

# Les APOBEC3 : histoire d'une famille de protéines antivirales et mutagènes

## *APOBEC3s: history of an antiviral and mutagenic protein family*

Cédric Verriez  
Roland Marquet  
Jean-Christophe Paillart  
Benjamin Stupfler

Université de Strasbourg, CNRS,  
Architecture et réactivité de l'ARN, UPR  
9002, IBMC, 2 Allée Konrad Roentgen,  
67084 Strasbourg, France

**Résumé.** La réponse immunitaire innée est une réponse non spécifique qui constitue la première ligne de défense en cas d'infection, notamment en permettant l'élimination des pathogènes par phagocytose ou apoptose. Au sein des cellules immunitaires, cette réponse innée se caractérise entre autres par la synthèse de protéines nommées facteurs de restriction dont le rôle est d'inhiber la réplication virale. Parmi ces facteurs, les protéines de la famille APOBEC3 (*Apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme Catalytic polypeptide-like 3* ou A3) constituent des facteurs antiviraux majeurs qui ciblent de nombreux types de virus. L'une des cibles des A3 est le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) : l'activité désaminase de certaines A3 convertit une fraction des cytidines du génome viral en uridines et perturbe son expression. Néanmoins, le VIH-1 contrecarre les A3 en exprimant la protéine Vif qui les inhibe en détournant divers mécanismes cellulaires. Par ailleurs, les APOBEC3 participent au maintien de l'intégrité génétique par l'inhibition des rétroéléments mais contribuent également à la cancérogenèse, à l'image d'A3A et A3B, deux facteurs majeurs dans ce processus. L'éventail de leurs activités, combiné aux récentes études montrant leur implication dans la régulation de virus émergents (Zika, SARS-CoV-2), permettent d'envisager les A3 ainsi que leurs partenaires viraux comme axes thérapeutiques.

**Mots clés :** facteurs de restriction, APOBEC3, VIH-1, Vif, cancer

**Abstract.** The innate immune response is nonspecific and constitutes the first line of defense against infections by pathogens, mainly by enabling their elimination by phagocytosis or apoptosis. In immune cells, this response is characterized, amongst others, by the synthesis of restriction factors, a class of proteins whose role is to inhibit viral replication. Among them, the proteins of the APOBEC3 (*Apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme Catalytic polypeptide-like 3* or A3) family are major antiviral factors that target a wide range of viruses. One of their targets is the Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1): the deaminase activity of some A3 proteins converts a fraction of cytidines of the viral genome into uridines, impairing its expression. Nevertheless, HIV-1 counteracts A3 proteins thanks to its Vif protein, which inhibits them by hijacking several cellular mechanisms. Besides, APOBEC3 proteins help maintaining the genome integrity by inhibiting retroelements but they also contribute to carcinogenesis, as it is the case for A3A and A3B, two major factors in this process. The large range of A3 activities, combined with recent studies showing their implication in the regulation of emerging viruses (Zika, SARS-CoV-2), allow A3 and their viral partners to be considered as therapeutic areas.

**Key words:** Restriction factors, APOBEC3, deaminase, HIV-1, Vif, cancer

**Correspondance :** J.-C. Paillart, B. Stupfler  
<jc.paillart@ibmc-cnrs.unistra.fr>  
<b.stupfler@ibmc-cnrs.unistra.fr>

