

综述

分泌型C1q在突触的形成和调控中的作用研究进展

严晨, 白洁*

昆明理工大学医学神经生物学重点实验室, 昆明 650500

摘要: C1q家族是C1复合物的组分之一, 能够识别免疫复合物, 启动补体系统经典途径, 此外, 作为一种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)分子, 它可以结合种类繁多的配体。分泌型C1q作为C1q家族成员之一, 包括多种亚型, 主要的亚型有小脑肽(cerebellin, Cbln)及C1q类似蛋白(C1q-like protein, C1ql)。在神经系统中, 分泌型C1q参与多种类型突触的形成和调控, 因而分泌型C1q与中枢神经系统疾病关系密切。本文就分泌型C1q在突触形成和调控中的作用以及与疾病相关性进行综述。

关键词: 小脑肽; C1q类似蛋白; 突触

中图分类号: R392.1; R363.1+5

Role of secretory C1q protein in the formation and regulation of synapse

YAN Chen, BAI Jie*

Key Laboratory of Medical Neurobiology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Abstract: The C1q family is one of the subcomponents of the C1 complex that recognizes immune complexes and initiates the classical pathway of the complement system. In addition, as a pattern recognition receptor (PRR), the C1q family binds to a wide variety of ligands. As a member of the C1q family, the secretory C1q includes several subtypes. The main subtypes are cerebellin (Cbln) and C1q-like protein (C1ql). In the nervous system, secretory C1q is involved in the formation and regulation of various types of synapses, thus secretory C1q is closely related to diseases of the central nervous system. In this article, we review the role of secretory C1q in synapse formation and regulation, and its relationship with some diseases of the central nervous system.

Key words: Cbln; C1ql; synapse

神经系统中, 除了神经元外, 还有大量的神经胶质细胞以及少量的上皮细胞。各脑区之间通过突触联系完成脑的高级活动, 如奖赏行为等。因此, 对突触的研究就显得格外重要。C1是补体的经典激活途径最起始的成分, 由C1q、C1r和C1s三个亚单位组成, 而C1q是识别亚单位, 它是由18条多肽组成的糖蛋白复合物, 在神经系统中主要由颗粒细胞、下橄榄核神经元等多种神经元分泌。除了在补体激活经典途径中作用外, C1q还通过补体不依赖激活途径调节多种生理和病理过程, 例如妊娠、组织修复、以及癌症等^[1]。分泌型C1q作为C1q家

族成员之一, 包括多种亚型, 主要的亚型有小脑肽(cerebellin, Cbln)及C1q类似蛋白(C1q-like protein, C1ql)。C1ql又称为C1q和肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q and tumor necrosis factor-related protein, CTRP), 包括C1ql1~4四个亚型。早期研究结果显示, C1ql参与血管的生成^[2], 同时与心血管代谢相关^[3]。相较C1ql, Cbln具有较高的序列同源性(>50%)和类似的结构组织, 包括Cbln1~4四个亚型。一般Cbln仅在大脑中表达, 但Cbln1和Cbln4除外, 这两种基因也在睾丸中表达^[4], 并且Cbln与多种神经系统疾病密切相关。表1归纳比较了Cbln与C1ql两

个亚家族的分子结构、存在部位、可能作用、结合蛋白以及相关疾病。最新研究表明,分泌型 C1q 主要参与平行纤维 (parallel fiber, PF)-浦肯野细胞 (Purkinje cell, PC)、爬行纤维 (climbing fiber, CF)-PC、基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA)-内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 以及苔状纤维 (mossy fiber, MF)-海马角 3 (cornu ammonis 3, CA3) 四种突触的组成及调控。在 PF-PC 突触中,以轴突蛋白 (neurexin, Nrx)/Cbln1/GluD2 的跨突触复合体的形式对突触的稳定以及可塑性进行调控;而在 CF-PC 突触中, C1ql1 参与突触的形成,同时调节 CF 的强度,影响突触的稳定性;BLA-mPFC 突触中, C1ql3 参与了 BLA-mPFC 兴奋性突触的形成;在 MF-CA3 突触中, C1ql2 和 C1ql3 通过与红藻氨酸受体 (kainate receptors, KARs) 结合,进而影响 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 的内吞。因此,本文从这四个方面对分泌型 C1q 在突触的形成和调控中起到至关重要的作用进行综述,并探讨分泌型 C1q 与疾病相关性。

