

DOI: 10.13376/j.cbls/2014085

文章编号: 1004-0374(2014)06-0603-07



陈建国, 教授、博士生导师、系主任, 华中科技大学生物医药研究院常务副院长。“国家杰出青年基金”获得者, 教育部长江学者特聘教授, 国家 973 计划抑郁症项目首席科学家, 教育部创新团队负责人。长期从事离子通道及突触可塑性与认知和情感障碍性疾病发生机制及干预策略方面的研究, 近年来重点研究抑郁症和药物成瘾发病机制与药物干预, 先后主持国家 973 计划项目, 国家新药创制科技重大专项, 国家自然科学基金杰青、重点、面上项目, 科技部国际合作项目等多项国家级科技计划项目。

## 恐惧记忆消散的神经生物学机制研究进展

李 笛<sup>1</sup>, 王 芳<sup>1,2,3</sup>, 陈建国<sup>1,2,3\*</sup>

(1 华中科技大学同济医学院药理学系, 武汉 430030; 2 教育部神经系统重大疾病重点实验室, 武汉 430030; 3 湖北省药物靶点研究与药效学评价重点实验室, 武汉 430030)

**摘 要:** 恐惧消散被认为是一种通过形成新的抑制性学习来拮抗最初的恐惧记忆的复杂过程。目前, 通过旨在促进恐惧消散的疗法治疗诸如焦虑症等神经精神疾病已在临床上取得了较好的疗效, 因此, 如何更有效持久地维持恐惧消散记忆具有重要的意义。围绕与恐惧记忆消散相关的脑区及恐惧记忆消散的分子机制进行阐述, 有助于更深入地理解恐惧记忆消散相关的神经生物学机制, 为后续研究提供新的方向。

**关键词:** 恐惧记忆消散; 杏仁核; 海马; 腹内侧前额叶皮层

**中图分类号:** Q427; R749.7<sup>+</sup>2      **文献标志码:** A

## The neurobiological basis of fear memory extinction

LI Di<sup>1</sup>, WANG Fang<sup>1,2,3</sup>, CHEN Jian-Guo<sup>1,2,3\*</sup>

(1 Department of Pharmacology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 Key Laboratory of Neurological Diseases (HUST), Ministry of Education of China, Wuhan 430030, China; 3 The Key Laboratory for Drug Target Researches and Pharmacodynamic Evaluation of Hubei Province, Wuhan 430030, China)

**Abstract:** Extinction of fear is considered as a complex process about inhibiting the initial fear memory by learning a new inhibitory memory. Currently clinical treatment of mental illness has a better outcome by facilitation of fear extinction, thereby, it has important significance to make fear extinction more effective and long-lasting. This paper described the fear extinction-related brain areas and the potential molecular mechanisms. It is helpful to further understand the neurobiological mechanisms related to extinction of fear memory.

**Key words:** fear memory extinction; amygdala; hippocampus; ventromedial prefrontal cortex

收稿日期: 2014-01-29

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2013CB531303); 国家自然科学基金优秀青年基金项目(81222048)

\*通信作者: E-mail: chenj@mails.tjmu.edu.cn

随着认识的不断加深和研究技术的快速发展,很多原来无法精确定位和深入研究的大脑功能,如学习记忆、精神、情绪及心理活动等现在可以从脑区定位、神经回路确定、核团与神经细胞鉴定、受体与分子信号通路的确认等多个层面,或从基因、表观遗传修饰、转录后修饰、蛋白质合成调控、信号转导、分子影像分析等多个水平来展开研究。恐惧记忆形成与消散研究是近年来受到高度重视、研究进展最快的神经精神科学研究领域之一,它是很多精神、情绪及心理障碍性疾病的重要基础,如焦虑症、抑郁症、恐惧症、创伤后应激障碍等,因此,深入探讨恐惧记忆形成与消散的神经生物学机制,对于相关疾病的临床治疗及药物研发具有十分重要的意义。本文就恐惧记忆消散近年来的神经生物学机制研究进展进行简要论述。

