



人工智能: 助力探索配子与胚胎发育过程的新动力

杜梓桓, 高帅*

中国农业大学动物科学技术学院, 畜禽生物育种全国重点实验室, 分子设计育种前沿科学中心, 北京 100193

* 联系人, E-mail: gaoshuai@cau.edu.cn

收稿日期: 2024-09-05; 接受日期: 2024-09-27; 网络版发表日期: 2025-03-27

国家自然科学基金优秀青年科学基金(批准号: 32322025)、国家自然科学基金(批准号: 32272877)、内蒙古自治区揭榜挂帅项目(批准号: 2022JBGS0025)、动物生物技术育种国家重点实验室创新项目(批准号: 2023SKLAB1-5, 2024SKLAB1-4)和北京市自然科学基金(批准号: 6232017)资助

摘要 有性生殖生物胚胎的发育起始于精卵配子结合的受精过程, 随后通过一系列复杂有序的变化过程, 胚胎不断发育并进行组织分化, 最终形成完整的生物个体. 对这一复杂而精细的过程进行深度系统的探索是一项巨大且充满挑战的工程. 人工智能, 旨在模拟人类大脑并协助人们解决较为复杂的问题. 随着计算设备的不断更新以及计算能力的逐级攀升, 人工智能得到了飞速发展, 并且在各个领域都有着突破性进展. 在生命科学领域中人工智能有着广泛的应用, 尤其对于配子与胚胎发育的研究中, 人工智能更是在较早的时期就有了应用. 从配子的筛选到胚胎质量的评估, 随后到胚胎发育分子机制的研究再到胚胎发育过程中, 包括时间、表型、分子特征等多个模态的联系, 人工智能得到了很好的应用并展现出了极大的优势. 因此, 如何更好地将人工智能利用于配子与胚胎发育的研究过程是现阶段值得深入探索的问题. 本文对人工智能在配子与胚胎发育研究中的应用现状进行了总结, 并分析了其未来发展的挑战与方向.

关键词 配子, 胚胎发育, 人工智能

配子和胚胎的发育过程是生命进行延续的核心, 该过程涉及配子(及精子和卵子)的发生、受精以及胚胎的发育^[1]. 这些重要的生物学事件会受到复杂而精密的基因表达的调控、细胞信号的传递以及细胞微环境的协调^[2~5]. 随着单细胞测序技术的出现, 人们可以在单细胞层次捕获到这些过程中的动态变化^[6~8]. 但往往这些数据非常庞大且无法捕获真正的动态变化, 并且跨越多个组学, 甚至跨越多个模态的信息无法很好地配对到一起, 这使人们了解整个配子与胚胎发育的完整过程有了一定的局限.

人工智能则能提供一种全新的分析手段, 能很好地整合各种信息, 从而将配子与胚胎发育过程中精密而复杂的关系关联到一起. 近年来, 人工智能技术在生命科学领域有着广泛的应用, 并且随着ChatGPT的出现, 人们逐渐了解到了人工智能的强大之处^[9]. 那么利用人工智能的相关领域, 通过图像识别了解配子与胚胎发育过程中的形态变化, 通过自然语言处理构建配子与胚胎发育过程中的分子调控过程, 通过人工智能大模型将形态变化和分子过程整合起来, 将成为配子与胚胎发育研究过程中的一个新趋势.

引用格式: 杜梓桓, 高帅. 人工智能: 助力探索配子与胚胎发育过程的新动力. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1347–1360

Du Z H, Gao S. Artificial intelligence: empowering new insights into gamete and embryo development (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1347–1360, doi: 10.1360/SSV-2024-0072

1 配子与胚胎发育

在有性生殖生物中, 胚胎发生(embryogenesis)源于两种只包含单套染色体的配子, 即精子和卵子的受精过程^[1,10]。随后进行快速的有丝分裂并通过一系列分子变化进行细胞的增殖与分化, 从而产生不同的组织、系统与器官最终形成完整的生物个体^[3,4,11~15]。由于胚胎发育是一个极其精细且复杂的生物学过程, 因此从配子开始到组织器官的形成过程中任何微小的分子信号变化都会影响整个生物个体的完整形成^[2,5,16,17]。而致力于对雌雄配子产生以及早期胚胎发育过程的研究对了解并解析发育奥秘是一项有着重大意义且伴随着艰巨挑战性的任务。

对于配子与胚胎的发育过程, 研究人员已通过分子、细胞及影像等经典的生物学手段, 揭示了诸多不同关键因子对这一过程的精准调控作用。但随着研究的不断深入且该过程本身包含着由多个组学协同调控的极为复杂的分子机制, 因此需要更新的技术从更全面的角度来解析这一“黑匣子”内部的奥秘。而高通量测序技术的出现, 尤其单细胞多组学测序的不断发展, 为配子与胚胎发育的研究提供了更为广阔的视野。例如, Wu等人^[6]通过单细胞RNA-seq以及单细胞ATAC-seq技术揭示了人类精子发生过程的转录调控特性以及染色质开放特征。Huang等人^[7]通过单细胞多组学测序技术揭示了人类精子减数分裂相关的DNA去甲基化过程。Yan等人^[18]通过scChARM-seq技术绘制了人类卵母细胞成熟过程中的DNA甲基化、基因表达调控以及染色质可及性特征。Zhu等人^[8]通过单细胞DNA甲基化测序描绘出人类植入前胚胎的单细胞DNA甲基化特征。总之, 以上结果无疑为研究人员解析有性生殖生物配子与胚胎发育过程的奥秘提供了便利条件^[19~22]。但随着海量数据的不断积累, 并且数据中隐含了大量未能深入挖掘的复杂信息, 如何从以上各种类型数据中找到真正的生物学规律, 从而助力研究人员更深入更精准地进行配子与胚胎发育的相关研究, 以及如何将经典分子机制相关研究结果同多个维度的海量测序数据进行整合从而重现配子与胚胎发育的完整样貌, 是一个更具有挑战性的任务。

2 人工智能

人工智能(artificial intelligence, AI), 这一概念最早

在1956年被提出, 该领域属于计算机科学的一个分支, 人们希望能让计算机模拟人类的大脑从而协助人们解决较为复杂的问题^[23,24], 例如最常见的图像识别问题、自然语言翻译问题以及语音识别问题等。人工智能的关键在于希望计算机能够类似人类一般通过学习来了解不同事物的复杂性^[25], 这一过程则需要通过构建好的模型对大量数据进行训练, 从而让模型不停自我更新参数最终收敛并达到预期效果。而机器学习(machine learning, ML)则一直以来作为人工智能模型的核心, 有着至关重要的作用^[26,27]。人们通过提取特征构建模型让机器从大量学习资料中训练并掌握解决相应任务的能力^[27]。较为经典的机器学习模型, 如支持向量机(support vector machine, SVM)^[28]、主成分分析(principal component analysis, PCA)^[29]以及随机森林(random forest)^[30]等在协助人类解决分类问题以及对数据特征进行提取多个方面都发挥着极为重要的作用。并且近年来随着计算机硬件水平的提高以及图形处理器(graphics processing unit, GPU)的飞速发展, 深度学习(deep learning, DL)作为机器学习中的一种较为重要的分支, 由于其能通过使用深层神经网络模型自主从训练资料中学习相应的特征来对复杂模式以及复杂关系进行建模, 因此越来越广泛地应用于各大领域并且取得了显著的突破和进展^[31~34]。例如在计算机视觉(computer vision, CV)领域中, 基于深度学习的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)在图像局部特征的提取方面有着极为重要的作用^[35,36]。作为CNN的先驱, LeCun等人^[37]于1998年提出的深度学习模型LeNet在手写数字识别方面取得了巨大的成功, 并且其提出的卷积层、池化以及全连接层至今仍为各种CNN模型的主要框架^[36~43]。在现阶段, 随着生成式AI的不断发展, 大语言模型(large language model, LLM), 即大模型成为深度学习领域中最前沿的研究方向^[44~47]。大模型常常含有上千亿参数, 能够学习到巨量信息, 从而在预训练完成后, 能够完成逻辑推理、文本生成等工作。较为火热的ChatGPT就是预训练大模型中的一种, 它在文字内容整理归纳以及推理方面能达到接近甚至超过人类的水平^[9]。

近年来人工智能在生物与医学领域也有着广泛的应用^[48]。在生物学数据的挖掘方面, 人工智能能够整合多种组学的数据, 从而展示出生物个体更为全面的特征^[49~54]; 在医学影像, 如X光片、CT影像等数据的

自动识别与分析过程中, 人工智能能够辅助医生进行疾病诊断^[55-59]; 在药物的发现和设计方面, 人工智能能够预测药物分子结构, 并解析药物与靶标之间所存在的相互作用, 从而降低药物研发的时间和成本^[60-66]. 并且人工智能在捕捉人类未能捕捉到的精细信息方面有着巨大的优势, 而配子与胚胎发育过程有着精细且复杂的特征, 因此利用人工智能从多方面去评估或捕捉模拟进而挖掘这一过程的生物学特征有着极大的优势.

