



中枢神经系统中的胃泌素释放肽：在厌恶性情绪记忆中的作用及机制研究*

杨佳佳^{1,2)} 王苏桐¹⁾ 明 东^{1,2)**}⁽¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ⁽²⁾ 天津大学精密仪器与光电子工程研究院, 天津 300072)

摘要 胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP) 是蛙皮素 (bombesin, BB/BN) 在哺乳动物中的同系物, 在中枢神经系统中广泛分布, 是一种重要的脑内神经调质, 参与动物的多种生理功能和本能行为, 在大脑的高级功能方面也发挥一定的作用. 在神经系统中, 随着 GRP 水平的改变, 动物的记忆特别是与恐惧、焦虑相关记忆的形成、巩固和消退以及突触可塑性均发生不同程度的变化. GRP 及其受体还被认为与神经系统性疾病有关, 是潜在的神经系统性疾病的治疗靶点, 但其相关的机制尚未明确. 很多研究者基于不同实验方法提出了相关假设. 本文从传统药理学、遗传学和电生理学方面对 GRP 系统在厌恶性情绪驱动的记忆、突触可塑性变化以及在中枢神经系统中的作用机制进行综述, 希望为进一步明确 GRP 系统在中枢神经系统中的作用研究提供新的思路.

关键词 胃泌素释放肽, 厌恶性情绪, 记忆, 作用机制

中图分类号 Q189, Q426

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0320

1 GRP家族概述

蛙皮素 (bombesin, BB/BN) 是一种从欧洲青蛙 (*Bombina bombina*) 的皮肤中分离出来的十四肽, 末端以 Gly-His-Leu-Met-NH₂ 结尾^[1-2], 随后在哺乳动物中发现了蛙皮素的两种对应肽, 即胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP) 和神经调节肽 B (neuromedin B, NMB), 这二者与蛙皮素十分相似, 故称作蛙皮素样肽 (bombesin-like peptides, BLPs). GRP 是从猪胃中分离得到的 27 个氨基酸的肽, 与 BB 有 7 个相同的羧基末端氨基酸, 说明其和 BB 有相似的生物学活性; NMB 是从猪脊髓中纯化得到的十肽, 与 BB 也有序列同源性^[2]. GRP 和 NMB 的免疫反应活性以及 mRNA 的原位杂交研究表明, 这两种肽及其 mRNA 广泛分布于哺乳动物的神经系统和外周组织^[2-4]. GRP 和 NMB 的 mRNA 在大脑中的分布有较大不同, NMB mRNA 主要在嗅球、齿状回和背根神经节表达, 而 GRP mRNA 的高水平表达出现在前脑 (大脑皮层和海马结构). 这些肽的 mRNA 分布异质性

表明, 这两种结构相似的神神经肽在大鼠神经系统中的功能可能不完全相同^[4]. GRP 在神经系统的作用包括调节昼夜节律、参与食物摄取、调节对焦虑和恐惧的反应等^[5-6]. NMB 与 GRP 的部分作用重叠, 但也可以通过外周神经通路独立调节食物摄取^[7]、压力和恐惧反应以及各种行为^[8]. NMB 受体敲除的小鼠应激反应功能受损, 并出现了学习和记忆障碍^[2].

BLPs 通过激活三种类型的受体 (BBRs) 发挥多种功能, 包括 384 个氨基酸组成的胃泌素释放肽受体 (GRPR/BB2)、390 个氨基酸组成的神经调节肽 B 受体 (NMBR/BB1) 和 399 个氨基酸组成的蛙皮素受体-3-亚型 (BRS-3/BB3). 这些受体均是 G 蛋白偶联受体, 激活后会导导致细胞内 Ca²⁺ 增加, 同时激活磷脂酶 C (PLC) /蛋白激酶 C (PKC) 和细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) /丝裂原活化蛋白

* 国家自然科学基金面上项目 (81871517, 81630051) 资助.

** 通讯联系人.

Tel: 13820222616, E-mail: richardming@tju.edu.cn

收稿日期: 2020-09-04, 接受日期: 2020-12-29

激酶 (MAPK) 通路介导信号传递, 也刺激一些信号蛋白的酪氨酸磷酸化, 在大多数组织中不激活腺苷酸环化酶^[2, 9-10], 关于癌细胞的研究表明细胞对 GRPR 激活的反应也取决于磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)^[11]. BLPs 受体中目前研究较少的是 BRS-3, 它也被称作“孤儿受体”, 在中枢神经系统、外周组织和肿瘤中均有发现, 但其天然配体尚不确定, 对任何天然蛙皮素相关肽亲和力都不是很高, 因此 BRS-3 的生理和病理作用尚未明确^[12].

