

药物化学进展

◎ 主编 彭司勋
◎ 副主编 赵守训

廖清江 梁敬钰

Progress
in Medicinal
Chemistry

3



化学工业出版社

药物化学进展

Progress in Medicinal Chemistry

(3)

主 编 彭司勋

副主编 赵守训 廖清江 梁敬钰



化 学 工 业 出 版 社

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

药物化学进展. (3) / 彭司勋主编. —北京: 化学工业出版社, 2003. 11

ISBN 7-5025-4821-1

I. 药… II. 彭… III. 药物化学-研究-进展-世界
IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 081337 号

药物化学进展

Progress in Medicinal Chemistry

(3)

主 编 彭司勋

副主编 赵守训 廖清江 梁敬钰

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 陈 静

封面设计: 潘 峰

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 20 $\frac{1}{2}$ 彩插 2 字数 498 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4821-1/G · 1277

定 价: 38.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

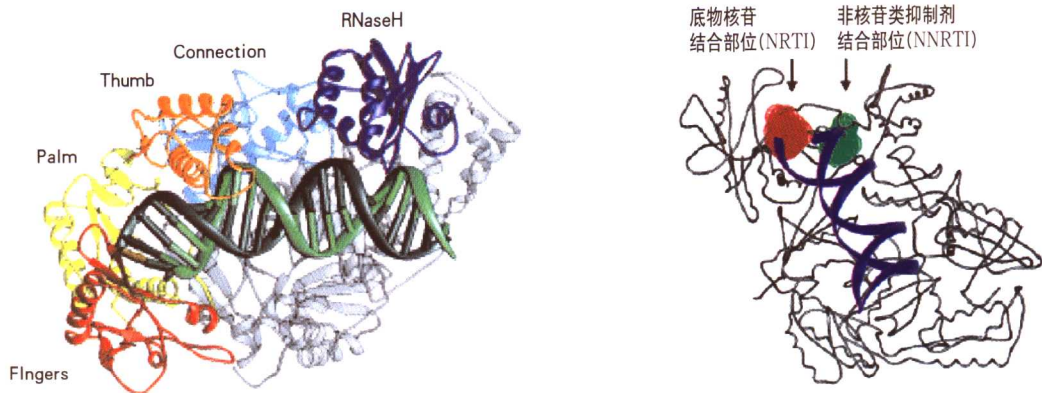


图1—4 HIV-1逆转录酶（灰色）和RNA/DNA双螺旋体（蓝色）的复合物、核苷类抑制剂作用部位（红色）和非核苷类抑制剂作用部位（绿色）
(p6)

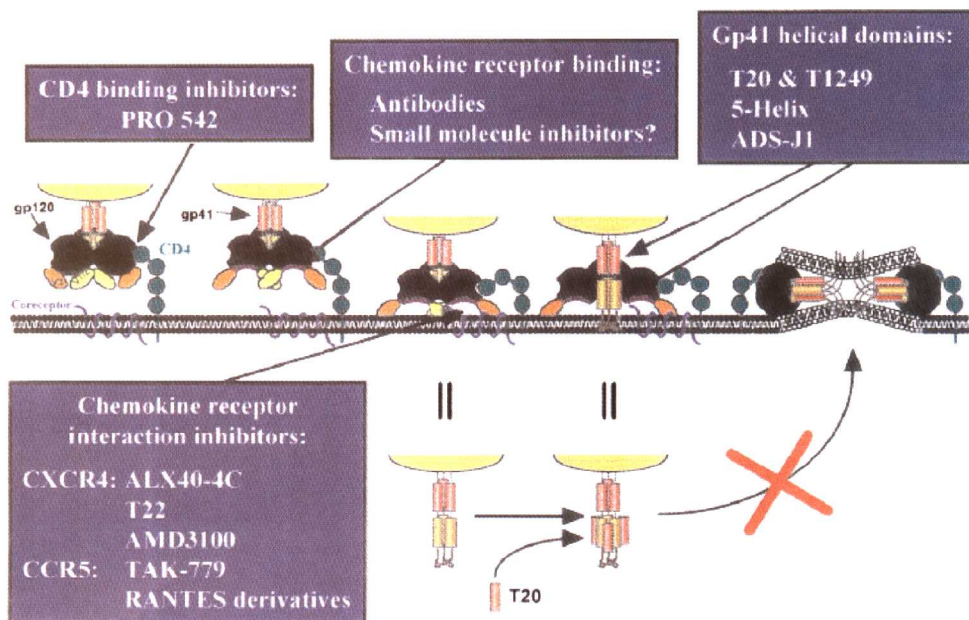


图1—10 HIV进入人体免疫细胞的过程和药物作用靶点（如CD4受体抑制剂、gp120抑制剂、化学激活受体CXCR4或CCR5的抑制剂、gp41抑制剂）
(p13)



图2-7 唾液酸与流感病毒B/Lee/40的NA单体复合物的晶体结构，其中的小球表示B/Lee/40 NA与其他所有流感病毒B的NA的氨基酸序列都不同的氨基酸残基（分辨率：0.18nm）（p29）