1 PF-PC突触中的分泌型C1q

PF-PC 突触是小脑系统最大的信号传出部位,传入 MF 向小脑皮质传递大量来自前庭、脊髓和大脑皮质的输入信号。每根 MF 向大约 500 个颗粒细胞发出信号。颗粒细胞轴突向软脑膜表面靠近,呈 T 形分叉,产生 PFs。Cbln1 由 PF 分泌,在靠近突触小泡的位置相对集中。Cbln1 位于突触前膜,与突触后膜的 $\delta 2$ 谷氨酸受体 (glutamate receptor delta 2, GluD2) 和突触前膜神经连接蛋白 3 (neuroligin 3, NL3)、富含亮氨酸多重跨膜 (leucine-rich repeats transmembrane, LRRTM) 蛋白相结合形成 Nrx/Cbln1/GluD2 跨突触复合体^[9]。研究证实,相比野生型小鼠, Cbln1 缺陷会导致 PF-PC 突触减少 80%。此外,成年小鼠脑中 Cbln1 的丢失导致 PF-PC 突触逐渐减少,相反, Cbln1 的重新引入可以恢复成年 Cbln1 缺陷小鼠的表型^[18]。Cbln1 形成突触需要 GluD2 和 Nrx 的参与,表明 Nrx/Cbln1/GluD2 三者以复合体形式在 PF-PC 突触形成中发挥重要的作用^[9]。

作为突触前膜组分之一, Cbln1 的特点之一就是能快速诱导 PF 末端发生形态学改变,从而引起突触的去极化^[19]。成年小鼠在手术切断 PF 末端后能再生,而 GluD2 敲除小鼠的 PF 在切断后不能再

生。这证实 PF 的再生能力与 GluD2 相关,但异常再生能力是否与 Nrx/Cbln1/GluD2 信号相关还需要进一步研究^[20]。

PF-PC 突触长时程抑制 (long-term depression, LTD) 的形成是由 PC 突触后膜上的促离子型谷氨酸 AMPAR 的内吞引起, AMPAR 的内吞不仅依赖蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 与促离子型谷氨酸受体 2 (ionotropic glutamate receptor 2, GluR2) 的相互作用,还依赖谷氨酸受体相互作用蛋白 (glutamate receptor-interacting proteins, GRIP) 和包含突触后膜密度蛋白-95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95)/大盘基因类似物/紧密连接蛋白 1 (discs large homolog, Dlg/zonula occludens-1, ZO-1) 的 C 激酶 1 相互作用蛋白 (protein interacting with C kinase 1, PICK1) 与 GluR2 的相互作用^[10]。进一步研究结果表明, Cbln1 和 GluD2 双敲除的小鼠 PF-LTD 受损,可能是由于 Cbln1 结合到 GluD2 胞外的氨基末端区域 (amino-terminal domain, ATD),从而调节胞质蛋白酪氨酸磷酸化酶的活性,酪氨酸磷酸化酶与 GluD2 的 C 末端结合引起 AMPAR 去磷酸化,这是 AMPAR 在内吞前从锚定蛋白中释放出来的重要步骤^[10]。另外, GluD2 的 C 末端与 PDZ 的结合也可能对 PF-LTD 的诱导有一定的调控作用^[21],但目前双敲除后 PF-LTD 受损具体机制尚不清楚。

