

# · 专论与综述 ·

## Synaptotagmin 蛋白的基本机制及在细胞分泌中的作用 \*

杨 帆

(华中科技大学生命科学与技术学院 湖北 武汉 430074)

**摘要:**囊泡的转运和融合涉及多个步骤和复杂的蛋白质相互作用。而其中突触结合蛋白(Synaptotagmin, Syt)是一个广泛存在于神经和内分泌细胞内的分泌囊泡上的蛋白质家族。作为钙离子依赖性神经递质和激素释放过程中的钙离子感受器, Syt 触发和调节囊泡与靶膜的融合过程,参与对神经递质和激素释放过程的严格调控,也可能参与对细胞的蛋白质与膜转运的调节。该家族在哺乳动物中有 16 种以上的亚型,它们在细胞内有各自不同的定位,并发挥不同的调节功能。通过亚型间以及亚型和效应物分子间的相互作用,特别是对钙离子的结合, Syt 对胞吐过程进行着有效地调控。在膜融合的事件中,大部分是需要钙离子的存在的。Syt 可能是一种在较为广泛范围的膜融合事件中广泛分布的钙离子敏感的融合机制中的调控蛋白。本文主要对 Syt 蛋白质家族的分类以及各种亚型在细胞分泌中的功能和定位进行综合性阐述。

**关键词:** Synaptotamin; 囊泡; 分泌; 定位和功能

**中图分类号:** Q503 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2009)01-150-03

## The Mechanism of Synaptotagmin Proteins and Their Function in Cell Exocytosis\*

YANG Fan

(College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430074, China)

**ABSTRACT:** The process of vesicle translocation and fusion involve multiple steps and complex protein interactions. Synaptotagmin(Syt) is a large protein family existed on secretory vesicles and granules in neuron, neuroendocrine and endocrine cells. As the  $Ca^{2+}$  sensor in  $Ca^{2+}$ -dependent neurotransmitter and hormone release, synaptotagmins trigger and regulate the fusion process between vesicle membrane and target membrane, play an important role in the secretory regulation in neuron, neuroendocrine and endocrine cells; and regulate the transfer of proteins and membranes to destination. There are over 16 subtypes of synaptotagmin in mammalian, because the different location and different construction, each one has different role in secretory regulation. Though the interaction between the subtypes of synaptotagmin and the different factors, synaptotagmins are involved in the exocytosis and recycling of secretory vesicles. Calcium increase in cell is the precondition to trigger the exocytosis in regulative exocytosis. As the calcium sensor, synaptotagmins involve in most of membrane fusion events in neuron, neuroendocrine and endocrine cells. In this paper, we mainly discuss the localization and function of various of Syt subtypes in cell exocytosis.

**Key words:** Synaptotamin; Vesicle; Exocytosis; Localization and Function

**Chinese Library Classification:** Q503 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2009)01-150-03

### 前言

细胞分泌是细胞生命活动中的一个基本过程,细胞间通讯、细胞的新陈代谢、精子卵子融合、免疫防卫反应、神经细胞释放神经递质以及内分泌细胞分泌激素等生物学过程都与细胞分泌有着密切的关系。分泌作用是指真核细胞中含有待分泌物的囊泡与质膜融合,从而将内含物排出胞外的过程。1975年,Palade等<sup>[1]</sup>提出细胞分泌有组成性分泌和调节性分泌两种。组成性分泌:所有真核细胞都有从高尔基体 TGN 区囊泡向质膜运输的过程,其作用在于更新膜蛋白和膜脂、形成质膜外周

蛋白、细胞外基质、或作为营养成分和信号分子。调节性分泌:分泌细胞产生的分泌物(如激素、粘液或消化酶)储存在分泌囊泡(Vesicle)内,当细胞在受到胞外信号刺激时,分泌囊泡与质膜融合将内含物释放出去。调节性分泌存在于特化的分泌细胞。组成性分泌相对简单,调节性分泌才是研究的重点。分泌活动主要是通过囊泡的转运及其与细胞膜融合等步骤实现的囊泡内容物外排过程。在囊泡转运和细胞分泌过程中,有许多关键性分泌蛋白参与了调控,而且这些调控蛋白在酵母、线虫、大鼠、小鼠以及人等生物体内具有高度的同源性,因此有人推断在生物体内膜融合和细胞分泌过程可能具有相同的机理<sup>[2,3]</sup>。这

\* 基金项目 国家重点基础研究发展计划资助项目(2004CB720000 2006CB0D1704)

