

HIV-1 蛋白酶

David Goodsell, 2000.06 (烟草所 程亚增译)

关键词：人类免疫缺陷病毒，艾滋病病毒，艾滋病，蛋白酶抑制剂，天冬氨酸肽链内切酶活性，病毒复制，病毒成熟

一个艾滋病治疗的靶子

抑制 HIV-1 蛋白酶活性的药物是现代医学成就之一。艾滋病的爆发始于短短的几十年前，在此之前，人们对艾滋病病毒一无所知。这些药物表明了医学科学作为对抗新疾病的工具所拥有的强大力量。研究人员已经研制出了一系列的药物，这些药物能够有效地减缓病毒的生长，使它们维持在一个低的水平。然而，我们现在依旧面临着非常严重的问题，特别是没有有效抗艾滋病病毒的疫苗。但是现在，艾滋病感染者有了很多有效的治疗选择。

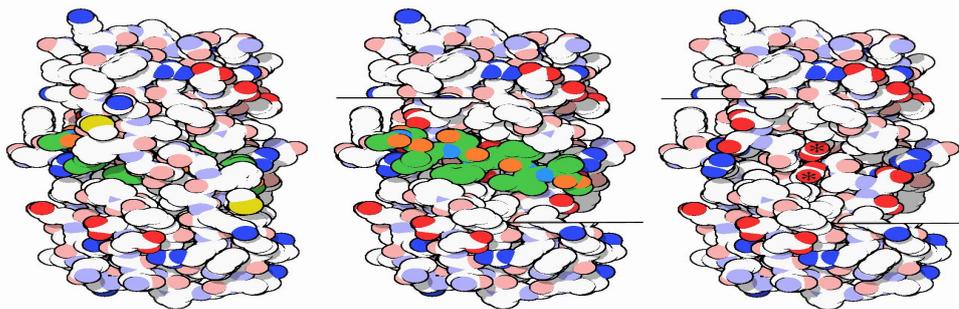
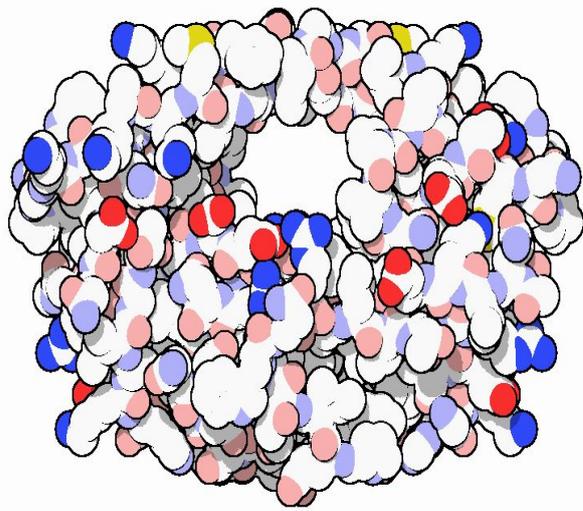
攻击艾滋病病毒

HIV-1 蛋白酶在艾滋病毒的生命周期中发挥着重要作用。和其他很多病毒相似，HIV 能够将其多种蛋白质串在一起形成一条长链。而 HIV-1 蛋白酶可以将多聚蛋白剪切成适当长度的蛋白质片段，这一步骤的时机是至关重要的。HIV 在生命早期组装成不成熟的形式，这种完整的多聚蛋白质在生命早期是必要的，然后，它必须被剪切成正确的片段以形成成熟的病毒来感染新的细胞。这种切割反应时间必须十分准确，才能确保在多聚蛋白质降

解前完成病毒的组装。由于 HIV-1 蛋白酶的功能重要且敏感度高，它成为了药物治疗一个靶标。药物能够和 HIV-1 蛋白酶紧密结合，使其失活，病毒便不能形成具有感染性的成熟的病毒粒子而死亡。

