

УДК [616.98:578.828.6]-092:612.017.1

Внутренний «иммунитет» клеток: новый этап в борьбе с ВИЧ

А.Д. Нарезкина

Онкологический центр Фокс Чейз, Институт онкологических исследований, Филадельфия, Пенсильвания, США

Различные защитные системы человеческого организма препятствуют развитию вирусной инфекции. Долгое время была известна способность некоторых клеток блокировать репликацию ВИЧ, однако никому не удавалось объяснить наблюдаемый феномен. Недавно в клетках человека был обнаружен белок APOBEC3G, способный угнетать репликацию вируса путем прямого воздействия на синтезированную ДНК ВИЧ в инфицированных клетках. В свою очередь, в геноме ВИЧ может присутствовать ген *vif* (viral

infectivity protein), экспрессия которого позволяет вирусу реплицироваться даже при наличии APOBEC3G. Обнаруженный белок APOBEC3G можно отнести к механизмам противовирусной защиты, которые составляют «внутриклеточный иммунитет», действующий параллельно с иммунной системой организма в целом.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), «внутриклеточный иммунитет», белок APOBEC3G, ген *vif*.

The Innate Immune System: a New Antiviral Defence Guard

A.D. Narezkina

Fox Chase Cancer Center, Institute for Cancer Research, Philadelphia, Pennsylvania, USA

To cause an infection viruses have to overcome diverse host defense mechanisms. The system exploited in certain human cells to prevent HIV replication was obscure for a long time until the discovery of a human protein APOBEC3G present in nonpermissive cell lines. It is involved in antiviral defense through attacking viral DNA as it is synthesized in infected cells. In contrast HIV was found to possess the *vif* gene (viral infectivity pro-

tein) which blocks APOBEC3G activity and allows viral replication. APOBEC3G represents a new member of the antiviral cell defence system, considered as a part of intracellular immunity acting simultaneously with the conventional adaptive immune system.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), protein APOBEC3G, gene *vif*.

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и СПИДа растет с каждым годом. По данным ВОЗ на конец 2004 г., установленное число ВИЧ-инфицированных в мире составило 40 млн человек, из которых 5 млн были инфицированы в 2004 г.

(<http://www.unaids.org>). Все больше исследований направлено на поиск новых методов борьбы со стремительно распространяющимся вирусом. Ведется интенсивная разработка антиретровирусных препаратов, вакцин, альтернативных методов терапии и профилактики вирусной инфекции. Основой этих исследований является изучение биологии самого вируса, его строения, особенностей жизненного цикла (рис. 1). Особое внимание уделяется иссле-

Контактный адрес:

Анна Дмитриевна Нарезкина

Эл. почта: Anna.Narezkina@fccc.edu

дованию вирусных белков и их роли в регуляции репликации вируса. Научный прогресс достиг такого уровня, что функции белка удается установить всего за несколько лет с момента его открытия. Это, несомненно, касается и ВИЧ-1, 9700 нуклеотидов генома которого являются едва ли не самой интенсивно изученной в мире генетической последовательностью. Тем не менее, один из белков ВИЧ-1 долгое время оставался загадкой для вирусологов.

Речь идет о белке Vif (viral infectivity factor) [2–4].

Геном ВИЧ-1, помимо структурных генов (*gag*, *pol* и *env*), включает регуляторные и добавочные гены [5]. Ранее считалось, что добавочные белки, к которым и относится Vif, играют незначительную роль в жизнедеятельности вируса, однако их консерватизм указывал на возможное значение в размножении и/или персистенции ВИЧ-1. Это предположение привлекало особое внимание уче-

