[文章编号] 1671-587X(2024)04-1156-08 DOI:10.13481/j.1671-587X.202404032

针对人类免疫缺陷病毒结构蛋白Gag-Pol的抑制剂及其作用机制研究进展

黄国锋，李聪宜，王 虹，张文艳
（吉林大学艾滋病与病毒研究所，吉林 长春 130021）

[摘 要] Gag-Pol蛋白是人类免疫缺陷病毒（HIV）重要结构蛋白之一，其组成成分包含了HIV的基本骨架蛋白和生命周期中所需要的功能酶，目前以Gag-Pol上不同的功能区为靶点开发的抑制剂包括衣壳（CA）抑制剂、蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和整合酶抑制剂等。CA抑制剂通过抑制CA的成熟或者破坏CA的组装进而影响HIV复制。蛋白酶抑制剂主要的作用机制是抑制蛋白酶对切割位点CA-间隔多肽1（SP1）的切割，逆转录酶抑制剂通过模仿逆转录底物，阻断HIV的逆转录过程，整合酶抑制剂通过靶向整合酶活性中心—锌指结构影响整合酶活性。本文总结了针对HIV Gag-Pol蛋白的抑制剂及其作用机制，并对已批准上市成药的用法用量进行综述，为今后临床联合用药和针对HIV Gag-pol蛋白的新型抑制剂开发提供参考。

[关键词] 人类免疫缺陷型病毒；Gag-Pol蛋白；蛋白酶抑制剂；逆转录酶抑制剂；整合酶抑制剂；成熟抑制剂
[中图分类号] R512.91 [文献标志码] A

Research progress in inhibitors of structural protein Gag-Pol of human immunodeficiency virus and its mechanism

HUANG Guofeng, LI Congyi, WANG Hong, ZHANG Wenyan
(AIDS and Virus Research Institute, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Gag-Pol protein is one of the important structural proteins of human immunodeficiency virus (HIV), comprising the basic scaffold proteins and functional enzymes required during the lifecycle of HIV. Currently, the inhibitors targeting different functional domains on Gag-Pol include capsid (CA) inhibitors, protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, and integrase inhibitors. The CA inhibitors inhibit the maturation of CA or disrupt the assembly of CA, so as to affect the replication of HIV. The primary mechanism of protease inhibitors is to inhibit the protease from cleaving at the cleavage site CA-spacer peptide 1 (SP1). The reverse transcriptase inhibitors block the reverse transcription process of HIV by mimicking the reverse transcription substrates. The integrase inhibitors impact the activity of integrase by targeting the zinc-finger structure at the active center of integrase. This article summarizes the inhibitors targeting HIV Gag-Pol protein and their mechanisms, and reviews the approved dosages and usages of approved patent drugs, so as to provide the references for the future clinical combination therapies and the development of new inhibitors targeting HIV Gag-Pol protein.

KEYWORDS Human immunodeficiency virus; Gag-Pol protein; Protease inhibitor; Reverse

[收稿日期] 2023-10-26
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82272316)；吉林省科技厅分子病毒学重点实验室项目(20102209)
[作者简介] 黄国锋（1999－），男，吉林省吉林市人，在读硕士研究生，主要从事分子生物学方面的研究。
[通信作者] 张文艳，教授，博士研究生导师（E-mail：zhangwenyan@jlu.edu.cn）

transcriptase inhibitor；Integrase inhibitor；Maturation inhibitor

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）是一种能造成人类免疫缺陷的具有逆转录酶的单股正链RNA病毒，可导致获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）。截至2022年底，全球大约有3 900万HIV感染者，其中2/3分布于非洲区域，共造成约4 010万人死亡，2022年约63万人死于AIDS，新增130万AIDS病例。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）预测未来10年将有770万人死于AIDS，对公众健康产生重大威胁。

HIV病毒基因组由5′-长末端重复序列（long terminal repeated，LTR）、Gag、Pol、Vif、Vpu、Vpr、Tat、Rev、Env和Nef蛋白编码区及3′-LTR构成。Gag、Pol和Env是HIV的3个主要结构蛋白，其中编码Gag蛋白和Pol蛋白的开放阅读框有重叠。Gag蛋白拥有自己的起始密码子和终止密码子，Pol蛋白可以翻译Gag蛋白的mRNA，在此基础上通过程序性-1位核糖体移码（programmed-1 ribosomal frameshifting，-1PRF）的方式进行翻译，合成Gag-Pol前体蛋白。

Gag蛋白是HIV蛋白组成中比较重要的一个结构蛋白，可以介导病毒的出芽，通过与细胞运输蛋白相互作用，劫持内吞体分选转运复合体（endosomal sorting complex required for transport，ESCRT）所需的内吞体分选复合物，并将其破坏为从细胞内向外出芽的机器，从而完成出芽的过程。HIV-1的Gag蛋白从结构上主要分为4个结构域：在N端的基质（matrix，MA）、衣壳（caspid，CA）、核衣壳（nucleocaspid，NC）和C端的P6蛋白[1]。其中，CA和NC之间有间隔多肽（spacer pepitide 1，Sp1），C端的NC与P6蛋白之间有间隔多肽2（spacer peptide 2，SP2）。