2 CF-PC突触中的分泌型C1q

CF-PC 突触与增强运动学习能力相关,水平视觉运动应答 (horizontal optokinetic response, HOKR) 研究表明, C1ql1 缺陷和 PC-脑血管生成抑制剂 3 (brain angiogenesis inhibitor 3, Bai3) 缺陷小鼠的运动学习能力严重受损^[22]。研究结果证实, C1ql1 敲除小鼠与野生型小鼠相比, CF-PC 突触数量减少 70% 以上。此外, C1ql1 在成年小鼠小脑中的丢失导致 CF-PC 突触减少^[5]。因此, C1ql1 在 CF-PC 突触的形成和维持突触的稳定性中起着重要的作用。生物化学分级分离研究表明, Bai3 定位于兴奋性突触后膜。另外 Bai3 在脊髓神经元中高度富集,其与突触后膜标记蛋白 PSD95 共定位^[23]。这些结果均表明 Bai3 可能在兴奋性突触中发挥重要作用。事实上,最近 Bai3 被证明可以调节兴奋性突触连接^[24]。C1ql1 通过补体 C1r/C1s-Uegf-Bmp1 结构域 (complement C1r/C1s-Uegf-Bmp1 domain, CUB) 区域的 N 末端与 Bai3 特异性结合^[25]。在 CUB 区域没有缺失的

表1. Cbln与C1ql的分子结构、存在部位、可能作用、结合蛋白以及相关疾病
Table 1. Structures, sites, functions, binding proteins and related diseases of Cbln and C1ql

	Structure	Site	Function	Binding proteins	Related diseases
C1ql1	Formed by a signal peptide, collagen-like region of different lengths, and C1q globular domain	Hippocampus, Inferior olivary nucleus neuron	1. Enhance synaptic connections and stability ^[5] 2. Participate in synaptic pruning ^[5]	Bai3	Motor learning disorder ^[5]
C1ql2		Granule cell in the hippocampal dentate gyrus	1. Determine the location and function of KARs ^[6] 2. Associated with periodic loop activity ^[8]	Bai3, KARs	Abnormal neural network activity ^[7]
C1ql3		Basal lateral amygdala neurons, Granule cell in the hippocampal dentate gyrus	1. Determine the location and function of KARs ^[6] 2. Associated with periodic loop activity ^[8] 3. Participate in hippocampal repair ^[8]	Bai3, KARs	
C1ql4		Brain stem, thalamus	1. Participate in energy metabolism ^[2] 2. Angiopoiesis ^[2]	Bai3	Cardiovascular disease ^[2]
Cbln1	Heterotrimer formed by three C1q globular domains	Cerebellar granule cell, entorhinal cortex, thalamic paraventricular nucleus	1. Participate in the formation of PF-PC synapse ^[9] 2. Associated with PF-PC synaptic function ^[10]	GluD2, Nrx, Cbln3	Spatial memory impairment ^[11] , Autism ^[12]
Cbln2		Entorhinal cortex, thalamic paraventricular nucleus	Participate in the formation and maintenance of hippocampal synapse ^[13]	GluD2, Nrx	Tourette syndrome ^[14]
Cbln3		Cerebellum, dorsal cochlear nucleus neuron	No report	Cbln1	No report
Cbln4		Entorhinal cortex, thalamic paraventricular nucleus	Delay synapse loss ^[15]	Nrx	Schizophrenia ^[16] , Alzheimer disease ^[17]

前提下，特异性敲除 PC-C1ql1 和 Bai3 后，再导入 Bai3，可以重新恢复 Bai3 表型^[23]。这也说明 Bai3 作为突触后膜的受体与 C1ql1 有一定相互作用。出生后 0~7 天 (P0~7) 小鼠，C1ql1 mRNA 在颗粒细胞层外层出现瞬时表达。在混合型小脑培养基中将 C1ql1 或 Bai3 敲除导致 PC 棘数目减少^[23]。可见 C1ql1 与 Bai3 相互作用能维持 PC 棘数目。但是，在 CF-PC 突触形成之前，C1ql1 如何到达 PC 树突尚不清楚，可能是颗粒细胞中 C1ql1 的瞬时表达诱导了 PC 突触的发生。