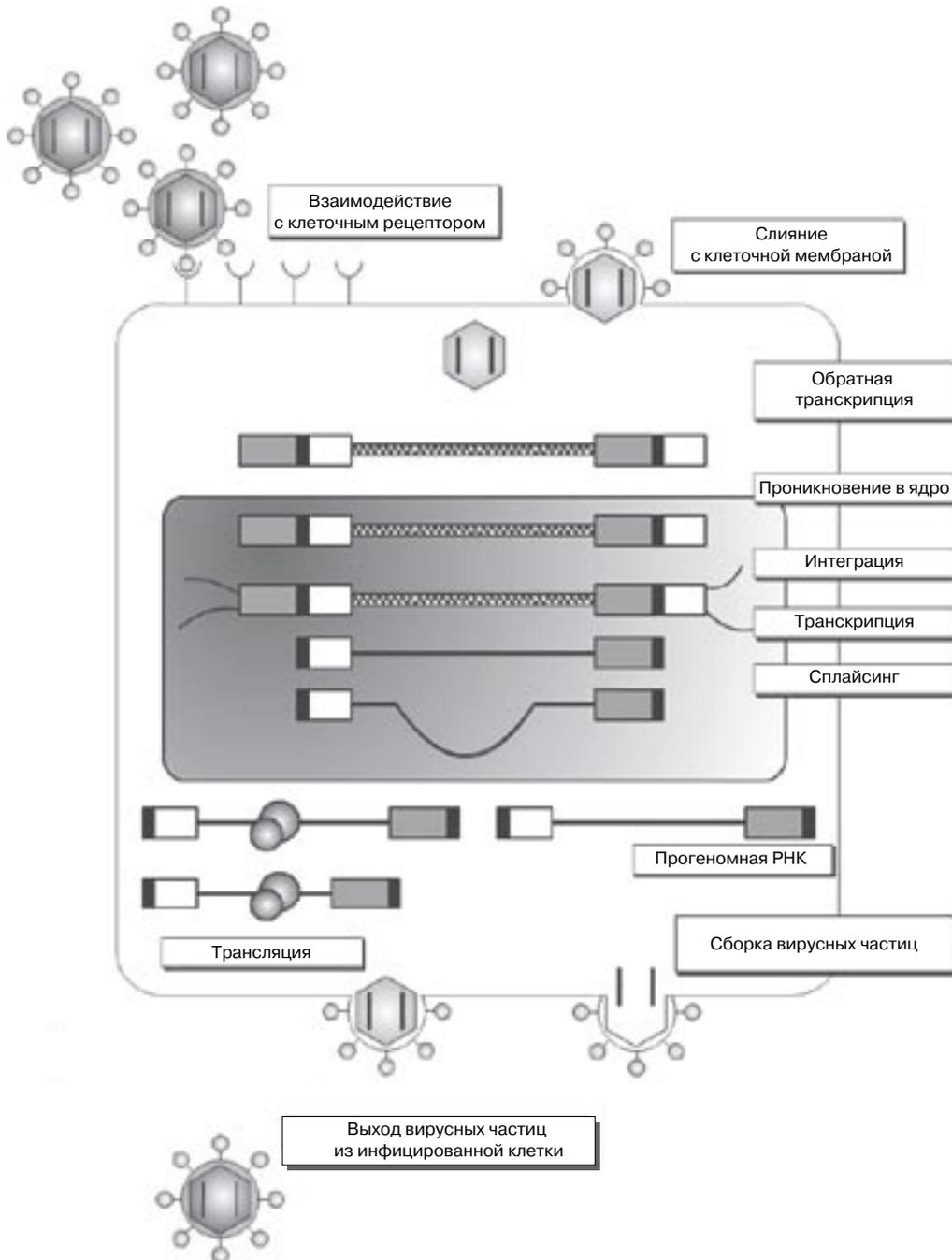


Рис. 1. Жизненный цикл ретровирусов [1].

ных к изучению данных белков, ведь в случае его подтверждения они могли бы быть предложены в качестве новых мишеней действия антиретровирусных препаратов.