Pol蛋白产生3种功能酶，分别是蛋白酶、逆转录酶和整合酶，在宿主体内各自发挥着不同的功能。蛋白酶切割产生成熟病毒，逆转录酶协助病毒逆转录过程，整合酶整合病毒基因至宿主基因组中。与编码Env、Rev和Tat等基因比较，编码Gag-Pol蛋白的基因高度保守，因此靶向HIV Gag-Pol蛋白的抑制剂一直是人类攻克AIDS的主要方法之一[2]。现总结针对HIV结构蛋白Gag-Pol的抑制剂，并对整体结构蛋白Gag-Pol移码抑制剂和目前已开发的HIV Gag-Pol抑制剂及其作用机制进行综述。

1 Gag蛋白抑制剂

1.1 CA抑制剂 CA蛋白由230个氨基酸构成，其主要包括了C末端结构域（C-terminal domain，CTD）和N末端结构域（N-terminal domain，NTD）。Gag释放CA蛋白后，CA蛋白会重新组装成成熟的锥形CA，包裹病毒基因组和相关酶。CA的亚基空间结构由六聚体和12个五聚体组成，共同形成CA。CA与很多宿主因子进行结合，如三重基序结构蛋白5α（tripartite motif protein 5α，TRIM5α）、剪切及多聚腺苷酸化特异性因子6（cleavage and polyadenylation specific factor 6，CPSF6）、核孔蛋白153（nuclear pore complex protein 153，NUP153）、核孔蛋白358（nuclear pore complex protein 358，NUP358）、抗黏液病毒蛋白B（myxovirus resistance protein B，MxB）和亲环素A（cyclophilin A，CypA）等，进而进行逆转录、细胞质转运、脱壳、入核和先天免疫逃避等复制相关事件[1]。任何可以干扰CA-CA相互作用的抑制剂均会对病毒成熟产生较强抑制作用[2]。针对CA的抑制剂通常以抑制CA的成熟来影响HIV复制，贝韦立马可结合在CA形成的六螺旋束内，位于CA-SP1上，干扰HIV-1蛋白酶对CA和SP1之间靶序列的切割，抑制HIV的成熟[3]。与此类似的抑制剂还有EP-39和PF-46396等。除了阻断CA-SP1加工之外，也可以通过破坏单个CA单体的CA组装影响HIV的成熟。腺苷酸环化酶关联蛋白1（adenylyl cyclase associated protein-1，CAP-1）是一种CA的突变体，可以消除成熟CA组装所需的CA-CA相互作用，通过影响抑制成熟CA的组装来降低病毒的感染性[4]，与此类似的抑制剂还有PF74、GS-CA1、勒那卡韦（GS-6207）、苯并咪唑类药物（benzimidazoles，BMs）和苯二氮䓬类药物（benzodiazepines，BDZs）等。其他抑制CA蛋白的方式则通过影响其与宿主限制因子的结合，抑制病毒逆转录和免疫逃避等过程。在感染HIV的细胞中，CA与细胞中CypA相互作用，提高HIV-1在人类细胞中的感染性，而环孢素A（cyclosporin A，CsA）则会竞争性地与CA结合，进而降低HIV-1在人类细胞中的感染性[5]。很多细胞抗病毒因子也依靠CA蛋白来抵抗HIV-1，如MX动力蛋白样GTPase2（MX dynamin-like

GTPase 2，MX2），病毒Gag蛋白CA区域决定了对MX2的易感性，新生病毒互补DNA（complementary DNA，cDNA）的核积累和染色体整合均受到抑制[6]。

1.2 NC抑制剂 NC蛋白由56个氨基酸构成，虽然在Gag蛋白中只占据了很小的一部分，但其在HIV生命周期的许多阶段均起着至关重要的作用，包括基因组RNA的特异性识别、未成熟病毒的结构组装和逆转录过程。HIV-1病毒粒子中的核蛋白复合物由病毒NC蛋白、逆转录酶和整合酶结合的2条正链基因组RNA组成。NC含有保守的CCHC基序，又称锌指结构，其两侧含有基本残基，是病毒组装过程中RNA二聚化和病毒逆转录酶复制基因组RNA所必需的[7]。因此NC蛋白的抑制剂对HIV复制和逆转录具有抑制作用。NC蛋白抑制剂的作用机制主要有2种：①通过靶向NC的锌指结构域，锌指结构域是急性感染和病毒粒子组装所必需的。抑制剂偶氮二甲酰胺（azodicarbonamide，ADA）可以通过与锌指结构域中亲核半胱氨酸残基的巯基共价反应，导致配位锌离子的释放，破坏NC与核酸的相互作用[8]，与此类似的NC抑制剂还有巯基苯甲酰胺（MDH-1-38）及其前药（NS1040）、SAMT-247、3-亚硝基苯胺氨（3-nitrosobenzamide，NOBA）、苯甲酰胺（dithiobenzamides，DIBA）、ADA和PD-161374等。该类抑制剂与其他抗HIV药物有很好的协同性，但其大多具有强细胞毒性，且稳定性较差[9]。②与锌指结构域结合，但并不会破坏锌指结构，进而抑制NC蛋白发挥作用，如galgalin衍生物。

