

特集：HIV複製研究の最前線

インテグラーゼと相互作用する宿主因子と HIV 複製制御

Interplay of HIV Integrase with Host Factors

増田 貴夫

Takao MASUDA

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学分野

Department of Immunotherapeutics Graduate School of Medicine and Dentistry,
Tokyo Medical and Dental University

インテグラーゼは HIV ゲノムを宿主の染色体に組み込む過程を触媒するウイルス蛋白酵素である。昨年末、ついに、インテグラーゼ阻害剤のひとつが、アメリカ食品医薬品局 (FDA) により HIV 感染症の治療薬として承認されるまでに至った。一方、インテグラーゼと相互作用する宿主因子の報告も数多くなされている。こうした宿主因子の存在は、インテグラーゼがウイルスゲノムの組み込み過程だけでなく、逆転写過程や核内輸送過程における機能的関与を支持するものと考えられる。したがって、インテグラーゼと宿主因子との相互作用の解明は、新規作用点をもつ HIV 阻害剤開発においての貢献も期待される。

はじめに

2007年10月16日、HIV感染症の治療薬としてインテグラーゼ阻害剤 (Raltegravir)³⁸⁾ がその優れた抗ウイルス効果と安全性が確認された臨床治験結果²⁸⁾ をうけて、アメリカ食品医薬品局 (FDA) により HIV 感染症の治療薬として承認された。HIV がコードする3つのウイルス酵素すなわち、逆転写酵素、プロテアーゼ、そしてインテグラーゼの全てを標的とした阻害剤が出そろったことになる。これまでの逆転写酵素およびプロテアーゼ阻害剤に加えて、新世代 HAART 治療法の到来となり、その治療効果を含めた今後の進展が期待される。しかしながら、米国において認可された Raltegravir を含む、現在臨床治験段階にある他のインテグラーゼ阻害剤はその作用点がストランドトランスファー活性阻害という点で共通している^{38,16)}。将来的に問題になるであろう、交差耐性変異株の出現の可能性も否定できない。

HIV の複製過程において、インテグラーゼは、逆転写過程^{39,42,53)}、核内輸送³¹⁾ など組み込み過程以前の過程にも重要であり、そこに関与する宿主因子との相互作用に関する

報告も多い。したがって、インテグラーゼの宿主因子との相互作用機構の解明は、今後予想される薬剤耐性変異の対処法としても重要課題といえる。本稿では、HIV-1 インテグラーゼと相互作用する宿主因子に関する最新知見をまとめた。

インテグラーゼの構造と組み込み活性

インテグラーゼの構造：インテグラーゼは HIV-1 ゲノム上では pol 領域の 3' 末領域にコードされ、gag-pol 融合先駆体蛋白としてウイルスゲノム RNA と共にウイルス粒子内に取り込まれる。ウイルス粒子内では、pol 遺伝子の 5' 末領域にコードされるプロテアーゼによる自己切断反応により、インテグラーゼ蛋白単体に分断される。HIV-1 のインテグラーゼ蛋白は全長 288 個のアミノ酸から構成されており、構造的に N-末端ドメイン (1-50 位)、中央酵素活性ドメイン (51-212 位)、そして C-末端ドメイン (213-288 位) の領域にわけることができる (図 1)⁶⁾。

ウイルス遺伝子の組み込み (インテグレーション反応) には、中央酵素活性ドメイン (51-212 位までのアミノ酸) が重要であり、D-D-E 残基は Mg²⁺ 結合に直接関与するインテグラーゼの酵素活性中心である¹⁹⁾。N-末端ドメイン (Zn²⁺ 結合ドメイン) には各 2 ずつのヒスチジン (H) とシステイン残基 (C) から構成される HHCC モチーフを特徴とし、Zn²⁺ と HHCC 各アミノ酸残基との結合により、ヘリックス-ターン-ヘリックス (HTH) 構造をとることを特徴とする⁸⁾。C-末端ドメインは、SH3 様構造をとることを特徴とされ、非特異的な DNA 結合に関与している²⁰⁾。いずれのドメインも水溶液中で 2 量体を形成し、全長のインテグラーゼの多量体形成にも関与している⁵⁵⁾。

