

### 3. HIV アクセサリータンパク質の機能

北村 紳悟, 岩谷 靖雅

(独)国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

ヒト免疫不全ウイルス (HIV: Human Immunodeficiency Virus) は、ウイルス粒子の構造タンパク質 (Gag と Env)、複製のための酵素 (Pol)、遺伝子発現調節因子 (Tat と Rev) のほかに、アクセサリーと呼ばれるタンパク質 (Vif, Vpu, Vpr, Vpx, Nef) の遺伝子をコードする。これらアクセサリータンパク質は、細胞種によってウイルスの増殖に非必須であったり、HIV-1 と HIV-2 間において保存されていないものが存在することから、その機能や必然性は断片的にしか明らかとなっていなかった。しかし、宿主防御因子である APOBEC3G タンパク質と、その解除因子としての Vif の機能の発見から状況は一変した。本来ヒトの細胞には外来ウイルスの増殖を阻止する細胞内システム (自然免疫など) が存在し、一方、ウイルスは抗ウイルスシステムを解除するためにアクセサリータンパク質を獲得したのではないかという知見が次々と出されてきた。現在までに、Vif-APOBEC3 に加え、Vpu-BST-2/Tetherin あるいは Vpx-SAMHD1 の関係が明らかにされてきた。本稿では、宿主防御機構の対抗因子としての視点から、HIV アクセサリータンパク質の特徴と機能について紹介する。

#### はじめに

HIV-1 および HIV-2 には、ウイルス粒子を形作る Gag や Env タンパク質、複製に必要な酵素 Pol タンパク質、ウイルス遺伝子の発現調節に関わる Tat と Rev のほかに、Vif, Vpu, Vpr, Vpx, Nef, の5種のアクセサリータンパク質がコードされている。このうち、Vpu は HIV-1 のみに、Vpx は HIV-2 のみに存在することから、両ウイルスはアクセサリータンパク質を4種ずつ有していることとなる。HIV/エイズ研究の初期には、これらアクセサリーの機能はおもに培養細胞系や *in vivo* で最終的に観察される現象のみが語られがちであった。しかし、昨今の基礎研究の進展につれ、アクセサリータンパク質は“宿主の抗 HIV 防

御機能などをアンタゴナイズ (antagonize, あるいは中和) するために必要である”という考えが定着しつつある<sup>1)</sup>。また、その中和作用の多くには宿主のユビキチン化・プロテアソーム系が利用され、HIV アクセサリータンパク質は細胞内の多様な因子と相互作用することによってウイルス増殖に有利な環境を作り上げている。本稿では、宿主防御因子として初めて同定された APOBEC3 (Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 3) とそのアンタゴニスト Vif を中心に、HIV アクセサリータンパク質の機能と特徴について概説する。

#### Vif

Vif (viral infectivity factor) はウマ伝染性貧血ウイルス (EIAV) 以外<sup>2)</sup> のレンチウイルスにコードされており、HIV-1 Vif は約 23 kDa の塩基性残基に富むタンパク質である。立体構造は未だ不明であるが、N 末側ドメイン ( $\beta$  ドメイン) は1つの  $\alpha$  ヘリックスと5-6つの  $\beta$ -ストランドの二次構造からなる特定の立体構造をとり、C 末側ドメイン ( $\alpha$  ドメイン) は4つの  $\alpha$  ヘリックスからなり特定の構造をとらない “Intrinsic Disorder” 構造<sup>3)</sup> であると推定されている<sup>4)</sup>。HIV-1 の感染において、Vif は、ウイルス粒子が初代 CD4 陽性 T 細胞やマクロファージなど (非許容細胞) から産生される場合には必須であるが、293T や

#### 連絡先

〒460-0001

愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

(独)国立病院機構 名古屋医療センター

臨床研究センター

TEL: 052-951-1111 (内線 6220)

FAX: 052-963-3970

E-mail: iwataniy@nnh.hosp.go.jp

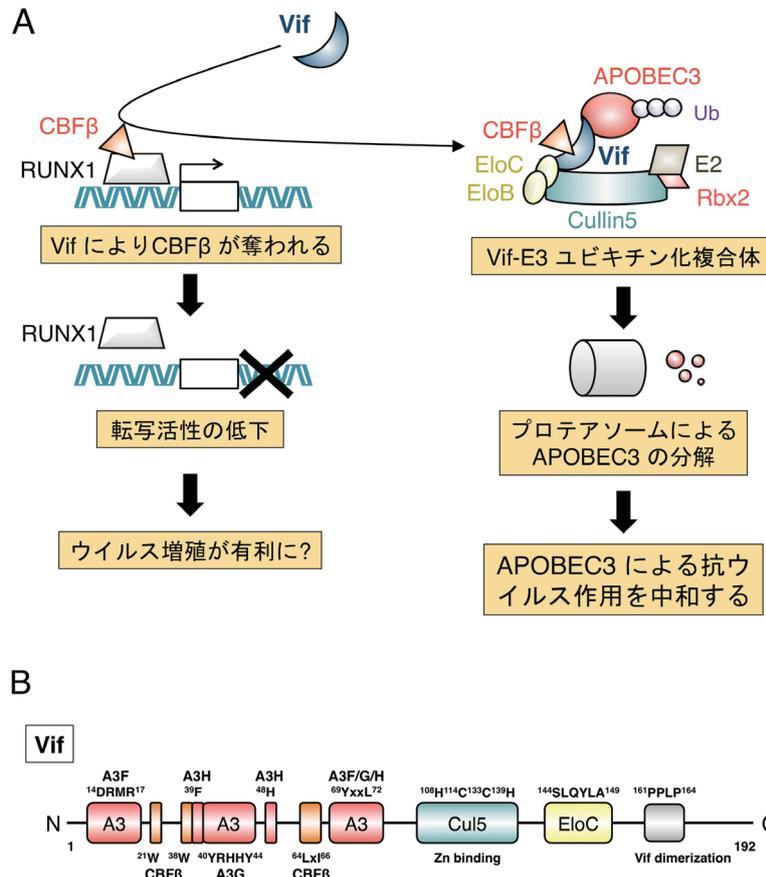


図1 HIV-1 Vifの機能とその機能モチーフ領域の模式図

(A) Vifは転写因子 RUNX1の補助因子である CBFβを利用し、APOBEC3をE3ユビキチンリガーゼ複合体にリクルートする。  
 (B) HIV-1 Vif (NL43)の amino acid sequenceで重要なモチーフを示す。N末側領域が APOBEC3あるいは CBFβとの結合に、C末側領域が Cullin5 (Cul5)あるいは ElonginC (EloC)と結合に参与する。

SupT1, CEM-SS など (許容細胞) においては非必須であり<sup>5-7)</sup>, 非許容細胞から産生される *vif* 欠損 HIV-1 の感染価は 1/100 ~ 1/1,000 に低下することが見出された<sup>8-10)</sup>. さらに、この表現型は、Vif が標的細胞でなくウイルス産生細胞で発現されることが必須であった<sup>5-7)</sup>. また、非許容細胞から産生された *vif* 欠損 HIV-1 では、複製における逆転写反応効率が低下することが知られていた<sup>7, 11, 12)</sup>. これらの論拠を基に、2002年、cDNA subtraction 法によりその原因遺伝子として APOBEC3G (当時は *CEM15* と呼ばれた) が同定され<sup>13)</sup>, 非許容細胞には APOBEC3G が発現しており、許容細胞には発現していないことが明らかになった。さらに、Vif は抗ウイルス因子である APOBEC3G をウイルス産生細胞内でアンタゴナイズすることが見出された<sup>14-17)</sup>.

