

抗艾滋病药物的进展与展望

阮孟泽

苏州大学 药学院

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8502

[摘要] 目的: HIV是一种T4淋巴细胞和亲神经病毒,它攻击和破坏T4淋巴细胞(T淋巴细胞在细胞免疫系统中起核心作用,促进B细胞产生抗体),导致T4细胞失去正常的免疫功能。然而,目前还没有针对HIV病毒的药物或疫苗,所以可以肯定地说,在21世纪,人类要征服HIV病毒还有很长的路要走。为了让更多的人了解HIV并引起更广泛的关注。方法: 查找文献总结并创新。结果: (1)介绍HIV和AIDS流行现状;(2)HIV的复制过程及其目前抗艾滋病毒药物的使用;(3)HIV-1耐药病毒抗病毒药物策略设计;(4)提出抗病毒干预的新靶点和新策略。结论: 加强HIV耐药性监测,为有针对性的耐药预防战略提供科学数据,确保抗逆转录病毒治疗的有效性,并减少HIV传播以及发病率和死亡率。

[关键词] HIV; 抗病毒治疗; 抗病毒药物设计; 药物设计目标

中图分类号: R978.7 **文献标识码:** A

Progress and prospects of anti-AIDS drugs

Mengze Ruan

School of Pharmacy, Soochow University

[Abstract] Objective:HIV is a T4 lymphocyte and neurophilic virus that attacks and destroys T4 lymphocytes (which play a central role in the cellular immune system and promote the production of antibodies by B cells), causing T4 cells to lose their normal immune function. However, there is no specific medicine or vaccination for HIV, so it is safe to say that in the 21st century, mankind has a long way to go to conquer HIV. In order to make more people understand HIV and to draw wider attention to it.Methods:Read research,summarize and innovate. Results: 1. the introduction of HIV and the current situation of AIDS prevalence; 2. the replication process of HIV and its current use of anti-HIV drugs; 3. the design of antiviral drug strategies for HIV-1 resistant virus; 4. new targets and strategies regarding antiviral interventions are proposed.

[Key words] HIV; antiviral therapy; antiviral drug design; targets of drug design

人类免疫缺陷病毒(HIV),也称为AIDS病毒,是一种可引起人体免疫系统缺陷的逆转录病毒。HIV在体外不能存活,不能承受高温,抵抗力也很低,只有通过直接接触HIV感染者的一些体液,如血液、精液和母乳等,才有可能传播。感染后,这种病毒攻击并逐渐破坏人体的免疫系统,使宿主在被感染时失去保护,使机体一旦被感染就没有足够的免疫能力来抵抗另一种病毒感染HIV的人往往死于继发感染或癌症。根据世界卫生组织(WHO) 2022年的一份报告,约有7930万人患有AIDS。自20世纪80年代AIDS开始流行以来,全世界估计有7570万人感染了这种疾病。其中,3270万人(43%)已经死亡。2019年,联合国艾滋病规划署报告称,全球约有69万人死于HIV。自2004年以来,死亡人数急剧下降,当时报告的死亡人数约为200万人,但HIV仍然影响到相当一部分人的生命,仍然是造成疾病和死亡的主要原因^[1]。

1 抗病毒治疗

1.1 HIV抗病毒治疗

1987年,第一种HIV药物齐多夫定被FDA批准用于HIV抗病毒治疗。它可以抑制核酸复制,达到抗肿瘤或抗病毒的目的。齐多夫定理论上可以治疗HIV,但它很容易产生抗药性。

在随后的几年中,FDA批准了其他几种与齐多夫定类似的药物,它们都属于核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs),如沙奎那韦、茚地那韦等。另一类被称为非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)的抗逆转录病毒药物也被开发。但同样,由于毒性和耐药,单药疗法的持续时间并不长。

Hammer等学者分析,两药联合的治疗效果优于单药,但仍达不到理想效果。因此,美籍华裔科学家何大伟经过深思熟虑,通过大量实验,创造性地提出了1种蛋白酶抑制剂+2种核苷类反转录酶抑制剂的治疗方案。由于能够长期快速、持续地抑制病毒,因此被称