インテグラーゼの組み込み活性：インテグラーゼは逆転写反応により二本鎖 DNA に変換されたウイルス DNA の両末端に作用し各 3' 末端の 2 のヌクレオチドを切断除去する (図 1, 3' end processing)。3' end processing 反応を終えたウイルス DNA は核内へ移行し、ウイルス DNA 3' 末端-

著者連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究所免疫治療学分野

2008年1月11日受付

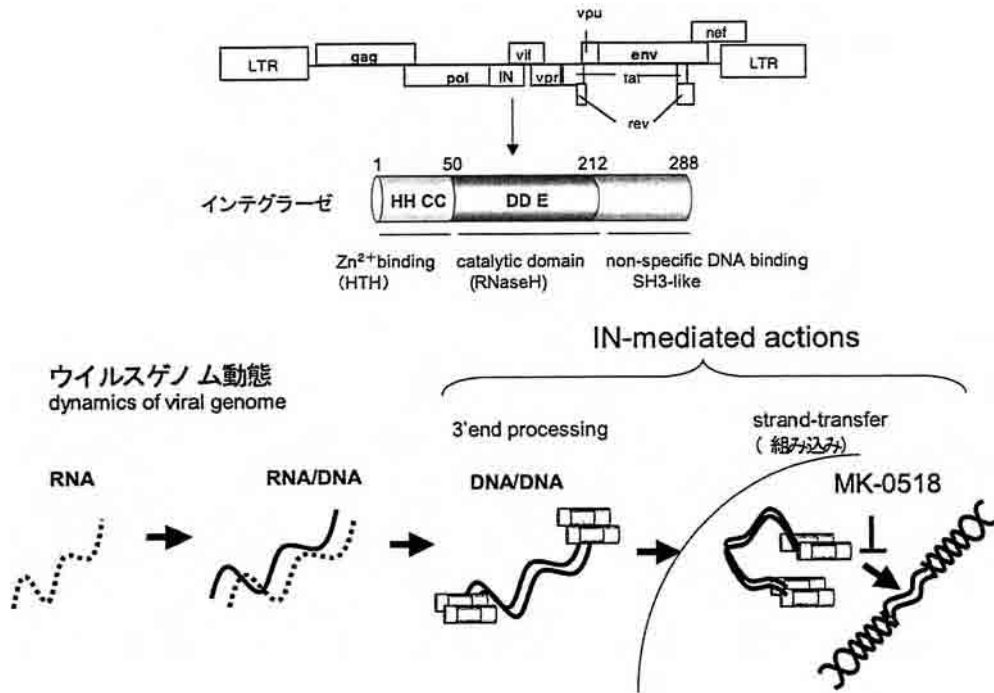


図 1 HIV-1 インテグラーゼの構造と酵素活性

インテグラーゼは逆転写反応により DNA に変換されたウイルス DNA の両末端に作用し、各 3'末端の 2 のヌクレオチド (HIV-1 の場合は GT) を切断除去する (3'-プロセッシング反応)。その後、ウイルス DNA 3'末端-OH 基の求核反応により宿主染色体 DNA は 5'端が数塩基突出したかたちで切れ目をいれる。それと同時に切断された宿主染色体 DNA の各 5'末端リン酸基とウイルス DNA 3'末端-OH 基が各々エステル結合する (ストランドトランスファー反応)。ウイルス DNA の両 5'末端の一本鎖部分の 2 塩 (HIV-1 の場合は CA) は切断除去され宿主染色体 DNA の一本鎖部分はその相補鎖の合成により埋められる。最後にウイルス DNA の各 5'末端と宿主染色体 DNA の各 3'末端が結合しインテグレーション反応は完結する。

OH 基の求核反応により宿主染色体 DNA を切断すると同時に宿主 DNA の 5'リン酸基と各々エステル結合する (図 1, strand-transfer)^{21,34)}。インテグラーゼが直接触媒するのは 3' end processing 反応と strand-transfer 反応であり、その後宿主細胞の DNA 修復酵素系により完全なプロウイルス DNA として宿主染色体と同化する。Raltegravir (MK-0518) をはじめとする現在開発されているインテグラーゼ阻害剤はいずれもこの strand-transfer 反応を特異的に阻害する^{38,16)}。