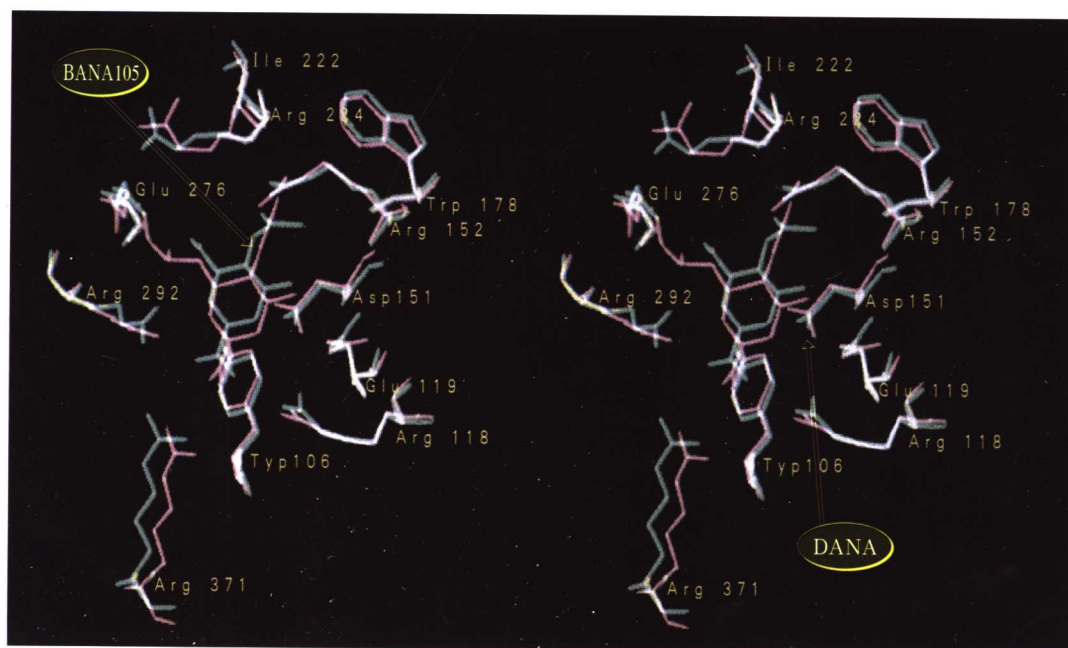


图2-11 BANA105和DANA与流感病毒A/Tokyo/3/67的NA活性位点的作用（p35）

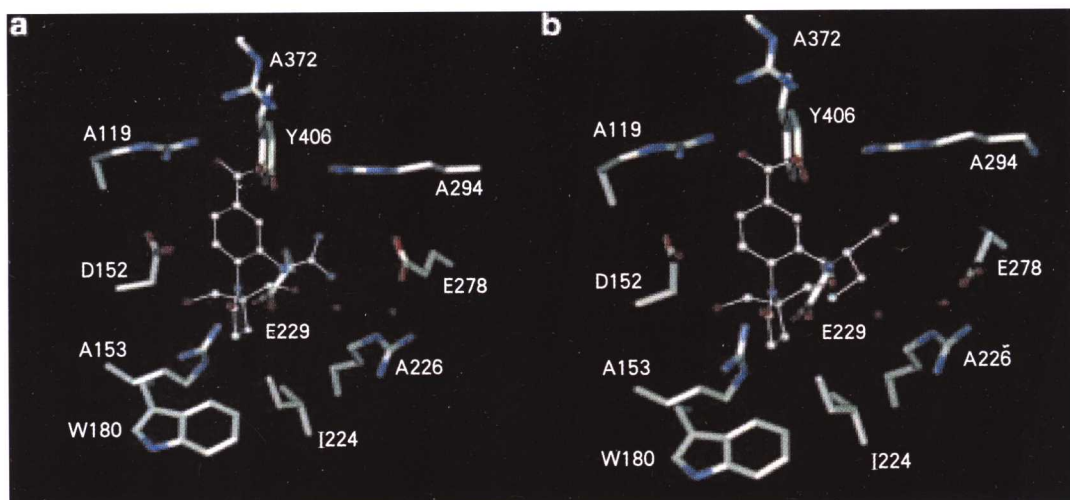


图2-14 化合物 (24, 25) 与流感病毒NA活性位点作用示意图 (p38)

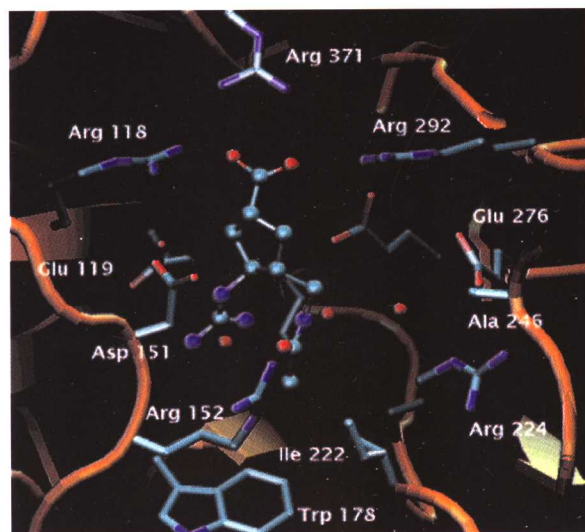


图2-18 化合物 (41) 与A型流感病毒 N₉活性位点的作用 (p43)