Ген *vif* кодирует белок, образованный 192 аминокислотами, с приблизительной массой 23 кДа. Данный ген является высококонсервативным среди различных штаммов ВИЧ-1. Кроме того, он присутствует в геноме других лентивирусов, таких как ВИЧ-2, вирусов иммунодефицита животных (обезьян, кошек, коров), вируса артрита-энцефалита коз, вируса Висна. Ранние исследования показали, что инфицирующая способность вирусов, лишенных гена *vif*, была приблизительно в 1000 раз ниже, чем у нормальных штаммов. Было также обнаружено существенное отличие Vif от других добавочных белков. Например, если Т-лимфоциты, макрофаги или моноциты, главные резервуары ВИЧ-инфекции в организме, были инфицированы *in vitro* штаммами вирусов, несущих мутации в гене *vif*, то клетки продуцировали нежизнеспособные вирионы [6]. Напротив, мутации в других добавочных генах, таких как *nef*, *vpr* и *vpr*, вели к образованию слабых, но способных к репродукции вирусов [4].

В зависимости от восприимчивости к вирусной инфекции клетки подразделяются на перmissive (чувствительные) и non-permissive (устойчивые). Было установлено, что ВИЧ-1, несущий мутантный ген *vif*, может продуцировать вирулентные вирионы лишь в перmissive клеточных линиях [7]. В случае инфицирования non-permissive клеток Vif-вирусом продуцируются неvirulentные вирусные частицы с практически неактивной обратной транскриптазой [6, 8, 9]. Однако способные к репликации вирусы могут быть образованы в отсутствие Vif в перmissive клетках. Таким образом, инфицирующая способность Vif-ВИЧ-1 зависит от типа продуцирующих клеток. Но этот фактор не оказывает влияния на дикий тип ВИЧ-1 с интактным геном *vif*.

Многие ученые пытались объяснить наблюдаемый феномен. В нескольких исследованиях была установлена способность Vif связываться с вирусной РНК, но это не объясняло уникальных особенностей Vif-вирусов [10–12]. В 1998 г. одна из исследовательских групп выдвинула гипотезу, предполагающую наличие в определенных клетках фактора, позволяющего ингибировать репликацию мутантного штамма ВИЧ-1, но не вируса с интактным Vif. Предполагалось, что этот фактор, присутствующий в non-permissive клетках, оказывает влияние на ВИЧ-1 на поздних стадиях его жизненного цикла [13, 14].

В 2002 г. в журнале Nature была опубликована

статья, раскрывающая особенности non-permissive клеток [15]. Группа исследователей во главе с А. М. Sheehy изучала две генетически родственные клеточные линии, одна из которых была permissive, другая – нет. В non-permissive клетках был обнаружен белок SEM15, позволяющий угнетать инфицирующую способность Vif-ВИЧ-1. При трансфекции гена SEM15 в permissive клетки и в результате его экспрессии клетки стали non-permissive для Vif-ВИЧ-1 (но не для дикого типа вируса).

Таким образом, была выявлена бесспорная взаимосвязь между продукцией SEM15 и неспособностью Vif-вируса к образованию вирулентных вирусных частиц в non-permissive клетках. Permissive клетки, напротив, не экспрессируют SEM15 и тем самым не препятствуют репликации Vif-ВИЧ-1. Человеческий белок SEM15 является одним из представителей антиретровирусной защитной системы организма, а белок Vif, в свою очередь, дает вирусу возможность избежать угнетающего воздействия со стороны клетки-хозяина.

Работа А. М. Sheehy [15] бесспорно совершила огромный прорыв в исследовании молекулярной биологии ВИЧ-1, но механизм действия белка SEM15, позволяющего блокировать репликацию Vif-вируса, остался неизвестен.

На основе гомологии последовательности гена SEM15 с семейством генов APOBEC (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide), являющихся дезаминазами цитидиловых нуклеотидов и участвующих в модификации РНК, было выдвинуто предположение о возможной дезаминирующей активности SEM15 (позднее названного APOBEC3G).

