

- phometric parameters for rupture of intracranial aneurysms-A series of 142 operated aneurysms. Turkish Neurosurgery, 2012, 22(4): 420-426.
- [19] de Rooij NK, Velthuis BK, Algra A, et al. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. J Neurol, 2009, 256(1): 45-50.
- [20] Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, et al. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. Neurosurg Focus, 2009, 26(5): E2.
- [21] Weir B, Amidei C, Kongable G, et al. The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. J Neurosurg, 2003, 99(3): 447-451.
- [22] Amenta PS, Yadla S, Campbell PG, et al. Analysis of non-modifiable risk factors for intracranial aneurysm rupture in a large, retrospective cohort. Neurosurgery, 2012, 70(3): 693-701.
- [23] Xu JY, Yu Y, Wu X, et al. Morphological and hemodynamic analysis of mirror posterior communicating artery aneurysms. PLOS ONE, 2013, 8(1): 1-7.
- [24] Lin N, Ho A, Gross BA, et al. Differences in simple morphological variables in ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms. J Neurosurg, 2012, 117(11): 913-919.
- [25] Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. Neurosurgery, 2008, 63(2): 185-197.
- [26] Li M, Jiang Z, Yu H, et al. Size ratio: a morphological factor predictive of the rupture of cerebral aneurysm? Can J Neurol Sci, 2013, 40(3): 366-371.
- [27] Kashiwazaki D, Kuroda S. Size Ratio Can Highly Predict Rupture Risk in Intracranial Small (< 5 mm) Aneurysms. Stroke, 2013, 44(8): 2169-2173.
- [28] Ma D, Tremmel M, Paluch RA, et al. Size ratio for clinical assessment of intracranial aneurysm rupture risk. Neurol Res, 2010, 32(5): 482-486.
- [29] Meng H, Feng Y, Woodward SH, et al. Mathematical model of the rupture mechanism of intracranial saccular aneurysms through daughter aneurysm formation and growth. Neurol Res, 2005, 27(5): 459-465.
- [30] Zhang Y, Mu S, Chen J, et al. Hemodynamic analysis of intracranial aneurysms with daughter blebs. Eur Neurol, 2011, 66(6): 359-367.

## 突触囊泡蛋白 2A: 抗癫痫药物的新靶点

武晨 综述 江文 审校

第四军医大学西京医院神经内科, 陕西省西安市 710032

**摘要:** 突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 是新型抗癫痫药物左乙拉西坦的作用位点, 它参与调节神经递质的释放和囊泡循环进而维持着突触囊泡的正常功能。SV2A 敲除小鼠表现出癫痫易感性的增高。不同癫痫模型以及癫痫患者脑组织标本 SV2A 的表达变化提示其可能参与了癫痫发生。

**关键词:** 左乙拉西坦; 突触囊泡蛋白 2A; 癫痫易感性

神经末梢突触囊泡释放神经递质是一个精细复杂的过程, 涉及多种蛋白质之间的相互作用。其中位于突触囊泡膜上的囊泡蛋白 2 (synaptic vesicle protein 2, SV2) 在中枢神经系统功能维持中起到关键作用, 并与癫痫的病理生理有关。其主要亚型 SV2A 是新型抗癫痫药物左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 的作用靶点。本文就 SV2A

的结构特点及生物学功能, SV2A 与癫痫的相关研究做以综述。

### 1 SV2A 的结构特点与生物学功能

#### 1.1 SV2A 的结构特点

SV2A 存在于低等脊椎动物和高等哺乳动物的神经元和内分泌细胞中。人 SV2A 基因位于 1 号染色体长臂 2 区 1 带 2 亚带, 含有 14565 个碱

收稿日期: 2014-03-20; 修回日期: 2014-06-05

作者简介: 武晨 (1986-), 女, 硕士在读, 主要从事癫痫研究。

通讯作者: 江文 (1969-), 男, 科副主任, 博士, 教授, 博/硕士生导师。主要从事癫痫及神经危重症研究。Email: jiangwen@fmmu.edu.cn。

基对,其编码的 mRNA 携带 13 个外显子,约含 4353 个碱基对。所翻译的蛋白质分子量为 82.6 KD,由 742 个氨基酸构成。SV2A 的启动子区的共同序列原件中包含了不同的转录因子,如 adaptor protein-1、p53、RSRFC4、interferon regulatory factor1、aryl hydrocarbon receptor 和 Pax-2。但尚无证据显示这些转录因子参与调控 SV2A 的表达。miRNA 微阵列预测分析显示 SV2A mRNA 3'-非翻译区存在与 miR-485 结合的两个序列,过表达和沉默 miR-485 证实,miR-485 负性调控 SV2A 的转录和翻译过程<sup>[1]</sup>。