2 GRPR在中枢神经系统的分布

GRPR mRNA 的表达水平在猴子、大鼠和小鼠中均有报道. 在猴子中枢神经系统中, GRPR mRNA 广泛表达, 其中海马、下丘脑、杏仁核和桥脑中表达量最高^[13]. 大鼠脑图谱显示, GRPR 在所有大脑区域均有表达, 在下丘脑中 GRPR mRNA 表达量最高, 特别是视交叉上核和视上核^[2]. 迄今为止最详细的研究探究了 GRPR 在小鼠脑组织的分布, 该研究使用特异性 GRPR 抗体对小鼠脑 GRPR 表达情况进行免疫组织化学测定, 结果显示 GRPR 广泛分布于小鼠大脑的新皮层、海马、杏仁核、下丘脑和脑干等部位. 重要的是, GRPR 主要在神经元胞体表达, 在神经突中微弱表达, 在星形胶质细胞和小胶质细胞中不表达^[14]. 因此, GRPR 在大脑分布的情况表明其特别参与调节突触传递过程^[15].

海马是大脑中与突触可塑性, 记忆的形成、巩固、消退和神经精神疾病 (如阿尔茨海默病和精神分裂症等) 密切相关的区域, 其 GRP 结合位点密度很高, 在 CA1、CA2 和 CA3 区域的锥体细胞层以及齿状回的颗粒层内均观察到 GRPR 的免疫反应^[14]. 杏仁核输入的长期突触可塑性是恐惧记忆获得和储存的基础, GRPR 免疫反应广泛存在于杏仁核的许多核团中^[16], 在基底外侧核 (basolateral nucleus, BLA)、基底内侧核 (basomedial nucleus, BMA) 和内侧核 (medial nucleus, ME) 中呈现中等免疫反应, 而中央杏仁核 (central nucleus of amygdala, CeA)、皮质核 (cortical nucleus)、间质核 (intercalated nucleus)、外侧嗅束核 (nucleus of the lateral olfactory tract) 和杏仁海马区 (amygdalohippocampal area) 免疫反应相对较弱^[14]. 同时, 在杏仁核进行的双重标记免疫组织化学证实, GRPR 存在于 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元中, 为其在 GABA 能神经网络调节神经递

质释放介导记忆的可能作用提供支持^[14, 17-18]. 据报道, 在杏仁核中, GRP 可能参与神经元兴奋性的调节, 并导致恐惧行为^[17]. 前额叶皮质在执行功能和情绪调节中起主要作用^[19-20], 尤其与恐惧表达和恐惧消退密切相关^[21], GRP 及其受体广泛分布在前脑区域, 且 GRP 能够特异性促进扣带回皮层 (anterior cingulate cortex, ACC) 中 GABA 能的信息传递^[22]. 这些结果提示, GRP 系统可能参与调节海马、杏仁核、前额叶皮质等结构的某些功能, 例如情绪和记忆的调节, 特别是厌恶性情绪.

3 GRP系统在厌恶性情绪记忆中发挥的功能

越来越多对啮齿类动物进行的药理学、遗传学、生理学体内外研究证明, 中枢神经系统中的 GRP 系统参与多种生理功能、本能行为的调节, 在脑的高级功能方面也具有重要作用, 包括厌恶性情绪记忆的形成、巩固和消退. 目前的研究主要应用恐惧驱动条件反射模型——抑制性回避 (inhibitory avoidance, IA) 和巴甫洛夫条件反射来评价 GRP 系统在啮齿动物厌恶性情绪记忆中的作用.

抑制性回避也称作被动回避 (passive avoidance, PA), 它是通过动物在训练后做出反应的延迟时间来判断动物对恐惧经历的记忆情况——潜伏期越长, 记忆力越好. 相反, 这种记忆或行为的异常可能是神经及精神疾病的病理基础^[23], 以下将此实验范式称为 IA. 巴甫洛夫条件反射也被称作经典条件反射和联想学习. 训练时, 在非条件性刺激 (unconditioned stimulus, US) 之前反复激活中性刺激 (neutral stimulus, NS), 使得 NS 和 US 之间建立一种联系, 从而使 NS 可以产生和 US 相似的反应. 在这种情况下, NS 被称为条件刺激 (conditioned stimulus, CS), 相应的反应称为条件反应 (conditioned response, CR)^[24]. 这些经典范式为研究 GRP 系统在厌恶性情绪记忆中的作用提供了有利工具.

3.1 药理学研究

早期进行药理学研究时, 较常使用 GRPR 激动剂或拮抗剂来干扰中枢神经系统中 GRP 信号通路. 这些研究发现, GRP 系统主要影响受情绪驱动的记忆任务.

