

“脑功能联结图谱与类脑智能研究” 先导专项研究进展和展望*



张旭^{1,3} 刘力² 郭爱克^{1,3**}

1 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所 上海 200031

2 中国科学院生物物理研究所 北京 100101

3 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心 上海 200031

摘要 对大脑的认知是人类认识自然和自身的终极挑战，脑科学研究的核心是理解脑功能的结构及物质基础。中科院在2012年启动了战略性先导科技专项（B类）“脑功能联结图谱计划”（Mapping Brain Functional Connections；简称：脑联接图谱；MBFC，2012—2020），目标是对特定脑功能的神经联结通路和网络结构的解析及模拟。专项代表了脑科学研究的战略制高点，对揭示脑的工作原理、推动智能科学技术进步、增进人类身心健康等方面都具有十分重要的意义。专项设立以来，在感知觉神经环路发育和功能、视觉与本能恐惧行为的神经环路机制、情绪的神经环路编码机制、成瘾和抑郁症等脑疾病机理、意识的神经基础、基因编译技术及脑疾病的非人灵长类模型、神经元分类和功能分析技术及其应用、神经环路双色钙成像方法、神经环路结构与功能研究工具开发、深度神经网络芯片研制，以及资源库与平台建设等方面取得了一系列重要的科学发现和技术研发进展。我们将进一步按照专项十年规划，开展脑认知科学、类脑人工智能技术、脑疾病早期诊断及干预3个前沿领域的科学研究，以及相关新技术研发和脑科技资源库建设，发挥中科院在脑与认知基础研究和技术研发等领域的引领作用。

关键词 神经元分类，神经环路，认知，脑疾病，非人灵长类模型

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2016.07.002

1 脑科学的重要性和脑先导专项启动的及时性

人类大脑是自然界通过漫长进化而产生的最精细、最复杂、最优美和最成功的器官，脑科学是研究人、动物和机器的认知与智能的本质与规律的科学。智力的本质、创造性的来源以及理性、记性、忘性、个性、人性和决策的机制等都是脑科学的核心问题，对这些问题的理解将是有效预测、干预和推迟脑衰老，并创造出具有自我学习能力的人工智能系

*资助项目：中科院战略性
先导科技专项项目（B类）
（XDB0200000）

** 通讯作者

修改稿收到日期：2016年7
月3日

统的科学基础。脑科学研究将拓展人类对自然和自身的认识，它对人类的知识创新、健康和幸福以及信息科学与人工智能、文化科学、社会科学、教育学、语言学等都将产生极大的辐射作用，对人类社会的进步和经济发展有深远的影响。经历了60年的神经解剖学和生理学研究，40年的分子生物学研究，以及20年的脑核磁成像研究，脑科学正在实现研究策略的革命性转变。大数据时代的脑科学必定是将基因组、蛋白质组、神经联结组、脑网络组等进行有效集成和大规模会聚的大科学。

对脑功能的破译需要在多个层次上解析脑网络系统的联结方式与规则，最终得到脑网络结构及其功能的“线路设计图”，这是脑科学的战略制高点。为了探讨脑网络图谱这一重大问题，中科院经过近两年的酝酿、准备和凝练，于2012年启动了战略性先导科技专项（B类）“脑功能联结图谱计划”（Mapping Brain Functional Connections；简称脑功能图谱）。该专项是中科院首批启动的5个B类先导专项之一，体现了中科院对脑科学研究及其重要性的高度重视。脑科学研究是世界各国21世纪重要研究领域，美国、欧洲和日本等国最近几年先后启动了脑计划，而“脑功能联结图谱”先导专项的启动先于这些国际重要脑研究计划，充分体现了中国科学家富有远见的战略眼光和对国际重大科学研究方向的准确把握。脑功能图谱先导专项的研究内容是中科院和项目总体组专家在充分发挥顶层设计作用的基础上设定的，其科学内涵是针对特定脑功能神经联结通路及其网络结构的解析及模拟，不是全脑神经连接组学，而是限定在对特定脑功能的神经联结网络作图。

2 脑功能联结图谱先导专项基本情况

“脑功能联结图谱”先导专项以中科院上海生命科学院神经科学所为依托单位，郭爱克院士为首席科学家，张旭院士为首席科学家助理，美国科学院院士、中科院外籍院士蒲慕明为首席科学家顾问；有中科院生物物理所、中国科技大学、心理所、遗传与发育生物学

所、昆明动物所、自动化所、武汉物理与数学所、深圳先进工业技术院、计算技术所和国家纳米科学中心等10家单位，共36个课题组参加。2015年，在中科院的统筹部署下，该专项进行了扩充，加入类脑智能研究领域，专项更名为“脑功能联结图谱与类脑智能研究”，在国际上首次实现了脑科学与智能技术领域的实质性融合，为脑智科学的发展和中国脑计划的启动打下了坚实基础。

