·综述·

作用于 mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3G 的 HIV-1 逆转录抑制剂研究进展

李俊洁[1],罗荣华[2],杨柳萌[2],王　婷[1],马文婕[1],黄　宁[1]
(1 昆明医科大学基础医学院药理学系,昆明 650500; 2 中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病重点实验室,昆明 650223)

[摘要] mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3G(A3G)属于固有免疫家族成员,具有胞嘧啶脱氨酶活性,能通过与核衣壳蛋白基因(Gag)或病毒 RNA 的核衣壳(NC)域的相互作用包装入子代病毒。在人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)逆转录过程中,A3G 使胞嘧啶脱氨基,在 DNA 负链中引入尿嘧啶,导致病毒的过度突变,发挥抗病毒作用。除此之外,A3G 通过包装成病毒粒子发挥抗 HIV-1 的作用。HIV-1 的辅助调节蛋白病毒感染因子(Vif)可以通过泛素-蛋白酶体系统来拮抗 A3G 的抑制 HIV-1 的作用。因此,上调 A3G 的表达或是抑制 Vif 对 A3G 的拮抗作用可能成为 HIV-1 感染治疗的新有效方法。

[关键词] 病毒 HIV-1 颗粒;mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3G;逆转录;抗 HIV-1 药物;辅助蛋白病毒感染因子

[中图分类号] R967　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)20－1855－06

Research progress in HIV reverse transcriptional inhibitors acting on apoliprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypetide protein

LI Jun-jie[1], LUO Rong-hua[2], YANG Liu-meng[2], WANG Ting[1], MA Wen-jie[1], HUANG Ning[1]
(1 *School of Basic Medical, Kunming Medical University, Kunming* 650500, *China*; 2 *Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of the Chinese Academy of Sciences, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming* 650223, *China*)

[**Abstract**] Apoliprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypetide protein (A3G) is a member of the innate immune family. It has cytosine deaminase activity and can be packaged into progeny viruses through interaction with Gag protein or the nucleocapsid domain of viral RNA. In the process of HIV-1 reverse transcription, A3G deaminates cytosine and introduces uracil into the minus strand of DNA, resulting in excessive mutation of the virus and exerting antiviral effects. In addition, A3G plays an anti-HIV-1 role by packaging itself into virions. HIV-1 co-regulatory protein Vif can antagonize A3G inhibition of HIV-1 through the ubiquitin-proteasome system. Therefore, up-regulating the expression of A3G or inhibiting the antagonistic effect of Vif on A3G may become a new effective method for the treatment of HIV-1 infection.

[**Key words**] virus HIV-1 particles; apoliprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypetide protein; reverse transcription; anti-HIV-1 drugs; accessory protein viral infectivity factor

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81660612);云南省基础应用研究-昆医联合专项(2017FE467-127,2017FE468-135);昆明医科大学百名中青年学术技术骨干项目(60117190441)

[作者简介] 李俊洁,女,硕士研究生,主要从事抗病毒药物研究。E-mail:15736990791@163.com。

[通讯作者] 黄宁,女,副教授,博士,主要从事抗病毒药物研究。E-mail:huangning82@163.com。马文婕,女,讲师,博士,主要从事中枢神经系统药物研究。E-mail:mwj9598@163.com。

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS),由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染引起的疾病,在全球已呈暴发流行趋势,严重威胁着人类的健康和社会经济的发展[1]。在最近的几十年里,高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy,HAART)已经广泛应用于 HIV 感染患者,大大降低了 AIDS 患者的死亡率。目前美国 FDA 批准上市的这些抗 HIV-1 药物大都是基于病毒本身的蛋白为靶标,包括 gp40 融合蛋白、逆转录酶、整合酶,以及针对病毒辅助受体趋化因子受体 5(CCR5)的拮抗剂,但是这些药物还存在着耐药性、服药繁琐、依从性差、费用昂贵、无法清除病毒和不良反应大等问题[2-3]。

