

De rol van neural cell adhesion molecules in synaptische consolidatie

R. Bangma¹, E van der Zee²

1) Bachelor student Biomedische wetenschappen, Rijks Universiteit Gronigen, Groningen, Netherlands

2) Afdeling moleculaire neurobiologie, Rijks Universiteit Groningen, Groningen, Netherlands

Abstract

Veranderingen in het neurale netwerk worden tegenwoordig gezien als de basis van geheugen formatie. Onder deze veranderingen moet gedacht worden aan de up-regulatie van de NMDA receptor, toename van de hoeveelheid synapsen, effectiviteit van de synaps etc. Een eiwit dat een belangrijke rol blijkt te spelen bij consolidatie zijn de NCAM's. Onderzoeken waarbij antilichamen tegen NCAM werden toegediend lieten een leer effect zien dat lijkt op geheugenverlies wat wijst op weinig tot geen geheugenformatie. In dit artikel is onderzocht welke rol NCAM's spelen in consolidatie en dan vooral als adhesie molecuul.

NCAM's in ongeglycocylerde staat zijn in staat de adhesie kracht tussen twee membranen te vergroten. Deze vergrootte aantrekkingskracht zorgt ervoor dat een eenmaal gevormde synaps niet zo snel van vorm kan veranderen waardoor het gevormde netwerk niet veranderd. Onderzoek waarbij de synaps grootte na een leertaak beschreven werd, rapporteerde een toename in grootte van de synaps. Deze morfologische verandering hangt waarschijnlijk samen met de glycosylatie van NCAM en PSA om de adhesie kracht te verkleinen, waardoor neuronen de mogelijkheid hebben de configuratie van de synapsen aan te passen of nieuwe synapsen te vormen. Doordat de synaps kleiner of groter is geworden, kan de pre synaptische cel meer of minder invloed uitoefenen op de post synaptische cel. Er wordt verondersteld dat onder andere deze veranderingen betrokken zijn bij het leerproces. Timing van deze glycosylatie golven zijn echter cruciaal voor de vorming van lange termijn geheugen.

Overzicht:

1. Inleiding.....	pag. 2
2. NCAM's en consolidatie.....	pag. 3
3. Het eiwit NCAM	
3.1 Stuctuur.....	pag. 4
3.2 NCAM-eiwit bindingen.....	pag. 5
4. PSA-NCAM	
4.1 PSA.....	pag. 5
4.2 Post translationele modificatie van NCAM door middel van PSA.....	pag. 6
4.3 PSA-NCAM en consolidatie.....	pag. 6
4.4 PSA-NCAM synthese.....	pag. 6
5. Synaps en NCAM	
5.1 Synaps formatie.....	pag. 7
5.2 Downregulatie NCAM.....	pag. 7
5.3 Synaps plasticiteit.....	pag. 8
6. Discussie.....	pag. 8
7. Referenties.....	pag. 9

Inleiding

Herinneringen worden gevormd door heractivatie van het neurale netwerk, dat ook geactiveerd wordt wanneer een herinnering aangemaakt wordt. Bij deze heractivatie zijn verschillende hersengebieden betrokken, maar niet alles wordt onthouden. Er wordt verschil gemaakt tussen het lange termijn geheugen en het korte termijn geheugen. Het huidige idee is dat het lange termijn geheugen alleen kan bestaan als er veranderingen aangebracht worden in de hersenen, en dan in het neurale netwerk dat die ervaring vast legt (Martin, et al., 2000). De vorming van herinneringen gebeurt volgens de huidige modellen in drie fases; encoding, consolidatie en retrieval.

Encoding

Neuronen in de hersenen krijgen de informatie die zij moeten opslaan van de zintuigen. Het omzetten van informatie van de omgeving, van bijvoorbeeld geur, geluid, smaak, tast of licht, gebeurt in de zintuigen. De zintuigen geven die informatie door naar het corresponderende hersengebied. Dit omzetten van signalen uit de omgeving in voor de hersenen begrijpbare signalen, actiepotentialen, wordt encoding genoemd.

Consolidatie

Dit is het daadwerkelijk veranderen van het neurale netwerk zodat de informatie vast gelegd wordt. Deze vastlegging gebeurt doordat dit netwerk sneller geactiveerd kan worden dan andere netwerken in die situatie en er juist heractivatie van het netwerk ontstaat. De term consolidatie wordt voor twee processen gebruikt: systeem consolidatie en cellular of synaptische consolidatie. Systeem consolidatie is het veranderen van hippocampus- afhankelijk geheugen naar hippocampus - onafhankelijk geheugen. Synaptische consolidatie is stabiliseren van de effectiviteit van synapsen na activatie (Dudai, 2004). Als er verwezen wordt naar consolidatie wordt de vorm van synaptische consolidatie bedoeld.

Retrieval

Het ophalen van informatie dat geconsolideerd is wordt retrieval genoemd. Retrieval is dus het opnieuw activeren van de neuronen die toen ook geactiveerd werden.

De hippocampus is een van de hersengebieden die in verband wordt gebracht met leren en geheugen. Andere gebieden zijn de enthorinal cortex en de amygdala. Huidig model is dat de hippocampus de verbinding legt tussen verschillende hersengebieden en vooral bij het spatiele geheugen van belang is. De amygdala is meer betrokken bij emotionele herinneringen.