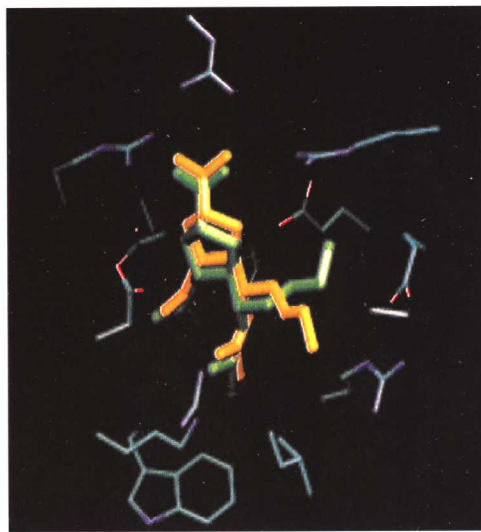


图2-19 化合物 (42) 与流感病毒 NA活性位点的作用 (p43)

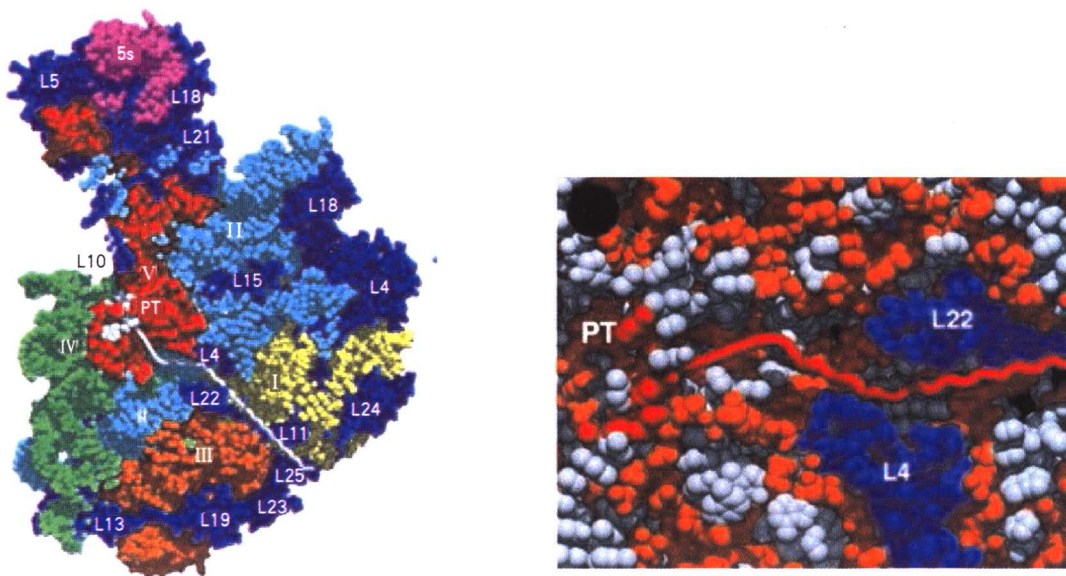


图3-2 大环内酯类抗生素在核糖体50s亚基上的作用位点
左图为整个亚基，右图为作用位点局部放大（其中PT为作用位点）
(p57)

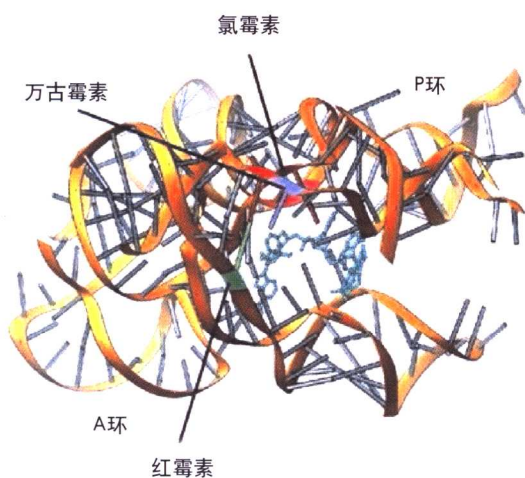


图3-4 药物分子与23srRNA的结构域 II 和 V
(图中分别为Ploop和Aloop) 结合的模型，
其中直线所指为该部位发生变化会产生对所示药物的耐药
(p57)

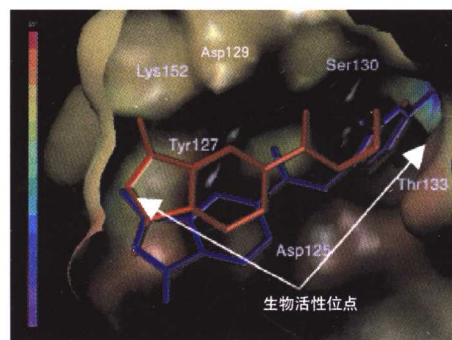


图14-11 GP3 (红色) 与GP5 (蓝色)
在活性位点的结合模式
(p308)