为高效抗逆转录病毒疗法 (highly effective antiretroviral therapy, HAART) [2]。

1.2 HIV的复制周期

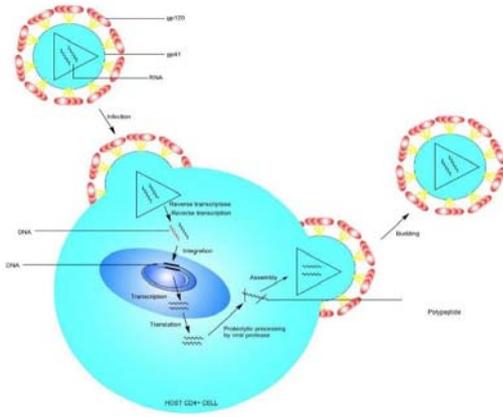


图1 HIV的复制周期

HIV的复制过程包括病毒的吸附和融合、基因复制和蛋白质合成以及病毒粒子的组装和释放。HIV侵入人体后,糖蛋白gp120以高亲和力结合到细胞受体CD4上,暴露糖蛋白gp41, gp41结合到细胞膜表面的融合区。此时,病毒包膜与人细胞膜完全融合,病毒核衣壳穿过细胞膜,从而允许病毒复制所需的酶进入人细胞。一旦HIV进入人体细胞,就可以利用病毒RNA作为模板进行逆转录,形成互补的负链DNA。核糖核酸酶RNase负责降解RNA-DNA杂交体的RNA部分,然后利用负链DNA作为模板在DNA聚合酶的存在下进行复制,形成双链DNA,这种整合的双链DNA称为原病毒HIV,是下一个转录和翻译的对象,原病毒被激活后进行自身转录,利用病毒DNA作为模板转录合成病毒RNA后,组装并释放。RNA与Cag蛋白结合并组装成核糖体,核糖体通过生长获得病毒的子代颗粒。这就完成了HIV的复制过程[3]。

1.3 HIV治疗

从理论上讲,通过抑制HIV的复制过程并破坏参与复制周期的酶和蛋白质可以有治疗效果。HIV在人体内的复制过程经历了粘附融合、逆转录、整合、转录翻译、组装释放等步骤。

目前,世界范围内AIDS治疗的主要应用药物是抗逆转录病毒抑制剂,国际上有6大类30多种药物,中国有5大类20多种药物,常见的有:(1)齐多夫定、拉米夫定、阿巴卡韦等。(2)非核苷类逆转录酶抑制剂,包括奈韦拉平、依非韦伦、依曲韦林。(3)蛋白酶抑制剂,包括达芦那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、利托那韦等。(4)融合抑制剂,包括西夫韦肽等。(5)整合酶抑制剂,包括多替拉韦、拉替拉韦等。然而,HIV可能会产生抗药性,它会迅速变异,一旦产生抗药性,它就会对所用的抗病毒药物无效。然而,治疗选择有限,需要寻找具有新作用机制的新型抗逆转录病毒药物[4]。

2 针对耐药病毒的抗病毒药物设计策略: HIV-1

2.1 临床用药物: 核苷类逆转录酶抑制剂

核苷类逆转录酶抑制剂是FDA批准的第一类药物。其主要作

用机制如下。NRTI的2'-脱氧核糖基团缺乏3'-羟基,这阻止了自身与进入的5'-三磷酸核苷之间形成3'-5'磷酸二酯键,最终导致病毒的DNA链延长终止。它的作用过程可能发生在RNA依赖的DNA或DNA依赖的DNA合成中,抑制HIV-1前病毒DNA单链的产生作为前体药物使用,需要进入人体细胞并被磷酸化。目前共有多种药物获批:阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定等[5]。