专项设立感知觉联结图谱、学习记忆和老年痴呆的脑功能联结图谱、情绪和抑郁症联结图谱、抉择与成瘾的联结图谱、脑功能联结图谱关键先导技术5个项目，研究内容包括：在纳米尺度主要聚焦神经元间突触连接的信息传递及其分子调控、在微米尺度主要聚焦相互联结且数量庞大的神经环路及其网络、介观层次对数百微米分辨率考察类似皮质功能柱的基本单元之间的联结规律、宏观层次毫米级空间分辨率研究不同功能脑区的联结结构4个层次。专项从强调个体细胞的结构与功能到强调功能环路联结图谱，从众多大脑功能模块中选择感知、学习、情感和抉择4个基本模块，每一基本模块中再选一两个子模块作为重点研究对象，针对这些功能子模块及相关疾病，深度解析感知觉、学习记忆、情绪、抉择等脑功能联结的组织构架规律，力图揭示脑功能联结异常与感知觉疾病、脑发育及退行性病变、抑郁等疾病的关系，研发基于脑功能联结图谱的相关疾病诊断与治疗新策略，建立互联、互通、合作、会聚的网络型研究体系。

该专项力求完整地描述大脑的四类重要功能（感觉、情绪、记忆、决策）在正常态和病态期的神经网络联结的构造、运作方式和机制。目标并不在于描述全体神经细胞的全部联接和电活动，而在于描述各个脑区特殊种类神经细胞群之间有功能的联结和运作。总体目标主要包括：在脑功能联结图谱研究中取得原创性理论突破，阐明感知觉、学习记忆、情绪、抉择等脑功能联结的组织构架规律；揭示脑功能联结图谱异常与感知觉疾

病、脑发育及退行性病变、抑郁、成瘾等脑疾病的关系，研发相关认知疾病诊断与治疗新策略；研发一批先进的高时空分辨率的显微技术和设备，以及神经示踪等技术；建立脑功能联结数字文库、脑功能联结图谱和公共信息中心。

3 脑先导专项主要研究进展

通过近4年的研究，在感觉信息加工的神经环路及皮层下通路、情绪及抑郁症的神经环路及脑区、脑结构和智力发育、神经疾病非人灵长类动物模型、脑功能图谱研究技术等研究方向上取得了重要进展，在 *Nature*、*Science*、*Cell* 等国际学术期刊上发表论文300余篇，并在深度神经网络芯片等人工智能技术研发上取得了显著进展，产生了较高的国内外影响力。

3.1 感知觉神经环路发育、功能和疾病

(1) 揭示了成纤维细胞生长因子 (*FGF13*) 对感知觉等起调节作用的机制。发现 *FGF13* 是调控脑发育和智力的重要基因；观察到 *FGF13* 基因敲除小鼠呈现出大脑皮层和海马的组织结构发育异常，学习记忆能力受到明显损害。相关论文发表在 *Cell*^[1]，并被 *Neuron* 杂志列为1999年以来大脑皮层发育与疾病分子机制的主要进展之一。

(2) 研究表明，雄甾二烯酮和雌甾四烯可在个体间有效传递性别信息，从而为人类性信息素的存在提供了有力证据。论文发表在 *Current Biology*^[2]，并引起媒体广泛关注，*Science*、*Scientific American*、*Time* 等国际知名媒体予以深度报道，该文的 Altmetric 分数（公共指数）为266，这在该杂志历史上发表的所有文章中排名26，跨期刊全部发表文章中排名位于前1%。

(3) 发现数字的本质是基于拓扑性质确定的知觉物体。获取支持视觉认知基本单元的拓扑学定义的脑功能联结组证据；脑功能成像研究发现拓扑性质激活杏仁核，支持“大范围首先”理论假设的神经表达可能是皮层下通路^[3]。

(4) 解析了癫痫波的“活动联结图谱”特征。首次采用基于光遗传学的同步光刺激和多脑区电记录技术，在动物活体水平实现了对颞叶癫痫传递方向的精确解析和癫痫发作的有效控制。不同于人们传统认为的“内嗅皮层—海马—内嗅皮层”环路，研究提示颞叶癫痫的主要传递方向为“海马—内嗅皮层”，兴奋大脑海马区中间神经元能直接阻断颞叶癫痫的传递并非常显著而有效地控制小鼠地癫痫发作^[4]。这一对癫痫波的“活动联结图谱”特征的解析，有望为颞叶癫痫的治疗提供重要的理论依据。

3.2 视觉与本能恐惧行为的神经环路机制

(1) 发现控制视觉逃跑的门控机制。研究发现，下丘脑多巴胺能神经元和后脑抑制性神经元组成的功能模块，发现行为选择可以发生在视觉信号向运动信号转换的环节，揭示多巴胺能神经元和抑制性神经元组成的功能模块控制动物行为的选择。该工作发现的神经调质系统响应感觉刺激这一功能特点可能是人脑中一种普遍存在的神经机制，即神经调质系统接受和处理感觉刺激所携带的行为意义，进而通过调节感觉-运动神经通路，帮助动物做出相应的行为选择。相关成果以该期亮点论文的形式发表在 *Neuron*^[5] 上。