HIV 逆转录过程复杂且高度有序,是 HIV 复制周期中非常重要的步骤,也是艾滋病治疗的重要靶点,HIV 进入宿主细胞胞浆后以其正链 RNA 基因组为模板,在逆转录酶的作用下以及多种因子如反式激活因子(Tat)、病毒感染因子(Vif)的参与下开始逆转录合成双链 DNA[4]。实验证明 HIV-1 逆转录过程有以下几个主要步骤:负链强力终止 DNA 的合成、负链强力终止 DNA 的链转移、正链 DNA 的合成起始、正链强力终止 DNA 的链转移和最终完整双链 DNA 的合成[5]。

自从 2002 年 mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3G(A3G)被发现,其在缺乏 Vif 的情况下能够抑制 HIV-1 病毒粒子的感染被世人所了解。2014 年 Wang 等[6]用敲除 A3G 的 THP-1 细胞与未敲除的 A3G 的 THP-1 细胞比较,发现磷酸盐缓冲液(PBS)处理的 THP-1/A3GKD/PBS 的病毒传染性大约是 PBS 处理的野生型 THP-1 的 2 倍。A3G 蛋白是活化诱导的胞苷脱氨酶(AID)/载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白(APOBEC)家族中的一员,又称为 CEM15 蛋白,是一种胞嘧啶脱氨酶。其基因位于第 22 号染色体上。A3G 由 384 个氨基酸组成,分子量为 46 kDa,是一个具有 2 个同源结构的胞苷脱氨酶,分别是 C 端和 N 端 2 个胞苷脱氨酶结构域(CTN,NTD),每个催化域都包含一个高度保守的锌依赖脱氨酶基序,由 $HX_1EX_{22-27}CX_{2-4}C$ 组成(X 可以是任意氨基酸)[7]。组氨酸(His)和半胱氨酸(Cys)残基协调锌离子,而谷氨酸(Glu)在催化脱氨反应中起质子穿梭作用[8]。

1 A3G 抑制 HIV-1 感染机制

APOBEC3 家族蛋白是一组具有抗逆转录病毒特性的蛋白,存在于人类和灵长类动物中,其中 A3G 对 HIV-1 的感染尤为有效。A3G 是第一个被显示为有阻止 HIV-1 复制作用的家庭成员,已经被进行大量的研究。A3G 抗病毒活性的分子机制主要归因于单链 DNA 的脱氨作用;然而,非脱胺机制也有助于限制 HIV-1,只不过是脱氨作用占据主导地位[9]。但是 HIV-1 Vif 会与 A3G 结合,并将其招募到以 Cullin5 为基础的 E3 泛素连接酶复合物中,该复合物包括 ElonginC/B,Rbx2 和 E2 结合酶。这种招募会导致 A3G 的多泛素化和蛋白酶体的降解,阻止了将 A3G 包装成新生的病毒颗粒[10-11]。

1.1 包装成病毒粒子

A3G 抗病毒活性需要其包膜进入 HIV-1 病毒粒子。在缺乏 HIV-1 Vif 的情况下,病毒生命周期后期 A3G 通过与核衣壳蛋白基因(Gag)或病毒 RNA 的核衣壳(NC)域的相互作用被整合到子代病毒中[12]。A3G 包膜进入 HIV-1 病毒粒子需要与病毒 Gag 蛋白的 NC 域相互作用,表明 A3G 与 HIV 病毒粒子的结合发生在病毒装配过程中。

1.2 正链 DNA 超突变

在病毒成熟和 Gag/Gag-pol 蛋白水解过程中,A3G 从 Gag/Gag-pol 前体中释放,靶向 HIV-1 的逆转录酶。一旦这些子代病毒开始新的感染,被整合的 A3G 将在逆转录过程中使胞嘧啶(C)脱氨基,从而在病毒负链 DNA 中引入尿嘧啶(U)。由此产生的正链 DNA 包含多种鸟嘌呤(G)到腺嘌呤(A)的超突变,导致过早形成终止密码子,并产生异常的病毒转录本,最终被降解导致病毒失活。有研究发现,超突变几乎总是一个致命的事件,对病毒的遗传几乎没有或是根本没有贡献[13]。