Veranderingen in het neurale netwerk zijn nodig om informatie voor een langere tijd op te slaan (Martin, et al., 2000). De neuronen in de hippocampus zijn gespecialiseerd in het leggen van contacten tussen verschillende neuronen. De neuronen in de hippocampus hebben dan ook een groter aantal contacten, synapsen, met andere neuronen dan neuronen in een ander hersengebied; geschat wordt 5% meer (Lee, et al., 1980). Verder zijn de neuronen in dit gebied erg makkelijk te veranderen, wat volgens huidige modellen aan de basis staat van het leren (Martin, et al., 2000). Zo is een vergroting van het oppervlak van de synaps (Geinisman, et al., 1993) en een vormverandering van de synaps (Schuster, et al., 1990) na een leertaak beschreven. Deze veranderingen zorgen ervoor dat de pre synaptische cel meer invloed heeft op de post synaptische cel of dat de post synaptische cel minder snel geactiveerd wordt.

In feite is het opslaan van informatie het aanpassen van het neurale netwerk door de efficiëntie van de signaaloverdracht in de synaps te verbeteren of te verslechteren (Martin and Morris, 2002). Er zijn verschillende factoren die invloed hebben op de efficiëntie van een synaps. Een postsynaptisch neuron kan de hoeveelheid receptoren voor een bepaalde neurotransmitter up- of downreguleren. Glia cellen kunnen de synaps beter isoleren waardoor afgegeven neurotransmitters minder snel via diffusie in de omgeving terecht komen. Of de presynaptische cel kan de hoeveelheid afgegeven neurotransmitters reguleren. Een andere manier om de effectiviteit van de synaps te veranderen is door de structuur van de synaps zelf te veranderen.

Synapsen kunnen beschouwd worden als speciale cell adhesion structuren. Cell adhesion molecules (CAMs) spelen een belangrijke rol in de formatie, onderhoud en functionele modulatie van synapsen (Yamaguchi, 2002). CAMs zijn sterk betrokken bij verschillende processen, namelijk bij het contact met de toekomstige postsynaptische cel, bij het onderscheiden van pre- en postsynaptische cel, en bij de stabiliteit en signaalsterkte van de synaps (Yamagata, et al., 2003). CAMs kunnen dus een grote invloed op de effectiviteit van een synaps hebben. Er zijn verschillende CAMs bekend die allemaal hun specifieke rol hebben.

Categorie	Rol
Integrins	Herstructureren van ECM
Cadherin	Synaps formatie en morphology
Ephrin/eph receptors	Functie in zoogdieren synaps nog niet helemaal duidelijk
NCAM	Formatie en onderhoud van LTP (Rønn et al., 1995)

Tabel 1. Verschillende soorten adhesie eiwitten
 Overzicht van adhesie eiwitten met hun rol welke op het celmembraan voorkomen. ECM: extra cellulaire matrix, LTP: Long Term Potentiation (Pozo K, Goda Y., 2010)

Een belangrijke eiwitfamilie die op bijna alle neuronen voorkomt zijn de neural cell adhesion molecules (NCAM). NCAM's maken een deel uit van de Ig superfamilie en komen voor op membranen van neuronen. NCAM's zijn betrokken bij de formatie van cell-cell contacten tijdens ontwikkeling, regeneratie en synaptische plasticiteit (Schachner, 1997). Als de functionaliteit van NCAM's vermindert wordt door antilichamen toe te dienen tegen NCAM's, is er een effect te zien op long term potentiation (LTP) en het geheugen. (Luthi et al., 1994, Sandi et al., 1995). Dit duidt erop dat NCAM's betrokken zijn bij de consolidatie. Naast invloed op consolidatie in de synaps lijkt het dat NCAM's ook een rol spelen in de groei van dendrieten van neuronen en van astrocyten (Ditlevsen, et al., 2010)

2. NCAM's en consolidatie

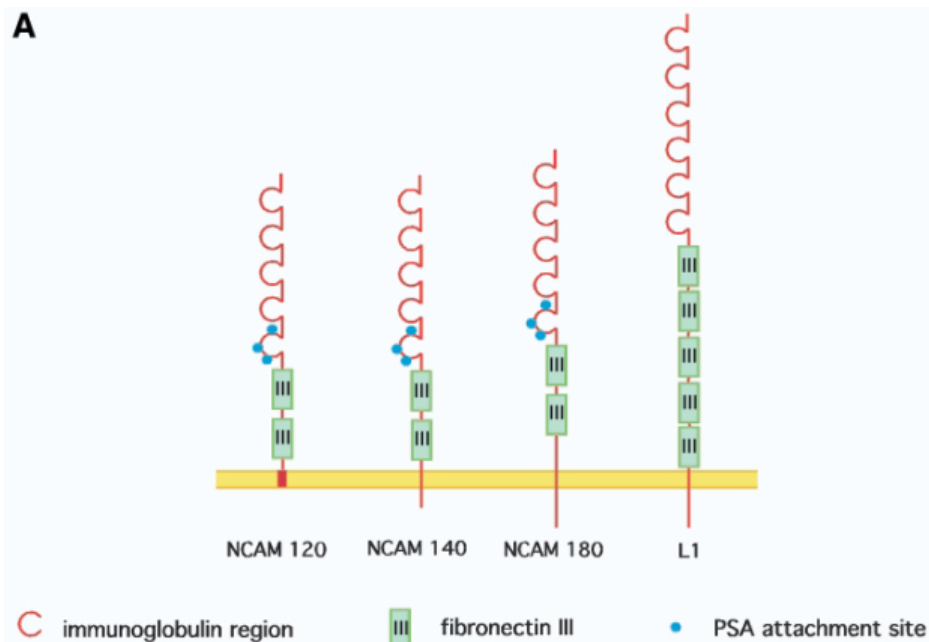
Dat NCAM's belangrijk zijn voor consolidatie blijkt uit verschillende onderzoeken. In het onderzoek van Scholey en medewerkers (1995) wordt gevonden dat, als er antilichamen tegen NCAM