作者

(以姓氏笔画为序)

- Nikolaus J Sucher Department of Biology Hong Kong University
of Science & Technology, Assistant Professor, 香港清水湾
Clear Water Bay Kowloon Hong Kong
- 丁中涛 中国科学院昆明植物研究所, 博士, 昆明黑龙潭 650204
- 王 英 中国药科大学中药学院, 博士, 南京童家巷 24 号 210009
- 王永铿 福州长富星新药开发有限公司, 研究员, 《海峡药学》主编 350001
- 尤启冬 中国药科大学药学院, 博士生导师, 南京童家巷 24 号 210009
- 叶文才 中国药科大学中药学院, 博士生导师, 南京童家巷 24 号 210009
- 叶庆华 美国亚利桑那大学, 博士后
- 丛 欣 中国药科大学药物化学教研室, 博士生 210009
- 华维一 中国药科大学新药研究中心, 博士生导师, 南京童家巷 24 号 210009
- 江 程 中国药科大学药化教研室, 硕博研究生, 南京童家巷 24 号 210009
- 孙艳秋 中国科学院上海药物研究所, 博士生, 上海浦东高科技园区
祖冲之路 555 号 201203
- 杨亚滨 中国科学院昆明植物研究所, 博士, 昆明黑龙潭 650204
- 杨纯正 中国医学科学院血液学研究所实验血液学国家重点实验室,
博士生导师, 天津市南京路 288 号 300020
- 闵知大 中国药科大学天然药物化学教研室, 教授, 南京童家巷 24 号 210009
- 吴斐华 中国药科大学天然药物化学教研室, 讲师, 南京童家巷 24 号 210009
- 吴毓林 中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室,
博士生导师, 上海市枫林路 354 号 200032
- 张 睿 中国药科大学新药研究中心, 博士生, 南京童家巷 24 号 210009
- 陈 辉 Department of Biology Hong Kong University of Science 香港清水湾
& Technology, 博士后, Clear Water Bay Kowloon Hong
Kong
- 罗厚蔚 中国药科大学天然药物化学, 教授, 南京童家巷 24 号 210009
- 周 俊 中国科学院昆明植物研究所, 中科院院士, 博士生导师,
昆明黑龙潭 650204
- 赵守训 中国药科大学药学院, 博士生导师, 南京童家巷 24 号 210009

赵维民	中国科学院上海药物研究所, 研究员, 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
姚祝军	中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室, 博士生导师, 上海市枫林路 354 号	200032
秦国伟	中国科学院上海药物研究所, 研究员, 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
徐云根	中国药科大学新药研究中心, 副研究员, 南京童家巷 24 号	210009
郭跃伟	中国科学院上海药物研究所, 博士生导师, 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
黄 牛	中国医学科学院血液研究所实验血液学国家重点实验室访问学者 Department of Pharmaceutical Science, University of Maryland, 20 N. Pine St, Baltimore. MD 21201, USA	
梁敬钰	中国药科大学天然药物化学教研室, 博士生导师, 南京童家巷 24 号	210009
彭 晖	中国医学科学院血液学研究所实验血液学国家重点实验室, 副研究员, 天津市南京路 288 号	300020
程永现	中国科学院昆明植物研究所, 博士, 昆明黑龙潭	650204
谢 蓝	军事医学科学院毒物药物研究所, 研究员, 北京太平路 27 号	100850
谢晶曦	中国医学科学院药物研究所, 研究员, 北京先农坛街 1 号	100050
廖清江	中国药科大学药物化学教研室, 博士生导师, 南京童家巷 24 号	210009
谭宁华	中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续 利用国家重点实验室, 博士生导师, 昆明黑龙潭	650204
魏秀丽	中国药科大学天然药化研究室, 博士, 南京	210009

