

· 学科进展与展望 ·

科学基金重视神经环路领域的基础研究

——国家自然科学基金“情感和记忆的神经环路基础” 重大研究计划项目启动

曹河圻 朱元贵 董尔丹

(国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085)

[摘要] 情感和记忆的神经环路的形成、修饰和维持的规律和调控是当前神经科学最活跃的方向之一。情感和记忆障碍与神经环路的解剖和功能异常有关。解析情感和记忆障碍相关神经精神疾病神经环路的结构和功能异常,将为新一代相关疾病的诊断和治疗提供科学依据和新的思路。国家自然科学基金近年启动了“情感和记忆的神经环路基础”重大研究计划。本文主要介绍了我国情感和记忆相关的神经环路的研究现状及近两年来本重大研究计划的资助情况。

[关键词] 情感,记忆,神经科学,国家自然科学基金,重大研究计划

2011年7月,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)正式批准“情感和记忆的神经环路基础”重大研究计划项目立项,总资助经费2亿元,为期8年。本研究计划旨在以情感和记忆为主要研究对象,充分发挥医学科学、生命科学和信息科学等学科的特点以及学科交叉的优势,引入连接组、功能组等系统化的研究理念,结合临床情感和记忆障碍疾病特点,对情感和记忆的神经环路的结构和功能进行量化描述。项目的立项不仅为解决情感和记忆的神经生物学机制的重大科学问题,而且为揭示情感和记忆神经环路的整合机制在主要神经精神疾病发生发展中的变化规律,为提高相关疾病的临床诊断治疗水平和促进患者功能康复提供科学支撑和技术保证。本研究计划的立项,标志着我国神经精神疾病的研究,已经开始了从注重细胞、分子机制研究到注重神经环路机制研究的转变,神经环路的研究成为未来神经精神疾病研究的重要方向。

1 我国情感和记忆的神经环路基础研究概况

情感和记忆是认知功能的核心,记忆是所有认知功能的基础。情感可以影响几乎所有的认知功能,是个体和种族生存和适应环境的基础。情感和

记忆的神经环路的形成、修饰和维持的规律和调控途径是当前神经科学最活跃的焦点方向之一,也是人们理解大脑认知功能的关键。神经环路是情感和记忆的生物学基础,情感和记忆障碍与神经环路的解剖和功能异常有关。解析情感和记忆障碍相关神经精神疾病神经环路的结构和功能异常,将为新一代诊断、治疗技术方法提供科学依据和新的思路。近年来分子生物、物理、化学、计算机等领域新兴技术手段的迅速发展为深入研究情感和记忆神经环路提供了新契机。

1.1 情感和记忆神经环路的基础研究

近年,我国学者骆清铭等人描述了鼠脑基于高尔基染色所得到的结构3维数据集,为研究神经环路的连接提供了目前分辨率最高的鼠脑神经突起结构数据集,为探讨神经环路的结构连接组学研究奠定了基础^[1]。毕国强等人的离体神经元网络研究在揭示神经环路信号传递、整合与储存的机制方面取得了突出的进展^[2]。周逸峰等人研究经验和学习对视觉感知环路的塑造作用,在感觉信息感知与学习的神经环路机制方面取得了突出的进展^[3]。近期方方等人研究发现顶叶-前额叶高级脑区的执行控制功能对视觉加工的调节机制^[4]。刘国松等人提出用突触密度与可塑性调节来优化神经环路计算功能的

本文于2012年11月27日收到。

新理论,并发现镁离子对神经元的突触密度与可塑性具有重要调节作用^[5]。中国科学院生物物理研究所在学习记忆的神经环路基础、抉择行为、跨模态学习、偏离偏好机理及拓扑性质知觉理论等方面取得了突出的进展。此外,中国科学院神经科学研究所所在神经元极性建立和轴突发育,树突发育与神经环路形成,神经发育过程中突触选择性剪除,神经信息的产生与传递的调控与可塑性,视皮层的功能构筑以及低级和高级视皮层之间的环路加工机制等方面取得了重要的研究成果,成为国际上该研究领域的一支重要团队。