A3G 是一种单链 DNA 胞嘧啶脱氨酶,在 HIV-1 DNA 合成过程中,诱导 C 发生 5'C$\underline{C}$(C 为 C 进行脱氨反应)或 5'CC$\underline{C}$ 基序的 U 脱氨反应。在合成(+)DNA 的过程中,以 U 为模板,通过病毒基因组链 G 到 A 的超突变,过早形成终止密码子,从而导致 HIV-1 病毒粒子失活[13-14]。A3G 具有 2 个同源的 N 端结构域(N-terminal domain,NTD)和 C 端结构域(C-terminal domain,CTD),但只有 CTD 对 ssDNA 的脱氨是有活性的。虽然 A3G-CTD 催化 DNA 进行脱氨基,而 NTD 没有催化活性,但是 A3G 的抗病毒作用需要 2 个域共同参与。

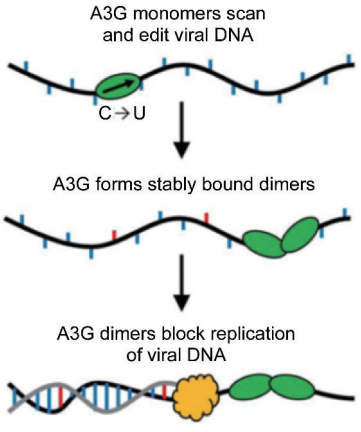


图 1 A3G 抑制 HIV-1 复制的机制图

2 作用于 A3G 影响 HIV-1 复制的化合物

虽然 A3G 蛋白是一种天然的抗 HIV-1 细胞因子,但 HIV-1 Vif 通过蛋白酶介导的蛋白水解促进 A3G 的降解,从而抵消 A3G 的作用。因此,任何能阻止 A3G 降解的方法都有可能增强其抗病毒作用。Vif-A3G 间的相互作用是近几年较热门的潜在治疗靶点。

2.1 影响 A3G 泛素化

HIV-1 病毒粒子对抗 A3G 抗病毒活性的方式通常是 Vif 通过泛素-蛋白酶体系统(UPS)对 A3G 进行降解。因此,阻止 Vif 对 A3G 泛素化的物质,可以保护 A3G 不被降解,从而发挥抑制 HIV-1 病毒的作用。

2.1.1 A3G-泛素相关结构域 2(UBA2)融合蛋白 UBA2 由 45 个氨基酸组成,可以与单泛素、多泛素特异性结合。然而蛋白质的泛素化或泛素化后的蛋白质被募集到蛋白酶体中,通常会导致这些蛋白质的快速降解。UBA2 结构域被鉴定为一种内在的稳定信号,可以保护蛋白质不被蛋白酶体降解。

Li 等[15]的研究表明与 UBA2 融合的 A3G 比未融合的 A3G 更能抵抗 Vif 介导的蛋白质降解。可能是 UBA2 会从 A3G 中分离泛素或是阻止 A3G 泛素链的延伸,从而阻止 A3G 蛋白被募集到蛋白酶体降解。由此可以得出一个结论,UBA2 是通过抵抗蛋白酶体介导的蛋白水解来稳定 A3G 在细胞中的表达。而且用表达 A3G-UBA2 融合蛋白的细胞包装的病毒比用 A3G 包装的病毒对病毒感染性的抑制作用更强。这是一项概念验证研究,作者首次提供证据表明,当 A3G 被 UBA2 稳定时,其可以减弱 HIV-1 的传染性。需要进一步完善这一战略,以制定一种更有效的方式来稳定 A3G。

此外,通过任何技术将治疗性 A3G-UBA2 引入人细胞都不会消除先前存在的内源性 A3G。此类 A3G 可以束缚 Vif,并使其与降解无关的活性最小化,从而使 A3G-UBA2 更有效。然而目前还没有有效措施实施这项技术。

