

## 特集：HIV と闘う宿主防御因子

## APOBEC3G

## APOBEC3G

高折晃史

Akifumi TAKAORI-KONDO

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

## はじめに

近年の HIV-1 研究における最も大きな進歩は、数々の抗 HIV-1 宿主因子（抑制性因子：Restriction Factor）の発見とアクセサリ蛋白の役割の解明であろう。本稿では、そのなかで先駆的役割を果たした APOBEC3G (A3G) と Vif に関して述べてみたい。

## 1. 背景：Vif 研究と A3G の同定

A3G は、そもそもウイルス蛋白である Vif に関する研究を通じて同定された。まず、その経緯を簡単に述べると、HIV-1 ウイルスの同定直後より、Vif が HIV-1 の感染性に必須であることが示されていた<sup>1)</sup>。引き続き 1990 年台前半には、*in vitro* 実験系において、Vif はその機能の発現に細胞種特異性があること、すなわち、HIV-1 複製に Vif が必須でない許容細胞（HeLa 細胞等の研究室で使用される細胞株群）、および必須である非許容細胞（実際の標的細胞である CD4 陽性 T 細胞およびマクロファージ等）が存在することが示されていた<sup>2)</sup>。その当時の仮説として、許容細胞が Vif を代替する細胞性因子を有しているか、非許容細胞が Vif により中和される抑制性因子を有しているかが考えられたが、1998 年、それら 2 種の細胞の融合実験において、融合細胞が非許容細胞の表現型を示したことより、後者の可能性が強く示唆された<sup>3,4)</sup>。以上のような背景のもと、2002 年、Malim らのグループは、非許容細胞である CEM 細胞とその亜株で許容細胞である CEM-SS 細胞を用いた subtraction cloning によりその宿主因子の同定に成功した。それが、Apolipoprotein B mRNA editing Enzyme, Catalytic polypeptide-like 3G (A3G) である<sup>5)</sup>。

A3G は、APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A-H, APOBEC4, activation-induced cytidine deaminase (AID) か

らなる APOBEC3 蛋白ファミリーに属する。これらのファミリー蛋白は、活性中心にシチジンデアミナーゼに保存されたアミノ酸配列 (HxEx<sub>23-28</sub>PCx<sub>2-4</sub>C) ドメイン (Cytidine Deaminase Domain : CDD) を 1 カ所または 2 カ所有しており、シチジン (C) を脱アミノ化反応によりウリジン (U) へと変換する酵素群である<sup>6)</sup>。APOBEC3 は、人では 22 番染色体に A から H までの遺伝子がクラスターを形成しており、それは進化論的に選択圧による遺伝子の複製によって増加したものと考えられている<sup>7,8)</sup>。これらの分子は、1 カ所の CDD を有する A3A, A3C, A3H と 2 カ所を有する A3B, A3DE, A3F, A3G に分類されるが、一般に N 端の CDD は核酸等への結合に必要であり、一方 C 端の CDD は酵素活性および抗 HIV-1 活性に必須である<sup>9)</sup>。抗 HIV-1 活性に関しては、A3G と A3F が最も重要であり、いっぽう他の A3A, A3B, A3C, A3DE, A3H は、後述する通り限られた抗 HIV-1 活性を示す。A3G の C 端 CDD<sup>10-12)</sup>、および 1 カ所の CDD を有する APOBEC2 に関しては<sup>13)</sup>、分子構造が明らかになっており、CDD は、6 つの  $\alpha$  ヘリックスと 5 つの  $\beta$  シートからなる。

## 2. A3G の抗 HIV-1 活性の分子機構

1990 年代より、HIV-1 ウイルスゲノムにおいては G から A への変異頻度が他の変異に比して優位に高いことが知られていたが、これは逆転写のさいのエラーによるものと長く信じられてきた<sup>14)</sup>。ところが、2003 年、Hance らはこれらの G から A への変異が、Vif 欠失ウイルスに特異的であることを見出した<sup>15)</sup>。A3G は、発見の当初よりそのシチジンデアミナーゼ活性が抗 HIV-1 活性に必要であろうと考えられており、さきの G-to-A 変異のストーリーと融合するかたちで、その抗 HIV-1 活性の機序が、われわれを含む複数のグループにより明らかになった<sup>9, 16-18)</sup>。すなわち、A3G は、HIV-1 が標的細胞において逆転写される際に生成されるマイナス（一本）鎖 DNA の C を、シチジンデアミナーゼ活性により U に変換する。この変異は、最