序 言

本卷收载 14 篇文章, 其中天然药物化学 9 篇, 占有较大比重, 可以说是这卷的重点, 它们分别来自于中草药、海洋生物和药用植物, 成分涉及生物碱类、萜类、甾体类、多糖类、芳香类、皂苷类、肽类等化合物, 它们多具有不同的生物活性。海洋生物种类繁多, 具有广泛的生物活性, “海洋大环二胺类生物碱的化学和生物活性研究进展”介绍了海绵中大环二胺类生物碱的化学、生物合成途径及抗肿瘤、抗真菌、扩张血管、抗疟等活性, 为从海洋生物中寻找新药和先导化合物提供了新资源。三尖杉类生物碱作为抗肿瘤药已应用于临床, “三尖杉属植物生物碱研究进展”介绍了这类化合物的全合成、分离提取、药理作用及构效关系等, 为改进现有药物和寻找新的抗癌药提供线索。萜类化合物广泛存在于自然界中, 具有不同的生物活性, “天然药物中二萜化合物的进展”对九类二萜类化合物的化学结构进行了详细研究并简述了生理作用。“丹参二萜醌的化学成分及其对细胞的作用”介绍丹参二萜醌的化学结构及其作用, 为了解丹参的作用机制及其应用提供了参考。“环烯醚萜类化合物的化学和生物活性研究进展”对该类化合物分类、结构解析的波谱规律及生物活性作了详细介绍, 为此类化合物的研发和利用提供了新思路。“植物环肽研究最新进展”有助于读者了解 1994~2000 年间植物环肽的研究进展, 可为寻找具有抗肿瘤、免疫抑制、心血管药物提供新的途径。我国有多种石斛属植物, 其中不少作为药用。石斛成分较为复杂, “石斛属植物化学成分及生物活性研究进展”介绍了石斛的化学成分、药理作用、临床应用等, 可为石斛的有效成分和生物活性研究提供参考。皂苷类化合物广泛存在于植物中, “14 种国产药用植物的皂苷类成分研究”较系统地介绍了王不留行、白头翁、升麻等含皂苷成分的中草药的化学成分、生物活性, 如抗肿瘤、降血糖、促进神经细胞生长等, 可为皂苷类有效成分及其临床应用提供参考。“国外天然药物化学进展”较全面地介绍了国外天然药物化学的起源、发展的历史过程, 可了解国外天然药物的发现和主要成就, 这对天然药物研究具有启迪和参考价值。对天然产物的研发将有助于促进中药现代化, 因此具有重要意义。传染病是流行面广, 危害大的疾病。本卷收载抗感染药 3 篇。艾滋病 (AIDS) 是严重危害人类健康的传染病之一, 由于现有药物有耐药性、毒副作用大等缺点, 因此研究具有自主知识产权的抗艾滋病药物仍是迫切任务。“抗艾滋病药物的研究进展”对现有抗艾滋病药物的作用机理、临床应用以及作用于新靶点药物的研究和发展趋势等做了全面介绍, 为进一步研究此类药物提供了有益参考。流感是传染性强、流行面广、发病率高的呼吸道传染病, 目前使用的药物均有一定缺陷, “流感病毒神经氨酸

酶抑制剂的研究进展”较全面介绍了流感病毒神经氨酸酶(NA)的结构和作用,应用 SBDD 和 CADD 设计神经氨酸酶抑制剂以及构效关系的研究和今后发展方向,因此流感病毒 NA 抑制剂作为一类新颖的抗病毒药物将会具有更好的发展前景。大环内酯是临床常用的一类抗生素,“大环内酯类抗生素的研究进展”较详细的介绍了对此类药物结构改造和修饰,为增强抗菌作用,减少细菌的耐药性,做了有益的探索,对进一步研发此类药物具有参考价值。心血管病是常见病、多发病。生物膜间的质子流驱动了许多生理过程,质子流受一系列离子交换机制的调整,“Na⁺/H⁺交换器及其抑制剂”系统介绍了 Na⁺/H⁺交换器(NHE)的分子生物学、生理病理等作用及其抑制剂研究,为心肌保护药物的研发提供了新思路 and 途径。高通量虚拟筛选是近年来 CADD 发展的一种新方法,“药物发现的新策略——高通量虚拟筛选”较详细地介绍了在已知受体三维结构的基础上,运用数据库虚拟筛选技术,结合对库分子多样性和药物类似性的分析,可以改进经验的、随机的新药研究方法,有助于加快先导物的发现。

欢迎药物化学和有关学科的同仁继续撰写介绍学科的重要成就和最新进展,希望惠赐有指导性、前瞻性的综述,进一步提高丛书质量。

彭司勋

2003 年 8 月于中国药大

内 容 简 介

本书共收载 14 篇文章。重点介绍天然药物化学,它们分别来自中草药、海洋生物和药用植物,其成分涉及到生物碱、萜类、甾体类、皂苷、多糖类、肽类、芳香类等化合物,并对有机天然药物的发展战略作了分析,提出了作者独到的见解;对现代天然药物化学的进展作了扼要的介绍,具有一定的启迪和参考价值。其次,对抗艾滋病药物的作用机制、临床应用以及作用于新靶点药物的研究趋势进行了较全面的归纳、分析,为进一步研究此类药物提供了有益参考。对抗流感病毒及大环内酯抗生素类药物构效关系的研究和今后的发展方向作了较详细的探讨。对近年来发展的“高通量虚拟筛选”也作了必要的介绍,这种新方法,有助于加快新药研究的进程。