На данный момент установлено, что APOBEC3G способен в значительных количествах встраиваться в вирусные частицы Vif-штаммов (рис. 2). После инфекции белок активируется, в результате чего происходит дезаминирование цитидиловых нуклеотидов первой (–) цепи ДНК, синтезированной обратной транскриптазой. В результате этой реакции цитозин превращается в урацил. Анализ ДНК, образованной в результате обратной транскрипции *in vitro*, выявил высокий процент дезаминирования [16–20]. Первый белок из указанного семейства, APOBEC1, обладает способностью дезаминировать лишь одиночные цитидиловые нуклеотиды мРНК аполипопротеина В, регулируя тем самым его экспрессию [21]. APOBEC3G обладает более высокой активностью и спектром действия, направленным на одноцепочечную ДНК. В результате его функционирования около 1–2% всех цитидиловых нуклеотидов вирусной ДНК превращаются в уридиловые.

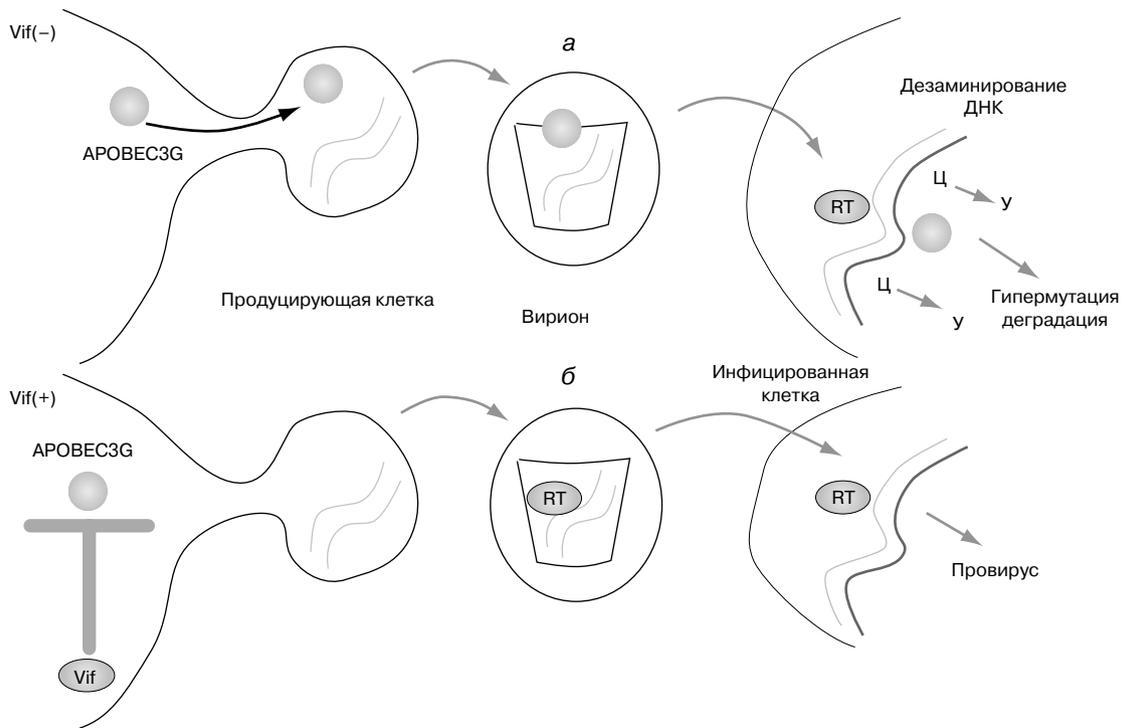


Рис. 2. Механизм действия АРОВЕС3G [16]

а – сборка Vif(-) вирусных частиц в непермиссивных (АРОВЕС3G позитивных клетках). АРОВЕС3G встраивается в формирующуюся вирусную частицу. После инфекции АРОВЕС3G вызывает многочисленные мутации в первой(-) цепи ДНК, образующейся в результате обратной транскрипции.

б – сборка Vif(+) вируса. АРОВЕС3G не способен встраиваться в образующийся вирион, и его геном остается интактным во время инфекции.