3 人工智能在配子与胚胎发育研究与应用中的进展

3.1 配子的筛选

配子受精作为胚胎发育过程的起源, 对胚胎的产生以及后续的发育有着最为直接的影响, 因此获得高质量的雌雄配子十分关键. 而人工智能在助力于高质量配子的筛选过程中显示出非常大的优势.

对于雄性配子, 精子形态特征能够直接体现出精子的受精潜能, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的判别标准, 人类精子可分为正常精子和异常精子, 而异常精子可进一步分为头部缺陷、颈部和中段缺陷、尾部缺陷和过多残留细胞质四个亚类^[67]. 2019年, Riordon等人^[68]利用一种CNN网络模型VGG16实现精子的分类功能. 他们首先将模型在人类注释的日常图像的集合ImageNet上进行预训练, 随后再将模型通过两个免费提供的精子头部数据集(HuSHeM和SCIAN)进行重新训练从而让模型达到精子分类效果. 并且经过验证和测试, 模型的准确率达到94%, 这项工作为实现人工智能自动化精子分类方面取得了重要突破. 2021年, Liu等人^[69]提出了一种基于AlexNet的迁移学习方法, 同样使用了HuSHeM数据集对精子的形态进行了分析, 该项目训练的模型实现了96.0%的平均准确率和96.4%的平均精确度, 超过了以往模型的性能, 并有很大的潜力取代手动精子分类, 实现体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)过程中获取高质量精子的自动化. 2022年, Jiang等人^[70]通过使用Vision Transformer (ViT)的架构构建了一个可以无损地判断不运动精子的存活状态的模型. 与从运动精子中判断精子的存活状态相比, 从不运动精子中判断精子的存活状态有极大的挑战, 该项目从15个样本中收集了

1471张不运动精子的明场图像进行模型的训练, 在随后的测试过程中达到了94.9%的准确率, 并且该模型主要依据精子细胞核部分的形态变化来判断精子是否存活, 因此该结果为无精症患者手术获取精子的精子存活性评估提供了新的思路, 同时人工智能做出判断的依据以及捕获到的细微差异也为精子活性的后续深入研究提供了具体方向.

对于雌性配子质量的筛选, 2023年, Veiga等人^[71]通过U-Net模型架构建立人工智能模型, 仅通过相差图像将未成熟的处于生发泡(germinal vesicle, GV)卵母细胞分类为具有受精潜力的有包围核仁(surrounded nucleolus, SN)卵母细胞或无受精潜力的无包围核仁(no surrounded nucleolus, NSN)卵母细胞两类, 并且准确率接近90%. 未来将此技术利用到体外受精程序中或将体外受精囊胚率进一步提高, 该项结果展现出人工智能在辅助生殖领域有着巨大的应用潜力. 2024年, Fjeldstad等人^[72]利用来自6个国家8个生育诊所的37133张静态卵母细胞图, 并使用在ImageNet中经过预训练的EfficientNet B-7架构, 重新训练出实现从MII阶段卵母细胞静态图像中预测囊胚发育以及卵母细胞质量的模型. 同时该模型通过来自2个国家的2个生育所的新数据来评估模型的普遍性. 结果表明, 在测试数据集中有60%的平均准确率以及0.64的曲线下面积(area under the curve, AUC); 并且在38~39岁的亚组中, AUC高达0.6. 在外部数据的测试中, AUC能达到0.63, 并且对外部数据的概率转化为0~10的评分, 结果更显示, 得分越高的卵母细胞与高质量囊胚的形成有着更高的相关性. 该结果实现了预估囊胚率的功能, 同时也能对卵母细胞进行分级, 为获得高质量卵母细胞提供了更进一步参考.

对于配子的筛选过程, 人工智能模型在提高准确率的前提下, 增加了模型复杂度, 让模型能够做出更为综合的特征判断, 如上述内容从静态图片到动态图片以及从活力精子到静态精子, 都能体现出人工智能捕捉到细微差异的能力, 为后续提高配子筛选的准确率以及不同条件或环境下的高质量配子获得过程提供了很好的参考.

3.2 胚胎质量的评估

受精后胚胎的生长发育过程存在极为复杂的内在调控机制, 而这些机制的正常与否会直接体现在胚胎

形态中^[73,74]。尤其在体外胚胎生产过程中, 体外授精后的胚胎通常会在体外培养至囊胚阶段再移植到体内。而在体外胚胎培养至囊胚这一过程中, 人们常常会根据胚胎的形态进行打分, 从而筛选出评分高的高质量胚胎进行继续培养并移植^[75,76]。在胚胎质量的评估过程中, 虽然有着一定的标准, 但通常由于该过程经过人为判断后会存在一定的主观误差, 因此人工智能在辅助人们进行胚胎质量评估的方面有着极大的优势。

早在2012年, Filho等人^[77]使用水平集、相位一致性和椭圆拟合方法的图像分析技术对显微镜下拍摄到囊胚的透明带、滋养外胚层(trophectoderm, TE)和内细胞团(inner cell mass, ICM)的边界进行分割, 同时计算分割出的TE和ICM图像纹理描述符(纹理光谱和灰度游程长度)的分形维数和平均厚度, 随后输入SVM计算分级分数。该项目采用了Gardner等人^[78]的囊胚阶段分级系统, 即对囊胚发育进行1~6排名分级, 对ICM质量采用A, B, C排名分级, 对TE质量同样采用a, b, c排名分级。结果表明, 项目所提出的囊胚发育分类的准确率为0.67~0.92, ICM分类的准确率为0.67~0.82, TE分类的准确率为0.53~0.92。这一较为早期的研究项目实现了人类囊胚半自动分级, 为后续人们利用人工智能对胚胎质量的评估提供了先例。

随后2014年, Matos等人^[79]通过对显微镜下收集的小鼠囊胚图片在ImageJ软件中收集并计算最小胚胎直径(ED1)、最大胚胎直径(ED2)、最小透明带直径(ZPD1)、最大透明带直径(ZPD2)、胚胎面积(EA)、透明带面积(ZPA)、死细胞面积(DCA)、活细胞面积(LCA)、胚胎颜色密度(ECD)、总颜色密度(CDtotal)和透明带颜色密度(ZPCD)等相关变量, 并将以上变量进行再处理后输入搭建的深度学习人工智能神经网络(artificial neural networks, ANNs)中计算囊胚等级。该模型会输出4个胚胎等级为研究人员在进行囊胚等级划分时提供参考, 并且经过训练后最终准确率为95%。同时该项目通过训练好的模型开发出的软件Blasto4Q为用户使用提供了便利, 也为其他物种开发类似软件提供了很好的参考。