(2) 揭示恐惧反应的皮层下通路。“脑功能联结图谱”专项通过跨项目组的联合攻关，应用光遗传技术、神经环路示踪技术、动物在体多通道电生理记录和行为学等手段，以小鼠为研究对象，解析了起源于皮层下感知觉整合中心之一的上丘的中深层兴奋性神经元，经过对应于灵长类动物丘脑枕的丘脑外侧后核，快速到达外侧杏仁核的皮层下神经通路。上丘中深层兴奋性神经元会特异性地响应天敌威胁的视觉刺激，通过丘脑的快速中继通路将信号传输至外侧杏仁核，并持续激活杏仁核神经元的活动。研究发现，该通路特异性地介导了动物本能恐惧反应产生^[6]。此项研究成果首次证实富有争议的皮层下通路的存在，并首次揭示了其在处理保守的本能恐惧情感中的关键作用，提出了皮层下通路在处理本能

情感反应中的重要作用，为进一步解析精神疾病中情绪障碍发生的神经环路机制提供了新的研究思路。

3.3 情绪的神经环路编码机制

(1) 绘制了情感价值的神经“地图”。利用神经元活性标志分子 c-fos (原癌基因是一个瞬息基因) 的 mRNA 和蛋白表达时辰的差异, 在同一动物脑中分别标记了吗啡注射所激活的快感环路与足部电击所活化的负面情绪环路, 系统地观察了这两种相反情绪刺激在同一个脑中所对应的神经环路。该研究首次在大脑的多个脑区观察到了对应不同情绪的表征形式与相互作用关系, 包括分离、重合与交错的编码模式^[7]。

(2) 解析了缰核在抑郁症发生发展过程中的分子和神经环路机制。缰核的过度激活所造成的对 VTA (中脑腹侧背盖区) 中多巴胺能神经元的过度抑制可以解释抑郁症中快感缺失这一核心症状。在抑郁状态下, 缰核中钙调蛋白激酶家族成员 β CamKII 蛋白的转录、表达出现显著上调, 并且这种蛋白水平的变化可以被抗抑郁药物所逆转^[8]。提示了控制和治疗抑郁症等精神疾病的基因治疗手段。

3.4 成瘾、抑郁症等脑疾病机理

(1) 发现褪黑素可阻断 CDK5 基因介导的自噬和 α -核突触蛋白聚集, 进而阻止 MPTP 诱导的神经毒性和帕金森病 (PD) 症状, 有望用于帕金森疾病的早期干预^[9]。

(2) 发现多巴胺“回收”的新机制及其与可卡因成瘾的关系, 发现 GDNF 信号通路 Vav2 在可卡因成瘾形成中发挥重要作用^[10]。

(3) 解析了抗抑郁药氯胺酮的脑网络作用机制, 为理解抑郁症的发病机理以及治疗提供了新视角和分子靶点^[11]。

(4) 构建了抑郁症脑网络组图谱, 为基础及临床神经科学的研究提供了全新的研究工具。

3.5 自我意识的神经基础

首次证实恒河猴也具备识别镜子中自我的能力。

提示其大脑具备自我意识的神经机制, 建立的猕猴模型可用于研究自我意识的神经基础, 该研究方法及其训练方案为临床治疗自我意识的缺失提供了有用的线索。该工作填补了过去在动物认知功能演化上的空白, 为自我意识的神经生物学探索了新疆域, 文章发表在 *Current Biology*^[12], 并被作为当期亮点作了评论, 文章发表后在 *Nature*、*Science*、*ABC News*、*CBS News*、*Reuters*、*Discovery News*、新华社、《中国科学报》和科学网等百余家国内外主流科学杂志和媒体进行了报道和转载。

3.6 基因编译技术及脑疾病的非人灵长类模型

(1) 实现转基因食蟹猴加速传代。非人灵长类动物作为最接近于人的模式动物, 在基础研究和生物医药研究领域有重要的地位。在神经科学领域, 非人灵长类动物模型对研究脑认知和脑疾病机理至关重要。然而, 较长的性成熟周期是非人灵长类动物模型应用的一大阻碍。常用的非人灵长类实验动物——恒河猴和食蟹猴的性成熟时间长达 4—5 年。通过利用野生型食蟹猴 (14 月龄) 和前期构建的 *MeCP2* 转基因食蟹猴 (27 月龄) 作为精巢供体, 将其精巢组织移植到去势的裸鼠背部, 经 10 个月的生长后开始出现有活力的精子。再将部分精子通过单精子注射入食蟹猴卵母细胞, 将得到的受精卵移植到假孕受体, 成功获得了 2 只野生型食蟹猴和 4 只 F1 代 *MeCP2* 转基因食蟹猴^[13]。该工作加速了食蟹猴的精子生成速度, 缩短了食蟹猴的繁殖周期, 对于推动非人灵长类动物模型的应用具有重大意义。此外, 该工作首次在灵长类水平证明了异种精巢移植产生的精子可以用来获得健康的后代, 对于青春期前的男性肿瘤患者生殖力保存具有一定的指导意义。

