

**综 述**

## 突触细胞黏附分子在应激中作用的研究进展

武珍珍, 王晓东\*

浙江大学医学院神经生物学系, 杭州 310058

**摘要:** 突触细胞黏附分子是一类介导突触前、后膜结构和功能互作的膜表面糖蛋白, 可以动态调节突触活动和可塑性, 其表达与功能受到环境因素调控。突触细胞黏附分子亦是应激反应重要的效应分子之一, 可介导应激对认知和情绪的不良影响。本文综述近年来突触细胞黏附分子在应激中作用的研究进展, 旨在为应激相关障碍的分子机制研究和药物研发提供思路。

**关键词:** 突触细胞黏附分子; 应激; 学习记忆; 情绪

**中图分类号:** R338

## Progress on the role of synaptic cell adhesion molecules in stress

WU Zhen-Zhen, WANG Xiao-Dong\*

*Department of Neurobiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China*

**Abstract:** Synaptic cell adhesion molecules (CAMs) are a type of membrane surface glycoproteins that mediate the structural and functional interactions between pre- and post-synaptic sites. Synaptic CAMs dynamically regulate synaptic activity and plasticity, and their expression and function are modulated by environmental factors. Synaptic CAMs are also important effector molecules of stress response, and mediate the adverse impact of stress on cognition and emotion. In this review, we will summarize the recent progress on the role of synaptic CAMs in stress, and aim to provide insight into the molecular mechanisms and drug development of stress-related disorders.

**Key words:** synaptic cell adhesion molecules; stress; learning and memory; emotion

突触是一种特化且不对称的细胞间连接, 介导神经元间信息通讯。突触结构与功能的复杂性和特异性依赖于突触前后各成分之间的黏附调节, 其为大脑海神经网络的形成和维持提供了基础<sup>[1]</sup>。突触细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAMs) 是一类跨突触锚定的膜表面糖蛋白, 主要包括免疫球蛋白超家族 [例如: 神经细胞黏附分子 (neural cell adhesion molecule, NCAM)、连接蛋白 (nectins) 和 CAM1~4]、钙黏蛋白超家族 (例如: 钙黏蛋白和原钙黏蛋白)、神经连接蛋白 (neuroligins)- 神经信号

蛋白 (neurexins) 以及整合素四种类型 (图 1)<sup>[2]</sup>。突触 CAMs 以同嗜性黏着、异嗜性黏着和配体 - 受体结合等特异性方式相互作用, 参与突触发生、建立与成熟, 并动态调节突触活性和可塑性<sup>[1, 3]</sup>。突触 CAMs 表达水平、功能异常则会导致突触结构和活动改变, 并参与多种神经、精神疾病的发生和发展<sup>[3-5]</sup>。近年来, 越来越多的研究揭示了突触 CAMs 在应激的适应及调节过程中发挥重要作用, 为应激相关精神疾病的机制研究和药物研发提供了新的思路。

Received 2019-08-27 Accepted 2019-10-17

Research from the corresponding author's laboratory was supported by International (Regional) Cooperation and Exchange Projects of the National Natural Science Foundation of China (No. 81761138044).