在成年小鼠的小脑，大部分 PC 是由单条 CF 支配，但每条 CF 与 PC 在近端树突上都有较强的

联系。C1ql1 单敲除小鼠研究表明，在初始阶段，单个 PC 的活动由多条 CF 联合促进，在 P3~7 天，单条 CF 起到主体作用，说明 C1ql1 参与突触的修剪^[26]。而在 P9，“单条胜利者”CF 从 PC 胞体迁移到 PC 的树突棘，形成成熟的突触，这种迁移是否受 C1ql1 的作用还未知^[27]。另有研究表明，在 P0~1 野生型小鼠体内过表达 C1ql1，在 P7~8，所有 CFs 的连接强度会得到同等程度的增强，到 P14~15，无效连接优先被清除。因此，可以看出 C1ql1 过表达能增强 CF-PC 的连接强度，增强稳定性，并且能及时清除无效连接，参与突触的修剪^[26]。

3 BLA-mPFC突触中的分泌型C1q

BLA 中 C1ql3 mRNA 高表达, 并且 BLA-C1ql3 敲除的小鼠中, BLA 和 mPFC 之间的兴奋性突触数量显著性降低, 表明 C1ql3 参与了 BLA-mPFC 兴奋性突触的形成。另外, 全身性的 C1ql3 敲除小鼠会表现出多种异常行为, 当选择性地从 BLA-mPFC 突触敲除 C1ql3 时, 小鼠的条件性恐惧记忆受到损伤, 突触后膜受体 Bai3 参与其中^[28]。然而在 mPFC 神经元中, C1ql3 作为突触前膜分子, 如何与突触后膜受体 Bai3 结合, 并引起条件性恐惧记忆受损还有待进一步研究。

4 MF-CA3突触中的分泌型C1q

KARs 作为突触后膜受体, 通过慢通道动力学调节突触网络活动^[29], 是影响突触后膜 AMPAR 的重要因素^[30], 在海马 MF-CA3 突触中最为显著。C1ql2 和 C1ql3 由 MF 分泌, 其 mRNA 在海马齿状回颗粒细胞 (dentate granule cells, DGC) 中高表达。作为胞外募集者去募集 MF-CA3 突触后膜的 KARs 复合体, 这种募集是 C1ql2 和 C1ql3 结合到 KARs 离子型谷氨酸受体红藻氨酸型亚基 2 (glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 2, GluK2) 和 GluK4 的 ATD 区以及突触前膜 Nr3 异构体, 其中 Nr3 异构体包含外显子 25b 在剪接位点 5 编码的特定序列, 并且发现 Nr3 + SS5^{25b}-C1ql2/3 复合物在体外突触后膜位点招募 KARs 是必要的^[6]。KARs 通常存在 MF-CA3 突触中, C1ql2 和 C1ql3 双敲除的小鼠, MF-CA3 突触的形态不会受到影响, 但 KARs 不会被募集到突触中。C1ql2 或者 C1ql3 单敲除则不会出现此现象, 这表明 C1ql2 或 C1ql3 对 KARs 的募集是可以单独完成的。然而在 GluK2 基因敲除或者 GluK4 基因敲除的小鼠中, C1ql2 和 C1ql3 蛋白大多不再存在于 MF-CA3 突触中, 表明 C1ql2 和 C1ql3 与 KARs 的结合既需要 GluK2 的 ATD, 也需要 GluK4 的 ATD^[6, 31]。在 MF-CA3 突触中, KARs 通过 GluK2 亚基的 C 端与 N 端钙黏着蛋白结合进一步稳定 KARs 在突触后膜的定位^[6, 31]。相比于只清除 GluK4 基因, GluK4 基因和 GluK5 基因的联合清除会大幅度降低 MF-CA3 突触中 KARs 和 C1ql3 的免疫反应性, 说明 GluK5 在 KARs 和 C1ql3 的结合中起到促进作用^[32]。同样作为突触后膜受体, Bai3 通过血小板反应蛋白 1 型重复序列 (thrombospondin type 1 repeats, TSRs) 与 C1ql3 结合

发挥作用。将培养的海马神经元与 C1ql3 共孵育, 可显著降低海马兴奋性突触密度, 并且通过向培养基中添加分离得到的 Bai3 的 TSRs 可以逆转这种效应^[25]。该结果表明 Bai3/C1ql3 在海马突触发育中的作用与小脑中 Bai3/C1ql1 介导的修剪功能相似^[24]。然而 Bai3/C1ql2 在海马突触发育中的作用还没有相关文献报道。

