·生命科学与新药探索·

蛋白质 *S*-亚硝基化修饰在疾病中的作用机制与调控策略

俞嘉越[1]，周梦泽[1]，吴建兵[2]，方娅霏[1]，胡庆华[3*]，黄张建[2**]

（1. 中国药科大学药学院，江苏 南京 211198；2. 中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室，江苏 南京 210009；3. 中国药科大学生命科学与技术学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 蛋白质 *S*-亚硝基化（*S*-nitrosylation，SNO）修饰是生物体内广泛存在的重要翻译后修饰方式，其过程为一氧化氮基团与蛋白质分子中特定半胱氨酸残基的巯基发生共价结合，形成 *S*-亚硝基衍生物。该修饰通过直接调控蛋白质的空间构象、生物学功能与亚细胞定位，参与多种生理过程的稳态维持与病理状态的发生发展。综述蛋白质 SNO 修饰在各类疾病中的调控作用以及相应的药理干预策略，以期为靶向该修饰过程的创新药物研发提供理论参考与研究思路。

[关键词] *S*-亚硝基化；疾病机制；靶向调控；创新药物

[中图分类号] R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2025）12-1096-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250020

Mechanism and Regulatory Strategies of Protein *S*-Nitrosylation in Diseases

YU Jiayue[1], ZHOU Mengze[1], WU Jianbing[2], FANG Yafei[1], HU Qinghua[3], HUANG Zhangjian[2]

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Protein *S*-nitrosylation, a prevalent and crucial post-translational modification in organisms, involves the covalent attachment of nitric oxide groups to the sulfhydryl groups of specific cysteine residues in proteins, resulting in the formation of *S*-nitroso derivatives. By directly regulating the spatial conformation, biological function and subcellular localization of proteins, this modification is involved in the homeostasis maintenance of various physiological processes and the occurrence and development of pathological states. This article reviews the regulatory role of protein SNO modification in various diseases and the corresponding pharmacological intervention strategies, aiming to provide some theoretical reference and research ideas for the development of innovative drugs targeting this modification process.

[Key words] *S*-nitrosylation; disease mechanism; targeted regulation; innovative drug

一氧化氮（nitric oxide，NO）是一种重要的气体信号分子，在人体内发挥广泛的生理与病理调控功能。生理性 NO 主要由神经型一氧化氮合酶（neuronal nitric oxide synthase，nNOS）、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）和内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）催化 *L*-精氨酸合成，通过激活可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC）/环磷酸鸟苷信号轴，调节血管张力与神经信号传导等关键生理过程[1-2]。然而，NO 自身高反应活性与短半衰期的特性限制了其生物利用度；传统 NO 供体药物（如有机硝酸酯类）虽在心血管疾病治疗中应用广泛，但易引发药物耐受性及脱靶毒性等问题[3-4]，因此开发靶向性更强的 NO 信号调控策略已成为该领域的迫切研究需求。

S-亚硝基化（*S*-nitrosylation，SNO）的发现为拓展 NO 信号转导的调控途径提供了新方向。该修饰通过 NO 与蛋白质半胱氨酸（cysteine，Cys）残基的还原性巯基（—SH）发生可逆共价结合，形成 *S*-亚硝基硫醇，此过程不仅能延长 NO 的体内半衰期，还可独立于 sGC 通路直接调控蛋白质功能[5]。近年研究证实，SNO 的位点选择性修饰受多重机制协同调控：其一，SNO 靶蛋白或特定 Cys 位点与 NO 生成源在亚细胞区域的共定位，是实现精准修饰的空间基础；其二，Cys 残基附近的酸碱基序可通过静电作用增强巯基反应活性，提升修饰效率；其三，疏水环境利于 NO 与 O_2 的积累富集，因此 Cys 位点附近的局部疏水区域能显著促进 SNO 生成[1]。这些调控机制的阐明，为靶向干预蛋白质 SNO 修饰提供了重要理论依据。此外，转亚硝化（transnitrosylation）与去亚硝化（denitrosylation）的动态平衡可进一

接受日期： 2024-03-19

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82373887，No. 82173681，No. 82104004，No. 82273780）

*** 通信作者：** 胡庆华，教授

研究方向： 抗炎免疫药理

E-mail： huqh@cpu.edu.cn

**** 通信作者：** 黄张建，教授

研究方向： 一氧化氮（NO）供体药物研究与开发

E-mail： cpudahuang@163.com

步精细调控体内 SNO 修饰网络，其中硫氧还蛋白（thioredoxin，Trx）和 *S*-亚硝基谷胱甘肽还原酶（*S*-nitrosoglutathione reductase，GSNOR）是介导去亚硝化过程的关键酶类 [6]。

蛋白质 SNO 修饰参与基因转录调控、免疫应答调控、代谢稳态维持等众多生理过程，其修饰异常与神经退行性疾病、心血管疾病及肿瘤等重大疾病的发生发展密切相关 [3,7-8]。随着蛋白质组学技术的不断进步，基于质谱的 SNO 修饰位点精准鉴定技术为解析疾病发生的分子机制提供了全新研究视角 [1]。本文系统综述蛋白质 SNO 修饰在疾病中的病理作用和靶向调控策略，旨在为开发精准干预 SNO 修饰的创新药物提供理论依据与研究方向。

1 蛋白质 SNO 修饰在疾病中的作用

与磷酸化、乙酰化等其他翻译后修饰类似，SNO 通过调控蛋白质构象 [9]、蛋白质-生物大分子相互作用 [10]、蛋白质聚集 [11]、亚细胞定位 [12] 和蛋白质活性 [13] 等多个层面，广泛参与疾病的发生发展进程。大量研究证实，特定蛋白质 Cys 位点的 SNO 修饰水平异常，与神经退行性疾病 [7]、心血管疾病 [3]、肿瘤 [14] 和代谢性疾病 [8] 的病理进程直接相关，提示 SNO 修饰位点可作为疾病治疗的潜在靶点。