在2017年, Rocha等人^[80]改进2014年使用深度学习ANN网络架构构建的Blasto4Q模型, 并添加遗传算法(GA)实现牛囊胚胚胎等级划分的功能。该项目通过收集482张体外产生的牛囊胚图像, 并对其进行训练以及分级达到评估牛囊胚质量的效果。该模型可以将

牛囊胚划分为三个等级, 并且可以正确分类76.4%的胚胎, 为深度学习模型在畜牧发现的应用研究提供了很好的参考价值。

2019年, Khosravi等人^[81]通过收集10148个人类胚胎的延时图像来训练和验证他们基于Inception-V1架构所构建的模型STORK。该项目将10148个人类胚胎根据妊娠率分为三大类, 即优质、一般质量和劣质, 并对每个胚胎收集了7个时间点的延时图像, 最后经过图片质量筛选出含有7个时间点的12001张图片, 其中6000张图片来自877个优质胚胎, 6001张图片来自887个劣质胚胎。对于所收集到的含有7个时间点的12001张图片输入到模型进行训练并测试, 结果表明在图片水平上图片分类的准确率为96.94%。而对于单个胚胎水平上, 该项目使用了简单的决策系统: 如果来自同一胚胎的7个时间点图片大多数都被评为优质, 那该胚胎的等级被划定为优质; 若存在优质等级和劣质等级相当, 则STORK会根据输出的概率给定最终评分。结果显示, 模型在胚胎水平上获得了高达97.53%的准确率。同时该模型在其他机构获得的新数据也有着较高的稳定性, 而在STORK模型中, 该项目研究人员还加入决策树算法来根据胚胎质量和临床参数预测成功妊娠的可能性。结果证实了妊娠成功的概率与患者年龄之间的关联, 并且预测了试管婴儿获得良好结果的概率。以上结果显示了该模型在对人类胚胎评估方面有着较大的突破, 同时也优化了人类辅助生殖中胚胎的选择过程, 极大地提高了单胎妊娠的可能性。

2020年, Bormann等人^[82]利用CNN框架开发了从单个时间单个图像评估囊胚植入潜能的深度学习模型。该项目首先使用了140万张ImageNet图像预训练CNN框架所构建的模型, 随后通过受精后(hour post insemination, HPI) 113小时的单个时间点记录的2440张静态人类胚胎图像进行迁移学习, 并使用两个网络进行两种分类: 评估是否为囊胚的分类系统以及推断成功植入阳性或阴性的分类系统。对于囊胚分类系统所构建的网络, 该项研究还加入了一种遗传算法, 通过共享网络SoftMax输出和训练中的权重来助力生成胚胎分数, 从而给出单胚胎移植(single embryo transfers, SET)和双胚胎移植(double embryo transfers, DET)方案中得分最高的胚胎。在验证过程中, 该项目模型在97个临床患者队列(742个胚胎)的胚胎中, 选择出最高

质量胚胎的准确率为90%，并且在其他各项指标中都优于或相当于来自美国五个不同生育中心的15名胚胎学家。与之前的项目所开发的模型相比，该项目不仅有着较高的准确率，同时还使用了成本更低且容易获得的结果进行预测，这对于几乎所有生育医疗中心都是可用的，这极大助力了人类辅助生殖技术的广泛应用。

2021年，Sawada等人^[83]使用与深度学习相关的注意力分支网络创建了从胚胎图片预测活产可能性的模型。该项目从470个移植胚胎的延时成像记录的141444张图像中预测活产概率，其中91个活产胚胎，379个包括植入失败、生化妊娠和临床流产原因导致的非活产胚胎。该项目所训练的人工智能系统首次成功地将机器所区分胚胎活产或非活产重点关注区域特征可视化，并且在区分胚胎活产或非活产结果时，当置信度分数的临界值设定为0.341时，得分高于临界值的胚胎的活产率明显高于临界值低于临界值的胚胎($P < 0.001$)。此外，形态质量好且置信度得分高于0.341的胚胎活产率为41.1%。该人工智能系统为非侵入式选择出具有更高活产率胚胎提供了可能。

2022年，Loewke等人^[84]通过使用三个Resnet-18架构的CNN深度学习网络训练出对胚胎临床妊娠可能性进行判断的模型。值得注意的是，该项目为了减少非胚胎自身原因导致的，例如子宫内膜容受性等原因而产生的妊娠失败问题，将未被移植的非整倍体胚胎也添加到阴性结果中。总体而言，该项目使用了5923个转移的囊胚和2614个未转移的非整倍体囊胚的静态图像进行模型的训练，并且该项目模型的AUC范围为0.6~0.7，对妊娠率有着一定的改善作用。同时该项目还分析了人工智能为优质胚胎做出高分评价的判断依据(即人工智能更为专注的特征区域)，为未来大规模临床验证研究的设计提供了一定的信息参考。

胚胎的质量对于胚胎后续的发育和应用有着最为关键的作用，因此涌现出大量的致力于对胚胎质量评估的研究，并且每个模型都相继提高了自动化处理信息的能力以及评判结果的准确性，同时也提高了人工智能模型适应不同平台的能力。但就像上述所举例的相关研究，每个模型的侧重点又有所不同，早期的模型需要人为输入相关指标，进而再对胚胎质量进行相应的评估；而后续使用了自动识别和判断的方法，并增加了从胚胎预测胚胎妊娠与活产的功能，对于这些复杂的任务，人工智能也能有着较好的表现。

3.3 胚胎发育分子与细胞变化的研究

人工智能除了能够捕捉到胚胎发育过程中表型的变化从而判断胚胎的质量，更能助力于胚胎发育内在分子变化的研究。例如，在基因的调控表达层次，人工智能可以迁移在自然语言处理过程中所采用的方法，对基因表达调控网络进行模拟，从而找到基因与基因之间的联系进而完成基因扰动预测、细胞注释以及数据整合等功能^[85~87]。在这一方面，国内涌现出较多的科学研究，例如基于深度学习框架的模型GLUE能够完成单细胞多组学数据的整合与调控推理^[52]，基于深度学习的大规模预训练模型scBERT能够完成单细胞RNA-seq数据的细胞类型注释、新型细胞类型发现以及去批次等功能^[86]，基于深度学习的生成式AI模型scGPT同样能够实现对单细胞多组学数据的整合、去批次以及扰动预测等功能^[88]等。上述相关研究为人工智能助力研究人员探索该过程的分子与细胞变化规律提供了很好的参考。

2021年，Liang等人^[89]开发了第一个机器学习平台HelPredictor用于对不同的早期胚胎谱系及其发育轨迹进行快速分类。该机器学习平台集成了三种特征选择的方法：PCA、F-score算法和平方变异系数(coefficient of variation, CV)，以及四种经典的机器学习分类器对胚胎中细胞身份进行分类。该研究使用了人类植入前包含三个发育阶段的胚胎细胞单细胞表达谱共1096个样本对模型进行训练和验证。结果表明，该项目训练出的模型能够对胚胎谱系进行准确识别，同时能够通过模型学习到的分子特征，进一步提取到潜在的谱系特异性和阶段依赖性基因。该项目开发的机器学习平台对于挖掘决定胚胎谱系分化潜在因子提供了较为可靠的依据。

2023年，Woicik等人^[90]基于深度学习自然语言处理过程中的Transformer框架开发了名为Sagittarius的模型，可用于推断哺乳动物发育基因时间动态表达模式。该模型输入不同时间点的基因表达图谱作为训练资料，通过学习从而模拟推断出在不同发育过程中基因的表达模式，并且有着较高的准确率。值得注意的是，在胚胎发育过程中，Sagittarius模型能够通过已知的已测得的时间点的基因表达数据推测未知时间点的基因表达图谱，并且能够提取关键时间点的关键基因集，从而协助研究人员深入挖掘不同生物时序的关键基因。同时Sagittarius模型还能够实现对不同时间批次

效应的校正,从而去除非生物学差异.该研究利用深度学习成功模拟出了未知的效果,取得了良好的表现.对于胚胎发育时期中较难获得的样本,模拟推测出样本特性将是一种新的解决思路.