3.1.1 GRPR激动剂对厌恶性记忆的影响和机制

80 年代后期, Flood 和 Morley^[25] 第一次研究

并报道了BLPs可以影响小鼠记忆的加工处理过程,即在IA学习后外周或脑室内注射GRP均可以增强记忆的保留时间,其效果与蛙皮素的作用类似.两种给药方式的不同之处在于:当脑室内注射时,GRP和蛙皮素都有助于记忆巩固,而外周给药对记忆的影响效果则取决于药物剂量和训练条件^[15].例如当动物进行较弱电击的IA训练时,低剂量GRP可以诱导记忆增强,而高剂量造成记忆受损^[25].可见,GRP对中枢的作用可能受到外周影响.同时,在一些记忆损伤模型中,GRP可以起到缓解记忆损伤的作用,例如,在东莨菪碱或缺氧诱导的小鼠失忆症模型中,外周给予适当剂量的GRP可减轻IA记忆缺陷^[26],提前注入GRP还可以预防由 $A\beta_{25-35}$ 诱导的IA记忆巩固受损^[27].

在介导和调节应激方面,中枢给予GRP可以提高血浆肾上腺皮质激素释放激素和皮质酮的水平,并诱发与恐惧和压力相关的行为,包括在熟悉环境中增强运动能力和增加梳理毛发的次数,在陌生环境中则进食和运动减少,以及在IA实验中表现出恐惧记忆中断^[28].另外,在条件性恐惧记忆方面的研究发现,向杏仁核(BLA、CeA)或皮层(PiL、IL)靶向注射GRP能够显著降低动物的僵直反应^[28-29].但这与GRP系统参与改善小鼠IA记忆的研究并不一定是矛盾关系,反而证明GRP系统在中枢神经系统中可能涉及不同神经回路的多种效应^[30].

研究者进而挖掘了GRP系统参与记忆的可能机制.在外周神经系统,Flood等^[25]发现,切断迷走神经后,GRP对记忆的增强作用被抑制,提示GRP通过刺激上行迷走途径产生作用.接着Williams和McGaugh^[31]也得到了类似的结论,在IA训练后进行外周注射蛙皮素或将BB直接注射到孤束核(nucleus tractus solitaries, NTS)中,发现记忆保留时间增强,这也进一步表明GRP系统可能通过NTS参与调节记忆的储存.而在中枢神经系统,特别是在海马中对GRP系统诱导IA记忆增强的研究发现,其受体可以通过激活下游多种信号转导机制参与记忆调节.在背侧海马CA1区,由BB引起的记忆巩固增强可以被PKC、MAPK、PKA和PI3K抑制剂所阻断;同时多巴胺D1/D5受体(D1R)/cAMP/PKA通路的激活剂可以协同BB促进海马记忆巩固增强^[6, 11, 17-18, 27-29];GRP也显示出能与其他生长因子相互作用,包括基本成纤维细胞生长因子(bFGF/FGF-2)、神经生长因子

(NGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)^[32-33],被认为是增强海马IA记忆的机制之一.

3.1.2 GRPR拮抗剂对厌恶性记忆的影响和机制

与以上研究相对应的是,GRPR选择性拮抗剂的阻断效应则导致厌恶性情绪记忆受损.Roesler等^[34]发现,在成年Wistar大鼠训练前腹腔注射低剂量(0.2~1.0 mg/kg)GRPR拮抗剂RC-3095,对IA任务中的短期记忆和长期记忆都有损害,而对新物体识别和Morris水迷宫中的空间识别这类非情绪类型的记忆没有影响,说明RC-3095可在不影响识别记忆的情况下特异性损害厌恶性记忆的形成.在训练后腹腔注射或在BLA注射RC-3095对IA记忆也有类似的损害作用,说明GRPR阻断会影响厌恶性记忆的巩固过程^[35].GRP系统不但在恐惧记忆的形成和巩固过程中发挥作用,在恐惧记忆的消退过程中也发挥一定的作用.恐惧记忆消退异常被认为是造成某些疾病的原因,例如创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)和恐慌症^[36].大量的证据表明,记忆消退是一个主动的学习过程,实际上是形成了一种新的记忆而不是擦除先前形成的条件性联想^[37].Luft等^[37]发现,海马GRPR激活在记忆消退中起着促进作用,当雄性大鼠处于IA记忆第一次消退的阶段(训练后24 h)时,将RC-3095注入背侧海马CA1区阻止了厌恶性记忆的消退.

GRPR阻断造成的记忆损伤是可逆的,例如糖皮质激素受体激动剂地塞米松或组蛋白去乙酰化酶抑制剂都可以逆转GRPR阻断造成的记忆损伤^[38-39],因此研究者认为,中枢GRP系统可能只作为一种神经调质参与记忆的调节,而不是直接参与记忆形成^[38, 40].