2.2 临床用药物: 非核苷类逆转录酶抑制剂

NNRTI可以结合到HIV-1逆转录酶聚合酶位点附近的疏水结合袋,抑制HIV-1RT而不重叠活性位点。1989年Miyasaka等报道了NNRTI的第一个发现,HEPT作为一种新型抗HIV-1先导化合物,其抗病毒活性($EC_{50}=7 \mu\text{mol/L}$)和选择性指数($SI=106$)均表现出良好的抗病毒活性。随后的优化产生了更强效的乙氧基甲基类似物MKC-442,也被称为Emivirine,它被选为艾滋病患者III期临床试验的候选药物。然而,与其他抗逆转录病毒药物相比,三角制药公司2002年的临床试验因疗效不佳而终止[6]。此外,NNIBP突变介导的耐药限制了HEPT类似物的使用。因为他与NNRTIs的结合改变了底物结合位点的构象,降低了聚合酶的活性。此外,NNRTI结合囊只有在NNRTIs存在的情况下才能存活。它由疏水残基和亲水残基组成。疏水性残基包括Y181、Y188、F227、W229和Y232。为了进一步了解它们之间的关系,Pelemans等人利用定点诱变技术构建了7个突变为229Phe、229Tyr、229Ile、229His、229Lys、229Cys和229Gln的RT突变体。结果表明,当Trp-229与其他重要的不可变氨基酸(即Tyr-318)结合时,它是新的NNRTIs靶向设计的合适候选者[7]。改变硫代羧基苯胺UC-781的戊烯醚取代基的实验表明,NNRTIs可以特异性靶向Trp-229,并且五个原子烯氧基的长度保证了硫代羧基苯胺与Trp-229的最佳相互作用。结果表明,当与其他重要的不可变氨基酸(如Tyr-318)结合时,Trp-229是新的NNRTIs靶向设计的合适候选者[8]。目前FDA批准的非核苷类逆转录酶抑制剂有五种:奈韦拉平、迪拉维定、依非韦伦、依特利韦林和利匹韦林。奈韦拉平和地拉维定属于第一代NNRTIs,依非韦伦是第二代抑制剂。这两种抑制剂已经使用了十几年,并产生了稳定的耐药病毒株。依特利韦林和利匹韦林属于第三代非核苷类逆转录酶抑制剂,在临床治疗中发挥着重要作用。[9]

2.3 临床用药物: 整合酶抑制剂

整合酶抑制剂是一种相对较新的靶向药物。Raltegravir和MK-0518于2007年获得FDA批准,Elvitegravir、GS-9137等其他抑制剂现在也获得批准。所有整合酶抑制剂都以链转移为目标,因此整合酶抑制剂被称为整合酶链转移抑制剂(InSTIs),整合酶催化3'末端、链转移和病毒DNA的加工。整合酶抑制剂是仅结合且仅存在于整合酶和病毒DNA之间的特定复合物;它只与两个不可或缺金属镁离子辅因子和整合酶活性位点的DNA相互作用。所有的InSTIs都由金属结合的药效团组成,它分离了整合活性位点镁,以及与病毒DNA相互作用的疏水性基团,也与复合物中的酶相互作用[10]。

第一代整合酶抑制剂是雷替格拉韦,这是一种抗逆转录病毒药物,在抗逆转录病毒患者联合治疗中有效降低病毒载量,在一线和抢救治疗中都有效。雷替格拉韦的作用机制最初尚不清楚,但其结合PFVIN复合物活性位点与病毒DNA的晶体结构在2010年被发现。这个结构解释了InSTIs的作用机制^[11]。虽然雷替格拉韦容易产生耐药性,但它是相比其他抗逆转录病毒药物更好的治疗选择。但由于病毒的易感性和耐药性,第二代整合酶抑制剂DTG应运而生,DTG不会增加联合用药的细胞毒性,具有良好的药代动力学特性。此外,DTG与EFV、奈韦拉平、司他夫定、阿巴卡韦、洛匹那韦、安普那韦和恩非韦类药物具有协同作用^[12]。