作者简介 杨帆(1981-)女 博士研究生 主要研究方向 囊泡转运调控蛋白的功能。

E-mail sailing622@gmail.com

(投稿日期 2008-06-20 接受日期 2008-07-21)

些关键性调控蛋白包括：①形成膜融合核心复合体的 SNARE 蛋白 Syntaxin、SNAP-25、VAMP；② SNARE 调节蛋白： $\alpha$ -SNAP、NSF、Sec1/Munc18（SM 蛋白）、Munc13、complexin；③ Rab 蛋白家族及效应物：Rab3、Rabphilin、Rim、Noc2；④参与钙调控的钙结合蛋白：Synaptotagmin、Calmodulin、CAPS；⑤其它：synaptogyrins、synaptophysins、synapsins、VT1a、CSP、SCAMPs 等<sup>[4]</sup>。了解这些蛋白的分子结构、功能以及相互作用关系等是研究囊泡释放分子机制的第一步。

## 1 Synaptotagmin (Syt) 在调节分泌过程中的作用机制研究进展

神经递质和激素的释放是通过  $Ca^{2+}$  依赖的调节性囊泡快速胞吐过程来实现的。囊泡胞吐活动由一系列动态的囊泡活动步骤组成，包括分泌囊泡的组装、填充、转运、拴系、锚定、融合、融合孔开放及囊泡内含物经由融合孔释放到细胞外，随后伴随着囊泡的胞吞与循环利用，这些过程是由一系列蛋白复合物相互作用引起的，受多种调控因子的严格调控<sup>[5]</sup>。SNARE (soluble N-ethyl-maleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor) 蛋白核心复合体与突触结合蛋白 (synaptotagmin, Syt) 形成的复合物是膜融合的基本分子构件<sup>[6]</sup>。Syt 是囊泡膜融合的  $Ca^{2+}$  感受器 (calcium sensor) 蛋白，可与 SNARE 复合物相互作用，调控囊泡膜与质膜的融合<sup>[7]</sup>，在神经、内分泌细胞及其它细胞的分泌活动中起重要调节作用。目前已发现的 Syt 有 16 种亚型，在囊泡  $Ca^{2+}$  依赖性的融合过程中表现出不同的调控特性。因此，对 Syt 蛋白的结构与功能及其对分泌调控特性的研究有助于进一步阐明细胞分泌的分子机制。

## 2 Syt 的结构、定位及相关功能

### 2.1 Syt 的基本结构及 $Ca^{2+}$ 结合位点

Syt 是囊泡膜的重要组成蛋白，其基本结构为：N-末端在囊泡内腔，为糖基化区，其后为一个 4~62 个氨基酸残基组成的单链跨囊泡膜片段 (TMR)；胞浆域包括一个长度从 43 个氨基酸残基 (Syt VIII) 到 417 个氨基酸残基 (Syt VII) 不等的有多个蛋白激酶磷酸化位点的连接片段和两个 C2 结构域：C2A 和 C2B，最后是保守的 C-末端<sup>[8]</sup>。Syt 的 C2 结构域平均长度约为 135 个氨基酸残基，各自都由 8 个  $\beta$  折叠和 3 个松散的环形结构组成。C2B 的第 7 和第 8 个  $\beta$  折叠中间有一个  $\alpha$  螺旋，而 C2A 没有。

与  $Ca^{2+}$  的结合是 Syt 作为  $Ca^{2+}$  感受器的基本条件。Syt I 和  $Ca^{2+}$  的结合是通过 C2A 和 C2B 结构域上环 1 和环 3 上保守的天门冬氨酸 Asp 残基 D1-D5 来完成的。C2A 的环 1 和环 3 上有五个保守的天门冬氨酸 Asp 残基 (D1-D5) 和一个丝氨酸残基 Ser，C2B 的环 1 和环 3 上有五个保守的天门冬氨酸 Asp 残基 (D1-D5)。它们是 Syt I 与  $Ca^{2+}$  结合所需的配体结构。Syt I 的 C2A 可结合 3 个钙离子，C2B 可结合 2 个钙离子 (图 1)。

### 2.2 Syt 的分类

根据 Syt 的氨基酸序列和蛋白质结构特性，可将 Syt I 至 syt XIII 分为 6 类<sup>[10]</sup>。

第一类 Syt I 和 Syt II。这两种 synaptotagmin 的特征是，它们的 N 端有一个糖基化位点。Syt I 和 Syt II 是公认的突触囊泡