toegediend worden in kippen van 1 dag oud, deze meer moeite hebben met het uitvoeren van een passieve ontwijkingstaak dan controle dieren. Ditzelfde effect is ook gevonden bij ratten (Doyle E, et al., 1992). In deze twee studies werd de activiteit van NCAM verminderd door er antibodies tegen te maken. NCAM speelt dus een rol in consolidatie. Wat erg interessant is, is dat er verschillende tijdspannes zijn waarbij dit effect optreedt. Alleen als anti-NCAM direct of 6 tot 8 uur na het uitvoeren van een leertaak worden toegediend, er amnesia optreedt. Buiten deze twee periodes ontstaat er geen amnesia. Meer bewijs dat NCAM's een rol spelen in consolidatie komt uit knock out studies waarin muizen met een knock out gen voor NCAM worden onderzocht. Deze muizen hebben kleinere hersenen en meer moeite met spatiale geheugentaken. Echt robuust bewijs is dit echter niet omdat de kleinere hersenomvang hier ook een rol in kan spelen.

3. Het eiwit NCAM

3.1 Structuur

Tot nu toe zijn er 3 verschillende NCAM's bekend die verschillen in, en genaamd zijn naar hun moleculair gewicht, 120, 140 en 180 kDa. Daarnaast is er nog een eiwit, L1 genaamd, dat dezelfde rol speelt. Deze isoformen komen van hetzelfde gen en ontstaan door alternative splicing. De 120 kDa vorm is verankerd in het celmembraan. De 140 en 180 kDa hebben nog een intracellulair deel welke voor intracellulaire signaling gebruikt kan worden. Elk van deze moleculen heeft in het extracellulaire gedeelte twee fibronectinIII units, een plaats waar polysialic acid(PSA) aan kan binden en 4 immunoglobulin regio's. (Welz and Stork, 2003) Deze moleculen kunnen met het extra cellulaire deel andere NCAM's binden (homophilic) om zo een stevige verbinding tussen twee neuronen te verwezenlijken. Ook kunnen NCAM's andere moleculen binden (heterophilic). De binding van PSA aan NCAM gebeurt posttranslatieel.



Figuur 1. Structuur NCAM

Versillen tussen de NCAM versies. Elke NCAM heeft in het extracellulaire gedeelte 5 immunoglobulin regio's waar andere eiwitten of NCAM's aan kunnen binden. Aan de onderste immunoglobulin kan PSA gekoppeld worden. De moleculen verschillen in het intracellulaire gedeelte. NCAM 140, 180 en L1 hebben een gedeelte waarmee intracellulaire signalling mogelijk is. (afbeelding Welz and Stork, 2003)

3.2 NCAM – eiwit bindingen

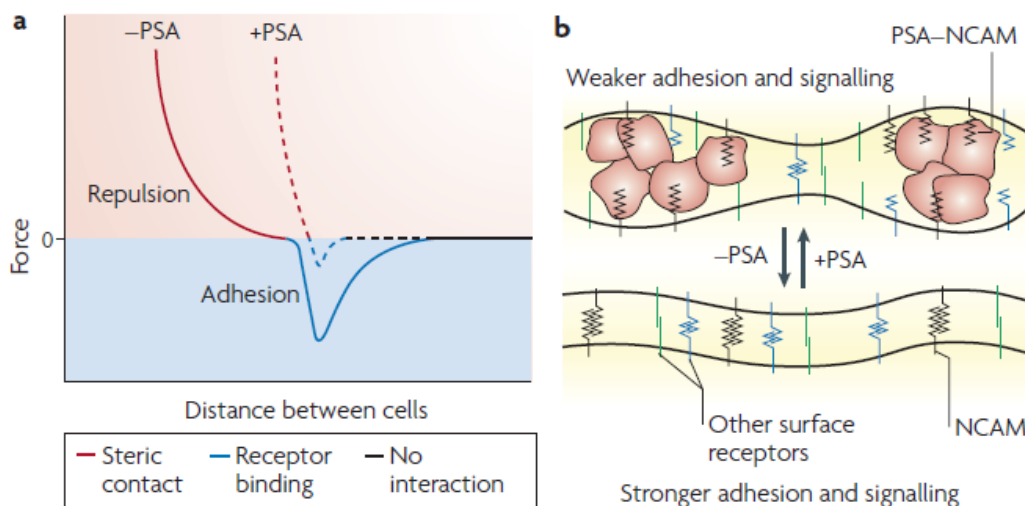
NCAM's kunnen binden aan andere NCAM's om zo een contact te vormen met een andere cel. NCAM's kunnen echter ook aan andere eiwitten binden, deze binding kan extra cellulair zijn maar ook intracellulair. NCAM 180, een van de belangrijkste isovormen van NCAM's, heeft een intracellulair deel dat aan spectrin, een eiwit van het cytoskelet, kan binden (Goridis, et al., 1992) wat een rol kan spelen in de formatie en onderhouden van de structuur van de synaps.