\*Corresponding author. Tel: +86-571-88208506; E-mail: xiaodongwang@zju.edu.cn

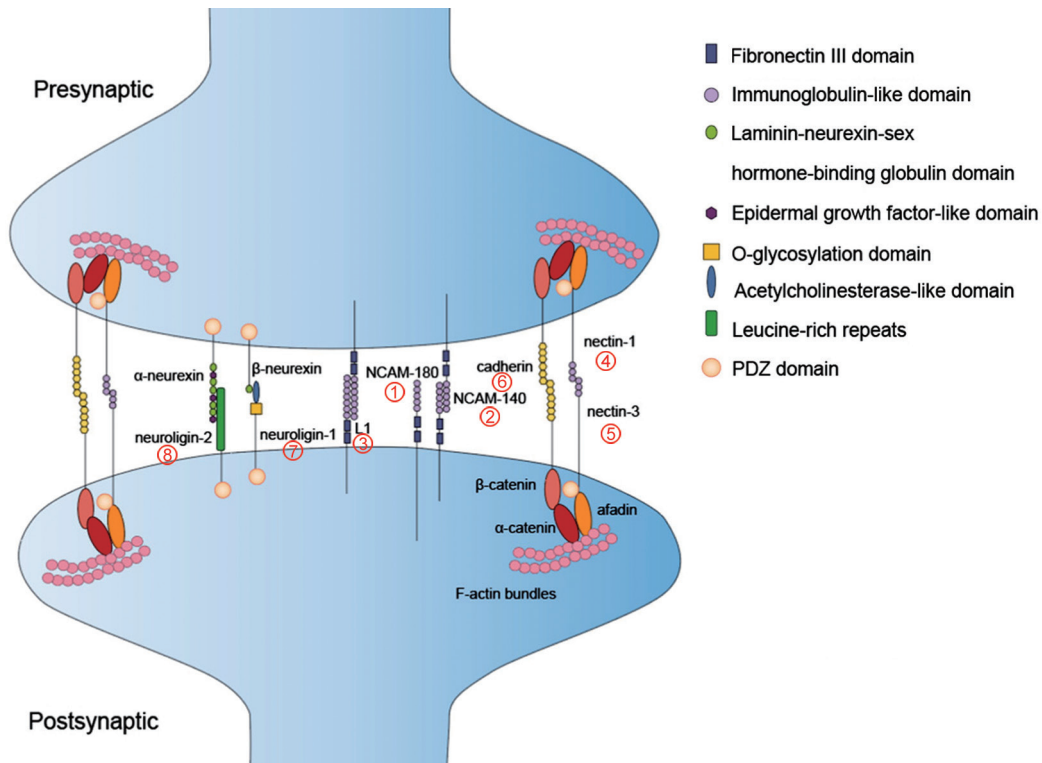


图 1. 应激相关突触细胞黏附分子结构与分布示意图

Fig. 1. Schematic diagram of the structure and distribution of stress-related synaptic cell adhesion molecules (CAMs). Note: Both neuroigin-1 and -2 can combine  $\alpha/\beta$ -neurexin.

## 1 CAMs在应激中的作用

### 1.1 NCAM和L1

NCAM 和 L1 家族均为免疫球蛋白超家族成员。NCAM 已知有 NCAM-180、NCAM-140 和 NCAM-120 三种亚型。其中，NCAM-180 (图 1 ①) 主要局限于突触后膜，而 NCAM-140 (图 1 ②) 在突触前后膜上均存在，二者主要由神经元表达。NCAM-120 通过糖基磷脂酰肌醇锚附着在非突触部位的胞膜表面，主要由胶质细胞表达。NCAM 不仅介导  $\text{Ca}^{2+}$  非依赖性的同嗜性结合，而且介导与酪氨酸激酶受体及其它细胞黏附分子的异嗜性结合<sup>[6]</sup>，参与突触的形成、消除和神经元重塑。与 NCAM 类似，L1 (图 1 ③) 也是一种跨膜蛋白。L1 家族的其它成员包括 L1 近同源体 (close homolog of L1, CHL1)、神经束蛋白 (neurofascin) 和神经元-胶质细胞黏附分子相关细胞黏附分子 (NgCAM-related-cell adhesion molecule, NrCAM)，它们与 L1 的功能不尽相同。其中，CHL1 是一种跨膜细胞黏附分子，在脊髓和周围神经系统特定区域表达<sup>[7]</sup>。

研究表明，NCAM 和 L1 家族成员在学习和记

忆形成过程中发挥关键作用，其表达异常与应激所致神经精神疾病密切相关，是应激诱导结构和功能改变的重要介导因子<sup>[3, 8-10]</sup>。慢性应激可降低海马和前脑 NCAM 的表达，损害小鼠长时程增强 (long-term potentiation, LTP)，影响记忆和情绪，这与树突萎缩、突触减少和行为障碍密切相关<sup>[3, 10, 11]</sup>。条件性前脑兴奋性神经元 NCAM 敲除则可引起基础皮质酮水平和肾上腺重量异常增加，且皮质酮水平在机体面对应激时也异常增加，提示小鼠处于慢性应激状态<sup>[9]</sup>。进一步研究表明，条件性前脑 NCAM 敲除可导致海马局部和海马-前额叶皮质通路中相关环路功能快速失稳，使小鼠在短暂的应激期更容易出现认知障碍<sup>[12]</sup>，表现为在 Morris 水迷宫测试中空间学习能力下降<sup>[9, 13]</sup>。此外，条件性 NCAM 敲除小鼠的认知异常也与应激易感性增加有关，这会导致相关神经环路难以适应新的应激性环境，最终导致学习和记忆障碍<sup>[13]</sup>。