1.1 蛋白质 SNO 修饰与神经退行性疾病

神经退行性疾病以大脑功能进行性退化为主要特征，其病理环节涉及中枢神经系统突触损伤和神经元死亡，而这一进程与蛋白质 SNO 修饰异常存在密切关联 [7,15]。已有研究表明，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、帕金森病（Parkinson's disease，PD）等神经退行性疾病患者的脑组织中，蛋白质 SNO 修饰水平显著升高；这种异常修饰通过干扰蛋白质质量控制系统功能、加剧线粒体功能障碍及突触损伤，最终驱动神经元发生进行性死亡 [7]。

在 PD 病理进程中，磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）诱导的假定激酶 1（PTEN induced putative kinase 1，PINK1）的 Cys568 位点发生 SNO 修饰后，其激酶活性被显著抑制，进而阻碍 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬过程，导致多巴胺能神经元发生变性损伤 [16]。同时，在 PD 与肌萎缩侧索硬化症患者的脑内，蛋白质二硫键异构酶（protein disulfide isomerase，PDI）的 SNO 修饰则削弱其分子伴侣功能，促进 α-突触核蛋白的异常聚集及内质网应激反应，加速疾病进展 [17]。

小胶质细胞的异常激活是神经退行性疾病中神经损伤加剧的重要因素 [18]，而 SNO 修饰可通过调控小胶质细胞功能参与这一过程。在 AD 中，补体 3（complement 3，C3）的 Cys720 位点发生 SNO 修饰后，其活性显著增强，进而驱动小胶质细胞对突触的过度修剪，导致突触功能损伤 [15]。在 PD 病理机制中，SNO 修饰可促进小胶质细胞分泌高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box-1，HMGB1），该蛋白通过激活巨噬细胞抗原复合物 1 依赖性炎症反应，加剧小胶质细胞介导的突触丢失 [19]。

此外，SNO 修饰还可通过转亚硝化级联反应破坏神经元可塑性，参与神经退行性疾病的病理调控。例如，TAR DNA 结合蛋白 43（TAR DNA binding protein-43，TDP-43）的 Cys173/175 位点发生 SNO 修饰后，会促进其在胞质内聚集，并抑制环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cAMP response element binding protein，CREB）信号通路，影响神经元功能 [20]。在 AD 中，β- 淀粉样蛋白诱导泛素羧基末端水解酶 L1（ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1，UCHL1）的 Cys152 位点发生 SNO 修饰，该修饰后的 UCHL1 可通过转亚硝化作用调控细胞周期素依赖蛋白激酶 5 与线粒体动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，DRP1），激活的 DRP1 会引发线粒体碎片化，最终导致树突棘丢失及认知功能障碍 [13]。上述研究明确了 SNO 修饰在神经退行性疾病中的多层面调控作用，为疾病的靶向干预提供了重要分子基础（见表 1）。

1.2 蛋白质 SNO 修饰与心血管疾病

蛋白质 SNO 修饰在心血管系统中发挥关键调控作用，广泛参与血管舒张、炎症反应调控、心肌收缩功能维持及血管内皮稳态等病理生理过程，其修饰平衡的打破与心肌缺血、心力衰竭及主动脉疾病等心血管病症的发生发展密切相关 [3]（见表 2）。

研究表明，SNO 修饰可通过靶向 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR）信号通路关键分子，实现对心肌功能的精准调控。在小鼠心肌细胞中，G 蛋白偶联受体激酶 2（G protein-coupled receptor kinase 2，GRK2）的 Cys340 位点发生 SNO 修饰后，其激酶活性被显著抑制，进而减轻 β-肾上腺素受体（β-adrenergic receptor，β-AR）的快速耐受现象 [21]。Hayashi 等 [22] 的研究证实，β-拘留蛋白 2（β-arrestin 2，βArr2）的 SNO 修饰可促进自身二聚化并抑制其膜定位，从而改善心力衰竭状态下 β-AR 的信号传导效率，为 GPCR 的偏向性信号转导机制提供了内源性调控依据。

近期研究揭示，SNO 修饰对钙离子信号通路存

在双重调控效应，这种效应与修饰位点的特异性密切相关。钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II（Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II，CaMKII）在生理状态下处于活性抑制状态，当其调节域内 Cys290 位点发生 SNO 修饰时，会导致激酶自主激活，加剧钙离子渗漏引发的心律失常；而 Cys273 位点的 SNO 修饰则可通过阻止钙离子/钙调蛋白（calmodulin，CaM）结合抑制 CaMKII 活性，保护心肌免受异丙肾上腺素（isoprenaline，ISO）诱导的损伤 [23]，这一发现为心血管疾病的精准干预提供了新方向。

表 1 神经退行性疾病中蛋白质 SNO 修饰的机制总结

Table 1 Protein SNO modification mechanisms in neurodegenerative diseases

样本	SNO 修饰位点	对蛋白质功能的影响	在疾病中的作用	参考文献
人源	UCHL1 Cys152	赋予 UCHL1 转亚硝化酶活性，诱导下游 DRP1 活性上调	诱导神经元线粒体碎裂，树突棘丢失	[13]
人源	C3 Cys720	上调 C3 活性	促进小胶质细胞过度修剪突触	[15]
小鼠源	PINK1 Cys568	抑制 PINK1 活性	抑制线粒体自噬，促进多巴胺能神经元死亡	[16]
人源，大鼠源	PDI	抑制 PDI 活性	加剧蛋白质错误折叠和内质网应激	[17]
小鼠源	HMGB1 Cys106	促进核内 HMGB1 的胞质转位	促进小胶质细胞过度修剪突触	[19]
人源	TDP43 Cys173 和 Cys175	促进核内 TDP43 的胞质转位	抑制 CREB 活性，加重树突损伤	[20]

