

APOBEC3G 抗 HIV-1 的分子机制研究进展

樊 博, 岑 山, 蒋建东*

(中国医学科学院、北京协和医学院 医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide 3 protein G, APOBEC3G) 属于固有免疫家族成员, 具有胞嘧啶脱氨酶活性, 在 HIV-1 复制过程中通过与 HIV-1 的 Gag 蛋白相互作用, 选择性包装进入病毒毒粒。在 HIV-1 的逆转录过程中, APOBEC3G 通过催化病毒负链 cDNA 中的 dC 脱氨为 dU, 在病毒基因组中引入广泛的超突变, 从而发挥抗病毒作用。除了胞嘧啶脱氨机制外, APOBEC3G 还能通过某些非脱氨机制抑制 HIV-1 的活性, 但具体机制尚需深入研究。HIV-1 编码的 Vif 蛋白可以通过泛素-蛋白酶体的降解途径来拮抗 APOBEC3G 的抗病毒活性。APOBEC3G 具有广谱的抗病毒活性, 可显著抑制多种逆转录病毒, 逆转录转座子和乙型肝炎病毒 (HBV) 等的活性。上调 APOBEC3G 的表达水平或抑制 Vif 对 APOBEC3G 的拮抗可能成为治疗 HIV-1 感染的新的有效方法。

关键词: APOBEC3G; 人类免疫缺陷病毒 1 型; 胞嘧啶脱氨; 病毒感染因子; 泛素化

中图分类号: R512.91; R373.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 0513-4870(2008)07-0678-05

Advances in the study of molecular mechanism of APOBEC3G anti-HIV-1

FAN Bo, CEN Shan, JIANG Jian-dong*

(*Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*)

Abstract: Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide 3 protein G (APOBEC3G) is part of the innate immune system of host cells and has cytidine deaminase activity. It specifically incorporates into the virion during HIV-1 replication. The incorporation of APOBEC3G needs its interaction with HIV-1 Gag. In the HIV-1 reverse transcription process, APOBEC3G deaminates dC to dU in the first minus strand cDNA, and then induces extensive hypermutation in the viral genome. Besides deamination, APOBEC3G also inhibits HIV-1 by some kinds of non-deamination mechanisms which need to be further elucidated. HIV-1 Vif counteracts the activity of APOBEC3G by an ubiquitin-proteasome-mediated degradation of APOBEC3G. As a broad spectrum inhibitor of viruses, APOBEC3G also inhibits various retroviruses, retrotransposons and other viruses like HBV. Upregulating the expression of APOBEC3G or blocking the Vif-mediated degradation of APOBEC3G might be novel strategies to treat HIV-1 infection in the future.

Key words: APOBEC3G; HIV-1; cytidine deamination; viral infectivity factor; ubiquitination

后生动物在遭受病原微生物侵扰的同时进化出多种防御机制, 包括固有免疫机制和获得性免疫应答。长久以来, 人们一直致力于对抗体和细胞毒性

T 细胞的研究, 希望开发出疫苗遏制人类免疫缺陷病毒 (HIV) 1 型的蔓延, 但未见显著突破。近年来对于固有免疫系统研究引起高度重视, 并发现内源性细胞限制因子可抑制 HIV-1 等逆转录病毒的复制。固有免疫系统中的一个重要蛋白家族——载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3 (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide 3 protein, APOBEC3) 具有广谱抗病毒作

收稿日期: 2007-12-13.

基金项目: 美国盖茨基金会和 NIH 基金支持的“全球重大卫生挑战”计划项目 (GCGH #577); 国家自然科学基金海外青年学者合作研究基金资助项目 (30528021).

* 通讯作者 Tel: 86-10-63188423, Fax: 86-10-63017302, E-mail: jiangdong.jiang@mssm.edu

用,尤其可显著抑制逆转录病毒的活性。目前,固有免疫成分的抗病毒作用已成为分子病毒学的研究热点,并可能为治疗 HIV 等病毒感染性疾病提供新策略。本文着重对 APOBEC3 家族中研究最深入的 APOBEC3G 的抗 HIV-1 分子机制研究进展及作为潜在治疗靶点的可行性做一综述。

