

项目榜单

榜单名称	基于药物知识图谱与机器学习算法的斑马鱼芯片药物高通量筛选关键技术		
行业领域	人工智能	专业方向	关键技术：围绕知识图谱、机器学习
（计划）启动时间	2024年12月1日	计划完成时间	2027年11月1日
榜单提出目的	<p>斑马鱼作为一种理想的实验动物模型，在全球已有90多年的研究和应用历史。其胚胎发育迅速，可满足高通量筛选需求。但传统斑马鱼实验，一直存在着人为干扰多、批量复制差、检测通量低、方位固定复杂、数据连续采集困难等问题。因此，急需结合综合性知识图谱、机器学习算法、大数据等智能化手段对斑马鱼大脑活动、行为学、生理学表现聚类分析，参照综合性知识图谱对药物的多种潜在功能进行预测和筛选，以提高筛选和功效评价效率显得尤为必要。</p> <p>斑马鱼药物高通量筛选可广泛应用于人类疾病模型研究、新药筛选、药物毒性与安全性评价，应用领域覆盖了肿瘤、心脑血管疾病、神经系统疾病、代谢系统疾病以及抗炎与免疫系统疾病等几乎所有的人类疾病领域。其中，由于脑神经疾病病情特殊、复杂，药物研发过程漫长，许多最初被视为具有药用潜力的化合物最终实现临床转化的失败率极高，研发治疗大脑疾病的新药非常困难。因此，结合人工智能技术的斑马鱼药物筛选平台尤其适用于脑神经疾病研究领域。</p> <p>本项目拟研究基于微流控芯片和超快光学成像技术，结合人工智能，通过机器人自动化和微流控技术，利用人工智能提取数据特征并进行聚类分析，构建药物功效的知识图谱，提供一个创新的药物筛选技术平台，用以预测化合物是否有潜力成为治疗脑神经、肿瘤等疾病的新药。该平台通过提高筛选和功效评价效率，极大的减省研发成本，协助药物研发者筛选更具疗效潜力、更有可能从基础生物化学研究转化为临床治疗药品的化合物，从而优化药物研发的流程和资源分配。本项目的实施，将突破脑神经、肿瘤等疾病药物研发及转化难题，防止疾病药物被国外卡脖子，对推动健康中国战略的实施具有重大意义。</p>		
	<p>一、拟解决问题</p> <p>1、微流控模式动物芯片系统的设计与制备</p> <p>该系统通过微流控芯片的微结构设计、凝胶微阀分隔和流体力学优化，实现对斑马鱼的精准微操作、部分固定及生理信息采集。系统能够记录多种行为学和生理学数据，如尾巴摆动、鱼鳍运动、嘴巴开合等行为信息，以及心跳、血流、脑电等生理信息，以支持对动物系统的深入研究和药物评价。</p> <p>2、基于微流控与人工智能的脑疾病药物高通量筛选平台构建</p> <p>该研究基于微流控芯片和超快光学成像技术，结合人工智能，开发出用于高通量活体生物（斑马鱼）的传感平台。该平台可通过机器人自动化和微流控技术，在20秒内捕获并固定未经麻醉的斑马鱼，利用超快光学成像扫描其行为和全脑神经元活动，表征行为活动及中枢神经系统对化合物的反应机制。</p> <p>3、构建中枢神经系统药物知识图谱</p> <p>通过高通量筛选系统，采集临床中枢神经系统药物对斑马鱼行为和神经活动的影响数据，利用人工智能提取数据特征并进行聚类分析，构建药物功效的知识图谱。</p> <p>4、验证筛选平台准确性</p> <p>为了验证高通量筛选平台的准确性，基于筛选出的化合物功效，利用斑马鱼疾病模型进行验证，评估化合物的实际效果。</p> <p>二、具体技术性能指标及产业化指标</p> <p>1、微流控芯片：</p>		

