



基于可点击探针的蛋白质芯片平台构建及其在药用植物提取物中发现共价 mIDH1 抑制剂的应用

崔钊^{1,2#}、李嘉萌^{3,4#}、黎彩凤^{5#}、孙墨^{6#}、刘为²、曹旭霞⁷、邓世文²、曹俊贤²、
杨洪军^{2*}、陈鹏^{2*}

¹中国中医科学院西苑医院

²中国中医科学院医学实验中心

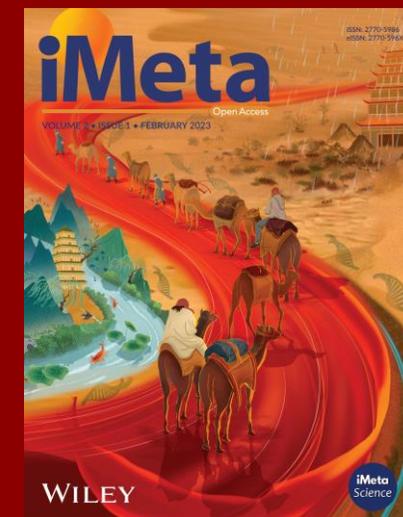
³广州医科大学附属第一医院

⁴国家纳米科学中心

⁵中国中医科学院中医药健康产业研究所

⁶佐治亚理工学院

⁷滨州医学院

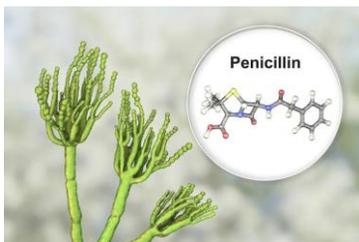


Zhao Cui, Jiameng Li, Caifeng Li, Mo Sun, Wei Liu, Xuxia Cao, Shiwen Deng, et al. 2026. Construction of a Clickable Probe-Based Protein Chip Platform for Discovering Covalent mIDH1 Inhibitors from Natural Medicinal Extracts. *iMeta* 5: e70107.

<https://doi.org/10.1002/imt2.70107>

研究背景及目的

1. 共价药物的天然产物优势



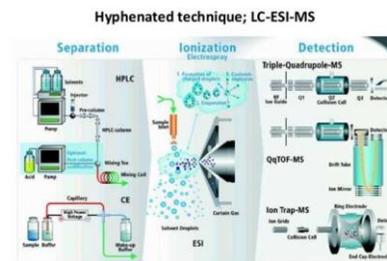
青霉素（青霉菌）



阿司匹林（柳树皮）

- 天然产物是共价药物的重要来源，如青霉素（源于青霉菌），阿司匹林（源于柳树皮），奥利司他（源于毒三素链霉菌）。
- 这类分子安全性好、类药性质优良，临床开发失败风险更低

2. 现有共价分子筛选技术存在局限性



LC-ESI-MS

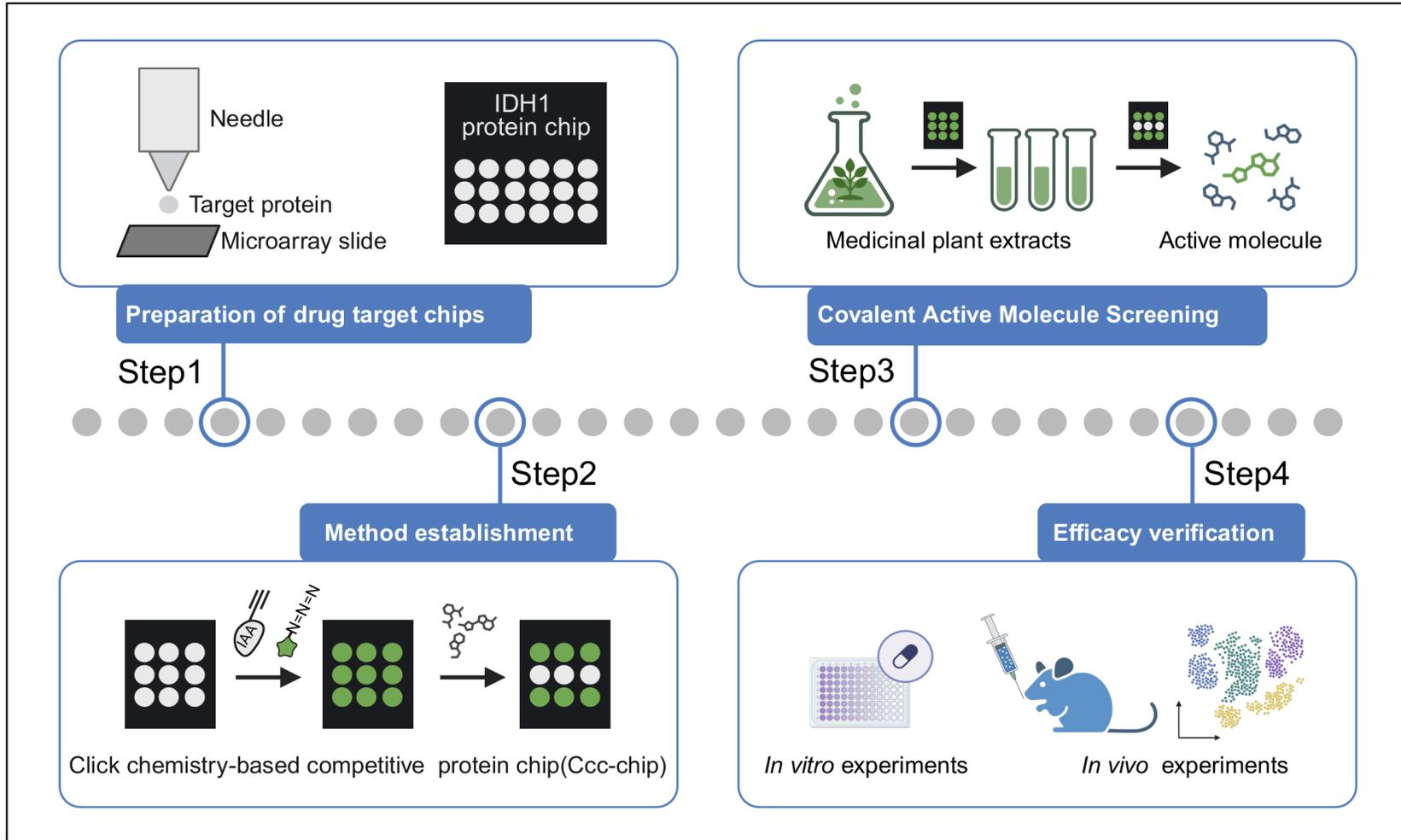


依赖分子库

- 传统 LC-ESI-MS 需色谱分离、通量较低、依赖化合物库；
- 生物正交标记需预先修饰配体；凝胶 / 细胞荧光成像的竞争性结合方法效率不足；
- 难以适配药用植物提取物的复杂体系。