融合的  $Ca^{2+}$  感受蛋白，调控突触囊泡同步的快速胞吐过程。

第二类 Syt VII。Syt VII 基因有 14 个外显子。Syt VII 的囊泡膜至 C2 结构域间的连接片段是一个由外显子转录后拼接的表达产物。除能形成完整的 Syt VII 外，也能拼接成 12 种以上长短不一的 Syt VII 变型，最主要的是大小为 65kDa 的 Syt VI-I $\alpha$  亚型。Syt VII 在溶酶体膜上有表达，调节  $Ca^{2+}$  触发的分泌和质膜的修复<sup>[11]</sup>。

第三类：包括 Syt III、Syt V、Syt VI 和 Syt X。此类 Syt 的 C2B 结构域缺乏四磷酸肌醇 (inositol-tetrakisphosphate, IP4) 的结合位点。囊泡内的 N-末端有能形成二硫键的多个半胱氨酸残基。Syt III 和 Syt V 定位于质膜，被认为是存在于质膜上的  $Ca^{2+}$  感受器。

第四类 Syt IV 和 Syt XI。其氨基酸序列仅由 4 个外显子编码，C2A 保守的 Asp 残基 D3 为 Ser 所取代，该变异改变了这类 Syt 亚型中 C2A 结构域和  $Ca^{2+}$  结合的性质，可能只能结合一个或两个  $Ca^{2+}$ 。

第五类 Syt IX。Syt IX 与 Syt I 和 Syt II 在基因编码的氨基酸序列上有很高的同源性，有相同的结构特点。但其囊泡膜内的 N 端不能被糖基化。

第六类 Syt VIII、Syt XII 和 Syt XIII。该类 Syt 的主要特点是缺乏几乎所有的  $Ca^{2+}$  结合位点。Syt X 以后的亚型多在非神经组织中分布，可能参与对  $Ca^{2+}$  非依赖性的膜融合过程的调控。

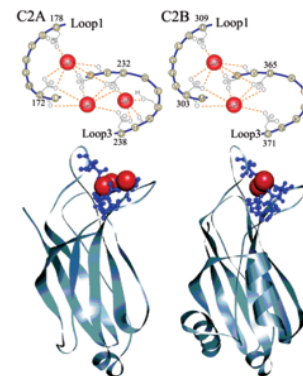


图 1 Synaptotagmin 的结构

Fig. 1 The structure of synaptotagmin

A: 表示 synaptotagmin 中 C2A 和 C2B 结构域的钙离子结合配基与钙结合的配位作用示意图。B: Synaptotagmin 的 C2A 和 C2B 结构域与钙结合时在溶液中的结构，钙离子配基用亮蓝色表示，钙离子 (C2A 中 3 个、C2B 中 2 个) 用红色表示。(Chapman ER. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(7): 498-508)

A: Schematic diagrams that show the ligands that coordinate  $Ca^{2+}$  ions in the C2A and C2B domains of synaptotagmin I. B: Solution structures of the  $Ca^{2+}$ -bound states of the C2A and C2B domains from synaptotagmin I.  $Ca^{2+}$  ligands are indicated in blue and  $Ca^{2+}$  ions (three in C2A and two in C2B) are shown in red. (Chapman ER. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(7): 498-508)

### 2.3 Syt 的组织分布和亚细胞定位

Syt 在组织中和亚细胞水平的分布具有特异性，Syt I 至 Syt XIII 在大脑中均表达，含量最为丰富的是 Syt I、II、III 和 VII。

Syt I 和 Syt II 是突触囊泡膜蛋白的主要组成部分,此外还存在于神经内分泌细胞和内分泌细胞的致密核心大囊泡及外分泌细胞的分泌颗粒中<sup>[98]</sup>。Syt III、Syt V、Syt VI 和 Syt X 定位于脑组织和神经内分泌细胞中,Syt VI 还在肾和其它组织中有表达。Syt III 和 Syt VI 虽然在神经突触中有表达,却并不定位于突触囊泡中<sup>[12]</sup>。在未分化的 PC12 细胞中 Syt IV 定位于高尔基体上,用神经生长因子刺激细胞分化后,Syt IV 定位于致密核心大囊泡上<sup>[13]</sup>。Syt VII 广泛分布于不同种类生物的不同组织中,是一个在基因结构上较为特殊的亚型,能拼接成长短不一的 12 种以上 Syt VII 变型。Syt VII 定位于 PC12 细胞的致密核心囊泡、反面高尔基体网状结构及溶酶体上。通过 RT-PCR 在 RAN 水平上检测到 Syt VIII 在肾脏、大脑皮层、肝脏、肺和心脏中存在。Syt IX 存在于神经内分泌细胞和内分泌细胞的致密核心大囊泡中,在 PC12 细胞中大量表达<sup>[14]</sup>。Syt X 至 Syt XV 等亚型多在非神经组织中分布<sup>[15]</sup>。在大脑组织中检测不到 Syt XIV 和 Syt XV 的 mRNA 表达。Syt XIV 的 mRNA 在小鼠的心脏、肾和睾丸中有大量表达<sup>[16]</sup>。Syt XV 的 mRNA 在小鼠的心脏、肺、骨骼肌和睾丸中有表达<sup>[17]</sup>。