## Introduction

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense dès les premières heures de l'infection. Cette réponse non spécifique se caractérise par la mise en route d'un programme cellulaire de défense avec la production de médiateurs, cytokines et chimiokines dont les interférons (IFN) de types I et III. Cela permet le recrutement rapide des cellules immunitaires au lieu d'infection et l'induction d'une inflammation par la production de cytokines et chimiokines. L'activation de nombreux types cellulaires (macrophages, neutrophiles, cellules T *natural killer*) permet l'élimination des pathogènes par phagocytose ou apoptose [1]. La stimulation des cellules hôtes par l'IFN entraîne ou accentue la production d'un certain nombre de protéines nommées ISG (*Interferon Stimulated Genes*). Au sein des cellules une forme d'immunité innée, nommée immunité intrinsèque, repose sur des protéines appelées facteurs de restriction dont l'expression est constitutive et/ou induite par les médiateurs de l'immunité innée, classant certains facteurs de restriction parmi les ISG. Leur expression basale reste cependant suffisante pour agir de manière dominante et autonome afin d'inhiber l'infection virale dès le premier contact. Ces facteurs impactent différentes étapes du cycle viral, que ce soit pendant la phase précoce (entrée, transcription inverse, réplication du génome) ou lors de la phase tardive du cycle (assemblage, bourgeonnement). Parmi eux, nous avons la famille des protéines APOBEC3 (*Apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme Catalytic polypeptide-like 3* ou A3) [2, 3], objet de cette revue. Nous développerons ses rôles antiviraux et cellulaire, dont son impact dans la cancérogenèse. Nous considérons son importance dans la réponse antivirale dans le cas d'infections virales humaines, avec une attention particulière portée sur le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