如何从复杂的药用植物提取物中筛选共价活性分子？

亮点

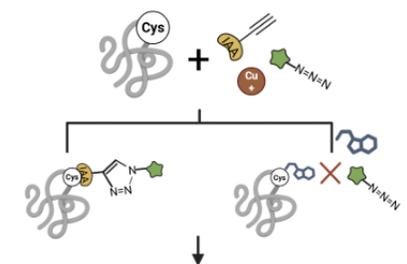


- 整合开发生物正交点击化学-蛋白质芯片平台，可直接从植物提取物的复杂体系中进行无需标记、高通量的共价抑制剂筛选。
- 从 110 种药用植物提取物中发现卡瓦胡椒素 C (Flc) 为 mIDH1 新型共价抑制剂，其能显著降低致癌代谢物 2-HG 水平，且与 PD-1 抗体联合使用可协同增强抗肿瘤免疫力。
- 平台可拓展，具有靶点蛋白与特异性探针灵活性，为从天然来源中挖掘针对难治性靶点的共价活性分子提供了灵敏度高、特异性强的简化方案。

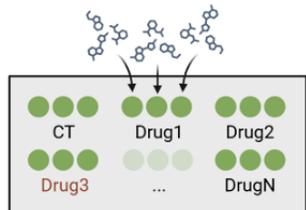
结果: mIDH1 蛋白质芯片上 Ccc-Chip 方法的建立

(A)

1. Drug Target Screening Based on IAA Probes



2. Drug screening in Protein chip



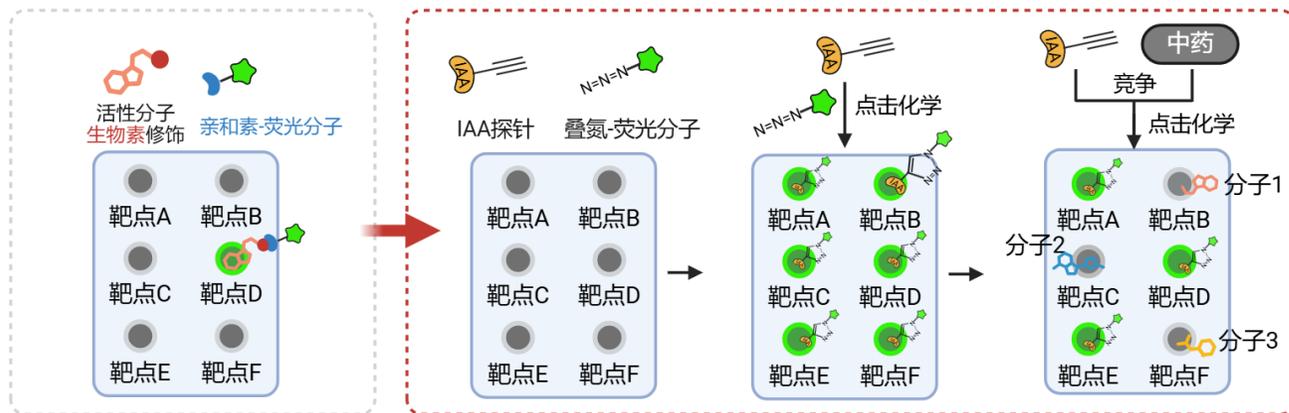
IAA-YNE探针

叠氮荧光信号分子

模型药物

靶标蛋白

经典方法:
蛋白芯片-小分子生物素探针策略

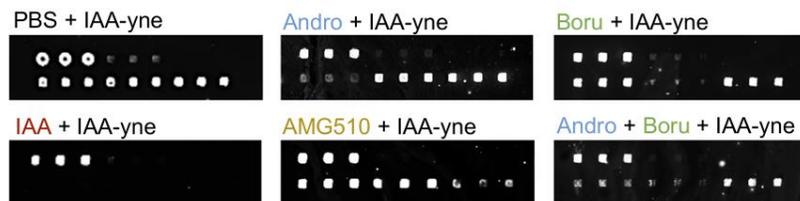


本研究:
靶点蛋白芯片-点击化学竞争策略

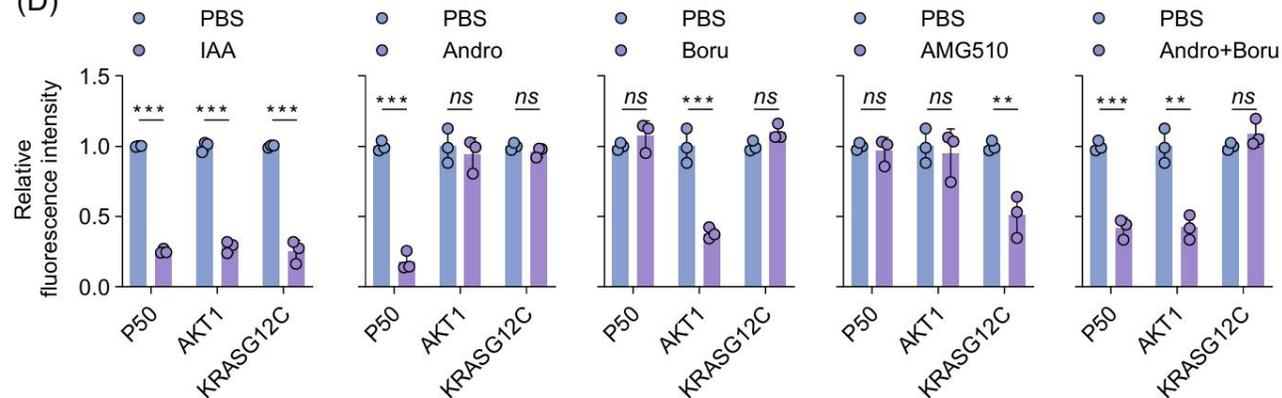
(B)