SV2A 含有 12 个疏水跨膜区(TMR)和 1 个含 3 个 N-糖基化位点的突触泡内大环,后者分别对应于氨基酸 498(N1)、氨基酸 548(N2)和氨基酸 573(N3)。已证实这 3 个位点是神经肉毒毒素 BoNT/A 和 BoNT/E 进入神经元中的关键位点<sup>[2,3]</sup>。SV2A 胞质面 N 端第 57 个氨基酸是与  $\text{Ca}^{2+}$  敏感蛋白 synaptotagmin(SYT-1)C2B 结构域相互作用的主要部位<sup>[4]</sup>。SYT-1 是  $\text{Ca}^{2+}$  通路介导胞吐过程的第一个受体,SV2A 和 SYT-1 以  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的方式相互作用。SV2A N 端含酪氨酸的内吞膜体结构(Tyr46)对 SV2A 和 SYT-1 向囊泡表面运输起着关键作用<sup>[5]</sup>。SV2A 同样包含有 ATP 结合位点,分别位于 TMR1 和 7 胞质端内侧部分(见图 1),因而推测它可能是一个 ATP 结合蛋白,并且由腺嘌呤核苷酸调控着突触囊泡的引燃过程<sup>[6]</sup>。

## 1.2 SV2A 在正常脑内的表达

SV2A mRNA 及其翻译产物除在三叉神经核和面神经核以外的大脑各区广泛表达<sup>[7]</sup>。在大鼠和人的海马中,SV2A 主要表达在突触密集的区域,如 CA3 区的透明层和 DG 区的门区<sup>[8]</sup>,它无规律的分布在胞体和门区神经元树突上。SV2A 在 CA1 和 CA3 始层表达稀疏,主要围绕在锥体神经元周围<sup>[9]</sup>。皮质各层亦可观察到 SV2A 的表达,神经毡(neuropil)内可见弥散分布的 SV2A,胞体周围和锥体神经元树突上 SV2A 则呈斑点状分布<sup>[10]</sup>。在海马,小脑和皮质的兴奋性突触和抑制性突触上均有 SV2A 的表达<sup>[11]</sup>。定量分析成年大鼠皮质中谷氨酸能和 GABA 能轴突末端 SV2A 的表达,得出 96% 的囊泡 GABA 转运体(VGAT)与 SV2A 存在共表达,而在谷氨酸能突触上 SV2A 仅和 82% 的囊泡谷氨酸转运体 1(VGLUT1)和 41% VGLUT2 共表达<sup>[12]</sup>。

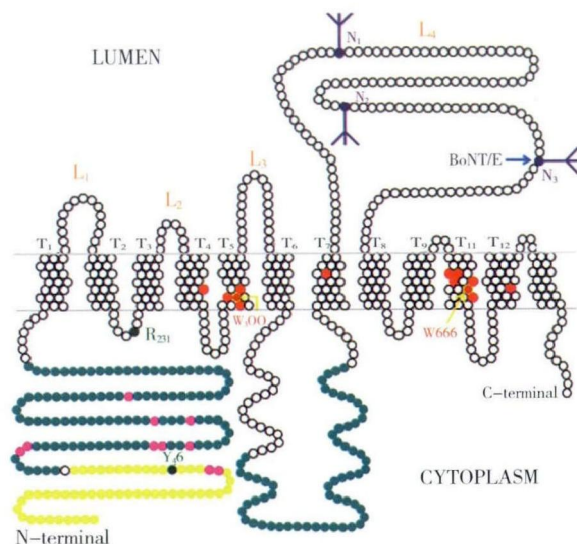


图1 SV2A 的结构模式图<sup>[11]</sup>。N-端前 57 个氨基酸(黄色部分)是与 SYT-1 C2B 相互作用的部位。Tyr46(绿色)是 SV2A 向 SV 运输中的必要组成。粉色部分代表推断的 N-端的十个磷酸化位点,蓝色代表与 ATP 结合位点。紫色代表 BoNT/A 和 BoNT/E 进入神经元的三个糖基化位点。红色代表已知的 14 个与西坦类药物结合的氨基酸位点。