另有研究表明，NCAM 介导的细胞间黏附作用对维持应激系统的生理活动、调节情绪和攻击行为至关重要。例如，条件性 NCAM 敲除小鼠的海马、

杏仁核基底外侧核和额叶皮质中的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 转运体及其主要代谢物水平和活性降低, 使小鼠回避行为受损<sup>[8]</sup>。与对海马和前脑中 NCAM 表达的影响不同, 慢性应激增加了杏仁核中 NCAM-180 和 NCAM-140 的表达, 而对 NCAM-120 表达没有显著影响, 同时增强了小鼠的焦虑样行为和条件性听觉恐惧记忆<sup>[12]</sup>。此外, 条件性 NCAM 敲除还会导致小鼠攻击性增加、情绪激越, 这些行为表型可以被应激强化, 其效应依赖于应激持续时间, 且出生时经历亚慢性应激后更明显<sup>[14]</sup>。

L1 家族成员也参与调节学习和记忆。研究显示, 出生后早期条件性敲除前脑兴奋性神经元中 CHL1 基因的小鼠在成年时表现出工作记忆维持的严重受损, 但学习新任务的能力没有变化<sup>[15]</sup>。因此, NCAM 和 L1 家族成员可能参与调节认知功能的不同方面。与对 NCAM 的影响类似, 慢性应激亦可下调 L1 和 CHL1 的表达水平。与条件性 NCAM 敲除小鼠相比, 条件性 L1 敲除小鼠的焦虑样行为减少<sup>[16]</sup>。CHL1 敲除小鼠则不表现焦虑相关行为, 但对新环境的反应性降低<sup>[17]</sup>。此外, CHL1 是精神分裂症的易感性因素之一<sup>[17]</sup>, CHL1 敲除小鼠在应激后冲动性增加, 其对新奇物体反应性降低可能与 5-HT 受体信号通路异常有关<sup>[18]</sup>。

综上, 慢性应激可降低 NCAM 和 L1 家族 (尤其是 NCAM) 的表达水平, 并损害其功能。增强二者的功能有望预防或治疗由慢性应激引起的相关功能障碍<sup>[3, 10]</sup>。

## 1.2 Nectins

Nectins 是 CAMs 中免疫球蛋白超家族的成员之一, 已知有 nectin-1、2、3 和 4 四种亚型, 其中以 nectin-1 和 nectin-3 在中枢神经系统内表达水平较高。Nectins 富集于突触前活动区 (active zone, AZ) 和突触后致密物质 (postsynaptic density, PSD) 周围的黏着连接处<sup>[19, 20]</sup>。Nectins 介导  $\text{Ca}^{2+}$  非依赖性突触黏附, 由突触前的 nectin-1 (图 1 ④) 与突触后的 nectin-3 (图 1 ⑤) 异嗜性结合, 通过丝状肌动蛋白结合蛋白 (afadin) 间接与肌动蛋白细胞骨架相连, 形成 nectin-afadin 系统。Nectin-afadin 系统与另一个主要黏着连接黏附系统——钙黏蛋白-连环蛋白 (cadherin-catenin) 协同调节突触黏附、突触发生、结构功能维持和重塑<sup>[21, 22]</sup>。

在海马中, nectin-3 对于齿状回 (dentate gyrus,

DG)-CA3 环路的轴突投射、突触形成和成熟具有重要作用, 通过动态调节海马神经元的树突与树突棘结构, 调节海马依赖性认知功能<sup>[23]</sup>。海马 nectin-3 表达水平易受各种应激因素的影响, 其表达异常与应激所致神经元结构损害和认知功能障碍密切相关<sup>[2, 5–8]</sup>。个体无论在幼年或成年期经历的急性或慢性应激, 均会影响海马 CA3 区锥体神经元中 nectin-3 的表达<sup>[20, 24]</sup>。成年期受到慢性应激时, nectin-3 表达下调区域和锥体神经元树突萎缩区域相重合, 可作为慢性应激中 CA3 神经元受损的分子标记物<sup>[24]</sup>。进一步研究表明, 慢性应激会破坏海马神经元之间 nectin-3 介导的突触黏附连接, 进而破坏树突棘的稳定性和复杂性, 最终损害海马依赖性学习和记忆<sup>[20, 23, 24]</sup>。出生后早期下调海马 nectin-3 表达可以模拟早年慢性应激效应, 损害海马锥体神经元的树突发育, 进而导致海马相关记忆障碍, 其影响持续至成年<sup>[25]</sup>。此外, 经历过早年应激的小鼠在成年时海马 DG 颗粒细胞 nectin-3 的表达水平显著降低, 其神经元的发生和突触可塑性受损, 长期记忆受到影响<sup>[23]</sup>。值得注意的是, 应激期间持续阻断促肾上腺皮质激素释放激素 1 型受体 (corticotropin-releasing hormone receptor 1, CRHR1) 或条件性失活前脑 CRHR1 可以显著减弱应激的负性效应, 并使海马 nectin-3 的表达水平恢复正常<sup>[25, 26]</sup>, 表明上述过程均由 CRHR1 所介导, 且 nectin-3 是 CRHR1 的下游分子。除 CRHR1 之外, 慢性应激亦可通过基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 水解使大鼠海马 CA1 突触周围 nectin-3 表达下降, 进而损害社会功能和记忆<sup>[27]</sup>。另有研究显示, 海马 nectin-3 敲除会使 afadin 的表达水平降低, 而 nectin-3 过表达则可增加应激小鼠的 afadin 水平<sup>[17]</sup>。此外, afadin 敲除导致海马树突棘密度降低, 超微结构形态改变<sup>[22, 28, 29]</sup>, 这些结果提示 afadin 可能是 nectin-3 的下游分子<sup>[29]</sup>。