## 1 恐惧记忆消散的意义

恐惧反应是机体基于对应激的判断而作出的一种具有自我保护性质的本能反应。然而,过度的恐惧则会导致包括焦虑症在内的一系列精神疾病,这类精神疾病具有一个共同的特征,即患者不能擦除或消散恐惧记忆。最初认为恐惧记忆消散是一种恐惧记忆的遗忘过程,而恐惧消散后恐惧记忆自发复原、恢复、再次快速获得等现象的出现让我们对消散过程有了一个全新的认识。越来越多的研究认为,恐惧记忆消散涉及到新记忆的形成,通过对这种新记忆的学习来抑制初始的恐惧记忆。尽管最初的恐惧记忆仍然存在,但是在消散过程中所形成的新记忆可抑制机体对条件刺激(即引起恐惧反应的刺激)的反应。恐惧记忆难以擦除,但通过消散训练来抑制恐惧记忆可作为减轻恐惧反应的主要途径。因此,明确恐惧消散的机制及其调控靶点不仅是当前科研热点问题,而且具有重要的临床应用前景。

## 2 与恐惧记忆消散相关的脑区

巴浦洛夫恐惧条件反射(Pavlovian fear conditioning)是最常见恐惧焦虑相关疾病的动物模型,简单的说就是在实验过程中先给予一个条件刺激(CS,如光、声音等),紧接着给予非条件刺激(US,一般为厌恶性刺激如足底电击),通过多次US-CS结合训练,实验动物会对CS形成一种条件性恐惧记忆。在形成条件性恐惧记忆的前提下,只对动物施加CS而不同时施予US,连续多次之后实验动物对CS的恐惧反应会逐渐减弱,此过程为恐惧记忆

的消散。

目前关于恐惧记忆消散的研究主要集中在以下脑区:杏仁核、腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)和海马。其中vmPFC通过抑制杏仁核的活动来调节恐惧记忆的表达。

杏仁核是恐惧记忆获得和存储的关键脑区,不仅如此,一些研究表明,杏仁核在恐惧记忆消散过程中也有非常重要的作用<sup>[1-4]</sup>。杏仁核主要分为以下三个部分:基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)、中央杏仁核(central nucleus of the amygdala, CeA)和GABA能中间神经元细胞层(GABAergic intercalated cell masses, ITCs);其中ITCs在BLA到CeA的投射中起关键调节作用<sup>[5]</sup>。在恐惧消散训练前抑制BLA的活动可损伤消散记忆的获得,而恐惧消散训练后损伤ITCs则抑制消散记忆的表达<sup>[1]</sup>。调控BLA区某些神经递质或受体的功能,或其下游信号分子的转录和翻译均可实现对消散记忆编码和巩固的调节<sup>[6-9]</sup>。Chhatwal等<sup>[10]</sup>报道,消散训练前抑制BLA区BDNF信号相关基因的表达可损害消散记忆的巩固。因此,杏仁核是消散记忆编码、表达和巩固的重要脑区<sup>[11]</sup>。

内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)是调节动物恐惧行为的关键脑区。对于啮齿类动物而言,其mPFC分为以下四个区域:中央前额叶皮层、前扣带回皮层、边缘前区皮层( prelimbic, PL)和边缘下区皮层(infralimbic, IL);IL mPFC相当于人类的vmPFC。研究表明,vmPFC是调控恐惧记忆消散的关键脑区<sup>[12]</sup>。mPFC向杏仁核发出的密集投射终止于BLA区的GABA能神经元和ITCs区,因此,mPFC对杏仁核输出的抑制性作用可能是恐惧记忆消散的机制之一。IL与BLA区相互联系,是参与恐惧消散的关键区域<sup>[13]</sup>。研究表明,降低IL mPFC区的活性可干扰恐惧消散记忆的巩固,而不影响消散记忆的获得。刺激IL区神经元可减弱CeA区神经元活性(整体动物则表现为恐惧反应的减少),提示IL区在恐惧消散记忆的巩固和/或表达过程中均发挥重要作用<sup>[14]</sup>。

海马脑区通过背侧区域与新大脑皮层紧密连接,通过腹侧区直接投射到杏仁核等皮层下区域<sup>[15]</sup>,不仅参与海马依赖的空间情景学习记忆的调节,在海马依赖的恐惧记忆消散过程中的作用也越来越受到肯定<sup>[16]</sup>。消散训练前损伤海马功能会阻碍消散记忆的获得。换言之,海马到杏仁核、mPFC投射输出减少或缺乏会影响消散记忆的形成。另一方面,