2.4 临床用药物: 蛋白酶抑制剂

为了研究HIV-1蛋白酶和蛋白酶抑制剂之间的相互作用,Mukesh Kumar等人使用室温联合x射线/中子晶体学直接观察氢原子,并绘制了蛋白酶复合物中含有活性不可水解酮乙烯酮同分异构体的拟肽抑制剂KVS-1的氢键相互作用图,KVS-1与催化水分子反应后转化为四面体中间态。观察结果表明,新型蛋白酶抑制剂可能受益于能够与催化性Asp二元体形成额外氢键的功能^[13]。此外,有几篇报道调查了HIV感染情况下蛋白酶抑制剂对T细胞死亡的影响。从健康未感染个体分离的CD4+T细胞与HIV病毒体、Fas和抗CD3诱导的细胞凋亡孵育时,Fas表达增加。当细胞与HIV-1蛋白酶抑制剂和沙奎那韦预孵育时,诱导的Fas表达和凋亡被阻断。这些发现得到了后续研究的支持,研究表明沙奎那韦和利托那韦以剂量依赖的方式抑制TNF介导的U937细胞凋亡,并使蛋白酶抑制剂处理的细胞凋亡减少38-60%。在HIV感染期间,HIV包膜gp120通过受体CD4和CXCR4与CD4+T细胞结合,并向细胞发出凋亡信号。Matarrese等用HIVgp120预处理人类CD4+T细胞,使细胞对Fas介导的凋亡敏感,导致Fas暴露后线粒体改变和凋亡。当CD4+T细胞用蛋白酶抑制剂预处理时,线粒体超极化在整个细胞或无细胞系统或分离的线粒体中被阻断^[14]。综上所述,这些数据表明,在体外,接受HIV蛋白酶抑制剂治疗的患者的CD4+T细胞计数与HIV病毒复制状态的工作无关,证实了HIV-1蛋白酶抑制剂可以抑制T细胞凋亡,尤其是HIV诱导的细胞凋亡。因为蛋白酶抑制剂抑制蛋白酶活性,所以很少观察到原发耐药的替代。目前常用的药物包括:安普那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和替拉那韦^[15]。

2.5 临床用药物: 进入抑制剂

在进入人体后,HIV-1使用几种人类蛋白质执行一系列复杂的操作,导致病毒核心释放到细胞质中。在HIV-1中,其包膜糖蛋白作为融合蛋白起作用。首先,包膜糖蛋白作为前体gp160(表观分子量为160 kDa的糖蛋白)被合成,形成三聚体,然后被细胞类似于丝氨酸蛋白的蛋白酶切割成两个非共价相关的亚基:受体结合亚基gp120和融合亚基gp41^[16]。一般认为,gp120与初级受体CD4和辅助受体(如趋化因子受体CCR5或CXCR4)的顺序结合会在gp41中启动一连串的重折叠事件,从而驱动膜融合过程。CCR5是大多数HIV-1毒株的共受体,这些病毒被称为CCR5病毒。使用

CXCR4的病毒株被称为嗜CXCR4型,而可以同时使用两种受体的病毒株是双嗜型^[17]。来自患者的病毒通常含有R5、X4和双向菌株的混合物,统称为使用CXCR4的病毒^[18]。HIV进入细胞依赖于与CD4受体和两种可能的趋化因子共受体(CCR5和CXCR4)中的至少一种结合。趋向性是指病毒与特异性辅助受体结合的能力。与CCR5结合的HIV毒株称为CCR5 tropic,与CXCR4结合的毒株称为CXCR4 tropic;在这两种可能的共受体中,CCR5是HIV进入细胞的主要受体。值得注意的是,CCR5 tropic毒株传播最普遍,在感染的早期阶段占主导地位^[19]。CCR5基因中32个碱基对的缺失会产生一个无功能的基因产物,而该基因产物又不会在细胞表面表达。比如CCR5-d32纯合子缺失的个体不表达任何CCR5受体,因此高度保护免受HIV-1感染,而对其健康没有任何其他明显的有害影响。

2.6 临床用药物: 融合抑制剂

Gp41六螺旋束是HIV-1进入人体的最后一步,其晶体结构表明,gp41六螺旋束中的三个N螺旋与三个反平行的C螺旋束形成三聚体卷曲线圈。然而,病毒gp41蛋白中的同源结构域必须相互作用才能促进融合,一旦异源蛋白取代其中一个结构域,病毒蛋白的分子内相互作用就会被破坏。因此,一种具有较强抗病毒活性的药物T-20(恩夫韦肽)应运而生^[20]。基于肽的融合抑制剂,如Enfuvirtide(T20,商业名称Fuzeon),是最新批准的用于HIV治疗策略的药物之一。T20是gp41CHR区的36个氨基酸类似物。它被认为是通过在融合过程中靶向结构中间体来阻止NHR和CHR区域之间的相互作用。这种干扰阻止了膜融合所需的gp41六螺旋束的形成。最近的综述详细介绍了基于肽的融合抑制剂的药效学和详细的结构分析表达CCR5 Δ 32突变的个体已被证明是健康的,并且几乎完全抵抗HIV-1感染,以下多种CCR5拮抗剂,Aplaviroc、Maraviroc、TAK-779和Vicriviroc,已被开发用于阻断HIV-1的进入。