Verder kan NCAM interacties aangaan met de FGFR receptor waarbij extracellulaire ATP deze binding kan reguleren (Hubschmann, et al., 2008). Binding van NCAM aan GFRa1 receptor downreguleert de expressie van NCAM en promoot binding van GDNF aan NCAM 140. De combinatie van GDNF aan NCAM140 zorgt voor de activatie van de intracellulaire kinases Fyn en FAK, welke betrokken zijn bij twee processen die belangrijk zijn bij leren namelijk, axonal growth en Glia cel migratie (Paratcha, et al., 2003).

4. PSA-NCAM

4.1 PSA

PSA is molecuul dat in staat grote hoeveelheden water op te nemen waardoor het door de toenemende sterische hinder moeilijk wordt om een eiwit – eiwit interactie te laten plaatsvinden. De sterische hinder kan de binding van CAM's, cadherines of integrines aan de post-synaptische cel verhinderen of moeilijker maken. Ook is PSA negatief geladen waardoor er bij te kleine afstanden meer afstoting ontstaat. Metingen waarbij de adhesie krachten tussen twee lipid bilayers met NCAM's erin, lieten zien dat als PSA aan NCAM bindt en er meer sterische hinder is van de PSA moleculen, de adhesie kracht minder wordt bij kleinere afstanden (Johnson, et al., 2005).



Figuur 2. Sterische hinder PSA-NCAM

Invloed PSA-NCAM op adhesie kracht tussen twee lipid bilayers. Als de hoeveelheid PSA-NCAM upgereguleerd wordt is het voor adhesie eiwitten moeilijker om te binden door de grotere afstand en de negatieve lading (afbeelding Rutischauer, 2000).

4.2 Post translationele modificatie van NCAM door middel van PSA

Het koppelen van PSA aan NCAM, een proces dat glycosylatie genoemd wordt, kan verlopen door middel van twee enzymen PST en STX. Vooral tijdens de ontwikkeling van het zenuwstelsel zijn deze twee enzymen aanwezig (Kurosawa, et al., 1997). Als het zenuwstelsel volgroeid is, is er weinig tot geen expressie van STX meer. De expressie van PST wordt minder tijdens maturatie van het zenuwstelsel maar blijft wel aanwezig (Brocco, et al., 2003) Dit correleert met de aanwezigheid van PSA in het zenuwstelsel. In tegenstelling tot NCAM's die overal te vinden zijn, is PSA vooral te vinden in hersengebieden als de hippocampus (Seki & Arai, 1991) en het enthorinale- hippocampale complex (Bonfanti, 2006). In deze hersengebieden blijven de concentraties PSA hoger dan gemiddeld. Expressie van PSA-NCAM vindt plaats als een neuron geactiveerd wordt (Kiss, et al., 1994).

4.3 PSA – NCAM en consolidatie

De plasticiteit die blijft bestaan door de blijvende aanwezigheid van PSA, na de maturatie van het zenuwstelsel, in hersengebieden die voor leren en geheugen belangrijk zijn, gecombineerd met de opvatting dat plasticiteit aan het zenuwstelsel de basis is van leren en geheugen, leidt tot de hypothese dat PSA-NCAM belangrijk is voor de consolidatie.

Dat PSA-NCAM essentieel is voor de vorming van LTP blijkt uit het onderzoek van Eckhardt en medewerkers (2000). Hier hebben zij door middel van enzymen PSA van NCAM verwijderd. Waarna de vorming van LTP verminderde tot dat het bijna onmogelijk was. Een te hoge concentratie van PSA is echter ook niet goed. Er is een onder- en bovengrens voor de hoeveelheid PSA. Een concentratie van PSA buiten deze grenzen levert weinig tot geen LTP op. (Senkov, et al., 2006) Ditzelfde onderzoek laat ook het tijd afhankelijke effect zien. Als er twee uur na de leertaak kunstmatig PSA-NCAM toegevoegd wordt in muizen die een deficiëntie hebben voor NCAM (NCAM -/-) is er geen leereffect te zien. Als PSA-NCAM toegevoegd wordt 6 uur na de leertaak is er wel een leereffect te zien. Met alleen NCAM of alleen PSA is er geen leereffect te zien 2 en 6 uur na de leertaak. PSA gebonden aan NCAM is dus tijdens de 6 uur fase na het uitvoeren van de leertaak cruciaal voor consolidatie. (Senkov, et al., 2006). Deze data worden versterkt door andere onderzoeken waarin er antilichamen tegen PSA-NCAM worden gebruikt. Anti-PSA toegediend 10 uur na de leertaak gaf een vermindering in geheugen.