消散训练前短暂抑制海马区活动可减弱消散记忆对消散训练环境的敏感性, 以至于当动物暴露于其他的环境时, 消散记忆仍能良好地维持与表达。这一发现表明海马在情景型信息的编码过程中发挥重要作用, 从而具备调控恐惧消散记忆的能力<sup>[17-18]</sup>。海马脑区与杏仁核和 mPFC 等脑区的相互作用亦可能是其调控恐惧消散记忆的重要基础。

### 3 恐惧记忆消散的分子机制

恐惧记忆消散与恐惧焦虑相关疾病治疗的研究一直备受关注, 近年来关于恐惧记忆消散的分子机制研究已取得较大进展。

#### 3.1 脑源性神经营养因子及其受体信号系统与恐惧记忆消散

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是参与突触可塑性及其相关蛋白合成调节的重要神经营养因子。IL mPFC 区的神经突触可塑性是消散记忆得以巩固的神经生物学基础, 而突触可塑性的强度在一定程度上依赖于相关蛋白的合成。因此, 提高 IL mPFC 区 BDNF 水平可通过增加突触相关蛋白的合成, 增强突触可塑性从而易化恐惧记忆的消散。研究发现, IL mPFC 脑区注射 BDNF 可以在无消散训练存在的情况下直接促进恐惧记忆的消散<sup>[19]</sup>。

BDNF 调节海马突触传递长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 是学习记忆获得和 (或) 巩固的关键机制。BDNF 诱导恐惧记忆消散需要 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 的参与<sup>[20]</sup>, BDNF 易化 NMDA 受体电流。外源性给予 BDNF 可通过诱导 IL mPFC 产生 NMDA 受体依赖的 LTP, 从而易化恐惧记忆的消散。Peters 等<sup>[18]</sup> 研究报道, 消散记忆获得能力缺失的动物其海马区向 IL mPFC 区所输出的 BDNF 明显减少, 增加该通路的 BDNF 水平可逆转消散缺失; 增加海马 -IL mPFC 环路 BDNF 水平可以改善恐惧相关行为, 这些结果表明 IL mPFC 是海马区 BDNF 作用的一个主要脑区<sup>[17-18]</sup>。此外, BDNF 水平与暴露疗法的效果呈正相关<sup>[21]</sup>。因此, 中枢 BDNF 水平可用于预测以消散为基础的治疗方式的疗效<sup>[19,22]</sup>。

#### 3.2 谷氨酸及其受体信号系统与恐惧记忆消散

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质, 其 NMDAR、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 和代谢性谷氨酸受体 (metabotropic

glutamate receptors, mGluRs) 都不同程度地参与恐惧消散记忆的调节过程<sup>[23]</sup>。

NMDA 受体参与的突触可塑性改变是新记忆形成的主要机制。NMDA 受体亚单位 NR2A 的激活可诱导 LTP, 参与恐惧记忆的形成和巩固。而激活 NR2B 可诱导突触传递长时程抑制 (long-term depression, LTD), 可易化恐惧记忆的消散<sup>[23-24]</sup>; 抑制 NR2B 阻断 LTD 可降低消散记忆表达, 表明 NR2B 通过易化 LTD 参与恐惧消散记忆的表达。外侧杏仁核 (lateral amygdala, LA) 区 LTP/LTD 除受 NR2A/B 调控外, 还受 AMPA 受体转运的调节, 例如, 减少 LA 区 AMPA 受体的内吞可阻断 LTD 的形成, 并抑制恐惧消散记忆的表达和唤醒 (recall), 但对恐惧记忆形成无影响<sup>[25]</sup>, 表明 AMPA 受体内吞参与恐惧记忆的消散而不影响恐惧记忆的获得或表达。此外, vmPFC 区 AMPA 受体 GluR2/3 亚单位和 NMDA 受体 NR2B 亚单位的高表达可使动物的恐惧消散记忆获得能力得到显著提高<sup>[20]</sup>。