本书可作为高校药学专业、化学专业和制药工程专业的研究生以及高年级大学生教学参考书或选作教材用,也可供从事药物研究的技术人员和研究工作者参考。

目 录

1. 抗艾滋病药物的研究进展 (Recent Developments in Anti-AIDS Drugs)	谢 蓝 谢晶曦	1
2. 流感病毒神经氨酸酶抑制剂的研究进展 (Progress in Influenza Virus Neuraminidase Inhibitors)	丛 欣 姚祝军 吴毓林 廖清江	24
3. 大环内酯类抗生素的研究进展 (Development of Macrolide Antibiotics)	江 程 尤启冬	54
4. 环烯醚萜类化合物的化学和生物活性研究进展 (Progress in Studies on Chemistry and Bioactivity of Iridoids)	吴斐华 梁敬钰	75
5. 三尖杉属植物生物碱研究进展 (Progress in the Research of Alkaloids on Cephalotaxus)	魏秀丽 王永铿	100
6. 石斛属植物化学成分及生物活性研究进展 (Progress on Chemical and Biological Studies of <i>Dendrobium</i> Plants)	叶庆华 赵维民 秦国伟	113
7. 植物环肽研究最新进展 (Recent Advances in Chemistry and Bioactivity of Cyclopeptides in Plants)	谭宁华 杨亚滨 丁中涛 程永现 周俊	144
8. 14 种国产药用植物的皂苷类成分研究 (Saponins from Fourteen Chinese Medicinal plants)	叶文才 王 英 赵守训	167
9. 国外天然药物化学进展 (Progress in Chemistry of Natural Medicinal Products Overseas)	赵守训	182
10. 天然药物中二萜化合物的进展 (Progress of Diterpenoids in Natural Medicine)	闵知大	197
11. 丹参二萜醌的化学成分及其对细胞的作用 (The Diterpenoid Guinone Constituents of Danshen and Their Effects on Mammalian Cells)	罗厚蔚 陈 辉 Nikolaus J Sucher	209
12. 海洋大环二胺类生物碱的化学和生物活性研究进展 (Marine Macro cyclic Diamine Alkaloids: Chemistry and Biological Activities)	郭跃伟 孙艳秋	231
13. Na^+/H^+ 交换器及其抑制剂 [Na^+/H^+ Exchanger (NHE) and Its Inhibitors]	张 睿 徐云根 华维一	275
14. 药物发现的新策略——高通量虚拟筛选 (High-throughput Virtual Screening: A New Strategy in Drug Discovery)	黄 牛 彭 晖 杨纯正	291
索引		313

1. 抗艾滋病药物的研究进展

(Recent Developments in Anti-AIDS Drugs)

谢 蓝 谢晶曦

1.1 前言	1
1.1.1 艾滋病的流行	1
1.1.2 艾滋病毒的结构和复制	2
1.1.3 现有抗艾滋病药物和疗法	3
1.2 抗艾滋病药物及其研究进展	5
1.2.1 核苷类逆转录酶抑制剂	6
1.2.2 非核苷类逆转录酶抑制剂	8
1.2.3 蛋白水解酶抑制剂	10
1.3 阻止病毒复制其他环节的各种抑制剂	11
1.3.1 整合酶抑制剂	11
1.3.2 阻止艾滋病毒进入细胞的抑制剂	13
1.3.2.1 融合抑制剂	13
1.3.2.2 gp120、CD4 受体和协同受体抑制剂	14
1.3.3 可能阻断艾滋病毒复制其他靶点的抑制剂	15
1.3.4 天然产物及其衍生物	15
1.4 抗艾滋病新药的研究趋势	17
参考文献	18

1.1 前言

1.1.1 艾滋病的流行

众所周知, 艾滋病 (AIDS, acquired immune deficiency syndrome) 蔓延于世界各地, 直接威胁着人类的生命和健康, 是当今最危险的流行病之一。自 1981 年首例艾滋病案被报道以来, 全球累计已有近 7000 万人被艾滋病毒(HIV)所感染, 2000 多万人死于艾滋病。据世界卫生组织 (WHO) 2002 年底的最新统计^[1], 全球范围内现有活着的艾滋病毒携带者和艾滋病患者的总人数达到了 4200 万。仅在 2002 年, 新感染艾滋病毒的人数就有 500 万, 其中 95% 来自发展中国家; 而死于艾滋病的人数为 310 万。在过去的 20 年里, 虽然有效

的药物治疗曾使艾滋病的死亡率有所下降,但每年仍新增数以百万的人被艾滋病毒感染,全球艾滋病人的数目一直呈指数上升趋势。

中国在 1985 年发现首例艾滋病人,1995 年以来,每年受艾滋病毒感染的人数急剧增加。卫生部最新公布的数字表明中国现有近 100 万人感染上艾滋病毒,而且还有进一步迅速蔓延的趋势,形势十分严峻。在现有被感染的人群中已有约 10% 的人进入了发病期。然而,国内临床上所用的抗艾滋病药物几乎全部是进口药,价格十分昂贵。据报道中国艾滋病人在 1995 年时每人每年的平均药费约为 80000 元。后由于国外药品价格下调,2002 年国内艾滋病人每人每年的平均药费降至约为 30000 元左右。即使如此,大多数病人仍很难承受这笔费用。为缓解无药的窘境,国家药品监督管理局在 2002 年批准仿制生产 4 种国外抗艾滋病毒药物,即齐多夫定(Zidovudine)、去羟肌苷(Didanosine)、司他夫定(Stavudine)和奈韦拉平(Nevirapine)。这些药物的国产化可使病人的药费进一步下降为每年约 3000~5000 元。然而,少数几种药物的国产化只能解燃眉之急,大多数有效的抗艾滋病药物因专利保护而不能仿制,仍需进口,临床治疗依然有相当大的局限性。因此,投入资金和人力研发具有自主知识产权的抗艾滋病药物是摆在中国政府和科学家面前一个十分迫切和重要的课题。