另外,GRP系统对记忆的调节存在剂量依赖的特征^[27],这种模式在其他神经肽或药物对记忆巩固的影响中也可以观察到^[6].腹腔或脑内注射GRPR拮抗剂表现为倒U型-剂量反应曲线,即特定剂量的拮抗剂对IA记忆形成的阻断效果最佳,较高和较低剂量均无效,甚至产生相反的作用^[41-42].还有研究发现,向大鼠海马背侧CA1区定向注射低剂量(1 μ g)RC-3095,损害短期记忆和长期记忆的形成及巩固,但注射高剂量(10 μ g)RC-3095时产生相反的效果^[33, 41-42].例如Mountney等^[43]发现,将不同剂量GRPR拮抗剂BW2258U89靶向注入大鼠CeA中,低剂量(50 ng)时大鼠在条件恐惧任务中的僵直时间增

加, 而高剂量 (300 ng) 时降低. 他们还发现如果将相同剂量的拮抗剂注入不同脑区 (皮层 IL 和 PrL 区域) 产生的效果也不相同^[43-44]. 这些研究提示 GRP 系统的作用具有剂量依赖性和脑区特异性.

以往研究发现, GRPR 主要位于释放 GABA 能的抑制性间神经元中^[17], GRPR 激活会导致 GABA 能传递增加, GABA 能传递又会抑制突触的可塑性和记忆^[14, 17, 37]. 那么 GRP 系统为何存在剂量依赖特征? 其中一种可能的解释是 GRP 系统对记忆影响的作用可能与其作用于兴奋性和抑制性神经元有关. 即 GRPR 可能不止存在于表达 GABA 能的中间神经元上, 在兴奋性谷氨酸能神经元或释放其他神经递质如血清素和多巴胺的神经元上也表达^[37, 41], 但是至今还没有直接证据. 目前, GRP 系统参与记忆形成、巩固和消退的作用仍存在争议, 研究 GRP 系统与 GABA 环路相互作用的机制成为未来值得探索的方向.

3.2 遗传学研究

早期的药理学研究虽然取得了大量的成果, 但缺乏特异性, 为进一步阐明 GRP 系统在中枢的作用机制, 研究者通过基因编辑的方式得到了 GRPR 缺失的突变小鼠, 发现这些突变小鼠在黑暗时期的活动情况、社交反应和进食状态与野生型小鼠都存在一定差异, 但其发育和繁殖情况未受到影响, 也没有其他明显的表型异常, 因此可以作为记忆研究模型^[45].

Shumyatsky 等^[17]发现, GRPR 缺失的小鼠对条件性情境和线索记忆均表现出更持久的恐惧反应, 同时伴有杏仁核的突触可塑性增强, 而对不涉及恐惧动机和厌恶情绪的 Morris 水迷宫中的空间记忆没有影响, 这与先前介绍的药理学研究观点一致. 作者认为, 其机制可能是, 在兴奋过程中, 谷氨酸能细胞可将兴奋性肽 GRP 作为辅递质共同释放, 其与中间神经元上的 GRPR 结合, 优先激活杏仁核中的 GABA 能神经元, 促进 GABA 能释放增加, 从而产生紧张性抑制, 并通过前馈或反馈调节细胞对 CS 刺激的处理, 抑制突触可塑性和恐惧记忆的形成. 而 GRPR 敲除小鼠则缺乏这种抑制作用, 从而导致对恐惧的记忆增强. 但与之矛盾的是, Chaperon 等^[46]并没有发现杏仁核中 GRP 系统对情境记忆的影响, 其认为 GRPR 缺乏主要影响杏仁核的短时突触可塑性. 同时发现, GRPR 敲除小鼠在多个恐惧条件反射和味觉条件反射中, 在记忆的获得、巩固和消退方面与野生型小鼠的表现并无

明显差异. 可见, GRP 系统在各个脑区中参与恐惧记忆的机制及环路仍不十分明确.

在恐惧记忆消退的研究中, Martel 等^[47]发现, GRPR 敲除小鼠线索型恐惧记忆消退的能力减弱, 而情景型恐惧记忆的消退没有明显变化. 通过 c-fos 染色发现, GRPR 敲除小鼠杏仁核中 c-fos 蛋白表达增加、前额叶皮质中 c-fos 蛋白表达减少, 说明在 GRPR 敲除小鼠中, 杏仁核的神经元活动增强、前额叶皮层的神经元活动减弱. 这些发现表明, GRP / GRPR 信号传导在杏仁核的生理功能中起着微妙而复杂的调节作用. 通过激活 GRPR 可以调节杏仁核的生理功能和某些特定范式形成的情绪记忆.

但值得注意的是, 利用遗传技术所得到的基因敲除小鼠不利于对记忆的不同阶段 (编码、巩固和消退) 单独进行研究, 基因敲除的过程可能会启动补偿机制, 同时可能存在影响发育造成的中枢神经系统非特异性改变^[6, 15], 因此对结果的解释应更加慎重.

3.3 电生理方面的研究

神经元在实现功能的过程中伴随着各种电生理变化, 因此除了药理学和遗传学的研究, 电生理技术也是研究 GRP 及其受体如何实现记忆调节功能的重要手段. 前文中提到中枢神经系统中的海马、杏仁核和前额叶皮质与厌恶记忆的形成、巩固和消退密切相关, GRPR 在这些区域的表达密度也很高, 因此我们将主要探讨在这些脑区中, 应用电生理手段进行 GRP 系统记忆调节机制的研究.