不同亚型 mGluRs 亦参与恐惧记忆消散的调节过程, 阻断杏仁核区 I 型代谢型谷氨酸受体 mGluR1 影响消散记忆的获得, 表明 mGluR1 在恐惧消散记忆获得过程中发挥重要作用。另一 I 型代谢型谷氨酸受体 mGluR5 则可调节恐惧消散记忆的唤醒<sup>[26-27]</sup>。除了 I 型 mGluRs 外, II 型和 III 型也参与恐惧消散记忆的调节<sup>[28]</sup>, 激活 LA 区 II 型 mGluR 可易化 LTP 的去强直 (depotentiation), 减弱恐惧反应, 促进恐惧记忆的消散<sup>[29]</sup>。激活 III 型 mGluR7 亦有利于恐惧消散记忆的获取<sup>[30]</sup>, mGluR7 敲除小鼠表现出明显的焦虑样行为<sup>[31]</sup>。这些结果均表明, 谷氨酸受体在消散记忆过程中扮演重要角色。

#### 3.3 多巴胺及其受体信号系统与恐惧记忆消散

多巴胺能神经传递在情感信息处理和学习记忆过程中扮演关键角色。mPFC 参与的认知、情感与动机过程受多巴胺 (dopamine, DA) 的调控, 特别是通过 D<sub>1</sub> 和 D<sub>4</sub> 亚型受体信号调控。mPFC 脑区多巴胺能神经元参与恐惧记忆消散过程, 大量证据表明 D<sub>1</sub> 样和 D<sub>2</sub> 样受体 (包括 D<sub>2</sub>、D<sub>4</sub> 受体亚型) 在 mPFC 参与情绪和神经元活性调节过程中分别发挥不同作用<sup>[32]</sup>。mPFC 脑区多巴胺能神经通过作用于不同受体, 双向调节神经环路活性, 例如, 激动 D<sub>1</sub> 样受体可增加抑制性 GABA 能中间神经元的活性; 而激动 D<sub>2</sub> 样受体则降低这些神经元的活性, 减少 GABA 的释放, 使 mPFC 脑区活性增加。相对于其他脑区, mPFC 高表达 D<sub>4</sub> 亚型受体, DA 优先激活

D<sub>4</sub>受体而增加 mPFC 神经元活性<sup>[33]</sup>。消散前 mPFC 区急性注射 D<sub>4</sub>受体拮抗剂 L-741741 阻碍消散记忆的巩固,而不影响消散记忆的获得。以上结果表明, mPFC 区 D<sub>4</sub>受体参与恐惧消散记忆的巩固<sup>[34]</sup>。

IL PFC 区的可塑性决定恐惧记忆消散过程,同时还参与消散后条件性恐惧反应的抑制作用。研究发现,消散前腹腔或 IL PFC 脑区注射选择性 D<sub>2</sub>拮抗剂 raclopride 干扰消散记忆的巩固<sup>[35]</sup>。与皮层其他区域相比, D<sub>2</sub>受体在 IL 区输出神经元中高表达,主要调节 IL 区到杏仁核区投射的输出,一方面,激活 D<sub>2</sub>受体增加 IL 区至杏仁核的投射,抑制杏仁核区对恐惧的反应性;另一方面,激动 D<sub>2</sub>受体也可激活蛋白质合成过程中的关键激酶——丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs), 增加突触蛋白的合成,降低 IL 区 MAPK 活性阻断蛋白合成损害消散的保留 (retention), 表明激活 IL 区输出神经元 D<sub>2</sub>受体可促进恐惧消散的巩固<sup>[36]</sup>。由此可见, IL 区 D<sub>2</sub>受体参与恐惧消散的调节<sup>[34,36]</sup>。全身给予或 mPFC 脑区局部注射 D<sub>1</sub>受体激动剂使动物表现出空间记忆受损、反应迟钝。尽管目前尚未有直接研究探讨 mPFC 区 D<sub>1</sub>受体在情绪性记忆的编码或者唤醒中的作用,但已有证据提示 mPFC 区 D<sub>1</sub>受体可能对短暂延搁期间记忆的保存和唤醒很重要<sup>[35]</sup>。