以上两种模型对胚胎发育过程中的分子特征与细胞状态转化提供了参考,并且提升了模型自动捕获特征的能力,为模拟胚胎中的分子与细胞变化提供了新的见解.

3.4 胚胎发育多模态联系

模态是一种信息的来源、形式以及表达或感知事物的方式^[91],例如人有听觉、视觉、嗅觉、味觉等不同感知,信息则有图片、语音、文字等不同形式,生物学中有不同组学数据、不同图像信息等.由于事物本身为多种模态信息的融合体,因此多模态数据的融合对于认识理解事物本身有着极为重要的作用.近期人工智能在多模态数据处理中展现出极大的优势,例如图像文字的配对过程^[92]、生物学中多组学信息的整合过程^[52]以及医学中病理图片信息和病例文字信息的整合过程^[93]都能体现出人工智能对于复杂信息处理的强大能力.而胚胎的发育过程本身就包含多个维度的调控或变化过程.相对于传统的研究,人工智能将多模态信息联合从而助力于研究人员从多个维度去解析胚胎发育过程的奥秘有着非常大的优势,而这一方面也将成为未来研究的新方向.

2023年,Čapek等^[94]利用并修改了ResNet18框架首次构建了一个旨在将胚胎表型和信号通路两种模态联系在一起的CNN图像识别模型EmbryoNet.该项目选择与脊椎动物发育相关的7种信号通路:MP, RA, Wnt, FGF, Nodal, Shh和PCP,并在斑马鱼胚胎中对这7种信号通路进行了功能异常处理,从而引发对应的表型缺陷.与此同时收集包括受精后2~26小时的7种信号通路功能异常以及正常发育的斑马鱼胚胎显微镜下胚胎图片共200万张.将这些图片信息输入到模型EmbryoNet中进行训练,从而为每个胚胎分配相应的功能缺失、正常或死亡的标签.测试结果显示,EmbryoNet较人工识别有着更快的速度,并且总体准确率为91%,优于具有生物学背景的专家评估结果(总体准确率79%).同时EmbryoNet能在胚胎出现缺陷表型前更早地捕获到微小信息从而做出判断,这对人工而言极为艰难,并且对于EmbryoNet做出分类的判断依据都能

符合相应缺陷将要出现表型对应的位置,这进一步说明了EmbryoNet判断依据的准确性.而对于一些药物的使用所造成的未知异常,EmbryoNet能够将这些异常匹配到已知的7种异常胚胎中,EmbryoNet在药物筛选方面可以用于识别由生物活性化合物引起的致畸作用,并将其与信号通路相关联.更有意思的是,EmbryoNet还可以将斑马鱼所训练出的结果推广到其他鱼类中,这些结果支持了EmbryoNet在鉴定不同物种中基于信号转导的复杂表型缺陷方面的广泛适用性.该项工作首次将胚胎表型以及信号通路两种模态的信息相联合,展现出人工智能较于人工的巨大优势,并能拓展至高通量药物筛选过程,进而将三个模态紧密结合.

同年,该实验室的Toulany等人^[95]构建了一种自动化和无偏见的深度学习模型,将时间模态信息和胚胎表型模态信息相联系,分析了不同时间点胚胎之间的相似性以及不同发育时间的表型特征信息.该项目收集了包括超过300万张图像和15000多个斑马鱼胚胎的数据集,先通过ResNet101深度学习模型对斑马鱼胚胎进行检测并分割,随后通过开发的Twin Networks架构计算两种图像之间的相似性并提取胚胎图片中的表型特征,将胚胎发育时间序列作为参考实现对胚胎的自动分配所属时期的功能.同时该项目模型还能够应用于自动量化胚胎发育温度的依赖性,从而推断不同孵化温度对胚胎发育速率的影响.对于胚胎发育过程的自然变异,该项目所研发出的模型同样也能够量化胚胎自然变异出现的最早时间点,这有助于研究人员及早地捕捉出现变异后产生的细微差异.这一项目很好地利用人工智能将人们常常容易观察到的胚胎静态发育状态与时间状态相联系,从两种模态的角度更好地展现出胚胎发育过程中的动态变化,人工智能可以很好地从空间维度模拟并预测出时间维度的信息.

人工智能的多模态融合过程在胚胎发育过程中有着很大的优势,最近的研究结果在以表型为主的前提下,融合了其他模态的信息,包括胚胎发育过程中的分子特征、药物筛选以及时间序列等相关信息,开创了胚胎发育过程的多模态融合模型的先例,为后续加入更多模态以及将各个模态均衡输入提供了很好的借鉴意义.

4 总结与展望

人工智能能够很好地捕捉到以往难以观察统计到

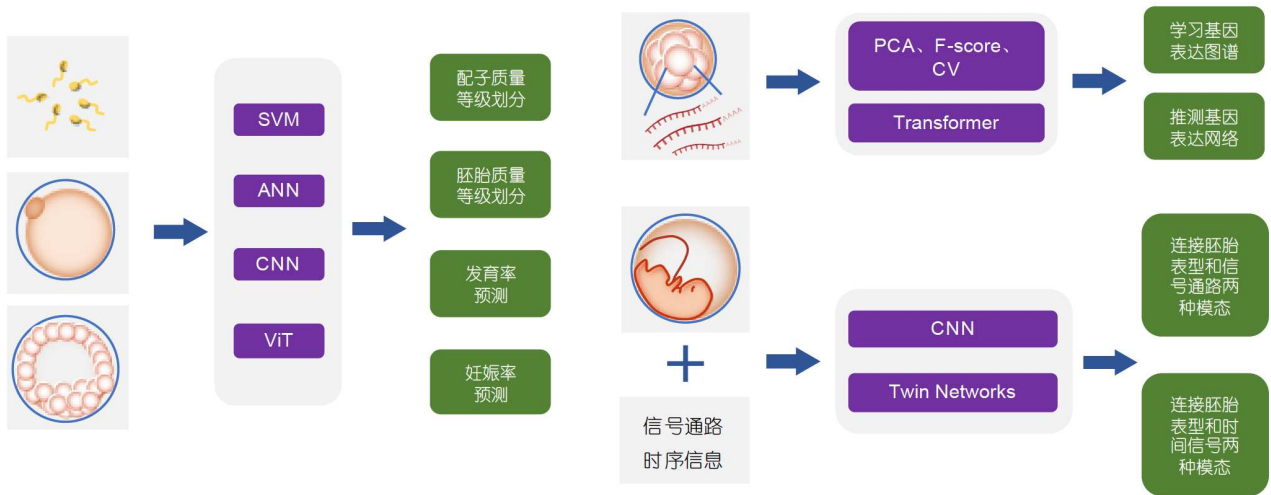


图 1 人工智能在配子与胚胎发育研究与应用中的进展

Figure 1 Progress in the research and application of artificial intelligence in gamete and embryo development

的细微差异,同时能够利用深度学习网络,构建出相应的模型,并能将多个模态的信息整合在一起,模拟出事物最为全面的特征。在配子与胚胎发育相关研究方面,人工智能展现出其较传统研究的巨大优势。总结上述研究(图1,图2,表1),首先,在计算机视觉方面,人工智能能够通过精子或卵子的图像进行配子筛选工作;并且对于胚胎质量的评估,人工智能的计算机视觉方面展现出极高的稳定性以及判断准确性,同时人们通过不断构建新的模型降低图片拍摄要求成本,这无疑为更多研究人员能够更好地利用人工智能技术进行深入研究提供了可能。其次,从自然语言处理角度,人工智能可以将文字处理的逻辑角度应用到胚胎发育的分子机制调控中。细胞中的每个基因可以类比于一条句子中的每个单词,因此将人工智能通过读入句子来判断其所包含的正向或负向情感的方法应用于读入一个细胞的每个基因表达状况,从而判断出细胞身份是一件比较容易做到的事情。对于胚胎发育,人工智能不仅能够对胚胎谱系进行准确判断,同时能够捕捉到不同谱系分化的关键分子特征,还能够学习到不同时期胚胎发育过程的基因表达特征,从而模拟出未能检测到的时期的基因表达图谱。最后,随着近期人工智能大模型的开发,人工智能可以将多模态信息进行整合。对于胚胎受精后发育过程,人工智能能够将图像维度的信息和基因分子调控信息进行整合,对于时间维度的信息,人工智能同样会将图像维度和时间维度信息