その後の研究で、ヒトでは *APOBEC3G* を含む 7 種 (A と B, C, DE, F, G, H) の *APOBEC3* 遺伝子群がコードされ<sup>18, 19)</sup>, APOBEC3 タンパク質は主に血球系を中心とした細胞内で発現し、様々な抗レトロウイルス作用スベ

クトルをもつ<sup>20)</sup> ことが明らかになった。さらに APOBEC3 は、レトロウイルスやレトロトランスポゾンなどのレトロエレメントだけでなく、B 型肝炎ウイルス<sup>21-23)</sup> やパルボウイルス<sup>24, 25)</sup> などの複製を抑制することが明らかになった。APOBEC3G は細胞質のみに局在し、一本鎖 DNA の CC 配列中のシチジンを脱アミノ化する酵素である<sup>26, 27)</sup>. 一本鎖 DNA のシチジン脱アミノ化によりデオキシウリジン (dU) が生じるため、相補鎖に G から A への過変異 (G-to-A Hypermutation) が生ずる。また、APOBEC3G は一本鎖の核酸に特異的に結合する核酸結合タンパク質でもある<sup>26, 27)</sup>. ウイルス感染において、APOBEC3G はウイルスのゲノム RNA に依存して産生粒子に取り込まれ、成熟とともに粒子内コアに集約される<sup>28-30)</sup>. そして次の感染細胞において逆転写反応 (あるいは、それ以降の過程も含む) を阻害する<sup>1, 31)</sup>. その分子機序として、酵素活性依存的なものとは非依存的なものが混在し、1) 脱アミノ化反応により生じた dU がきっかけとなり、逆転写産物が不安定化・分解される<sup>14, 16, 26, 32)</sup>, 2) 酵素活性非依存的に逆転写伸長反応

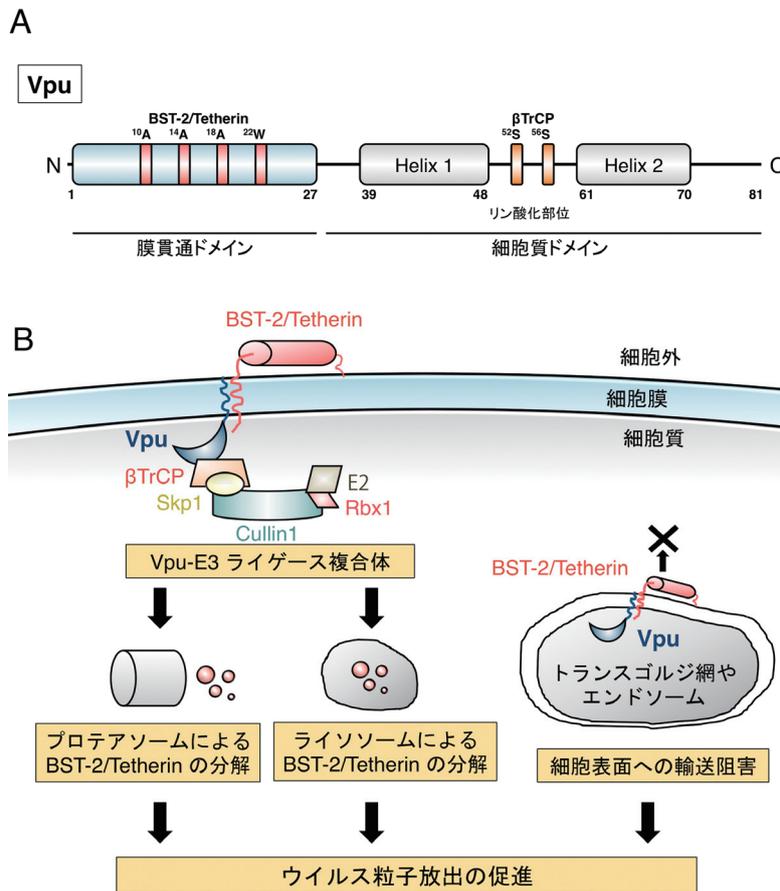


図2 HIV-1 Vpu の機能とその機能モチーフ領域の模式図

(A) HIV-1 Vpu タンパク質の主な機能・構造領域を示す。Vpu は N 末側の膜貫通ドメインと、2つのヘリックス構造をとる C 末側ドメインからなる。

(B) Vpu の抗 BST-2/Tetherin 機序の模式図を示す。Vpu と BST-2/Tetherin は各々の膜貫通ドメインを介して相互作用し、細胞表面から BST-2/Tetherin が減少する。

を抑制する<sup>33,34)</sup>、3) G-to-A Hypermutation によって error catastrophe<sup>35)</sup> に陥る<sup>36)</sup>、などが考えられている。

Vif による APOBEC3G の解除機構は、Vif がアダプタータンパク質として働き、APOBEC3G を特異的に ElonginB /C-Cullin5-Rbx2 からなる E3 ユビキチンリガーゼ複合体へリクルートし、その結果、APOBEC3G のポリユビキチン化、その後のプロテアソームによる分解が促される<sup>37,38)</sup> というものである (図 1A)。さらに、2012 年には、Vif の機能に必要な細胞内補助因子として CBF $\beta$  (Core-binding factor,  $\beta$  subunit) が同定された<sup>39,40)</sup>。CBF $\beta$  の細胞内ノックダウンにより Vif を介した APOBEC3G のポリユビキチン化 / 分解反応が阻害されることが分かり、CBF $\beta$  は Vif の機能的なフォールディングもしくは安定化のための分子シャペロンとして機能すると示唆された<sup>39,40)</sup>。これら細胞内で観察される現象と一致して、CBF $\beta$  と Vif タンパク質の共発現は、これまで困難であった *in vitro* における機能的な Vif タンパク質の調製を可能とした<sup>41-43)</sup>。一方、

本来 CBF $\beta$  は転写因子 RUNX (Runt-related transcription factor) ファミリーの補因子としてヘテロ二量体を形成する。Vif が CBF $\beta$  と独占的に複合体を形成することにより、本来のパートナーである RUNX1 による転写活性が低下し、免疫系の反応性が低下する。そのため、ウイルスの増殖に有利に働いているという報告もなされた<sup>41)</sup> (図 1A)。