### 3.4 5-羟色胺及其受体信号系统与恐惧记忆消散

5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 参与行为和情绪的生理性调节,与精神疾病,如冲动控制障碍、抑郁症和焦虑症等的病理生理过程有关。5-HT 转运体 (5-HTT) 通过重摄取细胞外 5-HT 到突触前囊泡而调节 5-HT 水平。5-HTT 作为中枢 5-HT 活性的重要调节者,被认为是参与神经精神疾病 (如抑郁症、焦虑症、创伤后应激障碍) 的重要靶分子。5-HTT 基因表达减少与恐惧和焦虑样行为的增加有关<sup>[37]</sup>, 敲除 5-HTT 增加抑郁和焦虑样行为,同时恐惧记忆消散唤醒 (recall) 过程选择性缺失<sup>[38-39]</sup>, BLA 区和 vmPFC 脑区亦出现形态与功能的异常。上述结果表明, 5-HTT 基因功能缺失所致的恐惧记忆消散异常与边缘皮层环路 BLA-vmPFC 功能缺失有关。

### 3.5 $\gamma$ -氨基丁酸及受体信号系统与恐惧记忆消散

抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 与恐惧记忆消散的研究主要集中在杏仁核脑区。杏仁核区 GABA 是调控恐惧和焦虑水平的重要递质,脑内多数 GABA 都是 L-谷氨酸通过谷氨酸脱羧酶 67 (GAD67) 脱羧而成。研究发现, GAD67 siRNA 降

低动物杏仁核区 GABA 水平,实验动物表现出恐惧消散记忆的缺失,但不影响恐惧记忆的获得与保留 (retention), 表明杏仁核 GABA 能神经系统调节恐惧消散<sup>[40]</sup>。研究表明,条件恐惧训练显著降低杏仁核脑区细胞外 GABA 水平。杏仁核区中间神经元的兴奋性突触与锥体神经元的抑制性突触均能调节 LTP, 增强 GABA 能神经元的 LTP 有助于杏仁核抑制性网络的修饰,减少 CeA 对恐惧的反应性。在消散过程中,皮层神经元通过杏仁核 ITC 区 GABA 能神经元抑制杏仁核输出而发挥作用<sup>[41]</sup>。研究表明,恐惧记忆过程中杏仁核 GABA<sub>A</sub>受体膜表达下降<sup>[42]</sup>,杏仁核  $\gamma_2$ -GABA<sub>A</sub>受体上膜可易化恐惧记忆的消散<sup>[43]</sup>。

### 3.6 组蛋白乙酰化与恐惧记忆消散

组蛋白乙酰化是一种有助于基因与环境相互作用的重要表观遗传修饰机制。抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 增加组蛋白乙酰化水平有助于基因转录。HDACs 已证实与神经精神疾病的发生有关,并在学习记忆中扮演重要角色<sup>[44]</sup>。组蛋白乙酰化功能下调与神经精神疾病,如阿尔茨海默病、亨廷顿氏舞蹈症和精神分裂症的发生有关<sup>[45]</sup>。研究证实,HDACs 靶向抑制剂表现出神经保护和促进神经再生的作用<sup>[46]</sup>。

研究发现,神经精神疾病患者脑中 HDAC1 表达上调<sup>[47]</sup>,海马区过表达 HDAC1 可抑制大鼠海马依赖的恐惧记忆消散<sup>[48]</sup>。敲除 I 型 HDAC2 可增加海马 LTP,改善学习记忆,表明抑制 HDAC2 可能成为治疗认知障碍性疾病的潜在靶点<sup>[49]</sup>。敲除 II 型 HDAC4 损害 LTP 和学习记忆<sup>[50]</sup>,表明 I 和 II 型 HDACs 在认知功能和突触可塑性方面的作用不同,因此在恐惧记忆消散过程中发挥不同作用。