1.3 P6蛋白抑制剂 P6蛋白位于Gag蛋白的C端，由56个氨基酸构成，含有2个晚期基序—晚期基序Ⅰ（PTAP）和晚期基序Ⅱ（lyypx），可招募宿主蛋白肿瘤易感性101蛋白（tumor susceptibility gene 101 protein，TSG-101）和ALG2相互作用蛋白X（ALG-2-interacting protein X，ALIX），其中TSG101是细胞ESCRT-Ⅰ复合体的亚基，ALIX是ESCRT-Ⅲ的副蛋白。上述2种蛋白质分别将PTAP和lyypx与ESCRT-Ⅰ和ESCRT-Ⅲ复合物物理连接起来，是病毒萌芽等膜裂变步骤所必需的。HIV病毒粒子在质膜上组装，通过与运输所需ESCRTs相互作用，从被感染的细胞中出芽。P6蛋白可以通过阻止蛋白酶的早期成熟来确保病毒的产生，而P6蛋白的缺失明显降低了病毒的传染性[10]。P6蛋白的正确剪切对于推动蛋白酶的暂时性和阶段性激活至关重要。综上所述，P6蛋白在HIV成熟释放的过程起着至关重要的作用，因此靶向P6蛋白的抑制剂是一个攻克HIV病毒的方向。由于TSG101对P6蛋白发挥重要的作用，因此破坏二者之间的相互作用会导致P6蛋白无法发挥功能，进而影响HIV的复制过程。过表达TSG101的N端区域TSG-5′能够影响TSG101与依赖P6蛋白的Gag蛋白结合，抑制病毒出芽[11]。

1.4 基质结构域（matrix domain，MA）抑制剂 MA蛋白由128个氨基酸构成，Gag通过该蛋白被募集到质膜上进行病毒组装。在感染后期，MA会将病毒gp120/gp41包膜蛋白复合物招募到病毒粒子中，通过招募病毒和宿主因子将gag蛋白运送至质膜完成出芽。MA在成熟过程中会呈现六聚体晶格结构，在晶格的六倍对称位置上有孔，为HIV-1 Env的C端尾部提供结合位点，并促进Env融入病毒粒子[12]。总之，MA蛋白对产生成熟的病毒体至关重要。由于MA蛋白主要通过辅助Env蛋白发生作用，因此很少有针对于MA蛋白的抑制剂[12]。

部分针对HIV的Gag-Pol蛋白抑制剂也是通过靶向Gag蛋白来抑制HIV的复制，但其具体的抑制机制尚不明确。TRAB结构域包含蛋白2A（TRAB domain-containing protein 2A，TRABD2A）通过降解质膜上的病毒粒子结构前体多聚蛋白Gag影响HIV的产生，但其具体作用位点尚不清楚[13]。干扰素诱导跨膜蛋白（interferon-inducible transmembrane，IFITM）家族蛋白不仅可以抑制病毒进入，还可以降低病毒颗粒的感染性，抑制病毒蛋白的合成。上述功能均与Gag、Pol和Env蛋白有密切关联，但其抑制作用会被Nef病毒辅助蛋白减弱[14]。淋巴细胞趋化因子也会与Gag蛋白发生相互作用，在HIV感染的早期阶段通过阻断病毒附着防止其进入宿主细胞[15]。

2 Pol抑制剂

2.1 蛋白酶抑制剂 蛋白酶作为Gag-Pol蛋白前体多聚蛋白的一部分产生，是一种含有99个氨基酸的天冬氨酸蛋白酶。HIV蛋白酶具有广泛的底物特异性，可以切割某些宿主细胞蛋白[16]。通常大多数天冬氨酸家族酶成员在单独存在的情况下就可以产生催化活性，但与此不同的是，HIV的蛋白酶必须在二聚化后才能具有活性，成熟病毒蛋白酶单体的N端和C端交错区对二聚体的稳定性至关重