Мутации детектируются как на уровне неинтегрированной, так и в интегрированной ДНК. Белок обладает незначительной специфичностью, преимущественно дезаминируя третий цитидиловый нуклеотид в последовательности Пи-Ц-Ц (Пи – пиримидиновый нуклеотид – Ц, У или Т). Однако спектр действия АРОВЕС3G не ограничен какой-либо специфичной последовательностью ВИЧ-1, он также проявляет активность в отношении дивергентных штаммов ВИЧ-1 и вируса иммунодефицита обезьян и, кроме того, действует на генетически отдаленные вирусы, такие как вирус инфекционной анемии лошадей и вирус мышинной лейкемии (MuLV) [17]. Очищенный белок АРОВЕС3G активно дезаминирует одноцепочечную ДНК *in vitro* [18].

После воздействия АРОВЕС3G дальнейшее преобразование значительно модифицированной вирусной ДНК может идти по одному из двух путей. Часть ДНК, возможно, распознается урацил-ДНК гликозидазами клетки-хозяина, которые удаляют уридиловые нуклеотиды ДНК. Участок ДНК с вырезанными основаниями распознается системой эксцизионной репарации ДНК (base excision repair enzymes), что ведет к ее постепенно-

му разрушению. Количество вирусной ДНК, детектируемое в клетке, инфицированной Vif-вирусом, очень низкое [17], кроме того, очевидно ее быстрое разрушение после синтеза [22, 23]. Вирусная ДНК, вероятно, является особенно чувствительной к вышеописанному воздействию, так как промежуточные одноцепочечные продукты обратной транскрипции не могут быть репарированы на основе комплементарной цепи как двухцепочечная ДНК. Присутствие большого количества уридиловых нуклеотидов в первой (-) цепи ДНК может сильно воздействовать на процесс обратной транскрипции [24], но степень этого влияния до сих пор не установлена.

Если же обратная транскрипция хоть и с низкой эффективностью, но все-таки завершается, результирующая двойная цепь ДНК интегрируется в геном клетки-хозяина, и многочисленные Ц-У конверсии в первой (-) цепи ДНК приводят к соответственно значительному количеству Г-А мутаций во второй (+) цепи. Образующийся провирус мутирован настолько, что трансляция функционально-активных белков невозможна. Секвенирование ДНК, подтверждающее массивные гипермутации в Vif-ВИЧ-1

провирусах, является наиболее очевидным доказательством активности АРОВЕС3G [16–18, 23, 25].

Вирусный белок Vif препятствует активности АРОВЕС3G, значительно снижая его количество, поступающее в вирионы. Это, возможно, осуществляется двумя путями. Во-первых, Vif способен частично предотвращать доступ АРОВЕС3G в образующиеся вирионы, во-вторых, Vif формирует комплекс с АРОВЕС3G, запуская тем самым его убиквитинилирование и протеасомзависимую деградацию [26–32].

В июне 2004 г. опубликовано исследование, описывающее белок АРОВЕС3F, обладающий такими же свойствами, что и АРОВЕС3G. АРОВЕС3F ингибирует репликацию ВИЧ посредством дезаминирования цитидиловых нуклеотидов вирусного генома, и Vif также способен угнетать антивирусную активность АРОВЕС3F, предотвращая его встраивание в образующиеся вирусные частицы [33–34].

Человеческие белки АРОВЕС образуют большое генетическое семейство (по меньшей мере 10 белков), и в то время как действие АРОВЕС3G и АРОВЕС3F направлено на ВИЧ-1, другие члены семейства могут проявлять активность по отношению к другим вирусам. Специфичность АРОВЕС3G в отношении одноцепочечной ДНК идеальна для антиретровирусного действия, поскольку оно осуществляется только в момент обратной транскрипции, оказывая минимальное влияние на ДНК клетки-хозяина.