Vif は APOBEC3F や APOBEC3H haplotype II (HapII) など APOBEC3G 以外のメンバーの分解も促進する<sup>44)</sup>。APOBEC3F や APOBEC3H hapII は、APOBEC3G より低い抗 HIV-1 活性を示す。興味深いことに、Vif は APOBEC3G あるいは APOBEC3F, APOBEC3H と結合する際に、それぞれ異なる領域 (配列モチーフ) を用いる<sup>44,45)</sup> (図 1B) つまり、Vif 上の APOBEC3 結合配列モチーフは異なる 3 領域が存在する。このことは、APOBEC3 分子側の Vif 結合領域も立体構造学的に APOBEC3G と F (C と DE にも共通)、H の 3 タイプで各々異なっていることが裏付けている<sup>44,46,47)</sup>。

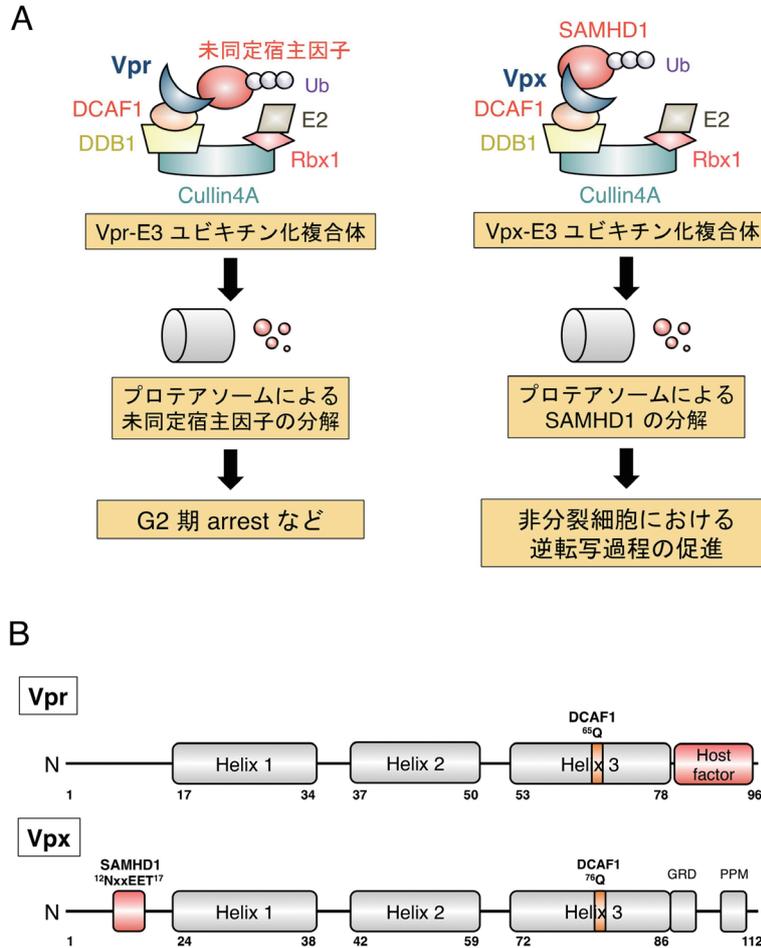


図3 Vpr と Vpx の抗宿主因子の機序と機能領域の模式図

(A) Vpr と Vpx は、ともに、DDB1-Cullin4A-DCAF1-Rbx1 からなる E3 ユビキチンリガーゼ複合体のアダプタータンパク質として機能し、特異的に宿主因子をプロテアソーム経路を介して分解する。  
 (B) Vpr および Vpx タンパク質の二次構造と主な機能モチーフを示す。Vpx の構造情報は得られていないため、Vpr を基に予測した二次構造を示す。DCAF1 と相互作用する領域は一致しているが、宿主因子との結合責任領域は大きく異なる。

Vif タンパク質は、他のアクセサリタンパク質と同様に分子量は小さいが、3種の APOBEC3 や CBFβ, E3 ユビキチンリガーゼ複合体など多様な結合パートナーとの相互作用が可能で、多機能性である。変異解析などにより各責任領域が少しずつ明らかになってきてはいるが、その詳細は明らかとなっていない。その主因は、Vif 分子の不溶性に起因する三次元構造情報の不足である。最近、Vif 結合性の APOBEC3 の結晶構造が解かれ、CBFβ の発見により Vif タンパク質も生化学的な解析が可能となってきた<sup>41, 48, 49)</sup>。これら Vif および相互作用パートナーについて *in vitro* 再構築系を利用した研究の進展が、今後 Vif 分子の構造決定を推し進めると思われる。Vif の構造決定は、その詳細な分子メカニズムの解明だけでなく、Vif を標的とした抗 HIV-1 薬開発に重要な情報を与える可能性もある。

さて、Vif に類似したアミノ酸配列をもつ細胞性あるい

は病原体由来のタンパク質は確認されていない。しかし、スプーマウイルスでは APOBEC3 の粒子内への取込を抑制する Bet タンパク質<sup>50, 51)</sup>、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) ではヌクレオカプシド領域に APOBEC3G のパッケージングを阻止するポリペプチド領域がコードされており<sup>52)</sup>、Vif を介せず APOBEC3 による抗ウイルス作用を回避する機序も報告されている。APOBEC3 は霊長類で急速に進化・獲得された細胞防御因子であるため、恒常的に APOBEC3 が発現する細胞で増殖し Vif を有しない他のウイルスは、どのように APOBEC3 の防御システムに対処しているかなどの解明は今後の課題である。

**Vpu**

Vpu (viral protein U) は HIV-1 にコードされる遺伝子産物である。約 16 kDa の膜タンパク質であり、N 末側の

膜貫通ドメインとC末側の細胞質ドメインで構成されている(図2A)。Vpuは、ウイルス複製において2つの独立した役割があることが早くから知られていた。ひとつは、ウイルスレセプターである細胞表面上のCD4のダウンモジュレーションである<sup>53)</sup>。この場合、 $\beta$ TrCP 依存的にユビキチン・プロテアソーム系を介して、小胞体内で合成されるCD4を分解する。もうひとつは、細胞種依存的な“ウイルス粒子放出の低下”や“出芽後のウイルス粒子の細胞への繫留”を防ぐことである。vpu 遺伝子欠損による粒子放出の低下が細胞種依存的であることから、長年、何らかの宿主因子が関与することが示唆されていた。2008年、ウイルス粒子の放出を抑制しVpuによりアンタゴナイズされる宿主因子BST-2 (bone marrow stromal antigen 2) (もしくはTetherinあるいはCD137) が同定された<sup>54,55)</sup>。

BST-2/Tetherin はN末端から、細胞質ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞外コイルド-コイルドメイン、GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカー、の4つのドメインで構成される膜タンパク質で、ジスルフィド結合した二量体として発現される。膜貫通ドメインが細胞膜に、GPIアンカーがウイルス粒子膜に配向した形で、放出される娘ウイルスを感染細胞膜に繫留することで、ウイルス粒子の放出が抑制されると考えられている<sup>56)</sup>。BST-2/Tetherin によるウイルス粒子放出抑制機構は、細胞膜から放出されエンベロープをもつ他のウイルスに対しても作用することが知られている<sup>57,58)</sup>。