1.1.2 艾滋病毒的结构和复制

在人类与艾滋病斗争的 20 年里,艾滋病起因的发现无疑是最为重要的贡献之一,是建立艾滋病临床血液检测方法和开发药物的基础。1983 年法国科学家 Dr. Luc Montagnier 和他的同事们首先发现艾滋病是由一种被称为 HIV (human immunodeficiency virus) 的病毒所引起的^[2,3]。这一研究结果第二年被美国的科学家 Dr. Robert Gallo 和他的研究小组所证实^[4~7]。

HIV 是一种 RNA 病毒。该病毒的表面是层双脂膜。膜中包裹着 2 个单链 RNA 和一些重要的酶(如逆转录酶、蛋白水解酶、整合酶)及结构蛋白质(p24, p17, p7 等)。病毒的膜表面有两个非常重要的糖蛋白 gp120 和 gp41。gp120 在膜的外部, gp41 横跨双脂膜并与 gp120 形成一个复合体。它们的主要功能是识别和进攻人体免疫系统中具有 CD4 表面受体的细胞,如淋巴细胞(T 细胞)、巨噬细胞等。

HIV 在体外不能繁殖,必须借助于人体细胞才能复制再生。HIV 在血液中的半衰期不到 6 h,一旦进入细胞内,复制速度非常快,每天约产生 10^{10} 个病毒颗粒,每年大约可繁殖 140 代^[8]。HIV 的复制过程大致可分为 7 个步骤:

(1) 病毒进攻细胞(binding) 病毒表面的糖蛋白(gp120 和 gp41)与免疫细胞表面的 CD4 受体和协同受体相结合;

(2) 融合(fusing) 病毒通过表面糖蛋白构象变化使其外膜和细胞膜进行融合,释放病毒体内的物质于细胞中;

(3) 逆转录(reverse transcription) 进入细胞的单链病毒 RNA 在 HIV 逆转录酶的作用下合成双链的病毒 DNA;

(4) 整合(integration) 新生的双链病毒 DNA 在整合酶的作用下进入细胞核内,嵌入宿主细胞的 DNA 基因链中;

(5) 转录(transcription) 病毒 DNA 借助细胞核的环境和功能转录大量病毒 RNA;

(6) 转译(translation) 病毒 RNA 合成长链蛋白质,蛋白水解酶水解特定的肽键产生病毒所需的功能性酶和结构蛋白质;

(7) 组合并溢出 (assembly & budding) 病毒 RNA、酶、结构蛋白质等在细胞内被组合装配形成大量新的病毒, 溢出细胞, 新生的病毒继而去进攻其他细胞。

艾滋病毒以这样一个循环过程不断地复制, 感染人体免疫细胞, 破坏人体的免疫系统, 最终导致人体免疫功能的完全丧失, 使病人处于各类感染而毫无抵御能力的危险之中。

艾滋病毒又分为 HIV-1 和 HIV-2 两种。两种病毒的基因组在 DNA 碱基序列方面存在着明显的差别(>55%), 因而相应的逆转录酶和包囊上糖蛋白的结构有所不同。世界上大部分地区的艾滋病人是被病毒 HIV-1 所感染。即使是在无艾滋病症状的情况下, 病人血液中的病毒量也会迅速增加, 每毫升血液中检测出的病毒 RNA 拷贝数目可高于 20000。此时, 病人一般需开始进行药物治疗。而病毒 HIV-2 主要局限于非洲西部地区, 受其感染的病人有较长的潜伏期, 无症状期的病毒载量较低。

1.1.3 现有抗艾滋病药物和疗法

基于对 HIV 复制过程的理解, 药物化学家们采用不同的策略致力于阻断病毒的复制, 试图寻找和设计各种有效的抗艾滋病毒的药物。到目前为止, 已有 17 种抗艾滋病毒的化学药物(20 种剂型)经美国 FDA 批准用于临床治疗 HIV 感染和 AIDS 病(表 1-1, 结构见图 1-1~图 1-3)^[9]。现有的药物按其作用机制分为四类: 核苷类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse

表 1-1 美国 FDA 批准用于临床治疗艾滋病的药物

通用药名 (英文名, 缩写)	批准日期	公 司
核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTIs)		
齐多夫定 (Zidovudine, AZT)	1987. 03	GlaxoSmithKline
去羟肌苷 (Didanosine, ddl)	1991. 10	Bristol Myers Squibb
扎西他滨 (Zalcitabine, ddC)	1992. 06	Roche
司他夫定 (Stavudine, d4T)	1994. 06	Bristol Myers Squibb
拉米夫定 (Lamivudine, 3TC)	1995. 11	GlaxoSmithKline
双汰芝 (商品名) (AZT+3TC)	1997. 09	GlaxoSmithKline
阿巴卡韦 (Abacavir, ABC)	1998. 12	GlaxoSmithKline
三协维 (商品名) (AZT+3TC+ABC)	2000. 11	GlaxoSmithKline
替诺福韦 (Tenofovir)	2001. 10	Gilead Sciences
非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs)		
奈韦拉平 (Nevirapine)	1996. 06	Boehringer/Roxane
地拉韦啉 (Delavirdine)	1997. 04	Pharmacia
依非韦伦 (Efavirenz)	1998. 09	Bristol Myers Squibb/Dupont
蛋白水解酶抑制剂 (PI)		
沙奎那韦 (硬胶囊)	1995. 12	Roche
茚地那韦 (Indinavir)	1996. 03	Merck
利托那韦 (Ritonavir)	1996. 03	Abbott
沙奎那韦 (软胶囊)	1997. 07	Roche
奈非那韦 (Nelfinavir)	1997. 03	Pfizer, Roche
安普那韦 (Amprenavir)	1999. 04	GlaxoSmithKline
洛匹那韦/利托那韦	2000. 09	Abbott
融合抑制剂		
T20	2003. 03	Trimeris