2.1.2 泛素特异性蛋白酶 49(USP49) Ting 等[16]筛选了去泛素化酶(DUB)靶向 siRNA 的相关文库,发现 USP49 与 A3G 蛋白的稳定性相关。通过增强 A3G 蛋白的表达,USP49 发挥强大的抗 HIV-1 活性,并参与缺陷型病毒原病毒的产生。其通过从 A3G 中去除泛素来抵消 Vif 介导的 A3G 泛素化作用,从而稳定了 A3G 在细胞内的表达。UPS49 的抗病毒活性主要在于其维护了 A3G 的稳定性。为了研究 USP49 对超突变的影响,从 7 例接受抑制性嵌合抗原受体 T(CART)治疗的 HIV-1 感染者的 CD_4^+ T 细胞前病毒 DNA 中扩增出 Vif 和包膜糖蛋白(env)序列,用来测定体内 A3G 介导的亚致死性超突变的大小。作为参考序列,还对来自同一对象的病毒副产物的病毒粒子相关 RNA 进行了测序。用在线 Hypermut 软件量化 *G-to-A* 突变的百分比,发现在这 7 个受试者中,*G-to-A* 突变百分率与 USP49 表达和 A3G 蛋白表达呈正相关。A3G 蛋白的稳定化可能导致 HIV-1 基因组中亚致死性超突变或是最终致死性超突变,从而导致缺陷型前病毒的累积。然而缺点是 USP49 主要存在于细胞核中,在 A3G 富集的细胞质中存在较少。

2.2 保护 A3G 不被 Vif 降解的化合物

HIV-1 病毒粒子辅助因子 Vif 使 A3G 泛素化,然后使其降解。若是化合物保护 A3G 不被 Vif 降解,则该化合物使细胞中 A3G 累积增加,A3G 则发挥其抗病毒作用。

2.2.1 佛波醇衍生物 12-*O*-三甲酰佛波醇 20-乙酸酯(hop-8) 最常见的佛波醇酯、佛波醇肉豆蔻酸酯(PMA),通过蛋白激酶 C(PKC)等途径强烈诱导 H9 细胞中 A3G 表达。但是,PMA 的促肿瘤活性阻碍了其治疗用途。Chen 等[17]鉴定了一种新的佛波醇 hop-8,该酯是从大戟科的云南叶轮木中分离的,可以强烈增强细胞中的 A3G 表达,降低子代病毒的感染性,并抑制实验室适应的菌株、耐药菌株和临床分离的 HIV-1 和 HIV-2,其半数有效浓度(EC_{50})值在 0.106 ~ 7.987 μmol·L^{-1}之间,细胞毒性较低。然而 hop-8 发挥抗病毒作用的主要机制是刺激 HIV-1 产

生细胞中 A3G 的表达,上调子代病毒中 A3G 的水平,从而降低子代病毒的感染性。Chen 等推测 hop-8 也可能通过下调细胞表面的 CD4 来阻止 HIV 的进入,但是还需进一步的研究。佛波醇酯的致瘤性很高,hop-8 的治疗应用可能受到限制。

2.2.2 小分子化合物 *N*-(2-甲氧基苯基)-2-((4-硝基苯基)硫代)苯甲酰胺(RN-18) 分子结构见图 2,在 A3G 存在下可以特异性降解 Vif。通过选择性降解 Vif/hA3G 复合物中的 Vif,它可以阻断 Vif 介导的 A3G 降解,并强烈抑制 HIV-1 的复制。通过 RN-18 中心环的优化,Zhou 等[18]发现了一个有效的化合物 12c,其 EC_{50}值为 1.54 μmol·L^{-1},在 H9 细胞中的抗病毒活性比 RN-18 提高了 150 倍以上。在相同浓度下,12c 比 RN-18 更有效地保护了 A3G 的表达。同时,12c 显著抑制 Vif 介导的 A3G 降解,并且 Vif 表达以及 p24 表达随 12c 浓度增加而降低。此外,12c 对不同 HIV-1 临床株(HIV-1_{KM018},HIV-1_{TC-1} 和 HIV-1_{WAN})和耐药株(NRTI,NNRTI,PI 和 FI)具有较高的抑制活性。用甘氨酸酰胺化 12c 制得前体药物 13a,水溶性比 12c 提高约 2 600 倍,且 13a 能有效抑制病毒复制,EC_{50}值为 0.228 μmol·L^{-1},说明前药 13a 是一种很有前途的艾滋病治疗候选药物。