Удивительные результаты были получены в исследовании, опубликованном в журнале «Science» [34]. Было установлено, что АРОВЕС3G также активен в отношении вируса гепатита В (HBV). Экспрессия АРОВЕС3G в гепатоцитах привела к снижению образования ДНК вируса гепатита В в 50 раз по сравнению с контрольными клетками. Однако значительного изменения нуклеотидной последовательности в образующейся вирусной ДНК обнаружено не было. В связи с этим исследователи предположили, что механизмы воздействия АРОВЕС3G на HBV и на ретровирусы различны. Эта гипотеза была подтверждена в эксперименте, когда каталитически неактивный АРОВЕС3G, не способный угнетать инфекцию Vif-ВИЧ-1, сохранил свою эффективность в отношении HBV. Был сделан вывод о возможном прекращении накопления ДНК HBV в результате непосредственного воздействия на прогеномную РНК вируса [35].

Деградация одно- или двухцепочечной ДНК, поступающей в клетку, является удачной в стратегии борьбы с вирусной инфекцией в случае, когда это действие специфически направлено на вирус-

ную ДНК. Такая специфичность представителей семейства АРОВЕС не будет сюрпризом, поскольку наиболее изученный белок этой группы, АID, избирательно вызывает мутации в генах, кодирующих иммуноглобулины [36, 37]. Возможно, мишенью действия этого белка является одноцепочечная ДНК, присутствующая во время транскрипции этих генов [38]. Можно предположить существование белков, дезаминирующих поступающую в клетку РНК, специфичных по отношению к определенным РНК последовательностям или структурам.

Геномы мышей и многих приматов, к примеру африканских зеленых мартышек, кодируют белки, схожие с человеческим АРОВЕС3G. Как оказалось, они также проявляют антиретровирусную активность, обладая способностью эффективно встраиваться в вирионы ВИЧ-1 и вызывать большое количество мутаций. Сравнительное исследование этих белков показало, что Vif не влияет на эффективность инкапсулирования АРОВЕС3G мышей и африканских зеленых мартышек в образующиеся вирионы ВИЧ-1. Таким образом, АРОВЕС3G этих видов способны угнетать репликацию даже дикого типа ВИЧ-1 благодаря устойчивости к действию Vif. (Вариант этого белка у шимпанзе чувствителен к воздействию Vif, как и человеческий аналог.) Возможно, эти белки играют роль в ограничении естественного резервуара ВИЧ-1 инфекции. На основе этих данных можно предположить, что белок Vif эволюционировал в направлении адаптации репликации в условиях организма человека и нескольких родственных биологических видов [22].

Белки семейства АРОВЕС встраиваются в вирионы других ретровирусов, помимо ВИЧ-1, например, в вирус мышиной лейкемии [17, 18, 23]. Геном этих вирусов не кодирует Vif или другие белки с активностью, напоминающей Vif, однако значительного эффекта угнетения репликации упомянутых вирусов со стороны АРОВЕС-родственных белков не наблюдается. Остается загадкой, каким образом данным вирусам удается избежать воздействия со стороны АРОВЕС. Было обнаружено повышение инфицирующей способности MuLV в присутствии Vif белка ВИЧ-1 [39]. Возможно, противовирусная активность АРОВЕС белков в отношении MuLV настолько мала, что вирус выдерживает ее без значительных потерь, но, тем не менее, при ее угнетении потенциал вируса возрастает.

Описанные открытия повлекли за собой еще большее количество вопросов. Почему Vif действует на АРОВЕС белки человека, но не других биологических видов? Каким образом ретровирусы, не несущие Vif, способны реплицироваться в присутствии АРОВЕС белков? Кодируют ли они какие-ли-

бо альтернативные белки с активностью, близкой к Vif, либо у них имеются иные средства защиты? Какие представители семейства APOBEC обладают противовирусной активностью, на какие вирусы она распространяется, и какие формы ДНК или РНК подвергаются воздействию? Существуют ли другие ДНК модифицирующие белки, с иным механизмом действия, которые атакуют геном вируса, проникающий в клетку, предотвращая, тем самым, репликацию вируса? Большое количество исследований проводится в этом направлении, и, возможно, ответы на эти и многие другие вопросы будут получены в ближайшее время.