1.2 情感和记忆障碍的神经环路基础研究

近年来,有关情感和记忆障碍的神经环路研究取得了较快的进展。蒋田仔等人从脑网络研究了阿尔茨海默病的异常功能连接在全脑的分布情况,发现阿尔茨海默病表现为大脑前后脑区功能失连接,首次从全脑网络角度研究了静息状态下阿尔茨海默病的功能连接异常,为阿尔茨海默病的失连接假说提供了新证据^[6,7]。张志珺等人发现遗忘型轻度认知损害(aMCI)患者情节记忆障碍的海马神经环路改变及其静息态网络动态变化对预测疾病进展的意义,对比发现了 aMCI 和抑郁症患者记忆和情绪障碍的关联神经环路改变^[8]。近年钟春玖等人发现,小鼠在硫胺素缺乏病理损害前期即有显著认知功能障碍,其机制与转酮醇酶活性下降损害海马神经发生有关^[9]。周江宁等人发现调控应激环路驱动因子的分子通路,提出下丘脑-垂体-肾上腺环路的过度激活在抑郁症的发病机制中扮演了重要角色^[10]。此外,李晓明等人发现精神分裂症易感基因通过抑制性 GABA 神经环路参与了神经分裂症、癫痫等疾病的发病^[11]。以上研究提示我国在情感和记忆障碍相关疾病的神经环路机制上的研究取得了突出的进展。

1.3 神经环路的研究技术与方法

近年,有关神经环路的研究技术和方法取得了较快的进展。蒲慕明等人创新性地设计了一个便于在成年啮齿类动物初级视皮层中进行时序学习研究的简单模型,并且发展了 3 种实验技术:多电极阵列记录、电压敏感染料成像以及在体全细胞记录。郭爱克等人以果蝇为模式动物,开创了果蝇“两难抉择”研究,从基因-脑-行为-认知相结合的角度,研究果蝇面对两难线索的抉择行为和跨感觉模态间学习记忆的协同和传递机制。吴思等人近年来发展了一系列数学工具来描述连续吸引子网络在随机环境

和外界刺激条件下的信息处理能力。蒋田仔等人证明全脑网络分析方法是阿尔茨海默病的病理机制研究的有效方法^[7]。此外骆清铭等人建立了可对数厘米大小样本进行亚微米水平精细结构 3 维成像的方法和技术,发明并研制了一台显微光学切片层析成像系统^[1]。此外,特别是近年发展的光遗传学(optogenetic)技术,能够在体激活清醒哺乳动物的单个神经元,并直接呈现神经元激活所表现出的行为结果,获得相关神经回路的重要信息。因此光遗传学为深入细致地研究神经回路结构、功能特征提供了一种重要的研究方法,对深入了解大脑的功能、神经/精神疾病的神经生物学机制及其干预治疗具有非常重要的意义,已被应用于通过疾病动物模型研究发病机理和评价有关的治疗方法,该方法被评为 2010 年 *Nature Methods* 年度技术。使用光遗传学工具,各国科学家们利用光遗传学工具也已经取得一些很有意义的研究成果。Michael 等人使小鼠神经元表面表达特异性的光敏感蛋白,通过光线能诱导肌肉发生与正常生理条件一致的正常收缩^[12]。Ofer 等人采用光遗传学工具,发现小鼠内侧前额叶皮层中细胞的兴奋与抑制平衡的上调能够引起细胞信息处理的损伤,从而为自闭症、精神分裂症等精神疾病的微环路中细胞兴奋与抑制平衡上调假说提供了证据^[13]。罗敏敏等人通过光遗传学技术特异性地激活胆碱能神经轴突末梢,并利用膜片钳技术记录脚间核突出后神经元的电生理活动,首次证实了成年胆碱能神经元能够同时释放谷氨酸和乙酰胆碱两种神经递质,并为乙酰胆碱作用的容积传递假说提供了有力证据^[14]。王立平等人自行设计和制备了植入式多通道光电极阵列,通过这种光电极阵列系统,能够实现高时空分辨率下研究自由活动动物中与行为相关的特定神经环路中神经元的电活动,从而进一步完善了光遗传学技术^[15]。以上研究技术和方法均有力地促进了我国神经环路的研究进展。