Nectin-1 表达与功能异常亦参与应激相关认知损害。有研究显示, 早年应激可降低幼鼠海马 nectin-1 的表达水平<sup>[26]</sup>。另一项研究显示, 早年应激的小鼠在成年之后, 其背侧海马 nectin-1 的表达反而增加, 且认知和社交能力受损<sup>[30]</sup>。这些结果提示, 早年应激对海马 nectin-1 表达的下调作用不会持续到成年。病毒介导的 nectin-3 敲低可导致海马锥体神经元的树突复杂性和树突棘密度显著降低, 而 nectin-1 的敲低只引起 CA3 中短树突棘 (stubby spines) 丢失<sup>[25]</sup>。此外, 与 nectin-3 敲低效应相比, nectin-1 敲低对小



鼠的空间工作记忆和 CA3 神经元树突棘的影响较弱<sup>[25]</sup>。本研究组近期的工作显示, 慢性应激可通过激活 CRHR1 降低旁嗅皮层 nectin-1 的表达水平, 引起空间学习和记忆能力受损, 但对该区域的 nectin-3 水平没有影响<sup>[31]</sup>。这表明慢性应激可选择性调节不同脑区 nectin-1 和 nectin-3 的表达<sup>[30, 31]</sup>, 且应激对突触前 nectin-1 和突触后 nectin-3 的表达可能具有不同调节机制。

综上, nectins (尤其是 nectin-3 和 nectin-1) 与应激所致认知损害密切相关, 是治疗应激相关认知障碍的潜在分子靶点。

### 1.3 钙黏蛋白

钙黏蛋白属于 CAMs 中钙黏蛋白超家族, 是一类  $Ca^{2+}$  依赖性同嗜性跨膜蛋白, 主要有 I 和 II 两大类。与 nectins 相似, 钙黏蛋白 (图 1 ⑥) 位于 AZ 和 PSD 周围的黏着连接处<sup>[32]</sup>, 通过  $\beta$ -catenin 间接与肌动蛋白细胞骨架相连。Cadherin-catenin 系统协同 nectin-afadin 系统调节突触结构与功能<sup>[21]</sup>, 在神经元连接和突触可塑性中发挥重要的作用<sup>[33, 34]</sup>。在发育过程中, cadherin-catenin 系统可稳定新皮层的功能性突触和树突棘<sup>[35]</sup>, 调节树突棘修剪和成熟。该系统功能异常则可引起树突棘修剪缺陷, 进而诱发孤独症相关表型<sup>[36]</sup>。

钙黏蛋白不仅与学习记忆密切相关, 而且是应激反应中的潜在效应分子<sup>[37]</sup>。成年期海马钙黏蛋白 2 (cadherin-2, CDH-2) 敲除严重损害小鼠的长期记忆<sup>[38]</sup>, 表明 CDH-2 参与调节海马依赖性记忆<sup>[38, 39]</sup>。早年应激可选择性下调小鼠海马中 I 型、II 型钙黏蛋白和  $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达水平, 并导致识别记忆受损<sup>[37]</sup>。此外, CDH-13 在发育中的前脑<sup>[40]</sup>、成年小鼠前额叶皮质和海马中均有很强的表达<sup>[41]</sup>, 定位于抑制性突触前膜, 并作为抑制性突触传递的反向调节因子在发育过程以及对应激的适应中起关键作用。CDH-13 对认知功能和记忆形成至关重要<sup>[42]</sup>, 海马 CDH-13 敲除导致 CA1 锥体神经元的抑制性活动增加, 小鼠探索性降低, 并产生记忆缺陷及认知障碍<sup>[4, 42]</sup>。

