**第1包 药物筛选**

**一、技术要求**

**基于创新靶点的小分子化合物的研发及治疗高血压病的研究，优选投标企业对该项目从前提靶点验证，中期化学设计和合成以及药代药动等成药性检测，后期的动物药效和毒理评估，直到IND申报，可以提供一站式服务的CRO平台。**

**虚拟筛选参数**

1. 一个创新靶点+1900万的类药化合物库：

2. 靶点蛋白质建模，获得靶点的三维空间结构：

3. 利用分子动力学模拟，进一步能量最小化：

4. 化合物库虚拟筛选分析内容：

1）对类药化合物库（陶术千万种化合物库），进行利用AIDD技术进行初步的筛选，获得初筛分子。

2）根据初步筛选，结合其他指标筛选（ADMET平台），对分子进行高质量的对接打分，进行结合自由能计算(PB/GBSA) ，进一步优选分子。

5. 交付周期：2-2.5个月。

**高通量筛选参数**

1. 一个创新靶点+5.8万的实体化合物库：

2. 靶点与模型

1）靶点模型：通过已经建好的靶点细胞检测模型进行生物活性检测。

3. 化合物/样品库

1）化合物库：甲方提供的小分子化合物库。

2）微孔板标准化：使用384孔板，适应自动化操作。

4. 自动化操作平台

1）液体处理系统：机械臂、多通道移液器。

2）微孔板分装与转移：Ehco550精准分配纳升（nL）级液体。

3）环境控制：恒温、湿度、CO₂调节（针对细胞实验）。

5. 检测技术

1）光学检测：时间分辨荧光共振能量转移（TR-FRET）技术。

2）数据采集软件：PerkinElmer Envision。

3）算法分析：Z’因子评估数据质量，单浓度化合物抑制率计算。

6. 交付周期：4-6周。

**售后服务：**

1、提供关于虚拟筛选技术的咨询服务，及时解答在使用过程中遇到的各种技术问题，例如不同筛选方法的原理、适用场景及优缺点等。

2、协助制定个性化的虚拟筛选方案，确保筛选过程的科学性和有效性。

3、能够及时解读虚拟筛选的结果，包括对筛选出的化合物的活性、成药性等方面的分析，以及如何根据结果进行后续的实验设计和优化。

4、在虚拟筛选项目进行过程中，定期反馈项目的计算进度，以便合理安排后续工作。

5、如果在筛选过程中遇到任何问题或需要对项目进行调整，双方及时沟通，协商解决方案，确保项目能够顺利进行。

6、采用安全的存储方式，对提供的靶点信息、化合物库数据以及筛选结果等进行严格保密，防止数据泄露。

7、遵循相关法律法规和行业规范，确保在数据的收集、使用和处理过程中符合隐私保护要求，保障采购方合法权益。

8、如果采购方对虚拟筛选的结果有疑问，投标方可协助采购方进行实验验证，通过实际的实验操作来验证筛选结果的准确性和可靠性。

9、在售后服务期内，对于采购方反馈的问题，投标方应及时响应并积极解决，确保采购方能够顺利使用虚拟筛选服务。

**第2包 测序技术服务**

**一、技术需求**

**miRNA-seq参数：**

1. 样本类型及数量：176例血浆样本

2. RNA提取和质检：

完整性：提取血浆RNA后通过Agilent Bioanalyzer 2100检测且无显著18s和28s核糖体峰即证明RNA合格。

纯度：RNA 应尽可能纯净，不含蛋白质、DNA、多糖等杂质。可以通过测定 RNA 溶液在 260nm 和 280nm 波长处的吸光度来评估纯度，纯 RNA 的 A260/A280 比值应在 1.8 - 2.2 之间。若比值低于 1.8，可能存在蛋白质或酚类杂质；若比值高于 2.2，可能存在 RNA 降解或胍盐残留。此外，A260/A230 比值应在 2.0 - 2.5 之间，若比值过低，可能存在碳水化合物、盐类或有机溶剂污染。