4.4 PSA-NCAM synthese

Verschillende onderzoeken hebben het vermoeden bevestigd dat er verschillende golven van glycoproteïne synthese zijn. Een eerste golf ongeveer 45 minuten na het uitvoeren van de leertaak was al bekend (Crowe, et al., 1994), maar door experimenten die lieten zien dat toediening van PSA-NCAM blokkers op verschillende tijdpunten na de leertaak invloed heeft op de consolidatie (sectie 4.3), lieten het vermoeden doen ontstaan dat er een tweede golf van glycoproteïne synthese nodig is voor consolidatie. Deze tweede golf van glycoproteïne synthese is niet waar te nemen bij jonge kippen waarmee een zwakke leertaak wordt uitgevoerd. Een zwakke leertaak wordt normaal tot ongeveer 6 uur onthouden. Wanneer er een sterke leertaak wordt uitgevoerd, blijkt er een tweede glycoproteïne synthese golf te zijn welke nodig is voor consolidatie (Sandi, et al., 1995). Onderzoek van

Scholey laat zien dat NCAM's een van de eiwitten zijn die bij dit proces betrokken zijn (Scholey, et al., 1933).

5. Synaps en NCAM

5.1 *Formatie synaps*

Signaal overdracht tussen neuronen wordt als de basis van de werking van het zenuwstelsel gezien. De contacten om deze actie potentialen over te brengen gebeurt in de synaps. NCAM's spelen een grote rol tijdens de synapsformatie. Neuronen in vitro gegroeid met een NCAM deficiëntie groeien als wild-type neuronen maar de hoeveelheid neuron-neuron contacten en synapsen is aanzienlijk lager en de synapsen die gemaakt worden zijn minder sterk dan synapsen die gemaakt worden tussen cellen met NCAM expressie. (Dityatev, et al., 2000)

Na het initiële contact tussen twee neuronen geven pre synaptische neuronen de voorkeur aan neuronen met een hoog NCAM 180 gehalte om de synaps formatie voort te zetten. Neuronen maken wel synapsen tussen neuronen met weinig of geen NCAM 180 maar als er een keuze is dan wordt de synaps aangelegd met een cel die veel NCAM 180 heeft. (Dityatev, et al., 2000).

De expressie van NCAM 180 neemt toe als de glutamaatreceptor AMPA geactiveerd wordt (Holst, et al., 1998). Activatie van het neuron zorgt voor een toename in NCAM 180 waardoor eerder synapsen met dit neuron gevormd zullen worden. Dit gegeven komt overeen met metingen waarbij exciterende pulsen wel NCAM expressie verhogen maar inhiberende pulsen, GABA receptor, niet (Dityatev, et al., 2000). Ook kwantitatieve metingen van de hoeveelheid NCAM 180 na inductie van LTP in ratten liet een vermeerdering zien (Schuster, et al., 1998).

Dit wijst er op dat de NCAM's nodig zijn voor het tot stand brengen van in ieder geval werkende synapsen. De verschillende vormen van NCAM hebben verschillende functies op synaps ontwikkeling (Polo-Parada, et al., 2004). NCAM 180 is sterk aanwezig tijdens LTP op het post synaptische membraan terwijl NCAM 140 op pre en post synaptische cellen aanwezig is. (Fux, et al., 2003)

5.2 *Downregulatie NCAM*

De hoeveelheid NCAM op het celmembraan is afhankelijk van de expressie en hoe snel NCAM na plaatsing op het cel membraan ge-endocytiseerd wordt. De hoeveelheid NCAM 180 in de periode van 3-6 uur na het uitvoeren van een avoidance training is lager dan de periodes 2 en 12 uur post training. Als de cel verhinderd werd om NCAM 180 te downreguleren reageerden de ratten op dezelfde wijze op een passieve avoidance taak als ratten die behandeld waren met anti-NCAM. Het is dus zeer aannemelijk dat de downregulatie van NCAM in het time window van 3-6 uur een rol speelt in de consolidatie. Tijdens deze downregulatie van NCAM 180 was er een stijging te zien in de hoeveelheid ubiquitine in de cel. Ubiquitine wordt aan een eiwit gekoppeld als deze gedegradeerd moet worden. In de periode na 6 uur is er weer een toename van de hoeveelheid NCAM op het celmembraan (Foley, et al., 2000).

5.3 Synaps plasticiteit

Nadat de synaps gevormd is kan deze nog veranderd worden. PSA-NCAM is onder andere verantwoordelijk voor de plasticiteit van de synaps. Na activatie wordt de hoeveelheid PSA-NCAM upgereguleerd (Kiss, et al., 1994), waardoor het contact met de post-synaptische cel minder is. Ook wordt de hoeveelheid NCAM 180 downgereguleerd in de periode van 3-6 uur na de leertaak (Foley, et al., 2000) Doordat er minder NCAM 180 is, is het contact tussen de post- en pre-synaptische cel minder. Doordat de adhesie kracht minder is door deze twee mechanismen is het mogelijk om de morfologie van de synaps aan te passen. Ratten welke geconditioneerd worden met een hoge toon in een oogblik experiment hadden een groter synaps oppervlak dan controle ratten. Deze toename ging gepaard met een afname van het aantal kleine synapsen. Een toename van het totaal aantal synapsen was echter niet geconstateerd. De kleine niet-actieve synapsen worden iets vergroot waardoor zij functioneel kunnen worden. (Geinisman, et al., 2000)