要。HIV蛋白酶将HIV的Gag蛋白切割为成熟的6部分，切割方式如下：首先是SP1和NC片段之间的剪切，其次是MA和CA片段之间的裂解及SP2和P6片段之间的剪切，最后是CA和SP1片段之间的裂解以及NC和SP2片段之间的剪切。因此，靶向蛋白酶的抑制剂在抑制HIV成熟的相关研究中具有较好的应用前景，该类型的抑制剂也是鸡尾酒疗法的主要组成部分。目前针对蛋白酶的抑制机制主要是使其失去催化活性，模仿蛋白酶底物的类似物和干扰蛋白酶的二聚化，使蛋白酶无法发挥催化活性。目前，使用蛋白酶抑制剂是治疗AIDS最有效的方法。该类化合物通过模拟HIV蛋白酶的天然底物Gag和Gag-Pol，抑制蛋白酶的水解活性，在体内和体外对HIV复制均有强大的抑制作用，目前大部分蛋白酶抑制剂是拟肽抑制剂，其含有的羟基乙烯核也可以阻止HIV-1蛋白酶对蛋白酶抑制剂的裂解。在大多数接受治疗的患者中，包括蛋白酶抑制剂在内的抗逆转录病毒药物组合可完全抑制HIV在其体内的复制，恢复免疫功能，降低AIDS患者的死亡率。常见的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦、奈非那韦、安普纳韦、洛匹那韦、福沙那韦、阿扎那韦、替拉那韦、达芦那韦和贝卡那韦等，与此类似的非成熟药物还有GS-8374、SC-52151和KNI-272等。但拟肽化合物生物利用度和稳定性有限，具有高成本、不良反应多和导致病毒耐药性等缺点。沙奎那韦是第一个被使用的HIV蛋白酶抑制剂，早在1995年被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准使用。但蛋白酶抑制剂与许多逆转录酶抑制剂一样，均难以完全抑制HIV的复制。因此长期使用蛋白酶抑制剂后，HIV可能会出现耐药性。蛋白酶不断进化导致HIV蛋白酶对各种抑制剂的耐药性也在不断增加，其原因是蛋白酶耐药性突变可能会出现在其本身，如催化位点整体增大，会导致对蛋白酶抑制剂的敏感性降低；也有可能发生在对Gag蛋白的剪切位点上[17]。越来越多的蛋白酶抑制剂被应用于临床，但并非所有的蛋白酶抑制剂均有很好的治疗前景。利托那韦对HIV的蛋白酶有很强的抑制效果，同时也会产生严重的不良反应，因此很多国家已不再用其治疗HIV感染[18]。已投入使用的蛋白酶抑制剂还容易出现生物利用率低的问题，需要每日多次给药才能发挥作用，给患者带来很大的负担。因此二代蛋白酶抑制剂采用了多种类蛋白酶抑制剂或与某些非核苷酸抑制剂共同使用的方案。

2.2 逆转录酶抑制剂 逆转录酶是一种多功能异二聚体酶，由一个有560个氨基酸残基的亚基（p66）和一个有440个氨基酸残基的亚基（p51）组成。逆转录酶会受到内部剪切事件的影响，导致病毒粒子中形成2个亚基：p66亚基和缺乏RNase H结构域的p51亚基，其中p66亚基具有聚合酶和核酸酶的活性，p51亚基则处于不活跃状态，仅具有支架作用。核糖核酸酶H（ribonuclease H，RNase H）的N端氨基酸决定了蛋白质的半衰期，并在逆转录酶的二聚化中起重要的作用[19]。由于HIV以RNA形式存储基因信息，但宿主是以DNA形式存储，因此为了将自己的基因整合至宿主DNA上，需要以逆转录方式将单链RNA转变成双链DNA，HIV的逆转录过程如下：tRNALys3的RNA充当了逆转录引物，tRNALys3和病毒基因组RNA（viral RNA，vRNA）碱基互补配对，从tRNALys3的3′端开始向vRNA的5′端方向合成一段DNA，当单链DNA合成时，互补的单链RNA（病毒基因组）会被逆转录酶的RNase H功能降解，进而完成病毒基因组的双链DNA副本的合成和添加长末端重复序列，由HIV整合酶将病毒基因组整合到宿主基因组中。目前针对HIV逆转录酶的药物可分为3类：①核苷逆转录酶抑制剂（nucleoside reverse transcriptase inhibitors，NRTIs），在激活为三磷酸形式后，可以与逆转录酶底物竞争，阻止逆转录酶的延伸反应，导致病毒DNA无法合成。常见的NRTIs包括泰诺福韦、去羟肌苷、扎西他滨、拉米夫定、恩曲他滨、阿巴卡韦、齐多夫定和司他夫定。齐多夫定目前仍然是世界上鸡尾酒疗法的主要构成成分，可以抑制病毒DNA链延长，阻止HIV病毒的逆转录过程。但某些NRTIs有着比较严重的不良反应，如泰诺福韦对肾小球和肾小管具有毒性，并可降低骨密度，还会导致血清肌酐水平升高和腹泻等。②核苷竞争性逆转录酶抑制剂（nucleotide-competing reverse transcriptase inhibitors，NcRTIs），与NRTIs的抑制机制类似。INDOPY-1是第一个被发现的NcRTI，其表现出对脱氧核糖核苷三磷酸（deoxy-ribonucleoside，dNTP）结合的可逆性竞争抑制作用，进而影响了HIV的逆转录过程。③非NRTIs（non-NRTIs，NNRTIs），包括已批准的药物奈韦拉平、地拉韦啶、依法韦仑、依