(2) 首次建立稳定遗传的转基因自闭症食蟹猴模型。采用慢病毒转基因方法和 TALEN、CRISPR/Cas9 技术, 实现了食蟹猴 *MeCP2*、*FMR1* 等基因的转入和敲除, 获得了与孤独症等神经发育性疾病相关的转基因或基因敲除食蟹猴模型, 发现携带人类 *MeCP2* 基因的转基因食蟹猴表现出一些与人类孤独症病人的类似症状

(图1)。该工作首次得到稳定遗传的转基因自闭症食蟹猴模型,建立了非人灵长类的孤独症行为学的分析范式,此研究系世界首个自闭症非人灵长类模型,为深入研究自闭症的病理与探索可能的治疗干预方法提供了重要基础。研究发表在*Nature*^[14],国际著名新闻媒体《纽约时报》《华尔街时报》、CNN、《英国每日电讯》、BBC等第一时间给予跟踪报道,国内新华社、中央电视台等多家新闻媒体也给予报道与专访。

3.7 神经元分类及功能分析的新技术及应用

(1) 通过单细胞RNA测序和功能分析对躯体感觉神经元进行了新的分类。建立了单细胞转录组高覆盖检测和单细胞神经元电生理记录及类型鉴定技术,提出了新的躯体感觉神经元分类框架,鉴定出10种神经元类型(图2),及14种神经元亚类,发现了4种新的神经元类型,以及14种新的神经元亚类,初步确定了神经元类型的感觉功能^[15]。

(2) 建立了CRISPR/Cas9介导的斑马鱼基因敲入技术。实现对不同神经元类型的特异性标记、活动记录和功能操纵,为研究神经元在行为中的作用奠定了基础^[16,17]。

(3) 建立了斑马鱼碳纤维电极检测多巴胺释放的电化学方法,为研究多巴胺能神经元的功能及其环路基础提供了工具^[18]。

3.8 建立新的双色钙成像方法

发展了新的双色钙成像方法。对果蝇蘑菇体单个神经元的功能联结组进行了绘制,实现了光学显微镜和电镜的联合使用,进一步对蘑菇体神经元的反应特性是如何由前级的投射神经元转化而来进行了探讨^[19],该工作对单个神经元的功能联结组作图提供了一种新的策略,并对果蝇蘑菇体中的信息传递和整合的过程提出了一种全新的视角。

3.9 研发基于嗜神经病毒的神经环路结构与功能研究工具

(1) 建立了系统的基因重组嗜神经病毒库。包括伪狂犬病毒(PRV)、单纯疱疹病毒(HSV)、狂犬病毒(Rabies virRV)、水疱性口炎病毒(Vesicular Stomatitis Virus, VSV)等(图3),构建了一系列的

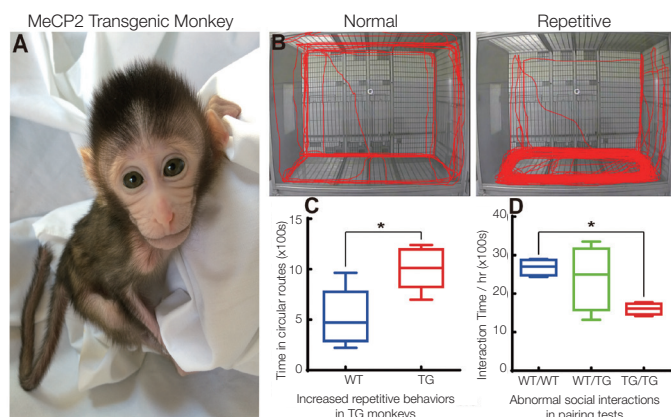


图1 MeCP2转基因食蟹猴及其主要的行为学表型。A 新生的F1代转基因食蟹猴; B 运动路径示踪,正常表型(左图)与重复路径(右图); C 重复刻板路径的时间统计结果,转基因组用时显著高于野生对照组; D 配对社交实验中社交时间统计结果,转基因食蟹猴表现出社交能力的异常

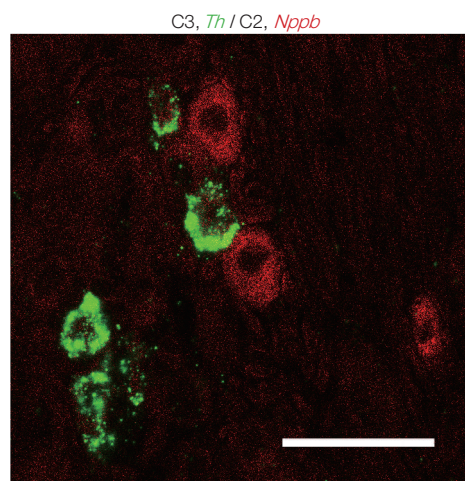


图2 双荧光原位杂交实验显示了神经元种类的特异性标志分子在背根节感觉神经元中表达及分布情况。*Nppb*基因与*Th*基因分别在一类机械-热伤害性感受神经元(C2)和一类低阈值机械感受神经元(C3)中表达。标尺:50微米