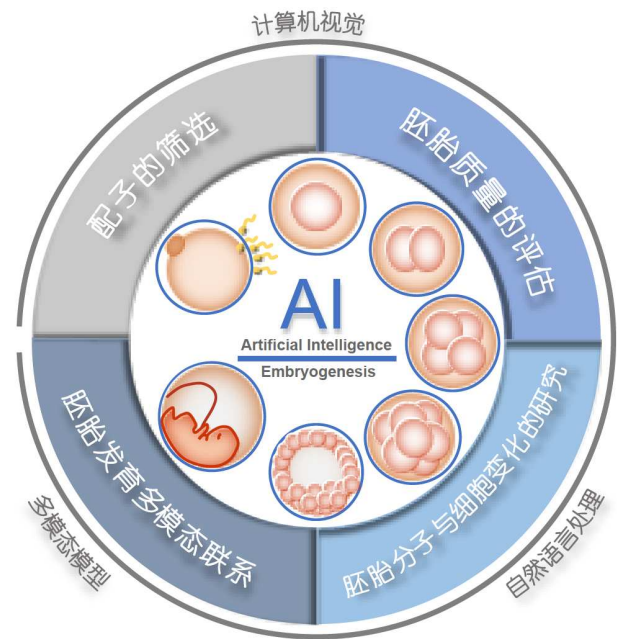


图 2 人工智能助力配子与胚胎发育过程中的研究

Figure 2 Artificial intelligence supports research on gamete and embryo development

进行整合,从而展现出更为全面的发育信息。

从以上趋势而言,人们将人工智能应用由浅入深应用于配子与胚胎发育过程,从简单分类问题到分子调控机制的模拟,从特征的提取到未知数据的模拟,这为研究人员深度探索配子与胚胎发育过程提供了极

表 1 人工智能在配子与胚胎发育研究中的应用总结

Table 1 Summary of artificial intelligence in gamete and embryo development research

应用方向	使用方法	功能与效果
配子的筛选	使用CNN网络模型VGG16通过精子图片实现精子分类	利用深度学习框架实现精子自动分类功能, 准确率达94%
	使用AlexNet模型通过精子图片实现精子分类	利用深度学习框架实现精子自动分类功能, 平均准确率提升至96%, 同时平均精确率达96.4%
	使用ViT架构模型通过不运动精子照片判断其存活状态	利用深度学习框架首次实现了从不运动精子中判断精子存活状态功能, 且准确率达94.9%
	使用U-Net模型通过相差图像将GV阶段卵母细胞分类为具有受精潜力或无受精潜力两类	利用深度学习框架实现了GV期卵母细胞自动分类功能, 准确率接近90%
	使用EfficientNet B-7架构模型从MII阶段卵母细胞静态图像中预测囊胚发育以及卵母细胞质量	利用深度学习框架实现了自动预测囊胚发育和卵母细胞质量功能, 平均准确率达60%
胚胎质量的评估	对胚胎图片使用水平集、相位一致性和椭圆拟合方法分割并提取特征, 随后输入SVM进行胚胎质量的评估	利用机器学习框架对手动分割囊胚特征进行评估并实现分类功能. 其中囊胚分类的准确率为0.67~0.92, ICM分类的准确率为0.67~0.82, TE分类的准确率为0.53~0.92
	对胚胎图片进行人工提取特征并输入ANN模型判断胚胎质量	利用深度学习框架对手动提取的胚胎特征进行计算并分类, 经训练后最终准确率为95%
	对牛囊胚图像输入ANN模型进行胚胎质量评估	利用深度学习框架实现牛囊胚质量的分类, 经过训练后对牛囊胚的三等级分类准确率达76.4%
	通过Inception-V1架构开发模型STORK对胚胎延时图片进行定级, 并评估妊娠率	利用深度学习框架实现了胚胎自动分类功能, 且单一图片准确率为96.94%, 单个胚胎准确率为97.53%
	通过CNN架构搭建模型对胚胎单个图片进行胚胎质量评估	利用深度学习框架实现了通过单一胚胎图片对胚胎质量评估功能, 准确率为90%, 且可以跨平台使用
	通过深度学习相关的注意力分支网络创建了从胚胎图片预测活产可能性的模型	利用深度学习框架从胚胎图片中预测活产率, 提出了置信分数临界值, 且该临界值下胚胎活产率为41.1%
	通过使用三个Resnet-18架构训练出的模型对胚胎临床妊娠可能性进行判断	利用深度学习框架实现胚胎临床妊娠判断的功能, 并且该项目模型的AUC范围为0.6至0.7, 对妊娠率有着一定的改善作用
胚胎发育分子与细胞变化的研究	使用PCA、F-score算法、平方变异系数以及四种经典的机器学习分类器开发了机器学习平台HelPredictor用于对不同的胚胎谱系及其发育轨迹进行了快速分类	利用多种机器学习经典方法通过表达图谱对胚胎身份进行快速分类, 并能挖掘出决定谱系分化的潜在因子
	使用深度学习自然语言处理过程中的Transformer框架开发了名为Sagittarius的模型, 可用于推断哺乳动物发育基因时间动态表达模式	利用深度学习框架对不同时间点的基因表达模式进行学习, 从而模拟推断出不同发育过程中的基因表达模式
胚胎发育多模态联系	使用并修改了ResNet18框架构建模型EmbryoNet, 将胚胎表型、信号通路以及药物筛选三种模态联系在一起	利用深度学习框架将胚胎表型和信号通路两种模态的信息相联系, 并同时能将药物筛选模态信息相关联
	使用ResNet101和Twin Networks架构构建自动化和无偏见的深度学习模态, 将时间模态和胚胎表型模态相联系	利用深度学习框架将胚胎表型模态信息和时间模态信息相联合, 能够从空间维度信息模拟出时间维度的信息

大的便利. 但纵观上述研究, 人工智能在助力配子与胚胎发育过程中仍然有着可以进一步发展的方向, 例如在配子筛选和胚胎质量评估方面, 一方面需要进一步提升模型的精确度, 另一方面需要构建更具普遍性的模型, 以实现更广泛的应用. 比如对于畜牧科学, 在畜牧生产过程中配子和胚胎质量的评估也尤为重要, 目前人工智能应用于畜牧生产尤其是体外胚胎生产过程中并不是非常充足, 因此可以训练一个能同时应用于多物种配子筛选和胚胎质量评估的模型系统, 从而让模型适应能力更为广泛. 但这也要求研究人员使用更

大更深的模型, 并且需要更大量的训练资料才能让人工智能模型更为普适. 同时对于训练资料也有着很高的要求, 例如在配套质量评估中的ground truth很多来自人为的判断, 这会对模型的训练造成一定的干扰, 因此在这方面需要研究人员更深更细致地进行训练资料的选择以及模型的搭建. 在人工智能对胚胎分子与细胞特征描述以及多模态信息整合方面, 虽然人工智能在自然语言处理以及多模态整合技术的研究较为火热, 例如, 人们耳熟能详的ChatGPT这类深度学习领域中的预训练大模型, 有着强大的自然语言处理以及多