Protein chip		
BSA-cy3	BSA	PBS
P50	AKT1	KRASG12C

(C)



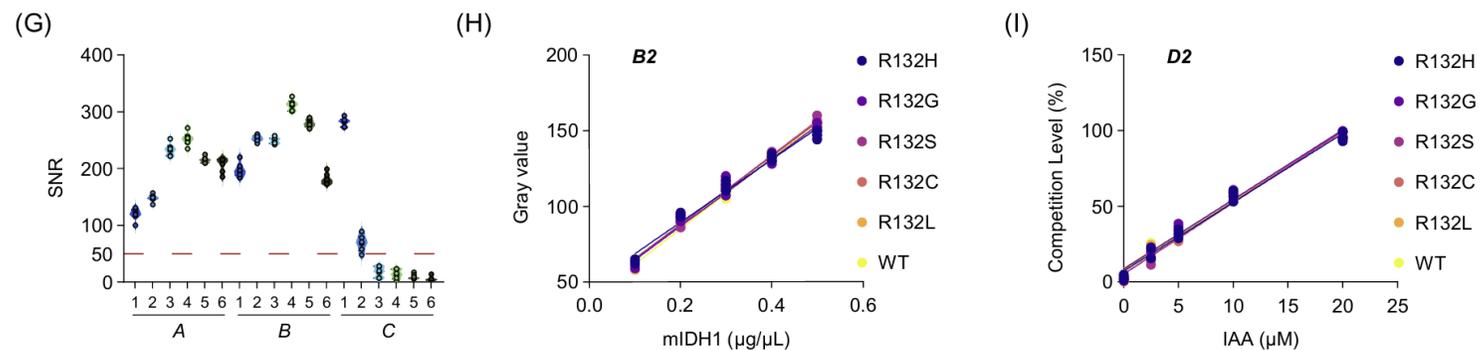
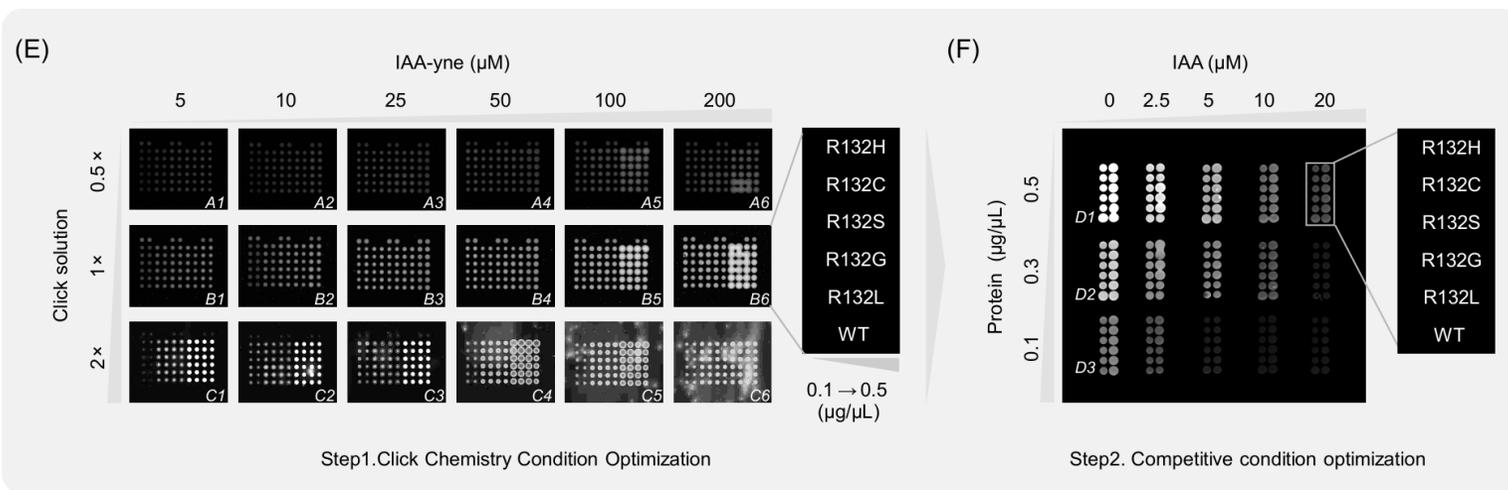
(D)



➤ 模型共价分子与靶标蛋白验证Ccc-Chip可行性

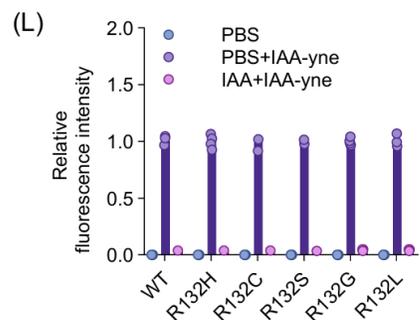
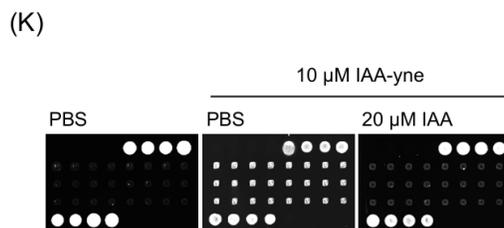
图1. 用于 Ccc-Chip 筛选的 mIDH1 蛋白质芯片构建与优化