曲韦林、依斯沙韦林、Depulfavirine（RO-0335）、利匹韦林、多拉维林和达匹维林等。NNRTIs是一类通过与HIV逆转录酶聚合位点附近的疏水口袋结合而产生作用的小分子药物。NNRTIs治疗HIV的缺点之一是容易失效，由于HIV病毒的持续进化，导致部分NNRTIs无法作用于逆转录酶上，特别是第一代抑制剂，如奈韦拉平，由于长期用药可导致逆转录酶氨基酸第180、181和188位出现耐药性突变，进而使药物的疗效减弱。除上述抑制剂的作用机制外，还有通过抑制逆转录酶易位来阻止DNA合成的抑制剂，也被称为异位缺陷逆转录酶抑制剂，EFdA作为一种链终止剂，可以减少逆转录酶的异位。此外，某些宿主内抗病毒因子也会通过其他机制影响HIV的逆转录过程，APOBEC3G可以被包装进病毒颗粒，使新生DNA负链上的腺嘌呤或胞嘧啶脱氨基变为黄嘌呤或尿嘧啶，产生对病毒致死的G→A高突变，进而抑制HIV-1复制，但该种抗病毒作用会被病毒内部的辅助因子Vif蛋白所拮抗[20]。

2.3 整合酶抑制剂 当HIV的RNA完成逆转录形成cDNA后，会被整合至宿主基因组中。与逆转录酶类似，整合酶在宿主体内无类似的功能酶，因此整合酶对HIV复制十分重要。在HIV成熟的过程中大约需要120个整合酶拷贝。整合酶编码在pol基因中的3′部分，由300个氨基酸构成。整合酶主要含有N端结构域（包含锌结合基序）、催化核心结构域和C端结构域，以上3个结构域均已被证明可以直接与病毒和宿主DNA相互作用、介导整合酶多聚化并形成外部相互作用，进而制造病毒-宿主复合物的整合酶组装[21]。整合酶进行整合作用步骤如下：第一步是3′端处理，即整合酶识别病毒cDNA长末端重复序列中的特定序列，并从每条链的3′端切割2个核苷酸，以暴露出末端羟基。此时，病毒DNA会和多聚酶体整合酶一起形成复合物，并通过多个核定位信号运输到细胞核中。第二步是启动DNA链转移，包括将处理过的病毒cDNA末端插入到宿主染色体DNA中。当病毒基因组被整合到宿主后，HIV感染终止，并开启持续感染状态。整合后，大约12 h可检测出第一代子代HIV。在宿主中，整合并没有特定的位点，可以发生在任何一个宿主DNA中。整合后的病毒DNA，在感染潜伏期中处于休眠状态，直至细胞转录因子增强了对病毒基因组的转录，进而触发病毒蛋白的产生。研究[22]表明：缺少了整合酶的Gag-Pol截短体，可减少病毒的释放。整合酶的功能并不局限于整合，在病毒复制的其他阶段也需要该整合酶，包括病毒组装、病毒粒子成熟和逆转录。目前整合酶抑制剂的作用机制是靶向整合酶的催化中心和抑制HIV-1链转移活性。第一种抑制剂通常是直接作用于整合酶的催化中心，影响其催化活性。HUWE1是一种E6-APc端同源（homologous to E6AP C terminus，HECT）型E3泛素连接酶，通过与整合酶的催化核心结构域结合，影响下一轮感染中前病毒DNA的合成步骤[23]。二酮酸类药物S-1360和L-731988等通过螯合酶催化位点上的二价金属离子发挥作用[24]。整合酶交互子1也称为hSNF5，是一种竞争性抑制剂，通过Rpt1结构域和反式激活应答（transactivation response，TAR）RNA竞争性地与整合酶结合，并在HIV-1复制中发挥多方面的作用[25]。与此类似的抑制剂还有GSK1264、喹啉类药物和KF116，上述抑制剂也被称为变构抑制剂[26]。第二种抑制剂为雷特格韦，可作用于HIV的整合酶，选择性地抑制HIV-1的链转移活性[27]，此类药物包括羟吡啶MBG的化合物（RCD-4和RCD-5）、L-731988、L-708906、JTK-303（GS9137）及二代链转移抑制剂埃替拉韦、度鲁特韦、必妥维和卡博特韦（GSK-744）。与雷特格韦比较，二代链转移抑制剂埃替拉韦具有更好的抑制HIV-1链转移活性的效果[28]。

3 Gag-Pol的间接抑制剂

3.1 Gag蛋白的间接抑制剂 Gag的P6蛋白可以通过劫持细胞内ESCRT帮助HIV出芽，因此对于某些可以抑制ESCRT系统的抑制剂也可以有效阻止HIV的出芽。retroCHMP3可通过修饰抑制ESCRT活性，使HIV无法被运输出芽，发挥较好的抑制作用[29]。