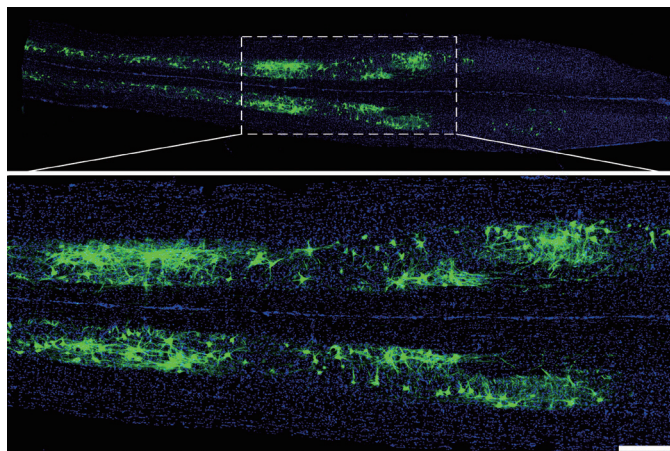


图3 利用重组VSV-GFP顺行跨多突触病毒追踪小鼠大脑中海马神经元的全脑输出网络。由于VSV-GFP高效的顺行跨突触及超强的荧光蛋白表达能力,在海马腹侧注射VSV-GFP3天后,可在脊髓中检测到被标记的大量形态结构清晰的神经元。标尺:500微米

辅助病毒，以实现神经环路的特异标记，并对PRV的传播机制进行了探索。

(2) 在微观成像方面，研发了基于扫描光片照明的新方法和装置。现有的STORM（随机光学重构）方法由于对背景噪音敏感，通常只能用于厚度小于1微米的样品。为克服此技术局限，研发的新方法和装置可实现百微米至数毫米量级的组织厚样品的超微荧光成像，并在线虫上初步验证了该技术的可行性。

3.10 深度神经网络芯片研制

(1) 提出全球首个智能处理器指令集。(2) 设计并实现了全球首个能够“深度学习”的低功耗神经网络处理器芯片（图4），并通过了初步阶段的全部功能测试。从部件层次破解了性能与能耗挑战，能够运行主流深度学习（MLP/CNN/DNN）算法，相比传统CPU提升百倍性能功耗比。

3.11 资源库与平台建设

(1) 建立了光感基因病毒资源库、转基因动物资源库、突触相关蛋白单克隆抗体库、基于基因定点敲进的光遗传与探针工具、Cre 依赖和非依赖的表

达 TVA 和不同荧光蛋白的 AAV 和用于神经环路标记的示踪工具病毒库等多种资源库。(2) 初步建立了宏观和微观成像平台（图5）、光遗传学技术平台、病毒示踪平台技术和高效基因操作平台。(3) 启动了 iBrain 大数据云计算平台建设。主要用于脑科学各类数据的分享和计算，通过对不同来源数据的整合和共享，并依托该平台进行远程操作和计算，促进脑科学发展。