2 本研究计划项目受理和资助情况分析

本研究计划 2011 和 2012 年度分别受理“重点支持项目”申请 24 项和 22 项,“培育项目”申请 125 项和 65 项,研究内容包括:情感和记忆结构环路和功能环路的基础及其相互作用;遗传和环境因素对情感和记忆神经环路的调节;相关神经精神疾病的神经环路机制;以及情感和记忆神经环路研究的新方法和新技术。经过专家评审,2011 年共资助“重

点支持项目”7项,资助经费2300万元,“培育项目”28项,资助经费2200万元;2012年共资助“重点支持项目”7项,资助经费2100万元,“培育项目”25项,资助经费1900万元。经过分析,目前申请项目也存在一些不足,例如:真正采用新技术和新方法研究神经环路的申请很少;针对情感和记忆密切相关的基因水平研究不多;利用非人灵长类动物模型开展的研究很少;缺少在多模态水平同时研究情感和记忆的项目。因此,在后续的项目资助中应鼓励和加强以上相关领域的资助。同时鼓励临床医师和基础科研人员合作,多学科和跨学科之间合作研究仍有待加强。

3 展望

情感和记忆的神经环路研究是落实国家中长期科技发展规划的重要举措,表明我国神经精神疾病的研究,已经开始注重神经环路机制的整体研究,并在多模态、多尺度水平探讨情感和记忆相关的神经环路关键节点和路径及其与重大神经精神疾病特定临床表型之间的关系,揭示神经环路的整合机制在重大神经精神疾病发生发展中的变化规律,为深入理解神经精神疾病的发病机制,发现新的预防、诊断和治疗手段提供科学依据,为提高相关疾病的临床诊断治疗水平和促进患者功能康复提供科学支撑和技术保证,也为提高我国国民的神经精神和心理健康水平做出贡献。

尽管我国近年来在认知神经科学的研究与国际基本同步,并取得了一些高水平的研究成果,在神经环路研究技术方面取得了初步的成果,但在解析脑认知功能的分子机制、防治脑重大疾病等方面还存在很多空白,成为现阶段的研究热点和前沿。结合我国国情,这些问题更加迫切需要解决,因为中国人口基数大,患者众多,面临的重大神经与精神疾病的问题比其他任何国家和地区都要严重,解决这一问题已经成为十分重要和紧迫的任务。在我国,脑与认知科学研究已被列为国家重点支持的八大前沿科学领域之一。现在已经到了集中相关领域最优秀的科研团队、启动具有前瞻性的重大研究计划的关键时刻。因此,本重大研究计划的战略目标是将脑与认知科学的重大基础研究与国家的重大需求结合起来,解决我国面临的脑与认知、人口与健康的难题和瓶颈,阐明智力与思维的脑机制、延缓衰老和防治神经和精神疾病、应对人口增长以及社会老龄化所带来的儿童教育和老龄智力衰退,心理健康等社会