1 APOBEC3G 的发现及基因结构

1.1 APOBEC3G 的发现 灵长类慢病毒及除马传染性贫血病毒外的非灵长类慢病毒都编码一种 23 kDa 的磷蛋白,命名为病毒感染因子(viral infectivity factor, Vif)。早期研究表明,Vif 缺失的 HIV-1 突变株(Δ vif)不能在原代 CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞和 CEM 等 CD4⁺ T 淋巴瘤细胞系中进行复制^[1],这些细胞被统称为“非允许性”细胞。与之相反,Vif 缺失型和野生型 HIV-1 可在被称为“允许性”的 T 细胞系中进行等效复制,该类细胞包括 CEM-SS, SupT1 和 HeLa 等。将上述两类细胞融合形成杂合细胞,呈现为 Δ vif HIV-1 非允许性表型,提示非允许性细胞中表达了一种可被 Vif 抑制的内源性抗病毒因子^[2]。该抗病毒因子属于胞嘧啶脱氨酶 APOBEC 超家族,并被命名为 APOBEC3G^[3]。

1.2 APOBEC 超家族 APOBEC 超家族成员包括 APOBEC1, APOBEC2, 活化诱导胞嘧啶脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID), APOBEC3A-H 及 APOBEC4^[4,5]。不同的 APOBEC 家族成员在体内呈组织特异性表达并具有不同的生理功能。APOBEC1 在小肠上皮细胞中表达,特异性地编辑载脂蛋白 B(apoB)mRNA 中的 C6666 脱氨为 U6666,引入终止密码,可使翻译产物 apoB100 截短成 apoB48,使其失去了与低密度脂蛋白受体结合的功能^[6]。APOBEC2 在心脏和骨骼肌中表达, APOBEC4 主要在睾丸中表达,但二者的生物学功能尚不明确^[5,7]。AID 在活化的 B 淋巴细胞中表达,在免疫球蛋白基因中介导脱氨,主要参与免疫球蛋白基因的重组及突变^[8]。

1.3 APOBEC3G 的基因 APOBEC3 亚家族成员主要表达于脾、外周血淋巴细胞、卵巢和睾丸等组织中^[4],具有广谱抗病毒活性。APOBEC3G 与 APOBEC 超家族中的其他成员具有显著的结构同源性。人类 APOBEC3G 的编码基因位于第 22 号染色体长臂,含有 8 个外显子和 7 个内含子,其编码 cDNA 长度为 1 155 bp。成熟的 APOBEC3G 蛋白含 384 个氨基酸残基,其中在靠近 N 端和 C 端各有一个锌指结构域,其中含有共同的保守氨基酸序列:His-X-Glu-

X₂₃₋₂₈-Pro-Cys-X₂₋₄-Cys(X 指任意氨基酸)。锌指结构域能结合锌离子并催化胞嘧啶脱氨。C 端的锌指结构域较 N 端的脱氨催化作用更强,在 APOBEC3G 的抗病毒活性中发挥主要作用^[4,9]。

2 APOBEC3G 的抗 HIV-1 机制

2.1 胞嘧啶脱氨机制 人 APOBEC3G 在可能有 RNA 参与的情况下,与 HIV-1 病毒蛋白 Gag 的核衣壳(nucleocapsid, NC)域结合,选择性地包装进入出芽的 Δ vif HIV-1 毒粒^[9]。在随后的病毒逆转录过程中, APOBEC3G 选择性地以新生成的单链病毒 cDNA 为靶点^[10],广泛地形成 dC→dU 的突变^[3,11,12](图 1)。催化 dC 脱氨反应的是 APOBEC3G 中 C 端的锌指结构域,其保守氨基酸序列中的 His 和 Cys 残基结合锌离子,并与 Glu 残基协同作用,催化 dC 脱氨。

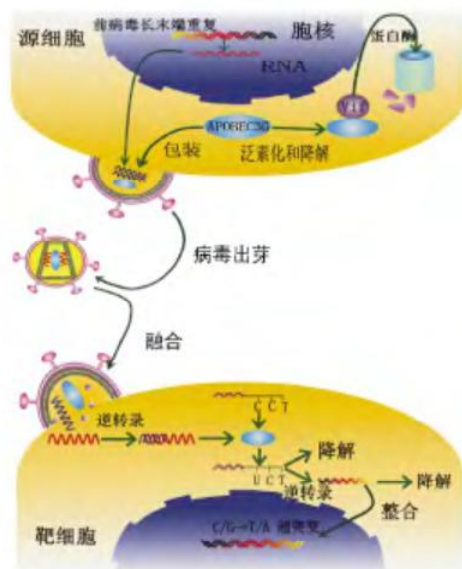


图 1 APOBEC3G 与 Vif 相互作用,影响病毒的生命周期^[13]