模态信息处理功能,但对于配子与胚胎发育这一具体事件而言,相关模型的应用并未能像图像识别在配子筛选与胚胎质量评估应用那样的广泛.同时,对于配子而言,其形成过程包含了细胞迁移、细胞分裂、细胞分化以及有丝分裂向减数分裂转变等复杂生物学过程,目前还几乎没有相关的人工智能模型进行深入研究,因此未来需要开发更多的模型或利用已有的预训练大模型在配子发生过程中,对配子分子调控网络、配子迁移时间和迁移路径以及配子有丝分裂和减数分裂的转换过程进行模拟,从而助力研究人员更好地解析配子发生过程的潜在机制.对于胚胎发育过程而言,虽然有一定数量的人工智能相关应用的研究,但对这一复杂的生物学过程而言还远远不够.例如在早期胚胎发育过程,会有母源RNA清除^[96]、合子/胚胎基因组激活^[97]以及DNA甲基化重编程^[98]等过程,单纯从一个方面去探索胚胎分子特征会有一定的局限性,因此需要利用人工智能多模态信息的整合能力来更全面地描绘出胚胎发育过程中的不同调控作用,研究人员可以利用现有的语言大模型或多模态大模型进行迁移,应用到胚胎发育过程的模拟或多模态信息的整合中,从而找到胚胎发育关键因素,并能用计算机模拟出胚胎发育过程,打造“数字胚胎”.但这方面对训练模型所利用数据的准确性有着极高的要求,而大量不同类别数据库的出现则为开发训练人工智能模型提供了一定的帮助,这大大降低了寻找和辨别资源的时间成本.针对配子和胚胎发育的研究,目前已设计出多个数据库,从而助力人们更为深入地探索配子与胚胎发育过程中的复杂机制.例如,EMAGE^[99],

DBTMEE^[100], EmExplorer^[101], EmAtlas^[102], DevOmics^[103], dbEmbryo^[104]等数据库分别整理并分析了人和小鼠胚胎发育过程中多个时间点、多个重要过程以及多个组学的生物学数据,为人和小鼠胚胎发育过程数据的整合提供了极大的便捷.但该方面数据库以人和小鼠的居多,缺少例如猪、牛、羊等其他动物的配子与胚胎发育相关数据库,同时目前已有的配子与胚胎发育相关数据库也以组学数据偏多,对于影像学等更多模态的数据库仍然较少,因此未来则需要更多更全面(涵盖多物种、多组学、多模态)数据库的出现,从而为配子与胚胎发育相关研究的人工智能模型的开发提供完备的资源保障.同时训练并开发能够包含多物种、多模态的“数字胚胎”人工智能模型也对模型的构造有着非常极致的要求,并且对于大模型的训练也需要更大的计算资源,因此该方面同样也是值得研究人员更为深入探索的领域,如何构建泛化能力更强、运算速度更快、消耗资源更少的模型则是另一个需要探索的过程.此外,出于对伦理和道德问题的考虑,胚胎发育研究中数据的获取和使用也会受到一定的限制.因此,如何利用好已有的数据,借鉴并利用人工智能生成式模型的优势来推断未知也是一个值得突破的方向.

综上所述,人工智能技术在配子与胚胎发育研究中取得了一定的进展,但仍面临一些挑战和限制.展望未来,人工智能有望在配子与胚胎发育研究中发挥更大的作用.同时,也需要加强对人工智能技术的规范和监管,并提高人工智能模型的可解释性,确保其安全并可靠.

参考文献

- Vaillancourt C, Lafond J. Human embryogenesis: overview. In: Vaillancourt C, Lafond J, eds. Human Embryogenesis. Methods in Molecular Biology. Totowa: Humana Press, 2009. 3–7
- Artus J, Cohen-Tannoudji M. Cell cycle regulation during early mouse embryogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 282: 78–86
- Xu R M, Li C, Liu X Y, et al. Regulation of histone modifications during human early embryo development (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2024, 54: 84–93 [徐睿敏, 李翀, 刘晓雨, 等. 人类早期胚胎发育过程中组蛋白修饰的调控. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 84–93]
- Bai D D, Yan Z H, Liu S Y, et al. Research progress of histone methylation modification in early embryonic development and related diseases (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1564–1574 [柏丹丹, 燕子回, 刘善尧, 等. 组蛋白甲基化修饰与早期胚胎发育及相关疾病的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1564–1574]
- Nassari S, Del Olmo T, Jean S. Rabs in signaling and embryonic development. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1064
- Wu X, Lu M, Yun D, et al. Single-cell ATAC-Seq reveals cell type-specific transcriptional regulation and unique chromatin accessibility in human spermatogenesis. *Hum Mol Genet*, 2022, 31: 321–333

- 7 Huang Y, Li L, An G, et al. Single-cell multi-omics sequencing of human spermatogenesis reveals a DNA demethylation event associated with male meiotic recombination. *Nat Cell Biol*, 2023, 25: 1520–1534
- 8 Zhu P, Guo H, Ren Y, et al. Single-cell DNA methylome sequencing of human preimplantation embryos. *Nat Genet*, 2018, 50: 12–19
- 9 Floridi L, Chiriatti M. GPT-3: its nature, scope, limits, and consequences. *Minds Machines*, 2020, 30: 681–694
- 10 Mummery C, Wilmot S I, van de Stolpe A, et al. Chapter 2—embryonic development. In: Mummery C, Wilmot S I, van de Stolpe A, et al., eds. *Stem Cells*. San Diego: Academic Press, 2011. 29–43
- 11 Schauer A, Heisenberg C P. Reassembling gastrulation. *Dev Biol*, 2021, 474: 71–81
- 12 Gauster M, Moser G, Wernitznig S, et al. Early human trophoblast development: from morphology to function. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79: 345
- 13 Horster M F, Braun G S, Huber S M. Embryonic renal epithelia: induction, nephrogenesis, and cell differentiation. *Physiol Rev*, 1999, 79: 1157–1191
- 14 Warga R M, Nüsslein-Volhard C. Origin and development of the zebrafish endoderm. *Development*, 1999, 126: 827–838
- 15 Zhang Y, Xiang Y, Yin Q, et al. Dynamic epigenomic landscapes during early lineage specification in mouse embryos. *Nat Genet*, 2018, 50: 96–105
- 16 Cruz Walma D A, Chen Z, Bullock A N, et al. Ubiquitin ligases: guardians of mammalian development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 350–367
- 17 Ding G, Chen B, McCarrey J R, et al. The epigenetic mechanisms underlying gamete origin of adult-onset diseases. *Sci Bull*, 2022, 67: 1724–1727
- 18 Yan R, Gu C, You D, et al. Decoding dynamic epigenetic landscapes in human oocytes using single-cell multi-omics sequencing. *Cell Stem Cell*, 2021, 28: 1641–1656.e7
- 19 Zhang J, Lyu Q, Li J, et al. Dissecting the molecular features of bovine-arrested eight-cell embryos using single-cell multi-omics sequencing. *Biol Reprod*, 2023, 108: 871–886
- 20 Li Y, Zheng C, Liu Y, et al. Inhibition of Wnt activity improves peri-implantation development of somatic cell nuclear transfer embryos. *Natl Sci Rev*, 2023, 10: nwad173
- 21 Wang J, Zhou C, Gao S, et al. Single-cell multiomics sequencing reveals the reprogramming defects in embryos generated by round spermatid injection. *Sci Adv*, 2022, 8: eabm3976
- 22 Lin L I, Shuai G. Single-cell sequencing: New insights into pre-implantation development, pluripotency, and germ cells. *Sci Found China*, 2019, 27: 52–65
- 23 Moor J. The Dartmouth College Artificial Intelligence Conference: the next fifty years. *AI Magazine*, 2006, 27: 87
- 24 Muthukrishnan N, Maleki F, Ovens K, et al. Brief history of artificial intelligence. *Neuroimag Clin N Am*, 2020, 30: 393–399
- 25 Haenlein M, Kaplan A. A brief history of artificial intelligence: on the past, present, and future of artificial intelligence. *Calif Manage Rev*, 2019, 61: 5–14
- 26 Jordan M I, Mitchell T M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 2015, 349: 255–260
- 27 Kodratoff Y. *Introduction to Machine Learning*. Amsterdam: Elsevier, 2014
- 28 Pisner D A, Schnyer D M. Support vector machine. In: *Machine Learning*. New York: Academic Press, 2020. 101–121
- 29 Greenacre M, Groenen P J F, Hastie T, et al. Principal component analysis. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 100
- 30 Breiman L. Random forests. *Machine Learn*, 2001, 45: 5–32
- 31 Brodtkorb A R, Hagen T R, Sætra M L. Graphics processing unit (GPU) programming strategies and trends in GPU computing. *J Parallel Distrib Comput*, 2013, 73: 4–13
- 32 Dally W J, Keckler S W, Kirk D B. Evolution of the graphics processing unit (GPU). *IEEE Micro*, 2021, 41: 42–51
- 33 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*, 2015, 521: 436–444
- 34 Chen Z, Wang J, He H, et al. A fast deep learning system using GPU. In: *2014 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)*. Melbourne. 2014. 1552–1555
- 35 Voulodimos A, Doulamis N, Doulamis A, et al. Deep learning for computer vision: a brief review. *Comput Intell Neurosci*, 2018, 2018: 1–13
- 36 Bhatt D, Patel C, Talsania H, et al. CNN variants for computer vision: history, architecture, application, challenges and future scope. *Electronics*, 2021, 10: 2470
- 37 LeCun Y, Boser B, Denker J S, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. *Neural Comput*, 1989, 1: 541–551