3 抗病毒的新靶点和策略

虽然人类医疗技术不断进步,但细菌和病毒也在不断进化。越来越多的病原体对现有的抗病毒药物产生耐药性,这对人类构成了严峻的挑战。面对日益多样化的病毒突变,研发新型抗病毒药物成为人类最迫切的需求。因此,发现有效的新型抗病毒药物靶点是一项重要任务。新的抗HIV策略是在根据当前的研究成果的背景下提出的,具体如下。

3.1 前体药物

前体药物也被称为前药。早在1958年,阿尔伯特就提出“前体药物是一种分子,它不具有任何内在的生物活性,但能够在其代谢的不同阶段产生具有生物活性的药物”。经过多年的研究,前体药物被定义为通过对药物进行化学结构修饰而获得的化合物,在体外无活性或活性较低,在体内通过酶促或非酶促反应将其转化,释放活性药物而发挥作用。

利用前体药物的特性,在20世纪60、70年代,一类核苷类似物的前体药物作为广谱抗病毒药物开始被研究。随后,在1980-1990年,阿巴卡韦等抗HIV药物被发现,抗病毒核苷类似

物的巨大潜力引起了科学家的注意。此后, 不断的研究将核苷类似物的应用扩展到其他病原体, 如HCV、HSV、SARS-CoV-2、HBV等^[21]。

目前的抗HIV核苷类似物包括脱氧粘菌素、司他夫定、阿巴卡韦和齐多夫定。司他夫定可使CD4细胞数量有更持久和显著的增加, 并降低病毒载量。阿巴卡韦竞争性抑制2'-脱氧尿苷三磷酸(dGTP)与核酸链的结合, 并通过阻止新碱基的掺入有效终止DNA链的合成。在有轻度肝肾功能障碍的患者中, 阿巴卡韦在剂量方面具有相对优势, 无需调整剂量。齐多夫定是首个被批准用于治疗HIV感染的药物, 也是FDA唯一批准用于预防HIV-1母婴传播的药物, 仍然具有巨大的市场潜力^[22]。

3. 2靶向宿主

3. 2. 1靶向宿主细胞激酶

病毒的生命周期依赖于宿主细胞蛋白, 包括蛋白激酶。宿主细胞激酶连接体内多条信号转导通路, 在多种病毒的复制中发挥重要作用, 使其成为抗病毒药物研发的研究靶点之一。与传统抗病毒药物相比, 靶向激酶类药物具有更好的耐药性和广谱性, 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼有着抑制HIV患者卡波西氏肉瘤疱疹病毒诱导发病的机制; 米多君片通过在病毒整合步骤之前阻断病毒核苷酸的早期形成, 有效逆转HIV-1潜伏期; 金雀异黄酮, 一种广谱酪氨酸激酶抑制剂, 在巨噬细胞培养中抑制HIV-1病毒的复制和增殖^[23]。

CDK, 或周期蛋白依赖性激酶, 是一组丝氨酸/苏氨酸激酶系统, 与细胞周期进程相对应。不同的CDK沿着时间相交替被激活, 以磷酸化相应的底物, 并保持细胞周期进程的有序。Irene Guendel等人发现, 一些CDK抑制剂可能对HIV-1感染的细胞更具选择性, 并在体外促进细胞死亡。发现Alsterpaullone, 一种CDK抑制剂, 选择性地抑制HIV-1启动子活性, 并以剂量依赖的方式杀死受感染的细胞^[24]。