综上所述, 分泌型 C1q 在不同的细胞和纤维以及不同脑区神经元突触形成中发挥重要作用, 图 1 概括了 PC 与 PF、PC 与 CF、BLA 与 mPFC 以及 CA3 神经元与 MF 间形成的突触中的分泌型 C1q 类型。

5 分泌型C1q与神经系统疾病的相关性

有研究报道称分泌型 C1q 与白细胞介素 -1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor α , TNF α) 共同激活小胶质细胞, 与神经退行性疾病发生和发展有关^[7]。在阿尔茨海默症 (Alzheimer disease, AD) 小鼠中, 补体和小胶质细胞在早期突触缺失中起重要的作用^[17]。Bai3 及其相关成员 Bai1 和 Bai2 在大脑广泛表达^[33], 并涉及精神疾病, 如精神分裂症和双相情感障碍^[34]。因此, 小脑 C1ql1 和 Bai3 介导的信号机制很可能调节对大脑功能至关重要的各种神经回路中的突触竞争和维持, 调节正常的运动学习^[5]。C1ql3 作为突触前膜分子, 与恐惧记忆的调节密切相关^[28]。

Cbln1 敲除小鼠表现出条件诱导的恐惧和空间记忆受损^[11]。全基因组的关联研究表明, Cbln1 基因的一个单核苷酸多态性与普通人群的自闭症特征有关^[12]。杜尔雷斯综合征是一种以抽搐为特征的精神神经疾病, 而这种综合征与 Cbln2 基因的突变相关^[14]。在对死后的精神分裂症患者和精神分裂症小鼠模型的 mPFC 脑区进行检测时发现, Cbln4 mRNA 的表达量下降^[16]。在 AD 中 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 可以调节小鼠 Cbln4 mRNA 的表达^[35]。然而, 目前还没有报道 Cbln2 或者 Cbln4 敲除是否会引进行为异常。Cbln 的受体 GluD1/2 以及 Bai3 的基因发生突变与精神分裂症、孤独症谱系障碍和智力残疾等多种精神疾病有关^[34]。