<p>榜单任务内容</p>	<p>(1) 可自动装载固定斑马鱼；</p> <p>(2) 一张芯片可固定几十到几百条斑马鱼；</p> <p>(3) 20s内可将斑马鱼固定；</p> <p>(4) 固定斑马鱼方向可控；</p> <p>(5) 微流控芯片可固定1-30 dpf斑马鱼。</p> <p>(6) 基于微流控芯片固定斑马鱼的姿态，可快速、无干扰地采集骨骼图像、采集心脏图像、采集肠道图像、采集中心粒细胞图像、采集血管图像、采集活性氧气图像以及采集脑图像等。</p> <p>2、知识图谱</p> <p>(1) 收集免疫系统、中枢神经系统、心血管系统等1300多种临床药物对斑马鱼脑神经活动、行为学、生理学的图谱信息（脑部图像、心脏图像、尾巴摆动图像、肠道图像及血液图像），并结合前沿AI算法，获得各类药物的特征性聚类数据，构建了综合性知识图谱；</p> <p>(2) 可实现1个实验超过100种功效的快速同时评价。</p> <p>3、机器学习算法</p> <p>(1) 斑马鱼脑部分割：基于数据标注平台，人工标注2000帧鱼脑部分，生成训练数据集。基于训练集训练深度学习分割模型，本方案采用U-Net网络作为分割模型。基于训练完毕的分割模型获取分析用数据斑马鱼鱼脑分割掩码（Mask）。</p> <p>(2) 图像数据清洗及裁剪：基于模糊帧检测算法，结合分割掩码逐帧进行分析数据清洗，剔除无法用于分析的数据无效帧。其中模糊帧算法基于二维离散小波变换（DWT）计算图像频率能量值，根据能量值剔除较为模糊的帧。同时基于尺寸、面积分析序列重每一帧图像掩码，剔除不符合鱼脑标准的原始数据帧与掩码。基于前置处理获得的有效鱼脑掩码计算并统计数据每一帧图像的鱼脑轮廓外框尺寸，对清洗后的数据序列进行裁剪，得到同样大小的裁剪后鱼全脑信号图像，减少了后续分析数据量。</p> <p>(3) 图像配准：首先将四组数据以时间序列方式整合为一组数据以进行图像配准。基于脑神经荧光成像数据常用配准方法（仿射变换），以干预前位点一子序列的平均帧作为基准进行图像配准。配准方法基于ImageJ的TurboReg实现，采用刚体模式（Rigid Body）进行图像配准即结合使用平移与旋转操作，以保证不会产生过大形变进而导致失真。</p> <p>(4) 获取网格感兴趣区域（ROI）脑神经信号图：使用尺寸为2x2大小的滑动窗口在鱼全脑图上执行均值滤波得到ROI脑信号图。</p> <p>(5) 脑神经信号踪迹尖峰检测：信号踪迹尖峰检测在四个子序列数据上单独执行。以时间维度为基准，全脑脑神经信号图序列每个像素位置的像素值序列作为该位点的脑神经信号踪迹。将干预前、后的各自的位点一、二钙瞬变计数图相加得到干预前、后的总计数图干预后钙瞬变计数图减干预前即得到该斑马鱼实验样本的脑神经激活图谱。</p> <p>4、基于斑马鱼图像特征的功能预测模型构建</p> <p>(1) 基于共识聚类构建预测模型</p> <p>(2) 基于深度学习人工神经网络模型的预测分析</p>
<p>榜单效益目标</p>	<p>本项目将成为人工智能（AI）与斑马鱼研究融合创新的典范，其强大的数据处理能力和模式识别技术与斑马鱼独特的生物学特性，将物质筛选和评价从低效、低通量、单维度的静态状态转变为高效、高通量、多维度、时空动态的状态。从药物研发和疾病模型研究，到环境毒理研究，从化妆品与营养保健食品的功效与安全性评价，到产品研发与原料创新，相信随着技术的不断进步和应用场景的拓展，AI与斑马鱼研究的结合将在更多领域展现出其巨大的潜力和价值，必将共同推动着生物科学研究、健康美丽产业的不断发展，为人类健康带来无限可能。真正解决全球药物、食品、化妆品等研发过程中药物初筛与功效评价低效率及高成本的关键难题，必将成为我国在生物经济浪潮下由跟随到引领的重要武器。</p>