3. 2. 2靶向衣壳蛋白

衣壳蛋白是构成病毒衣壳的蛋白质, 负责将病毒核酸和核酸-蛋白复合物包裹在病毒颗粒中。衣壳在HIV-1感染的早期阶段起着关键作用, 包括易位、脱壳、宿主细胞蛋白识别和病毒前整合复合体的成核, 这表明它有潜力成为抗病毒靶点。抑制衣壳的组装或拆卸可以阻止HIV-1复制, 从而防止感染的发生。PF74是研究最多的衣壳抑制剂, 是一种针对HIV-1衣壳蛋白的有效且具有良好特征的原型小分子, 改善其代谢稳定性的探索仍在继续。目前报道的GS-CA化合物(GS-CA1和GS-6207)含有类似于PF74的功能支架, 并且在体外研究中显示出更强的效力。

4 讨论

病毒是一种寄生生物, 必须进入宿主细胞, 依靠宿主细胞内的原料来生产和加工自身复制所需的核酸和蛋白质。靶向宿主药物或以衣壳蛋白为靶点的药物, 不仅能有效抑制病毒在体内的复制, 而且在规避病毒耐药性方面也非常有效。因此, 在现阶段, 靶向药物还是有很大的生命力的。对于靶向衣壳蛋白, GS-CA化合物含有类似PF74的功能支架, 在体外研究中显示出更大的

效力, 但目前研究较少, 希望未来进行进一步的研究, 为抗病毒药物设计提供新的思路。

虽然正在进行的许多抗艾滋病病毒药物的研究取得了很大进展, 但“治愈”仍然是一个需要克服的障碍。除其他以外, HIV耐药性是治疗失败的一个重要原因, 也是感染患者死亡的一个相关因素。因此, 我们需要加强HIV耐药性监测, 为有针对性的耐药预防战略提供科学数据, 确保抗逆转录病毒治疗的有效性, 并减少HIV传播以及发病率和死亡率。人们相信, 随着越来越多的新药研究的进行, 世界各地的科学家共同努力打破HIV“不治之症”的障碍只是时间问题。

[参考文献]

[1].Wu,X.;Wang,J.;Li,Y.;Tang,Y.;Zhao,D.Thoughts on Intervention in HIV/AIDS with Traditional Chinese Medicine. Journal of Traditional Chinese Medicine 2011,31,265-268, doi:10.1016/S0254-6272(12)60001-6.

[2].Voshavar C. Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS: Recent Advances and Future Challenges. Curr Top Med Chem. 2019;19(18):1571-1598. doi:10.2174/1568026619666190619115243

[3]Christensen, D.E.; Ganser-Pornillos, B.K.; Johnson, J.S.; Pornillos, O.; Sundquist, W.I. Reconstitution and Visualization of HIV-1 Capsid-Dependent Replication and Integration in Vitro.Science 2020,370,eabc8420,doi:10.1126/science.abc8420.

[4].Kozal, M.; Aberg, J.; Pialoux, G.; Cahn, P.; Thompson, M.; Molina, J.-M.; Grinsztejn, B.; Diaz, R.; Castagna, A.; Kumar, P.; et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection.N Engl J Med 2020,382,1232-1243,doi:10.1056/NEJMoA1902493.

[5].PIOT P, ABD00L KARIM S S, HECHT R.; et al. Defeating AIDS—advancing global health[J].Lancet (London, England), 2015,386(9989):171-218.DOI:10.1016/S0140-6736(15)60658-4.

[6].El-Brolllosy N.R., Jorgensen P.T., Dahan B., Boel A.M., Pedersen E.B.,Nielsen C.Synthesis of novel N-1 (allyloxymethyl) analogues of 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442, emivirine) with improved activity against HIV-1 and its mutants.J Med Chem.2002;45:5721-5726.

[7].Pelemans H,Esnouf R,De Clercq E,Balzarini J. Mutational analysis of trp-229 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase (RT) identifies this amino acid residue as a prime target for the rational design of new non-nucleoside RT inhibitors. Mol Pharmacol. 2000 May;57(5):954-60.PMID:10779379.

[8].Alcamí,J.Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas consolidadas y dianas potenciales. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2008,26,3-10,doi:10.1016/S0213-005X(08)76566-2.