在被 APOBEC3G 编辑过的 HIV-1 负链 cDNA 中约 20% 的 dC 发生脱氨,对 HIV-1 复制可能造成两种后续影响。首先,如果逆转录过程继续进行,由于模版中 dU 残基的引入,使 HIV-1 前病毒的正链 cDNA 形成广泛的 G→A 超突变^[10-12]。前病毒以常规方式整合进入靶细胞基因组后,广泛的编辑,引入致死性终止突变使病毒失活或感染力下降。其次,含有大量尿嘧啶的 cDNA 可能会被 DNA 修复酶如尿嘧啶 DNA 糖苷酶(uracil-DNA-glycosylase, UNG)和无嘌呤-无嘧啶内切酶(apurinic-apyrimidinic endonucleases)损伤,导致逆转录失败,使前病毒合

成终止,造成前病毒无法整合进入靶细胞基因组中^[14]。另外,APOBEC3G对单链cDNA的特异性选择导致在病毒基因组中的脱氨方向是5'→3',并且突变率逐渐升高^[10]。

2.2 APOBEC3G的包装 APOBEC3G特异性地包装进入逆转录病毒毒粒是其抗病毒过程的重要环节,也是诱导胞嘧啶脱氨产生超突变的重要前提。对人APOBEC3G的研究显示,在病毒毒粒装配过程中,APOBEC3G的两个锌指结构域的连接区(第104~156位氨基酸)与HIV-1 Gag的NC片段相互作用,介导APOBEC3G包装进入HIV-1毒粒^[9,15,16]。在HIV-1的所有蛋白中,单独表达Gag可包装APOBEC3G进入Gag病毒样颗粒(viral-like particles, VLPs)^[9];而缺失NC的HIV-1 Gag仍可装配形成VLPs,但却不能包装APOBEC3G^[15]。近期研究显示,HIV-1 Gag蛋白NC片段上两个锌指结构域的连接区与APOBEC3G相互作用,负责其包装^[16]。APOBEC3G的第124~127位氨基酸形成的四氨基酸结构对包装至关重要,尤以第124和第127位残基的作用更为显著,它们的点突变体丧失了包装功能^[17]。

目前,APOBEC3G包装进入病毒粒子的机制并未完全阐明,最具争议性的是Gag-APOBEC3G的相互作用是否依赖RNA的参与?部分研究者认为Gag-APOBEC3G之间直接作用,无需RNA参与^[9],但更多的研究显示,RNA参与Gag-APOBEC3G的相互作用^[15,18]。APOBEC3G与Gag的免疫共沉淀实验显示,APOBEC3G与Gag之间并未直接相互作用,而是形成了对RNase A敏感的复合物。对参与包装的RNA无特异性要求,病毒或非病毒RNA都可以^[18]。有研究认为,APOBEC3G是以多聚体形式与RNA结合,形成RNA-APOBEC3G多聚体,吸附至质膜,再通过Gag的NC包装进入病毒颗粒^[16]。最新的研究则认为APOBEC3G的包装是通过胞浆滞留信号的指引,而非RNA结合^[19]。关于APOBEC3G、RNA和Gag之间的相互作用以及介导APOBEC3G包装的具体机制仍在研究中。

2.3 非脱氨抗病毒机制 在APOBEC3G的脱氨抗病毒机制成为共识后,近期的研究揭示了非脱氨抗病毒机制。Newman等^[20]通过替换APOBEC3G的C端锌指结构域中的某些特定氨基酸形成突变体,使其失去DNA编辑活性,但仍保留超过80%的抗病毒活性。说明APOBEC3G可通过非脱氨机制降低病毒感染力。

APOBEC3G的非脱氨抗病毒机制尚未完全阐明,但对其可能的机制已有相关的深入研究报道。Kleiman研究组^[21]发现人APOBEC3G能抑制tRNA^{Lys3}引导的HIV-1逆转录。tRNA^{Lys3}是赖氨酸的tRNA之一,能被选择性包装进入HIV-1毒粒。其3'端序列与病毒RNA上的互补序列退火,并作为引物开始引发逆转录反应。人APOBEC3G能抑制tRNA^{Lys3}与HIV-1基因组RNA退火,从而抑制其逆转录引导作用及相应病毒DNA的合成,并降低HIV-1的感染力。另外,也有研究^[22]报道APOBEC3G能与HIV-1整合酶相互作用,抑制前病毒DNA的形成和病毒复制。