可见, 钙黏蛋白是突触发育与可塑性及学习记忆的重要调节因子, 并且可能与发育后期和成年期对应激的适应性有关。然而, 其表达和功能与应激的何种不良效应相关, 尚且需要深入研究。

### 1.4 神经连接蛋白

神经连接蛋白是大脑中广泛表达的突触后

CAMs 成员之一, 已知有神经连接蛋白 1 (neuroligin-1, nlg1)、2、3 和 4 四种亚型。神经连接蛋白通过与突触前的神经信号蛋白相结合, 组成 neurexin-neuroligin 系统, 协调突触前、后膜间黏附与活动<sup>[43]</sup>。目前, 关于 nlg1 和 nlg2 的研究报道较多。

Nlg1 (图 1 ⑦) 定位于兴奋性谷氨酸能突触中, 调节兴奋性突触功能和可塑性, 并参与创伤后应激障碍等多种精神疾病的发生、发展<sup>[44]</sup>。Nlg1 过表达小鼠的记忆获取存在缺陷, 其海马兴奋性神经元的突触活动过度并伴随 LTP 诱导障碍<sup>[45]</sup>。不过, nlg1 在应激中的相关研究较少。现有证据表明, 早年应激或成年期慢性应激并不影响海马 nlg1 mRNA 表达水平<sup>[24]</sup>。

Nlg2 (图 1 ⑧) 主要定位于抑制性突触中, 是维持抑制性突触功能完整性的关键黏附蛋白, 并参与调节社会行为。早年应激可导致小鼠海马 nlg2 的表达水平增加, 使社会认知能力受损, 且增加小鼠成年后攻击性<sup>[46]</sup>。成年后在海马过表达 nlg2 可以模拟早年应激诱导的行为学效应<sup>[45, 46]</sup>。病毒介导的海马 nlg2 敲低会减弱早年应激对小鼠社会行为的影响<sup>[46]</sup>, 使社会认知能力趋于正常, 但会导致抑制性突触传递减少<sup>[47]</sup>, 造成焦虑样行为增加、疼痛敏感性和运动协调性降低<sup>[48]</sup>。然而, 大鼠研究表明, 成年期经历慢性应激使整个海马区 nlg2 的表达降低, 攻击性增加, 但社会行为不变<sup>[45]</sup>。这些结果表明 nlg2 对社会行为的调节作用存在物种差异, 且 nlg2 与社会行为之间可能呈“U”型曲线关系, 即水平过低或过高均会产生不利影响。此外, 在围出生期经历应激可引起小鼠前额叶皮质 nlg2 表达上调, GABA 能突触传递功能障碍, 导致注意力缺陷、认知功能受损<sup>[49]</sup>。

慢性应激是抑郁症的重要风险因素。临床研究显示, 重度抑郁症患者大脑伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 内 nlg2 表达下调, 提示该核团 nlg2 表达异常与抑郁症的发病相关。慢性社会挫败应激可选择性地下调小鼠 NAc 内多巴胺 D1 细胞中 nlg2 的表达, 但不影响 D2 细胞中 nlg2 的表达<sup>[50]</sup>。敲除多巴胺 D1 细胞中 nlg2 使小鼠对应激的敏感性增加, 而敲除多巴胺 D2 细胞中 nlg2 则引起主动防御行为<sup>[50]</sup>。

综上, 现有研究表明 nlg2 是应激过程中重要的效应分子, 与应激引起的社会行为障碍和注意力缺陷关系密切, 并参与了应激相关精神疾病如抑郁

症的发生和发展。

## 2 小结

不同突触 CAMs 的活动在神经系统的发育、成熟和重塑过程中均起到重要的作用。NCAM 和 L1 家族主要受到慢性应激的影响，其表达水平异常与应激引起的糖皮质激素水平的改变相关。Nectins (尤其是 nectin-3) 与应激所致认知损害密切相关，主要受到 CRHR1 的调节。钙黏蛋白与学习记忆密切相关，并调节机体对应激的适应性。神经连接蛋白则与应激引起的社会行为及注意力障碍相关。这些突触 CAMs 有望成为应激相关精神疾病治疗药物的新分子靶点。