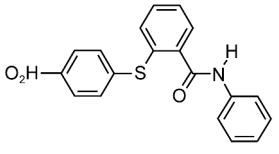


图 2 化合物 RN-18 分子结构式

2.2.3 小分子化合物 Zif-15 Pu 等[19]利用 Discovery Studio 3.1 软件包对 Vif 与 EloB,EloC,Cullin5,CBF-β 蛋白结合位点进行分析,发现了 5 个可能的结合位点 C1 ~ C5。进一步的筛选之后,C2 位点可用于进一步的基于片段的虚拟筛选(FBVS)。Pu 等发现的一系列碎片中包含吲哚骨架和吡啶环的 Zif-1 可以和残基 Tyr148,Ile155 形成氢键,合成了 19 个 Zif-1 衍生物。通过免疫荧光染色和蛋白质免疫印迹(Western Blot,WB)分析,Zif-15 在抑制 Vif 介导的 A3G 降解中显示出强大的活性。进一步的对接实验表明,Zif-15 与残基 His139,Tyr148 和 Ile155 形成的氢键相互作用。因此 Zif-15 是抗 Vif 有前途的先导化合物,可用于治疗艾滋病。

2.2.4 热休克蛋白 热休克蛋白在多种 RNA 和 DNA 病毒的生命周期中起重要作用。例如,热休克蛋白 70(HSP70)被特异性地整合到 HIV-1 病毒粒子中。Sugiyama 等[20]研究表明过表达 HSP70 阻止了 HIV-1 Vif 在 UPS 中降解 A3G,从而使病毒颗粒无感染性。此外,靶向敲低 HSP70 表达的 siRNA 增强了 Vif 介导的 A3G 降解。免疫共沉淀研究表明,HSP70 的过表达抑制了 A3G 与 HIV-1 Vif 的结合。2013 年 Sugiyama 等[21]发现前列腺素 A1(PGA1)诱导 HSP70 合成可阻断 Vif 介导的 A3G 降解,并增强 A3G 掺入野生型和 Vif 缺陷型病毒体中的能力。PGA1 少部分通过阻断 Vif 介导的 A3G 降解来抑制 HIV-1 复制。这些结果表明,前列腺素使用的新机制可能有助于寻找新的抗逆转录病毒药物。

2.2.5 凋亡信号调节激酶 1(ASK1) Miyakawa 等[22]证明了宿主蛋白 ASK1 会干扰 Vif 的中和作用,并使 A3G 介导的病毒限制恢复活力。ASK1 与 Vif 结构中的 BC 盒部分结合,从而破坏 Vif 泛素连接酶复合物的结合。因此,ASK1 使 A3G 稳定并促进其掺入病毒颗粒,最终降低了病毒的感染性。此外,用抗逆转录病毒药物齐多夫定(AZT)治疗,可诱导 ASK1 表达并恢复 HIV-1 感染细胞中 A3G 的抗病毒活性。因此,这项研究证明了 ASK1 在恢复宿主抗病毒系统中的独特功能,可以通过 AZT 治疗来增强其功能。

2.2.6 氧化还原醛(redoxal) Pery 等[23]发现 redoxal 在不同的 HIV-1 分离株中展示了 A3G 依赖的抗病毒活性,显示出其抗病毒的广谱性。redoxal 主要依赖 A3G 发挥抗病毒作用,通过稳定 A3G 蛋白质水平和增加病毒体中的 A3G 来抑制病毒复制。用尿苷或乳清酸酯,嘧啶合成的中间体处理,减少了 redoxal 诱导的 A3G 稳定性和抗病毒活性。redoxal 通过抑制嘧啶的生物合成这种机制,发挥其抗病毒作用。这些结果表明 redoxal 是 HIV-1 复制的抑制剂,并表明其通过抑制嘧啶生物合成的能力增强 A3G 抗病毒活性来抑制病毒复制。

2.3 影响 Vif 与 A3G 及其他相关蛋白相互作用

Vif 蛋白通过 Vif,A3G,Elongin C/B 和 Cullin 5 复杂的蛋白质相互作用来介导 A3G 的降解。Vif-A3G 复合物的重要性使其成为开发 HIV-1 新疗法的良好潜在靶标。拯救的 A3G 水平是评估先导化合物效能的重要标准。