图4 一组寒武纪深度学习神经网络处理器芯片

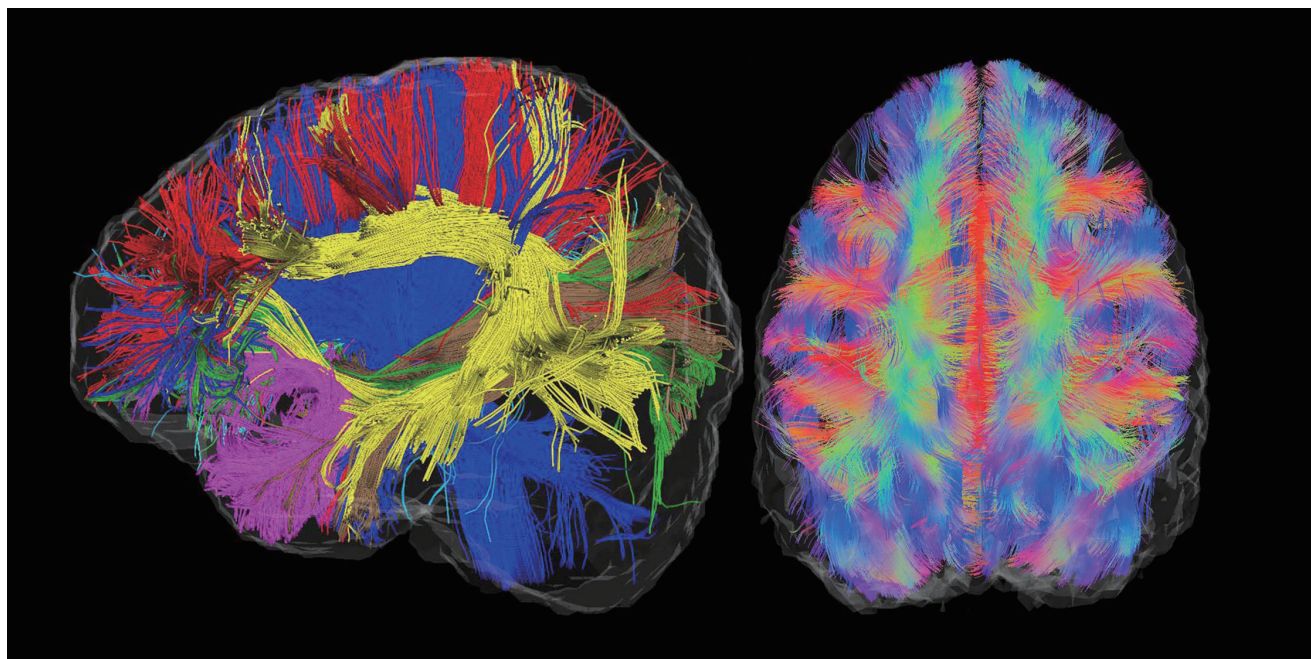


图5 扩散谱成像技术得到的人（左图，分辨率为 $2.4\text{ mm} \times 2.4\text{ mm} \times 2.4\text{ mm}$ ）和猕猴（右图，分辨率为 $1.5\text{ mm} \times 1.5\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$ ）全脑白质结构联接图谱

4 脑功能图谱先导专项研究展望

脑先导专项将根据国际脑科学发展的新态势，结合我国国情、特色和优势，以理解脑认知功能的神经基础为科学目标，以脑认知科学研究、脑机智能技术、脑认知障碍相关疾病早期诊断与干预3个前沿领域和相关新技术创建以及资源库建设为主要研究领域，在未来10—15年内使中科院的脑与认知基础研究整体达到国际先进水平，并在部分领域起到引领作用。脑先导专项未来将围绕3个方向开展研究：（1）从分子、细胞到脑网络和整体水平揭示感知、学习记忆和思维等脑功能的神经机制，探索智力和创造性的神经基础；（2）研究脑认知功能失常及情感障碍的神经网络机制，构建相关疾病的早期诊断与干预体系，防治和延缓脑的衰老和疾病，促进国民的心理和精神健康，降低疾病的经济与社会负担；（3）在揭示自然智能本质的同时，在脑-机智能和类脑计算方面突破冯·诺依曼理论框架，催生新型信息产业。

智能社会的时代特征是万物互联，智能革命的大幕正在拉开。我们必须强化知识创新，力求提出新问题、新理论、新观念、新原理、新技术，做到“有所发现，有所发明，有所创造，有所前进”。

致谢 中科院神经科学所王钱福参与该文的资料整理和写作等工作。

参考文献

- 1 Wu Q, Yang L, Li S, et al. Fibroblast growth factor 13 is a microtubule-stabilizing protein regulating neuronal polarization and migration. *Cell*, 2012, 149(7): 1549-1564.
- 2 Zhou W, Yang X, Chen K, et al. Chemosensory communication of gender through two human steroids in a sexually dimorphic manner. *Curr Biol*, 2014, 24(10):1091-1095.
- 3 He L, Zhou K, Zhou T, et al. Topology-defined units in numerosity perception. *PNAS*, 2015, 112(41): E5647-5655.
- 4 Lu Y, Zhong C, Wang L, et al. Optogenetic dissection of ictal propagation in the hippocampal-entorhinal cortex structures. *Nat Commun*, 2016, (7):10962.
- 5 Yao Y, Li X, Zhang B, et al. Visual cue-discriminative dopaminergic control of visuomotor transformation and behavior selection. *Neuron*, 2016, 89(3): 598-612.
- 6 Wei P, Liu N, Zhang Z, et al. Processing of visually evoked innate fear by a non-canonical thalamic pathway. *Nat Commun*, 2015, (6): 6756.
- 7 Xiu J, Zhang Q, Zhou T, et al. Visualizing an emotional valence map in the limbic forebrain by TAI-FISH. *Nat Neurosci*, 2014, 17(11): 1552-1559.
- 8 Li K, Zhou T, Liao L, et al. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 2013, 341(6149): 1016-1020.
- 9 Su LY, Li H, Lv L, et al. Melatonin attenuates MPTP-induced neurotoxicity via preventing CDK5-mediated autophagy and SNCA/ α -synuclein aggregation. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1745-1759.
- 10 Zhu S, Zhao C, Wu Y, et al. Identification of a Vav2-dependent mechanism for GDNF/Ret control of mesolimbic DAT trafficking. *Nat Neurosci*, 2015, 18(8): 1084-1093.
- 11 Lv Q, Yang L, Li G, et al. Large-scale persistent network reconfiguration induced by ketamine in Anesthetized Monkeys: relevance to mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9):765-775.
- 12 Chang L, Fang Q, Zhang S, et al. Mirror-induced self-directed behaviors in rhesus monkeys after visual-somatosensory training. *Curr Biol*, 2015, 25(2): 212-217.
- 13 Liu Z, Nie Y H, Zhang C C, et al. Generation of macaques with sperm derived from juvenile monkey testicular xenografts. *Cell Res*, 2016, 26(1):139-142.
- 14 Liu Z, Li X, Zhang J T, et al. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing

- MeCP2. *Nature*, 2016, 530(7588): 98-102.
- 15 Li C L, Li K C, Wu D, et al. Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity. *Cell Res*, 2016, 26(1): 83-102.
- 16 Li J, Zhang B, Bu J, et al. Intron-based genomic editing: a highly efficient method for generating knockin zebrafish. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 17891-17894.
- 17 Li J, Zhang B B, Ren Y G, et al. Intron targeting-mediated and endogenous gene integrity-maintaining knockin in zebrafish using the CRISPR/Cas9 system. *Cell Res*, 2015, 25(5): 634-637.
- 18 Shang C F, Li X Q, Yin C, et al. Amperometric monitoring of sensory-evoked dopamine release in Awake Larval Zebrafish. *J. Neurosci*, 2015, 35(46): 15291-15294.
- 19 Li H, Li Y, Lei Z, et al. Transformation of odor selectivity from projection neurons to single mushroom body neurons mapped with dual-color calcium imaging. *PNAS*, 2013, 110(29): 12084-12089.

Progress and Prospect on Strategic Priority Research Program of “Mapping Brain Functional Connections and Intelligence Technology”

Zhang Xu^{1,3} Liu Li² Guo Aike^{1,3}

(1 Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

2 Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

3 Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract The structure and function of the brain pose the ultimate challenge to human understanding of nature and of themselves. Analytics and simulation to the neural connection of certain brain functions are crucial to illuminating cognitive function and disorders and are the strategic commanding point of brain science, which are very important to reveal the principle of brain working and promote progress of intelligence science and technology, and improve the physical and mental health of human. Mapping brain functional connections is one of the five strategic priority research program according to the top design and meticulously organized, which consist of majority researcher of brain science in CAS. About 300 research papers have been published in the academic journal such as *Nature*, *Science*, *Cell*, and *Neuron*. A series of original innovation and breakthrough progress were achieved in neural circuit development and function of perception, neural circuit mechanism of visual and instinctive fear behavior, coding mechanism of emotional neural circuit, the mechanism of brain diseases such as addictions and depression, neural basis of self-conscious, gene encoding technology and non-human primates model of brain diseases, novel technology and application of neural classification and functional analysis, dual-color calcium imaging technology, the structure and function of neural circuits, deep neural network chip, construction of databases and platform. On the basis of preliminary studies, we will further aim to understanding neural basis of brain cognitive function, and focusing on three frontiers which are the brain cognitive science, brain-computer intelligent technology, early diagnosis and intervention of diseases, and creating technologies and databases. Successful complete of this program will make the overall research of brain and cognitive basis reached the international advanced level, and play a leading role in some areas.

Keywords The Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences, mapping brain functional connections, neural circuit, brain diseases and non-human primates monkey model, neural network

张旭 神经科学家，中科院院士，中科院上海分院副院长，中科院上海生命科学院神经科学所研究员。1985年在第四军医大学获医学学士学位，1994年7月在瑞典卡罗琳斯卡医学院神经科学系获博士学位。1994年8月—1999年11月先后在第四军医大学神经科学研究所任讲师、副教授和研究员。1999年12月至今在中科院上海生命科学院神经科学所任研究员、感觉系统研究组组长。长期从事神经系统疾病的分子细胞生物学机理研究，包括慢性痛和X-连锁智力障碍。已发表论文110篇，论文被他人引用5000余次，参编疼痛学经典教科书 *Textbook of Pain* 等专著。担任国际疼痛研究协会第九届研讨会和第四届亚洲疼痛会议主席。应邀在第九届国际脑研究组织世界大会等学术会议作大会报告和专题报告60余次。兼任中国神经科学学会副理事长、中国细胞生物学学会副理事长和上海市神经科学学会理事长等职。曾获何梁何利科学与技术进步奖等。E-mail: xu.zhang@ion.ac.cn