著者連絡先：高折晃史（〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学）

2012 年 1 月 5 日受付

最終的にプラス鎖 DNA において相補的な A となり、結果として多数の G から A への変異 (G-to-A hypermutation) が生じることでウイルス複製を阻害するのである (図 1a)。

G-to-A 変異は、ウイルスゲノムにあまり見られず、なかでも Env と Nef 領域に最も多く見られ、5' へいくにつれて減る傾向がある<sup>19)</sup>。これは、A3G が一本鎖 DNA を基質としていることから<sup>19)</sup>、逆転写の過程で 1 本鎖 DNA の状態が最も長く続く cPPT と 3' PPT の上流が標的となるためと考えられる<sup>20)</sup>。また、生化学的解析により A3G が 1 本鎖 DNA 上を 3' → 5' へスライドすることも示されている<sup>21)</sup>。

しかしながら、一方でシチジンデアミナーゼ活性に非依存性の抗 HIV-1 活性の存在も示唆されている<sup>22)</sup>。これは、A3G/F の CDD2 の酵素活性を欠失した変異体もなお抗 HIV-1 活性を示すからである。そのメカニズムに関しては、多くの報告がなされているが、要約すると、様々な段階で逆転写の過程を阻害していることになる<sup>23, 24)</sup> (図 1b)。一般に A3F はこのデアミナーゼ非依存性の抗 HIV-1 活性の割合が強いとされている<sup>25)</sup>。

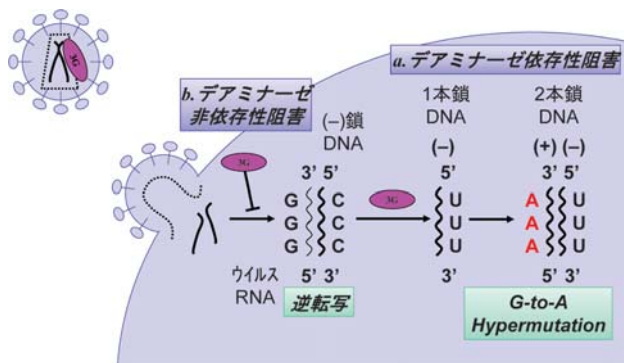


図 1 APOBEC3G の抗 HIV-1 活性の分子機構

### 3. Vif による A3G/F の中和機構

A3G による抗 HIV-1 活性の分子機構が明らかにされた直後より、Vif による A3G の中和機構に関しても次々と明らかにされた。まず、Vif が A3G に結合することにより、ウイルス粒子中への A3G の取り込みが特異的に阻害されることが示された<sup>26)</sup>。次に、ウイルス産生細胞中において Vif の共発現により A3G 蛋白質の発現量が減少すること、プロテアソーム阻害薬処理によりこの A3G の発現量低下が回復したことより、Vif による A3G の阻害は、ユビキチン・プロテアソーム系による分解反応であることが示された<sup>27, 28)</sup>。さらに Vif に結合する蛋白質のマスペクトロメトリー解析により、Vif がユビキチンリガーゼ (E3) 複合体である Cullin5 (Cul5), ElonginB/C (EloB/C) と結合することが示された<sup>29)</sup>。Vif は Cul5, EloB/C と E3 複合体を形成し、基質認識サブユニットとして標的蛋白質である A3G と結合して、これをユビキチン化し 26S プロテアソームで分解することが示された (図 2)<sup>29-32)</sup>。最近の報告では、A3G の C 端の 4 つのリシン (K297, K301, K303, K334) が、Vif によるユビキチン化に必須であるとされた<sup>33)</sup>、いっぽうで、リシンなしの A3G 変異体もユビキチン化依存性分解をうけるという報告<sup>34)</sup> や、A3G ではなく Vif のユビキチン化に依存しているという報告も存在する<sup>35)</sup>。