VpuによるBST-2/Tetherinのアンタゴナイズ作用としては、各々の膜貫通ドメインが特異的に結合することにより、VpuがアダプターとしてSkp1-Cullin1- $\beta$ TrCP からなるE3ユビキチンリガーゼ複合体へBST-2/Tetherinをリクルートし、ポリユビキチン化とその後のプロテアソーム依存的分解あるいはライソソームによる分解が促進される<sup>59-62)</sup>(図2B)ことである。また、BST-2/Tetherinをトランスゴルジ網やエンドソームに留め細胞膜への輸送を阻害することで、分解を誘導することなく、その機能をアンタゴナイズするという報告もある<sup>62,63)</sup>(図2B)。これらの分子機序について意見が分かれており全容解明が必要であるが、いずれにしろ、Vpuにより細胞表面からBST-2/Tetherinが排除された結果、ウイルス粒子の放出が促進される。Vpuをコードしないサル免疫不全ウイルス(SIV)やHIV-2/SIVagmでは、それぞれNefタンパク質やEnvタンパク質(ectoドメイン)がアンタゴニストとして機能することが報告されている<sup>64-66)</sup>。これらのアンタゴニズムの機序の違いがウイルス種に特異的であり、HIV-1 VpuやHIV-2 Envの抗BST-2/Tetherin作用はサルからヒトへ宿主を乗り換えた後に後天的に得られた機能であると考えられている。興味深いことに、世界的に流行しているグループMのHIV-1 Vpuは抗BST-2/Tetherin効果が高いが、グループOやPではその効果は検出されず、Vpu

が病態あるいは感染伝播に影響を与えるとも考えられている。

Vpu-BST-2/Tetherinの関連性が発見される以前に、BST-2/TetherinはBST-2としてNF- $\kappa$ Bを活性化するガン関連遺伝子として報告されていた<sup>67)</sup>。ウイルス粒子がBST-2/Tetherinによって膜上に繫留された場合、TRAF (TNF receptor-associated factor) 2/6とUbc13に依存して直接的に、あるいはエンドソームに取込まれることによってToll-like receptor (TLR)を介して間接的に、NF- $\kappa$ Bの古典的経路が活性化されることが報告されている<sup>68-70)</sup>。BST-2/Tetherinはウイルス感染におけるセンサーとして働き、自然免疫の活性化に寄与しているという考え方も報告されている<sup>68-70)</sup>。HIV-1 Vpuは、おそらく部分的には $\beta$ TrCP依存的にBST-2/Tetherinをアンタゴナイズし、HIV-1感染細胞におけるNF- $\kappa$ Bの活性化を減弱する可能性もある<sup>68-70)</sup>。

BST-2/Tetherinに対するレセプターであるImmunoglobulin-like transcript 7 (ILT7,あるいはCD85g)<sup>71)</sup>は、形質細胞様樹状細胞(pDC: plasmacytoid Dendritic cell)に特異的に発現している<sup>72,73)</sup>。BST-2/TetherinのILT7への結合により、pDCからのIFN- $\alpha$ や炎症性サイトカインなどの産生システムが抑制されることが示されている<sup>71,74,75)</sup>ため、反論もあるが<sup>76)</sup>、TLR7/9刺激による反応経路が減退することも考えられる。HIV-1感染においてpDCにおけるIFN産生あるいはTLR7/9刺激がエイズ発症に深く関与する<sup>77,78)</sup>ため、「VpuによるBST-2/Tetherinのアンタゴニズムがどのように病態に影響を与えるのか?」について、今後の研究に注目すべきである。

### Vpr

Vpr (viral protein R)は約15 kDaのタンパク質であり、3つのヘリックスからなる。Vprの機能は“分裂細胞でのG2アレストの誘導(細胞周期の停止)”や“単球由来マクロファージ(MDM: monocyte derived macrophage)における感染の促進”など多岐にわたることが知られているが、ウイルス増殖における本質的な意義は明らかとなっていない<sup>79,80)</sup>。G2アレストの誘導には、VprとDDB1-Cullin4A-DCAF1-Rbx1からなるE3ユビキチンリガーゼ複合体の相互作用が必要であると報告されている<sup>81)</sup>(図3A)。Vprが、VifやVpuと同様に、宿主のE3ユビキチンリガーゼ複合体を介し特定の宿主因子を分解することでAtaxia Telangiectasia and Rad3-related (ATR) protein kinaseを活性化し、最終的にG2アレストを引き起こすと考えられている<sup>82)</sup>。しかし、その標的分子はいまだ未同定である。Vprについて専門的な総説は他に譲る<sup>80,83)</sup>。

### Vpx

Vpx (viral protein X)は約16 kDaのタンパク質であり、霊長類レンチウイルスHIV-2/SIVmac/SIVsmm lineageに

コードされている。Vpx は、Vpr と相同性が高く、SIVagm の *vpr* 遺伝子の獲得によってできたと考えられている<sup>84, 85)</sup>。ユニークなアミノ酸配列をもっており (図 3B)、とりわけ、ポリプロリン配列 (PPM: Poly-proline motif) は Vpx タンパク質の翻訳に促進的に働くということが報告されている<sup>86)</sup>。 *in vitro* では、Vpx は MDM でのウイルス感染増殖には必須であるが、培養細胞や初代リンパ球では必須でない<sup>87)</sup>と示されている。Vpr のように、Gag の C 末側領域に結合して粒子内に取込まれ、新たな標的細胞に感染したときに機能すると考えられている。

Vpr と共通した特徴として、両者とも DDB1-Cullin4A-DCAF1-Rbx1 と複合体を形成することが知られているが (図 3A)、その他の機能においては差異が見られる<sup>79, 80, 87)</sup>。例えば Vpx は、Vpr と異なり、G2 アレストを誘導しない。一方、Vpx は Vpr よりも、MDM や DC (dendritic cell) など非分裂細胞でウイルスの増殖を促進する。実際、MDM や DC における HIV-1 の感染能は Vpx 存在下で増長される<sup>87-90)</sup>。このことから、Vpx は MDM や DC など myeloid 細胞内で、細胞防御因子をアンタゴナイズすることでウイルスの増殖を助けると予測された。その後 2011 年に、Vpx によりプロテアソーム分解経路の標的とされる、非分裂細胞特異的な防御因子 SAMHD1 (SAM domain and HD domain 1) が同定された<sup>91, 92)</sup>。

SAMHD1 は dGTP で駆動する細胞内 dNTPase である<sup>93, 94)</sup>。SAMHD1 はウイルス cDNA 合成の材料となる dNTP を分解・枯渇させることにより、逆転写反応を低下させる<sup>1, 31)</sup>。このため、もともと dNTP 濃度が低い非分裂細胞で SAMHD1 が抗ウイルス効果を発揮すると考えられている。