3.2 Pol蛋白的间接抑制剂 有些宿主抗病毒因子在HIV感染过程中，也会被Pol中的蛋白酶切割。CARD8在被HIV蛋白酶切割后活化，触发炎症小体的激活，通过焦亡的方式影响HIV的生命周期[30]。MOV10是一种RNA解旋酶，过表达MOV10会导致HIV感染的细胞产生的病毒数量减少，其能够特异性的与病毒RNA结合，进而影响HIV的复制，还会被包装到病毒粒子中，通过抑制逆转录来降低病毒的传染性[31]。

3.3 HIV Gag-Pol的-1PRF机制抑制剂 当HIV

侵入细胞后，病毒基因组会被整合到宿主DNA中，并通过转录和剪切形成许多小的mRNA。HIV会通过-1PRF来决定Gag/Gag-Pol的比值，利用该方式可以增加在特定序列中编码的遗传信息的数量，出现HIV病毒基因组的紧凑现象[32]。HIV的-1PRF信号包括了2种基本元素，一个是滑动序列，-1PRF发生的地方；另一个是移码刺激信号，是一种位于滑动序列下游的mRNA二级结构，由一个嘌呤凸起分隔的上茎和下茎组成。当移码刺激信号发生时，核糖体会发生移码，HIV通过该方式严格控制自己的移码效率，保持自己Gag/Gag-Pol的比例，其中90%～95%直接翻译成Gag，剩下的5%～10%会通过-1PRF方式翻译成Gag-Pol，该比例对病毒的组装和成熟至关重要，偏离该比率，无论是减少还是增加，均将阻碍病毒复制[33]。Gag-Pol的少量缺乏会降低病毒粒子的组装，而只表达Gag-Pol则会导致HIV的-1PR在细胞内激活，抑制病毒颗粒的组装和出芽。改变移码过程将会使结构蛋白和功能酶失衡，所以靶向Gag-Pol移码的抑制剂，在抑制HIV的复制上有着很好的应用前景。目前Gag-Pol移码抑制剂主要通过靶向mRNA的-1PRF信号来抑制HIV的复制或成熟。C19orf66是一种干扰素刺激基因（interferon-stimulated genes，ISGs），也被称为SFL，是第一个被发现可以直接限制-1PRF功能的人源蛋白。-1PRF信号会触发非典型核糖体旋转，募集SFL和真核释放因子1（eukaryotic releasing factor 1，eRF1）/真核释放因子3（eukaryotic releasing factor 3，eRF3），协同停止转录过程，后触发核糖体过早释放移码的病毒RNA，影响Gag/Gag-Pol的比例。SFL属于一种广谱的抗-1PRF抑制剂，也可抑制其他病毒如乙型脑炎病毒等的-1PRF移码，但仅限于-1PRF[34]。有的抑制剂也可以通过增加Gag/Gag-Pol的比例来影响其复制，如RG503（DB213）等[35]。

4 Gag-Pol蛋白抑制剂对其他病毒的影响

很多病毒也有着与HIV相同的感染复制机制，因此许多Gag-Pol的抑制剂对于其他病毒也有类似的抑制作用。部分RNA病毒，如非典病毒和新冠病毒等均有着与HIV相似的蛋白酶，因此有的HIV蛋白酶抑制剂也可能对其有类似的抑制效果，如阿兹夫定[36]。但部分抑制剂对HIV蛋白酶有着较强的特异性，无法对其他RNA病毒产生抑制效果。其他类型的HIV抑制剂也有着广谱的抗病毒效果，逆转录酶抑制剂替诺福韦也被用来治疗单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）感染[36]；拉米夫定、恩曲他滨可被用于治疗乙型肝炎等。整合酶抑制剂雷特格韦则对HIV与丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）共感染有着很好的抑制效果[37]。