一氧化氮 (NO) 对组蛋白乙酰化水平起调节作用,它可通过诱导神经元 HDAC2 巯基-亚硝基化,使 HDAC2 从染色质中解离,从而增加基因启动子周围组蛋白的乙酰化水平,使基因表达增加<sup>[51]</sup>。Kelley 等<sup>[52]</sup>报道缺乏神经元型一氧化氮合酶 (nNOS) 损害海马依赖的恐惧记忆获得,但基本不影响杏仁核依赖的恐惧记忆。Itzhak 等<sup>[53]</sup>报道单剂量给予 HDAC 抑制剂丁酸钠 (NaB) 不仅逆转 nNOS 敲除所致的认知功能障碍,也可持续易化野生鼠的恐惧记忆消散,该作用与其诱导组蛋白 4(H4) 乙酰化的增加有关。研究报道, H4 组蛋白乙酰化可减轻恐惧反应,增加海马和杏仁核区 H4 组蛋白乙酰化可长期有效地易化恐惧记忆的消散。

### 3.7 其他因子与恐惧记忆消散

IL mPFC 区是与恐惧记忆消散唤醒 (recall) 密切相关的脑区。消散训练期间或之后抑制 IL 区 NMDA 受体、蛋白酶、1 型大麻素 (CB1) 受体和蛋白质合成会减弱消散记忆的唤醒。新近研究表明 IL PFC 区给予大麻素可激活 CB1 受体而易化恐惧记忆的消散<sup>[54]</sup>。此外, 还发现脑内镁离子的存在有助于恐惧记忆的消散<sup>[55]</sup>。丝氨酸蛋白酶抑制剂 protease-nexin-1(PN-1) 在杏仁核 CeA 和 ITC 中高表达, 调节 NMDAR 介导的突触电流和 LTP。研究发现, PN-1 敲除小鼠无法进行恐惧记忆的消散, 提示 PN-1 与恐惧记忆消散有关<sup>[56]</sup>。阻断中脑导水管周围灰质腹外侧 (vIPAG) 阿片受体可阻碍消散记忆的形成, 而阻断此脑区内的 NMDA 受体则无此效应; 相反, 阻断杏仁核区 NMDA 受体而非阿片受体可干扰恐惧消散记忆的形成。另有研究表明, vIPAG 区阿片受体可通过调控 mPFC 和杏仁核区 ERK 的磷酸化水平来影响恐惧记忆的消散<sup>[57]</sup>。BLA 区 L-型电压门控钙通道 (L-VGCCs) 通过激活蛋白酶促发相关基因的转录从而在恐惧消散记忆的长期维持过程中发挥关键作用。最近研究表明, BLA 区 L-VGCCs 亦可通过激活 MAPK 通路来促进恐惧记忆的消散<sup>[58]</sup>。

## 4 展望

恐惧是物种进化过程中机体自我保护的防御机制, 在人类的生存和适应中具有重要作用。然而过度的恐惧却是精神疾病 (如焦虑、恐惧、创伤后应激障碍) 的病理性过程, 这类疾病主要是由于无法进行恐惧记忆消散或者是缺乏恐惧记忆消散能力而使患者始终处于高度恐惧或者极易恐惧的状态, 并进而引发相关疾病, 极大地影响了人们的生活质量。临床上治疗恐惧相关疾病, 如创伤后应激障碍等, 主要采用药物治疗和以消散为主的暴露疗法。然而, 单纯的药物治疗效果并不理想, 难以克服疾病的复发。而暴露疗法也只能暂时或在一定时间内改善症状, 并没有一劳永逸之效。近来出现的一种称为“药物-心理疗法”, 即将易化消散的药物与暴露疗法进行联用的新型治疗手段已在临床上得到应用, 并取得较好的疗效。因此, 基于恐惧消散机制的药物研究, 有助于开发出广谱高效的治疗药物, 使这类严重影响人类健康和生活质量的疾病不再成为困扰社会的问题。