Vpx は、核内で SAMHD1 と特異的に結合しユビキチン・プロテアソーム経路を介して SAMHD1 の分解を促進する<sup>95)</sup>。Vpx 配列上の SAMHD1 結合領域は N 末端付近に位置する一方、HIV-1 Vpr 上の宿主因子との結合領域は C 末端付近に位置していると考えられている<sup>80)</sup>。また興味深いことに、SIVagm や SIVsyk の有する Vpr はその自然宿主の SAMHD1 の分解を誘導することが報告されている<sup>96)</sup>。このことは、SAMHD1 と Vpr の共進化や Vpx の起源を考察するにあたり、非常に興味深いデータである。さらに、なぜ Vpx をコードする HIV-2/SIV とコードしない HIV-1 が存在するのか、あるいはレンチウイルスが DC や MDM で増殖する意義<sup>88)</sup> やメカニズムなどの解明は今後の課題である。

### Nef

Nef (negative factor) は約 27 kDa のタンパク質である。HIV の Nef の機能は、ウイルスの感染価を増加させるだけでなく、CD4 や MHC、TCR-CD3、など細胞表面に存在する宿主タンパク質のダウンレギュレーションである。

一方、多くの SIV では Nef が抗 BST-2/Tetherin 作用を保持している<sup>64, 66, 97)</sup>。Nef に関する詳細な機能については他の文献<sup>79, 98, 99)</sup>などを参照いただきたい。

### おわりに

ここ十年の間に、APOBEC3 や BST-2/Tetherin, SAMHD1 などの抗 HIV 防御因子が同定されることによって、アクセサリタンパク質はウイルス複製に不都合な宿主防御因子などをアンタゴナイズすることが重要な機能であることが認知されてきた。さらに、これらの防御因子はインターフェロンで発現誘導される ISGs (Interferon-stimulated genes) 群であった。これらの防御因子が発見される以前は、RNA ウイルスなどと異なり、HIV は宿主のインターフェロンによる感染防御・排除システムとは無関係とされていた。しかし、インターフェロンのカスケードの下流に位置する抗 HIV 防御因子に対して、アクセサリタンパク質を利用してアンタゴナイズする詳細な機序が相次いで明らかにされた。ウイルス-宿主の攻防とその進化において、宿主が HIV に特化した細胞防御因子を発達させ、一方、HIV はそれらに対抗するためアクセサリタンパク質を精鋭化してきた、密かで激しい攻防が繰り返されてきたことが推察される。

抗 HIV 防御因子をアンタゴナイズする上で、アクセサリタンパク質は共通して E3 ユビキチンリガーゼのアダプター分子として働いている。一般的に、アダプタータンパク質は単独では特定の立体構造を保有せず、決まった結合パートナーと結合すると明確な構造をとる、いわゆる intrinsic disorder 構造をもつことが多いと報告されている<sup>100)</sup>。このような構造は、タンパク質相互作用ネットワークによく認められる“ハブ”となることがよくあり<sup>3)</sup>、HIV/SIV アクセサリタンパク質の多機能性と関連している可能性が高い。

HIV/SIV アクセサリタンパク質と細胞防御因子との関係から、細胞防御因子はウイルス複製の弱点をつき、アクセサリタンパク質はその弱点を補償しているとも考えられる。今後、HIV だけでなく、SIV のアクセサリタンパク質の機能メカニズムを解明していくことが、HIV 感染症の新たな治療戦略開発、およびエイズ病態解明につながると思われる。

### 文 献

- 1) Zheng YH, Jeang KT, and Tokunaga K: Host restriction factors in retroviral infection: promises in virus-host interaction. *Retrovirology* 9:112,2012.
- 2) Oberste MS, and Gonda MA: Conservation of amino acid sequence motifs in lentivirus Vif proteins. *Virus Genes* 6:95-102,1992.
- 3) Dunker AK, Oldfield CJ, Meng J, Romero P, Yang JY, Chen JW, Vacic V, Obradovic Z, and Uversky VN: The

- unfoldomics decade: an update on intrinsically disordered proteins. *BMC Genomics* 9 Suppl 2:S1,2008.
- 4) Marcsisin SR, Narute PS, Emert-Sedlak LA, Kloczewiak M, Smithgall TE, and Engen JR: On the solution conformation and dynamics of the HIV-1 viral infectivity factor. *J Mol Biol* 410:1008-1022,2011.
  - 5) Gabuzda DH, Lawrence K, Langhoff E, Terwilliger E, Dorfman T, Haseltine WA, and Sodroski J: Role of vif in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4+ T lymphocytes. *J Virol* 66:6489-6495,1992.
  - 6) Sakai H, Shibata R, Sakuragi J, Sakuragi S, Kawamura M, and Adachi A: Cell-dependent requirement of human immunodeficiency virus type 1 Vif protein for maturation of virus particles. *J Virol* 67:1663-1666,1993.
  - 7) 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* 67:4945-4955,1993.
  - 8) Fisher AG, Ensoli B, Ivanoff L, Chamberlain M, Petteway S, Ratner L, Gallo RC, and Wong-Staal F: The *src* gene of HIV-1 is required for efficient virus transmission in vitro. *Science* 237:888-893,1987.
  - 9) Fouchier RA, Simon JH, Jaffe AB, and Malim MH: Human immunodeficiency virus type 1 Vif does not influence expression or virion incorporation of gag-, pol-, and env-encoded proteins. *J. Virol.* 70:8263-8269,1996.
  - 10) Suspene R, Sommer P, Henry M, Ferris S, Guetard D, Pochet S, Chester A, Navaratnam N, Wain-Hobson S, and Vartanian JP: APOBEC3G is a single-stranded DNA cytidine deaminase and functions independently of HIV reverse transcriptase. *Nucleic Acids Res* 32:2421-2429,2004.
  - 11) Goncalves J, Korin Y, Zack J, and Gabuzda D: Role of Vif in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription. *J. Virol.* 70:8701-8709,1996.
  - 12) Sova P, and Volsky DJ: Efficiency of viral DNA synthesis during infection of permissive and nonpermissive cells with vif-negative human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 67:6322-6326,1993.
  - 13) Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, and 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.
  - 14) Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, Craig HM, Petersen-Mahrt SK, Watt IN, Neuberger MS, and Malim MH: DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 113:803-809,2003.
  - 15) Kao S, Khan MA, Miyagi E, Plishka R, Buckler-White A, and 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* 77:11398-11407,2003.
  - 16) Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, and Trono D: Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature* 424:99-103,2003.
  - 17) Marin M, Rose KM, Kozak SL, and Kabat D: HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 9:1398-1403,2003.
  - 18) Jarmuz A, Chester A, Bayliss J, Gisbourne J, Dunham I, Scott J, and Navaratnam N: An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA-editing enzymes on chromosome 22. *Genomics* 79:285-296,2002.
  - 19) LaRue RS, Andrésdóttir V, Blanchard Y, Conticello SG, Derse D, Emerman M, Greene WC, Jonsson SR, Landau NR, Löchelt M, Malik HS, Malim MH, Münk C, O'Brien SJ, Pathak VK, Strebel K, Wain-Hobson S, Yu XF, Yuhki N, and Harris RS: Guidelines for naming nonprimate APOBEC3 genes and proteins. *Journal of Virology* 83:494-497,2009.
  - 20) Kao S, Miyagi E, Khan MA, Takeuchi H, Opi S, Goila-Gaur R, and Strebel K: Production of infectious human immunodeficiency virus type 1 does not require depletion of APOBEC3G from virus-producing cells. *Retrovirology* 1:27,2004.
  - 21) Kitamura K, Wang Z, Chowdhury S, Simadu M, Koura M, and Muramatsu M: Uracil DNA glycosylase counteracts APOBEC3G-induced hypermutation of hepatitis B viral genomes: excision repair of covalently closed circular DNA. *PLoS Pathog* 9:e1003361,2013.
  - 22) Nguyen DH, Gummuru S, and Hu J: Deamination-independent inhibition of hepatitis B virus reverse transcription by APOBEC3G. *J Virol* 81:4465-4472,2007.
  - 23) Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, and Trono D: Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. *Science* 303:1829,2004.
  - 24) Chen H, Lilley CE, Yu Q, Lee DV, Chou J, Narvaiza I, Landau NR, and Weitzman MD: APOBEC3A is a potent inhibitor of adeno-associated virus and retrotransposons. *Curr Biol* 16:480-485,2006.
  - 25) Narvaiza I, Linfesty DC, Greener BN, Hakata Y, Pintel DJ, Logue E, Landau NR, and Weitzman MD: Deaminase-independent inhibition of parvoviruses by the APOBEC3A cytidine deaminase. *PLoS Pathog* 5:e1000439,2009.
  - 26) Yu Q, König R, Pillai S, Chiles K, Kearney M, Palmer S, Richman D, Coffin JM, and Landau NR: Single-strand specificity of APOBEC3G accounts for minus-strand deamination of the HIV genome. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11:435-442,2004.
  - 27) Iwatani Y, Takeuchi H, Strebel K, and Levin JG: Biochemical activities of highly purified, catalytically active human APOBEC3G: correlation with antiviral effect. *J Virol* 80:5992-6002,2006.
  - 28) Goila-Gaur R, Khan MA, Miyagi E, Kao S, and Strebel K: Targeting APOBEC3A to the viral nucleoprotein complex confers antiviral activity. *Retrovirology* 4:61,2007.
  - 29) Khan MA, Kao S, Miyagi E, Takeuchi H, Goila-Gaur R, Opi S, Gipson CL, Parslow TG, Ly H, and Strebel K: Viral RNA is required for the association of APOBEC3G with human immunodeficiency virus type 1 nucleoprotein complexes. *J Virol* 79:5870-5874,2005.
  - 30) Strebel K, and Khan MA: APOBEC3G encapsidation into HIV-1 virions: which RNA is it? *Retrovirology*

- 5:55,2008.
- 31) Harris RS, Hultquist JF, and Evans DT: The restriction factors of human immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 287:40875-40883,2012.
  - 32) Lecossier D, Bouchonnet F, Clavel F, and Hance AJ: Hypermutation of HIV-1 DNA in the absence of the Vif protein. *Science* 300:1112,2003.
  - 33) Iwatani Y, Chan DS, Wang F, Maynard KS, Sugiura W, Gronenborn AM, Rouzina I, Williams MC, Musier-Forsyth K, and Levin JG: Deaminase-independent inhibition of HIV-1 reverse transcription by APOBEC3G. *Nucleic Acids Res* 35:7096-7108,2007.
  - 34) Bishop KN, Verma M, Kim EY, Wolinsky SM, and Malim MH: APOBEC3G inhibits elongation of HIV-1 reverse transcripts. *PLoS Pathog* 4:e1000231,2008.
  - 35) Graci JD, and Cameron CE: Quasispecies, error catastrophe, and the antiviral activity of ribavirin. *Virology* 298:175-180,2002.
  - 36) Sadler HA, Stenglein MD, Harris RS, and Mansky LM: APOBEC3G contributes to HIV-1 variation through sublethal mutagenesis. *J Virol* 84:7396-7404,2010.
  - 37) Mehle A, Goncalves J, Santa-Marta M, McPike M, and 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.
  - 38) Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P, and Yu XF: Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science* 302:1056-1060,2003.
  - 39) Jager 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, Cimermancic P, Burlingame A, Sali A, Craik CS, Harris RS, Gross JD, and Krogan NJ: Vif hijacks CBF-beta to degrade APOBEC3G and promote HIV-1 infection. *Nature* 481:371-375,2012.
  - 40) Zhang W, Du J, Evans SL, Yu Y, and Yu XF: T-cell differentiation factor CBF-beta regulates HIV-1 Vif-mediated evasion of host restriction. *Nature* 481:376-379,2012.
  - 41) Kim DY, Kwon E, Hartley PD, Crosby DC, Mann S, Krogan NJ, and Gross JD: CBFbeta stabilizes HIV Vif to counteract APOBEC3 at the expense of RUNX1 target gene expression. *Mol Cell* 49:632-644,2013.
  - 42) Salter JD, Lippa GM, Belashov IA, and Wedekind JE: Core-binding factor beta increases the affinity between human Cullin 5 and HIV-1 Vif within an E3 ligase complex. *Biochemistry* 51:8702-8704,2012.
  - 43) Zhou X, Evans SL, Han X, Liu Y, and Yu XF: Characterization of the interaction of full-length HIV-1 Vif protein with its key regulator CBFbeta and CRL5 E3 ubiquitin ligase components. *PLoS One* 7:e33495,2012.
  - 44) Kitamura S, Ode H, and Iwatani Y: Structural Features of Antiviral APOBEC3 Proteins are Linked to Their Functional Activities. *Frontiers in Microbiology* 2:258,2011.
  - 45) Russell RA, and 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.
  - 46) Huthoff H, and Malim MH: Identification of amino acid residues in APOBEC3G required for regulation by human immunodeficiency virus type 1 Vif and Virion encapsidation. *J Virol* 81:3807-3815,2007.
  - 47) Zhen A, Wang T, Zhao K, Xiong Y, and Yu XF: A single amino acid difference in human APOBEC3H variants determines HIV-1 Vif sensitivity. *J Virol* 84:1902-1911,2010.
  - 48) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, and Iwatani Y: The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding. *Nat Struct Mol Biol* 19:1005-1010,2012.
  - 49) Bohn MF, Shandilya SM, Albin JS, Kouno T, Anderson BD, McDougale RM, Carpenter MA, Rathore A, Evans L, Davis AN, Zhang J, Lu Y, Somasundaran M, Matsuo H, Harris RS, and Schiffer CA: Crystal structure of the DNA cytosine deaminase APOBEC3F: the catalytically active and HIV-1 Vif-binding domain. *Structure* 21:1042-1050,2013.
  - 50) Russell RA, Wiegand HL, Moore MD, Schafer A, McClure MO, and Cullen BR: Foamy virus Bet proteins function as novel inhibitors of the APOBEC3 family of innate antiretroviral defense factors. *J Virol* 79:8724-8731,2005.
  - 51) Lochelt M, Romen F, Bastone P, Muckenfuss H, Kirchner N, Kim YB, Truyen U, Rosler U, Battenberg M, Saib A, Flory E, Cichutek K, and Munk C: The antiretroviral activity of APOBEC3 is inhibited by the foamy virus accessory Bet protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7982-7987,2005.
  - 52) Derse D, Hill SA, Princler G, Lloyd P, and Heidecker G: Resistance of human T cell leukemia virus type 1 to APOBEC3G restriction is mediated by elements in nucleocapsid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2915-2920,2007.
  - 53) Margottin F, Bour SP, Durand H, Selig L, Benichou S, Richard V, Thomas D, Strebel K, and Benarous R: A novel human WD protein, h-beta TrCp, that interacts with HIV-1 Vpu connects CD4 to the ER degradation pathway through an F-box motif. *Mol Cell* 1:565-574,1998.
  - 54) Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson RL, Mitchell R, Johnson MC, Stephens EB, and Guatelli J: The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein. *Cell Host Microbe* 3:245-252,2008.
  - 55) Neil SJ, Zang T, and Bieniasz PD: Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451:425-430,2008.
  - 56) Venkatesh S, and Bieniasz PD: Mechanism of HIV-1 virion entrapment by tetherin. *PLoS Pathog* 9:e1003483,2013.
  - 57) Yasuda J: Ebolavirus Replication and Tetherin/BST-2. *Front Microbiol* 3:111,2012.

- 58) Evans DT, Serra-Moreno R, Singh RK, and Guatelli JC: BST-2/tetherin: a new component of the innate immune response to enveloped viruses. *Trends Microbiol* 18:388-396,2010.
- 59) Douglas JL, Viswanathan K, McCarroll MN, Gustin JK, Fruh K, and Moses AV: Vpu directs the degradation of the human immunodeficiency virus restriction factor BST-2/Tetherin via a  $\beta$ -TrCP-dependent mechanism. *J Virol* 83:7931-7947,2009.
- 60) Iwabu Y, Fujita H, Kinomoto M, Kaneko K, Ishizaka Y, Tanaka Y, Sata T, and Tokunaga K: HIV-1 accessory protein Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin through transmembrane interactions leading to lysosomes. *J Biol Chem* 284:35060-35072,2009.
- 61) Mangeat B, Gers-Huber G, Lehmann M, Zufferey M, Luban J, and Piguet V: HIV-1 Vpu neutralizes the antiviral factor Tetherin/BST-2 by binding it and directing its  $\beta$ -TrCP2-dependent degradation. *PLoS Pathog* 5:e1000574,2009.
- 62) Mitchell RS, Katsura C, Skasko MA, Fitzpatrick K, Lau D, Ruiz A, Stephens EB, Margottin-Goguet F, Benarous R, and Guatelli JC: Vpu antagonizes BST-2-mediated restriction of HIV-1 release via  $\beta$ -TrCP and endo-lysosomal trafficking. *PLoS Pathog* 5:e1000450,2009.
- 63) Dube M, Roy BB, Guiot-Guillain P, Binette J, Mercier J, Chiasson A, and Cohen EA: Antagonism of tetherin restriction of HIV-1 release by Vpu involves binding and sequestration of the restriction factor in a perinuclear compartment. *PLoS Pathog* 6:e1000856,2010.
- 64) Jia B, Serra-Moreno R, Neidermyer W, Rahmberg A, Mackey J, Fofana IB, Johnson WE, Westmoreland S, and Evans DT: Species-specific activity of SIV Nef and HIV-1 Vpu in overcoming restriction by tetherin/BST2. *PLoS Pathog* 5:e1000429,2009.
- 65) Le Tortorec A, and Neil SJ: Antagonism to and intracellular sequestration of human tetherin by the human immunodeficiency virus type 2 envelope glycoprotein. *J Virol* 83:11966-11978,2009.
- 66) Sauter D, Schindler M, Specht A, Landford WN, Munch J, Kim KA, Votteler J, Schubert U, Bibollet-Ruche F, Keele BF, Takehisa J, Ogando Y, Ochsenbauer C, Kappes JC, Ayoub A, Peeters M, Learn GH, Shaw G, Sharp PM, Bieniasz P, Hahn BH, Hatzioannou T, and Kirchhoff F: Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host Microbe* 6:409-421,2009.
- 67) Matsuda A, Suzuki Y, Honda G, Muramatsu S, Matsuzaki O, Nagano Y, Doi T, Shimotohno K, Harada T, Nishida E, Hayashi H, and Sugano S: Large-scale identification and characterization of human genes that activate NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways. *Oncogene* 22:3307-3318,2003.
- 68) Galao RP, Le Tortorec A, Pickering S, Kueck T, and Neil SJ: Innate sensing of HIV-1 assembly by Tetherin induces NF- $\kappa$ B-dependent proinflammatory responses. *Cell Host Microbe* 12:633-644,2012.
- 69) Tokarev A, Suarez M, Kwan W, Fitzpatrick K, Singh R, and Guatelli J: Stimulation of NF- $\kappa$ B activity by the HIV restriction factor BST2. *J Virol* 87:2046-2057,2012.
- 70) Cocka LJ, and Bates P: Identification of alternatively translated Tetherin isoforms with differing antiviral and signaling activities. *PLoS Pathog* 8:e1002931,2012.
- 71) Cao W, Bover L, Cho M, Wen X, Hanabuchi S, Bao M, Rosen DB, Wang YH, Shaw JL, Du Q, Li C, Arai N, Yao Z, Lanier LL, and Liu YJ: Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction. *J Exp Med* 206:1603-1614,2009.
- 72) Cho M, Ishida K, Chen J, Ohkawa J, Chen W, Namiki S, Kotaki A, Arai N, Arai K, and Kamogawa-Schifter Y: SAGE library screening reveals ILT7 as a specific plasmacytoid dendritic cell marker that regulates type I IFN production. *Int Immunol* 20:155-164,2008.
- 73) Ju XS, Hacker C, Scherer B, Redecke V, Berger T, Schuler G, Wagner H, Lipford GB, and Zenke M: Immunoglobulin-like transcripts ILT2, ILT3 and ILT7 are expressed by human dendritic cells and down-regulated following activation. *Gene* 331:159-164,2004.
- 74) Cao W, Rosen DB, Ito T, Bover L, Bao M, Watanabe G, Yao Z, Zhang L, Lanier LL, and Liu YJ: Plasmacytoid dendritic cell-specific receptor ILT7-Fc epsilonRI gamma inhibits Toll-like receptor-induced interferon production. *J Exp Med* 203:1399-1405,2006.
- 75) Cao W, and Bover L: Signaling and ligand interaction of ILT7: receptor-mediated regulatory mechanisms for plasmacytoid dendritic cells. *Immunol Rev* 234:163-176,2010.
- 76) Tavano B, Galao RP, Graham DR, Neil SJ, Aquino VN, Fuchs D, and Boasso A: Ig-like transcript 7, but not bone marrow stromal cell antigen 2 (also known as HM1.24, tetherin, or CD317), modulates plasmacytoid dendritic cell function in primary human blood leukocytes. *J Immunol* 190:2622-2630,2013.
- 77) Mandl JN, Barry AP, Vanderford TH, Kozyr N, Chavan R, Klucking S, Barrat FJ, Coffman RL, Staprans SI, and Feinberg MB: Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and nonpathogenic AIDS virus infections. *Nat Med* 14:1077-1087,2008.
- 78) Herbeval JP, and Shearer GM: HIV-1 immunopathogenesis: how good interferon turns bad. *Clin Immunol* 123:121-128,2007.
- 79) Malim MH, and Emerman M: HIV-1 accessory proteins--ensuring viral survival in a hostile environment. *Cell Host Microbe* 3:388-398,2008.
- 80) Romani B, and Cohen EA: Lentivirus Vpr and Vpx accessory proteins usurp the cullin4-DDB1 (DCAF1) E3 ubiquitin ligase. *Curr Opin Virol* 2:755-763,2012.
- 81) Le Rouzic E, Belaidouni N, Estrabaud E, Morel M, Rain JC, Transy C, and Margottin-Goguet F: HIV1 Vpr arrests the cell cycle by recruiting DCAF1/VprBP, a receptor of the Cul4-DDB1 ubiquitin ligase. *Cell Cycle* 6:182-188,2007.
- 82) Dehart JL, and Planelles V: Human immunodeficiency virus type 1 Vpr links proteasomal degradation and

- checkpoint activation. *J Virol* 82:1066-1072,2008.
- 83) Kogan M, and Rappaport J: HIV-1 accessory protein Vpr: relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention. *Retrovirology* 8:25,2011.
  - 84) Tristem M, Marshall C, Karpas A, Petrik J, and Hill F: Origin of vpx in lentiviruses. *Nature* 347:341-342,1990.
  - 85) Sharp PM, Bailes E, Stevenson M, Emerman M, and Hahn BH: Gene acquisition in HIV and SIV. *Nature* 383:586-587,1996.
  - 86) Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A, and Miyazaki Y: Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation. *J Gen Virol* in press,2013.
  - 87) Srivastava S, Swanson SK, Manel N, Florens L, Washburn MP, and Skowronski J: Lentiviral Vpx accessory factor targets VprBP/DCAF1 substrate adaptor for cullin 4 E3 ubiquitin ligase to enable macrophage infection. *PLoS Pathog* 4:e1000059,2008.
  - 88) Manel N, Hogstad B, Wang Y, Levy DE, Unutmaz D, and Littman DR: A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature* 467:214-217,2010.
  - 89) Bergamaschi A, Ayinde D, David A, Le Rouzic E, Morel M, Collin G, Descamps D, Damond F, Brun-Vezinet F, Nisole S, Margottin-Goguet F, Pancino G, and Transy C: The human immunodeficiency virus type 2 Vpx protein usurps the CUL4A-DDB1 DCAF1 ubiquitin ligase to overcome a postentry block in macrophage infection. *J Virol* 83:4854-4860,2009.
  - 90) Sharova N, Wu Y, Zhu X, Stranska R, Kaushik R, Sharkey M, and Stevenson M: Primate lentiviral Vpx commandeers DDB1 to counteract a macrophage restriction. *PLoS Pathog* 4:e1000057,2008.
  - 91) Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, Florens L, Washburn MP, and Skowronski J: Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 474:658-661,2011.
  - 92) Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringeard M, Chable-Bessia C, Segéral E, Yatim A, Emiliani S, Schwartz O, and Benkirane M: SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 474:654-657,2011.
  - 93) Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, Groom HC, Rice GI, Christodoulou E, Walker PA, Kelly G, Haire LF, Yap MW, de Carvalho LP, Stoye JP, Crow YJ, Taylor IA, and Webb M: HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* 480:379-382,2011.
  - 94) Powell RD, Holland PJ, Hollis T, and Perrino FW: Aicardi-Goutieres syndrome gene and HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a dGTP-regulated deoxynucleotide triphosphohydrolase. *J Biol Chem* 286:43596-43600,2011.
  - 95) Brandariz-Nunez A, Valle-Casuso JC, White TE, Laguette N, Benkirane M, Brojatsch J, and Diaz-Griffiro F: Role of SAMHD1 nuclear localization in restriction of HIV-1 and SIVmac. *Retrovirology* 9:49,2012.
  - 96) Lim ES, Fregoso OI, McCoy CO, Matsen FA, Malik HS, and Emerman M: The ability of primate lentiviruses to degrade the monocyte restriction factor SAMHD1 preceded the birth of the viral accessory protein Vpx. *Cell Host Microbe* 11:194-204,2012.
  - 97) Zhang F, Wilson SJ, Landford WC, Virgen B, Gregory D, Johnson MC, Munch J, Kirchhoff F, Bieniasz PD, and Hatzioannou T: Nef proteins from simian immunodeficiency viruses are tetherin antagonists. *Cell Host Microbe* 6:54-67,2009.
  - 98) Vermeire J, Vanbillemont G, Witkowski W, and Verhasselt B: The Nef-infectivity enigma: mechanisms of enhanced lentiviral infection. *Curr HIV Res* 9:474-489,2010.
  - 99) Douglas JL, Gustin JK, Viswanathan K, Mansouri M, Moses AV, and Fruh K: The great escape: viral strategies to counter BST-2/tetherin. *PLoS Pathog* 6:e1000913,2010.
  - 100) Bhowmick P, Pancsa R, Guharoy M, and Tompa P: Functional diversity and structural disorder in the human ubiquitination pathway. *PLoS One* 8:e65443,2013.

# **Multifunctional HIV accessory proteins are hub proteins antagonizing host antiviral factors**

**Shingo KITAMURA, Yasumasa IWATANI**

National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Clinical Research Center  
4-1-1 San-no-Maru, Naka-ku, Nagoya, Aichi 460-0001, JAPAN  
E-mail: iwataniy@nnh.hosp.go.jp

HIV has several accessory proteins (Vif, Vpu, Vpr, Vpx, and Nef) along with structural / enzymatic (Gag, Pol, and Env) and gene-expression regulatory proteins (Tat and Rev) essential for viral replication. The accessory proteins are neither required in some kinds of cells and nor all conserved between HIV-1 and HIV-2. For these reasons, their functional roles and mechanisms had been unclear. However, since a finding of Vif's neutralizing function against host restriction factor APOBEC3G, it has been elucidated that the accessory proteins play critical roles to antagonize host intrinsic antiviral activity. So far, in addition to Vif-APOBEC3, Vpu-BST-2/Tetherin and Vpx-SAMHD1 have been identified as such examples. Here, we summarize the biological functions and features on HIV accessory proteins in terms of antagonizing factors against the host antiviral factors.