インテグラーゼと相互作用する宿主因子

HIV 粒子の吸着・侵入後の逆転写反応および組み込みといった反応は、主として、ウイルスゲノムに会合する逆転写酵素とインテグラーゼにより触媒される。しかしながら、宿主内には、TRIM5 α ⁵⁰⁾ や APOBEC3G⁴⁷⁾ をはじめとする外来遺伝子の侵入を拒む自然免疫システムが存在する²⁷⁾。また、ウイルスゲノムの最終目的地である染色体は

核膜で物理的に守られている。こうした、細胞内障害をみごとにクリアーして、効率よく感染を成立させるためにも宿主因子によるサポートも必須と考えられる。図 2 には、HIV-1 感染初期過程に関与する宿主因子群を包括的にまとめた。なかでも*で示した宿主因子は、インテグラーゼとの直接相互作用があると報告されたものである。クロマチンターゲットや DNA 修復系など直接組み込み過程に関連するものに加えて、核膜通過を含む細胞内輸送関連や逆転写過程を支持すると考えられる宿主因子群も含まれている。こうした宿主因子群の存在は、インテグラーゼがウイルスゲノムの組み込み過程だけでなく、逆転写過程や核内輸送過程における機能的関与を支持するものと考えられる。以下に、ウイルス感染初期過程に関与する宿主因子とインテグラーゼとの相互作用を中心に概説する。

細胞内輸送関連：ウイルス感染直後の細胞質分画にはウイルスゲノム (RNA もしくは cDNA) を含む核酸-蛋白複合体

1) 細胞内輸送関連 (trafficking)

dynein/microtubule(3)、(40)
 *STU2(15), *CIT1(15)
 *CCT4 (43)
 *Karyopherin- α 2 (Rch-1) (24)
 *Importin- β 1 (23)
 *Importin 7(1)、(23)
 *transportin(23)

2) 逆転写過程 (reverse transcription)

*Gemin2(29)

3) 組み込み過程 (integration)

*IN1 (33)
 HMGAI (22)
 BAF(33), LAP2 α (52)
 *Emerin(32)
 *LEDGF/p75(11)
 DNA PK(14), Ku80(35), *Rad51(17)
 *HSP60(43)
 *EED(54)
 *HRP(10)
 UNG(45)
 *p300(9)
 *von Hippel-Lindau binding protein(41)

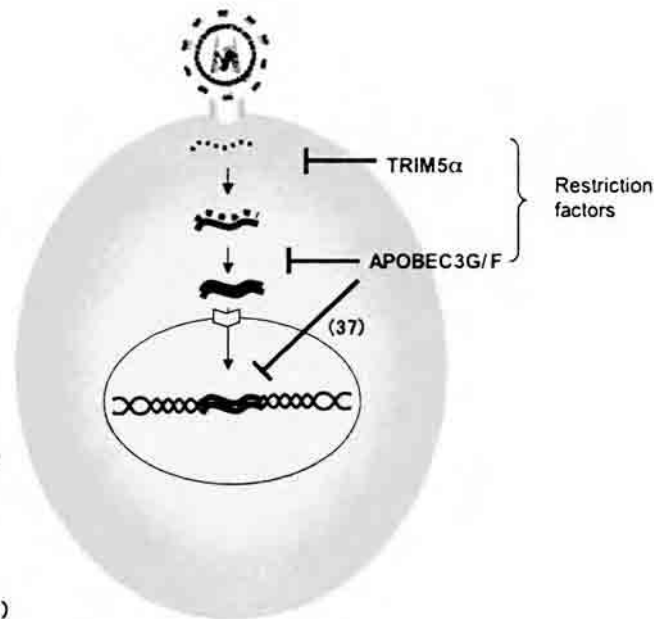


図 2 HIV-1 感染初期過程に関与する宿主因子群

HIV-1 が宿主細胞に吸着/侵入後、ウイルスゲノムが逆転写され染色体 DNA に組み込まれるまでを感染初期過程とよぶ。HIV-1 の感染初期過程において相互作用する宿主因子を細胞内輸送関連、逆転写過程、組み込み過程の各ステップごとに羅列し、括弧内にその関連文献を示す。*は HIV-1 インテグラーゼとの直接相互作用することが報告された宿主因子を示す。