### [参 考 文 献]

- [1] Likhtik E, Popa D, Apergis-Schoute J, et al. Amygdala intercalated neurons are required for expression of fear extinction. *Nature*, 2008, 454(7204): 642-5
- [2] Pape HC, Pare D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol Rev*, 2010, 90(2): 419-63
- [3] Amano T, Unal CT, Pare D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nat Neurosci*, 2010, 13(4): 489-94
- [4] Kim J, Lee S, Park K, et al. Amygdala depotentiation and fear extinction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(52): 20955-60
- [5] Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, et al. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron*, 2009, 62(6): 757-71
- [6] Hikind N, Maroun M. Microinfusion of the D1 receptor antagonist, SCH23390 into the IL but not the BLA impairs consolidation of extinction of auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 90(1): 217-22
- [7] Akirav I, Maroun M. The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plast*, 2007, 2007: 30873
- [8] Heldt SA, Ressler KJ. Training-induced changes in the expression of GABAA-associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. *Eur J Neurosci*, 2007, 26(12): 3631-44
- [9] Herry C, Mons N. Resistance to extinction is associated with impaired immediate early gene induction in medial prefrontal cortex and amygdala. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(3): 781-90
- [10] Chhatwal JP, Stanek-Rattiner L, Davis M, et al. Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7): 870-2
- [11] Barad M, Gean PW, Lutz B. The role of the amygdala in the extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(4): 322-8
- [12] Vouimba RM, Maroun M. Learning-induced changes in mPFC-BLA connections after fear conditioning, extinction, and reinstatement of fear. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(11): 2276-85
- [13] Cho JH, Deisseroth K, Bolshakov VY. Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits. *Neuron*, 2013, 80(6): 1491-507
- [14] Quirk GJ, Garcia R, Gonzalez-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(4): 337-43
- [15] Segal M, Richter-Levin G, Maggio N. Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: a hypothesis. *Hippocampus*, 2010, 20(12): 1332-8
- [16] Ji J, Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, 2007, 17(9): 749-58
- [17] Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, et al. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol*

- Psychiatry, 2007, 12(7): 656-70
- [18] Peters J, Dieppa-Perea LM, Melendez LM, et al. Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science*, 2010, 328(5983): 1288-90
- [19] Soliman F, Glatt CE, Bath KG, et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science*, 2010, 327(5967): 863-6
- [20] Gourley SL, Kedves AT, Olausson P, et al. A history of corticosterone exposure regulates fear extinction and cortical NR2B, GluR2/3, and BDNF. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(3): 707-16
- [21] Andero R, Ressler KJ. Fear extinction and BDNF: translating animal models of PTSD to the clinic. *Genes Brain Behav*, 2012, 11(5): 503-12
- [22] Felmingham KL, Dobson-Stone C, Schofield PR, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism predicts response to exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(11): 1059-63
- [23] Orsini CA, Maren S. Glutamate receptors in the medial geniculate nucleus are necessary for expression and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92(4): 581-9
- [24] Dalton GL, Wu DC, Wang YT, et al. NMDA GluN2A and GluN2B receptors play separate roles in the induction of LTP and LTD in the amygdala and in the acquisition and extinction of conditioned fear. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2): 797-806
- [25] Dalton GL, Wang YT, Floresco SB, et al. Disruption of AMPA receptor endocytosis impairs the extinction, but not acquisition of learned fear. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(10): 2416-26
- [26] Fontanez-Nuin DE, Santini E, Quirk GJ, et al. Memory for fear extinction requires mGluR5-mediated activation of infralimbic neurons. *Cereb Cortex*, 2011, 21(3): 727-35
- [27] Spooren WP, Vassout A, Neijt HC, et al. Anxiolytic-like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(3): 1267-75
- [28] Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, et al. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(2): 131-44
- [29] Lin CH, Lee CC, Huang YC, et al. Activation of group II metabotropic glutamate receptors induces depotentiation in amygdala slices and reduces fear-potentiated startle in rats. *Learn Mem*, 2005, 12(2): 130-7
- [30] Fendt M, Schmid S, Thakker DR, et al. mGluR7 facilitates extinction of aversive memories and controls amygdala plasticity. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(10): 970-9
- [31] Callaerts-Vegh Z, Beckers T, Ball SM, et al. Concomitant deficits in working memory and fear extinction are functionally dissociated from reduced anxiety in metabotropic glutamate receptor 7-deficient mice. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6573-82
- [32] Pan WX, Brown J, Dudman JT. Neural signals of extinction in the inhibitory microcircuit of the ventral midbrain. *Nat Neurosci*, 2013, 16(1): 71-8
- [33] Ceci A, Brambilla A, Duranti P, et al. Effect of antipsychotic drugs and selective dopaminergic antagonists on dopamine-induced facilitatory activity in prefrontal cortical pyramidal neurons. An *in vitro* study. *Neuroscience*, 1999, 93(1): 107-15
- [34] Pfeiffer UJ, Fendt M. Prefrontal dopamine D4 receptors are involved in encoding fear extinction. *Neuroreport*, 2006, 17(8): 847-50
- [35] Holtzman-Assif O, Laurent V, Westbrook RF. Blockade of dopamine activity in the nucleus accumbens impairs learning extinction of conditioned fear. *Learn Mem*, 2010, 17(2): 71-5
- [36] Mueller D, Bravo-Rivera C, Quirk GJ. Infralimbic D2 receptors are necessary for fear extinction and extinction-related tone responses. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(11): 1055-60
- [37] Strange BA, Kroes MC, Roiser JP, et al. Emotion-induced retrograde amnesia is determined by a 5-HTT genetic polymorphism. *J Neurosci*, 2008, 28(28): 7036-9
- [38] Narayanan V, Heiming RS, Jansen F, et al. Social defeat: impact on fear extinction and amygdala-prefrontal cortical theta synchrony in 5-htt deficient mice. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22600
- [39] Wellman CL, Izquierdo A, Garrett JE, et al. Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knockout mice. *J Neurosci*, 2007, 27(3): 684-91
- [40] Heldt SA, Mou L, Ressler KJ. *In vivo* knockdown of GAD67 in the amygdala disrupts fear extinction and the anxiolytic-like effect of diazepam in mice. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e181
- [41] Mohler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 42-53
- [42] Lin HC, Tseng YC, Mao SC, et al. GABAA receptor endocytosis in the basolateral amygdala is critical to the reinstatement of fear memory measured by fear-potentiated startle. *J Neurosci*, 2011, 31(24): 8851-61
- [43] Lin HC, Mao SC, Gean PW. Block of  $\gamma$ -aminobutyric acid-a receptor insertion in the amygdala impairs extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(7): 665-73
- [44] Yamamoto S, Morinobu S, Fujita Y, et al. Histone acetylation in the hippocampus and fear extinction. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(1): 2-3
- [45] Fischer A, Sananbenesi F, Mungenast A, et al. Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(12): 605-17
- [46] Sananbenesi F, Fischer A. The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases. *Biol Chem*, 2009, 390(11): 1145-53
- [47] Sharma RP, Grayson DR, Gavin DP. Histone deacetylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: analysis of the National Brain Databank microarray collection. *Schizophr Res*, 2008, 98(1-3): 111-7
- [48] Bahari-Javan S, Maddalena A, Kerimoglu C, et al.