Vif は、E3 複合体に少なくとも 2 カ所で結合している。C 端の S<sup>144</sup>LQYL<sup>149</sup> という SOCS box モチーフを介して EloC と結合し<sup>30, 31)</sup>、H<sup>108</sup>X<sub>5</sub>Cx<sub>17-18</sub>Cx<sub>3-5</sub>H<sup>139</sup> という Zn 結合モチーフを介して Cul5 と結合している<sup>36, 37)</sup> (図 2)。この SOCS box モチーフは、様々な Vif で保存された配列であり、Vif 機能に必須の配列といえる。また、S144 のリン酸化により EloC との結合が negative に調節されていることが報告されている<sup>30)</sup>。

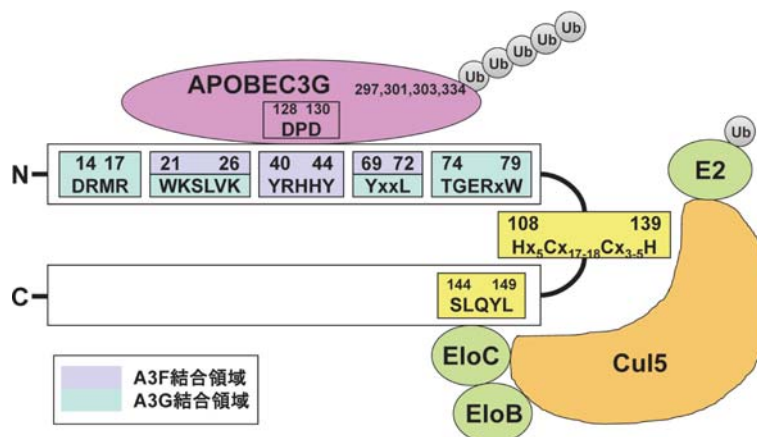


図 2 Vif の構造と APOBEC3G 中和機構

しかしいっぽうで、これら A3G のユビキチン化依存性分解機能以外に、Vif が A3G を阻害するメカニズムとして、A3G の翻訳を阻害するという報告<sup>26, 38)</sup>、直接的にウイルス粒子中への取込みを阻害するという報告も存在する<sup>39)</sup>。

#### 4. Vif の新規機能

A3G を中和することは、Vif の最も重要な機能であるが、近年それ以外に、新たな機能として感染細胞の細胞周期を G2 期に停止させることが報告された<sup>40, 41)</sup>。これは、従来もう一つのアクセサリ蛋白である Vpr の機能として長く知られてきた機能であるが、われわれは、最近その分子メカニズムとウイルス学的意義を明らかにした<sup>42)</sup>。Vif は、癌抑制遺伝子として知られる p53 を活性化することにより、p53 依存性に G2 期停止を惹き起こす。これは、Vpr が p53 非依存性に Cdc25, Wee1 等に作用して G2 期停止を惹き起こすのと対比をなしている。さらに、われわれは、G2 期停止を惹き起こさないが A3G の中和活性を維持している変異体を用いて、Vif による G2 期停止がウイルス複製を増強することを見出した<sup>42)</sup>。

また、血球分化に関連した転写因子である CBF  $\beta$  が、新たな Vif 結合蛋白として同定された。CBF  $\beta$  は、Vif-Cul5-EloB/C の E3 複合体を安定化することにより A3G の分解、さらにはウイルス複製を制御していることが示された<sup>43, 44)</sup>。

このように、Vif の機能は、想像していた以上に多彩であり、かつウイルス複製制御に深く関わっていることが明らかになった。

#### 5. Vif と A3G/F との相互作用

Vif による A3G/F 中和機構に関しては、上述のごとく多くの知見が集積されたが、実際の結合に関しては未解明の部分が多い。これは、A3G の全長（あるいは Vif との結合部位がある N 端 CDD）、および Vif の構造解析がいまだなされていないためである。したがって、多くの研究は、コンピュータシミュレーションや変異体を用いてその結合部位を明らかにしてきた。

まず、A3G 側に関しては、128-130 アミノ酸 (D<sup>128</sup>PD<sup>130</sup>) が Vif との結合に重要であることが明らかにされた (図 2)。具体的には、HIV-1 Vif はアフリカモドリサル (African green monkey (AGM)) A3G と結合できず、逆に SIV<sub>AGM</sub> Vif はヒト A3G と結合できない。種間の A3G は相同性が高く、わずかなアミノ酸の相違しかなく、これら種間のキメラを用いた実験より、128 番目のアミノ酸残基をヒトのアスパラギン酸 (D) から AGM のリシン (K) に置換した A3G (D128K 変異型 A3G) は HIV-1 Vif の制御を受け