6 结语

C1q 在免疫系统中的作用是目前研究的热点, 在中枢神经系统中的作用及机制也受到人们的广泛

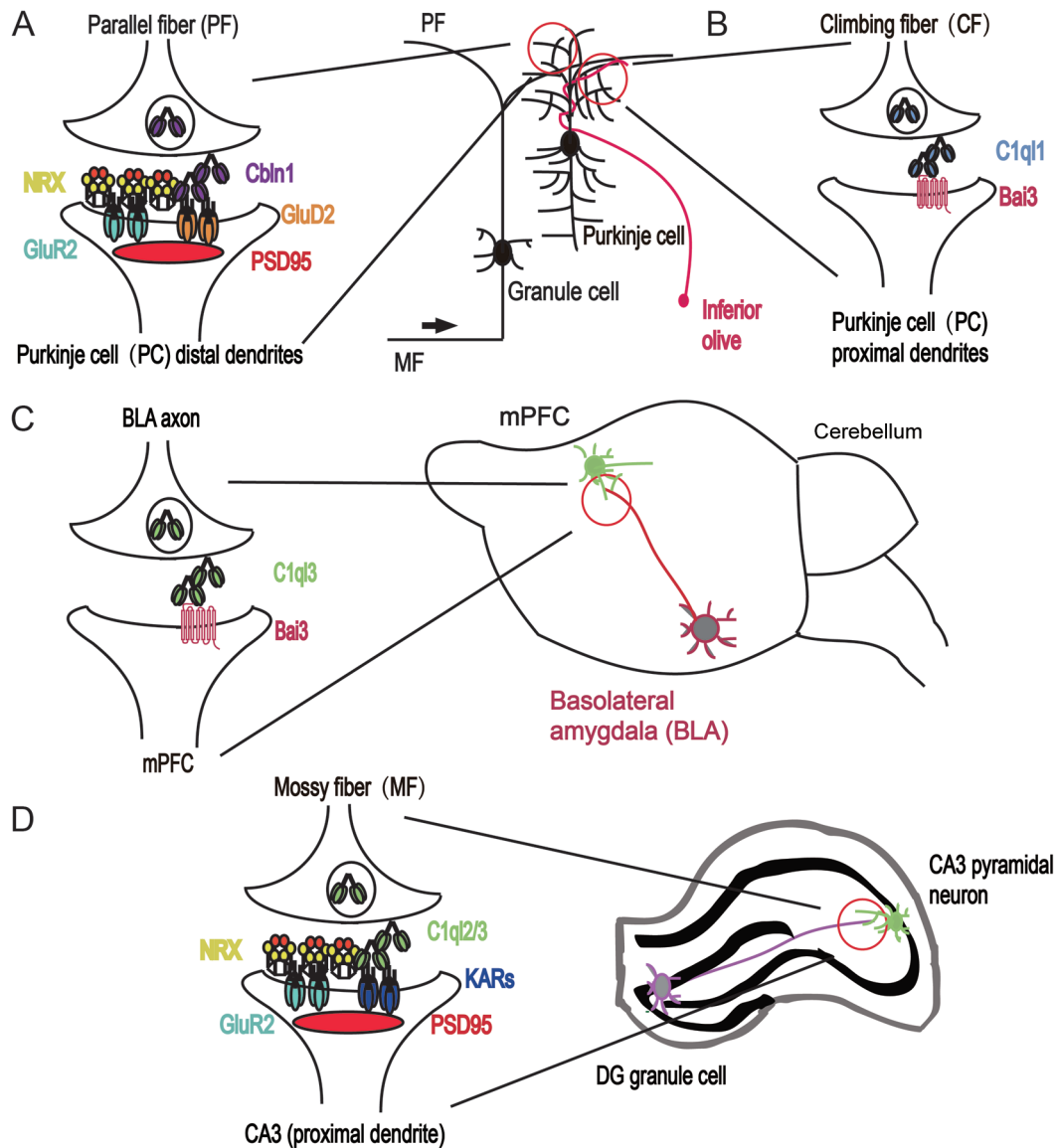


图 1. PC与PF、PC与CF、BLA与mPFC以及CA3神经元与MF间形成的突触中的分泌型C1q类型
 Fig. 1. Secretory C1q protein in synapses of PC-PF (A), PC-CF (B), BLA-mPFC (C) and CA3 neuron-MF fiber (D). PF: parallel fiber; PC: purkinje cell; CF: climbing fiber; BLA: basolateral amygdala; mPFC: medial prefrontal cortex; MF: mossy fiber; CA3: cornu ammonis 3.

关注。本文从小脑到大脑，逐步阐述了分泌型 C1q 在多种类型突触中起到重要作用，包括参与突触发生，维持突触的稳定性，改变突触的可塑性，同时还能调节突触后膜谷氨酸受体的定位和功能。由于中枢神经系统各脑区通过突触、神经环路调节各种神经活动，分泌型 C1q 与神经系统疾病密切相关。因此，对这些类型突触的分子机制的研究可以进一步明确神经系统疾病的发病机制。当前有关分泌型 C1q 在神经系统中的研究还不够深入，分泌型 C1q 影响突触改变、神经系统疾病的具体机制还不明确，

大量相关突触组成以及调控机制有待研究。随着神经科学技术的迅速发展以及突触研究在神经系统疾病中的日趋重要，进一步了解突触的形成、可塑性、稳定性以及突触前与突触后膜受体功能就显得格外重要，并可能成为神经系统疾病治疗的新策略。