Crèvecoeur 等<sup>[13]</sup>采用激光显微分割技术结合 qRT-PCR 及 Western blot 定量分析不同时期(E12 至 P30 天)SV2A 在小鼠海马各区的表达变化,发现 SV2A 在 P5-P7 天表达明显升高且局限于 CA1 区,P7-P10 天表达趋于稳定。而 P7 恰是 SV2A(-/-)小鼠出现癫痫发作的时间点,也是生理条件下端脑髓鞘形成和 CA1 区 LTP 形成的时期,进而推测出生后早期表达升高的 SV2A 对鼠脑正常发育起到了保护作用。

## 1.3 SV2A 的生物学功能

SV2A 在囊泡循环和神经递质释放中的作用仍然不清楚。研究者最初认为 SV2A 是一种转运蛋白,是基于它和主要协助转运蛋白超家族(major facilitator superfamily, MFS)成员高度同源以及二者拓扑结构的相似性<sup>[14]</sup>。SV2A 中心呈紧凑的漏斗样构象,这与 E. coli 乳糖通透酶转运体十分类似<sup>[15,16]</sup>。TM5 的 Try300 和 TM10 的 Try666 对于 SV2A 的功能十分重要,可为其发挥转运功能提供必要的疏水环境<sup>[17]</sup>。曾推测 SV2A 是某种神经递质的转运体,但这一假设很快被否定。因为在不同神经递质的神经末梢中均观察到 SV2A 的表达,且缺失 SV2A 并不影响谷氨酸进入囊泡中的总量<sup>[18]</sup>。

还有学者认为 SV2A 可能是  $\text{Cl}^-$  和  $\text{Ca}^{2+}$  转运体。缺失 SV2A 的 GABA 能神经元胞吐能力下降, 这种变化同囊泡氯离子转运蛋白 CIC-3 敲除小鼠相似<sup>[19]</sup>。而 SV2A TMR1 上一对结构保守的负电荷残基使其也可能成为  $\text{Ca}^{2+}$  等阳离子转运体<sup>[20]</sup>。

SV2A 参与调节神经递质的正常传导。Crowder 等<sup>[21]</sup> 记录了 P9 和 P12 SV2A 敲除小鼠海马 CA3 区锥体神经元自发抑制性突触后电流 (sIPSC), 其频率和幅度较野生型明显下降, 提示 SV2A 缺失后降低了依赖动作电位的 GABA (action potential-dependent GABAergic neurotransmission) 分泌。使用钠通道阻滞剂河豚毒素后比较两组微小抑制性突触后电流 (mIPSC) 的频率和幅度, 均无差异, 提示 SV2A 缺失并不影响非依赖动作电位的 GABA 分泌。突触超微结构分析得出 SV2A 敲除小鼠的囊泡、突触数量及形态并未发生改变, 提示 SV2s 既非突触的结构性组成部分, 也不是囊泡形成所必须的。

SV2A 还可能参与了  $\text{Ca}^{2+}$  介导的胞吐过程。连续向 SV2A 敲除的海马神经元激发 2 个以上的动作电位, 神经元表现出持续增加的  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性的递质释放, 突触前末端给予  $\text{Ca}^{2+}$  螯合剂 EGTA 后可以部分逆转这种作用<sup>[20]</sup>。鉴于这些研究结果, 关于  $\text{Ca}^{2+}$  和 SV2A 相互作用目前有两种假说, 一是 SV2A 调节了突触前静息  $\text{Ca}^{2+}$  含量; 二是 SV2A 在囊泡胞吐中调节了残余  $\text{Ca}^{2+}$  水平<sup>[22]</sup>。部分研究也证实了 SV2A 调节了突触前  $\text{Ca}^{2+}$  动力学<sup>[23,24]</sup>。重复给予 SV2A/SV2B 双敲除小鼠海马神经元 10 Hz 刺激后, 下降的突触反应性随着时间延长而逐渐增强, EGTA 可逆转该现象。

SV2A 表达的变化影响了突触前可塑性。SV2A 敲除小鼠的海马神经元表现为初始囊泡释放概率 (initial release probability, IRP) 的降低, 但对于囊泡稳态无影响。囊泡释放概率是突触前可塑性的重要参数之一, 其结构基础为待释放囊泡 (readily releasable pool, RRP) 的数量, 已有研究表明 SV2A 缺失降低了 RRP 的数量<sup>[25]</sup>。Nowack 等<sup>[26]</sup> 通过构建 SV2A-EGFP 使海马神经元中 SV2A 的表达升高近 2 倍, 同样发现囊泡释放概率下降。表达 SV2A-EGFP 神经元的 EPSC 振幅较正常组降低了 65%, 说明 SV2A 表达的变化 (降低或升高) 均会影响突触的正常功能。