が存在する。この複合体はウイルスゲノムの状態すなわち逆転写開始以前にあるものと逆転写以降組み込み以前とで大きく 2 つに分けられる²⁶⁾。前者は逆転写複合体 (reverse transcription complex) とも呼ばれるが、その具体的な構成に関しては未だ十分に解析されていない。一方で、後者の複合体は、含有するウイルス cDNA を外来性のプラスミド DNA に組み込む活性があることからプレインテグレーション複合体 (Preintegration complex) と呼ばれている²⁾。プレインテグレーション複合体には、逆転写酵素、インテグラーゼに加えてマトリックス蛋白、Vpr 蛋白などがその構成蛋白として報告されている³⁾。

MacDonald らは、微小管にトラップされた HIV-1 プレインテグレーション複合体を電子顕微鏡でとらえることに成功し、大きさは直径約 100 nm、長さ 400-700 nm のシリンダー状の形状であることを報告した⁴⁰⁾。核膜孔を単純拡散により通過可能な分子のリミットが直径にして約 28 nm とされていることを考えれば、優にその許容範囲を超えていることになる。したがって、非分裂状態にある細胞に感染を成立させるためには、ウイルスゲノムを効率よく核膜孔を通過させる必要がある。インテグラーゼとの相互作用があると報告された核内輸送に関連する宿主因子としては、これまでに Rch-1²⁴⁾ や importin7 などの importin ファ

ミリー蛋白^{1,23)} および核膜の裏打ち構成蛋白のひとつである Emerin が報告されている³²⁾。しかしながら、これら宿主因子の関与に関しては否定的な論文^{48,57)} も報告されているので、さらなる探索が必要であろう^{1,4)}。

逆転写過程: 著者らは、酵母 two-hybrid 法により HIV-1 インテグラーゼと結合する新規宿主因子 Gemin2 を同定した²⁹⁾。この因子はスプライシングに関与する snRNP 複合体の細胞質内アッセムブリーおよび核内輸送に関与する SMN 複合体の構成因子のひとつとして同定されていた³⁶⁾ が具体的な役割は U snRNP (U small nuclear ribonucleoproteins) および他のリボヌクレオ複合体のアッセムブリーおよび核内輸送への関与は示唆されているが、未だ不明な点も多い⁴⁴⁾。我々は、Gemin2 が HIV-1 感染後すみやかにインテグラーゼおよびプレインテグレーション複合体と相互作用し、ウイルスゲノムの逆転写反応をサポートするという結果を報告した。さらに、SMN 複合体の構成因子を個々に検討した結果、Gemin2 は既知の SMN 複合体として機能するのではなく、Gemin2 単独もしくは他の未知の宿主因子との複合体として HIV-1 の逆転写過程をサポートしているのではないかと考えている。また、Gemin2 は HIV-1 が吸着侵入直後の逆転写複合体 (RTC) の段階ですでに相

相互作用するという結果も得ている（未発表）。

一方、インテグラーゼと逆転写酵素の物理的かつ機能的相互作用の報告もなされていたが^{30,56}、つい最近、無細胞逆転写アッセイ系において、インテグラーゼ自体にも逆転写促進活性があるという報告がなされた¹⁸。これらの事実から、逆転写過程におけるインテグラーゼの直接的かつ機能的関与が示されたことになる。