已有不同研究在多个脑区的电生理记录证明 GRP 系统主要参与调节 GABA 能信息传递. 如 Shumyatsky 等^[17]通过对杏仁核外侧核的主神经元 (principal neurons) 进行全细胞记录发现, GRP 可以显著增加主神经元的自发抑制性突触后电流 (spontaneous inhibitory postsynaptic current, sIPSC) 的频率和幅值, 这一作用可以被 RC3095 阻断. 然而在存在钠离子通道阻断剂河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 的情况下, GRP 对微小抑制性突触后电流 (miniature inhibitory postsynaptic current, mIPSC) 则没有影响, 证明了其对 GABA 能传递的突触前机制. 即: 在杏仁核外侧核的局部神经环路中, 主神经元可释放 GRP 激活 GABA 能神经元上的 GRPR, 使后者兴奋性增加, 释放 GABA 能增多, 从而反馈抑制主神经元的活动^[48]. 而这种抑制作用在 LTP 的诱导中也起到重要作用,

因为作者发现,在GRPR敲除小鼠中皮层到杏仁核通路的LTP显著增强,这是由于GRPR基因敲除后对锥体神经元起到去抑制的作用。同样,在ACC和岛状皮层也观察到了类似的效果^[49]。然而Zhang等^[50]在内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)则发现GRP会降低诱发抑制性突触后电流(evoked inhibitory postsynaptic current, eIPSC)的幅值,并对此提出了两种可能的解释。首先GRP诱导GABA能自发释放增强作用耗尽了囊泡池;其次GRP系统诱导的膜去极化使Na⁺通道失活,从而抑制了GABA能神经元动作电位的幅值。这些研究都表明,GRP是中枢神经系统抑制性回路的重要调节剂,其可能通过促进抑制性GABA能突触传递参与恐惧记忆的调节。

除此之外,海马也与恐惧记忆密切相关,有研究者探究了GRP系统在海马的电生理作用及机制。Yao等^[51]利用膜片钳技术证明,急性施加GRP可以抑制海马CA1区锥体神经元的兴奋性,降低其放电频率和幅值,增加动作电位的阈值^[51-52]。这种对海马锥体神经元的抑制作用有可能是通过对海马局部神经环路中中间神经元的兴奋性增加造成的,这一假设也在Lee等^[18]的研究中证实^[18, 53]。在这些研究的基础上,我们团队也将目光转向研究GRP系统在海马中的作用及机制,结果发现,GRP可以显著增加海马神经元中诱发兴奋性突触后电流(evoked excitatory postsynaptic current, eEPSC)的幅值,而未引起微小兴奋性突触后电流(miniature excitatory postsynaptic current, mEPSC)的幅值改变,但是mEPSC的平均频率显著增加,表明GRP促进谷氨酸释放^[54-55]。在体电生理研究发现,GRP可缓解全脑缺血模型大鼠海马Schaffer侧支到CA1的LTP显著降低,改善了脑缺血引起的认知功能损害^[56-57]。而对海马内神经节律的分析发现,外源性GRP可以改善脑缺血诱导的海马CA3-CA1途径中 θ 和 γ 振荡之间相同节律的相位同步损伤,恢复交叉频率耦合之间的 θ 振荡^[58],从一个新的角度揭示了GRP对脑缺血诱发的认知功能障碍的影响。

近几年针对GRP在记忆调节中的电生理机制逐渐增加,这些发现为更好地理解GRP在厌恶性情绪记忆中的作用提供了新的观点,阐明参与这一过程的突触传递机制,为GRP系统改善动物与情绪相关的记忆和认知功能提供了理论基础。

4 总结及展望

在过去的几十年中,关于GRP家族及其相应受体在中枢神经系统的研究激增,其中BB1受体的内源配体是NMB, BB2受体的内源配体是GRP,但关于BRS-3这种孤儿受体尚未发现亲和力很高的内源性配体,其功能还需要更加深入地研究。GRP及其受体在许多生理状态和疾病中具有重要的生物学功能,包括对记忆的形成、巩固及消退的调节作用和相关的机制研究。同时为情绪、恐惧和焦虑相关的情绪治疗和改善神经系统疾病提供了新颖的靶点和思路。