SV2A 缺失对谷氨酸能 (Glu) 和 GABA 能神经递质的影响不尽相同。Venkatesan 等<sup>[27]</sup> 检测 P6-

P14 天 SV2A 敲除小鼠 CA1 锥体神经元自发兴奋性和抑制性突触后电流 (sEPSCs 和 sIPSCs) 时发现, 该表型小鼠 sEPSCs 频率增加, 但是幅度无变化; 而 sIPSCs 的频率和幅度均降低, 说明 SV2A 缺失后加强了 Glu 能递质的释放。

## 2 鉴定 SV2A 是左乙拉西坦的结合靶点

Lynch 等<sup>[28]</sup> 采用受体放射分析的方法, 用 LEV 的光活化衍生物<sup>[3H]</sup> ucb 30889 标记大鼠脑囊泡膜成分, 光交联样品 SDS-PAGE 显示放射性配体标记的是一个分子质量 90 kDa 的膜整合蛋白, 分析突触囊泡结合位点的位置推断 SV2 是 LEV 的主要结合位点。检测<sup>[3H]</sup> ucb 30889 在 SV2A (+/+), SV2A (-/-), SV2B (-/-) 和 SV2A/2B (-/-) 小鼠中的表达发现, 它仅和表达 SV2A 小鼠的脑组织结合。此外, SV2A (+/-) 小鼠<sup>[3H]</sup> ucb 30889 受体最大结合容量 (Bmax) 值较野生型下降了 50%。为进一步证实 LEV 仅与 SV2A 结合, Lynch 等<sup>[28]</sup> 将人 SV2A、SV2B 和 SV2C (hSV2A、hSV2B、hSV2C) 导入成纤维细胞系 COS-7, 并分析三者瞬时表达产物与<sup>[3H]</sup> ucb 30889 的结合水平, 发现<sup>[3H]</sup> ucb 30889 的比活度值 (DPM) 仅在表达 hSV2A 的细胞系中明显升高, 且可被 LEV 抵消。

## 3 SV2A 与左乙拉西坦的亲合-效价相关性研究

LEV 通过 SV2A 发挥抗癫痫作用的依据是, 选择性 SV2A 配体的抗惊厥作用与其和 LEV 的体外亲和力密切相关。LEV、LEV 立体异构体 ucbL060、LEV 衍生物<sup>[3H]</sup> ucb 30889 与 hSV2A 的亲合力 (用 pIC50 表示), 和它们在听觉性发作小鼠模型中的抗惊厥效用 (用 pED50 表示) 有良好的相关性。角膜点燃模型和 Strasbourg 遗传性失神癫痫大鼠 (GAERS) 中 SV2A 配体的 pED50 与 pIC50 相关系数  $r^2$  分别为 0.80 和 0.72<sup>[29]</sup>。

LEV 对 SV2A (+/-) 小鼠的抗惊厥作用明显下降。该表型小鼠 V-EEG 并无明显的痫性放电, 但癫痫易感性增强<sup>[30]</sup>。在 6 Hz 难治癫痫发作模型中 LEV 对野生型小鼠发作阈值的增加程度 (用  $\Delta\text{CS50}$  表示) 高于杂合小鼠。CS50 是指引起 50% 动物惊厥发作的电流刺激。此外, 给予两种表型小鼠不同剂量 LEV 预处理后观察两者  $\Delta\text{CS50}$  发现, 低剂量 LEV (17 mg/kg) 预处理时两种表型  $\Delta\text{CS50}$  均增加但差异无统计学意义, 但给予高剂量 LEV (170 mg/kg) 时, 野生型小鼠的  $\Delta\text{CS50}$  恰为 SV2A

(+/-)小鼠的50%。这一现象可以解释为SV2A(+/-)表型仍有50%的SV2A可与LEV结合,只有当LEV几乎全部结合SV2A时,两种表型的 $\Delta$ CS50才有明显差异<sup>[31]</sup>。

#### 4 SV2A在不同癫痫模型以及临床活检标本中的表达

##### 4.1 SV2A在不同癫痫模型中的表达

大鼠双侧海马电点燃模型中,癫痫持续状态(SE)24 h之内,海马内分子层、齿状回门区以及门区神经元周围SV2A免疫反应性(IR)有所降低。SE1周后,SV2A IR在海马CA以及DG各层持续降低;直至到达慢性期(SE后6~8个月),阳性表达的SV2A在海马各区降低近28%。SV2A在癫痫大鼠海马各区的表达降低,尤其在苔藓纤维末端(未出现自发作时)降低明显,提示这种变化可能是癫痫发作的结果也可能是促成癫痫发生的原因<sup>[8]</sup>。