问题。

参 考 文 献

- [1] Li A, Gong H, Zhang B et al. Micro-optical sectioning tomography to obtain a high-resolution atlas of the mouse brain. *Science*, 2010, 330(6009):1404—1408.
- [2] Lau PM, Bi GQ. Synaptic mechanisms of persistent reverberatory activity in neuronal networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(29): 10333—10338.
- [3] Huang CB, Zhou Y, Lu ZL. Broad bandwidth of perceptual learning in the visual system of adults with anisometric amblyopia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10): 4068—4073.
- [4] Zhang X, Zhaoping L, Zhou T et al. Neural activities in vl create a bottom-up saliency map. *Neuron*, 2012, 73(1): 183—192.
- [5] Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 2010, 65(2): 165—177.
- [6] Zhao X, Liu Y, Wang X et al. Disrupted small-world brain networks in moderate alzheimer's disease: A resting-state fmri study. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33540.
- [7] Yao Z, Zhang Y, Lin L et al. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2010, 6(11): e1001006.
- [8] Bai F, Shu N, Yuan Y et al. Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment. *J Neurosci*, 2012, 32: 4307—4318.
- [9] Pan X, Gong N, Zhao J et al. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and beta-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain*, 2010, 133(Pt 5): 1342—1351.
- [10] Liu J, Bisschop PH, Eggels L et al. Intrahypothalamic estradiol modulates hypothalamus-pituitary-adrenal-axis activity in female rats. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 3337—3344.
- [11] Li KX, Lu YM, Xu ZH et al. Neuregulin 1 regulates excitability of fast-spiking neurons through kv1.1 and acts in epilepsy. *Nat Neurosci*, 2012, 15(2): 267—273.
- [12] Llewellyn ME, Thompson KR, Deisseroth K et al. Orderly recruitment of motor units under optical control in vivo. *Nat Med*, 2010, 16(10): 1161—1165.
- [13] Yizhar O, Fenno LE, Prigge M et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 2011, 477(7363): 171—178.
- [14] Ren J, Qin C, Hu F et al. Habenula “cholinergic” neurons co-release glutamate and acetylcholine and activate postsynaptic neurons via distinct transmission modes. *Neuron*, 2011, 69(3): 445—452.
- [15] Lu Y, Li Y, Pan J et al. Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(styrenesulfonate)-poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks for improving optrode-neural tissue interface in optogenetics. *Biomaterials*, 2012, 33(2): 378—394.

(下转第17页)

Abstract As an emerging research direction, Artificial Psychology & Artificial Emotion will be widely used in various human-computer interaction areas, such as robot, smart home, natural interaction and health etc. In this paper, according to high-caliber academic activities and many national major research projects, the whole development process of Artificial Psychology & Artificial Emotion is expounded in detail. The research results in Artificial Psychology & Artificial Emotion are objectively described from the progress of affective modeling and the production of books and papers. With the sharp rising influence of Chinese scholars in the international academia, the domestic research of Artificial Psychology & Artificial Emotion will uninterruptedly and quickly develop. In the future, the new mode of Industry-Education-Academy, which is the original innovation combined with the practical application, will be formed for marker demand.

Key words artificial psychology, artificial emotion, kansai engineering, human-computer interaction, service robot

~~~~~  
(上接第10页)

made great achievements in the domain of mechanisms over the last 30 years due to his devotion to the research and his little care for personal fame and benefits. Under his successful supervision, a batch of mechanism specialists with international fame has emerged from among his students. Prof. Huang was the first person in China to start the research on the mechanisms of parallel manipulators. He has established systematic theories on the analysis and synthesis of the mechanisms of parallel manipulators. In his theory he proposed the modified G-K formulas based on Screw Theory, which solved a problem that had bewildered the domain of mechanisms for more than a hundred years since the time of Chebyshev, Grübler and Kutzbach. He developed the synthesis theory of lower-mobility parallel mechanisms. In the year 2010, Prof. Huang was presented the Award of Merit by IFToMM, the first Chinese to win this award. He has made significant contributions to the international promotion of mechanisms of China and to the international prestige boasted of by mechanisms of China.

**Key words** National Natural Science Foundation of China, continuous funding, mechanism, parallel mechanism

~~~~~  
(上接第13页)

SCIENCE FOUNDATION PAYS ATTENTION TO NEURONAL CIRCUITS RESEARCH IN CHINA —NSFC Initiates the Major Research Plan on “Neuronal Circuits of Emotion and Memory”

Cao Heqi Zhu Yuangui Dong Erdan

(Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract The formation, modification, maintenance and regulation of the neural circuits for emotion and memory are one of the most active directions of neuroscience research. The impairments of emotion and memory are associated with abnormal anatomy and dysfunction of neural circuits. Analysis of emotions and memories related to abnormal structures and dysfunctions of neural circuits in neurological and psychiatric diseases will provide a scientific basis and new ideas for a new generation of technical methods of diagnosis and treatment. National Natural Science Foundation of China (NSFC) recently initiated the major research plan “Neuronal circuits of emotion and memory”. This paper introduces the research progresses in the field of neural circuits relevant to emotion and memory in China, and the funding profiles of this research plan in the past two years are also included.

Key words emotion, memory, neuroscience, National Science Foundation of China, the major research plan