ないことが複数のグループにより同時に報告され、D<sup>128</sup> が Vif との結合性、さらには種特異性を決定していることが判明した<sup>45-47)</sup>。

一方、Vif 側に関しては、多くの報告があり、やや複雑である。A3G のみとの結合部位として Y<sup>40</sup>RHHY<sup>44 48)</sup>、A3G/F とともに結合する部位として、V<sup>55</sup>XIPLX<sub>4-5</sub>LX  $\Phi$ X<sub>2</sub>YWXL<sup>49)</sup>、W<sup>21</sup>KSLVK<sup>26 50, 51)</sup>、Y<sup>69</sup>xxL<sup>72 52)</sup>、A3F のみに結合する部位として、D<sup>14</sup>RMR<sup>17 48)</sup>、T<sup>74</sup>GERxW<sup>79 49)</sup> 等（その他もあり）が報告されているが (図 2)、これらの真偽の判定には、A3G と Vif の立体構造解析を待たねばならないであろう。今後の創薬の観点からもその早期の構造決定が望まれる。

#### 6. 他の APOBEC3 蛋白に関して (表 1)

前述したように、主な抗 HIV-1 作用を示すのは A3G と A3F であるが、その標的とする塩基配列は異なり、A3G は CC を標的とするのに対し、A3F は TC を標的とする<sup>53)</sup>。標的細胞におけるその発現量、抗 HIV-1 活性ともに A3G が A3F を上回るのだが<sup>54)</sup>、実際の患者検体においては、A3F の標的モチーフである TC への変異導入が優位である<sup>55)</sup>。われわれは、SCID マウスに臍帯血を移植する系を用いて、*in vivo* における変異導入を検討したところ、CC、TC の両者を認めた<sup>56)</sup>。興味深いことにシークエンスを行ったそれぞれのクローンにおいては、これらが混ざることなく、どちらかいっぽうの変異しか認めなかった。ウイルス粒子中には、約 7 個の A3G 粒子が取り込まれることが知られているが<sup>57)</sup>、これは、たとえ複数の種類の APOBEC3 が取り込まれても、一つの DNA に働くのはどれか 1 種の APOBEC3 であることを示唆している<sup>56)</sup>。

その他の APOBEC3 に関して述べると、まず、A3A は、抗 HIV-1 活性を示し、単球やマクロファージに発現していることから、*in vivo* において何らかの役割を果たしていることが想像される<sup>58)</sup>。

A3B は、中等度の抗 HIV-1 活性を示す<sup>59)</sup>。Vif に対する感受性はないが<sup>60)</sup>、通常標的細胞には発現していない

表 1 各種 APOBEC3 の比較

	CDD	抗 HIV-1 活性	Vif 感受性	標的配列
A3A	1	++		?
A3B	2	++	-	TC
A3C	1	+/-	+	TC, CC
A3DE	2	++	+	AC, TC, CC
A3F	2	+++	+	TC
A3G	2	++++	+	CC
A3H	1	+*	+	TC ?

\* 特定のハプロタイプにおいて。

め、HIV-1複製に関わっている可能性は低い<sup>61)</sup>。本遺伝子を欠失する表現型を持つ人が存在し（特に東洋人多い）、それらの人々のHIV-1感染状態の解析は、ある報告では進行が速いといういっぽうで<sup>62)</sup>、差がないという方向もあり<sup>63)</sup>、一定の見解には達していない。

A3Cは、CD4(+) T細胞に発現しており、弱い抗HIV-1活性を示すという報告がある<sup>64)</sup>。Vif感受性である。

A3DEは、中等度の抗HIV-1活性を示し、Vif感受性である<sup>65)</sup>。

A3Hは、あるハプロタイプhapII-RDDは、抗HIV-1活性が示されているが、末梢血単核球での発現は見られない<sup>66)</sup>。Vif感受性である。

なお、これらの分子のVif感受性は、A3Gと同様Vif-Cul5-EloB/C E3複合体によるユビキチン化依存的分解反応に依存する<sup>60)</sup>。