PTZ点燃小鼠模型中,SV2A选择性地在齿状回门区表达升高,而在CA3的透明层以及CA1和CA3锥体细胞周围表达无变化。同时检测其他囊泡分泌蛋白SNARE complexes、NSF、Munc-18-1和 $\alpha$ -SNAP水平无变化。此外,齿状回门区谷氨酸脱羧酶67(GAD67)标记的GABA能中间神经元胞体和树突上可以观察到表达升高的SV2A,而在VGLUT标记的谷氨酸能苔藓纤维末端并未发现这一现象,推测表达上升的SV2A可能通过易化GABA能神经递质的传递作为癫痫发作后的代偿机制之一<sup>[9,32]</sup>。

##### 4.2 SV2A在不同病因致癫痫发作病人中的表达

颞叶癫痫(TLE)病人手术切除标本显示,前颞叶新皮质的SV2A表达较正常组织降低了30%~50%,海马切除标本中同样观察到SV2A表达的降低(除DG区内分子层以外),以神经毡中SV2A的丢失最为严重<sup>[33]</sup>。Toering等<sup>[10]</sup>分析了6名局灶型脑皮质发育不良(FCD, II B型)和6名复合型结节性硬化病人(TSC)标本中SV2A的表达。与正常组相比,FCD和TSC标本中SV2A总量表达降低。伴有癫痫的颅内肿瘤(50%~80%的胶质瘤病人合并癫痫)患者中,强阳性的SV2A IR弥散分布在正常皮质及瘤周,瘤区内以及肿瘤细胞周SV2A的表达则明显降低<sup>[34,35]</sup>。以上结果均提示表达变化的SV2A可能导致递质释放异常进而促进癫痫发生。

## 5 结语

SV2A通过调节神经递质的释放继而维持着脑内兴奋性递质与抑制性递质的平衡。LEV与SV2A结合后恢复了正常的递质传递以及平衡中枢神经系统的兴奋性,因而推测LEV亦有可能用于改善其他病理条件下的神经系统疾病,如双向情感障碍以及Alzheimer病。已有研究显示给予遗忘型轻度认知障碍病人(aMCI)小剂量LEV降低海马兴奋性可以改善患者记忆扫描任务的能力,而这类病人则是AD的高危人群<sup>[36]</sup>。

关于SV2A在癫痫发作及癫痫发生之间的作用仍有许多问题值得探索,如SV2A介导LEV发挥抗癫痫作用的机制是什么?在不同癫痫模型中SV2A的表达调控机制是什么?随着神经递质释放的分子机制以及突触前膜可塑性研究的不断深入,这些问题将逐一得到解答。

## 参 考 文 献

- [1] Mendoza-Torreblanca JG, Vanoye-Carlo A, Phillips-Farfan BV, et al. Synaptic vesicle protein 2A: basic facts and role in synaptic function. *Eur J Neurosci*, 2013, 38(11): 3529-3539.
- [2] Bajjalieh SM, Peterson K, Shinghal R, et al. SV2, a brain synaptic vesicle protein homologous to bacterial transporters. *Science*, 1992, 257(5074): 1271-1273.
- [3] Dong M, Liu H, Tepp WH, et al. Glycosylated SV2A and SV2B mediate the entry of botulinum neurotoxin E into neurons. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(12): 5226-5237.
- [4] Schivell AE, Mochida S, Kensel-Hammes P, et al. SV2A and SV2C contain a unique synaptotagmin-binding site. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29(1): 56-64.
- [5] Yao J, Nowack A, Kensel-Hammes P, et al. Cotrafficking of SV2 and synaptotagmin at the synapse. *J Neurosci*, 2010, 30(16): 5569-5578.
- [6] Yao J, Bajjalieh SM. Synaptic vesicle protein 2 binds adenine nucleotides. *J Biol Chem*, 2008, 283(30): 20628-20634.
- [7] Bajjalieh SM, Frantz GD, Weimann JM, et al. Differential expression of synaptic vesicle protein 2 (SV2) isoforms. *J Neurosci*, 1994, 14(9): 5223-5235.
- [8] van Vliet EA, Aronica E, Redeker S, et al. Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 422-433.
- [9] Ohno Y, Ishihara S, Terada R, et al. Preferential increase in the hippocampal synaptic vesicle protein 2A (SV2A) by