## La superfamille des APOBEC

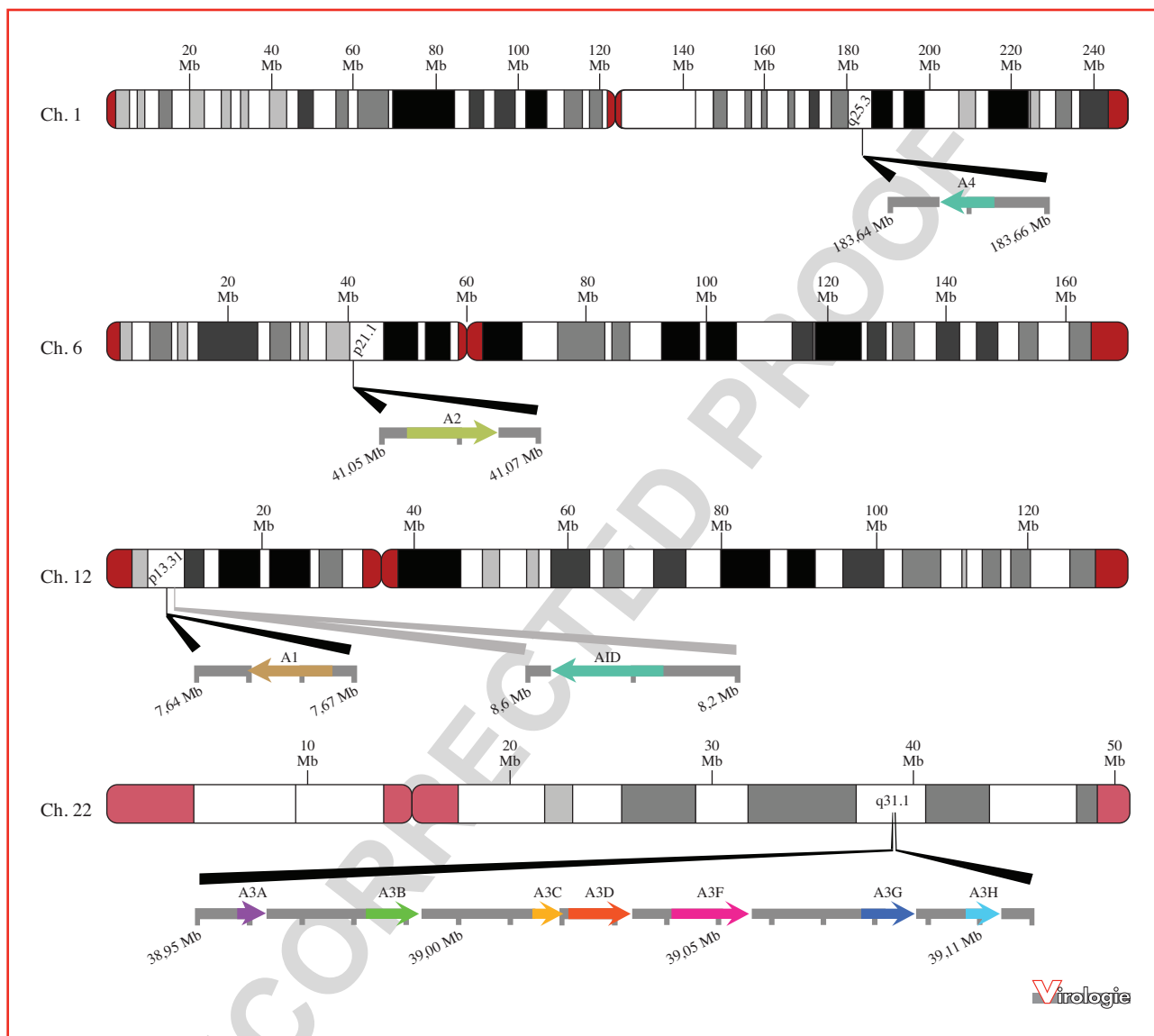
### Découverte et activités des APOBEC

L'activité de la première protéine APOBEC a été identifiée il y a plus de 30 ans suite à l'étude des mécanismes de synthèse des apolipoprotéines B (apo-B) [4]. Ces dernières sont des constituants protéiques majeurs des lipoprotéines, complexes permettant le transport de lipides dans l'organisme, que sont les chylomicrons, les LDL (*Low Density Lipoprotein*) et les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). Dans les cellules intestinales, la protéine apo-B48 est synthétisée à partir d'un ARNm exprimant habituellement la protéine apo-B100 grâce à l'édition de l'ARNm par une enzyme responsable de la désamination d'une unique

cytidine en thymidine, générant ainsi un codon stop. La protéine REPR (*apo B mRNA Editing PRotein*) identifiée chez le rat est responsable de l'édition de l'ARNm d'apoB [5]. Plus tard, cette protéine a été renommée APOBEC1 et son équivalent humain a été caractérisé [6] (*figure 1*). La protéine APOBEC2 a été identifiée en 1999 [7] (*figure 1*). Chez la souris, un défaut d'activité d'APOBEC2 entraîne une diminution de la masse corporelle, des myopathies [8], des anomalies mitochondriales et des mitophagies au sein des muscles squelettiques [9]. APOBEC2 serait ainsi un inhibiteur de la différenciation myoblastique lors de la régénération musculaire [10]. Par ailleurs, le virus de l'hépatite B augmente l'expression d'APOBEC2 dans les hépatocytes suite à l'inhibition de l'expression de miR-122 qui reconnaît la région non traduite en 3' (3'UTR, *UnTranslated Region*) de l'ARNm d'APOBEC2 et diminue ainsi sa traduction. L'expression accrue d'APOBEC2 aboutit à la prolifération de cellules cancéreuses hépatiques [11]. Tout comme APOBEC1, aucune activité antivirale n'a été observée pour cette protéine. Le cluster des sept gènes *APOBEC3* (protéines A3A, B, C, D, F, G et H), a été mis en évidence en 2002 [12] (*figure 1*), en même temps que la découverte de la protéine A3G et de son activité antivirale contre le VIH-1 [13]. Les propriétés de ces protéines seront discutées plus en détail dans la suite de cette revue. La protéine AID (*Activation-Induced Cytidine Deaminase*), essentielle pour l'immunité, a été identifiée en 2000 [14] (*figure 1*). Elle est impliquée dans les mécanismes assurant la variabilité des immunoglobulines, dont la mutation hypersomatique, la commutation isotypique et la conversion génique [14, 15]. L'activité d'AID, que nous ne développerons pas ici, a été largement documentée (pour une revue récente, voir [16]). APOBEC4, identifiée en 2005 par une analyse informatique chez l'humain [17] activerait de nombreux promoteurs, y compris viraux, aboutissant *in vitro* à une production accrue du VIH-1 [18] (*figure 1*). Cependant, la faible quantité d'études concernant APOBEC4 ne permet pas de définir son impact sur les infections virales humaines.