3 Vif对APOBEC3G的拮抗作用

3.1 Vif拮抗APOBEC3G的机制 HIV-1的Vif蛋白可显著拮抗APOBEC3G的抗病毒能力。非允许性的T细胞感染野生型HIV-1后,APOBEC3G的表达水平出现明显下降并且无法包装进入子代毒粒^[23]。在瞬时转染的人或猴细胞中共同表达HIV-1的Vif和人APOBEC3G,结果APOBEC3G的蛋白表达量被降低3~10倍^[24]。Vif并不影响APOBEC3G mRNA的水平,而是在转录后对其产生下调作用。进一步的研究提示Vif通过泛素-蛋白酶体降解APOBEC3G^[23,24]。

Vif含有2个重要的功能结构域:一个在N端,负责与APOBEC3G的N端结合^[24];另一个在C端,含保守的SLQ(Y/F)LA结构,能与宿主细胞蛋白ElonginC, ElonginB, Cullin5和Rbx1形成蛋白复合物并与泛素连接酶偶联^[25]。APOBEC3G被泛素连接酶作用,多聚泛素化后迅速被26S蛋白酶体降解^[23,24]。最近有研究挑战这一观点,认为APOBEC3G在Vif的介导下以通过蛋白酶体途径,但非多聚泛素化的方式被降解^[26]。

除了降解机制外,Vif也可能通过其他途径拮抗APOBEC3G的功能。有报道认为Vif可能使APOBEC3G滞留在病毒出芽的位点,从而阻遏APOBEC3G包装进入毒粒^[27]。Vif也可能会部分抑制新的APOBEC3G蛋白的合成,导致APOBEC3G在HIV-1感染的T细胞中大量损耗^[27]。

3.2 Vif拮抗APOBEC3G的种属特异性 现已证明多类物种都含有APOBEC3G,而Vif对APOBEC3G的拮抗作用具有种属特异性。HIV-1的Vif不能结合并中和其他种属的APOBEC3G^[28],具有显著的种属特异性。非洲绿猴SIV的Vif能介导降解自身宿主的APOBEC3G,但不能中和人或黑猩猩的

APOBEC3G。该种属特异性显著地限制了灵长类慢病毒的跨物种传播。研究发现 HIV-1 的 Vif 可以在非洲绿猴和泉猴细胞中中和人 APOBEC3G^[24], 提示 Vif 中和 APOBEC3G 的特异性不是由细胞环境的种属差异性决定的, 而可能是由 APOBEC3G 自身的种属差异引起。人和非洲绿猴的 APOBEC3G 在 128 位氨基酸上存在差异, 人类为天冬氨酸, 非洲绿猴为赖氨酸。该单氨基酸位点的变化可能造成了 Vif 识别的种属差异性^[29]。但黑猩猩、猕猴和白眉猴的 SIV 的 Vif 可以中和人 APOBEC3G^[28], 这可能与黑猩猩和白眉猴的 SIV 跨物种传播分别产生了人类的 HIV-1 和 HIV-2 有一定关联。

4 以 APOBEC3G 为靶点的潜在治疗策略

目前治疗 HIV 感染常用的高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 包含至少 3 种药物, 共同抑制 HIV-1 逆转录酶或蛋白酶, 可以显著改善 HIV 患者的预后。然而, HAART 抑制 HIV-1 复制是一个长期过程, 停药后 (2 ~ 12 周) 病毒载量迅速反弹^[30]。更为严重的是, 不断出现的 HIV-1 耐药株使得抗 HIV 治疗研究举步维艰。

APOBEC3 蛋白家族作为内源性病毒抑制剂, 为抗 HIV 治疗带来新思路, 提供了新靶点。上调 APOBEC3G 的表达水平是可行的途径之一。近期研究显示, 体外培养的 H9 T 淋巴细胞 (非允许性细胞, 天然表达 APOBEC3G) 最多只能将 Δ vif HIV-1 的感染性降低约 50 倍, 然而在允许性细胞中过表达人 APOBEC3G 可同时抑制野生型和 Δ vif HIV-1 的复制, 其中对 Δ vif HIV-1 的抑制尤为显著, 感染性降低约达 300 倍^[5], 并在前病毒中检测到一定水平的 G→A 突变^[28], 提示上调 APOBEC3G 蛋白的表达水平可部分抑制 Vif 的降解作用。临床上已发现 HIV-1 患者体内的 APOBEC3G mRNA 表达水平与病毒载量呈线性负相关^[31], 并且从部分患者体内的前病毒序列中检测出由人 APOBEC3G 诱导的 G→A 超突变^[32]。这些都提示上调 APOBEC3G 有可能成为控制 HIV 感染的一种新方法。不仅如此, APOBEC3G 还可在特定细胞系中显著抑制乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的复制, 减少 HBV DNA 载量约 50 倍^[33]。