Однако самой волнующей проблемой, несомненно, является возможность применения этих знаний для разработки новых подходов противовирусной терапии. С помощью генотерапевтических методов ген, кодирующий APOBEC3G, может быть доставлен в клетки-мишени, что вызовет гиперэкспрессию данного белка и позволит нивелировать инактив-

вирующее действие Vif [23]. Но это может привести к многочисленным нежелательным последствиям, и, кроме того, методы генотерапии еще не достаточно отлажены. Изучение регуляции транскрипции APOBEC3G позволит обнаружить механизм индуцирования экспрессии эндогенного белка. Большие надежды возлагаются на поиск веществ, способных ингибировать Vif. Лекарственные препараты, содержащие такие субстанции, смогут вызвать образование в инфицированном организме фенокопий Vif-мутантных вирусов, и, таким образом, позволят эндогенному APOBEC3G разрушать вирусную ДНК и блокировать распространение вируса.

Белок APOBEC3G – новое оружие в непрекращающейся битве клетки-хозяина с вирусом. Этот белок может быть добавлен в список противовирусных механизмов, в совокупности составляющих внутренний иммунитет клетки, действующий одновременно с иммунной системой организма в целом.

Литература

- Coffin J.M., Hughes S.H.; Varmus H.E. Retroviruses. Plainview: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
- Strebel K., Daugherty D., Clouse K., Cohen D., Folks T., Martin M.A. The HIV 'A' (sor) gene product is essential for virus infectivity. *Nature* 1987; 328:728-30.
- Fisher A.G., Ensoli B., Ivanoff L., et al. The sor gene of HIV-1 is required for efficient virus transmission *in vitro*. *Science* 1987; 237:888-93.
- Pomerantz R.J. HIV: a tough viral nut to crack. *Nature* 2002; 418:594-5.
- Flint S.J., Enquist L.W., Krug R.M., Racaniello V.R., Skalka A.M. Principles of virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control. Washington: ASM Press; 2000.
- Von Schwedler U., Song J., Aiken C. and Trono D. Vif is crucial for human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA synthesis in infected cells. *J Virol* 1993; 67:4945-55.
- Gabuzda D.H., Lawrence K., Langhoff E., et al. Role of *vif* in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4+ T lymphocytes. *J Virol* 1992; 66:6489-95.
- Dornadula G., Yang S., Pomerantz R.J., Zhang H. Partial rescue of the Vif-negative phenotype of mutant human immunodeficiency virus type 1 strains from nonpermissive cells by intravirion reverse transcription. *J Virol* 2000; 74:2594-602.
- Goncalves J., Korin Y., Zack J., Gabuzda D. Role of Vif in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription. *J Virol* 1996; 70:8701-9.
- Zhang H., Pomerantz R.J., Dornadula G., Sun Y. Human immunodeficiency virus type 1 Vif protein is an integral component of an mRNP complex of viral RNA and could be involved in the viral RNA folding and packaging process. *J Virol* 2000; 74:8252-61.
- Khan M.A., Aberham C., Kao S., et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vif protein is packaged into the nucleoprotein complex through an interaction with viral genomic RNA. *J Virol* 2001; 75:7252-65.
- Dettenhofer M., Cen S., Carlson B.A., Kleiman L., Yu X. F. Association of human immunodeficiency virus type 1 Vif with RNA and its role in reverse transcription. *J Virol* 2000; 74:8938-45.
- Simon J.H., Gaddis N.C., Fouchier R.A., Malim M.H. Evidence for a newly discovered cellular anti-HIV-1 phenotype. *Nat Med* 1998; 4:1397-400.
- Madani N., Kabat D. An endogenous inhibitor of human immunodeficiency virus in human lymphocytes is overcome by the viral Vif protein. *J Virol* 1998; 72:10251-5.
- Sheehy A.M., Gaddis N.C., Choi J.D., Malim M.H. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002; 418:646-50.
- Goff S.P. Death by deamination: a novel host restriction system for HIV-1. *Cell* 2003; 114:281-3.
- 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* 2003; 424:99-103.
- Harris R.S., Bishop K.N., Sheehy A.M., et al. DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 2003; 113:803-9.
- Zhang H., Yang B., Pomerantz R.J., Zhang C., Aruna-chalam S.C., Gao L. The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature* 2003; 424:94-8.
- Argyris E.G., Pomerantz R.J. HIV-1 Vif versus