### 2.4 Syt 亚型对膜融合的调控及分子机制

Synaptotagmin 为钙离子依赖的调节性囊泡融合所必须。Syt 作为在神经递质和激素释放过程中的  $Ca^{2+}$  感受蛋白,其生理功能取决于其分子结构及与其它分子和自身的相互作用,尤其是 C2A 和 C2B 结构域上存在大量作用分子的结合位点,可与  $Ca^{2+}$ 、SNARE 蛋白复合体、质膜磷脂酰肌醇及同源或异源的 Syt 结合(图 2) 这些分子间的相互作用在  $Ca^{2+}$  促发的胞吐中起着关键的作用<sup>[18]</sup>。

目前较为广泛接受的 synaptotagmin 分泌调控功能的模型是:在细胞静息时的基础  $Ca^{2+}$  浓度(50 nM-200 nM)下,synaptotagmin 与 SNAREs 核心复合体形成排列成环状的寡聚复合物,synaptotagmin 的 C2 结构域与细胞膜富含磷脂酰肌醇 [PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>, PIP<sub>2</sub>] 的脂筏结合,当细胞兴奋或其它因素使胞内特别是囊泡处  $Ca^{2+}$  升高至数  $\mu$ M 或数十  $\mu$ M 时,synaptotagmin 的 C2 结构域上与  $Ca^{2+}$  结合的环状结构插入膜质双分子层,促进囊泡更进一步靠近质膜并可能改变脂膜的局部张力,形成融合孔。融合孔的内壁可能由 SNARE 蛋白的跨膜区和脂质分子共同组成。膜融合形成的融合孔可能进一步扩张塌陷,与细胞膜完全融合,此种融合方式为囊泡完全融合(full fusion);也可能开放一段时间后关闭,呈现为“kiss and run”或“kiss and stay”囊泡融合方式。

### 3 结论

Synaptotagmin (Syt)是一个广泛存在于神经和内分泌细胞内的分泌囊泡上的蛋白质家族。作为钙离子依赖性神经递质和激素释放过程中的钙离子感受器,Syt 触发和调节囊泡与靶膜的融合过程,参与对神经递质和激素释放过程的严格调控,也可能参与对细胞的蛋白质与膜转运的调节。该家族在哺乳动物中有 16 种以上的亚型,它们在细胞内有各自不同的定位,并发挥不同的调节功能。通过亚型间以及亚型和效应物分子间的相互作用,特别是对钙离子的结合,Syt 对胞吐过程进行着有效地调控。在膜融合的事件中,大部分是需要钙离子的存在的。Syt