人 APOBEC3G 在静止的 T 细胞中表达水平较低, 而细胞被激活后其表达显著增加^[23]。例如, 利用乙酰肉豆蔻佛波醇 (phorbol myristate acetate, PMA) 刺激 H9 T 细胞, 可通过激活蛋白激酶信号通路的方式诱导 APOBEC3G 高表达^[34]。与之类似, 通过植

物血凝素和白介素 2 刺激 T 细胞^[23] 或干扰素 α 刺激巨噬细胞^[35] 和浆细胞样树突细胞^[36] 可显著提高 APOBEC3G 的表达水平。高水平表达的 APOBEC3G 能超越 Vif 的中和能力, 达到抑制病毒的作用。

目前, 另一个研究热点是 HIV 的 Vif 蛋白。旨在寻找或设计一些小分子抑制剂, 能特异性地阻断 Vif 与人 APOBEC3G 的相互作用或阻遏 Vif 与泛素连接酶的偶联。通过抑制 Vif 的活性, 药物可维持细胞内的 APOBEC3G 水平, 从而有效发挥抗病毒作用。

5 结语和展望

APOBEC3G 作为 APOBEC 超家族成员之一, 是固有免疫系统的重要组成部分。固有免疫是生物体与生俱来的免疫防御机制, 由于其在防止病原体入侵和免疫应答等方面的重要作用, 近年来已得到越来越多的重视。APOBEC3G 具有广谱的抗病毒活性, 除 HIV-1 外, 对人类 T 细胞白血病病毒 1 型、HBV 及某些内源性逆转录转座子均具有抑制作用。以该蛋白为靶点, 设计或筛选新型抗病毒药物, 将为人类最终战胜艾滋病、乙型肝炎等病毒性疾病带来裨益。另外, 其他 APOBEC3 蛋白如 APOBEC3F 和 APOBEC3B 等对 HIV-1 均有一定抑制作用。这些蛋白抗病毒作用的具体分子机制及其临床意义正在研究和探索中。

References

- [1] Gabuzda DH, Lawrence K, Langhoff E, et al. Role of vif in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4-T lymphocytes [J]. *J Virol*, 1992, 66:6489 - 6495.
- [2] Simon JH, Gaddis NC, Fouchier RA, et al. Evidence for a newly discovered cellular anti-HIV-1 phenotype [J]. *Nat Med*, 1998, 4:1397 - 1400.
- [3] Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein [J]. *Nature*, 2002, 418:646 - 650.
- [4] Jarmuz A, Chester A, Bayliss J, et al. An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA editing enzymes on chromosome 22 [J]. *Genomics*, 2002, 79:285 - 296.
- [5] Rogozin IB, Basu MK, Jordan IK, et al. APOBEC4, a new member of the AID/APOBEC family of polynucleotide (Deoxy) cytidine deaminases predicted by computational analysis [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4:1281 - 1285.
- [6] Wedekind JE, Dance GS, Sowden MP, et al. Messenger RNA editing in mammals: new members of the APOBEC family seeking roles in the family business [J]. *Trends Genet*, 2003, 19:207 - 216.
- [7] Liao W, Hong SH, Chan BH, et al. APOBEC-2, a cardiac- and skeletal muscle-specific member of the

