#)[HTML-](#)[Erweiterung](#)[Job](#)[ticker](#)[Kalender](#)[erweiterung](#)[Linker](#)[erweiterung](#)[MPG.PuRe-Referenz](#)[Mitarbeiter](#) [\(Employee](#)[Editor\)](#)[Mitarbeiter](#)[listen](#)[erweiterung](#)[Personen](#)[erweiterung](#)[Publikation](#)[erweiterung](#)[RSS](#)
[ticker](#)[Tag](#)[listen](#)[erweiterung](#)[Teaser](#) [mit](#)
[Bild](#)[Text](#)[blocker](#)[erweiterung](#)[Veranstaltung](#)[sticker](#)[erweiterung](#)[Video](#)[erweiterung](#)[YouTube-Erweiterung](#)

[1] **Kiebler MK & DesGroseillers L**

Molecular insights into mRNA transport and local translation in the mammalian nervous system.

Neuron (2002) 25, 19-28.

[2] **Jansen RP**

mRNA localization: message on the move.

Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2001) 2, 247-256.

[3] **Schnapp BJ**

A glimpse of the machinery.

Curr. Biol. (1999) 9, R725-727.

- [4] **Kiebler MA, Hemraj I, Verkade P, Kohrmann M, Fortes P, Marion RM, Ortin J, and Dotti CG**
The mammalian Staufen protein localizes to the somatodendritic domain of cultured hippocampal neurons: implications for its involvement in mRNA transport.
J. Neurosci. (1999) 19, 288-297.
- [5] **Duchaine TF, Hemraj I, Furic L, Deitinghoff A, Kiebler MA and DesGroseillers L**
Staufen2 isoforms localize to the somatodendritic domain of neurons and interact with different organelles.
J. Cell Sci. (2002) 115, 3285-3295.
- [6] **Köhrmann M, Luo M, Kaether C, DesGroseillers L, Dotti CG and Kiebler MA**
Microtubule-dependent recruitment of Staufen-GFP into large RNA-containing granules and subsequent dendritic transport in living hippocampal neurons.
Mol. Biol. Cell (1999) 10, 2945-2953.
- [7] **Mallardo M, Deitinghoff A, Müller J, Goetze B, Macchi P, Peters C and Kiebler MA**
Isolation and characterization of Staufen-containing ribonucleoprotein particles from rat brain.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2003) 100, 2100-2105.
- [8] **Krichevsky AM, Kosik KS.**
Neuronal RNA granules: a link between RNA localization and stimulation-dependent translation.
Neuron (2001) 32, 683-696.
- [9] **Wang H, Iacoangeli A, Popp S, Muslimov IA, Imataka H, Sonenberg N, Lomakin IB, and Tiedge H**
Dendritic BC1 RNA: functional role in regulation of translation initiation.
J. Neurosci. (2002) 22, 10232-10241.
- [10] **Kanai Y, Dohmae N and Hirokawa N**
Kinesin transports RNA: isolation and characterization of an RNA-transporting granule.
Neuron (2004) 43, 513-525.
- [11] **van Eeden FJ, Palacios IM, Petronczki M, Weston MJ, and St Johnston D**
Barentsz is essential for the posterior localization of oskar mRNA and colocalizes with it to the posterior pole.
J. Cell Biol. (2001) 154, 511-523.
- [12] **Macchi P, Kroening S, Palacios IM, Baldassa S, Grunewald B, Ambrosino C, Goetze B, Lupas A, St Johnston D, and Kiebler M**
Barentsz, a new component of the Staufen-containing ribonucleoprotein particles in mammalian cells, interacts with Staufen in an RNA-dependent manner.
J. Neurosci. (2003) 23, 5778-5788.
- [13] **Macchi P, Brownawell AM, Grunewald B, DesGroseillers L, Macara IG and Kiebler MA**
The brain-specific double-stranded RNA-binding protein Staufen2: nucleolar accumulation and isoform-specific exportin-5-dependent export.
J. Biol. Chem. (2004) 279, 31440-31444.

[14] **Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, and Kutay U**

Nuclear export of microRNA precursors.

Science (2004) 303, 95-98.

[15] **Kiebler MA, Jansen RP, Dahm R, and Macchi P**

A putative nuclear function for mammalian Staufen.

Trends Biochem. Sci. (2005) 30, 228-231.

[16] **Chih B, Engelman H, and Scheiffele P**

Control of excitatory and inhibitory synapse formation by neuroligins.

Science (2005) 307, 1324-1328.

[17] **Macchi P, Hemraj I, Goetze B, Grunewald B, Mallardo M, Kiebler MA**

A GFP-based system to uncouple mRNA transport from translation in a single living neuron.

Mol. Biol. Cell (2003) 14, 1570-1582.

[18] **Hentze MW, Caughman SW, Rouault TA, Barriocanal JG, Dancis A, Harford JB and Klausner RD**

Identification of the iron-responsive element for the translational regulation of human ferritin mRNA.

Science (1987) 238, 1570-1573.