可能是一种在较为广泛范围的膜融合事件中广泛分布的钙离子敏感的融合机制中的调控蛋白。

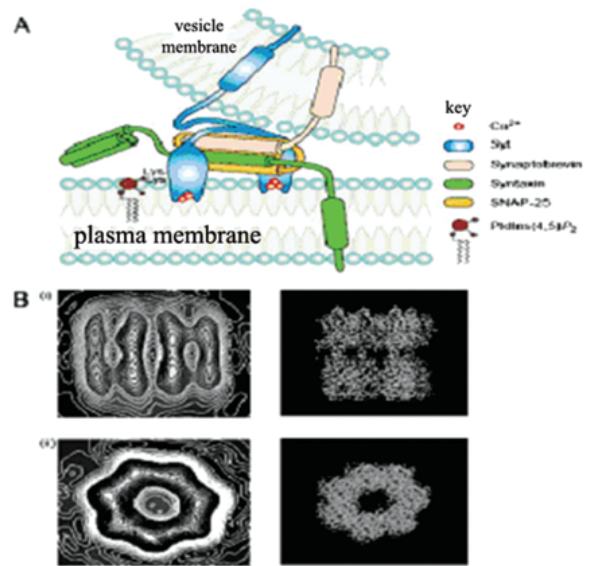


图 2 钙离子激活的膜融合分子复合体模型

Fig. 2 Model of the  $Ca^{2+}$ -activated membrane fusion complex

A. 在钙离子存在的情况下,synaptotagmin I (Syt) C2A 和 C2B 结构域的钙离子结合环插入脂质双分子层。磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(位于靶膜的内层)引导 Syt 的 C2 域插入靶膜。这些相互作用使得相对的双分子层靠拢。此外,Syt 与游离的 t-SNARE、二聚体 t-SNARE 复合物和三聚体 SNARE 复合物直接相互作用。通过调节异位-SNARE 复合体的聚合过程和/或融合孔的打开和扩张期间的 SNARE 复合体的排列,Syt-t-SNARE 间的相互作用可能将 synaptotagmin 的钙离子感受作用直接与膜融合偶联起来。B. 电子显微镜观察到的钙离子触发的位于磷脂酰丝氨酸/磷脂酰胆碱脂质分子层表面的 C2A-C2B 多聚体。左图为做等密度电子图后的磷脂酰丝氨酸和磷脂酰胆碱单分子层膜上 Syt 的  $Ca^{2+}$ -C2A-C2B 七聚体平均图谱,右图为分子模型。(i) 七聚体桶的侧面观和(ii) 俯视图<sup>[18]</sup>。

A. In the presence of  $Ca^{2+}$ , the  $Ca^{2+}$ -binding loops of both the C2A and C2B domains of synaptotagmin I (Syt) insert into the bilayer. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate [PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>] (localized on the inner leaflet of the target membrane) steers the membrane penetration activity of the C2 domains towards the target membrane. These interactions bring the opposing bilayers into close proximity. Furthermore, syt directly interacts with isolated target membrane SNAREs (t-SNAREs), binary t-SNARE complexes, and assembled ternary SNARE complexes. Syt-t-SNARE interactions might connect the  $Ca^{2+}$ -sensing process directly to membrane fusion by regulating the assembly of trans-SNARE complexes and/or the disposition of SNARE complexes during the opening and dilation of fusion pores. B.  $Ca^{2+}$ -triggered oligomerization of C2A-C2B on phosphatidyl-serine/-phosphatidyl-choline (PtdSer/PtdCho) surfaces visualized by electron microscopy. Average maps after contouring (left panels), and a molecular model (right panels), of heptameric oligomers formed by  $Ca^{2+}$ -C2A-C2B of syt on lipid monolayers composed of PtdSer and PtdCho. (i) Side view and (ii) top view of the heptameric barrels<sup>[18]</sup>.

### 参考文献(References)

[1] Palade G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis [J]. Science, 1975, 189(4200):347-358  
 [2] Bennett MK, Scheller RH. The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(7): 2559-2563  
 [3] Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions [J]. Nature, 1995, 375(6533): 645-653 (下转第 166 页)

来了希望,创新研究成果的问世和改良技术的应用,使得科研人员完成组织工程肺脏的合成和临床应用成为可能。但在同时,干细胞的临床应用也面临着巨大的挑战,肺的发病机理和干细胞的治疗机制还有待深入了解,干细胞培养分化的外环境还需进一步探讨研究。相信随着科学研究的深入,上述问题都将得到解决,进而为干细胞治疗肺部疾病带来新的希望。