Zhang Xu Neurobiologist working as a senior principal investigator at the Institute of neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences (SIBS), Chinese Academy of Sciences (CAS). He was conferred the Bachelor degree of Medicine from the Fourth Military Medical University (FMMU) in 1985. He received the Ph.D. in the Department of Neuroscience, Karolinska Institute, in 1994 in Sweden. He was appointed as lecture, associate professor and professor successively at the Institute of Neuroscience, FMMU during 1994—1999. He was recruited as a Professor and Principal Investigator of Laboratory of Sensory System in 1999 by the Institute of Neuroscience, SIBS, CAS. He was elected to be an Academician of the Chinese Academy of Science in 2015. Now he is the vice president of Shanghai Branch, CAS. Dr. Zhang's research is mainly focused on the molecular and cellular mechanisms of neural diseases, such as chronic pain and X-linked intellectual disability. He has found the changes in gene expression patterns of somatosensory ganglia and the spinal cord after nerve injury and inflammation, and several important mechanisms for regulating the functions of neuropeptides, opioid receptors and Na^+/K^+ pump in the nociceptive sensory neurons, which provide theoretical basis for clinical pain treatment and drug discovery. His study also shows that fibroblast growth factor 13 (FGF13) stabilizes microtubule to regulate neuronal and brain development, which clarify underlying mechanisms of the mental retardation induced by X-linked FGF13 defect. Dr. Zhang has published 110 research articles and reviews, and contributed to the Wall and Melzack's Textbook of Pain. He co-chaired the 9th "International Association for the Study of Pain" Research Symposium and the 4th Asian Pain Symposium. He has given more than 60 lectures at the academic conferences, including a plenary lecture at 9th World Congress of International Brain Research Organization in 2015. He serves as vice presidents of Chinese Neuroscience Society and Chinese Society for Cell Biology, and president of Shanghai Society for Neuroscience. He was honored several awards including the Prize for Science and Technology from Ho Leung Ho Lee Foundation. E-mail: xu.zhang@ion.ac.cn

郭爱克 男，神经科学家，中科院院士，中科院生物物理所、中科院上海生命科学院神经科学所研究员。1965年毕业于莫斯科大学生物物理学专业，1979年获慕尼黑大学自然科学博士学位。1979至今历任中科院生物物理所助理研究员、副研究员、研究员。1982年11月—1984年6月、1987年4月—1987年8月德国马普学会生物控制论研究所访问学者。1993年12月—1994年6月德国乌尔茨堡大学生命科学中心遗传教研室访问和德国马普学会生物控制论研究所访问。1984—1991年任中科院生物物理所视觉信息加工研究室主任。1988年至今任中科院生物物理所学习记忆实验室主任。1991—1995年任中科院生物物理所神经生物学室主任。1989—1997年任中科院生物物理所视觉信息加工开放实验室学术委员会主任。1999年至今任中科院上海生命科学院神经科学所高级研究员，学习记忆实验室主任。1999—2001年任亚太IBRO理事。2003—2008年任中科院神经科学所副所长。2000—2005年任“973”计划“脑发育和可塑性基础研

究”项目首席科学家，2007—2008年任“973”计划“脑结构与功能的可塑性研究”项目首席科学家。2004—2006年获上海市劳动模范称号，2006年获何梁何利生命科学奖，2006年获中科院先进工作者称号，2008年获亚太神经网络协会杰出成就奖。2007年至今承担国家自然科学基金重点资助项目“果蝇个体抉择与群体抉择的神经环路调控及神经遗传学机制的比较研究”，承担2011年开始的科技部“973”计划“人类智力的神经”课题。2012年起任中科院战略性先导科技专项（B类）脑科学前沿与交叉研究项目“脑功能联结图谱”的首席科学家。E-mail: akguo@ion.ac.cn

Guo Aike Male, graduated from Department of Biophysics, Lomonosov Moscow State University, in 1965. He received Dr. rer. nat. (Summa Cum Laude) from Munich University, Germany, in 1979. He was a visiting scholar funded by Max-Planck-Society in MPI for Biological Cybernetics from 1982 to 1984. He became an academician of the Chinese Academy of Sciences (CAS) in 2003. Now he is a senior investigator and head of the Laboratory of Learning and Memory at Institute of Neuroscience (ION), Shanghai Institutes for Biological Sciences (SIBS), and he is also research professor of State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences. During the past 22 years, he has been engaged in the study about the learning/memory and decision making using fruit flies (*Drosophila*) as a model organism. His long term goal is to precisely analyze neuronal circuit-network mechanisms underlying the minimal lower level intelligence in fly, in contrast to high level intelligence, such as consciousness, language, and emotion in humans or non-human primates, and to shed light “brain-mind problem” from “gene-brain-behavior” perspective. He was the principle researcher of State 973 Projects (Major State Basic Research Program Grant) “Brain Development and Plasticity” (2000–2005); as well as “Brain Plasticity in Structure and Function” (2006–2008), and now he is the principle researcher of the “Strategic Priority Research Program” of the CAS: Mapping Brain Functional Connections” (2012). He has been awarded by HLHL Prize for Life Science in 2006; and Distinguished Scientist Award of Asia Pacific Neural Network Assembly in 2008. E-mail: akguo@ion.ac.cn