組み込み過程：プロウイルス DNA は、宿主細胞の染色体 DNA にランダムに組み込まれるのではなく、転写ユニット内に指向性が高いことが知られていた⁴⁶。この HIV-1 の組み込み部位の選択に関与する宿主因子として、LEDGF (Lens Epithelium-Derived Growth Factor/p75) が注目されている¹³。LEDGF/p75 は、もともとは、転写補助活性化因子である PC4 と相互作用する 75kDa の蛋白として²⁵、また後に lens epithelial 細胞由来の cDNA ライブラリーから白内障患者由来の抗体と反応する自己抗原として同定されていた分子である⁴⁹。HIV-1 インテグラーゼとの相互作用は、293T 細胞で発現させたインテグラーゼと相互作用する分子として報告された¹¹。現在までに LEDGF/p75 と相互作用が確認されているインテグラーゼは HIV-1, HIV-2, FIV のいずれもレンチウイルス由来であり、 γ -レトロウイルスである Mo-MLV, RSV や δ -レトロウイルスである HTLV-1 とは結合しないことが報告されている⁷。こうした生化学的な事実は、各レトロウイルスの組み込み部位の指向性とも相関しており、LEDGF/p75 と HIV-1 インテグラーゼの構造解析も進んでおり¹²、今後新たな HIV-1 阻害剤開発にも貢献が期待されている。

最近、核内のインテグラーゼと結合し、プロテアゾーム経路で分解を促進する宿主因子、VBP1 (von Hippel-Lindau binding protein 1) が報告された⁴¹。この分子はユビキチンライゲース活性をもつ cullin-2/VHL 複合体と結合することで、インテグラーゼのプロテアゾーム分解を促進することである。VBP1 もしくは cullin-2/VHL 複合体の構成因子をノックダウンするとウイルス感染後の逆転写過程や組み込みには影響しないが、その後の HIV-1 の転写が低下する。しかしながら、tat 蛋白による HIV-1 プロモーターの転写活性化には直接関与しないことからインテグラーゼによるウイルスゲノムの組み込みが完了したあとの DNA 修復系のリクルートもしくは転写因子のリクルートのためのプロウイルス DNA のリモデリングに関与しているとのことである。組み込み過程以降に関与するインテグラーゼ結合宿主因子として新しい作用点を提示した研究であり、今後の展開が期待される。

その他の組み込みおよびその後の修復に関与する宿主因子も数多く報告されている⁵¹。また、DNA 修復に関与す

る RAD51¹⁷ や APOBEC3G/F³⁷ が、インテグラーゼと相互作用し、組み込み過程阻害に働くという報告もなされた。しかしながら、HIV 複製における意義において今後さらなる検討が必要と考えるのでここでは、図中において各因子に関連する論文引用のみにとどめておくこととする。

おわりに

インテグラーゼに結合し HIV 複製にもその関与が示唆されている宿主因子を中心に概説した。HIV-1 ゲノムの組み込み指向性に関与する LEDGF/p75 と組み込み過程以降に機能する VBP1 は、両者ともインテグラーゼのセントラルドメイン内の、お互いかなり重複した領域に結合する。一方で、逆転写過程をサポートする Gemin2 との結合責任ドメインはインテグラーゼの C-末端領域にマップされている。このように、ウイルス感染初期過程の一連の反応のどこかで、逆転写複合体、ブレインテグレーション複合体そして組み込み過程後のインテグラーゼにはなんらかの構造変化がともないその結果、宿主因子の受け渡しがあるのかもしれない。インテグラーゼがいかにして多岐にわたる宿主因子と相互作用するのか？ またその機構と意義に関しては今後の重要課題である。

文 献

- 1) Ao Z, Huang G, Yao H, Xu Z, Labine M, Cochrane AW, Yao X : Interaction of human immunodeficiency virus type 1 integrase with cellular nuclear import receptor importin 7 and its impact on viral replication. *J Biol Chem* 282 : 13456-13467, 2007.
- 2) Brown PO, Bowerman B, Varmus HE, Bishop JM : Correct integration of retroviral DNA in vitro. *Cell* 49 : 347-356, 1987.
- 3) Bukrinskaya A, Brichacek B, Mann A, Stevenson M : Establishment of a functional human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcription complex involves the cytoskeleton. *J Exp Med* 188 : 2113-2125, 1998.
- 4) Bukrinsky M : A hard way to the nucleus. *Mol Med* 10 : 1-5, 2004.
- 5) Bukrinsky MI, Sharova N, McDonald TL, Pushkarskaya T, Tarpley WG, Stevenson M : Association of integrase, matrix, and reverse transcriptase antigens of human immunodeficiency virus type 1 with viral nucleic acids following acute infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 : 6125-6129, 1993.
- 6) Bushman FD, Engelman A, Palmer I, Wingfield P, Craigie R : Domains of the integrase protein of human immunodeficiency virus type 1 responsible for polynucleotidyl