## 参考文献

- Giagtzoglou N, Ly CV, Bellen HJ. Cell adhesion, the backbone of the synapse: “vertebrate” and “invertebrate” perspectives. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1(4): a003079.
- Shapiro L, Love J, Colman DR. Adhesion molecules in the nervous system: structural insights into function and diversity. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30: 451–474.
- Bisaz R, Schachner M, Sandi C. Causal evidence for the involvement of the neural cell adhesion molecule, NCAM, in chronic stress-induced cognitive impairments. *Hippocampus* 2011; 21(1): 56–71.
- Rivero O, Selten MM, Sich S, Popp S, Bacmeister L, Amendola E, Negwer M, Schubert D, Proft F, Kiser D, Schmitt AG, Gross C, Kolk SM, Strelakova T, van den Hove D, Resink TJ, Nadif Kasri N, Lesch KP. Cadherin-13, a risk gene for ADHD and comorbid disorders, impacts GABAergic function in hippocampus and cognition. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e655.
- Sudhof TC. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 2008; 455(7215): 903–911.
- Schuster T KM, Stalder M, Hackel N, Gerardy-Schahn R, Schachner M. Immunoelectron microscopic localization of the neural recognition molecules L1, NCAM, and its isoform NCAM180, the NCAM-associated polysialic acid, beta1 integrin and the extracellular matrix molecule tenascin-R in synapses of the adult rat. *J Neurobiol* 2001; 49: 142–158.
- Sytnyk V, Leshchynska I, Schachner M. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily regulate synapse formation, maintenance, and function. *Trends Neurosci* 2017; 40(5): 295–308.
- Brandewiede J, Stork O, Schachner M. NCAM deficiency in the mouse forebrain impairs innate and learned avoidance behaviours. *Genes Brain Behav* 2014; 13(5): 468–477.
- Brandewiede J, Jakovcevski M, Stork O, Schachner M. Role of stress system disturbance and enhanced novelty response in spatial learning of NCAM-deficient mice. *Stress* 2013; 16(6): 638–646.
- Shin KY, Won BY, Heo C, Kim HJ, Jang DP, Park CH, Kim S, Kim HS, Kim YB, Lee HG, Lee SH, Cho ZH, Suh YH. BT-11 improves stress-induced memory impairments through increment of glucose utilization and total neural cell adhesion molecule levels in rat brains. *J Neurosci Res* 2009; 87: 260–268.
- Walmod PS, Kolkova K, Berezin V, Bock E. Zippers make signals: NCAM-mediated molecular interactions and signal transduction. *Neurochem Res* 2004; 29: 2015–2035.
- Bisaz R, Sandi C. The role of NCAM in auditory fear conditioning and its modulation by stress: a focus on the amygdala. *Genes Brain Behav* 2010; 9(4): 353–364.
- Bisaz R, Sandi C. Vulnerability of conditional NCAM-deficient mice to develop stress-induced behavioral alterations. *Stress* 2012; 15(2): 195–206.
- Kohl C, Riccio O, Grosse J, Zanoletti O, Fournier C, Klampfl SM, Schmidt MV, Sandi C. The interplay of conditional NCAM-knockout and chronic unpredictable stress leads to increased aggression in mice. *Stress* 2013; 16(6): 647–654.
- Kolata S, Wu J, Light K, Schachner M, Matzel LD. Impaired working memory duration but normal learning abilities found in mice that are conditionally deficient in the close homolog of L1. *J Neurosci* 2008; 28(50): 13505–13510.
- Law J, Lee A, Sun M, Nikonenko A, Chung S, Dityatev A. Decreased anxiety, altered place learning, and increased cal basal excitatory synaptic transmission in mice with conditional ablation of the neural cell adhesion molecule L1. *J Neurosci* 2003; 23(32): 10419–10432.
- Buhusi M, Obray D, Guercio B, Bartlett MJ, Buhusi CV. Chronic mild stress impairs latent inhibition and induces region-specific neural activation in CHL1-deficient mice, a mouse model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2017; 333: 1–8.
- Buhusi M, Olsen K, Buhusi CV. Increased temporal discounting after chronic stress in CHL1-deficient mice is reversed by 5-HT2C agonist Ro 60-0175. *Neuroscience* 2017; 357: 110–118.
- Mizoguchi A, Nakanishi H, Kimura K, Matsubara K, Ozaki-Kuroda K, Katata T, Honda T, Kiyohara Y, Heo K, Higashi M, Tsutsumi T, Sonoda S, Ide C, Takai Y. Nectin: an adhesion molecule involved in formation of synapses. *J Cell Biol* 2002; 156(3): 555–565.
- Wang XD, Su YA, Wagner KV, Avrabos C, Scharf SH, Hartmann J, Wolf M, Liebl C, Kuhne C, Wurst W, Holsboer F,