- pentylentetrazole kindling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3): 415-420.
- [10] Toering ST, Boer K, de Groot M, et al. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1409-1418.
- [11] Gronborg M, Pavlos NJ, Brunk I, et al. Quantitative comparison of glutamatergic and GABAergic synaptic vesicles unveils selectivity for few proteins including MAL2, a novel synaptic vesicle protein. *J Neurosci*, 2010, 30(1): 2-12.
- [12] Bragina L, Fattorini G, Giovedi S, et al. Analysis of Synaptotagmin, SV2, and Rab3 Expression in Cortical Glutamatergic and GABAergic Axon Terminals. *Front Cell Neurosci*, 2011, 5: 32.
- [13] Crevecoeur J, Foerch P, Doupagne M, et al. Expression of SV2 isoforms during rodent brain development. *BMC Neurosci*, 2013, 14: 87.
- [14] Feany MB, Lee S, Edwards RH, et al. The synaptic vesicle protein SV2 is a novel type of transmembrane transporter. *Cell*, 1992, 70(5): 861-867.
- [15] Lynch BA, Matagne A, Brannstrom A, et al. Visualization of SV2A conformations in situ by the use of Protein Tomography. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(4): 491-495.
- [16] Holyoake J, Sansom MS. Conformational Change in an MFS Protein: MD Simulations of LacY. *Structure*, 2007, 15(7): 873-884.
- [17] Nowack A, Yao J, Custer KL, et al. SV2 regulates neurotransmitter release via multiple mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(5): C960-C967.
- [18] Custer KL, Austin NS, Sullivan JM, et al. Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. *J Neurosci*, 2006, 26(4): 1303-1313.
- [19] Riazanski V, Deriy LV, Shevchenko PD, et al. Presynaptic CLC-3 determines quantal size of inhibitory transmission in the hippocampus. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 487-494.
- [20] Janz R, Sudhof TC. SV2C is a synaptic vesicle protein with an unusually restricted localization: anatomy of a synaptic vesicle protein family. *Neuroscience*, 1999, 94(4): 1279-1290.
- [21] Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(26): 15268-15273.
- [22] Surges R, Volynski KE, Walker MC. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord*, 2008, 1(1): 13-24.
- [23] Chang WP, Sudhof TC. SV2 renders primed synaptic vesicles competent for  $Ca^{2+}$ -induced exocytosis. *J Neurosci*, 2009, 29(4): 883-897.
- [24] Wan QF, Zhou ZY, Thakur P, et al. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release. *Neuron*, 2010, 66(6): 884-895.
- [25] Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(8): 691-698.
- [26] Nowack A, Malarkey EB, Yao J, et al. Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29560.
- [27] Venkatesan K, Alix P, Marquet A, et al. Altered balance between excitatory and inhibitory inputs onto CA1 pyramidal neurons from SV2A-deficient but not SV2B-deficient mice. *J Neurosci Res*, 2012, 90(12): 2317-2327.
- [28] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(26): 9861-9866.
- [29] Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, et al. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology*, 2008, 54(4): 715-720.
- [30] Kaminski RM, Gillard M, Leclercq K, et al. Proepileptic phenotype of SV2A-deficient mice is associated with reduced anticonvulsant efficacy of levetiracetam. *Epilepsia*, 2009, 50(7): 1729-1740.
- [31] Noyer M, Gillard M, Matagne A, et al. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol*, 1995, 286(2): 137-146.
- [32] Ohno Y, Okumura T, Terada R, et al. Kindling-associated SV2A expression in hilar GABAergic interneurons of the mouse dentate gyrus. *Neurosci Lett*, 2012, 510(2): 93-98.
- [33] Feng C, Xiao F, Lu Y, et al. Down-regulation synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy. *J Mol Neurosci*, 2009, 39(3): 354-359.
- [34] de Groot M, Aronica E, Heimans JJ, et al. Synaptic vesicle protein 2A predicts response to levetiracetam in patients with glioma. *Neurology*, 2011, 77(6): 532-539.
- [35] de Groot M, Toering ST, Boer K, et al. Expression of synaptic vesicle protein 2A in epilepsy-associated brain tumors and in the peritumoral cortex. *Neuro Oncol*, 2010, 12(3): 265-273.
- [36] Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*, 2012, 74(3): 467-474.