- transfer and zinc binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 3428–3432, 1993.
- 7) Busschots K, Vercammen J, Emiliani S, Benarous R, Engelborghs Y, Christ F, Debyser Z : The interaction of LEDGF/p75 with integrase is lentivirus-specific and promotes DNA binding. *J Biol Chem* 280 : 17841–17847, 2005.
 - 8) Cai M, Zheng R, Caffrey M, Craigie R, Clore GM, Gronenborn AM : Solution structure of the N-terminal zinc binding domain of HIV-1 integrase. *Nat Struct Biol* 4 : 567–577, 1997.
 - 9) Cereseto A, Manganaro L, Gutierrez MI, Terreni M, Fittipaldi A, Lusic M, Marcello A, Giacca M : Acetylation of HIV-1 integrase by p300 regulates viral integration. *Embo J* 24 : 3070–3081, 2005.
 - 10) Cherepanov P, Devroe E, Silver PA, Engelman A : Identification of an evolutionarily conserved domain in human lens epithelium-derived growth factor/transcriptional co-activator p75 (LEDGF/p75) that binds HIV-1 integrase. *J Biol Chem* 279 : 48883–48892, 2004.
 - 11) Cherepanov P, Maertens G, Proost P, Devreese B, Van Beeumen J, Engelborghs Y, De Clercq E, Debyser Z : HIV-1 integrase forms stable tetramers and associates with LEDGF/p75 protein in human cells. *J Biol Chem* 278 : 372–381, 2003.
 - 12) Cherepanov P, Sun ZY, Rahman S, Maertens G, Wagner G, Engelman A : Solution structure of the HIV-1 integrase-binding domain in LEDGF/p75. *Nat Struct Mol Biol* 12 : 526–532, 2005.
 - 13) Ciuffi A, Llano M, Poeschla E, Hoffmann C, Leipzig J, Shinn P, Ecker JR, Bushman F : A role for LEDGF/p75 in targeting HIV DNA integration. *Nat Med* 11 : 1287–1289, 2005.
 - 14) Daniel R, Katz RA, Skalka AM : A role for DNA-PK in retroviral DNA integration. *Science* 284 : 644–647, 1999.
 - 15) de Soultrait VR, Caumont A, Durrrens P, Calmels C, Parissi V, Recordon P, Bon E, Desjobert C, Tarrago-Litvak L, Fournier M : HIV-1 integrase interacts with yeast microtubule-associated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1575 : 40–48, 2002.
 - 16) DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, Elion R, Farthing C, Zhong L, Cheng AK, McColl D, Kearney BP : Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 1–5, 2006.
 - 17) Desfarges S, San Filippo J, Fournier M, Calmels C, Caumont-Sarcos A, Litvak S, Sung P, Parissi V : Chromosomal integration of LTR-flanked DNA in yeast expressing HIV-1 integrase : down regulation by RAD51. *Nucleic Acids Res* 34 : 6215–6224, 2006.
 - 18) Dobard CW, Briones MS, Chow SA : Molecular mechanisms by which human immunodeficiency virus type 1 integrase stimulates the early steps of reverse transcription. *J Virol* 81 : 10037–10046, 2007.
 - 19) Dyda F, Hickman AB, Jenkins TM, Engelman A, Craigie R, Davies DR : Crystal structure of the catalytic domain of HIV-1 integrase : similarity to other polynucleotidyl transferases. *Science* 266 : 1981–1986, 1994.
 - 20) Eijkelenboom AP, Lutzke RA, Boelens R, Plasterk RH, Kaptein R, Hard K : The DNA-binding domain of HIV-1 integrase has an SH3-like fold. *Nat Struct Biol* 2 : 807–810, 1995.
 - 21) Engelman A, Mizuuchi K, Craigie R : HIV-1 DNA integration : mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell* 67 : 1211–1221, 1991.
 - 22) Farnet CM, Bushman FD : HIV-1 cDNA integration : requirement of HMG I (Y) protein for function of pre-integration complexes in vitro. *Cell* 88 : 483–492, 1997.
 - 23) Fassati A, Gorlich D, Harrison I, Zaytseva L, Mingot JM : Nuclear import of HIV-1 intracellular reverse transcription complexes is mediated by importin 7. *Embo J* 22 : 3675–3685, 2003.
 - 24) Gallay P, Hope T, Chin D, Trono D : HIV-1 infection of nondividing cells through the recognition of integrase by the importin/karyopherin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 : 9825–9830, 1997.
 - 25) Ge H, Si Y, Roeder RG : Isolation of cDNAs encoding novel transcription coactivators p52 and p75 reveals an alternate regulatory mechanism of transcriptional activation. *Embo J* 17 : 6723–6729, 1998.
 - 26) Goff SP : Intracellular trafficking of retroviral genomes during the early phase of infection : viral exploitation of cellular pathways. *J Gene Med* 3 : 517–528, 2001.
 - 27) Goff SP : Retrovirus restriction factors. *Mol Cell* 16 : 849–859, 2004.
 - 28) Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazarin A, Vittecoq D, Gonzalez CJ, Chen J, Harvey CM, Isaacs RD : Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus : a phase II ran-