2.3.1 化合物 ZBMA-1 Zhang 等[11]应用高通量筛选(HTS)系统和抗 HIV-1 复制实验确定了一种有效的

HIV-1 复制抑制剂(ZBMA-1,IC_{50} = 1.01 μmol·L^{-1}),见图 3,该抑制剂可通过靶向 Vif-A3G 复合体来有效保护 A3G 蛋白。免疫共沉淀和对接研究表明,化合物 ZBMA-1 影响 Elongin C 与 Vif 蛋白的结合。

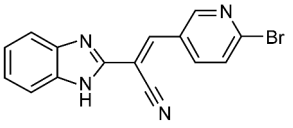


图 3 化合物 ZBMA-1 的分子结构式

2.3.2 小分子化合物 VEC-5 有研究基于 ElonginC 进行了虚拟筛选,并获得了针对 HIV-1 Vif 的 IC_{50}为 36.1 μmol·L^{-1}的小分子 VEC-5[24]。进一步的生物学研究证实 VEC-5 通过阻断 Vif/ElonginC 相互作用来保护 A3G 免受 Vif 介导的降解。这种机制与报告的 HIV-1 Vif 抑制剂不同,可能会带来抗 HIV-1 治疗的新方法。Huang 等[25]以先导化合物 VEC-5 为基础,设计了 62 个衍生物,其中有 5 个化合物的 IC_{50}值在 20 μmol·L^{-1}附近。研究表明吲哚嗪衍生物显示出作为 HIV-1 Vif-ElonginC 复合物抑制剂的潜力。

2.3.3 化合物 N.41 为了鉴定以高通量形式筛选出的抑制 A3G/Vif 相互作用的化合物,Pery 等[26]开发了一种均相时间分辨荧光共振能量转移测定法筛选了 307 520 个化合物。最终发现化合物 N.41(见图 4)在 A3G(+)的 T 细胞中显示出有效的抗病毒活性,但在 A3G(-)的 T 细胞中却没有显示,并且 IC_{50}值为 8.4 μmol·L^{-1}。N.41 抑制 Vif-A3G 相互作用并增加细胞中 A3G 的水平及 A3G 掺入病毒颗粒,从而以 A3G 依赖性的方式减弱病毒的感染性。

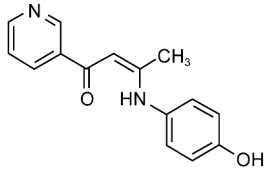


图 4 化合物 N.41 的分子结构

2.3.4 化合物[3-(α-溴丙酰)氨基-4-甲氧基苯]甲酰基-(3,4,5-三甲氧基苯)酰胺(IMB-26)/35 Shan 等[27]通过建立的筛选系统,确定了 2 种活性化合物 IMB-26 和 IMB-35(见图 5),它们都直接与宿主 hA3G 结合,特异性抑制 Vif/hA3G 相互作用,从而消除了 Vif 介导的 hA3G 降解。IMB-26/35 抑制了含有 hA3G 的细胞中 HIV-1 的复制,但对没有 hA3G 的细胞中 HIV-1 的复制没有抑制。抗 HIV 作用与内源性 hA3G 水平相关。用 IMB-26/35 处理过的 hA3G(+)细胞中的 HIV-1 颗粒所含的 hA3G 水平高于未使用 IMB-26/35 处理过的 hA3G(+)细胞,并显示出降低的传染性。IMB26/35 直接与 hA3G 蛋白结合,抑制 Vif/hA3G 相互作用,从而保护 hA3G 不受 Vif 介导的降解。

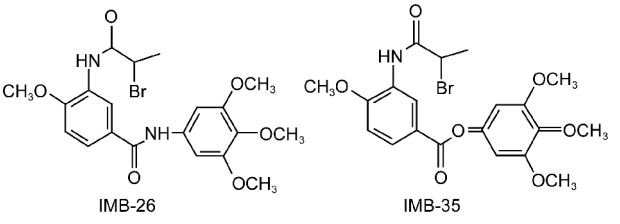


图 5 化合物 IMB26/35 的分子结构式

3 问题与展望

目前,已上市的治疗 HIV-1 的药物普遍存在着耐药性、服药繁琐、依从性差、费用昂贵、无法清除病毒和不良反应大等问题。因此,艾滋病在世界范围内迅速蔓延,促使人们加紧研究,以发现用于治疗 HIV-1 的有选择性的和高安全性的新药物。