- APOBEC3G: newly appreciated warriors in the ancient battle between virus and host. *Trends Microbiol* 2004; 12:145-8.
21. Teng B., Burant C.F., Davidson N.O. Molecular cloning of an apolipoprotein B messenger RNA editing protein. *Science* 1993; 260:1816-9.
 22. Fouchier R.A., Simon J.H., Jaffe A.B., Malim M.H. Human immunodeficiency virus type 1 Vif does not influence expression or virion incorporation of gag-, pol-, and env-encoded proteins. *J Virol* 1996; 70:8263-9.
 23. Mariani R., Chen D., Schrofelbauer B., et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell* 2003; 114:21-31.
 24. Klarmann G.J., Chen X., North T.W., Preston B.D. Incorporation of uracil into minus strand DNA affects the specificity of plus strand synthesis initiation during lentiviral reverse transcription. *J Biol Chem* 2003; 278:7902-9.
 25. Lecossier D., Bouchonnet F., Clavel F., Hance A.J. Hypermutation of HIV-1 DNA in the absence of the Vif protein. *Science* 2003; 300:1112.
 26. Stopak K., de Noronha C., Yonemoto W., Greene W.C. HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell* 2003; 12:591-601.
 27. Sheehy A.M., Gaddis N.C., Malim M.H. The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat Med* 2003; 9:1404-7.
 28. Marin M., Rose K.M., Kozak S.L., Kabat D. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 2003; 9:1398-403.
 29. Kao S., Khan M.A., Miyagi E., Plishka R., Buckler-White A., Strebel K. The human immunodeficiency virus type 1 Vif protein reduces intracellular expression and inhibits packaging of APOBEC3G (CEM15), a cellular inhibitor of virus infectivity. *J Virol* 2003; 77:11398-407.
 30. Conticello S.G., Harris R.S., Neuberger M.S. The Vif protein of HIV triggers degradation of the human antiretroviral DNA deaminase APOBEC3G. *Curr Biol* 2003; 13:2009-13.
 31. Mehle A., Strack B., Ancuta P., Zhang C., McPike M., Gabuzda D. Vif overcomes the innate antiviral activity of APOBEC3G by promoting its degradation in the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem* 2004; 279:7792-8.
 32. Yu X., Yu Y., Liu B., et al. Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science* 2003; 302:1056-60.
 33. Zheng Y.H., Irwin D., Kurosu T., Tokunaga K., Sata T., Peterlin B.M. Human APOBEC3F is another host factor that blocks human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Virol* 2004; 78:6073-6.
 34. Wiegand H.L., Doehle B.P., Bogerd H.P., Cullen B.R. A second human antiretroviral factor, APOBEC3F, is suppressed by the HIV-1 and HIV-2 Vif proteins. *Embo J* 2004; 23:2451-8.
 35. Turelli P., Mangeat B., Jost S., Vianin S., Trono D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. *Science* 2004; 303:1829.
 36. Muramatsu M., Kinoshita K., Fagarasan S., Yamada S., Shinkai Y., Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 2000; 102:553-63.
 37. Revy P., Muto T., Levy Y., et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000; 102:565-75.
 38. Pham P., Bransteitter R., Petruska J., Goodman M.F. Processive AID-catalysed cytosine deamination on single-stranded DNA simulates somatic hypermutation. *Nature* 2003; 424:103-7.
 39. Simon J.H., Miller D.L., Fouchier R.A., Soares M.A., Peden K.W., Malim M.H. The regulation of primate immunodeficiency virus infectivity by Vif is cell species restricted: a role for Vif in determining virus host range and cross-species transmission. *Embo J* 1998; 17:1259-67.