### Structure et activité enzymatique des APOBEC3

Les gènes des A3 humaines sont localisés sur le chromosome 22, et la famille compte sept membres : A3A, B, C, D, F, G et H (*figure 1*). Un pseudogène correspondant à A3E est retrouvé au sein de ce cluster mais n'est pas exprimé [12]. L'apparition du premier gène d'*APOBEC3* chez les mammifères proviendrait d'un événement de duplication du gène *AID* [19]. Au cours de l'évolution, la famille A3 s'est accrue et diversifiée *via* de nouvelles duplications et mutations. On retrouve notamment les sept membres humains chez les primates du nouveau monde (chimpanzés) et de l'ancien monde (macaques rhésus) alors qu'un unique gène est retrouvé chez la souris. L'expansion des A3 a été



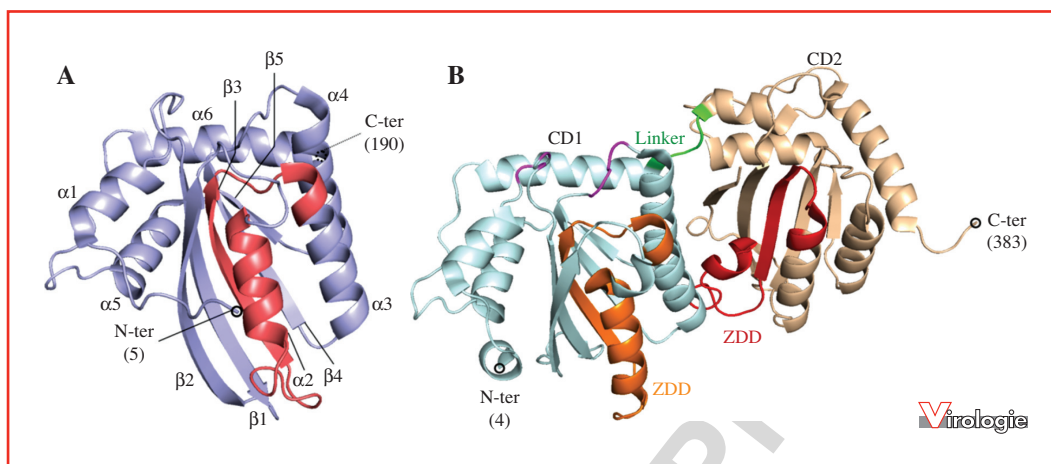
**Figure 1. Localisation chromosomique des APOBEC.** Les gènes *APOBEC* sont localisés sur les chromosomes humains annotés par tranches de 10 ou 20 mégabases (Mb). L'orientation des gènes est symbolisée par une flèche.

provoquée en réponse à l'accumulation d'éléments transposables endogènes tels que les rétrotransposons et rétrovirus endogènes [20, 21].

Les A3 contiennent un ou deux domaine(s) catalytique(s) (CD, *Catalytic Domain*) caractérisé(s) par un motif conservé coordonnant le zinc (ZDD), suivant la structure générale : H-X<sub>1</sub>-E-X<sub>23-28</sub>-P-C-X<sub>2-4</sub>-C (X correspond à n'importe quel acide aminé) (figure 2A). Les ZDD et leurs régions périphériques sont classés en trois groupes phylogénétiques distincts (Z1-3) (figure 2A) [22]. A3A, A3C et A3H ne contiennent qu'un seul CD, contre deux pour A3B,

A3D, A3F et A3G (figure 2A). Dans le cas des A3 à double domaine, le domaine N-terminal (NTD) est catalytiquement inactif et est responsable de la liaison aux acides nucléiques, tandis que le domaine C-terminal (CTD) porte l'activité désaminase [23-25]. Lors de la désamination, une molécule d'eau coordonnée dans le site actif par un ion Zn<sup>2+</sup> est déprotonnée en ion hydroxyde qui va réagir avec le carbone C4 de la cytosine. Cette attaque est suivie d'un transfert de proton entre l'acide glutamique et l'azote N3 de la cytosine et finalement par l'élimination d'une molécule d'ammoniac et la formation du carbonyle en C4 (figure 2B) [12, 26].