- HDAC1 regulates fear extinction in mice. *J Neurosci*, 2012, 32(15): 5062-73
- [49] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*, 2009, 459(7243): 55-U58
- [50] Kim MS, Akhtar MW, Adachi M, et al. An essential role for histone deacetylase 4 in synaptic plasticity and memory formation. *J Neurosci*, 2012, 32(32): 10879-86
- [51] Nott A, Watson PM, Robinson JD, et al. S-nitrosylation of histone deacetylase 2 induces chromatin remodelling in neurons. *Nature*, 2008, 455(7211): 411-5
- [52] Kelley JB, Balda MA, Anderson KL, et al. Impairments in fear conditioning in mice lacking the nNOS gene. *Learn Mem*, 2009, 16(6): 371-8
- [53] Itzhak Y, Anderson KL, Kelley JB, et al. Histone acetylation rescues contextual fear conditioning in nNOS KO mice and accelerates extinction of cued fear conditioning in wild type mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2012, 97(4): 409-17
- [54] Do Monte FH, Souza RR, Bitencourt RM, et al. Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. *Behav Brain Res*, 2013, 250: 23-7
- [55] Abumaria N, Yin B, Zhang L, et al. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala. *J Neurosci*, 2011, 31(42): 14871-81
- [56] Meins M, Herry C, Muller C, et al. Impaired fear extinction in mice lacking protease nexin-1. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(11): 2033-42
- [57] Parsons RG, Gafford GM, Helmstetter FJ. Regulation of extinction-related plasticity by opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray matter. *Front Behav Neurosci*, 2010, 4 pii: 44
- [58] Davis SE, Bauer EP. L-type voltage-gated calcium channels in the basolateral amygdala are necessary for fear extinction. *J Neurosci*, 2012, 32(39): 13582-6