- Eder M, Deussing JM, Muller MB, Schmidt MV. Nectin-3 links CRHR1 signaling to stress-induced memory deficits and spine loss. *Nat Neurosci* 2013; 16(6): 706–713.
- 21 Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: Roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(8): 603–615.
- 22 Majima T, Ogita H, Yamada T, Amano H, Togashi H, Sakisaka T, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Takai Y. Involvement of afadin in the formation and remodeling of synapses in the hippocampus. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 385(4): 539–544.
- 23 Wang XX, Li JT, Xie XM, Gu Y, Si TM, Schmidt MV, Wang XD. Nectin-3 modulates the structural plasticity of dentate granule cells and long-term memory. *Transl Psychiatry* 2017; 7(9): e1228.
- 24 Wang XD, Chen Y, Wolf M, Wagner KV, Liebl C, Scharf SH, Harbich D, Mayer B, Wurst W, Holsboer F, Deussing JM, Baram TZ, Muller MB, Schmidt MV. Forebrain CRHR1 deficiency attenuates chronic stress-induced cognitive deficits and dendritic remodeling. *Neurobiol Dis* 2011; 42(3): 300–310.
- 25 Liu R, Wang H, Wang HL, Sun YX, Su YA, Wang XD, Li JT, Si TM. Postnatal nectin-3 knockdown induces structural abnormalities of hippocampal principal neurons and memory deficits in adult mice. *Hippocampus* 2019; 29(11): 1063–1074.
- 26 Liao XM, Yang XD, Jia J, Li JT, Xie XM, Su YA, Schmidt MV, Si TM, Wang XD. Blockade of corticotropin-releasing hormone receptor 1 attenuates early-life stress-induced synaptic abnormalities in the neonatal hippocampus. *Hippocampus* 2014; 24(5): 528–540.
- 27 van der Kooij MA, Fantin M, Rejmak E, Grosse J, Zanoletti O, Fournier C, Ganguly K, Kalita K, Kaczmarek L, Sandi C. Role for MMP-9 in stress-induced downregulation of nectin-3 in hippocampal CA1 and associated behavioural alterations. *Nat Commun* 2014; 5: 4995.
- 28 Sai K, Wang S, Kaito A, Fujiwara T, Maruo T, Itoh Y, Miyata M, Sakakibara S, Miyazaki N, Murata K, Yamaguchi Y, Haruta T, Nishioka H, Motojima Y, Komura M, Kimura K, Mandai K, Takai Y, Mizoguchi A. Multiple roles of afadin in the ultrastructural morphogenesis of mouse hippocampal mossy fiber synapses. *J Comp Neurol* 2017; 525(12): 2719–2734.
- 29 Beaudoin GM, 3rd, Schofield CM, Nuwal T, Zang K, Ullian EM, Huang B, Reichardt LF. Afadin, a Ras/Rap effector that controls cadherin function, promotes spine and excitatory synapse density in the hippocampus. *J Neurosci* 2012; 32(1): 99–110.
- 30 van der Kooij MA, Grosse J, Zanoletti O, Papilloud A, Sandi C. The effects of stress during early postnatal periods on behavior and hippocampal neuroplasticity markers in adult male mice. *Neuroscience* 2015; 311: 508–518.
- 31 Gong Q, Su YA, Wu C, Si TM, Deussing JM, Schmidt MV, Wang XD. Chronic stress reduces nectin-1 mRNA levels and disrupts dendritic spine plasticity in the adult mouse perirhinal cortex. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 67.
- 32 Bayes A, van de Lagemaat LN, Collins MO, Croning MD, Whittle IR, Choudhary JS, Grant SG. Characterization of the proteome, diseases and evolution of the human postsynaptic density. *Nat Neurosci* 2011; 14(1): 19–21.
- 33 Takeichi M. The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(1): 11–20.
- 34 Salinas PC, Price SR. Cadherins and catenins in synapse development. *Curr Opin Neurobiol* 2005 15(1): 73–80.
- 35 Li MY, Miao WY, Wu QZ, He SJ, Yan GQ, Yang YR, Liu JJ, Taketo MM, Yu X. A critical role of presynaptic cadherin-catenin p140Cap complexes in stabilizing spines and functional synapses in the neocortex. *Neuron* 2017; 94: 1155–1172.
- 36 Bian WJ, Miao WY, He SJ, Qiu Z, Yu X. Coordinated spine pruning and maturation mediated by inter-spine competition for cadherin/catenin complexes. *Cell* 2015; 162(4): 808–822.
- 37 de Azeredo LA, Wearick-Silva LE, Viola TW, Tractenberg SG, Centeno-Silva A, Orso R, Schroder N, Bredy TW, Grassi-Oliveira R. Maternal separation induces hippocampal changes in cadherin-1 (CDH-1) mRNA and recognition memory impairment in adolescent mice. *Neurobiol Learn Mem* 2017; 141: 157–167.
- 38 Nikitczuk JS, Patil SB, Matikainen-Ankney BA, Scarpa J, Shapiro ML, Benson DL, Huntley GW. N-cadherin regulates molecular organization of excitatory and inhibitory synaptic circuits in adult hippocampus *in vivo*. *Hippocampus* 2014; 24(8): 943–962.
- 39 Fortress AM, Schram SL, Tuscher JJ, Frick KM. Canonical Wnt signaling is necessary for object recognition memory consolidation. *J Neurosci* 2013; 33(31): 12619–12626.
- 40 Forero A, Rivero O, Waldchen S, Ku HP, Kiser DP, Gartner Y, Pennington LS, Waider J, Gaspar P, Jansch C, Edenhofer F, Resink TJ, Blum R, Sauer M, Lesch KP. Cadherin-13 deficiency increases dorsal raphe 5-HT neuron density and prefrontal cortex innervation in the mouse brain. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 307.
- 41 Rivero O, Sich S, Popp S, Schmitt A, Franke B, Lesch KP. Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 492–507.
- 42 Kiser DP, Popp S, Schmitt-Bohrer AG, Strekalova T, van