## おわりに

新規の抗HIV-1宿主因子であるA3Gが同定されてから10年が経過した。この間に、上記のように多くの知見が集積され、新規薬剤開発の標的としての報告もなされるようになった<sup>67, 68)</sup>。しかしながら、これらは、1980年代より継続されていたVif研究が開いたものであり、継続的な基礎研究の重要性とそれを臨床へいかに応用するかという大きなテーマを与えながら、今日なお前進を続けている。

## 文 献

- 1) Strebel K, Daugherty D, Clouse K, Cohen D, Folks T, Martin MA : The HIV 'A' (sor) gene product is essential for virus infectivity. *Nature* 328 : 728-730, 1987.
- 2) Sakai H, Shibata R, Sakuragi J, Sakuragi S, Kawamura M, Adachi A : Cell-dependent requirement of human immunodeficiency virus type 1 Vif protein for maturation of virus particles. *J Virol* 67 : 1663-1666, 1993.
- 3) Simon JH, Gaddis NC, Fouchier RA, Malim MH : Evidence for a newly discovered cellular anti-HIV-1 phenotype. *Nat Med* 4 : 1397-1400, 1998.
- 4) Madani N, Kabat D : An endogenous inhibitor of human immunodeficiency virus in human lymphocytes is overcome by the viral Vif protein. *J Virol* 72 : 10251-10255, 1998.
- 5) 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.
- 6) Jarmuz A, Chester A, Bayliss J, Gisbourne J, Dunham I, Scott J, Navaratnam N : An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA-editing enzymes on chromosome 22. *Genomics* 79 : 285-296, 2002.
- 7) Harris RS, Sheehy AM, Craig HM, Malim MH, Neuberger MS : DNA deamination : Not just a trigger for antibody diversification but also a mechanism for defense against retroviruses. *Nat Immunol* 4 : 641-643, 2003.
- 8) Conticello SG, Thomas CJ, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS : Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy) cytidine deaminases. *Mol Biol Evol* 22 : 367-377, 2005.
- 9) Shindo K, Takaori-Kondo A, Kobayashi M, Abudu A, Fukunaga K, Uchiyama T : The enzymatic activity of CEM15/Apobec-3G is essential for the regulation of the infectivity of HIV-1 virion but not a sole determinant of its antiviral activity. *J Biol Chem* 278 : 44412-44416, 2003.
- 10) Chen KM, Harjes E, Gross PJ, Fahmy A, Lu Y, Shindo K, Harris RS, Matsuo H : Structure of the DNA deaminase domain of the HIV-1 restriction factor APOBEC3G. *Nature* 452 : 116-119, 2008.
- 11) Holden LG, Prochnow C, Chang YP, Bransteitter R, Chelico L, Sen U, Stevens RC, Goodman MF, Chen XS : Crystal structure of the anti-viral APOBEC3G catalytic domain and functional implications. *Nature* 456 : 121-124, 2008.
- 12) Furukawa A, Nagata T, Matsugami A, Habu Y, Sugiyama R, Hayashi F, Kobayashi N, Yokoyama S, Takaku H, Kanahira M : Structure, interaction and real-time monitoring of the enzymatic reaction of wild-type APOBEC3G. *EMBO J* 28 : 440-451, 2009.
- 13) Prochnow C, Bransteitter R, Klein MG, Goodman MF, Chen XS : The APOBEC-2 crystal structure and functional implications for the deaminase AID. *Nature* 445 : 447-451, 2007.
- 14) Liddament MT, Brown WL, Schumacher AJ, Harris RS : APOBEC3F properties and hypermutation preferences indicate activity against HIV-1 *in vivo*. *Curr Biol* 14 : 1385-1391, 2004.
- 15) Lecossier D, Bouchonnet F, Clavel F, Hance AJ : Hypermutation of HIV-1 DNA in the absence of the Vif protein. *Science* 300 : 1112, 2003.
- 16) Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, Craig HM, Petersen-Mahrt SK, Watt IN, Neuberger MS, Malim MH : DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 113 : 803-809, 2003.
- 17) Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, Trono D : Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G