在未来的研究中,可关注不同浓度的GRP对神经元兴奋的影响。根据已有药理学研究发现,不同浓度的GRP可能对动物记忆造成相反的影响,可以通过对神经元兴奋性的探索研究这种效果的作用机制。而不同脑区GRPR激活或抑制可能刺激也可能损害记忆,这取决于药物激活或抑制的程度,其机制也尚未明确。在细胞信号通路的研究方面,GRP激活哪些信号通路实现对记忆的调节作用仍有待于进一步研究。GRP系统还可以在特定的疾病状态下(例如PTSD)作为研究的作用靶点,或应用于治疗神经系统疾病相关的认知缺陷。在技术手段方面,可以应用最新的基因编辑手段研发更好的基因模型动物用于研究GRP及其受体的作用,例如选择性敲除特定脑区内的GRPR,以研究GRP系统在中枢神经系统中或特定脑区内的功能。同时也可以利用病毒示踪及神经环路研究的方法,确定GRP系统涉及的神经环路机制并阐明其在特定行为中所发挥的作用。总之,GRP及其受体在厌恶性情绪记忆中发挥着重要的生物学作用,这些研究也让我们发现,还有很多未知的问题是要揭开大脑奥秘的必经之路。

参 考 文 献

- [1] Erspamer V, Erspamer G F, Inselvini M, *et al.* Occurrence of bombesin and alytesin in extracts of the skin of three European discoglossid frogs and pharmacological actions of bombesin on extravascular smooth muscle. *British Journal of Pharmacology*, 1972, **45**(2): 333-348
- [2] Jensen R T, Battey J F, Spindel E R, *et al.* International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacological Reviews*, 2008, **60**(1): 1-42

- [3] Moody T W, Merali Z. Bombesin-like peptides and associated receptors within the brain: distribution and behavioral implications. *Peptides*, 2004, **25**(3): 511-520
- [4] Wada E, Way J, Lebacqz-Verheyden A M, *et al.* Neuromedin B and gastrin-releasing peptide mRNAs are differentially distributed in the rat nervous system. *The Journal of Neuroscience*, 1990, **10**(9): 2917-2930
- [5] Sayegh A I. The role of bombesin and bombesin-related peptides in the short-term control of food intake. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2013, **114**: 343-370
- [6] Roesler R, Kent P, Schroder N, *et al.* Bombesin receptor regulation of emotional memory. *Reviews in the Neuroscience*, 2012, **23**(5-6): 571-586
- [7] Ladenheim E E, Knipp S. Capsaicin treatment differentially affects feeding suppression by bombesin-like peptides. *Physiology & Behavior*, 2007, **91**(1): 36-41
- [8] Merali Z, Bédard T, Andrews N, *et al.* Bombesin receptors as a novel anti-anxiety therapeutic target: BB1 receptor actions on anxiety through alterations of serotonin activity. *The Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(41): 10387-10396
- [9] Chen P W, Kroog G S. Alterations in receptor expression or agonist concentration change the pathways gastrin-releasing peptide receptor uses to regulate extracellular signal-regulated kinase. *Molecular Pharmacology*, 2004, **66**(6): 1625-1634
- [10] Stangelberger A, Schally A V, Varga J L, *et al.* Inhibition of human androgen-independent PC-3 and DU-145 prostate cancers by antagonists of bombesin and growth hormone releasing hormone is linked to PKC, MAPK and c-jun intracellular signalling. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 2005, **41**(17): 2735-2744
- [11] Roesler R, Valvassori S S, Castro A A, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase is required for bombesin-induced enhancement of fear memory consolidation in the hippocampus. *Peptides*, 2009, **30**(6): 1192-1196
- [12] Guo M, Qu X, Qin X Q. Bombesin-like peptides and their receptors: recent findings in pharmacology and physiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, **22**(1): 3-8
- [13] Sano H, Feighner S D, Hreniuk D L, *et al.* Characterization of the bombesin-like peptide receptor family in primates. *Genomics*, 2004, **84**(1): 139-146
- [14] Kamichi S, Wada E, Aoki S, *et al.* Immunohistochemical localization of gastrin-releasing peptide receptor in the mouse brain. *Brain Research*, 2005, **1032**(1-2): 162-170
- [15] Roesler R, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptors in the central nervous system: role in brain function and as a drug target. *Frontiers in Endocrinology*, 2012, **3**: 159
- [16] Sah P, Faber E S L, Lopez De Armentia M, *et al.* The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 2003, **83**(3): 803-834
- [17] Shumyatsky G P, Tsvetkov E, Malleret G, *et al.* Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell*, 2002, **111**(6): 905-918
- [18] Lee K, Dixon A K, Gonzalez I, *et al.* Bombesin-like peptides depolarize rat hippocampal interneurons through interaction with subtype 2 bombesin receptors. *The Journal of Physiology*, 1999, **518**(Pt3): 791-802
- [19] Quirk G J, Beer J S. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 2006, **16**(6): 723-727
- [20] Miller E K. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature Reviews Neuroscience*, 2000, **1**(1): 59-65
- [21] Milad M R, Quirk G J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 2002, **420**(6911): 70-74
- [22] Bian X L, Qin C, Cai C Y, *et al.* Anterior cingulate cortex to ventral hippocampus circuit mediates contextual fear generalization. *The Journal of Neuroscience*, 2019, **39**(29): 5728-5739
- [23] Piantadosi P T, Yeates D C M, Floresco S B. Cooperative and dissociable involvement of the nucleus accumbens core and shell in the promotion and inhibition of actions during active and inhibitory avoidance. *Neuropharmacology*, 2018, **138**: 57-71
- [24] Tan Z H, Yin X B, Yang R, *et al.* Pavlovian conditioning demonstrated with neuromorphic memristive devices. *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 713
- [25] Flood J F, Morley J E. Effects of bombesin and gastrin-releasing peptide on memory processing. *Brain Research*, 1988, **460**(2): 314-322
- [26] Santo-Yamada Y, Yamada K, Wada K. Posttraining administration of gastrin-releasing peptide improves memory loss in scopolamine- and hypoxia-induced amnesic mice. *Physiology & Behavior*, 2001, **74**(1-2): 139-143
- [27] Roesler R, Luft T, Oliveira S H S, *et al.* Molecular mechanisms mediating gastrin-releasing peptide receptor modulation of memory consolidation in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 2006, **51**(2): 350-357
- [28] Merali Z, Mountney C, Kent P, *et al.* Effects of intracerebral ventricular administration of gastrin-releasing peptide and its receptor antagonist RC-3095 on learned fear responses in the rat. *Behavioural Brain Research*, 2011, **216**(2): 519-524
- [29] Mountney C, Anisman H, Merali Z. Effects of gastrin-releasing peptide agonist and antagonist administered to the basolateral nucleus of the amygdala on conditioned fear in the rat. *Psychopharmacology*, 2008, **200**(1): 51-58
- [30] Roelofs K. Freeze for action: neurobiological mechanisms in animal and human freezing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, **372**(1718): 20160206
- [31] Williams C L, Mcgaugh J L. Enhancement of memory processing in an inhibitory avoidance and radial maze task by post-training infusion of bombesin into the nucleus tractus solitarius. *Brain Research*, 1994, **654**(2): 251-256
- [32] Kauer-Sant'anna M, Andreazza A C, Valvassori S S, *et al.* A gastrin-releasing peptide receptor antagonist blocks D-amphetamine-induced hyperlocomotion and increases hippocampal NGF and BDNF levels in rats. *Peptides*, 2007, **28**(7): 1447-1452