3. 文库构建与文库质检：用生物分析仪或毛细管电泳仪来分析文库的片段大小分布, 对建库的RNA片段长度进行筛选，范围在18-28个碱基之间。

4.测序要求：采取桥式PCR、边合成边测序的方法进行PE150测序，数据量不低于20G，下机原始数据Q20和Q30>85%。

5. 分析内容：

|  |  |
| --- | --- |
| 分析类别 | 分析内容 |
| 测序数据质控 | 原始测序数据质控 |
| 样本重复性分析 | 皮尔森相关性系数图 |
| PCA二维图 |
| 有效数据产出 | Rfam数据库比对饼状图 |
| Rfam数据库比对统计表 |
| Repbase数据库比对柱状图 |
| Repbase数据库比对统计表 |
| 小RNA长度分布图 |
| 小RNA长度统计表 |
| miRNA鉴定 | miRNA总表达谱 |
| 已知miRNA三类鉴定（gp1-gp3）  未知miRNA一类鉴（gp4） |
| miRNA前体二级结构预测 |
| miRNA表达和差异分析 | 差异miRNA表达谱 |
| 上下调统计图 |
| 聚类分析图 |
| 火山图 |
| 韦恩图 |
| miRNA属性分析 | 成簇分析 |
| 保守性分析 |
| 家族分析表1 |
| 家族分析表2 |
| 种子序列分析（动物） |
| 碱基偏向性分析 |
| 差异miRNA靶基因预测分析 | GO富集性分析表 |
| GO富集性柱状图 |
| GO富集性散点图 |
| KEGG富集分析表 |
| KEGG富集性散点图 |
| 高级和个性化分析 | miRNA标志物机器学习鉴定  疾病分型分析  miRNA和蛋白联合分析 |

6. 交付周期：文库质检合格后，不超过30个工作日给出电子版结果报告及原始数据，交付方式为云盘或U盘。

**olink参数：**

1. 样本类型及数量：176例血浆样本

2.样本取样：根据随机化后样本分布表，每个样本取 10~40 µL 至 96 孔板中。

3.杂交孵育：孵育时间满足 16-24 小时。

4.延伸与扩增：每孔中加入 96 µL 延伸扩增混合液，封膜后涡旋混匀离心，放置在 50℃预热的 PCR 仪上，运行程序。

5.数据分析:

|  |  |
| --- | --- |
| 分析类别 | 分析内容 |
| Olink蛋白组检测 | Olink蛋白组检测 |
| 质控 | Olink原始数据NPX表格 |
| Olink桥接样本分析 |
| 样本质控-QC样本分布分析 |
| 样本质控-QC-IQR分析 |
| 热图聚类 all\_heatmap分析 |
| PCA聚类分析 all\_pca |
| TSNE聚类分析 all\_tsne |
| 蛋白功能注释和表达谱总表 anno\_profile |
| 相关性分析 cor\_heatmap |
| 差异分析 | 两组间差异分析 Venn |
| 两组间差异分析 COND1\_diff\_regulation |
| 两组间差异分析 diff\_expression |
| 两组间差异分析 AUC分析 auc\_value |
| 两组间差异分析 heatmap |
| 两组间差异分析 mean\_heatmap |
| 两组间差异分析 volcano |
| 两组间差异分析 ROC\_top5 |
| 两组间差异分析 ROC\_logistic |
| 两组间差异分析 Top\_boxplot |
| 两组间差异分析 All\_Significant\_Pro boxplot |
| 两组间差异分析 随机森林 randomforest\_MeanDecreaseGini |
| 两组间差异分析 随机森林 andomforest\_MeanDecreaseAccuracy |
| 两组间差异分析 蛋白互作PPI分析 |
| 功能富集分析 | 差异蛋白DO富集分析 |
| 差异蛋白GO富集分析 |
| 差异蛋白KEGG富集分析 |
| 差异蛋白InterPro富集分析 |
| 差异蛋白REACTOME富集分析 |
| 差异蛋白相关性分析 cor\_protein\_heatmap |
| 差异蛋白相关性分析 p\_heatmap |
| 差异蛋白相关性分析 max\_pro\_point |
| 差异蛋白相关性分析 min\_pro\_point |
| 多组比较 趋势分析 Trend\_analysis |
| 高级和个性化分析 | 蛋白标志物机器学习鉴定  疾病分型分析  miRNA和蛋白联合分析 |

**售后服务：**

1. 针对本检测项目，投标方应进行实验周期的分解，并且定期汇报阶段性的进展情况，对于项目进程中出现的问题与采购方及时反馈和沟通解决，确保整个项目的检测周期。

2. 对于项目中出现的预实验结果或者整个项目结束后得到的最终数据结果，投标方负责进行解读。在前期数据分析完成后，投标方需要与采购方保持紧密联系，定期拜访，关注项目后续进展，提供文章中关于组学方法部分的描述。如果投稿过程中遇到编审提出的和组学相关的问题，投标方需负责回答。

3. 投标方应提供免费的电话技术支持服务，针对数据格式，解压缩方式，以及样本的 index 信息，质检报告，数据分析等各种问题，向采购方提供全工作日的服务。