- through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature* 424 : 99–103, 2003.
- 18) Zhang H, Yang B, Pomerantz RJ, Zhang C, Arunachalam SC, Gao L : The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature* 424 : 94–98, 2003.
- 19) Yu Q, Konig R, Pillai S, Chiles K, Kearney M, Palmer S, Richman D, Coffin JM, Landau NR : Single-strand specificity of APOBEC3G accounts for minus-strand deamination of the HIV genome. *Nat Struct Mol Biol* 11 : 435–442, 2004.
- 20) Suspene R, Rusniok C, Vartanian JP, Wain-Hobson S : Twin gradients in APOBEC3 edited HIV-1 DNA reflect the dynamics of lentiviral replication. *Nucleic Acids Res* 34 : 4677–4684, 2006.
- 21) Chelico L, Pham P, Calabrese P, Goodman MF : APOBEC3G DNA deaminase acts processively 3'5' on single-stranded DNA. *Nat Struct Mol Biol* 13 : 392–399, 2006.
- 22) Newman ENC, Holmes RK, Craig HM, Klein KC, Lingappa JR, Malim MH, Sheehy AM : Antiviral function of APOBEC3G can be dissociated from cytidine deaminase activity. *Curr Biol* 15 : 166–170, 2005.
- 23) Guo F, Cen S, Niu M, Saadatmand J, Kleiman L : The inhibition of tRNA<sup>Lys3</sup>-primed reverse transcription by human APOBEC3G during HIV-1 replication. *J Virol* 80 : 11710–11722, 2006.
- 24) Iwatani Y, Chan DS, Wang F, Maynard KS, Sugiura W, Gronenborn AM, Rouzina I, Williams MC, Musier-Forsyth K, Levin JG : Deaminase-independent inhibition of HIV-1 reverse transcription by APOBEC3G. *Nucleic Acids Res* 35 : 7096–7108, 2007.
- 25) Holmes RK, Koning FA, Bishop KN, Malim MH : APOBEC3F can inhibit the accumulation of HIV-1 reverse transcription products in the absence of hypermutation. Comparisons with APOBEC3G. *J Biol Chem* 282 : 2587–2595, 2007.
- 26) Mariani R, Chen D, Schrofelbauer B, Navarro F, Konig R, Bollman B, Munk C, Nymark-McMahon H, Landau NR : Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell* 114 : 21–31, 2003.
- 27) Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D : HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 9 : 1398–1403, 2003.
- 28) Sheehy AM, Gaddis NC, Malim MH : The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat Med* 9 : 1404–1407, 2003.
- 29) Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P, Yu XF : Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science* 302 : 1056–1060, 2003.
- 30) Mehle A, Goncalves J, Santa-Marta M, McPike M, Gabuzda D : Phosphorylation of a novel SOCS-box regulates assembly of the HIV-1 Vif-Cul5 complex that promotes APOBEC3G degradation. *Genes Dev* 18 : 2861–2866, 2004.
- 31) Yu Y, Xiao Z, Ehrlich ES, Yu X, Yu X-F : Selective assembly of HIV-1 Vif-Cul5-ElonginB-ElonginC E3 ubiquitin ligase complex through a novel SOCS box and upstream cysteines. *Genes Dev* 18 : 2867–2872, 2004.
- 32) Kobayashi M, Takaori-Kondo A, Miyauchi Y, Iwai K, Uchiyama T : Ubiquitination of APOBEC3G by an HIV-1 Vif-Cullin5-Elongin B-Elongin C complex is essential for Vif function. *J Biol Chem* 280 : 18573–18578, 2005.
- 33) Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Yamamoto N, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W : HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 19539–19544, 2009.
- 34) Shao Q, Wang Y, Hildreth JE, Liu B : Polyubiquitination of APOBEC3G is essential for its degradation by HIV-1 Vif. *J Virol* 84 : 4840–4844, 2010.
- 35) Dang Y, Siew LM, Zheng YH : APOBEC3G is degraded by the proteasomal pathway in a Vif-dependent manner without being polyubiquitylated. *J Biol Chem* 283 : 13124–13131, 2008.
- 36) Luo K, Xiao Z, Ehrlich E, Yu Y, Liu B, Zheng S, Yu XF : Primate lentiviral virion infectivity factors are substrate receptors that assemble with cullin 5-E3 ligase through a HCCH motif to suppress APOBEC3G. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 11444–11449, 2005.
- 37) Xiao Z, Ehrlich E, Yu Y, Luo K, Wang T, Tian C, Yu XF : Assembly of HIV-1 Vif-Cul5 E3 ubiquitin ligase through a novel zinc-binding domain-stabilized hydrophobic interface in Vif. *Virology* 349 : 290–299, 2006.
- 38) Stopak K, de Noronha C, Yonemoto W, Greene WC : HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell* 12 : 591–601, 2003.
- 39) Opi S, Kao S, Goila-Gaur R, Khan MA, Miyagi E, Takeuchi H, Strebel K : Human immunodeficiency virus