#### 参考文献(References)

- [1] Lane S, Rippon HJ, Bishop AE, et al. Stem cells in lung repair and regeneration [J]. *Regen Med*, 2007,2(4):407-415
- [2] Mark JM, Sirma K, Eugene J, et al. Engineering Three-Dimensional Pulmonary Tissue Constructs [J]. *Tissue Engineering*, 2006,12(4):717-728
- [3] Andrade CF, Wong AP, Waddell TK, et al. Cell-based tissue engineering for lung regeneration [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(2):510-518
- [4] Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches [J]. *Science*, 2006,311:1880-1885
- [5] Randell SH, Walstad L, Schwab UE, et al. Isolation and culture of airway epithelial cells from chronically infected human lungs[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2001,37:480-489
- [6] Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, et al. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24:671-681
- [7] Darrell NK, Alan F. Lung Stem Cell [J]. *Cell and Tissue Research*, 2008,331(1):145-156
- [8] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. *Cell*, 2005, 121:823-835
- [9] Van Vranken BE, Romanska HM, Polak JM, et al. Coculture of embryonic stem cells with pulmonary mesenchyme: A microenvironment that promotes differentiation of pulmonary epithelium [J]. *Tissue Engineering*, 2005,11: 1177-1187
- [10] Shaun MK, Deborah AF, Dario OF, et al. Fetal tracheal reconstruction with cartilaginous grafts engineered from mesenchymal amniocytes[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2006,41(4):675-682
- [11] Guoshun W, Bruce AB, Richard G.P, et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: Potential therapy for cystic fibrosis [J]. *PNAS*, 2005,102(1):186-191
- [12] Nomoto Y, Kobayashi K, Tada Y, et al. Effect of fibroblasts on epithelial regeneration on the surface of a bioengineered trachea [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008,117(1):59-64
- [13] Gomperts BN, Belperio JA, Rao PN, et al. Circulating progenitor epithelial cells traffic via CXCR4/CXCL12 in response to airway injury[J]. *Journal of Immunology*, 2006, 176(3):1916-1927
- [14] Serrano MA, Nacher M, Gay JG, et al. Intratracheal Transplantation of Alveolar Type II Cells Reverse Bleomycin-Induced Lung Fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007,176(12):1261-1268
- [15] Qin M, Tai G, Collas P, et al. Cell extract-derived differentiation of embryonic stem cells [J]. *Stem Cells*, 2005,23:712-718
- [16] Wang D, Haviland DL, Burns AR, et al. A pure population of lung alveolar epithelial type II cells derived from human embryonic stem cells [J]. *PNAS* 2007;104(11): 4449-4454
- [17] Griffith LG. Emerging design principles in biomaterials and scaffolds for tissue engineering [J]. *Ann N Y Acad Sci.*, 2002, 961:83-95
- [18] Shigemura N, Okumura M, Mizuno S, et al. Lung tissue engineering technique with adipose stromal cells improves surgical outcome for pulmonary emphysema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(11):1199-2205
- [19] Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, et al. Stem Cell Transplantation: The Lung Barrier [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007,39(2):573-576

(上接第 152 页)

- [4] Burgoyne RD, Morgan A. Secretory granule exocytosis [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(2): 581-632
- [5] Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2004, 27:509-547
- [6] Tucker WC, Weber T, Chapman ER. Reconstitution of Ca<sup>2+</sup>-regulated membrane fusion by synaptotagmin and SNAREs [J]. *Science*, 2004, 304(5669): 435-438
- [7] Yoshihara M, Montana ES. The synaptotagmins: calcium sensors for vesicular trafficking [J]. *Neuroscientist*, 2004, 10(6): 566-574
- [8] Koh TW, Bellen HJ. Synaptotagmin I, a Ca<sup>2+</sup> sensor for neurotransmitter release [J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(8): 413-422
- [9] Chapman ER. Synaptotagmin: a Ca<sup>2+</sup> sensor that triggers exocytosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(7): 498-508
- [10] Sudhof TC. Synaptotagmins: why so many [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 7629-7632
- [11] Andrews NW, Chakrabarti S. There's more to life than neurotransmission: the regulation of exocytosis by synaptotagmin VII [J]. *Trends Cell Biol*, 2005
- [12] Marquize B, Berton F, Seagar M. Synaptotagmins in membrane traffic: which vesicles do the tagmins tag [J]. *Biochimie*, 2000, 82(5): 409-420
- [13] Fukuda M, Kanno E, Ogata Y, et al. Nerve growth factor-dependent sorting of synaptotagmin IV protein to mature dense-core vesicles that undergo calcium-dependent exocytosis in PC12 cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(5): 3220-3226
- [14] Fukuda M, Kowalchuk JA, Zhang X, et al. Synaptotagmin IX regulates Ca<sup>2+</sup>-dependent secretion in PC12 cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(7): 4601-4604
- [15] Zhao E, Li Y, Fu X, et al. Cloning and characterization of human synaptotagmin 10 gene [J]. *DNA Seq*, 2003, 14(5): 393-398
- [16] Fukuda M. Molecular cloning, expression, and characterization of a novel class of synaptotagmin (Syt XIV) conserved from *Drosophila* to humans [J]. *J Biochem (Tokyo)*, 2003, 133(5): 641-649
- [17] Fukuda M. Molecular cloning and characterization of human, rat, and mouse synaptotagmin XV [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(1): 64-71
- [18] Bai J, Chapman ER. The C2 domains of synaptotagmin--partners in exocytosis [J]. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(3): 143-151