过去 10 年的几项研究已经确定了 900 多种不同的宿主细胞因子和 HIV 依赖性因子(HDFs),其中许多因子的调节可以抑制病毒在宿主体内的复制,而不改变宿主的物理特性[28-30]。这些研究表明,针对病毒生命周期中涉及的宿主细胞因子和病毒靶标可能有助于我们更有效地克服当前抗艾滋病毒药物的局限性。因此近 10 年内,通过胞嘧啶脱氨酶 A3G 阻止 HIV-1 在人体内复制的化合物,一般都是以 Vif-A3G 复合物为靶点,阻止 Vif 与宿主限制因子 A3G 结合,如 UBA2-A3G 融合蛋白、Vif/Zif-15 复合物等。而且这些化合物的发现并不是偶然的,而是经过化合物虚拟筛选、高通量筛选等技术筛选出来的有效化合物。因此,在接下来的药物研究中,通过与 HIV 复制有关的宿主细胞因子以及参与病毒复制的辅助因子起作用的化合物,将会为我们打开有效研究的大门。

[参 考 文 献]

[1] HUANG N, WU MY, ZHENG CB, *et al*. The depolymerized fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber potently inhibits HIV replication via interfering with virus entry[J]. *Carbohydr Res*, 2013, 380(10): 64-69.

[2] HUANG N, WANG Q, YANG LM, *et al*. Anti HIV-1 agents 7.

Discovery of 1-hydroxy-4-chloro-9,10-anthraquinone derivatives as new HIV-1 inhibitors *in vitro*[J]. *Lett Drug Des Disco*, 2011, 8(7):602 – 605.

[3] RAN JQ, HUANG N, XU H, *et al*. Anti HIV-1 agents 5: synthesis and anti-HIV-1 activity of some N-arylsulfonyl-3-acetylindoles *in vitro*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(12): 3534 – 3536.

[4] LALONDE MS, LOBRITZ MA, RATCLIFF A, *et al*. Inhibition of both HIV-1 reverse transcription and gene expression by a cyclic peptide that binds the Tat-transactivating response element (TAR) RNA[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(5): e1002038.

[5] PUROHIT V, BALAKRISHNAN M, KIM B, *et al*. Evidence that HIV-1 reverse transcriptase employs the DNA 3' end-directed primary/secondary RNase H cleavage mechanism during synthesis and strand transfer[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(49): 40534 – 40543.

[6] WANG Z, LUO Y, SHAO Q, *et al*. Heat-Stable molecule derived from *streptococcus* cristatus induces APOBEC3 expression and inhibits HIV-1 replication[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(8): e106078.

[7] RAUSCH JW, LE GRICE SF. 'Binding, bending and bonding': polypurine tract-primed initiation of plus-strand DNA synthesis in human immunodeficiency virus[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(9): 1752 – 1766.

[8] SHARMA S, PATNAIK SK, TAGGART RT, *et al*. The double-domain cytidine deaminase APOBEC3G is a cellular site-specific RNA editing enzyme[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 39100.

[9] PAN Y, SUN Z, MAITI A, *et al*. Nanoscale characterization of interaction of APOBEC3G with RNA[J]. *Biochemistry*, 2017, 56(10): 1473 – 1481.

[10] GHIMIRE D, RAI M, GAUR R. Novel host restriction factors implicated in HIV-1 replication[J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(4): 435 – 446.

[11] ZHANG S, ZHONG L, CHEN B, *et al*. Identification of an HIV-1 replication inhibitor which rescues host restriction factor APOBEC3G in Vif-APOBEC3G complex[J]. *Antiviral Res*, 2015, 122(10): 20 – 27.