* * *

致谢：本综述受国家自然科学基金项目 (No. 8166050298, U1202227) 和云南省高校氧化应激损伤与防御重点实验室 (No. 2018) 资助。

参考文献

- 1 Thielens NM, Tedesco F, Bohlson SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. C1q: A fresh look upon an old molecule. *Mol Immunol* 2017; 89: 73–83.
- 2 Liu F, Tan A, Yang R, Xue Y, Zhang M, Chen L, Xiao L, Yang X, Yu Y. C1q11/Ctrp14 and C1q14/Ctrp11 promote angiogenesis of endothelial cells through activation of ERK1/2 signal pathway. *Mol Cell Biochem* 2017; 424(1–2): 57–67.
- 3 Zhang SH (张诗晗), Du YH, Yu HC, Li YM, Liu HR. Research advances in the regulation of cardiovascular metabolic disorders and its related risk factors by C1q/TNF related proteins. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2018; 70(3): 310–318 (in Chinese with English abstract).
- 4 Zhong C, Shen J, Zhang H, Li G, Shen S, Wang F, Hu K, Cao L, He Y, Ding J. Cbln1 and Cbln4 are structurally similar but differ in GluD2 binding interactions. *Cell Rep* 2017; 20(10): 2328–2340.
- 5 Kakegawa W, Mitakidis N, Miura E, Abe M, Matsuda K, Takeo Y, Kohda K, Motohashi J, Takahashi A, Nagao S, Muramatsu S, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M. Anterograde C1q11 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron* 2015; 85(2): 316–329.
- 6 Matsuda K, Budisantoso T, Mitakidis N, Sugaya Y, Miura E, Kakegawa W, Yamasaki M, Konno K, Uchigashima M, Abe M, Watanabe I, Kano M, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M. Transsynaptic modulation of Kainate receptor functions by C1q-like proteins. *Neuron* 2016; 90(4): 752–767.
- 7 Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung WS, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017; 541(7638): 481–487.
- 8 Matsuda K. Synapse organization and modulation via C1q family proteins and their receptors in the central nervous system. *Neurosci Res* 2017; 116: 46–53.
- 9 Yuzaki M. The C1q complement family of synaptic organizers: not just complementary. *Curr Opin Neurobiol* 2017; 45: 9–15.
- 10 Gallimore AR, Aricescu AR, Yuzaki M, Calinescu R. A computational model for the AMPA receptor phosphorylation master switch regulating cerebellar long-term depression. *PLoS Comput Biol* 2016; 12(1): e1004664.
- 11 Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M, Yuzaki M. Roles of Cbln1 in non-motor functions of mice. *J Neurosci* 2016; 36(46): 11801–11816.
- 12 Jones RM, Cadby G, Melton PE, Abraham LJ, Whitehouse AJ, Moses EK. Genome-wide association study of autistic-like traits in a general population study of young adults. *Front Hum Neurosci* 2013; 7(8): 658.
- 13 Tao W, Díaz-Alonso J, Sheng N, Nicoll RA. Postsynaptic $\delta 1$ glutamate receptor assembles and maintains hippocampal synapses via Cbln2 and neurexin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(23): E5373–E5381.
- 14 Clarke RA, Lee S, Eapen V. Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including Autism. *Trans Psychiatry* 2012; 2(9): e158.
- 15 Seigneur E, Südhof TC. Cerebellins are differentially expressed in selective subsets of neurons throughout the brain. *J Comp Neurol* 2017; 525(15): 3286–3311.
- 16 Keizo T, Katsunori K, Hideo H, Koji O, Hirota S, Satoko H, Hisatsugu K, Juzoh U, Keiko T, Nakamura HK, Kuroiwa M, Maeda J, Atsuzawa K, Esaki K, Yamaguchi S, Furuya S, Takagi T, Walton NM, Hayashi N, Suzuki H, Higuchi M, Usuda N, Suhara T, Nishi A, Matsumoto M, Ishii S, Miyakawa T. Deficiency of schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(8): 1409–1425.
- 17 Hong S, Bejaglasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, Merry KM, Shi Q, Rosenthal A, Barres BA, Lemere CA, Selkoe DJ, Stevens B. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* 2016; 352(6286): 712–716.
- 18 Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor delta2, a bidirectional synapse organizer. *Science* 2010; 328(5976): 363–368.
- 19 Itoishida A, Miyazaki T, Miura E, Matsuda K, Watanabe M, Yuzaki M, Okabe S. Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron* 2012; 76(3): 549–564.
- 20 Ichikawa R, Sakimura K, Watanabe M. GluD2 endows parallel fiber-Purkinje cell synapses with a high regenerative capacity. *J Neurosci* 2016; 36(17): 4846–4858.
- 21 Yuzaki M. Synapse formation and maintenance by C1q family proteins: a new class of secreted synapse organizers. *Eur J Neurosci* 2010; 32(2): 191–197.

