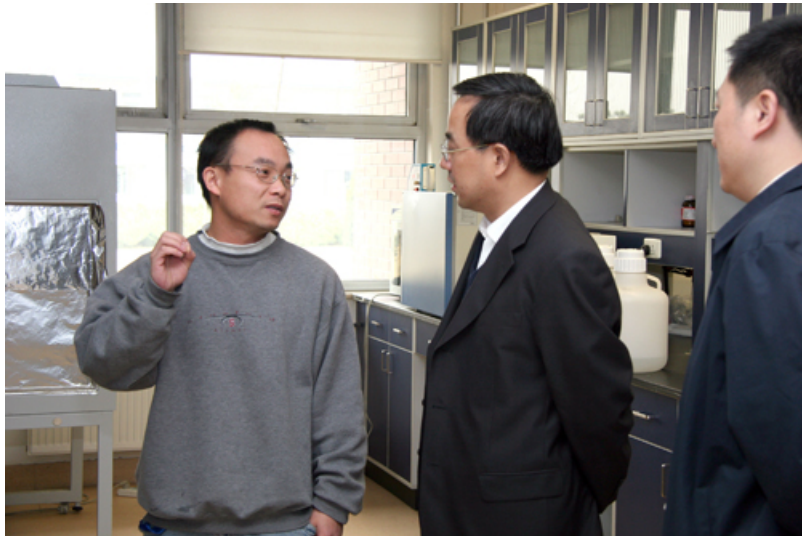


## 清华罗敏敏解析动物恐怖记忆调控机

### Minmin Luo in Tsinghua Explain What Regulates Fear Memory

【Cell 系列】清华大学、北京生命科学研究所的罗敏敏教授团队证实了突触前兴奋通过内侧缰核胆碱能神经元中的 GABA<sub>B</sub> 受体调控了恐惧记忆表达。



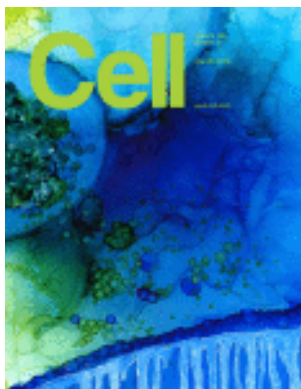
（左一）罗敏敏教授

该文章主要揭示了大脑内侧缰核胆碱能神经细胞对动物恐惧记忆的正常表达和消退具有重要作用，第一次报导了传统认为只能引起抑制反应的 GABA<sub>B</sub> 受体能够产生兴奋作用。

本研究发现，大脑内侧缰核—脚间核神经通路参与动物恐惧记忆的调控。抑制内侧缰核胆碱能神经细胞上的 GABA<sub>B</sub> 受体或直接损毁这些神经细胞导致动物产生过度的恐惧反应，阻碍恐惧记忆的消退；而激活这些 GABA<sub>B</sub> 受体或胆碱能神经元可以减弱动物恐惧反应，促进恐惧记忆的消退。

$\gamma$ -氨基丁酸（GABA）是神经系统中最主要的抑制性神经递质，GABA<sub>B</sub> 受体是 GABA 唯一的代谢型受体。过去的研究认为 GABA<sub>B</sub> 受体只能产生抑制性反应。然而，本研究首次发现大脑内侧缰核胆碱能神经细胞伸向脚间核的轴突终末上的 GABA<sub>B</sub> 受体是兴奋性的。激活这些受体引起强烈的突触前兴奋作用，促进谷氨酸、乙酰胆碱、神经激肽 B 等多种神经递质的释放。此外，本研究进一步发现这些 GABA<sub>B</sub> 受体的兴奋作用是通过促进钙离子从细胞外经由 R-型电压门控钙离子通道进入细胞引起的。在此线索提示下，该研究发现通过药物，包括一个 PDE2A 抑制剂，激活这一神经通路可以有效降低恐惧反应并促进恐惧记忆的消退。

这项研究发现了一条新的调控恐惧记忆的神经环路，为治疗过度恐惧和创伤后应激障碍等相关的恐惧障碍提供了治疗思路。这项研究同时开创性地发现了 GABA<sub>B</sub>受体的兴奋作用，极大拓展了神经科学领域对 GABA 及 GABA<sub>B</sub>受体相关信号通路的认知。



**Presynaptic Excitation via GABA<sub>B</sub> Receptors in Habenula Cholinergic Neurons Regulates Fear Memory Expression**

内侧缰核胆碱能神经元 GABA<sub>B</sub>受体通过突触前兴奋作用调控动物恐惧记忆

清华大学、北京生命科学研究所 罗敏敏

2016年7月28日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.026>

**Abstract**

Fear behaviors are regulated by adaptive mechanisms that dampen their expression in the absence of danger. By studying circuits and the molecular mechanisms underlying this adaptive response, we show that cholinergic neurons of the medial habenula reduce fear memory expression through GABA<sub>B</sub> presynaptic excitation. Ablating these neurons or inactivating their GABAB receptors impairs fear extinction in mice, whereas activating the neurons or their axonal GABAB receptors reduces conditioned fear. Although considered exclusively inhibitory, here, GABAB mediates excitation by amplifying presynaptic Ca<sup>2+</sup> entry through Ca<sub>v2.3</sub> channels and potentiating co-release of glutamate, acetylcholine, and neurokinin B to excite interpeduncular neurons. Activating the receptors for these neurotransmitters or enhancing neurotransmission with a phosphodiesterase inhibitor reduces fear responses of both wild-type and GABA<sub>B</sub> mutant mice. We identify the role of an extra-amygdalar circuit and presynaptic GABA<sub>B</sub> receptors in fear control, suggesting that boosting neurotransmission in this pathway might ameliorate some fear disorders.