5 展 望

HIV引发的AIDS是一种慢性传染病，需要终身服药治疗。耐药HIV毒株的出现和药物的不良反应阻碍了抗HIV药物的长期使用，因此需要不断开发针对现有靶点和新靶点的新药。高效联合抗逆转录病毒治疗（highly active antiretroviral therapy，HAART）是目前治疗AIDS最有效的方法，可使其致病率和死亡率大大降低。标准的HAART方案包括至少2种类别的药物。目前，HAART方案中4类抗逆转录病毒药物包括NRTIs、NNRTIs、蛋白酶抑制剂和整合抑制剂。HAART虽然可以有效地抑制HIV的复制，并降低AIDS相关并发症的发病率和死亡率，但依旧不能根除HIV感染，需要持续治疗来防止病毒血症和疾病进展，且长时间的HAART治疗可能会导致很多并发症[38]，如细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）、血管扩张性休克、免疫效应细胞相关神经毒性综合征和过敏反应等。目前正在研究的AIDS治疗方法还包括增强宿主免疫系统、用遗传方法使共受体或病毒基因组失效和改造宿主细胞以抵抗HIV。目前，据报道有5例AIDS患者已被成功治愈，最近的一个成功治愈病例被称为“杜塞尔多夫病人”，该男子停止服用HIV药物4年后，在其体内未检测到HIV。该患者通过接受C-C趋化因子受体5（C-C chemokine receptor type 5，CCR5）Δ32/Δ32基因突变型捐赠者的干细胞进行治疗，由于该类捐赠者的T细胞缺乏HIV可结合的CCR5受体，所以赋予了该患者对HIV的抗性[39-40]。大约只有1%的欧洲人有CCR5Δ32/Δ32基因突变，且该方法需要患者体内自身的T细胞全部死亡，同时回输的干细胞会产生缺陷型CCR5的CD4＋T淋巴细胞，使HIV无法感染，残存的HIV也会因为没有生存环境而死亡。但这样的治疗方法也有缺陷，主要体现在造血干细胞移植后的排异反应和并发症，而且HIV感染者的CD4＋T淋巴细胞本身数量很低，此时人体的免疫功能几乎完全丧失，由于人肠道等器官存在细菌，因此一旦发生严

重感染有可能危及患者生命。所以该方法的普及性有待商榷。使用疫苗的治疗方法也因为HIV的各种亚型和突变而存在一定的危险性。不同类型的抑制剂有着不同的缺陷，但使用抑制剂来抑制病毒仍然会是未来治疗HIV的最重要的方法。人类也将不再局限于常用的抗HIV靶点，2023年上市的NC抑制剂勒那卡韦会提高病毒的耐药成本，因此在Gag-Pol蛋白中寻找新的靶点或者旧药新用均是抑制HIV相关研究的热点。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

黄国锋参与文献收集、整理和论文撰写，李聪宜、王虹和张文艳参与文献收集、整理和论文审校。

[参考文献]

[1] BELL N M, LEVER A M L. HIV Gag polyprotein: processing and early viral particle assembly[J]. Trends Microbiol, 2013, 21(3): 136-144.

[2] SUN L, ZHANG X J, XU S J, et al. An insight on medicinal aspects of novel HIV-1 capsid protein inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2021, 217: 113380.

[3] SARKAR S, ZADROZNY K K, ZADOROZHNYI R, et al. Structural basis of HIV-1 maturation inhibitor binding and activity[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1237.

[4] GUPTA S, LOUIS J M, TYCKO R. Effects of an HIV-1 maturation inhibitor on the structure and dynamics of CA-SP1 junction helices in virus-like particles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(19): 10286-10293.

[5] MAMATIS J E, PELLIZZARI-DELANO I E, GALLARDO-FLORES C E, et al. Emerging roles of cyclophilin A in regulating viral cloaking[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 828078.

[6] BETANCOR G, JIMENEZ-GUARDEÑO J M, LYNHAM S, et al. MX2-mediated innate immunity against HIV-1 is regulated by serine phosphorylation[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(8): 1031-1042.

[7] MOUHAND A, PASI M, CATALA M, et al. Overview of the nucleic-acid binding properties of the HIV-1 nucleocapsid protein in its different maturation states[J]. Viruses, 2020, 12(10): 1109.

[8] RICE W G, TURPIN J A, HUANG M, et al. Azodicarbonamide inhibits HIV-1 replication by targeting the nucleocapsid protein[J]. Nat Med, 1997, 3(3): 341-345.

[9] NIKOLAYEVSKIY H, SCERBA M T, DESCHAMPS J R, et al. Reaction kinetics direct a rational synthesis of an HIV-1 inactivator of nucleocapsid protein 7 and provide mechanistic insight into cellular metabolism and antiviral activity[J]. Chemistry, 2018, 24(38): 9485-9489.

[10] VAN DOMSELAAR R, NJENDA D T, RAO R, et al. HIV-1 subtype C with PYxE insertion has enhanced binding of gag-p6 to host cell protein ALIX and increased replication fitness[J]. J Virol, 2019, 93(9): e00077-e00019.

[11] DEMIROV D G, ONO A, ORENSTEIN J M, et al. Overexpression of the N-terminal domain of TSG101 inhibits HIV-1 budding by blocking late domain function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(2): 955-960.

[12] QU K, KE Z L, ZILA V, et al. Maturation of the matrix and viral membrane of HIV-1[J]. Science, 2021, 373(6555): 700-704.

[13] LIANG G X, ZHAO L, QIAO Y, et al. Membrane metalloprotease TRABD2A restricts HIV-1 progeny production in resting $CD4^+$ T cells by degrading viral Gag polyprotein[J]. Nat Immunol, 2019, 20(6): 711-723.

[14] MARZIALI F, CIMARELLI A. Membrane interference against HIV-1 by intrinsic antiviral factors: the case of IFITMs[J]. Cells, 2021, 10(5): 1171.