- [33] Preissler T, Luft T, Kapczinski F, *et al.* Basic fibroblast growth factor prevents the memory impairment induced by gastrin-releasing peptide receptor antagonism in area CA1 of the rat hippocampus. *Neurochemical Research*, 2007, **32**(8): 1381-1386
- [34] Roesler R, Kopschina M I, Rosa R M, *et al.* RC-3095, a bombesin/gastrin-releasing peptide receptor antagonist, impairs aversive but not recognition memory in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2004, **486**(1): 35-41
- [35] Roesler R, Lessa D, Venturella R, *et al.* Bombesin/gastrin-releasing peptide receptors in the basolateral amygdala regulate memory consolidation. *The European Journal of Neuroscience*, 2004, **19**(4): 1041-1045
- [36] Herry C, Ferraguti F, Singewald N, *et al.* Neuronal circuits of fear extinction. *The European Journal of Neuroscience*, 2010, **31**(4): 599-612
- [37] Luft T, Flores D G, Vianna M R M, *et al.* A role for hippocampal gastrin-releasing peptide receptors in extinction of aversive memory. *Neuroreport*, 2006, **17**(9): 935-939
- [38] Venturella R, Lessa D, Luft T, *et al.* Dexamethasone reverses the memory impairment induced by antagonism of hippocampal gastrin-releasing peptide receptors. *Peptides*, 2005, **26**(5): 821-825
- [39] Petry F S, Dornelles A S, Lichtenfels M, *et al.* Histone deacetylase inhibition prevents the impairing effects of hippocampal gastrin-releasing peptide receptor antagonism on memory consolidation and extinction. *Behavioural Brain Research*, 2016, **307**: 46-53
- [40] Qu X, Wang H, Liu R. Recent insights into biological functions of mammalian bombesin-like peptides and their receptors. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, **25**(1): 36-41
- [41] Dantas A D S, Luft T, Henriques J A P, *et al.* Opposite effects of low and high doses of the gastrin-releasing peptide receptor antagonist RC-3095 on memory consolidation in the hippocampus: possible involvement of the GABAergic system. *Peptides*, 2006, **27**(9): 2307-2312
- [42] Roesler R, Meller C A, Kopschina M I, *et al.* Intrahippocampal infusion of the bombesin/gastrin-releasing peptide antagonist RC-3095 impairs inhibitory avoidance retention. *Peptides*, 2003, **24**(7): 1069-1074
- [43] Mountney C, Sillberg V, Kent P, *et al.* The role of gastrin-releasing peptide on conditioned fear: differential cortical and amygdaloid responses in the rat. *Psychopharmacology*, 2006, **189**(3): 287-296
- [44] Likhtik E, Johansen J P. Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning. *Nature Neuroscience*, 2019, **22**(10): 1586-1597
- [45] Wada E, Watase K, Yamada K, *et al.* Generation and characterization of mice lacking gastrin-releasing peptide receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, **239**(1): 28-33
- [46] Chaperon F, Fendt M, Kelly P H, *et al.* Gastrin-releasing peptide signaling plays a limited and subtle role in amygdala physiology and aversive memory. *Plos One*, 2012, **7**(4): e34963
- [47] Martel G, Hevi C, Wong A, *et al.* Murine GRPR and stathmin control in opposite directions both cued fear extinction and neural activities of the amygdala and prefrontal cortex. *Plos One*, 2012, **7**(2): e30942
- [48] Van Den Pol A N, Yao Y, Fu L-Y, *et al.* Neuromedin B and gastrin-releasing peptide excite arcuate nucleus neuropeptide Y neurons in a novel transgenic mouse expressing strong Renilla green fluorescent protein in NPY neurons. *The Journal of Neuroscience*, 2009, **29**(14): 4622-4639
- [49] Cao X, Mercaldo V, Li P, *et al.* Facilitation of the inhibitory transmission by gastrin-releasing peptide in the anterior cingulate cortex. *Molecular Pain*, 2010, **6**: 52
- [50] Zhang H P, Xiao Z, Cilz N I, *et al.* Bombesin facilitates GABAergic transmission and depresses epileptiform activity in the entorhinal cortex. *Hippocampus*, 2014, **24**(1): 21-31
- [51] Yao Y, Yang X, Wang Z. Gastrin-releasing peptide inhibits CA1 neurons *via* increasing inhibitory synaptic transmissions in hippocampal slices of rats. *Neuroreport*, 2019, **30**(15): 1048-1053
- [52] Yang J, Yang X, Xiao X, *et al.* The effects of gastrin-releasing peptide on the voltage-gated channels in rat hippocampal neurons. *Neuropeptides*, 2020, **84**: 102080
- [53] Roesler R, Henriques J A P, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, **5**(2): 197-204
- [54] Yang J, Yao Y, Wang L, *et al.* Gastrin-releasing peptide facilitates glutamatergic transmission in the hippocampus and effectively prevents vascular dementia induced cognitive and synaptic plasticity deficits. *Experimental Neurology*, 2017, **287**(Pt 1): 75-83
- [55] 姚扬, 杨佳佳, 汪志云. 胃肠激素在记忆调节中的作用研究进展. *医学信息*, 2018, **31**(14): 46-48
- Yao Y, Yang J J, Wang Z Y. *Medical Information*, 2018, **31**(14): 46-48
- [56] Yang J, Yao Y, Chen T, *et al.* VEGF ameliorates cognitive impairment in *in vivo* and *in vitro* ischemia *via* improving neuronal viability and function. *Neuromolecular Medicine*, 2014, **16**(2): 376-388
- [57] Yao Y, Wang F, Yang X, *et al.* Bombesin attenuated ischemia-induced spatial cognitive and synaptic plasticity impairment associated with oxidative damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, **103**: 87-93
- [58] Wang F, Yang J, Yang X, *et al.* Effects of gastrin-releasing peptide on hippocampal neural networks in vascular dementia rats. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, **2019**: 4400-4403