备受关注的酶

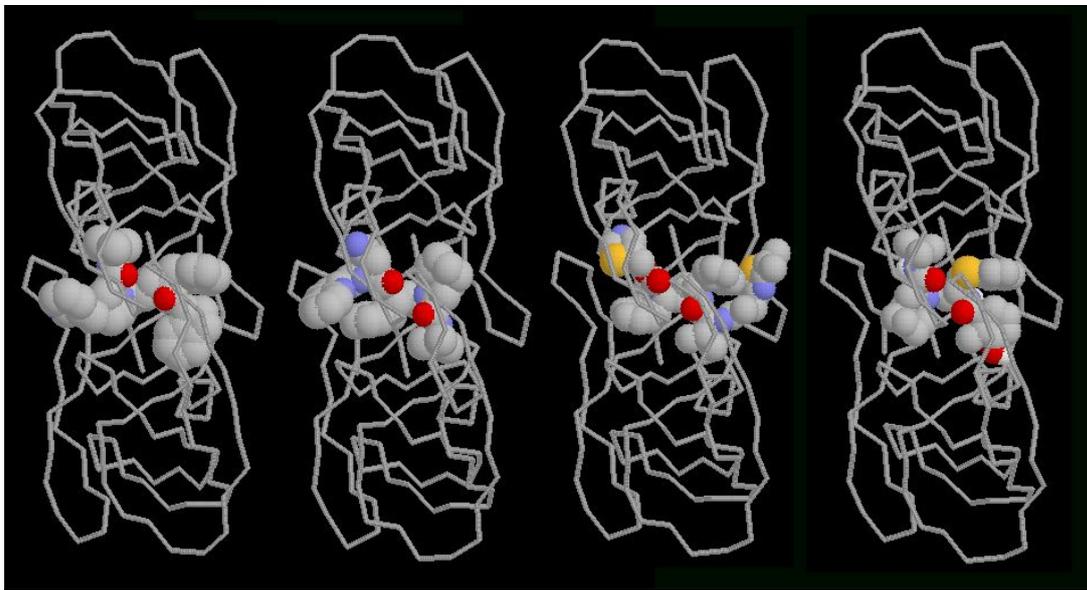
揭示 HIV-1 蛋白酶的原子结构使这项工作成为了可能。1989 年该酶的结构被首次报道，十年后，PDB 中已经可以查到其上百种结构，包括不同遗传品系菌株的该酶的结构，该酶的不同药物和抑制剂的复合体以及数十个基因突变的酶。在制药公司的专有数据库中还可以查到上百种这样的酶，用来检测和提纯新的药物。总体而言，HIV-1 蛋白酶是现在研究最多的医药蛋白之一。但同时它也是很神秘的一个酶，至今仍有很多未解之谜。



小而高效的酶

HIV-1 蛋白酶是由两个相同的肽链构成的一种非常小的酶，每条链有 99 个氨基酸。两条链组装形成一个中空的长孔道，从侧边可以看到它被两个侧翼蛋白所覆盖。两个侧翼蛋白张开，酶蛋白包裹靶蛋白，随后侧翼蛋白关闭使靶蛋白紧密地结合在隧道中。

酶分子的活性中心位于孔道的中央，在裂解蛋白质的过程中还需要一个水分子的参与。下图为从顶部观察 HIV-1 蛋白酶分子示意图，右面两幅图中去掉了侧翼蛋白以暴露出活性位点，中间图显示的是抑制剂（绿色）如同底物蛋白一样结合于蛋白酶分子（没有底物蛋白和 HIV-1 蛋白酶结合的结构图，因为获得结构之前底物蛋白便于酶分子分开，所以我们只能利用抑制剂与酶分子的结合来模拟底物蛋白和酶分子的结合），观察抑制剂是如何在活性位点伸展开，右面的图中，去除了抑制剂，以方便观察活性位点。两个天冬氨酸（星号表示）负责裂解中央的底物蛋白。



HIV-蛋白酶结构的探索

四种攻击 HIV-1 蛋白酶的药物治疗可以用于治疗人类艾滋病毒的感染，这四种药物与蛋白酶结合的结构可以在 PDB 中找到。图中，酶分子用条带表示两条肽链，药物用立体球模型表示，从顶部能够观察到两个侧翼蛋白是如何覆盖药物分子的顶部。四种药物从左到右分别为茚地那韦，沙奎那韦，利托那韦和奈非那韦，这四种药物分子非常相似，它们两边都富含碳，与活性区域相互作用，它们中心都含有两个氧原子，能与侧翼蛋白下的水分子相互作用。这些药物都与肽链相似，像肽链一样与 HIV-1 蛋白酶结合，而且比肽链结合的还牢。HIV-1 蛋白酶无法与它们分离，所以它们停留在活性中心抑制酶发挥作用。