[15] GUZZO C, FOX J C, MIAO H Y, et al. Structural determinants for the selective anti-HIV-1 activity of the all-β alternative conformer of XCL1[J]. J Virol, 2015, 89(17): 9061-9067.

[16] KIM J G, SHAN L. Beyond inhibition: a novel strategy of targeting HIV-1 protease to eliminate viral reservoirs[J]. Viruses, 2022, 14(6): 1179.

[17] CLAVEL F, MAMMANO F. Role of gag in HIV resistance to protease inhibitors[J]. Viruses, 2010, 2(7): 1411-1426.

[18] WENSING A M, VAN MAARSEVEEN N M, NIJHUIS M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance[J]. Antiviral Res, 2010, 85(1): 59-74.

[19] CILENTO M E, KIRBY K A, SARAFIANOS S G. Avoiding drug resistance in HIV reverse transcriptase[J]. Chem Rev, 2021, 121(6): 3271-3296.

[20] MARIN M, ROSE K M, KOZAK S L, et al. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation[J]. Nat Med, 2003, 9(11):

1398-1403.

[21] BEDWELL G J, ENGELMAN A N. Factors that mold the nuclear landscape of HIV-1 integration[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(2): 621-635.

[22] BUKOVSKY A, GÖTTLINGER H. Lack of integrase can markedly affect human immunodeficiency virus type 1 particle production in the presence of an active viral protease[J]. J Virol, 1996, 70(10): 6820-6825.

[23] YAMAMOTO S P, OKAWA K, NAKANO T, et al. Huwe1, a novel cellular interactor of Gag-Pol through integrase binding, negatively influences HIV-1 infectivity[J]. Microbes Infect, 2011, 13(4): 339-349.

[24] COSTI R, MÉTIFIOT M, CHUNG S, et al. Basic quinolinonyl diketo acid derivatives as inhibitors of HIV integrase and their activity against RNase H function of reverse transcriptase[J]. J Med Chem, 2014, 57(8): 3223-3234.

[25] DIXIT U, BHUTORIA S, WU X H, et al. INI1/SMARCB1 Rpt1 domain mimics TAR RNA in binding to integrase to facilitate HIV-1 replication [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2743.

[26] DINH L P, SUN J, GLENN C D, et al. Multi-substituted quinolines as HIV-1 integrase allosteric inhibitors[J]. Viruses, 2022, 14(7): 1466.

[27] SCARSI K K, HAVENS J P, PODANY A T, et al. HIV-1 integrase inhibitors: a comparative review of efficacy and safety[J]. Drugs, 2020, 80(16): 1649-1676.

[28] DEEKS E D. Elvitegravir: a review of its use in adults with HIV-1 infection[J]. Drugs, 2014, 74(6): 687-697.

[29] RHEINEMANN L, DOWNHOUR D M, BREDBENNER K, et al. RetroCHMP3 blocks budding of enveloped viruses without blocking cytokinesis [J]. Cell, 2021, 184(21): 5419-5431.e16.

[30] WANG Q K, GAO H B, CLARK K M, et al. CARD8 is an inflammasome sensor for HIV-1 protease activity [J]. Science, 2021, 371(6535): eabe1707.

[31] BURDICK R, SMITH J L, CHAIPAN C, et al. P body-associated protein Mov10 inhibits HIV-1 replication at multiple stages[J]. J Virol, 2010, 84(19): 10241-10253.

[32] MIKL M, PILPEL Y, SEGAL E. High-throughput interrogation of programmed ribosomal frameshifting in human cells[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3061.

[33] KORNIY N, GOYAL A, HOFFMANN M, et al. Modulation of HIV-1 Gag/Gag-Pol frameshifting by tRNA abundance[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(10): 5210-5222.

[34] WANG X L, XUAN Y F, HAN Y L, et al. Regulation of HIV-1 gag-pol expression by shiftless, an inhibitor of programmed-1 ribosomal frameshifting[J]. Cell, 2019, 176(3): 625-635.e14.

[35] ANOKHINA V S, MILLER B L. Targeting ribosomal frameshifting as an antiviral strategy: from HIV-1 to SARS-CoV-2[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(17): 3349-3361.

[36] CELUM C, MORROW R A, DONNELL D, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(1): 11-19.

[37] HERNÁNDEZ-NOVOA B, MORENO A, PÉREZ-ELÍAS M J, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C)[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(2): 471-475.

[38] MALDARELLI F. The role of HIV integration in viral persistence: no more whistling past the proviral graveyard[J]. J Clin Invest, 2016, 126(2): 438-447.

[39] GUPTA R K, ABDUL-JAWAD S, MCCOY L E, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation [J]. Nature, 2019, 568(7751): 244-248.

[40] JIN H L, TANG X R, LI L, et al. Generation of HIV-resistant cells with a single-domain antibody: implications for HIV-1 gene therapy [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(3): 660-674.