- 22 Aziz W, Fukazawa Y, Tarusawa E, Shigemoto R. Structural changes at parallel fibre to Purkinje cell synapses after long-term adaptation of horizontal optokinetic response. *Neurosci Res* 2009; 65(Suppl1): S81.
- 23 Sigoillot SM, Iyer K, Binda F, Gonzálezcalvo I, Talleur M, Vodjdani G, Isope P, Selimi F. The secreted protein C1q11 and its receptor Bai3 control the synaptic connectivity of excitatory inputs converging on cerebellar Purkinje cells. *Cell Rep* 2015; 10(5): 820–832.
- 24 Duman JG, Tu YK, Tolias KF. Emerging roles of Bai adhesion-GPCRs in synapse development and plasticity. *Neural Plast* 2016; 2016(17): 8301737.
- 25 Bolliger MF, Martinelli DC, Südhof TC. The cell-adhesion G protein-coupled receptor Bai3 is a high-affinity receptor for C1q-like proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(6): 2534–2539.
- 26 Watanabe M, Kano M. Climbing fiber synapse elimination in cerebellar Purkinje cells. *Eur J Neurosci* 2011; 34(10): 1697–1710.
- 27 Hashimoto K, Ichikawa R, Kitamura K, Watanabe M, Kano M. Translocation of a “winner” climbing fiber to the Purkinje cell dendrite and subsequent elimination of “losers” from the soma in developing cerebellum. *Neuron* 2009; 63(1): 106–118.
- 28 Martinelli DC, Chew KS, Rohlmann A, Lum MY, Ressler S, Hattar S, Brunger AT, Missler M, Südhof TC. Expression of C1q13 in discrete neuronal populations controls efferent synapse numbers and diverse behaviors. *Neuron* 2016; 91(5): 1034–1051.
- 29 Falcónmoya R, Sihra TS, Rodríguezmoreno A. Kainate receptors: role in epilepsy. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 217.
- 30 Copits BA, Swanson GT. Dancing partners at the synapse: auxiliary subunits that shape kainate receptor function. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(10): 675–686.
- 31 Contractor A, Mulle C, Swanson GT. Kainate receptors coming of age: milestones of two decades of research. *Trends Neurosci* 2011; 34: 154–163.
- 32 Fièvre S, Carta M, Chamma I, Labrousse V, Thoumine O, Mulle C. Molecular determinants for the strictly compartmentalized expression of kainate receptors in CA3 pyramidal cells. *Nat Commun* 2016; 7: 12738.
- 33 Kee HJ, Ahn KY, Choi KC, Song JW, Heo T, Jung S, Kim JK, Bae CS, Kim KK. Expression of brain-specific angiogenesis inhibitor 3 (Bai3) in normal brain and implications for Bai3 in ischemia-induced brain angiogenesis and malignant glioma. *FEBS Lett* 2004; 569(1–3): 307–316.
- 34 Lanoue V, Usardi A, Sigoillot SM, Talleur M, Iyer K, Mariani J, Isope P, Vodjdani G, Heintz N, Selimi F. The adhesion-GPCR Bai3, a gene linked to psychiatric disorders, regulates dendrite morphogenesis in neurons. *Mol Psychiatry* 2013; 18(8): 943–950.
- 35 Chacón PJ, del Marco Á, Arévalo Á, Domín-Guezgiménez P, García-Segura LM, Rodríguez-Tébar A. Cerebellin 4, a synaptic protein, enhances inhibitory activity and resistance of neurons to amyloid- β toxicity. *Neurobiol Aging* 2015; 36(2): 1057–1071.