- domised controlled trial. *Lancet* 369 : 1261–1269, 2007.
- 29) Hamamoto S, Nishitsuji H, Amagasa T, Kannagi M, Masuda T : Identification of A Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase Interactor Gemin2 that facilitates efficient viral cDNA synthesis in vivo. *J Virol* 78 : 11563–11573, 2006.
- 30) Hehl EA, Joshi P, Kalpana GV, Prasad VR : Interaction between human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and integrase proteins. *J Virol* 78 : 5056–5067, 2004.
- 31) Ikeda T, Nishitsuji H, Zhou X, Nara N, Ohashi T, Kannagi M, Masuda T : Evaluation of the functional involvement of human immunodeficiency virus type 1 integrase in nuclear import of viral cDNA during acute infection. *J Virol* 78 : 11563–11573, 2004.
- 32) Jacque JM, Stevenson M : The inner-nuclear-envelope protein emerlin regulates HIV-1 infectivity. *Nature* 441 : 641–645, 2006.
- 33) Kalpana GV, Marmon S, Wang W, Crabtree GR, Goff SP : Binding and stimulation of HIV-1 integrase by a human homolog of yeast transcription factor SNF5. *Science* 266 : 2002–2006, 1994.
- 34) Katz RA, Skalka AM : The retroviral enzymes. *Annu Rev Biochem* 63 : 133–173, 1994.
- 35) Li L, Olvera JM, Yoder KE, Mitchell RS, Butler SL, Lieber M, Martin SL, Bushman FD : Role of the non-homologous DNA end joining pathway in the early steps of retroviral infection. *Embo J* 20 : 3272–3281, 2001.
- 36) Liu Q, Fischer U, Wang F, Dreyfuss G : The spinal muscular atrophy disease gene product, SMN, and its associated protein SIP1 are in a complex with spliceosomal snRNP proteins. *Cell* 90 : 1013–1021, 1997.
- 37) Luo K, Wang T, Liu B, Tian C, Xiao Z, Kappes J, Yu XF : Cytidine deaminases APOBEC3G and APOBEC3F interact with human immunodeficiency virus type 1 integrase and inhibit proviral DNA formation. *J Virol* 81 : 7238–7248, 2007.
- 38) Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, Liporace R, Schwartz R, Isaacs R, Gilde LR, Wenning L, Zhao J, Tepler H : Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 509–515, 2006.
- 39) Masuda T, Planelles V, Krogstad P, Chen IS : Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 integrase and the U3 att site : unusual phenotype of mutants in the zinc finger-like domain. *J Virol* 69 : 6687–6696, 1995.
- 40) McDonald D, Vodicka MA, Lucero G, Svitkina TM, Borisy GG, Emerman M, Hope TJ : Visualization of the intracellular behavior of HIV in living cells. *J Cell Biol* 159 : 441–452, 2002.
- 41) Mousnier A, Kubat N, Massias-Simon A, Segéral E, Rain JC, Benarous R, Emiliani S, Dargemont C : von Hippel Lindau binding protein 1-mediated degradation of integrase affects HIV-1 gene expression at a postintegration step. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 13615–13620, 2007.
- 42) Nakamura T, Masuda T, Goto T, Sano K, Nakai M, Harada S : Lack of infectivity of HIV-1 integrase zinc finger-like domain mutant with morphologically normal maturation. *Biochem Biophys Res Commun* 239 : 715–722, 1997.
- 43) Parissi V, Calmels C, De Soultrait VR, Caumont A, Fournier M, Chaignepain S, Litvak S : Functional interactions of human immunodeficiency virus type 1 integrase with human and yeast HSP60. *J Virol* 75 : 11344–11353, 2001.
- 44) Pellizzoni L, Yong J, Dreyfuss G : Essential role for the SMN complex in the specificity of snRNP assembly. *Science* 298 : 1775–1779, 2002.
- 45) Priet S, Navarro JM, Gros N, Querat G, Sire J : Functional role of HIV-1 virion-associated uracil DNA glycosylase 2 in the correction of G : U mispairs to G : C pairs. *J Biol Chem* 278 : 4566–4571, 2003.
- 46) Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F : HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 110 : 521–529, 2002.
- 47) Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH : Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 418 : 646–650, 2002.
- 48) Shun MC, Daigle JE, Vandegraaff N, Engelman A : Wild-type levels of human immunodeficiency virus type 1 infectivity in the absence of cellular emerlin protein. *J Virol* 81 : 166–172, 2007.
- 49) Singh DP, Ohguro N, Kikuchi T, Sueno T, Reddy VN, Yuge K, Chylack, Jr LT, Shinohara T : Lens epithelium-derived growth factor : effects on growth and survival of lens epithelial cells, keratinocytes, and fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 267 : 373–381, 2000.