Voor de morfologische verandering van een synaps is onder andere het cytoskelet nodig voor ondersteuning en koppeling aan NCAM's. Wanneer cytochalasin D, een actine polymerisatie inhibitor, gebruikt wordt vlak voor of vlak na een leertaak is er minder tot geen formatie van geheugen (Mantzur, et al., 2009). Western blot analyse laat zien dat 2 uur na de leertaak er meer cross-linked actine aanwezig is dan tijdens, 0.5 uur of 6 uur na de leertaak (Rehberg, et al., 2010). In diezelfde tijdspanne is er ook een downregulatie van NCAM 180 (sectie 5.2). Dit kan erop wijzen dat een verminderde adhesie inderdaad nodig is om de synaps structuur te veranderen.

6. Discussie

Dit artikel was begonnen met de vraag; welke rol NCAM's spelen in consolidatie? Als eerste is het goed om te beseffen dat NCAM's een klein onderdeel zijn van een veel groter geheel en dat NCAM's lang niet alleen verantwoordelijk zijn voor het leerproces. Wel blijkt het uit onderzoeken dat NCAM's erg belangrijk zijn voor consolidatie. NCAM's zorgen er onder meer voor dat de hersenen de rigiditeit, maar ook de plasticiteit hebben om informatie te bewaren maar ook op te slaan. De rigiditeit ontstaat door het stabiliserende effect van NCAM's op synapsen door de adhesie met de post synaptische cel te vergroten. Deze adhesie kracht tussen de pre- en post synaptische cel is aan te passen door de NCAM expressie aan te passen of door post translationele modificaties aan NCAM uit te voeren door er PSA aan te koppelen. De afname van adhesie tussen de twee membranen maakt het mogelijk om morfologische veranderingen in de synaps of cel te ondergaan. Deze verandering van het neurale netwerk wordt beschouwd als een van de mechanismen betrokken bij consolidatie.

NCAM's spelen verder nog achtergrondrollen in consolidatie waarbij het als signalling molecule optreedt. Cellulaire veranderingen in neurale netwerk als dendrite growth of glia cel proliferatie zijn niet afhankelijk van maar kunnen wel beïnvloed worden door NCAM's. In dit artikel is daar echter niet zo diep op ingegaan omdat vooral de rol als adhesie eiwit centraal stond.

In dit artikel is de rol van NCAM in de initiële consolidatie fase behandeld. Maar nadat een neural netwerk gevormd of geconsolideerd is kan deze hergeactiveerd worden. De heractivatie van dit

netwerk zorgt voor re- consolidatie. Tijdens reconsolidatie treedt er net als in initiële consolidatie een periode op waarin die label is alvorens weer stabiel te worden (Nader and Hardt, 2009). Vanwege de sterke vergelijking tussen reconsolidatie en initiële consolidatie is het te verwachten dat NCAM's hier ook een rol in spelen. Of dat echter hetzelfde mechanisme is als initiële consolidatie moet nog onderzocht worden.

Tegenwoordig komt er steeds meer bewijs dat NCAM's een rol spelen in consolidatie tijdens stress. Het is bekend dat stress een belangrijke modulator is van cognitief functioneren en specifiek leren en geheugen. Onderzoek waarbij dieren een leertaak moeten uitvoeren onder steeds toenemende hoeveelheid stress laten eerst een positief effect zien van stress op leren. Echter, als de hoeveelheid stress teveel wordt geeft dit een negatief effect (Sandi and Pinelo, 2007). Wanneer de sterkte van de synaptische potentiatie wordt gemeten is er eenzelfde soort effect te meten. Eerst is er een stijging in de synaptische potentiatie bij toediening van corticosterone, een stresshormoon, maar na een te hoge concentratie corticosterone neemt de synaptische potentiatie af (Sandi, 1998). Dat NCAM functie door corticosterone beïnvloed kan worden blijkt uit onderzoeken waarbij injectie van corticosterone een toename van NCAM in de prefrontale cortex (Sandi en Loscertales, 1997) en een afname van glycoproteïen synthese 3 uur na injectie (Venero, et al., 1996). Wanneer corticosterone echter voor 21 dagen achter elkaar gegeven wordt is er een afname in NCAM expressie (Venero, et al., 1996).

Deze daling van NCAM expressie zou een rol kunnen spelen in cognitieve klachten bij mensen met een chronische stress stoornis. Hiervoor moet echter de preciese werking van stresshormonen op NCAM beter onderzocht worden. De afname van de hoeveelheid NCAM's en de afname van glycoproteïen synthese zijn interessant en een mogelijk aanknopingspunt. Meer inzicht in hoe NCAM's cognitief werkzaam zijn kan in de toekomst mogelijke therapieën of behandelingen effectiever maken.

