

NRTI耐性は、停止されたウイルスDNA鎖が伸長を再開できることによって生じる

- 逆転写は酵素によって触媒され、その正反応でプライマーの3'-OH末端にデオキシヌクレオシド三リン酸が付加されプライマーが伸長する。
- プライマーは伸長反応が自然に停止するまで、または（NRTI存在下で）早期停止を引き起こす核酸アナログが組み込まれるまで伸長する。
- 逆反応により、末端のヌクレオシドリン酸がプライマーから切除される。末端塩基が核酸アナログである場合、切除されることで停止したプライマーの伸長が再開され、続行できるようになる。
- NRTI関連変異はいくつかの機序により耐性を引き起こす：
 - プライマー伸長の停止解除を促進する。
 - Thymidine analogue mutations (TAM) : M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/FおよびK219Q/E/N
 - T69挿入変異（特にTAM存在下）
 - 天然のデオキシヌクレオシド三リン酸よりも核酸アナログの取り込みを減少させる allosteric interference
 - M184V、Y115F、Q151M、L74V、V118I、K65R