SNO：*S*-nitrosylation（*S*-亚硝基化）；UCHL1：ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1（泛素羧基末端水解酶 L1）；DRP1：dynamin-related protein 1（线粒体动力相关蛋白 1）；C3：complement 3（补体 3）；PINK1：PTEN induced putative kinase 1（PTEN 诱导的假定激酶 1）；PTEN：phosphatase and tensin homolog（磷酸酶和张力蛋白同源物）；PDI：protein disulfide isomerase（蛋白质二硫键异构酶）；HMGB1：high mobility group box-1（高迁移率族蛋白 B1）；TDP43：TAR DNA binding protein-43（TAR DNA 结合蛋白 43）；CREB：cAMP response element binding protein（环磷酸腺苷反应元件结合蛋白）

表 2 心血管疾病中蛋白质 SNO 修饰的机制总结

Table 2 Protein SNO modification mechanisms in cardiovascular diseases

样本	SNO 修饰位点	对蛋白质功能的影响	在疾病中的作用	参考文献
人源	MLP Cys79	促进 MLP 与 TLR3 结合	加重炎症反应和心肌肥厚	[10]
人源	CTSB Cys319	促进溶酶体中 CTSB 的胞质转位，增加 CTSB 表达	加重血管炎症	[12]
小鼠源	GRK2 Cys340	抑制 GRK2 活性	防止 β-AR 的体内快速耐受	[21]
大鼠源	βArr2 Cys251 和 Cys253	促进 βArr2 二聚化	抑制 β-AR 内化，改善心力衰竭	[22]
小鼠源	CaMKII Cys290	上调 CaMKII 酶活性	加重钙离子渗漏导致的心律失常	[23]
	CaMKII Cys273	抑制 CaMKII 酶活性	保护心肌免受 ISO 诱导的损伤	
人源	ANT1 Cys160	抑制 ANT1 活性	抑制线粒体自噬，促进心肌肥大	[24]
人源	PLS3 Cys566	促进 PLS3/plectin/cofilin 复合物形成	破坏内皮细胞粘附连接	[25]
人源	Septin-2 Cys111	抑制 Septin-2 与 TIAM1 相互作用	加重血管炎症反应和细胞外基质降解	[26]
小鼠源	GCH1 Cys141	抑制 GCH1 活性	促进血管内皮细胞氧化应激	[27]
小鼠源，大鼠源	sGC Cys610	导致 sGC 对 NO 脱敏，获得转亚硝基活性，能将 SNO 转移至 RhoA	抑制 RhoA 活性，舒张血管	[28]
小鼠源	Trx1 Cys73	促进 Trx1 转亚硝化修饰 Atg7 Cys454 位点	在心肌缺血期间促进心肌细胞保护性自噬	[29]

SNO：*S*-nitrosylation（*S*-亚硝基化）；MLP：muscle LIM protein（肌 LIM 蛋白）；TLR3：Toll-like receptor 3（Toll 样受体 3）；CSTB：cathepsin B（组织蛋白酶 B）；GRK2：G protein-coupled receptor kinase 2（G 蛋白偶联受体激酶 2）；βArr2：β-arrestin 2（β-拘留蛋白 2）；β-AR：β-adrenergic receptor（β-肾上腺素受体）；CaMKII：Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II（钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II）；ISO：isoprenaline（异丙肾上腺素）；ANT1：adenine nucleotide translocator 1（腺嘌呤核苷酸转运蛋白 1）；PLS3：plastin3（丝束蛋白 3）；TIAM1：T lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1（T 淋巴瘤侵袭和转移诱导蛋白 1）；GCH1：GTP cyclohydrolase 1（GTP 环化水解酶 1）；sGC：soluble guanylate cyclase（可溶性鸟苷酸环化酶）；NO：nitric oxide（一氧化氮）；RhoA：transforming protein RhoA [转化蛋白 RhoA，鼠源 *Rhoa*（ras homolog family member A，ras 同系物家族成员 A）编码蛋白]；Trx1：thioredoxin 1（硫氧还蛋白 1）；Atg7：autophagy related protein 7（自噬相关蛋白 7）

线粒体功能异常是心脏重塑的重要病理环节，SNO 修饰通过调控线粒体相关蛋白功能参与该过程。Tang 等 [24] 的研究表明，心力衰竭患者心肌细胞线粒体中 GSNOR 表达下调，导致线粒体膜上的腺嘌呤核苷酸转运蛋白 1（adenine nucleotide translocator 1，ANT1）发生异常 SNO 修饰，该修饰不仅损害线粒体呼吸链功能，还会抑制线粒体自噬过程，最终促进心脏重塑并加重心肌肥大程度。

除心肌组织外，SNO 修饰还通过影响血管内皮细胞稳态加剧血管病变。在血管紧张素 II（angiotensin II，Ang II）刺激条件下，组织蛋白酶 B（cathepsin B，CTSB）的 Cys319 位点发生 SNO 修饰，该修饰触发 CTSB 从溶酶体逃逸，通过激活内收蛋白 1/人抗原 R 信号轴增强自身 mRNA 稳定性，进而驱动血管炎症反应 [12]。

此外，病理性蛋白质 SNO 修饰还可能破坏内皮细胞间的粘附连接结构，导致内皮屏障功能受损。有研究指出，Ang II 刺激可诱导内皮细胞中丝束蛋白 3（plastin-3，PLS3）的 Cys566 位点发生 SNO 修饰，该修饰促进 PLS3 与 plectin、cofilin 形成复合物，在加速内皮细胞迁移和血管形成的同时，破坏内皮细胞间的粘附连接，最终加重胸主动脉夹层的进展 [25]。另有研究显示，主动脉夹层患者动脉组织的巨噬细胞中，Septin-2 的 SNO 修饰水平显著升高，这种修饰会削弱其与 T 淋巴瘤侵袭和转移诱导蛋白 1（T lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1，TIAM1）的相互作用，激活 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 依赖性炎症反应及细胞外基质降解过程，进一步放大血管损伤效应 [26]。

1.3 蛋白质 SNO 修饰与肿瘤

蛋白质 SNO 修饰通过调控血管生成、代谢重编程及免疫逃逸等机制，深度参与肿瘤的恶性进展过程。研究表明，肿瘤细胞中 SNO 修饰水平异常，可诱导基因组不稳定性、细胞增殖失控及凋亡抵抗等恶性表型的形成（见表 3）[14]。

表 3 肿瘤中蛋白质 SNO 修饰的机制总结

Table 3 Protein SNO modification mechanisms in tumors

样本	SNO 修饰位点	对蛋白质功能的影响	在疾病中的作用	参考文献
小鼠源	VEGFD Cys277	降低 VEGFD 水平	促进肿瘤血管生成	[30]
人源	PCK2 和 PC	上调 PCK2 和 PC 活性	促进癌细胞的糖异生代谢调节	[31]
人源	HDAC2 Cys262 和 Cys274	抑制 HDAC2 与 STAT1 结合	阻碍 IFN-α 的肿瘤抑制作用	[32]
人源	Prdx2 Cys51 和 Cys172	抑制 Prdx2 活性	诱导肿瘤细胞凋亡	[33]
人源	cIAP Cys571 和 Cys574	抑制 cIAP 活性	诱导肿瘤细胞凋亡	[34]
人源	VCAM-1	增加 VCAM-1 表达	促进肿瘤侵袭和转移	[35]

SNO：*S*-nitrosylation（*S*-亚硝基化）；VEGFD：vascular endothelial growth factor D（血管内皮生长因子 D）；PCK2：phosphoenolpyruvate carboxykinase 2（磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 2）；PC：pyruvate carboxylase（丙酮酸羧化酶）；HDAC2：histone deacetylase 2（组蛋白脱乙酰酶 2）；STAT1：signal transducer and activator of transcription 1（信号转导及转录激活蛋白 1）；IFN-α：interferon-α（干扰素 α）；Prdx2：peroxiredoxin 2（过氧化物氧还蛋白 2）；cIAP：cellular inhibitor of apoptosis protein（细胞凋亡抑制蛋白）；VCAM-1：vascular cell adhesion molecule-1（血管细胞黏附分子-1）

在肿瘤微环境的调控过程中，血管内皮生长因子 D（vascular endothelial growth factor D，VEGFD）的 Cys277 位点 SNO 修饰水平在肺腺癌组织中显著上调。该修饰通过抑制 VEGFD 自身表达，解除其对血管内皮生长因子受体 2 的竞争性抑制作用，最终促进肿瘤组织中病理性血管生成，为肿瘤生长提供营养支持 [30]。

代谢适应性是肿瘤细胞得以持续增殖的重要特征，SNO 修饰通过调控代谢关键酶功能参与肿瘤代谢重编程。原癌基因 *c-MYC* 可通过上调尿素循环关键酶精氨酸琥珀酸合成酶 1 与精氨酸琥珀酸裂解酶的表达，促进细胞内 NO 生成；增多的 NO 进一步通过 SNO 修饰作用于糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 2（phosphoenolpyruvate carboxykinase 2，PCK2）与丙酮酸羧化酶（pyruvate carboxylase，PC），重塑癌细胞的代谢流向，使其能够适应肿瘤微环境中的营养胁迫状态 [31]。

SNO 还可通过表观遗传调控途径介导肿瘤免疫逃逸。Xu 等 [32] 的研究发现，黑色素瘤细胞中存在 nNOS 依赖性的组蛋白脱乙酰酶 2（histone deacetylase 2，HDAC2）SNO 修饰，该修饰发生于 HDAC2 的 Cys262/274 位点，会削弱其与信号转导及转录激活蛋白 1（signal transducer and activator of transcription 1，STAT1）的结合能力；进而减少干扰素刺激基因启动子区 HDAC2 的募集，最终抑制 I 型干扰素的抗肿瘤效应，帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。

另一方面，SNO 修饰也可通过激活促凋亡途径发挥抑癌作用。据报道，*S*-亚硝基谷胱甘肽（*S*-nitrosoglutathione，GSNO）可通过 SNO 修饰作用于抗氧化酶过氧化物氧还蛋白 2（peroxiredoxin 2，Prdx2）的 Cys51/172 位点，抑制其催化活性，导致细胞内 H_2O_2 积累，进而激活 AMP 活化的蛋白质激酶/沉默信息调节因子 1 信号轴，该信号轴通过调控肿瘤蛋白 p53 或叉头盒转录因子 1 的脱乙酰酶活性，最终促进肺癌细胞凋亡 [33]。此外，在肿瘤坏死因子 α 刺激条件下，细胞凋亡抑制蛋白（cellular inhibitor of apoptosis protein，cIAP）的 SNO 修饰会损害其 E3 泛素连接酶功能，诱导非泛素化的受体相互作用蛋白 1 激活半胱天冬酶 8（Caspase-8）依赖性凋亡通路，抑制肿瘤进展 [34]。

1.4 蛋白质 SNO 修饰与代谢性疾病

蛋白质 SNO 修饰通过动态调控糖脂代谢关键酶活性，参与细胞代谢网络的精准调控，在维护机体代谢稳态中发挥重要作用。SNO 异常修饰与胰岛素抵抗、高胆固醇血症等代谢性疾病的病理进程密切相关 [36–38]（见表 4）。

Zhou 等 [36] 的研究发现，胆绿素还原酶 B（bili-

verdin reductase B，BLVRB）可作为 *S*-亚硝基-辅酶 A（*S*-nitroso-Coenzyme A，SNO-CoA）辅助亚硝基化酶（SNO-CoA-assisted nitrosylase，SCAN），该酶以 SNO-CoA 为辅因子，通过介导 SNO-CoA 与底物的特异性结合，特异性催化胰岛素受体（insulin receptor，INSR）和胰岛素受体底物 1（insulin receptor substrate 1，IRS1）的 SNO 修饰。在生理状态下，SCAN 介导的 INSR/IRS1 SNO 修饰可负向调控胰岛素信号传导，维持信号通路稳态；而在肥胖病理状态下，SCAN 活性异常升高导致 INSR/IRS1 发生过度 SNO 修饰，进而诱导胰岛素抵抗的发生。该发现揭示了 SNO 修饰调控受体酪氨酸激酶信号的新型分子机制，为糖尿病和胰岛素抵抗相关疾病的治疗提供了潜在靶点。

表 4 代谢性疾病中蛋白质 SNO 修饰的机制总结

Table 4 Protein SNO modification mechanisms in metabolic diseases

样本	SNO 修饰位点	对蛋白质功能的影响	在疾病中的作用	参考文献
牛源	BLVRB（SCAN）Cys109 和 Cys188	促进 SCAN 对下游靶蛋白 INSR 和 IRS1 的 SNO 修饰	抑制胰岛素信号传导，诱导胰岛素抵抗	[36]
小鼠源	SAR1 Cys102 和 Cys178	促进 SAR1 转亚硝化修饰 SURF4 和 PCSK9	降低血清胆固醇水平	[37]
小鼠源	GAPDH Cys247	抑制 GAPDH 糖酵解活性	促进糖酵解向磷酸戊糖途径的转化，促进炎症因子分泌	[38]

SNO：*S*-nitrosylation（*S*-亚硝基化）；BLVRB：biliverdin reductase B（胆绿素还原酶 B）；SCAN：SNO-CoA-assisted nitrosylase（SNO-CoA 辅助亚硝基化酶）；SNO-CoA：*S*-nitroso-Coenzyme A（*S*-亚硝基-辅酶 A）；INSR：insulin receptor（胰岛素受体）；IRS1：insulin receptor substrate 1（胰岛素受体底物 1）；SAR1：secretion associated Ras related GTPase 1（分泌相关 Ras 相关 GTP 酶 1）；SURF4：surfeit locus protein 4（surfeit 基因座蛋白 4）；PCSK9：proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（前蛋白转化酶枯草溶菌素 9）；GAPDH：glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase（甘油醛-3-磷酸脱氢酶）

此外，SNO 修饰还通过调控胆固醇代谢关键蛋白功能参与代谢稳态维持。Stomberski 等 [37] 的研究证实，内质网内 SNO 修饰级联反应在胆固醇代谢调控中发挥关键作用。在去亚硝基酶 SNO-CoA 还原酶 2 缺陷的小鼠模型中，分泌相关 Ras 相关 GTP 酶 1（secretion associated Ras related GTPase 1，SAR1）及其他内质网货物蛋白发生异常 SNO 级联修饰；这些修饰后的蛋白通过转亚硝化作用调控胆固醇调节蛋白——前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9），抑制其分泌过程，最终导致血清胆固醇水平降低。上述研究表明，靶向调控 SNO 修饰动态平衡，可能成为代谢性疾病干预的全新策略。

2 蛋白质 SNO 修饰的药理调控方式

经典的 SNO 修饰调控策略主要通过 NO 供体药物或调控 NOS 活性影响全局 SNO 水平，但这类策略缺乏位点特异性，易导致脱靶效应 [39]。随着疾病相关 SNO 修饰位点的不断发现及对 SNO 体内调控机制研究的逐步深入，靶向特定蛋白质的 SNO 修饰已成为药物研发的新方向。基于 SNO 修饰位点选择性的分子特征，可通过序列基序识别、酶-底物空间共定位及转亚硝化网络等途径，实现对 SNO 生成或降解的选择性调控 [1]。

2.1 NOS-蛋白质相互作用调控策略

NOS 家族包括 nNOS、iNOS 和 eNOS，这类酶可与多种蛋白质直接发生相互作用，并通过邻近效应使互作蛋白质发生 SNO 修饰 [40]。利用这一特征，可在一定程度上实现对 SNO 修饰的精准调节。

2.1.1 通过阻断 NOS-蛋白质相互作用抑制 SNO 修饰 抑制 NOS 与靶蛋白的相互作用，可直接阻断病理性 SNO 修饰的发生。以 nNOS 与 nNOS 羧基端 PDZ 结构域结合配体（carboxy-terminal PDZ ligand of nNOS，CAPON）形成的复合物为例：*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体激活后，CAPON 作为衔接蛋白介导 nNOS 与 Ras 相关地塞米松诱导蛋白 1（dexamethasone-induced Ras protein 1，Dexras1）形成复合物，进而触发 Dexras1 发生 nNOS 依赖性 SNO 修饰；激活后的 Dexras1 通过抑制细胞外调节蛋白激酶的磷酸化通路，最终诱导焦虑样行为 [40]。基于上述机制设计的小分子抑制剂 ZLc-002，可特异性阻断 nNOS 与 CAPON 的相互作用，不仅在实验中展现出显著的抗焦虑疗效，还能促进卒中模型动物的树突重塑及突触功能恢复 [41-42]。这些研究结果共同证实，nNOS-CAPON 互作界面可作为神经精神疾病干预的潜在靶点。

2.1.2 通过促进 NOS-蛋白质相互作用增强 SNO 修饰 近期有研究团队提出一种类似靶向蛋白降解嵌合体作用模式的“胶水”策略，即通过小分子化合物将靶蛋白与 NOS 拉近，使 NOS 产生的 NO 选择性作用于靶蛋白，从而实现精准的 SNO 修饰 [43]。利用该策略，研究者设计合成了亚硝基化靶向嵌合体，其可将 CaMKIIα 与 nNOS 特异性拉近，使 CaMKIIα 发生精准的 SNO 修饰。这种修饰可抑制突触前神经囊泡的过度释放，最终有效改善因大脑特异性 GSNOR 过表达导致学习记忆缺陷的小鼠模型的认

知功能。

2.2 GSNOR 抑制剂

GSNOR 作为调控细胞内 GSNO 稳态的关键酶，可通过降解 GSNO 间接限制蛋白质 SNO 修饰 [44]。临床前研究表明，*Adh5* 基因（编码 GSNOR 蛋白）敲除小鼠肺部的蛋白 SNO 水平恢复，显著缓解哮喘模型的气道高反应性 [45]。

Alpine Immune Sciences 公司研发的 GSNOR 小分子抑制剂 N6022 作为首创新药，可改善轻度哮喘及囊性纤维化患者的临床症状，但因其口服生物利用度不足及与细胞色素 P450 酶系存在相互作用等问题，其 II 期临床试验已终止 [46]。另一种口服 GSNOR 抑制剂 N91115，可通过抑制 GSNOR 活性增强囊性纤维化跨膜传导调节因子的分子伴侣介导成熟过程及膜定位效率 [46]。尽管 N91115 用于治疗囊性纤维化的 II 期临床试验未达到主要终点，但目前针对慢性阻塞性肺病和重度哮喘的 II 期临床试验仍在进行中 [47]。上述研究为靶向 GSNOR/SNO 信号轴治疗呼吸系统疾病提供了重要的转化医学依据。

2.3 靶向特定蛋白 SNO 修饰的小分子化合物

目前，直接靶向特定蛋白质 SNO 修饰的小分子化合物依然较少，但近期研究提出了一种创新性的共价弹头策略。该策略以 α-（偶氮二醇烯盐-O^2-基）甲基丙烯酰胺类化合物作为活性弹头，将其与布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）特异性配体（伊布替尼类似物）连接，得到 BTK 靶向 SNO 分子 TSNO1-6。其中 TSNO1 与 BTK 活性口袋精准结合后，可与 BTK 的 Cys481 位点形成共价键，触发弹头结构分解并在原位局部释放高浓度 NO，进而诱导 BTK 的 Cys527 位点发生 SNO 修饰；该修饰通过变构效应抑制 BTK 的 Tyr551 位点磷酸化，从而强化对 BTK 活性的抑制作用 [48]。细胞及动物实验证实，TSNO1 的抗增殖效果优于伊布替尼，且对 BTK 具有高选择性，未引发广泛的蛋白质非特异性 SNO 修饰。研究者进一步将该策略拓展至成纤维细胞生长因子受体 4 和人表皮生长因子受体 2 等其他激酶靶点，合成的 TSNO7 和 TSNO8 均能有效诱导对应靶点的 SNO 修饰，证实了该策略的广泛适用性。

此外，针对新型冠状病毒感染的治疗需求，有研究团队设计了双功能分子 NMT5。该分子以氨基金刚烷基团作为“导航头”，可特异性结合病毒表面 E 蛋白通道；同时搭载能释放 NO 的硝酸基团作为“活性弹头”，可选择性诱导 E 蛋白通道附近的血管紧张素转化酶 2（angiotensin-converting enzyme 2，ACE2）发生 SNO 修饰。ACE2 的构象因此改变，导致病毒刺突蛋白无法与之结合，最终阻断病毒进入宿主细胞 [49]。

3 总结与展望

蛋白质翻译后修饰通过动态调控分子功能参与疾病发生发展进程，其中 SNO 作为氧化还原依赖的修饰方式，可通过精确调控靶蛋白构象、相互作用及亚细胞定位，在神经退行性疾病、心血管疾病及肿瘤等重大疾病中发挥双重调控作用。近年研究证实，SNO 修饰位点的异常改变与疾病表型直接关联，这些发现为开发基于 SNO 的精准治疗策略提供了分子基础。

尽管靶向蛋白质翻译后修饰的药物（如激酶抑制剂、表观遗传调控剂）已逐步进入临床转化阶段 [50]，但 SNO 的药理调控仍面临显著挑战。传统 NO 供体及 GSNOR 抑制剂虽能实现对 SNO 水平的全局调节，但其固有的脱靶效应与组织选择性不足等问题，严重制约了其向临床转化的进程。突破这一瓶颈需多方向技术创新，例如进一步解析 SNO 位点选择性的动态调控网络、开发 SNO 修饰的实时成像与检测技术，以及兼具高特异性与高活性的位点选择性调控工具。

未来研究应注重整合多组学技术与人工智能预测模型，系统绘制疾病特异性 SNO 修饰图谱，并深入探索 SNO 与磷酸化、泛素化等其他翻译后修饰之间的交叉调控机制。此外，针对 SNO 动态平衡的精准干预策略，可能为复杂疾病治疗开辟新的研究路径。通过跨学科协作与技术方法创新，靶向 SNO 修饰的药物研发有望实现从“广谱调控”向“精准干预”的转变，为相关疾病的治疗提供新的有效手段。

[参考文献]

[1] Ye H, Wu J, Liang Z, *et al*. Protein *S*-nitrosation: biochemistry, identification, molecular mechanisms, and therapeutic applications[J]. *J Med Chem*, 2022,65(8): 5902-5925.

[2] Andrabi S M, Sharma N S, Karan A, *et al*. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30): e2303259.

[3] Shi X, Qiu H. Post-translational S-nitrosylation of proteins in regulating cardiac oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1051.

[4] Wang Z, Jin A, Yang Z, *et al*. Advanced nitric oxide generating nanomedicine for therapeutic applications[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(10): 8935-8965.

[5] Hess D T, Matsumoto A, Kim S O, *et al*. Protein *S*-nitrosylation: purview and parameters[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(2): 150–166.
[6] Benhar M, Forrester M T, Stamler J S. Protein denitrosylation: enzymatic mechanisms and cellular functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(10): 721–732.
[7] Oh C K, Nakamura T, Zhang X, *et al*. Redox regulation, protein S-nitrosylation, and synapse loss in Alzheimer's and related dementias[J]. *Neuron*, 2024, 112(23): 3823–3850.
[8] Zhou H L, Premont R T, Stamler J S. The manifold roles of protein S-nitrosylation in the life of insulin[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(2): 111–128.
[9] Eichmann C, Tzitzilonis C, Nakamura T, *et al*. S-nitrosylation induces structural and dynamical changes in a rhodanese family protein[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(19): 3737–3751.
[10] Tang X, Pan L, Zhao S, *et al*. SNO-MLP (S-nitrosylation of muscle LIM protein) facilitates myocardial hypertrophy through TLR3 (Toll-like receptor 3)-mediated RIP3 (receptor-interacting protein kinase 3) and NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3) inflammasome activation[J]. *Circulation*, 2020, 141(12): 984–1000.
[11] Zhou H L, Zhang R, Anand P, *et al*. Metabolic reprogramming by the *S*-nitroso-CoA reductase system protects against kidney injury[J]. *Nature*, 2019, 565(7737): 96–100.
[12] Lin Z, Zhao S, Li X, *et al*. Cathepsin B S-nitrosylation promotes ADAR1-mediated editing of its own mRNA transcript via an ADD1/MATR3 regulatory axis[J]. *Cell Res*, 2023, 33(7): 546–561.
[13] Nakamura T, Oh C K, Liao L, *et al*. Noncanonical transnitrosylation network contributes to synapse loss in Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2021, 371(6526): eaaw0843.
[14] Sharma V, Fernando V, Letson J, *et al*. S-nitrosylation in tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4600.
[15] Yang H, Oh C K, Amal H, *et al*. Mechanistic insight into female predominance in Alzheimer's disease based on aberrant protein S-nitrosylation of C3[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(50): eade0764.
[16] Oh C K, Sultan A, Platzer J, *et al*. S-nitrosylation of PINK1 attenuates PINK1/parkin-dependent mitophagy in hiPSC-based Parkinson's disease models[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(8): 2171–2182.
[17] Ogura J, Ruddock L W, Mano N. Cysteine 343 in the substrate binding domain is the primary *S*-Nitrosylated site in protein disulfide isomerase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 103–110.
[18] Borst K, Dumas A A, Prinz M. Microglia: immune and non-immune functions[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2194–2208.
[19] Yang R, Gao Y, Li H, *et al*. Posttranslational S-nitrosylation modification regulates HMGB1 secretion and promotes its proinflammatory and neurodegenerative effects[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(11): 111330.
[20] Pirie E, Oh C K, Zhang X, *et al*. S-nitrosylated TDP-43 triggers aggregation, cell-to-cell spread, and neurotoxicity in hiPSCs and *in vivo* models of ALS/FTD[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(11): e2021368118.
[21] Kayki-Mutlu G, Koch W J. Nitric oxide and *S*-nitrosylation in cardiac regulation: G protein-coupled receptor kinase-2 and β-arrestins as targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 521.
[22] Hayashi H, Hess D T, Zhang R, *et al*. S-nitrosylation of β-arrestins biases receptor signaling and confers ligand independence[J]. *Mol Cell*, 2018, 70(3): 473–487.e6.
[23] Power A S, Asamudo E U, Worthington L P I, *et al*. Nitric oxide modulates Ca^{2+} leak and arrhythmias via S-nitrosylation of CaMKII[J]. *Circ Res*, 2023, 133(12): 1040–1055.
[24] Tang X, Zhao S, Liu J, *et al*. Mitochondrial GSNOR alleviates cardiac dysfunction via ANT1 denitrosylation[J]. *Circ Res*, 2023, 133(3): 220–236.
[25] Pan L, Lin Z, Tang X, *et al*. S-nitrosylation of plastin-3 exacerbates thoracic aortic dissection formation via endothelial barrier dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 175–188.
[26] Zhang Y, Zhang H, Zhao S, *et al*. S-nitrosylation of Septin2 exacerbates aortic aneurysm and dissection by coupling the TIAM1-RAC1 axis in macrophages[J]. *Circulation*, 2024, 149(24): 1903–1920.
[27] Yin Y L, Chen Y, Ren F, *et al*. Nitrosative stress induced by homocysteine thiolactone drives vascular cognitive impairments via GTP cyclohydrolase 1 S-nitrosylation *in vivo*[J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102540.
[28] Cui C, Wu C, Shu P, *et al*. Soluble guanylyl cyclase mediates noncanonical nitric oxide signaling by nitrosothiol transfer under oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2022, 55: 102425.
[29] Nagarajan N, Oka S I, Nah J, *et al*. Thioredoxin 1 promotes autophagy through transnitrosylation of Atg7 during myocardial ischemia[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(3): e162326.
[30] He Q, Qu M, Shen T, *et al*. Suppression of VEGFD expression by S-nitrosylation promotes the development of lung adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 239.
[31] Keshet R, Lee J S, Adler L, *et al*. Targeting purine synthesis in ASS1-expressing tumors enhances the response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(9): 894–908.
[32] Xu P, Ye S, Li K, *et al*. NOS1 inhibits the interferon response of cancer cells by S-nitrosylation of HDAC2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 483.
[33] Zhang Y, Sun C, Xiao G, *et al*. *S*-nitrosylation of the Peroxiredoxin-2 promotes *S*-nitrosoglutathione-mediated lung cancer cells apoptosis via AMPK-SIRT1 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 329.
[34] Romagny S, Bouaouiche S, Lucchi G, *et al*. S-nitrosylation of cIAP1 switches cancer cell fate from TNFα/TNFR1-mediated cell survival to cell death[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(8): 1948–1957.
[35] Koning T, Cordova F, Aguilar G, *et al*. *S*-Nitrosylation in endothelial cells contributes to tumor cell adhesion and extravasation during breast cancer metastasis[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1): 51.
[36] Zhou H L, Grimmett Z W, Venetos N M, *et al*. An enzyme that

selectively S-nitrosylates proteins to regulate insulin signaling[J]. *Cell*, 2023, 186(26): 5812–5825.e21.