Referenties

- Brocco, M., Pollevick, G., & Frasch, A. C. C. (2003). Differential regulation of polysialyltransferase expression during hippocampus development: Implications for neuronal survival. *Journal of Neuroscience Research*, 74(5), 744-753.
- Cambon, K., Hansen, S., Venero, C., Herrero, A. I., Skibo, G., Berezin, V., et al. (2004). A synthetic neural cell adhesion molecule mimetic peptide promotes synaptogenesis, enhances presynaptic function, and facilitates memory consolidation. *The Journal of Neuroscience*, 24(17), 4197-4204.
- Crowe, S. F., Zhao, W. Q., Sedman, G. L., & Ng, K. T. (1994). 2-deoxygalactose interferes with an intermediate processing stage of memory. *Behavioral and Neural Biology*, 61(3), 206-213.
- Ditlevsen, D., & Kolkova, K. (2010). Signaling pathways involved in NCAM-induced neurite outgrowth. *Adv Exp Med Biol*, 663, 151-168.
- Dityatev, A., Dityateva, G., & Schachner, M. (2000). Synaptic strength as a function of post- versus presynaptic expression of the neural cell adhesion molecule NCAM. *Neuron*, 26(1), 207-217.
- Dityatev, A., Dityateva, G., Sytnyk, V., Delling, M., Toni, N., Nikonenko, I., et al. (2004). Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of hippocampal synapses. *The Journal of Neuroscience*, 24(42), 9372-9382.
- Doyle, E., Nolan, P. M., Bell, R., & Regan, C. M. (1992). Intraventricular infusions of anti-neural cell adhesion molecules in a discrete posttraining period impair consolidation of a passive avoidance response in the rat. *Journal of Neurochemistry*, 59(4), 1570-1573.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86.
- Eckhardt, M., Bukalo, O., Chazal, G., Wang, L., Goridis, C., Schachner, M., et al. (2000). Mice deficient in the

- polysialyltransferase ST8SiaIV/PST-1 allow discrimination of the roles of neural cell adhesion molecule protein and polysialic acid in neural development and synaptic plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 20(14), 5234-5244.
- Foley, A. G., Hartz, B. P., Gallagher, H. C., Rnn, L. C., Berezin, V., Bock, E., et al. (2000). A synthetic peptide ligand of neural cell adhesion molecule (NCAM) IgI domain prevents NCAM internalization and disrupts passive avoidance learning. *Journal of Neurochemistry*, 74(6), 2607-2613.
- Geinisman, Y., Disterhoft, J. F., Gundersen, H. J., McEchron, M. D., Persina, I. S., Power, J. M., et al. (2000). Remodeling of hippocampal synapses after hippocampus-dependent associative learning. *Journal of Comparative Neurology*, 417(1), 49-59.
- Goridis, C., & Brunet, J. F. (1992). NCAM: Structural diversity, function and regulation of expression. *Seminars in Cell Biology*, 3(3), 189-197.
- Hbschmann, M., & Skladchikova, G. (2008). The role of ATP in the regulation of NCAM function. *Neurochemical Research*,
- Holst, B. D., Vanderklisch, P. W., Krushel, L. A., Zhou, W., Langdon, R. B., McWhirter, J. R., et al. (1998). Allosteric modulation of AMPA-type glutamate receptors increases activity of the promoter for the neural cell adhesion molecule, N-CAM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(5), 2597-2602.
- Johnson, C., Fujimoto, I., Rutishauser, U., & Leckband, D. (2005). Direct evidence that neural cell adhesion molecule (NCAM) polysialylation increases intermembrane repulsion and abrogates adhesion. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(1), 137-145.
- Kiss, J. Z., Troncoso, E., Djebbara, Z., Vutskits, L., & Muller, D. (2001). The role of neural cell adhesion molecules in plasticity and repair. *Brain Research Reviews*, 36(2-3), 175-184.
- Kiss, J. Z., Wang, C., Olive, S., Rougon, G., Lang, J., Baetens, D., et al. (1994). Activity-dependent mobilization of the adhesion molecule polysialic NCAM to the cell surface of neurons and endocrine cells. *EMBO Journal*, 13(22), 5284-5292.
- Kurosawa, N., Yoshida, Y., Kojima, N., & Tsuji, S. (1997). Polysialic acid synthase (ST8Sia II/STX) mRNA expression in the developing mouse central nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 69(2), 494-503.
- Lopez-Fernandez, M., Montaron, M., Varea, E., Rougon, G., Venero, C., Abrous, D., et al. (2007). Upregulation of polysialylated neural cell adhesion molecule in the dorsal hippocampus after contextual fear conditioning is involved in long-term memory formation. *The Journal of Neuroscience*, 27(17), 4552-4561.
- Lthl, A., Laurent, J. P., Figuero, A., Muller, D., & Schachner, M. (1994). Hippocampal long-term potentiation and neural cell adhesion molecules L1 and NCAM. *Nature*, 372(6508), 777-779.
- Mantzur, L., Joels, G., & Lamprecht, R. (2009). Actin polymerization in lateral amygdala is essential for fear memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(1), 85-88.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649-711.
- Martin, S. J., & Morris, R. G. M. (2002). New life in an old idea: The synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, 12(5), 609-636.
- Merino, J. J., Cordero, M. I., & Sandi, C. (2000). Regulation of hippocampal cell adhesion molecules NCAM and L1 by contextual fear conditioning is dependent upon time and stressor intensity. *The European Journal of Neuroscience*, 12(9), 3283-3290.
- Morris, R. G. M., Moser, E. I., Riedel, G., Martin, S. J., Sandin, J., Day, M., et al. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: The role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philosophical Transactions - Royal Society. Biological Sciences*, 358(1432), 773-786.
- Nader, K., & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: The case for reconsolidation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(3), 224-234.
- O'Connell, A. W., Fox, G. B., Barry, T., Murphy, K. J., Fichera, G., Foley, A. G., et al. (1997). Spatial learning activates neural cell adhesion molecule polysialylation in a corticohippocampal pathway within the medial temporal lobe. *Journal of Neurochemistry*, 68(6), 2538-2546.
- Paratcha, G., Ledda, F., & Ibez, C. (2003). The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. *Cell*, 113(7), 867-879.
- Polo-Parada, L., Bose, C., Plattner, F., & Landmesser, L. (2004). Distinct roles of different neural cell adhesion molecule (NCAM) isoforms in synaptic maturation revealed by analysis of NCAM 180 kDa isoform-deficient mice. *The Journal of Neuroscience*, 24(8), 1852-1864.
- Pozo, K., & Goda, Y. (2010). Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron*, 66(3), 337-351.
- Rehberg, K., Bergado-Acosta, J., Koch, J., & Stork, O. (2010). Disruption of fear memory consolidation and reconsolidation by actin filament arrest in the basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*,

- Rutishauser, U. (2008). Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 26-35.
- Sandi, C. (1998). The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neural Plasticity*, 6(3), 41-52.
- Sandi C, Loscertales M, Merino JJ, Cordero MI, Guaza C. Time-dependent biphasic actions of glucocorticoids on spatial memory and NCAM expression in the frontal cortex of rats. *Neurosci Abstr* 1997b; 23: 2121.
- Sandi, C., Rose, S. P., Mileusnic, R., & Lancashire, C. (1995). Corticosterone facilitates long-term memory formation via enhanced glycoprotein synthesis. *Neuroscience*, 69(4), 1087-1093.
- Sandi, C., Merino, J., Cordero, M. I., Kruyt, N., Murphy, K., & Regan, C. (2003). Modulation of hippocampal NCAM polysialylation and spatial memory consolidation by fear conditioning. *Biological Psychiatry*, 54(6), 599-607.
- Sandi, C., & Pinelo-Nava, M. T. (2007). Stress and memory: Behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plasticity*, 2007, 78970-78970.
- Schachner, M. (1997). Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Current Opinion in Cell Biology*, 9(5), 627-634.
- Scholey, A. B., Mileusnic, R., Schachner, M., & Rose, S. P. (1995). A role for a chicken homolog of the neural cell adhesion molecule L1 in consolidation of memory for a passive avoidance task in the chick. *Learning Memory*, 2(1), 17-25.
- Scholey, A. B., Rose, S. P., Zamani, M. R., Bock, E., & Schachner, M. (1993). A role for the neural cell adhesion molecule in a late, consolidating phase of glycoprotein synthesis six hours following passive avoidance training of the young chick. *Neuroscience*, 55(2), 499-509.
- Schuster, T. (1998). Increase in proportion of hippocampal spine synapses expressing neural cell adhesion molecule NCAM180 following long-term potentiation. *Journal of Neurobiology*, 37(3), 359-372.
- Seki, T., & Arai, Y. (1991). The persistent expression of a highly polysialylated NCAM in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience Research*, 12(4), 503-513.
- Senkov, O., Sun, M., Weinhold, B., Gerardy-Schahn, R., Schachner, M., & Dityatev, A. (2006). Polysialylated neural cell adhesion molecule is involved in induction of long-term potentiation and memory acquisition and consolidation in a fear-conditioning paradigm. *The Journal of Neuroscience*, 26(42), 10888-10989.
- Seymour, C. M., Foley, A. G., Murphy, K. J., & Regan, C. M. (2008). Intraventricular infusions of anti-NCAM PSA impair the process of consolidation of both avoidance conditioning and spatial learning paradigms in wistar rats. *Neuroscience*, 157(4), 813-820.
- Stoenica, L., Senkov, O., Gerardy-Schahn, R., Weinhold, B., Schachner, M., & Dityatev, A. (2006). *In vivo synaptic plasticity in the dentate gyrus of mice deficient in the neural cell adhesion molecule NCAM or its polysialic acid*. Oxford, UK: Published on behalf of the European Neuroscience Association by Oxford University Press.
- Venero, C., Guaza, C., & Sandi, C. (1996). Regional and temporal modulation of brain glycoprotein synthesis by corticosterone. *Neuroreport*, 7(15-17), 2819-2822.
- Venero, C., Herrero, A., Touyarot, K., Cambon, K., Lopez-Fernandez, M., Berezin, V., et al. (2006). Hippocampal up-regulation of NCAM expression and polysialylation plays a key role on spatial memory. *The European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1585-1595.
- Welzl, H., & Stork, O. (2003). Cell adhesion molecules: Key players in memory consolidation? *News in Physiological Sciences*, 18, 147-150.
- Yamaguchi, Y. (2002). Glycobiology of the synapse: The role of glycans in the formation, maturation, and modulation of synapses. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1573(3), 369-376.