**Figure 3. Structures de protéines APOBEC3 contenant un ou deux domaines CD.** A) Structure d'A3C humaine (hA3C) (PDB : 3VOW). Le CD et le ZDD sont représentés respectivement en violet et en rose. Les motifs de structure secondaire sont indiqués et sont transposables à la structure de rA3G en B). Les extrémités N- et C-terminales (respectivement N-ter et C-ter) sont annotées. B) Structure d'A3G de macaque rhésus (rA3G) (PDB : 6P3X). Les domaines CD1 et CD2 sont représentés respectivement en cyan et en beige (ZDD respectifs en orange et rouge). La région de liaison (*linker*) reliant les deux CD est représentée en vert, les acides aminés communs entre rA3G et hA3G assurant la dimérisation d'A3G sont représentés en violet (résidus R24, I26, S28 et la région Y124 à W127) (44). Les extrémités N- et C-terminales (respectivement N-ter et C-ter) sont annotées.

Le repliement tridimensionnel des CD est aussi conservé entre les A3, ces derniers étant composés de cinq feuilletts  $\beta$  antiparallèles et de six hélices  $\alpha$ . Le site catalytique est notamment formé par les hélices  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  et le feuillet  $\beta 3$  (figure 3A). Les variations de taille, composition et localisation d'éléments de structure secondaire, tels que les boucles, sont liées à la localisation, la fonction, la régulation de l'activité désaminase ou encore à la sélection de substrat des différentes A3 [27-30]. S'il a été proposé qu'A3A et A3G peuvent désaminer l'ARN [31-33], l'ADN simple brin (sb, d'origine cellulaire ou virale) constitue le substrat principal des A3. L'interaction entre l'ADN sb et la protéine est réalisée au niveau d'un sillon contenant des résidus chargés positivement qui permettent de stabiliser les interactions avec le squelette ribose-phosphate de l'acide nucléique et des résidus aromatiques s'empilant avec les bases azotées [30, 34, 35]. Ces protéines sont néanmoins principalement connues pour désaminer l'ADN des rétrovirus comme celui du VIH-1 [36]. Les A3 désaminent les cytidines (soulignées) en ciblant des motifs spécifiques au sein des acides nucléiques : majoritairement le dinucléotide 5'-CC-3' (5'-TC-3' minoritairement) pour A3G, et 5'-TC-3' pour les autres A3 [37]. Ce dinucléotide est le motif minimal, mais il existe des préférences selon les A3 pour des motifs tri-nucléotidiques, notamment le motif 5'-CCC-3' pour A3G, 5'-TTC-3' pour A3F [38] et 5'-YTC-3' pour A3H (Y : base pyrimidique) [39] (tableau 1). La boucle 7 des A3 est notamment responsable de la spécificité pour le nucléotide -1 des motifs ciblés [29, 40, 41].

Les nucléotides directement adjacents au site de désamination 5'-CC-3' et la structure du site de désamination influencent l'activité d'A3G. A3G cible préférentiellement les sites 5'-CC-3' flanqués par des A, C ou T dans des régions ADN sb non structurées [42]. L'activité d'A3G observée est la plus importante dans le cas d'un site 5'-CCCC-3' d'une boucle de quatre nucléotides. Cependant, A3G est peu active sur un site 5'-CC-3' présent dans une boucle de trois nucléotides ou dans une tige [42]. Concernant le site 5'-TC-3', A3A, A3F et A3H montrent une préférence lorsqu'il est flanqué par des A ou des T, tandis que l'ensemble des A3 exerce une activité minimale dans le cas d'un site 5'-GTCG-3' [43]. A3G quant à elle présente une activité maximale dans le cas d'un site 5'-CTCC-3'. De plus, le nucléotide directement en aval du site de désamination (+1) dans un motif 5'-CTCX-3' semble déterminant dans l'efficacité enzymatique des A3. En effet, A3A et A3B semblent légèrement privilégier la présence d'un C, tandis qu'A3F présente une préférence pour un A ou un C. Par ailleurs, A3H présente une activité réduite en cas de G ou de C à cette position, tandis qu'A3G présente une activité diminuée dans le cas d'un G [43]. En règle générale, les A3 ciblent préférentiellement les sites 5'-TC-3' situés dans des régions ADN sb plutôt que dans des boucles ou des renflements, avec une préférence variable selon le contexte nucléotidique et les structures secondaires proches des sites [43]. Le tableau 1 récapitule les principales caractéristiques des A3 et leurs interactions avec le VIH-1 détaillées dans cette revue.

