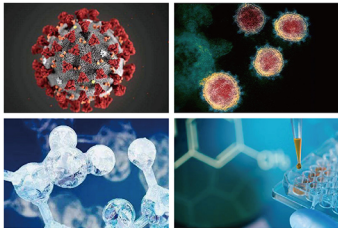


抗新冠病毒药物筛选NMT科研平台



应用指南

关键词

- 新冠病毒肺炎
- 药物筛选
- 快速筛选
- 活体组织水平
- 分子离子流质谱

核心技术

- 非损伤微测技术

应用举例

- 耐药性肿瘤的药物筛选

中国科学院周琪院士近期接受采访时表示，一个新药大概要经历十年的时间，才可以从想像走向成药的过程。当确定了药物靶点，要选用所有的候选手段、候选化合物，不是每一种药都可以成药。不同药物的成药性是一个很重要的特点，我们要找到并且要去评价它的安全性、有效性。

去年在成都举行的《首届中国生物技术创新大会》上，李松院士在题为《创新驱动新药创制和产业发展》的专题报告中指出，中国生物技术的瓶颈在于缺少底层技术，和由底层技术发展而来的‘me-only’独有研发平台。因此，要战胜新冠病毒，研发平台不可或缺。而将NMT这一中国领先的底层技术与科研单位的研究基础和特色相结合，形成中国人自己的‘me-only’独有研发平台，则是实现科技创新和知识产权保护，以及发明创新药物、创新医疗产品和服务的必然选择。

新冠病毒药物筛选面临的挑战

- 安全性
抗病毒药物普遍毒性大。

- 有效性
机体内微环境深刻影响着药效，而离体培养的细胞是在特殊环境下进行增殖，极有可能出现与原位组织细胞不同的表现型，细胞实验效果与真实药效差异大。

- 耐药性
长期用药后病毒易产生耐药性。

NMT应对挑战

· 安全性

NMT是用于研究活体材料的生理环境，其所检测的 Na^+ 、 H^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等与细胞能量代谢、细胞凋亡、细胞形态维持等生理过程直接相关。

· 有效性

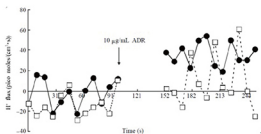
NMT可实现活体组织层面研究，结果更贴近体内的真实药效结果。

· 耐药性

耐药性的重要机制之一，是病毒改变了其所处的微环境，影响药物发挥作用。而组成微环境的pH (H^+) 及相关 Ca^{2+} 信号，正是非损伤微测技术的研究对象。

案例1: 微环境pH(H^+)流与肿瘤耐药的相关性

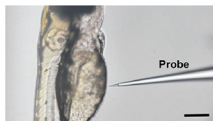
肿瘤外环境的低pH将有效地阻断药物进入细胞或中和药物，以及将药物隔绝在酸性的细胞囊泡中以阻止到达它们细胞内的作用靶点，从而降低其对肿瘤细胞的杀伤作用。利用NMT发现，阿霉素（抗肿瘤抗生素）处理后，敏感株和耐药株乳腺癌细胞 H^+ 均外排，耐药株的 H^+ 外流速率为敏感株5倍，此结果与胞外pH一致。



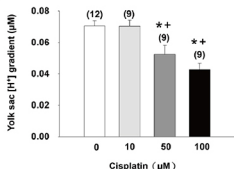
案例2: 利用 Ca^{2+} 、 H^+ 流评价顺铂对斑马鱼胚胎的影响

研究发现顺铂具有肾毒性及耳毒性等副作用，造成病患肾脏细胞和听神经上的毛细胞受损。利用NMT检测毛细胞的 Ca^{2+} 流以及离子细胞的 H^+ 流变化来评估毛细胞和离子细胞的功能是否受损。结果发现在 $1\mu\text{M}$ 的剂量下，毛细胞的功能以及细胞数目即明显下降。在 $50\mu\text{M}$ 的剂量下则观察到离子细胞 H^+ 的流出和体内 Na^+ 、 Ca^{2+} 的含量明显减少。

A



B



参考文献

- [1] 宋瑾, 等. 用非损伤微测技术研究肿瘤细胞的耐药性与其胞外 H^+ 流变化的相关性. 生物物理学报, 2008, 24 (3): 191-197.
- [2] Hung GY, et al. Cisplatin exposure impairs ionocytes and hair cells in the skin of zebrafish embryos. Aquat Toxicol. 2019, 209:168-177.