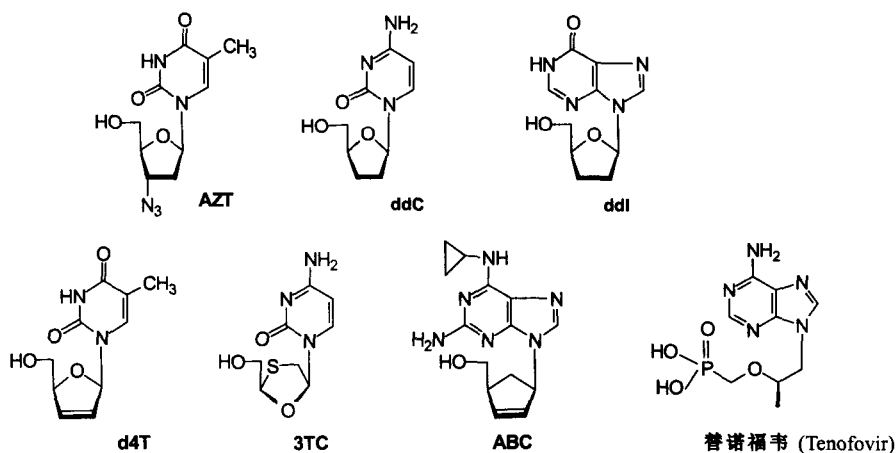


图 1-1 抗艾滋病药物：核苷类逆转录酶抑制剂的化学结构

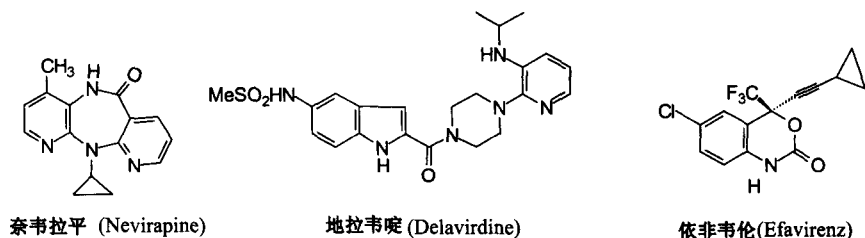


图 1-2 抗艾滋病药物：非核苷类逆转录酶抑制剂的化学结构

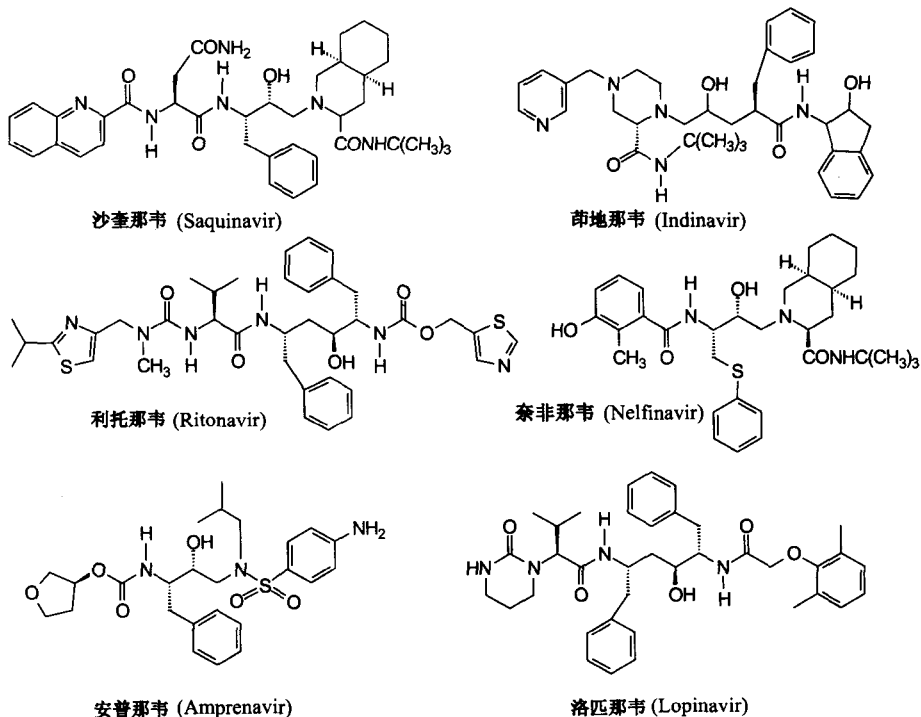


图 1-3 抗艾滋病药物：HIV 蛋白水解酶抑制剂的化学结构

transcriptase inhibitor, NRTIs), 非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase