

# 髓系单核细胞来源的 HIV-1 限制性因子——SAMHD1

李佩璐, 陈倩倩, 张驰宇\*

(江苏大学 生命科学研究院, 江苏 镇江 212013)

**摘要:** 天然抗病毒限制因子是 HIV-1 研究最热点的领域。继 APOBEC3G、Trim5 $\alpha$ 、Tetherin 被发现之后, SAMHD1 于 2011 年被发现为新的抗 HIV-1 限制因子。它主要在髓系来源的单核细胞中表达, 如巨噬细胞和树突状细胞。该文对 SAMHD1 的结构、抗病毒机制、与 Vpx 的相互作用以及进化等方面的研究进行了综述。SAMHD1 的发现为深入研究 SAMHD1 在慢病毒致病机理中作用打开了一扇门。

**关键词:** SAMHD1; HIV-1; 髓系细胞; HIV-1 限制因子; Vpx

中图分类号: Q956; Q939.93 文献标志码: A 文章编号: 0254-5853-(2012)05-0537-05

## SAMHD1— A HIV-1 restriction factor derived from myeloid lineage monocytes

LI Pei-Lu, CHEN Qian-Qian, ZHANG Chi-Yu\*

(Institute of Life Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu 212013, China)

**Abstract:** HIV-1 restriction factors have became one of the hottest fields of AIDS researches. In 2011, SAMHD1 was demonstrated to be a novel HIV-1 restriction factor, adding to a list of HIV-1 restriction factors that include APOBEC3G, TRIM5 $\alpha$  and Tetherin. SAMHD1 is highly expressed in myeloid-lineage monocytes, such as macrophages and dendritic cells. In this paper, we review the current research progress on the structure of SAMHD1, its antiviral mechanism, interaction with the lentivirus Vpx, and evolution. The identification of SAMHD1 opens the door towards understanding the role of SAMHD1 in lentiviral pathogenesis.

**Key words:** SAMHD1; HIV-1; Myeloid cells; HIV-1 restriction factor; Vpx

巨噬细胞(macrophages)和树突状细胞(dendritic cells, DC)在病毒感染中起关键作用, 它们给病毒提供储存的场所, 在人类免疫缺陷病毒(HIV-1)感染细胞初期和病毒扩散中具有不可缺少的作用。HIV-1可以在人类 T 细胞中正常复制, 但在树突状细胞、巨噬细胞等髓系单核细胞中复制水平很低。HIV-2 和 SIVsm(感染乌白眉猴的免疫缺陷病毒)可以在这些细胞中大量复制, 且不易导致宿主发病。HIV-1 和 HIV-2 在基因组水平的差异为 HIV-2 编码 Vpx 基因, 而 HIV-1 不编码 Vpx 基因, 意味着髓系单核细胞可能存在一种未知的限制因子来限制病毒复制, 但却被 Vpx 蛋白拮抗。

2011 年, 巨噬细胞及相关的 DC 细胞中存在的

这种 HIV-1 限制性因子——SAMHD1(sterile  $\alpha$  motif domain and HD domain-containing protein 1)被发现, 成为继 APOBEC3G (apolipo-protein messenger RNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like editing complex 3)、Trim5 $\alpha$  (tripartite motif 5  $\alpha$ )、Tetherin 后发现存在于灵长类动物中的第 4 种抗 HIV-1 限制性因子。SAMHD1 主要在髓系(myeloid-lineage)细胞中表达, 并且可以被 HIV-2 和 SIVsm 编码的 Vpx 蛋白拮抗。有趣的是, HIV-2 携带可以降解 SAMHD1 的 Vpx 基因, 而 HIV-1 和它的祖先病毒 SIVcpz(感染黑猩猩)的基因组却不编码 Vpx 基因。缺失 Vpx 好像有利于 HIV-1 逃逸在感染的髓系细胞中启动机体对病毒的免疫监视。

收稿日期: 2012-04-28; 接受日期: 2012-08-27

基金项目: 国家自然科学基金(81071391); 江苏省自然科学基金 (BK2011474)

\*通信作者(Corresponding author), Tel/Fax: 0511-88791702, E-mail: zhangcy1999@hotmail.com

第一作者简介: 李佩璐, 女, 硕士研究生, 研究方向为 HIV-1 限制性因子 SAMHD1 与 Vpx 的相互作用

## 1 SAMHD1 的发现与确认

SAMHD1 最初从人类 DC 细胞中被克隆, 被认为是在巨噬细胞和 DC 细胞中具有先天性免疫功能的一个干扰素  $\gamma$  诱导的因子。SAMHD1 可以在包括 THP-1、初始的单核细胞、单核细胞来源的巨噬细胞、树突状细胞在内的非允许细胞中表达, 而在 CD4 $^+$ T 细胞以及 U937 细胞中却不能表达(Hrecka et al, 2011; Laguette et al, 2011)。

在树突状细胞和巨噬细胞中存在一种限制 HIV-1 感染的因子, 并且这种限制性作用能被 Vpx 所抵消(Goujon et al, 2007, 2008; Hirsch et al, 1998; Kaushik et al, 2009; Sharova et al, 2008)。Hrecka et al (2011)通过 western blotting 发现与 Vpx 结合的为一种称为 SAMHD1 的蛋白。Laguette et al (2011)使用 shRNA(short hairpin RNAs)沉默 THP-1 细胞中 SAMHD1 的表达后, 明显增加了 HIV-1 对 THP-1 细胞的感染性。如果增加 THP-1 细胞内 SAMHD1 的表达水平, THP-1 细胞对 HIV-1 的限制性作用也会明显增强。当在转染了 SAMHD1 的 shRNA 的 THP-1 细胞中表达可以抵抗 shRNA 沉默效应的同义突变的 SAMHD1 基因后, 就可以恢复 THP-1 细胞的 HIV-1 限制能力。在允许性细胞——U937 中表达 SAMHD1 后, 发现突变型的 SAMHD1 失去对 HIV-1 的限制作用, 而野生型的 SAMHD1 能够限制 HIV-1 对 U937 细胞的感染性 (Laguette et al, 2011)。Hrecka et al (2011)发现 HIV-2 及 SIVsm 表达的 Vpx 可以降解 SAMHD1, 并解除巨噬细胞对慢病毒感染的抑制。也就是说, 当 Vpx 存在时, SAMHD1 不能发挥对 HIV-1 的限制作用。当 Vpx 发生突变, 其不能降解 SAMHD1, 巨噬细胞中的 SAMHD1 将抑制 HIV-1 的感染(Laguette et al, 2011)。这些充分表明 SAMHD1 是新的抗 HIV-1 限制因子。

## 2 SAMHD1 蛋白结构

SAMHD1 蛋白(相对分子质量为  $7.2 \times 10^4$ )包括两个结构域, SAM(sterile alpha motif)结构域和 HD 结构域(图 1)。SAM 结构域包含 65~70 个氨基酸, 参与蛋白-蛋白或蛋白-RNA 相互作用(Kim & Bowie, 2003)。HD 结构域包含一个含有两个组氨酸(His)和两个天冬氨酸(Asp)的高度保守基序(H..HD..D), 并且具有磷酸水解酶 (phosphohydrolase)活性, 该活性对 SAMHD1 介导抑制 HIV-1 的感染起到关键作用(Laguette et al, 2011)。

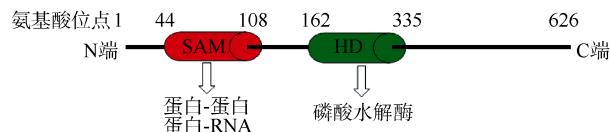


图 1 SAMHD1 结构

Fig. 1 The structure of SAMHD1

## 3 SAMHD1 的作用机制

SAMHD1 对 HIV-1 的复制具有明显的限制作用。为了探讨 SAMHD1 抑制 HIV-1 复制的机制, Laguette et al (2011)用实时定量 PCR 对细胞内的病毒 DNA 进行量化分析, 发现 HIV-1 感染细胞后, 在表达 SAMHD1 的细胞内病毒 DNA 的量只是 SAMHD1 被 shRNA 沉默后的 1/13。由此可以断定 SAMHD1 限制 HIV-1 的感染发生在逆转录阶段。

SAMHD1 具有磷酸水解酶活性。在体外, SAMHD1 在 dGTP 存在的情况下, 能够降解所有四种 dNTPs。当缺乏 dGTP 时, 其不能降解其他三种 dNTPs(Jermy, 2012)。SAMHD1 对 HIV-1 复制的限制是通过降解细胞内 dNTP 的水平(Goldstone et al, 2011; Powell et al, 2011), 使胞内 dNTPs 的水平低于病毒复制的需要水平, 从而切断 HIV-1 逆转录所需底物的来源。这一过程被称为“核苷酸仓库耗竭”。

## 4 SAMHD1 与 Vpx 的相互作用

Laguette et al (2011)通过对带有 FLAG 标记的 F/H-Vpx 蛋白进行免疫共沉淀证明灵长类慢病毒的 Vpx 蛋白可以与 SAMHD1 发生相互作用, 并且这种相互作用具有物种特异性。当 Vpx 在 PMA(phorbol 12-myristate 13-acetate)诱导分化后的 THP-1 细胞中表达, 细胞内 SAMHD1 水平明显降低, 而用蛋白酶抑制剂 MG132 处理细胞后, 细胞内 SAMHD1 的水平得到恢复(Laguette et al, 2011)。这表明 Vpx 可以诱导 SAMHD1 的蛋白酶体降解途径, 并且 Vpx 降解 SAMHD1 的机制是通过加载 SAMHD1 到 CRL4<sup>DCAF1</sup>E3 泛素蛋白连接酶上(Hrecka et al, 2011) (图 2)。

野生型的 Vpx 能有效降低巨噬细胞 SAMHD1 的水平。当 Vpx 的 76 位氨基酸发生 Q→A(Q76A)的突变, 将失去与 DCAF1 结合的能力, 因而不能降低细胞内的 SAMHD1 的水平(Hrecka et al, 2011)。此外, 实验证明, Vpx 的第 17 位氨基酸在 HIV-1 感染巨噬细胞和 DC 细胞中起重要的作用(Goujon et al, 2008), 意味着第 17 位氨基酸可能与 Vpx 介导的

SAMHD1 降解有关。Berger et al (2011)通过构建 Vpx T17A 突变体证实 Vpx T17A 突变体在细胞内表现出与野生型 Vpx 相同的细胞定位, 但却不能降解 SAMHD1。

为了确定 SAMHD1 的哪个结构域参与 Vpx 介导 SAMHD1 降解, Ahn et al (2012)构建了 SAMHD1 N 端和 C 端的缺失突变体, 然后通过 MSCV 载体在 U937 细胞中表达。结果发现 Vpx 可以介导 N 端缺失(113~626 氨基酸)的 SAMHD1 的降解。因为缺失的 N 端包含 SAM 结构域(图 1), 这表明 Vpx 与 SAMHD1 相互作用的靶位点不在 SAM 区。相反,

Vpx 不能介导 C 端缺失(31 个氨基酸)的 SAMHD1 的降解, 说明 SAMHD1 的 C 端对于 Vpx 介导的 SAMHD1 的降解是必需的。比较不同的脊椎动物的 SAMHD1 发现它们的差别主要集中在 C 端区。因此 SAMHD1 的 C 端区可能介导 Vpx 与 SAMHD1 和 CRL4<sup>DCAF1</sup>E3 复合物的结合(Ahn et al, 2012)。此外, Ahn et al (2012)构建了 SAMHD1 的 L617A、LF620AA 变异体, 发现变异后的 SAMHD1 可以拮抗 Vpx 诱导的降解。这表明 R617, L620 和 F621 位点的氨基酸在 SAMHD1 与 DDB1-DCAF1c-Vpx 复合物结合中发挥重要作用(Ahn et al, 2012)。

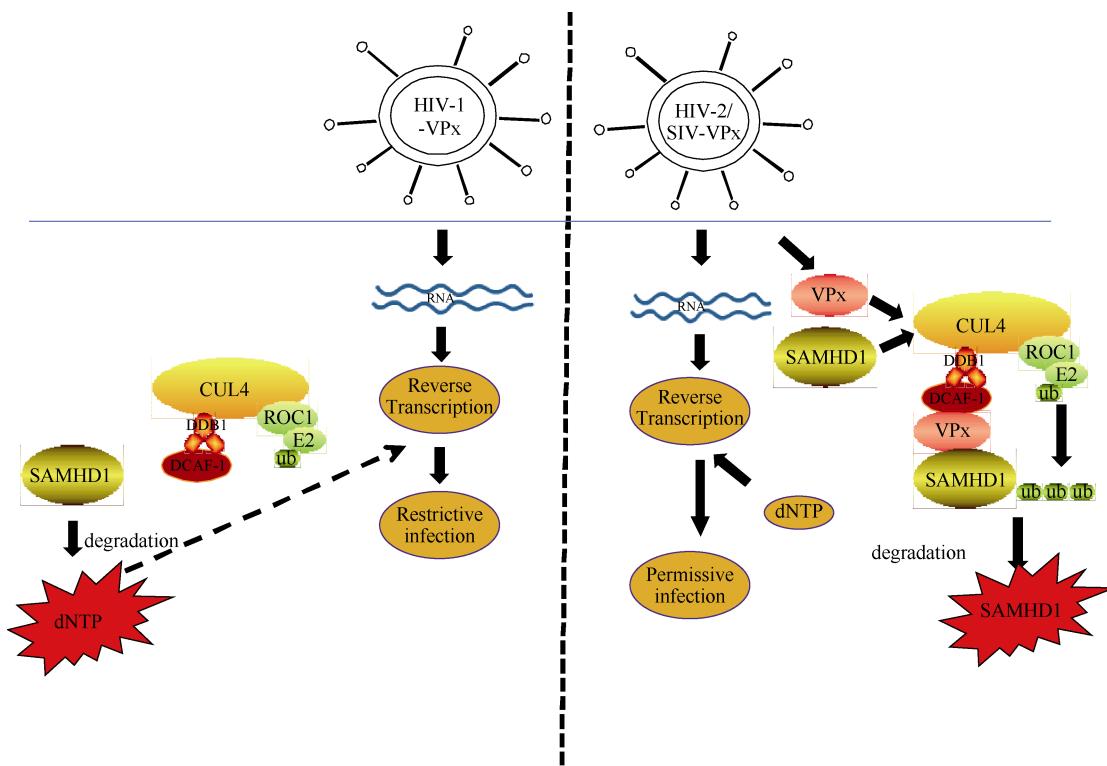


图 2 HIV-2/SIV 感染髓系细胞后 Vpx 与 E3 泛素连接酶相互作用从而降解限制性因子 SAMHD1  
(修改自 Ayinde et al, 2010; St Gelais & Wu, 2011; Planell, 2011)

Fig. 2 Vpx interacts with the E3 ubiquitin ligase complex to target the restriction factor SAMHD1 for proteasomal degradation  
(Adapted from Ayinde et al, 2010; St Gelais & Wu, 2011; Planell, 2011).

## 5 SAMHD1 的进化

根据红色皇后假说, 宿主的限制因子和病毒携带的拮抗蛋白处于进化的“军备竞赛”之中, 都将受到正选择压力。之前研究已经证明 APOBEC3G、Trim5a、Tetherin 受到达尔文正选择 (Gupta et al, 2009; Liu et al, 2010; McNatt et al, 2009; Si et al, 2006; Zhang & Webb, 2004)。作为抗病毒限制因子家

族的一员, SAMHD1 应该也受到达尔文正选择压力。

Lim et al (2012)比较了灵长类动物 SAMHD1 蛋白的进化速度, 发现 SAMHD1 蛋白的快速进化发生在 2 300 万年前, 之后关于 SAMHD1 蛋白快速进化的证据非常少。相反, 可被携带 Vpr/Vpx 的慢病毒感染的旧大陆猴(old world monkey)的 SAMHD1 蛋白却在百万年来一直经历快速进化。结合慢病毒感染灵长类已有百万年的历史, 表明 SAMHD1 的

选择压力可能来自于灵长类慢病毒。Zhang et al (2012)对7个灵长类物种的SAMHD1进化分析,发现人类、黑猩猩和大猩猩的SAMHD1基因不受正选择压力,也检测不到正选择位点,而其它4个灵长类物种Orangutan、Gibbon、Rhesus macaque、Marmoset的SAMHD1基因受到正选择,且鉴定了9个正选择位点。人类、黑猩猩和大猩猩分别是不编码Vpx基因的HIV-1、SIVcpz、SIVgor的自然宿主,而其他4个灵长类物种可以被编码Vpx的SIV支系感染。这些结果进一步证明SAMHD1的选择压力来自于灵长类慢病毒的Vpx基因(Zhang et al, 2012)。

Lim et al (2012)对SAMHD1的氨基酸位点进行正选择分析,发现旧大陆猴的SAMHD1具有明显的正选择,同时发现N端的32、36位点,SAM区的46、69、107位点,C端的486位点对SAMHD1的功能有重要的影响,并且点突变实验表明,46、69位的SAMHD1点突变体可以影响Vpx对SAMHD1的降解能力。

## 6 SAMHD1 相关疾病

SAMHD1的基因多态性与一种罕见的称为AGS(Aicardi-Goutiéres syndrome)的类似于先天病毒感染的自身免疫疾病相关(Crow & Rehwinkel, 2009; Rice et al, 2009)。这种疾病1984年被Jean Aicardi和Francoise Goutiéres所发现(Aicardi & Goutières, 1984)。当SAMHD1的123、143、145、201、209、254、369、385位氨基酸发生突变,则会导致AGS。AGS的发生归咎于在病毒缺席时,免疫系统内干扰素的不适当诱导。SAMHD1和其他引发AGS的细胞蛋白能摒弃细胞的核酸碎片,预防这种干扰素系统被不适当激活。来自AGS病人的CD14<sup>+</sup>细胞对HIV-1感染敏感,而来自正常人

的CD14<sup>+</sup>细胞对HIV-1感染不敏感,这可能是因为髓系细胞缺乏内源性SAMHD1,无法限制HIV-1的感染(Berger et al, 2011)。此外,在SAMHD1的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点中,SNP位点rs1291142可以显著降低SAMHD1 mRNA的表达水平(Coon et al, 2012)。然而,包括rs1291142在内,SAMHD1的SNPs与欧洲人和非裔美国人的HIV-1感染状态没有任何相关性(Coon et al, 2012)。

## 7 展望

在HIV-1感染过程中,病毒的辅助蛋白不仅参与病毒有效复制,而且可以拮抗宿主细胞中的天然抗病毒限制因子,使病毒逃逸宿主的免疫监视。髓系细胞中限制因子SAMHD1的发现为深入了解SAMHD1在慢病毒致病机制中扮演的角色打开了一扇门。HIV-2及某些SIV编码Vpx, SAMHD1可以被Vpx蛋白拮抗,而HIV-1及其祖先SIVcpz却不编码Vpx基因,根据Zhang et al (2012)的研究,HIV-1及其祖先不编码Vpx的原因是,早期的SIVcpz在感染黑猩猩的过程中丢失了Vpx基因,丢失过程可能与重组有关。某些古老的SIV同时编码Vpr和Vpx,其Vpx不能降解SAMHD1,而Vpr可以种属特异地降解相应的灵长类SAMHD1。更古老的SIV支系如SIVvolc和SIVwrc编码的Vpr却不能降解SAMHD1。Vpx与Vpr在氨基酸水平具有很高的相似性,Vpr是在SIV进化过程中获得了降解SAMHD1的新功能,之后,通过基因重复产生了Vpx(Lim et al, 2012; Tristem et al, 1992)。然而,有些灵长类慢病毒如SIVmac、SIVsmm等编码可以降解SAMHD1的Vpx,但是其编码的Vpr却不能降解SAMHD1,似乎不支持Vpx起源于Vpr基因重复的结论。灵长类慢病毒Vpx如何起源仍值得进一步研究。

## 参考文献:

- Ahn J, Hao C, Yan JP, Delucia M, Meherns J, Wang CP, Gronenborn AM, Skowronski J. 2012. HIV/SIV accessory virulence factor Vpx loads the host cell restriction factor SAMHD1 onto the E3 ubiquitin ligase complex CRL4<sup>DCAF1</sup> [J]. *J Biol Chem*, **287**(15): 12550-12558.
- Aicardi J, Goutières F. 1984. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis [J]. *Ann Neurol*, **15**(1): 49-54.
- Ayinde D, Maudet C, Transy C, Margottin-Goguet F. 2010. Limelight on two HIV/SIV accessory proteins in macrophage infection: is Vpx overshadowing Vpr? [J]. *Retrovirology*, **7**: 35.
- Berger A, Sommer AFR, Zwarg J, Hamdorf M, Welzel K, Esly N, Panitz S, Reuter A, Ramos I, Jatiani A, Mulder LCF, Fernandez-Sesma A, Rutsch F, Simon V, König R, Flory E. 2011. SAMHD1-deficient CD14<sup>+</sup> cells from individuals with Aicardi-Goutières syndrome are highly susceptible to HIV-1 infection [J]. *PLoS Pathog*, **7**: e1002425.
- Coon S, Wang DX, Wu L. 2012. Polymorphisms of the SAMHD1 gene are not associated with the infection and natural control of HIV-1 in Europeans and African Americans [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Epub ahead of print]
- Crow YJ, Rehwinkel J. 2009. Aicardi-Goutières syndrome and related

- phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity [J]. *Hum Mol Genet*, 18(R2): R130-R136.
- Evans DT, Serra-Moreno R, Singh RK, Guatelli JC. 2010. BST-2/tetherin: a new component of the innate immune response to enveloped viruses [J]. *Trends Microbiol*, 18(9): 388-396.
- Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, Groom HCT, Rice GI, Christodoulou E, Walker PA, Kelly G, Haire LF, Yap MW, de Carvalho LPS, Stoye JP, Crow YJ, Taylor IA, Webb M. 2011. HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase [J]. *Nature*, 480(7377): 379-382.
- Goujon C, Arfi V, Pertel T, Luban J, Lienard J, Rigal D, Darlix JL, Cimarelli A. 2008. Characterization of simian immunodeficiency virus SIVSM/human immunodeficiency virus type 2 Vpx function in human myeloid cells [J]. *J Virol*, 82(24): 12335-12345.
- Goujon C, Rivière L, Jarrosson-Wuillem L, Bernaud J, Rigal D, Darlix JL, Cimarelli A. 2007. SIV<sub>SM</sub>/HIV-2 Vpx proteins promote retroviral escape from a proteasome-dependent restriction pathway present in human dendritic cells [J]. *Retrovirology*, 4: 2.
- Gupta RK, Hue S, Schaller T, Verschoor E, Pillay D, Towers GJ. 2009. Mutation of a single residue renders human tetherin resistant to HIV-1 Vpu-mediated depletion [J]. *PLoS Pathog*, 5: e1000443.
- Harris RS, Liddament MT. 2004. Retroviral restriction by APOBEC proteins [J]. *Nat Rev Immunol*, 4(11): 868-877.
- Hirsch VM, Sharkey ME, Brown CR, Brichacek B, Goldstein S, Wakefield J, Byrum R, Elkins WR, Hahn BH, Lifson JD, Stevenson M. 1998. Vpx is required for dissemination and pathogenesis of SIV<sub>SM</sub> PBj: evidence of macrophage-dependent viral amplification [J]. *Nat Med*, 4(12): 1401-1408.
- Hrecka K, Hao CL, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, Florens L, Washburn MP, Skowronski J. 2011. Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein [J]. *Nature*, 474(7353): 658-661.
- Jermy A. 2012. Viral infection: SAMHD1 cuts the power to HIV-1 [J]. *Nat Rev Microbiol*, 10(4): 237.
- Kaushik R, Zhu XN, Stranska R, Wu YF, Stevenson M. 2009. A cellular restriction dictates the permissivity of nondividing monocytes/macrophages to lentivirus and gammaretrovirus infection [J]. *Cell Host Microbe*, 6(1): 68-80.
- Kim CA, Bowie JU. 2003. SAM domains: uniform structure, diversity of function [J]. *Trends Biochem Sci*, 28(12): 625-628.
- Laguette N, Rahm N, Sobhian B, Chable-Bessia C, Münch J, Snoeck J, Sauter D, Switzer WM, Heneine W, Kirchhoff F, Delsuc F, Telenti A, Benkirane M. 2012. Evolutionary and functional analyses of the interaction between the myeloid restriction factor SAMHD1 and the lentiviral Vpx protein [J]. *Cell Host Microbe*, 11(2): 205-217.
- Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringeard M, Chable-Bessia C, Ségeral E, Yatim A, Emiliani S, Schwartz O, Benkirane M. 2011. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx [J]. *Nature*, 474(7353): 654-657.
- Li N, Zhang WP, Cao XT. 2000. Identification of human homologue of mouse IFN-gamma induced protein from human dendritic cells [J]. *Immunol Lett*, 74(3): 221-224.
- Lim ES, Fregoso OI, McCoy CO, Matsen FA, Malik HS, Emerman M. 2012. The ability of primate lentiviruses to degrade the monocyte restriction factor SAMHD1 preceded the birth of the viral accessory protein Vpx [J]. *Cell Host Microbe*, 11(2): 194-204.
- Liu J, Chen KP, Wang JH, Zhang CY. 2010. Molecular evolution of the primate antiviral restriction factor tetherin [J]. *PLoS ONE*, 5(7): e11904.
- McNatt MW, Zang T, Hatziloannou T, Bartlett M, Fofana IB, Johnson WE, Neil SJ, Bieniasz PD. 2009. Species-specific activity of HIV-1 Vpu and positive selection of tetherin transmembrane domain variants [J]. *PLoS Pathog*, 5(2): e1000300.
- Planelles V. 2011. Restricted access to myeloid cells explained [J]. *Viruses*, 3(9): 1624-1633.
- Planelles V. 2012. SAMHD1 Joins the red Queen's court [J]. *Cell Host Microbe*, 11(2): 103-105.
- Powell RD, Holland PJ, Hollis T, Perrino FW. 2011. Aicardi-Goutières syndrome gene and HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a dGTP-regulated deoxynucleotide triphosphohydrolase [J]. *J Biol Chem*, 286(51): 43596-43600.
- Rice GI, Bond J, Asipu A, Brunette RL, Manfield IW, Carr IM, Fuller JC, Jackson RM, Lamb T, Briggs TA, Ali M, Gornall H, Couthard LR, Aeby A, Attard-Montalto SP, Bertini E, Bodemer C, Brockmann K, Bruton LA, Corry PC, Desguerre I, Fazzi E, Cazorla AG, Gener B, Hamel BCJ, Heiberg A, Hunter M, van der Knaap MS, Kumar R, Lagae L, Landrieu PG, Lourenco CM, Marom D, McDermott MF, van der Merwe W, Orcesi S, Prendiville JS, Rasmussen M, Shalev SA, Soler DM, Shinawi M, Spiegel R, Tan TY, Vanderver A, Wakeling EL, Wassmer E, Whittaker E, Lebon P, Stetson DB, Bonthon DT, Crow YJ. 2009. Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response [J]. *Nat Genet*, 41(7): 829-832.
- Sharova N, Wu YF, Zhu XN, Stranska R, Kaushik R, Sharkey M, Stevenson M. 2008. Primate lentiviral Vpx commandeers DDB1 to counteract a macrophage restriction [J]. *PLoS Pathog*, 4(5): e1000057.
- Si ZH, Vandegraaff N, O'Huigin C, Song B, Yuan W, Xu C, Perron M, Li X, Marasco WA, Engelman A, Dean M, Sodroski J. 2006. Evolution of a cytoplasmic tripartite motif (TRIM) protein in cows that restricts retroviral infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(19): 7454-7459.
- St Gelais C, Wu L. 2011. SAMHD1: a new insight into HIV-1 restriction in myeloid cells [J]. *Retrovirology*, 8(1): 55.
- Tristem M, Marshall C, Karpas A, Hill F. 1992. Evolution of the primate lentiviruses: evidence from vpx and vpr [J]. *EMBO J*, 11(9): 3405-3412.
- Worobey M, Telfer P, Souquiere S, Hunter M, Coleman CA, Metzger MJ, Reed P, Makuwa M, Hearn G, Honarvar S, Roques P, Apetrei C, Kazanjii M, Marx PA. 2010. Island biogeography reveals the deep history of SIV [J]. *Science*, 329(5998): 1487.
- Zhang JZ, Webb DM. 2004. Rapid evolution of primate antiviral enzyme APOBEC3G [J]. *Hum Mol Genet*, 13(16): 1785-1791.
- Zhang CY, de Silva S, Wang JH, Wu L. 2012. Co-evolution of primate SAMHD1 and lentivirus Vpx leads to the loss of the vpx gene in HIV-1 ancestor [J]. *PLoS ONE*, 7(5): e37477.