- [9]PIOT P, ABD00L KARIM S S, HECHT R.; et al. Defeating AIDS—advancing global health[J/OL].Lancet (London, England), 2015,386(9989):171–218.DOI:10.1016/S0140–6736(15)60658–4.
- [10].GROBLER J A, STILLMOCK K, HU B.; et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV–1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes[J/OL]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(10): 6661–6666. DOI:10.1073/pnas.092056199.
- [11].Hare S.,Gupta S.S., Valkov E., Engelman A., Cherepanov P. Retroviral intasome assembly and inhibition of DNA strand transfer.Nature.2010;464:232–236.
- [12].Kobayashi M.; Yoshinaga T.; Seki T.; Wakasa–Morimoto C.;Brown K.W.;Ferris R.;Foster S.A.;Hazen R.J.;Miki S.;Suyama–Kagitani A.; Kawachi–Miki S.; Taishi T.; Kawasuji T.; Johns B. A.; Underwood M. R.; Garvey E. P.; Sato A.; Fujiwara T.In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next–generation HIV integrase inhibitor.Antimicrob.Agents Chemother.2011, 55,813–821.
- [13].Kumar,Mukesh etal. “Visualizing Tetrahedral Oxyanion Bound in HIV–1 Protease Using Neutrons: Implications for the Catalytic Mechanism and Drug Design.” ACS omega vol. 5,20 11605–11617.14 May.2020,doi:10.1021/acsomega.0c00835.
- [14]Matarrese P,Tinari A,Gambarella L,Mormone E, Narilli P,Pierdominici M,Cauda R,Malorni W.Antivir Ther.2005;10(Suppl 2):M29.
- [15].PIOT P, ABD00L KARIM S S, HECHT R.; et al. Defeating AIDS—advancing global health[J/OL].Lancet (London, England), 2015,386(9989):171–218.DOI:10.1016/S0140–6736(15)60658–4.
- [16].Harrison S.C. Viral membrane fusion. Nat. Struct. Mol. Biol.2008;15:690–698.doi:10.1038/nsmb.1456.
- [17]Berger EA, Doms RW, Fenyö EM, Korber BT, Littman DR, Moore JP,etal.A new classification for HIV–1.Nature(1998)391: 240.10.1038/34571.
- [18].Van Der Ryst E. Maraviroc – A CCR5 Antagonist for the Treatment of HIV–1 Infection. Front Immunol. 2015 Jun 5;6:277. doi: 10.3389/fimmu.2015.00277. PMID: 26097475; PMCID: PMC4456946.
- [19].Doms R.W. Beyond receptor expression: The influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV–1 infection.Virology.2000;276:229 – 237.doi:10.1006/viro.2000.0612.
- [20].KILBY J M, HOPKINS S, VENETTA T M.; et al. Potent suppression of HIV–1 replication in humans by T–20, a peptide inhibitor of gp41–mediated virus entry[J/OL]. Nature Medicine,1998,4(11):1302–1307.DOI:10.1038/3293.
- [21].Yates,M.K.;Seley–Radtke,K.L.The Evolution of Antiviral Nucleoside Analogues:A Review for Chemists and Non–Chemists. Part II:Complex Modifications to the Nucleoside Scaffold. Antiviral Research 2019,162,5 – 21,doi:10.1016/j.antiviral.2018.11.016.
- [22].Darbyshire,J.; Foulkes, M.; Peto, R.; Duncan, W.; Babiker, A.; Collins, R.; Hughes, M.; Peto, T.E.; Walker, S.A. Zidovudine (AZT)versus AZT plus Didanosine(DdI)versus AZT plus Zalcitabine (DdC) in HIV Infected Adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000,2010,doi:10.1002/14651858.CD002038.
- [23].Stantchev, T.S.; Markovic, I.; Telford, W.G.; Clouse, K.A.; Broder, C.C. The Tyrosine Kinase Inhibitor Genistein Blocks HIV–1 Infection in Primary Human Macrophages. Virus Research 2007,123,178–189,doi:10.1016/j.virusres.2006.09.004.
- [24].Guendel, I.; Agbottah, E.T.; Kehn–Hall, K.; Kashanchi, F. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type–1 by Cdk Inhibitors.AIDS Res Ther 2010,7,7,doi:10.1186/1742–6405–7–7.

作者简介:

阮孟泽(2003--),男,汉族,湖北武汉人,苏州大学医学部药学院21级本科生,研究方向: 药物化学。