[12] WANG X, AO Z, CHEN L, *et al*. The cellular antiviral protein APOBEC3G interacts with HIV-1 reverse transcriptase and inhibits its function during viral replication[J]. *J Virol*, 2012, 86(7): 3777 – 3786.

[13] ZIEGLER SJ, LIU C, LANDAU M, *et al*. Insights into DNA substrate selection by APOBEC3G from structural, biochemical, and functional studies[J]. *PLoS One*,2018,13(3): e0195048.

[14] MORSE M, HUO R, FENG Y, *et al*. Dimerization regulates both deaminase-dependent and deaminase-independent HIV-1 restriction by APOBEC3G[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 597.

[15] LI L, LIANG D, LI JY, *et al*. APOBEC3G-UBA2 fusion as a potential strategy for stable expression of APOBEC3G and inhibition of HIV-1 replication[J]. *Retrovirology*, 2008, 5(1): 72.

[16] TING P, ZHENG S, LIYANG W, *et al*. USP49 potently stabilizes APOBEC3G protein by removing ubiquitin and inhibits HIV-1 replication[J]. *eLife*, 2019, 8:e48318.

[17] CHEN H, ZHANG R, LUO RH, *et al*. Anti-HIV Activities and mechanism of 12-O-tricosanoylphorbol-20-acetate, a novel phorbol ester from ostodes katharinae[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1498.

[18] ZHOU M, LUO RH, HOU XY, *et al*. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of N-(2-methoxyphenyl)-6-((4-nitrophenyl) sulfonyl) benzamide derivatives as potent HIV-1 Vif antagonists[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 129: 310 – 324.

[19] PU C, LUO RH, ZHANG M, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of indole derivatives as Vif inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(17): 4150 – 4155.

[20] SUGIYAMA R, NISHITSUJI H, FURUKAWA A, *et al*. Heat shock protein 70 inhibits HIV-1 Vif-mediated ubiquitination and degradation of APOBEC3G[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10051 – 10057.

[21] SUGIYAMA R, ABE M, NISHITSUJI H, *et al*. Induction of heat-shock protein 70 by prostaglandin A(1) inhibits HIV-1 Vif-mediated degradation of APOBEC3G[J]. *Antiviral Res*, 2013, 99(3): 307 – 311.

[22] MIYAKAWA K, MATSUNAGA S, KANOU K, *et al*. ASK1 restores the antiviral activity of APOBEC3G by disrupting HIV-1 Vif-mediated counteraction[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(4): 6945.

[23] PERY E, SHEEHY A, MIRANDA NEBANE N, *et al*. Redoxal, an inhibitor of de novo pyrimidine biosynthesis, augments APOBEC3G antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1[J]. *Virology*, 2015, 484(10): 276 – 287.

[24] ZUO T, LIU D, LV W, *et al*. Small-molecule inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by targeting the interaction between Vif and ElonginC[J]. *J Virol*, 2012, 86(10): 5497 – 5507.

[25] HUANG W, ZUO T, JIN H, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of indolizine derivatives as HIV-1 VIF-ElonginC interaction inhibitors[J]. *Mol Divers*, 2013, 17(2): 221 – 243.

[26] PERY E, SHEEHY A, NEBANE NM, *et al*. Identification of a novel HIV-1 inhibitor targeting Vif-dependent degradation of human APOBEC3G protein[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(16): 10504 – 10517.

[27] CEN S, PENG ZG, LI XY, *et al*. Small molecular compounds inhibit HIV-1 replication through specifically stabilizing APOBEC3G[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16546 – 16552.

[28] KUMAR M, RAWAT P, KHAN SZ, *et al*. Reciprocal regulation of human immunodeficiency virus-1 gene expression and replication by heat shock proteins 40 and 70[J]. *J Mol Biol*, 2011, 410(5): 944 – 958.

[29] SHRIVASTAVA S, TRIVEDI J, MITRA D. Gene expression profiling reveals Nef induced deregulation of lipid metabolism in HIV-1 infected T cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(1): 169 – 174.

[30] PARK RJ, WANG T, KOUNDAKJIAN D, *et al*. A genome-wide CRISPR screen identifies a restricted set of HIV host dependency factors[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 193 – 203.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 – 06 – 21