[37] Stomberski C T, Venetos N M, Zhou H L, *et al*. A multienzyme S-nitrosylation cascade regulates cholesterol homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(4): 111538.

[38] De Jesus A, Keyhani-Nejad F, Pusec C M, *et al*. Hexokinase 1 cellular localization regulates the metabolic fate of glucose[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(7): 1261–1277.e9.

[39] Gao D, Asghar S, Hu R, *et al*. Recent advances in diverse nano-systems for nitric oxide delivery in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1498–1521.

[40] Carlström M, Weitzberg E, Lundberg J O. Nitric oxide signaling and regulation in the cardiovascular system: recent advances[J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76(6): 1038–1062.

[41] Zhu L J, Li T Y, Luo C X, *et al*. CAPON-nNOS coupling can serve as a target for developing new anxiolytics[J]. *Nat Med*, 2014, 20(9): 1050–1054.

[42] Ni H Y, Song Y X, Lin Y H, *et al*. Dissociating nNOS (neuronal NO synthase)-CAPON (carboxy-terminal postsynaptic density-95/discs large/zona occludens-1 ligand of nNOS) interaction promotes functional recovery after stroke via enhanced structural neuroplasticity[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 728–737.

[43] Chu B, Qiao X, Ye H, *et al*. S-nitros(yl)ation of CaMKIIα and its precision redox regulation by SNOTAC plays a critical role in learning and memory[J]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103784.

[44] Li B, Sun C, Lin X, *et al*. The emerging role of GSNOR in oxidative stress regulation[J]. *Trends Plant Sci*, 2021, 26(2): 156–168.

[45] Barnett S D, Buxton I L O. The role of S-nitrosoglutathione reductase (GSNOR) in human disease and therapy[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2017, 52(3): 340–354.

[46] Sun X, Wasley J W F, Qiu J, *et al*. Discovery of *S*-nitrosoglutathione reductase inhibitors: potential agents for the treatment of asthma and other inflammatory diseases[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(5): 402–406.

[47] Donaldson S H, Solomon G M, Zeitlin P L, *et al*. Pharmacokinetics and safety of cavosonstat (N91115) in healthy and cystic fibrosis adults homozygous for F508DEL-CFTR[J]. *J Cyst Fibros*, 2017, 16(3): 371–379.

[48] Zhang C, Ye H, Ji D, *et al*. Warhead strategy for targeted protein S-nitrosation[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(30): 26726–26738.

[49] Oh C K, Nakamura T, Beutler N, *et al*. Targeted protein S-nitrosylation of ACE2 inhibits SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(3): 275–283.

[50] Wu X, Xu M, Geng M, *et al*. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 220.



[专家介绍] 胡庆华：中国药科大学教授、博士生导师，生命科学与技术学院院长。国家级高层次青年人才计划入选者，国家重点研发计划首席青年科学家，江苏省“青蓝工程”中青年学术带头人；兼任中国药理学会心血管药理专业委员会青委会副主任委员，中国药理学会抗炎免疫专业委员会委员，中国生物物理学会代谢生物学分会青年理事。主要研究领域为疾病治疗原创靶标发现和新药研发，先后主持国家重点研发计划、国家自然科学基金、江苏省自然科学基金等纵向课题 7 项和企事业单位横向合作课题多项。近年来以通信作者在 *Eur Heart J*、*Nat Commun*、*J Adv Res*、*J Med Chem* 等国际权威期刊发表科研论文 60 余篇；申请发明专利 17 项，获授权 15 项，其中 1 项抗痛风新药专利以 2 000 万金额完成转化。获高等教育（研究生）国家级教学成果奖二等奖 1 项、江苏省教学成果奖二等奖 1 项；获第十三届全国大学生创新创业年会优秀指导教师；全国药学专业学位研究生核心教材《医药知识产权》副主编，全国高等医药院校药学类专业第五轮规划教材《药物毒理学》主编、《药理学》编委。



[专家介绍] 黄张建：二级教授，博士生导师，新疆医科大学药学院院长，中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室 PI。教育部重大人才工程特聘教授（2023），国家自然科学基金青年科学基金项目（B 类）获得者（2018），江苏省高层次人才（2016），教育部新世纪优秀人才（2013）。担任中国药学会药物化学专委会委员，中国药学会智能药物专委会委员，中国生物物理学会自由基生物学与自由基医学分会理事，江苏省药学会药物化学专业委员会委员。主要研究方向为药物化学，关注气体信使分子一氧化氮相关药物以及心脑血管创新药物研究。近年在 *J Med Chem*, *JACS*, *APSB*, *Chem Sci* 等药物化学、化学及相关领域 SCI 期刊发表论文 100 余篇。主持国家自然科学基金 7 项，主持科技部重大新药创制科技重大专项课题、新疆自治区重点研发、自治区自然基金重点项目等。在创新药物研究方面，申请中国发明专利 49 项，已获授权 27 项，申请 PCT 专利 11 项，获美国、欧洲 8 国、日本、加拿大和印度授权专利各 1 项。实现新药成果转化 2 项，其中 AAPB 项目已入 II 期临床研究。

（责任编辑：邢爱敏）