- 38 Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun ACM*, 2017, 60: 84–90
- 39 Lin M, Chen Q, Yan S. Network in network. *arXiv*, 2013, 1312.4400
- 40 He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition. In: 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas. 2016. 770–778. 2016
- 41 Huang G, Liu Z, Van Der Maaten L, et al. Densely connected convolutional networks. In: 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Honolulu. 2017. 2261–2269
- 42 Liu S, Deng W. Very deep convolutional neural network based image classification using small training sample size. In: 2015 3rd IAPR Asian Conference on Pattern Recognition (ACPR). Kuala Lumpur. 2015. 730–734
- 43 Szegedy C, Liu W, Jia Y, et al. Going deeper with convolutions. In: 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Boston. 2015. 1–9
- 44 Zhao W X, Zhou K, Li J, et al. A survey of large language models. *arXiv*, 2023, 2303.18223
- 45 Wen J, Ke P, Sun H, et al. Unveiling the implicit toxicity in large language models. *arXiv*, 2023, 2311.17391
- 46 Ko D, Lee J S, Kang W, et al. Large language models are temporal and causal reasoners for video question answering. *arXiv*, 2023, 2310.15747
- 47 Farinhas A, de Souza J, Martins A. An empirical study of translation hypothesis ensembling with large language models. In: Proceedings of the 2023 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing. Singapore. 2023. 11956–11970
- 48 Zhou Z, Yan C, Zhang C Y. Artificial intelligence biology—biology V3.0 (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2022, 52: 291–300 [周祯, 闫超, 张辰宇. 人工智能生物学——生物学3.0. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 291–300]
- 49 Sharifi-Noghabi H, Zolotareva O, Collins C C, et al. MOLI: multi-omics late integration with deep neural networks for drug response prediction. *Bioinformatics*, 2019, 35: i501–i509
- 50 Zhao L, Dong Q, Luo C, et al. DeepOmix: A scalable and interpretable multi-omics deep learning framework and application in cancer survival analysis. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2719–2725
- 51 Poirion O B, Jing Z, Chaudhary K, et al. DeepProg: an ensemble of deep-learning and machine-learning models for prognosis prediction using multi-omics data. *Genome Med*, 2021, 13: 112
- 52 Cao Z J, Gao G. Multi-omics single-cell data integration and regulatory inference with graph-linked embedding. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 1458–1466
- 53 Pedersen H K, Forslund S K, Gudmundsdottir V, et al. A computational framework to integrate high-throughput ‘-omics’ datasets for the identification of potential mechanistic links. *Nat Protoc*, 2018, 13: 2781–2800
- 54 Wang T, Shao W, Huang Z, et al. MOGONET integrates multi-omics data using graph convolutional networks allowing patient classification and biomarker identification. *Nat Commun*, 2021, 12: 3445
- 55 Yang S, Li Y, B L T Y, et al. Artificial intelligence in malaria diagnostics (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2022, 52: 575–586 [杨姗, 李艳冰, 刘拓宇, 等. 人工智能在疟原虫检测中的应用进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 575–586]
- 56 Wang G, Liu X, Shen J, et al. A deep-learning pipeline for the diagnosis and discrimination of viral, non-viral and COVID-19 pneumonia from chest X-ray images. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 509–521
- 57 Cid Y D, Macpherson M, Gervais-Andre L, et al. Development and validation of open-source deep neural networks for comprehensive chest X-ray reading: a retrospective, multicentre study. *Lancet Digit Health*, 2024, 6: e44–e57
- 58 Cao K, Xia Y, Yao J, et al. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning. *Nat Med*, 2023, 29: 3033–3043
- 59 Wang S, Shi J, Ye Z, et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning. *Eur Respir J*, 2019, 53: 1800986
- 60 Wang M, Hsieh C Y, Wang J, et al. RELATION: a deep generative model for structure-based *de novo* drug design. *J Med Chem*, 2022, 65: 9478–9492
- 61 Askr H, Elgeldawi E, Aboul Ella H, et al. Deep learning in drug discovery: an integrative review and future challenges. *Artif Intell Rev*, 2023, 56: 5975–6037
- 62 Nippa D F, Atz K, Hohler R, et al. Enabling late-stage drug diversification by high-throughput experimentation with geometric deep learning. *Nat Chem*, 2024, 16: 239–248
- 63 Li Y, Zhang L, Wang Y, et al. Generative deep learning enables the discovery of a potent and selective RIPK1 inhibitor. *Nat Commun*, 2022, 13: 6891