- den Hove DL, Lesch KP, Rivero O. Early-life stress impairs developmental programming in Cadherin 13 (CDH13)-deficient mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 89: 158–168.
- 43 Ichtchenko K, Nguyen T, Südhof TC. Structures, alternative splicing, and neuroligin binding of multiple neuroligins. *J Biol Chem* 1996; 271: 2676–2682.
- 44 Kilaru V, Iyer SV, Almli LM, Stevens JS, Lori A, Jovanovic T, Ely TD, Bradley B, Binder EB, Koen N, Stein DJ, Conneely KN, Wingo AP, Smith AK, Ressler KJ. Genome-wide gene-based analysis suggests an association between Neuroligin 1 (NLGN1) and post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e820.
- 45 Dahlhaus R, Hines RM, Eadie BD, Kannangara TS, Hines DJ, Brown CE, Christie BR, El-Husseini A. Overexpression of the cell adhesion protein neuroligin-1 induces learning deficits and impairs synaptic plasticity by altering the ratio of excitation to inhibition in the hippocampus. *Hippocampus* 2010; 20(2): 305–322.
- 46 Kohl C, Wang XD, Grosse J, Fournier C, Harbich D, Westendorp S, Li JT, Bacq A, Sippel C, Hausch F, Sandi C, Schmidt MV. Hippocampal neuroligin-2 links early-life stress with impaired social recognition and increased aggression in adult mice. *Psychoneuroendocrinol* 2015; 55: 128–143.
- 47 Chubykin AA, Atasoy D, Etherton MR, Brose N, Kavalali ET, Gibson JR, Südhof TC. Activity dependent validation of excitatory versus inhibitory synapses by neuroligin-1 versus neuroligin-2. *Neuron* 2007; 54: 919–931.
- 48 Blundell J, Tabuchi K, Bolliger MF, Blaiss CA, Brose N, Liu X, Südhof TC, Powell CM. Increased anxiety-like behavior in mice lacking the inhibitory synapse cell adhesion molecule neuroligin 2. *Genes Brain Behav* 2009; 8: 114–126.
- 49 Tzanoulinou S, Garcia-Mompo C, Riccio O, Grosse J, Zanolletti O, Dedousis P, Nacher J, Sandi C. Neuroligin-2 expression in the prefrontal cortex is involved in attention deficits induced by peripubertal stress. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(3): 751–761.
- 50 Heshmati M, Aleyasin H, Menard C, Christoffel DJ, Flanigan ME, Pfau ML, Hodes GE, Lepack AE, Bicks LK, Takahashi A, Chandra R, Turecki G, Lobo MK, Maze I, Golden SA, Russo SJ. Cell-type-specific role for nucleus accumbens neuroligin-2 in depression and stress susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(5): 1111–1116.