- type 1 Vif inhibits packaging and antiviral activity of a degradation-resistant APOBEC3G variant. *J Virol* 81 : 8236–8246, 2007.
- 40) Sakai K, Dimas J, Lenardo MJ : The Vif and Vpr accessory proteins independently cause HIV-1-induced T cell cytopathicity and cell cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 3369–3374, 2006.
  - 41) Wang J, Shackelford JM, Casella CR, Shivers DK, Rapaport EL, Liu B, Yu XF, Finkel TH : The Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells. *Virology* 359 : 243–252, 2007.
  - 42) Izumi T, Io K, Matsui M, Shirakawa K, Shinohara M, Nagai Y, Kawahara M, Kobayashi M, Kondoh H, Misawa N, Koyanagi Y, Uchiyama T, Takaori-Kondo A : HIV-1 viral infectivity factor interacts with TP53 to induce G2 cell cycle arrest and positively regulate viral replication. *Proc Natl Acad Sci* 107 : 20798–20803, 2010.
  - 43) Jäger S, Kim DY, Hultquist JF, Shindo K, LaRue RS, Kwon E, Li M, Anderson BD, Yen L, Stanley D, Mahon C, Kane J, Franks-Skiba K, Cimermanic P, Burlingame A, Sali A, Craik CS, Harris RS, Gross JD, Krogan NJ : Vif hijacks CBF- $\beta$  to degrade APOBEC3G and promote HIV-1 infection. *Nature* 481 : 371–375, 2011.
  - 44) Zhang W, Du J, Evans SL, Yu Y, Yu X-F : T-cell differentiation factor CBF- $\beta$  regulates HIV-1 Vif-mediated evasion of host restriction. *Nature* 481 : 376–379, 2011.
  - 45) Schrofelbauer B, Chen D, Landau NR : From the cover: A single amino acid of APOBEC3G controls its species-specific interaction with virion infectivity factor (Vif). *PNAS* 101 : 3927–3932, 2004.
  - 46) Bogerd HP, Doehle BP, Wiegand HL, Cullen BR : From the cover : A single amino acid difference in the host APOBEC3G protein controls the primate species specificity of HIV type 1 virion infectivity factor. *PNAS* 101 : 3770–3774, 2004.
  - 47) Xu H, Svarovskaia ES, Barr R, Zhang Y, Khan MA, Strelak K, Pathak VK : A single amino acid substitution in human APOBEC3G antiretroviral enzyme confers resistance to HIV-1 virion infectivity factor-induced depletion. *PNAS* 101 : 5652–5657, 2004.
  - 48) Russell RA, Pathak VK : Identification of two distinct human immunodeficiency virus type 1 Vif determinants critical for interactions with human APOBEC3G and APOBEC3F. *J Virol* 81 : 8201–8210, 2007.
  - 49) He Z, Zhang W, Chen G, Xu R, Yu XF : Characterization of conserved motifs in HIV-1 Vif required for APOBEC3G and APOBEC3F interaction. *J Mol Biol* 381 : 1000–1011, 2008.
  - 50) Dang Y, Wang X, Zhou T, York IA, Zheng YH : Identification of a novel WxSLVK motif in the N terminus of human immunodeficiency virus and simian immunodeficiency virus Vif that is critical for APOBEC3G and APOBEC3F neutralization. *J Virol* 83 : 8544–8552, 2009.
  - 51) Chen G, He Z, Wang T, Xu R, Yu XF : A patch of positively charged amino acids surrounding the human immunodeficiency virus type 1 Vif SLVx4Yx9Y motif influences its interaction with APOBEC3G. *J Virol* 83 : 8674–8682, 2009.
  - 52) Pery E, Rajendran KS, Brazier AJ, Gabuzda D : Regulation of APOBEC3 proteins by a novel YXXL motif in human immunodeficiency virus type 1 Vif and simian immunodeficiency virus SIVagm Vif. *J Virol* 83 : 2374–2381, 2009.
  - 53) Bishop KN, Holmes RK, Sheehy AM, Davidson NO, Cho SJ, Malim MH : Cytidine deamination of retroviral DNA by diverse APOBEC proteins. *Curr Biol* 14 : 1392–1396, 2004.
  - 54) Liddament MT, Brown WL, Schumacher AJ, Harris RS : APOBEC3F properties and hypermutation preferences indicate activity against HIV-1 *in vivo*. *Curr Biol* 14 : 1385–1391, 2004.
  - 55) Simon V, Zennou V, Murray D, Huang Y, Ho DD, Bieniasz PD : Natural variation in Vif : Differential impact on APOBEC3G/3F and a potential role in HIV-1 diversification. *PLoS Pathog* 1 : e6, 2005.
  - 56) Sato K, Izumi T, Misawa N, Kobayashi T, Yamashita Y, Ohmichi M, Ito M, Takaori-Kondo A, Koyanagi Y : Remarkable lethal G-to-A mutations in vif-proficient HIV-1 provirus by individual APOBEC3 proteins in humanized mice. *J Virol* 84 : 9546–9556, 2010.
  - 57) Xu H, Chertova E, Chen J, Ott DE, Roser JD, Hu WS, Pathak VK : Stoichiometry of the antiviral protein APOBEC3G in HIV-1 virions. *Virology* 360 : 247–256, 2007.
  - 58) Peng G, Greenwell-Wild T, Nares S, Jin W, Lei KJ, Rangel ZG, Munson PJ, Wahl SM : Myeloid differentiation and susceptibility to HIV-1 are linked to APOBEC3 expression. *Blood* 110 : 393–400, 2007.
  - 59) Doehle BP, Schafer A, Cullen BR : Human APOBEC3B is a potent inhibitor of HIV-1 infectivity and is resistant to HIV-1 Vif. *Virology* 339 : 281–288, 2005.
  - 60) Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Kobayashi M, Tomonaga M, Izumi T, Fukunaga K, Sasada A, Abudu A, Miyauchi Y, Akari H : Ubiquitination of APOBEC3 proteins by the Vif