- 64 Diao Y, Liu D, Ge H, et al. Macrocyclization of linear molecules by deep learning to facilitate macrocyclic drug candidates discovery. *Nat Commun*, 2023, 14: 4552
- 65 Feng W, Wang L, Lin Z, et al. Generation of 3D molecules in pockets via a language model. *Nat Mach Intell*, 2024, 6: 62–73
- 66 Wong F, Zheng E J, Valeri J A, et al. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning. *Nature*, 2024, 626: 177–185
- 67 Lu J C, Huang Y F, Lü N Q. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: its applicability to andrology laboratories in China (in Chinese). *Natl J Androl*, 2010, 16: 867–871 [陆金春, 黄宇烽, 吕年青. 《世界卫生组织人类精液分析实验室技术手册》与我国男科实验室现状. 中华男科学杂志, 2010, 16: 867–871]
- 68 Riordon J, McCallum C, Sinton D. Deep learning for the classification of human sperm. *Comput Biol Med*, 2019, 111: 103342
- 69 Liu R, Wang M, Wang M, et al. Automatic microscopy analysis with transfer learning for classification of human sperm. *Appl Sci*, 2021, 11: 5369
- 70 Jiang A, Jiaqi W, Zhao H, et al. Identifying viability of immotile sperm at one glance: sperm viability classifier powered by deep learning. *Fertil Steril*, 2022, 118: e297–e298
- 71 Veiga M, Camia B, Diepenbrock S, et al. Artificial intelligence selection of viable oocytes from phase contrast images for *in vitro* maturation and fertilization. *Biol Reprod*, 2023, 109: 386–389
- 72 Fjeldstad J, Qi W, Mercuri N, et al. An artificial intelligence tool predicts blastocyst development from static images of fresh mature oocytes. *Reprod Biomed Online*, 2024, 48: 103842
- 73 Weberling A, Zernicka-Goetz M. Trophectoderm mechanics direct epiblast shape upon embryo implantation. *Cell Rep*, 2021, 34: 108655
- 74 Cheng C, Cong Q, Liu Y, et al. Yap controls notochord formation and neural tube patterning by integrating mechanotransduction with *FoxA2* and *Shh* expression. *Sci Adv*, 2023, 9: eadf6927
- 75 Zhang C X, Xue J L, Zhao W, et al. Embryo morphologic quality in relation to the metabolic and cognitive development of singletons conceived by *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227: 479.e1–479.e23
- 76 Lou H, Li N, Guan Y, et al. Association between morphologic grading and implantation rate of Euploid blastocyst. *J Ovarian Res*, 2021, 14: 18
- 77 Filho E S, Noble J A, Poli M, et al. A method for semi-automatic grading of human blastocyst microscope images. *Hum Reprod*, 2012, 27: 2641–2648
- 78 Gardner D K, Lane M, Stevens J. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*, 2000, 73: 1155–1158
- 79 Matos F D, Rocha J C, Nogueira M F G. A method using artificial neural networks to morphologically assess mouse blastocyst quality. *J Anim Sci Technol*, 2014, 56: 15
- 80 Rocha J C, Passalia F J, Matos F D, et al. A method based on artificial intelligence to fully automatize the evaluation of bovine blastocyst images. *Sci Rep*, 2017, 7: 7659
- 81 Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after *in vitro* fertilization. *npj Digit Med*, 2019, 2: 21
- 82 Bormann C L, Kanakasabapathy M K, Thirumalaraju P, et al. Performance of a deep learning based neural network in the selection of human blastocysts for implantation. *eLife*, 2020, 9: e55301
- 83 Sawada Y, Sato T, Nagaya M, et al. Evaluation of artificial intelligence using time-lapse images of IVF embryos to predict live birth. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43: 843–852
- 84 Loewke K, Cho J H, Brumar C D, et al. Characterization of an artificial intelligence model for ranking static images of blastocyst stage embryos. *Fertil Steril*, 2022, 117: 528–535
- 85 Theodoris C V, Xiao L, Chopra A, et al. Transfer learning enables predictions in network biology. *Nature*, 2023, 618: 616–624
- 86 Yang F, Wang W, Wang F, et al. scBERT as a large-scale pretrained deep language model for cell type annotation of single-cell RNA-seq data. *Nat Mach Intell*, 2022, 4: 852–866
- 87 Du J, Jia P, Dai Y, et al. Gene2vec: distributed representation of genes based on co-expression. *BMC Genomics*, 2019, 20: 82
- 88 Cui H, Wang C, Maan H, et al. scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI. *Nat Methods*, 2024, 21: 1470–1480
- 89 Liang P, Zheng L, Long C, et al. HelPredictor models single-cell transcriptome to predict human embryo lineage allocation. *Brief Bioinf*, 2021, 22: bbab196

- 90 Woicik A, Zhang M, Chan J, et al. Extrapolating heterogeneous time-series gene expression data using Sagittarius. [Nat Mach Intell](#), 2023, 5: 699–713
- 91 Baltrusaitis T, Ahuja C, Morency L P. Multimodal machine learning: a survey and taxonomy. [IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell](#), 2017, 41: 423–443
- 92 Radford A, Kim J W, Hallacy C, et al. Learning transferable visual models from natural language supervision. In: Proceedings of the 38th International Conference on Machine Learning. Virtual. 2021
- 93 Kim C, Gadgil S U, DeGrave A J, et al. Transparent medical image AI via an image-text foundation model grounded in medical literature. [Nat Med](#), 2024, 30: 1154–1165
- 94 Čapek D, Safroshkin M, Morales-Navarrete H. EmbryoNet: using deep learning to link embryonic phenotypes to signaling pathways. [Nat Methods](#), 2023, 20: 815–823
- 95 Toulany N, Morales-Navarrete H, Čapek D, et al. Uncovering developmental time and tempo using deep learning. [Nat Methods](#), 2023, 20: 2000–2010
- 96 Sha Q Q, Zheng W, Wu Y W, et al. Dynamics and clinical relevance of maternal mRNA clearance during the oocyte-to-embryo transition in humans. [Nat Commun](#), 2020, 11: 4917
- 97 Aoki F, Worrad D M, Schultz R M. Regulation of transcriptional activity during the first and second cell cycles in the preimplantation mouse embryo. [Dev Biol](#), 1997, 181: 296–307
- 98 Okano M, Bell D W, Haber D A, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for *de novo* methylation and mammalian development. [Cell](#), 1999, 99: 247–257
- 99 Richardson L, Venkataraman S, Stevenson P, et al. EMAGE mouse embryo spatial gene expression database: 2014 update. [Nucleic Acids Res](#), 2013, 42: D835–D844
- 100 Park S J, Shirahige K, Ohsugi M, et al. DBTMEE: a database of transcriptome in mouse early embryos. [Nucleic Acids Res](#), 2014, 43: D771–D776
- 101 Hu B, Zheng L, Long C, et al. EmExplorer: a database for exploring time activation of gene expression in mammalian embryos. [Open Biol](#), 2019, 9: 190054
- 102 Zheng L, Liang P, Long C, et al. EmAtlas: a comprehensive atlas for exploring spatiotemporal activation in mammalian embryogenesis. [Nucleic Acids Res](#), 2022, 51: D924–D932
- 103 Yan Z, An J, Peng Y, et al. DevOmics: an integrated multi-omics database of human and mouse early embryo. [Brief BioInf](#), 2021, 22: bbab208
- 104 Huang X, Tang X, Bai X, et al. dbEmbryo multi-omics database for analyses of synergistic regulation in early mammalian embryo development. [Genome Res](#), 2022, 32: 1612–1625

Artificial intelligence: empowering new insights into gamete and embryo development

DU ZiHuan & GAO Shuai*

National Key Laboratory of Animal Breeding, College of Animal Science and Technology, Frontiers Science Center for Molecular Design Breeding (MOE), China Agricultural University, Beijing 100193, China

* Corresponding author; E-mail: gaoshuai@cau.edu.cn

The development of sexual reproductive organism embryos begins with the fertilization process, where sperm and egg unite, followed by a series of intricate and orchestrated changes, leading to continuous embryo development and tissue differentiation, culminating in the formation of a complete biological individual. Conducting in-depth and systematic exploration of this intricate and complex process represents a monumental and challenging undertaking. Artificial intelligence, is aimed at emulating the human brain and assisting in addressing more complex problems. With the continuous updating of computing devices and the successive ascent of computing capabilities, artificial intelligence has experienced rapid development, achieving groundbreaking advancements in various fields. In the field of life sciences, artificial intelligence has a wide range of applications, especially in the study of gamete and embryo development, where it was applied in the relatively early days. From gamete selection to embryo quality assessment, and from investigating molecular mechanisms underlying embryo development to elucidating the interconnectedness among various modules during embryo development, including time, phenotype, and molecular features, artificial intelligence has been effectively utilized, demonstrating significant advantages. Hence, exploring how to better leverage artificial intelligence in the research process of gamete and embryo development is a question worthy of deeper investigation at this stage. This paper provides a comprehensive review of the current applications of artificial intelligence in gamete and embryo development research, along with an analysis of the challenges and directions for its future development.

gamete, development of embryos, artificial intelligence

doi: [10.1360/SSV-2024-0072](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0072)



高帅, 中国农业大学动物科学技术学院, 教授, 博士生导师, 获国家自然科学基金“优秀青年科学基金项目”资助, 重点研发计划项目首席科学家. 2014年博士毕业于中国农业大学和北京生命科学研究所. 目前担任中国动物学会生殖生物学分会常务委员、中国细胞生物学会科普委员会委员、*Fundamental Research*青年编委等. 主要从事哺乳动物早期胚胎发育和干细胞命运决定的分子调控机制的相关研究. 以第一或通讯作者身份在*Nature Cell Biology* (两篇), *Nature Communications*, *Cell Research* (两篇), *Biology of Reproduction* (两篇)等期刊发表论文20余篇. 主持国家自然科学基金青年科学基金项目1项、面上基金项目2项、省部级项目2项, 参与国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项.