GRP in The Central Nervous System: Role and Mechanism in Aversive Memory*

YANG Jia-Jia^{1,2)**}, WANG Su-Tong¹⁾, MING Dong^{1,2)**}

⁽¹⁾*Institute of Medical Engineering & Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

⁽²⁾*School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)*

Abstract Gastrin-releasing peptide (GRP) is a homolog of bombesin (BB/BN) in mammals that is distributed throughout the central nervous system. GRP is an important neuromodulator in the brain that plays an important role in various physiological functions and instinctive behaviors of animals and also can regulate the advanced functions of the brain. In the nervous system, the formation, maintenance, and extinction of animal memory are associated with GRP level, especially those related to fear and anxiety, as well as synaptic plasticity change to different degrees. GRP and its receptors are also thought to be associated with the central nervous system diseases and are potential therapeutic targets. However, the relevant mechanism has not yet been clarified, and many researchers have proposed relevant hypotheses based on different experimental methods. In this paper, we review the function of GRP and its receptors on aversive emotion-driven memory, synaptic plasticity, and the mechanism in the central nervous system from the aspects of traditional pharmacology, genetics, and electrophysiology, hoping to provide new ideas for further studies on the role of GRP system in the central nervous system.

Key words gastrin-releasing peptide, aversive mood, memory, mode of action

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0320

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81871517, 81630051).

** Corresponding author.

Tel: 86-13820222616, E-mail: richardming@tju.edu.cn

Received: September 4, 2020 Accepted: December 29, 2020