- cytidine deaminase supergene family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 260:398-404.
- [8] Yoshikawa K, Okazaki IM, Eto T, et al. AID enzyme-induced hypermutation in an actively transcribed gene in fibroblasts [J]. *Science*, 2002, 296:2033-2036.
- [9] Cen S, Guo F, Niu M, et al. The interaction between HIV-1 Gag and APOBEC3G [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:33177-33184.
- [10] Yu Q, König R, Pillai S, et al. Single-strand specificity of APOBEC3G accounts for minus-strand deamination of the HIV genome [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11:435-442.
- [11] Mangeat B, Truelli P, Caron G, et al. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts [J]. *Nature*, 2003, 424:99-103.
- [12] Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, et al. DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection [J]. *Cell*, 2003, 113:803-809.
- [13] Harris RS, Liddament MT. Retroviral restriction by APOBEC proteins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4:868-877.
- [14] Schrefelbauer B, Yu Q, Zeitlin SG, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces the degradation of the UNG and SMUG uracil-DNA glycosylases [J]. *J Virol*, 2005, 79:10978-10987.
- [15] Schafer A, Bogerd HP, Cullen BR. Specific packaging of APOBEC3G into HIV-1 virions is mediated by the nucleocapsid domain of the gag polyprotein precursor [J]. *Virology*, 2004, 328:163-168.
- [16] Burnett A, Spearman P. APOBEC3G multimers are recruited to the plasma membrane for packaging into human immunodeficiency virus type 1 virus-like particles in an RNA-dependent process requiring the NC basic linker [J]. *J Virol*, 2007, 81:5000-5013.
- [17] Huthoff H, Malim MH. Identification of amino acid residues in APOBEC3G required for regulation by human immunodeficiency virus type 1 Vif and virion encapsidation [J]. *J Virol*, 2007, 81:3807-3815.
- [18] Svarovskaia ES, Xu H, Mbisa JL, et al. Human apolipoprotein B mRNA editing enzyme-catalytic polypeptide-like 3G (APOBEC3G) is incorporated into HIV-1 virions through interactions with viral and nonviral RNAs [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:35822-35828.
- [19] Bennett RP, Presnyak V, Wedekind JE, et al. Nuclear exclusion of the HIV-1 host defense factor APOBEC3G requires a novel cytoplasmic retention signal and is not dependent on RNA binding [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283:7320-7327.
- [20] Newman EN, Holmes RK, Craig HM, et al. Antiviral function of APOBEC3G can be dissociated from cytidine deaminase activity [J]. *Curr Biol*, 2005, 15:166-170.
- [21] Guo F, Cen S, Niu M, et al. Inhibition of tRNA₃^{lys}-primed reverse transcription by human APOBEC3G during human immunodeficiency virus type 1 replication [J]. *J Virol*, 2006, 80:11710-11722.
- [22] Luo K, Wang T, Liu B, et al. Cytidine deaminases APOBEC3G and APOBEC3F interact with HIV-1 integrase and inhibit proviral DNA formation [J]. *J Virol*, 2007, 81:7238-7248.
- [23] Stopak K, de Noronha C, Yonemoto W, et al. HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability [J]. *Mol Cell*, 2003, 12:591-601.
- [24] Marin M, Rose KM, Kozak SL, et al. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation [J]. *Nat Med*, 2003, 9:1398-1403.
- [25] Yu X, Yu Y, Liu B, et al. Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex [J]. *Science*, 2003, 302:1056-1060.
- [26] Dang Y, Siew LM, Zheng YH. APOBEC3G is degraded by the proteasomal pathway in a Vif-dependent manner without being polyubiquitinated [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283:13124-13131.
- [27] Kao S, Khan MA, Miyaqi E, et al. The human immunodeficiency virus type 1 Vif protein reduces intracellular expression and inhibits packaging of APOBEC3G (CEM15), a cellular inhibitor of virus infectivity [J]. *J Virol*, 2003, 77:11398-11407.
- [28] Mariani R, Chen D, Schrefelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif [J]. *Cell*, 2003, 114:21-31.
- [29] Mangeat B, Turelli P, Liao S, et al. A single amino acid determinant governs the species-specific sensitivity of APOBEC3G to Vif action [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:14481-14483.
- [30] Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells [J]. *Nat Med*, 2003, 9:727-728.
- [31] Jin X, Brooks A, Chen H, et al. APOBEC3G/CEM15 (hAPOBEC3G) mRNA levels associate inversely with human immunodeficiency virus viremia [J]. *J Virol*, 2005, 79:11513-11516.
- [32] Kieffer TL, Kwon P, Nettles RE, et al. G → A hypermutation in protease and reverse transcriptase regions of HIV-1 residing in resting CD4+ T cells *in vivo* [J]. *J Virol*, 2005, 79:1975-1980.
- [33] Turelli P, Mangeat B, Jost S, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G [J]. *Science*, 2004, 303:1829.
- [34] Rose KM, Marin M, Kozak SL, et al. Transcriptional regulation of APOBEC3G, acytidine deaminase that hypermutates human immunodeficiency virus [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:41744-41749.
- [35] Peng G, Lei KJ, Jin W, et al. Induction of APOBEC3 family proteins, a defensive maneuver underlying interferon-induced anti-HIV-1 activity [J]. *J Exp Med*, 2006, 203:41-46.
- [36] Wang FX, Huang J, Zhang H, et al. APOBEC3G upregulation by alpha interferon restricts human immunodeficiency virus type 1 infection in human peripheral plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Gen Virol*, 2008, 89:722-730.