- Cullin5-ElonginB-ElonginC complex. *Virology* 344 : 263-266, 2006.
- 61) Bogerd HP, Wiegand HL, Doehle BP, Cullen BR : The intrinsic antiretroviral factor APOBEC3B contains two enzymatically active cytidine deaminase domains. *Virology* 364 : 486-493, 2007.
- 62) An P, Johnson R, Phair J, Kirk GD, Yu X-F, Donfield S, Buchbinder S, Goedert JJ, Winkler CA : APOBEC3B deletion and risk of HIV-1 acquisition. *J Infect Dis* 200 : 1054-1058, 2009.
- 63) Itaya S, Nakajima T, Kaur G, Terunuma H, Ohtani H, Mehra N, Kimura A : No evidence of an association between the APOBEC3B deletion polymorphism and susceptibility to HIV infection and AIDS in Japanese and Indian populations. *J Infect Dis* 202 : 815-816, 2010.
- 64) Bourara K, Liegler TJ, Grant RM : Target cell APOBEC3C can induce limited G-to-A mutation in HIV-1. *PLoS Pathog* 3 : 1477-1485, 2007.
- 65) Dang Y, Wang X, Esselman WJ, Zheng YH : Identification of APOBEC3DE as another antiretroviral factor from the human APOBEC family. *J Virol* 80 : 10522-10533, 2006.
- 66) Harari A, Ooms M, Mulder LCF, Simon V : Polymorphisms and splice variants influence the antiretroviral activity of human APOBEC3H. *J Virol* 83 : 295-303, 2009.
- 67) Nathans R, Cao H, Sharova N, Ali A, Sharkey M, Stranska R, Stevenson M, Rana TM : Small-molecule inhibition of HIV-1 Vif. *Nat Biotechnol* 26 : 1187-1192, 2008.
- 68) Cen S, Peng Z-G, Li X-Y, Li Z-R, Ma J, Wang Y-M, Fan B, You XF, Wang YP, Liu F, Shao RG, Zhao LX, Yu L, Jiang JD : Small molecular compounds inhibit HIV-1 replication through specifically stabilizing APOBEC3G. *J Biol Chem* 285 : 16546-16552, 2010.