- 50) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J : The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427 : 848–853, 2004.
- 51) Suzuki Y, Craigie R : The road to chromatin-nuclear entry of retroviruses. *Nat Rev Microbiol* 5 : 187–196, 2007.
- 52) Suzuki Y, Yang H, Craigie R : LAP2alpha and BAF collaborate to organize the Moloney murine leukemia virus preintegration complex. *Embo J* 23 : 4670–4678, 2004.
- 53) Tsurutani N, Kubo M, Maeda Y, Ohashi T, Yamamoto N, Kannagi M, Masuda T : Identification of critical amino acid residues in human immunodeficiency virus type 1 IN required for efficient proviral DNA formation at steps prior to integration in dividing and nondividing cells. *J Virol* 74 : 4795–4806, 2000.
- 54) Violot S, Hong SS, Rakotobe D, Petit C, Gay B, Moreau K, Billaud G, Priet S, Sire J, Schwartz O, Mouscadet JF, Boulanger P : The human polycomb group EED protein interacts with the integrase of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 77 : 12507–12522, 2003.
- 55) Wang JY, Ling H, Yang W, Craigie R : Structure of a two-domain fragment of HIV-1 integrase : implications for domain organization in the intact protein. *Embo J* 20 : 7333–7343, 2001.
- 56) Zhu K, Dobard C, Chow SA : Requirement for integrase during reverse transcription of human immunodeficiency virus type 1 and the effect of cysteine mutations of integrase on its interactions with reverse transcriptase. *J Virol* 78 : 5045–5055, 2004.
- 57) Zielske SP, Stevenson M : Importin 7 may be dispensable for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus infection of primary macrophages. *J Virol* 79 : 11541–11546, 2005.