结果：mIDH1 蛋白质芯片上 Ccc-Chip 方法的建立



(J) mIDH1 protein chip

PBS	BSA-cy3
IDH1-R132H	IDH1-R132C
IDH1-R132S	IDH1-R132G
IDH1-R132L	IDH1-WT
BSA-cy3	PBS



➤ mIDH1芯片中最佳IAA、IAA-yne与点击溶液浓度条件筛选

➤ mIDH1靶点芯片构建与验证

图1. 用于 Ccc-Chip 筛选的 mIDH1 蛋白质芯片构建与优化

结果：通过 Ccc-Chip 方法从植物提取物中筛选靶向 mIDH1 的成分

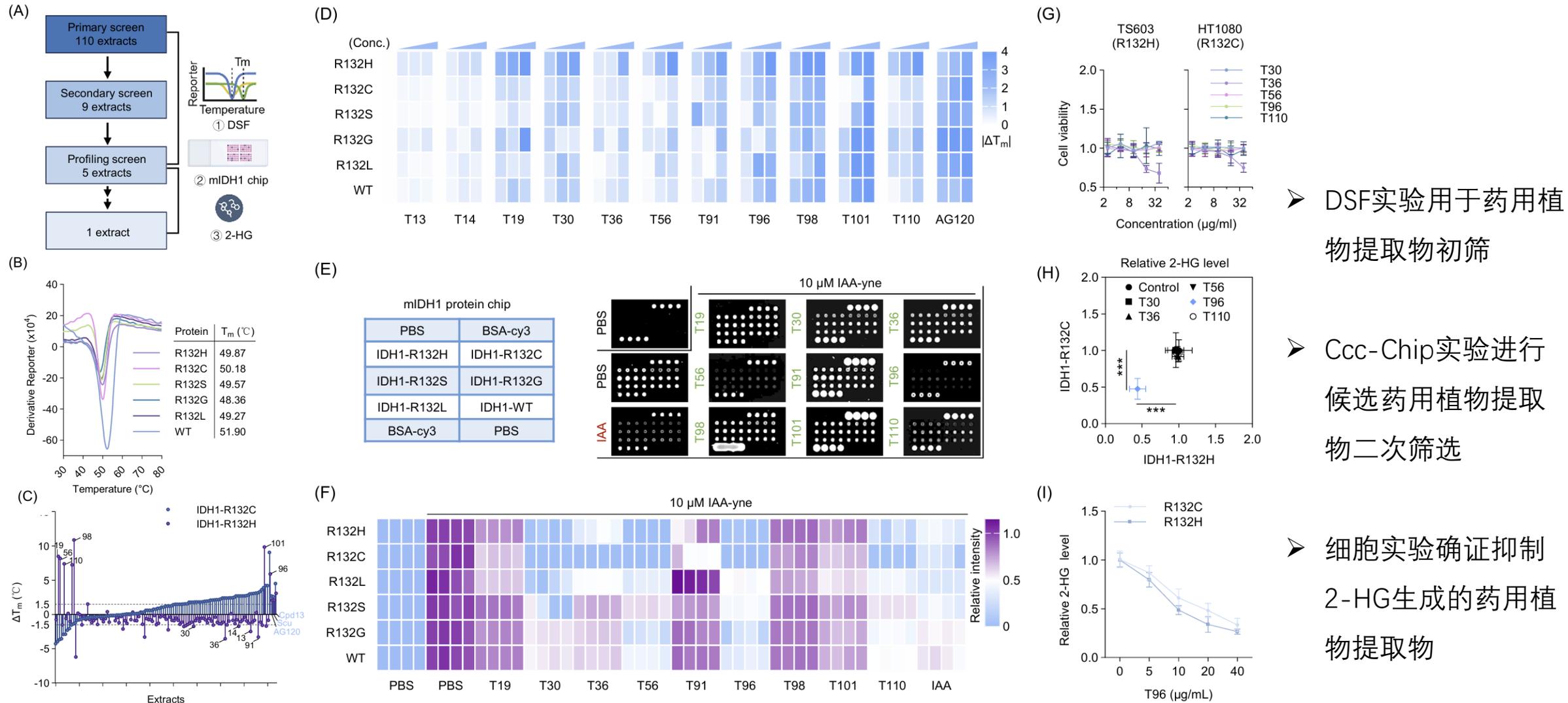
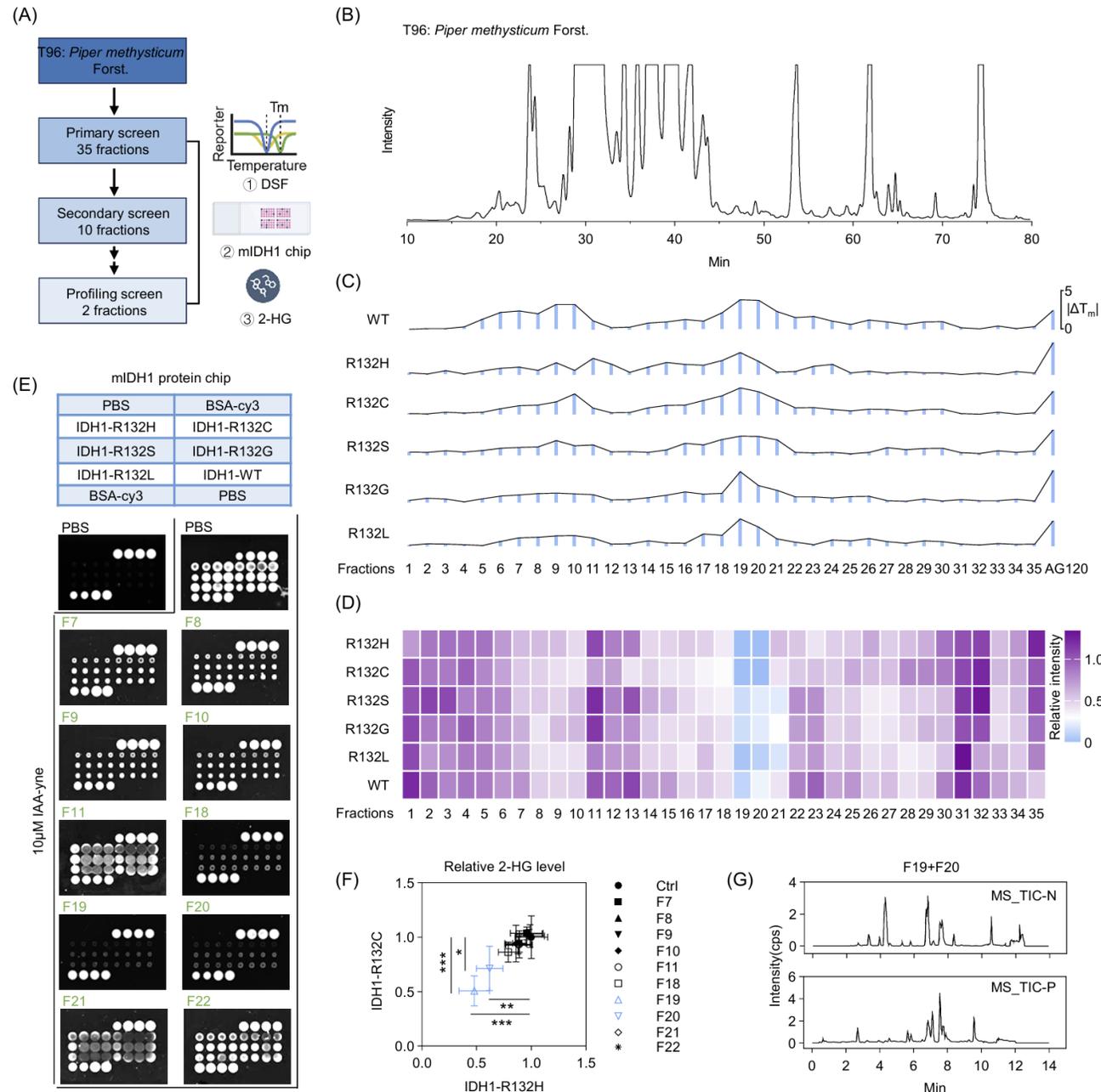


图2. 基于Ccc-Chip的靶向mIDH1药用植物提取物筛选

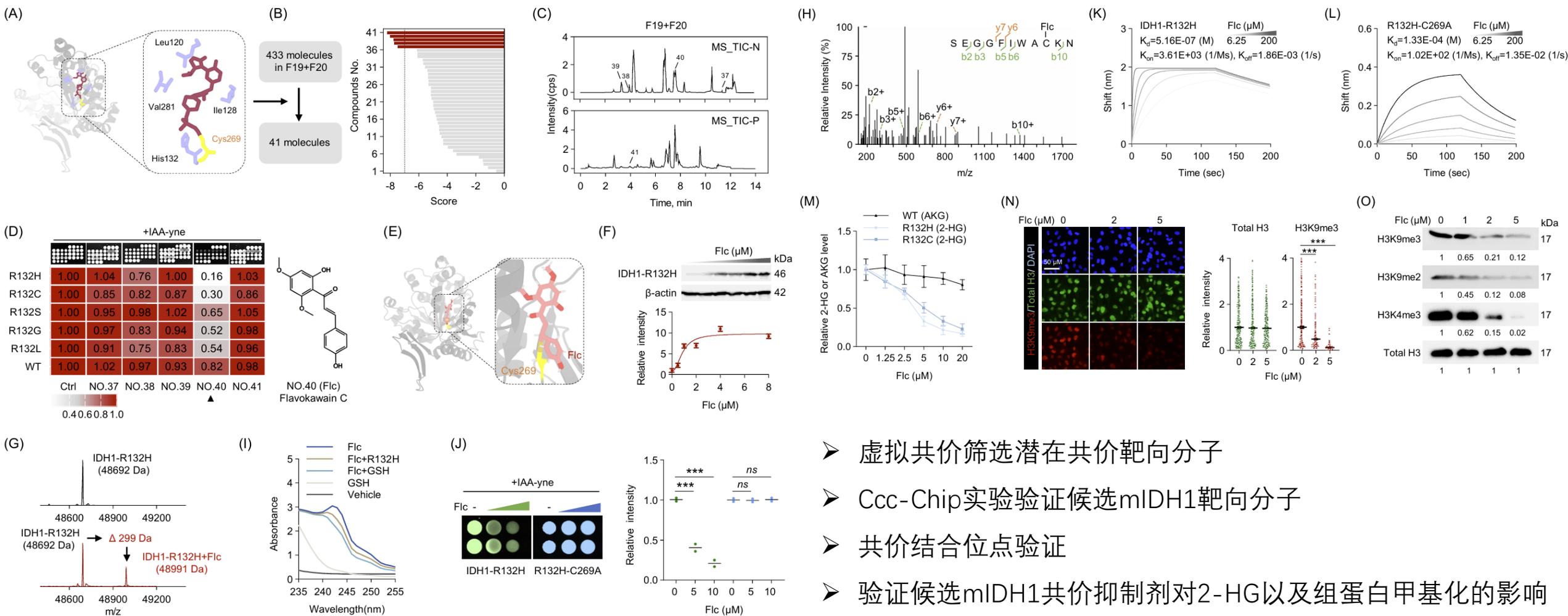
结果：通过 Ccc-Chip 方法从植物提取物中筛选靶向 mIDH1 的成分



- 制备液相获取候选药用植物提取物的连续制备组分
- DSF结合Ccc-Chip实验筛选有效制备活性组分
- 细胞实验确证抑制2-HG生成的有效制备活性组分
- LC-MS/MS解析活性组分中的分子组成

图3. 利用Ccc-Chip从卡瓦胡椒提取物中鉴定靶向IDH1的活性成分

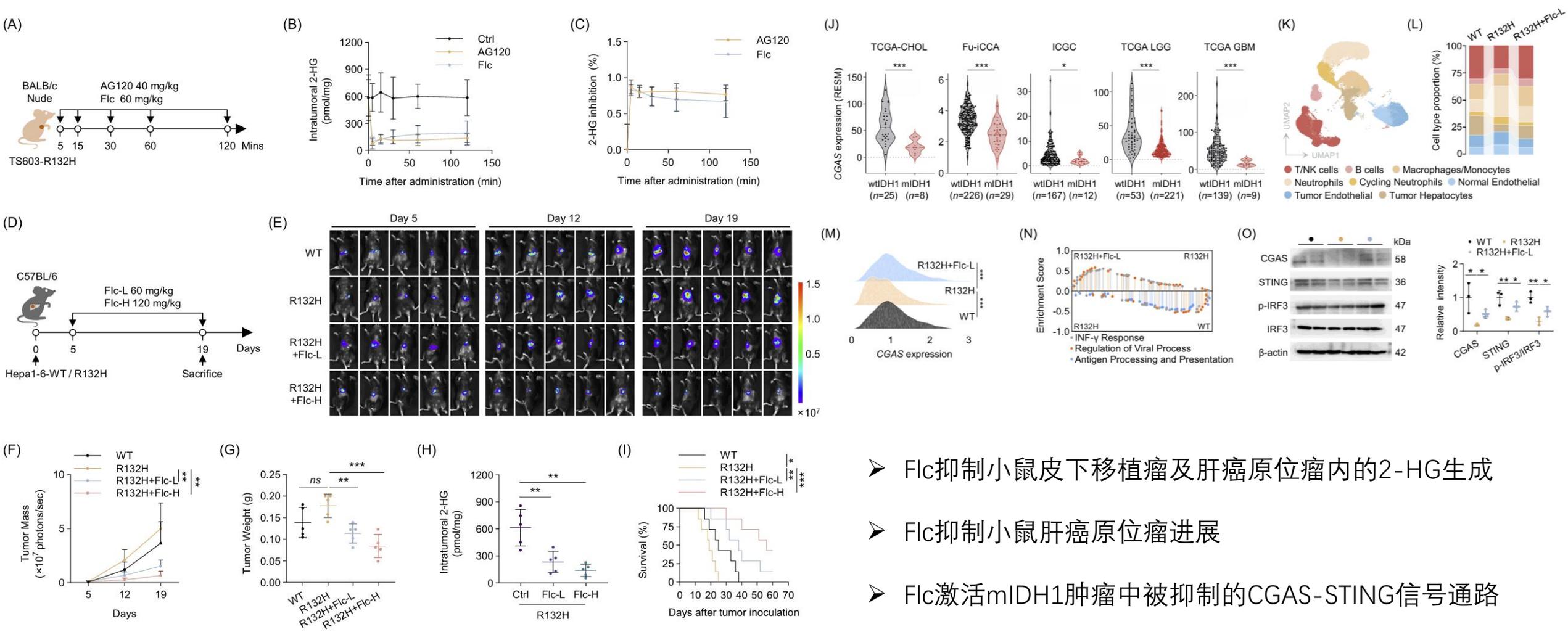
结果: Flc 是卡瓦胡椒中靶向 mIDH1 的共价活性分子



- 虚拟共价筛选潜在共价靶向分子
- Ccc-Chip实验验证候选mIDH1靶向分子
- 共价结合位点验证
- 验证候选mIDH1共价抑制剂对2-HG以及组蛋白甲基化的影响

图4. 卡瓦胡椒素C (Flc) 为卡瓦胡椒提取物中靶向IDH1-R132H的共价抑制剂

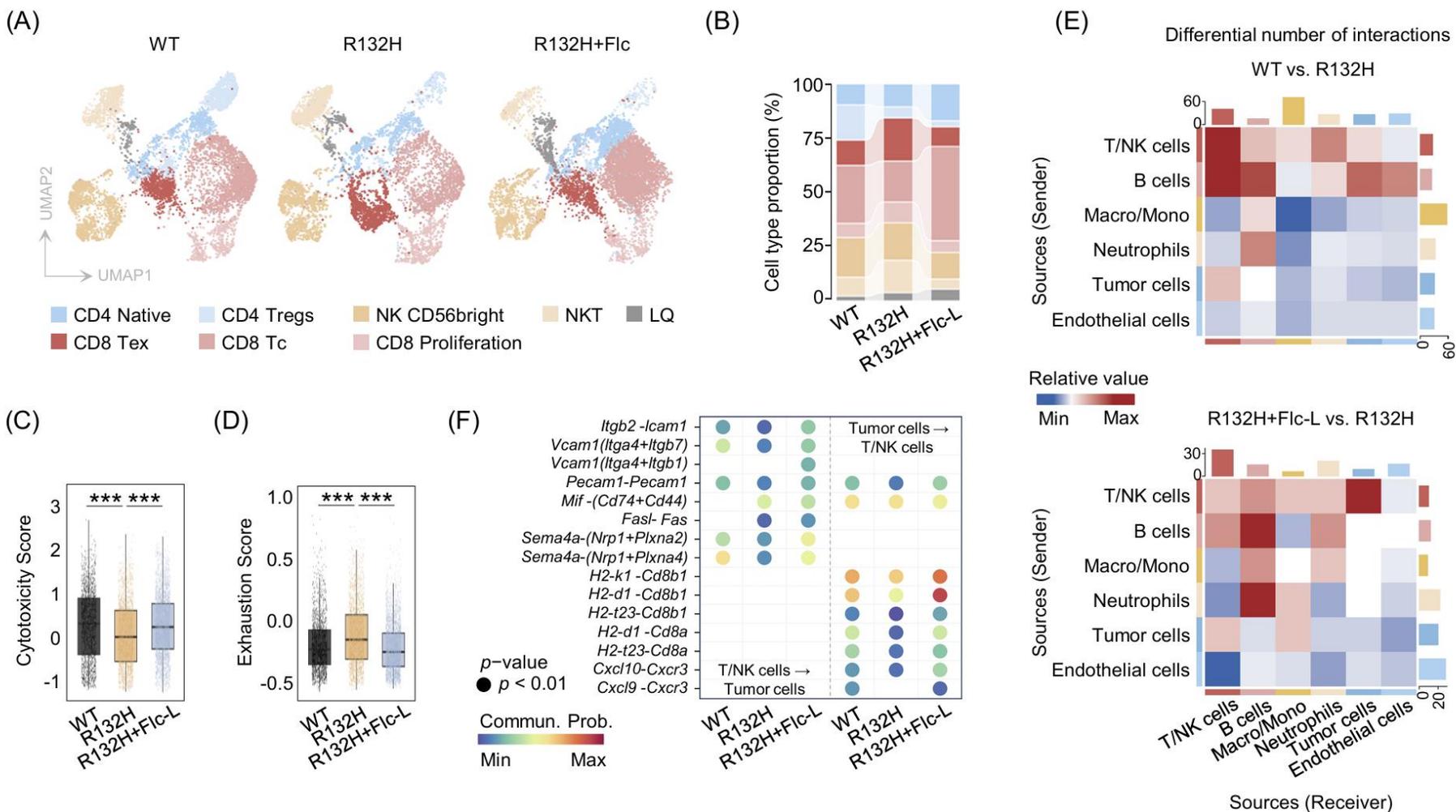
结果: Flc 抑制 mIDH1 肿瘤中的 2-HG 并激活 cGAS-STING-T 细胞免疫



- Flc抑制小鼠皮下移植瘤及肝癌原位瘤内的2-HG生成
- Flc抑制小鼠肝癌原位瘤进展
- Flc激活mIDH1肿瘤中被抑制的CGAS-STING信号通路

图5. Flc抑制mIDH1肝癌并激活cGAS信号通路

结果：F1c 通过激活 CD8⁺T 细胞抑制 mIDH1 原位肿瘤的生长



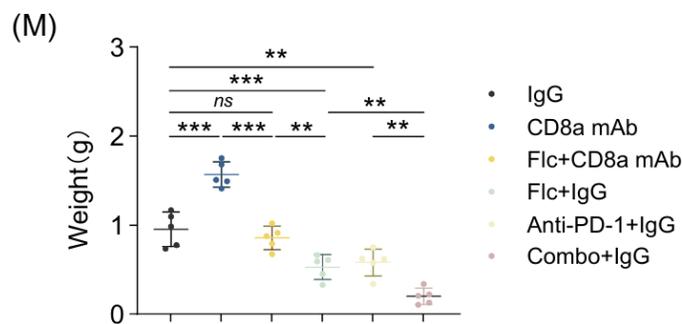
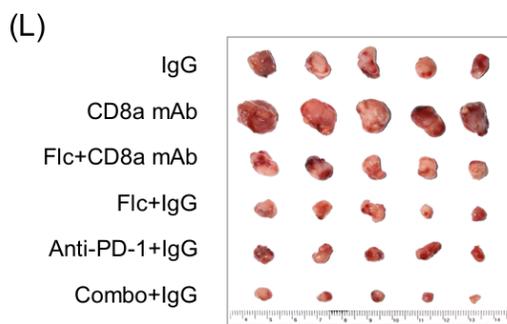
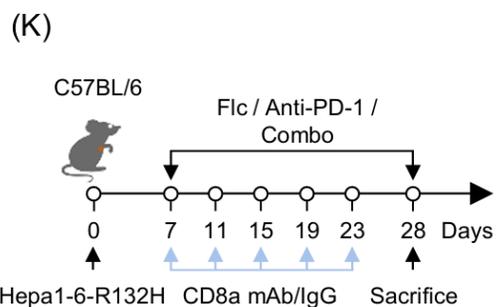
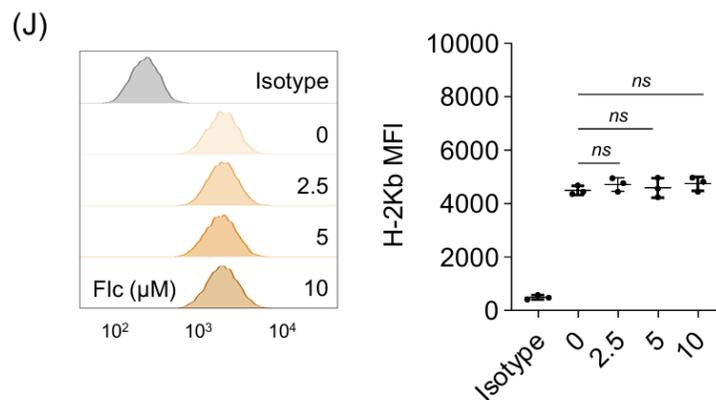
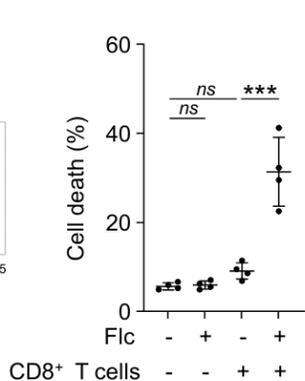
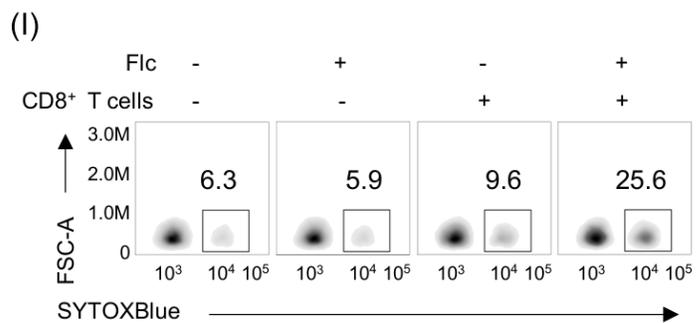
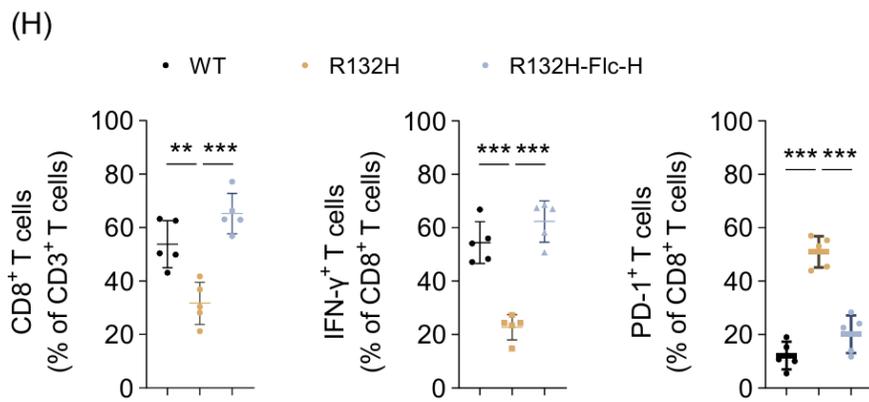
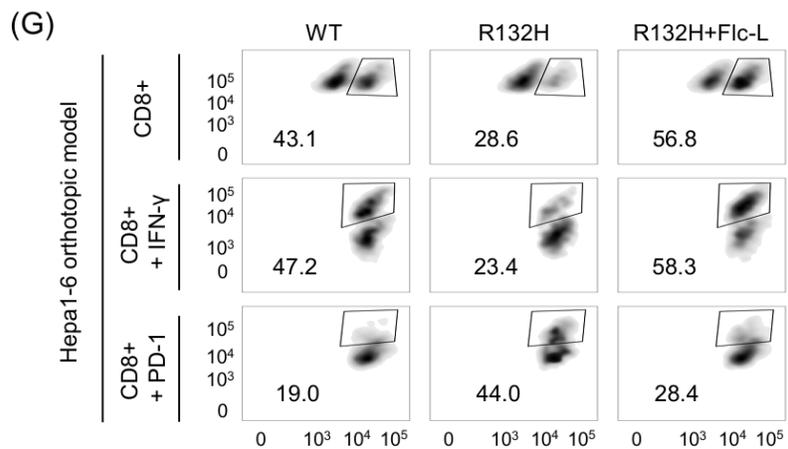
➤ ScRNA-seq表明F1c增加 mIDH1肿瘤中的CD8细胞的肿瘤杀伤作用，减少耗竭 CD8 T细胞比例

➤ F1c增加CD8细胞与肿瘤细胞的相互作用，提升 mIDH1 肿瘤中的抗肿瘤免疫应答

图6. F1c增强mIDH1肝癌中CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫



结果：Flc 通过激活 CD8⁺T 细胞抑制 mIDH1 原位肿瘤的生长



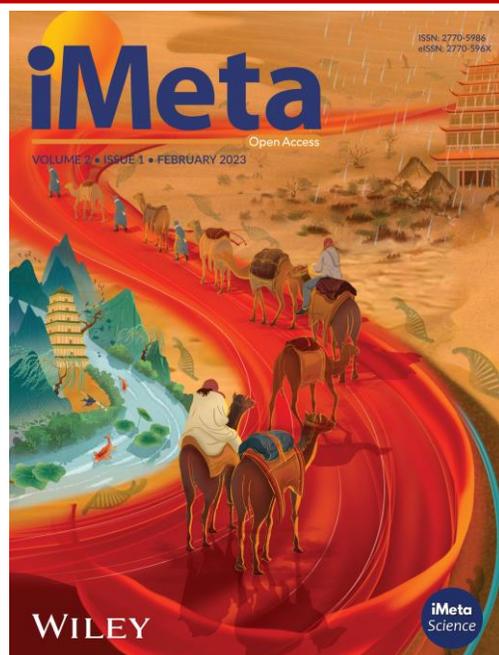
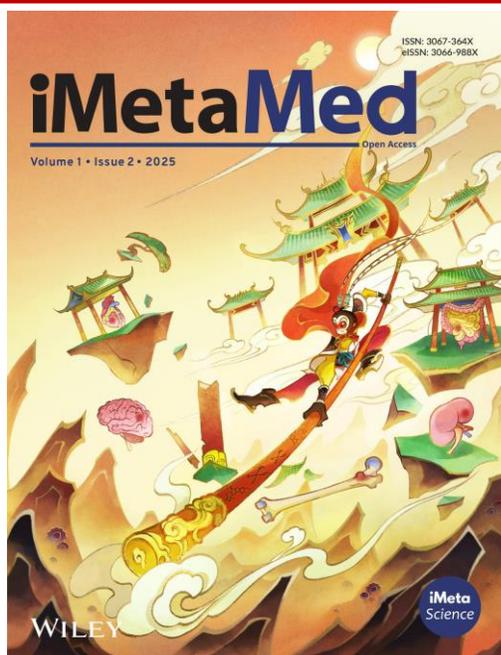
➤ 流式实验验证Flc对mIDH1肿瘤内 CD8⁺ IFN γ ⁺以及CD8⁺ PD1⁺ T细胞的比例的影响

➤ Flc与 PD-1 抗体联合使用可协同抑制肿瘤生长

图6. Flc增强mIDH1肝癌中 CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫

总结

- ❑ 本研究开发了 Ccc-Chip 整合筛选平台，实现复杂天然提取物中共价抑制剂的高效筛选，成功从卡瓦胡椒中鉴定出靶向 mIDH1 的新型共价抑制剂 Flc；
- ❑ Ccc-Chip 平台无需预先修饰配体，兼具高灵敏度与特异性，为天然产物库中难治性靶点共价分子的挖掘提供了方案；
- ❑ Flc 通过与 mIDH1 的 Cys269 共价结合抑制 2-HG 产生，激活 cGAS-STING 通路及 CD8⁺T 细胞免疫，与 PD-1 抗体联合使用可协同抑制肿瘤生长；
- ❑ 该研究不仅验证了 Ccc-Chip 平台的实用价值，还为天然来源共价药物的开发搭建了连接天然产物化学与功能蛋白质组学的技术框架



iMeta(宏)期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。子刊**iMetaOmics** (宏组学)、**iMetaMed** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



[iMeta](#)



更新日期
2025/7/6