**Tableau 1** Caractéristiques des APOBEC3. Les motifs nucléotidiques cibles sont présentés en face du type de substrat concerné avec le dinucléotide consensus, la position désaminée est soulignée et les contextes nucléotidiques préférentiels en position -2 et +1 sont précisés entre parenthèses. Y = base pyrimidique (C, T, U) ; R = base purique (A, G).

	Caractéristiques générales							Cas du VIH-1		
	Domaines catalytiques et groupes phylogénétiques des ZDD	Localisation cellulaire	Substrat	Motifs nucléotidiques cibles	Mode de déplacement sur le substrat	Oligomérisation (Dimères, tétramères, oligomères...)	Cibles de restriction (hors VIH-1)	Incorporation dans les virions et activité antivirale (Contexte physiologique)	Mécanismes d'action observés	Régulation par Vif
APOBEC3A	1 (Z1)	Noyau Cytoplasme	ADN sb ARN sb	5'-(Y)TC(A)- 3' 5'-UC-3'	Glissement Saut	Non	AAV, HPV EV71, HCMV HTLV-1 HBV, LINE-1 Alu, IAP	Non	Relocalisation cytoplasmique	
APOBEC3C	1 (Z2)	Noyau Cytoplasme	ADN sb	5'-(T)TC-3'	Difficultés de déplacement	Non	ZIKV HCoV-NL63 HPV, HSV-1 HTLV-1, HBV LINE-1, IAP	Non	Dégradation par le protéasome Inhibition de la transcription	
APOBEC3H (haplotype II)	1 (Z3)	Noyau Cytoplasme	ADN sb ADN/ARN	5'-(Y)TC-3'	Glissement Saut Transfert intersegmental	Oui	HCoV-NL63 HTLV-1 HBV LINE-1	Oui	Dégradation par le protéasome Inhibition de la transcription	
APOBEC3B	2 (Z2-Z1)	Noyau	ADN sb	5'-(R)TC(A)- 3'	Glissement Saut et/ou Transfert intersegmental	Oui	EBV, HTLV-1 HBV, LINE-1, Alu, IAP	Non	Relocalisation cytoplasmique	
APOBEC3D	2 (Z2-Z2)	Cytoplasme	ADN sb	5'-(A)TC-3'	Inconnu(s)	Oui	EV71, HTLV-1 LINE-1	Oui	Dégradation par le protéasome Inhibition de la transcription	
APOBEC3F	2 (Z2-Z2)	Cytoplasme HMM ( <i>P-bodies</i> , granules de stress...)	ADN sb	5'-(T)TC-3'	Saut	Oui	HCoV-NL63 EV71 HTLV-1, HBV LINE-1, IAP	Oui	Dégradation par le protéasome Inhibition de la transcription Inhibition de l'encapsidation Inhibition traductionnelle	
APOBEC3G	2 (Z2-Z1)	Cytoplasme HMM ( <i>P-bodies</i> , granules de stress...)	ADN sb ARN sb	5'-(C)CC-3' 5'-(C)TC-3' 5'-CC-3'	Glissement Saut Transfert intersegmental	Oui	HCV, HPV, PV EV71, CA16 HTLV-1 HBV, LINE-1 Alu, IAP	Oui	Dégradation par le protéasome Inhibition de la transcription Réduction de la phosphorylation Inhibition de l'encapsidation Inhibition traductionnelle	



La structure tridimensionnelle des A3 humaines possédant un seul CD a été résolue (A3C, *figure 3A*), et la structure complète d'une A3G à double CD simienne (macaque rhésus) a été élucidée récemment (*figure 3B*) [44]. Les caractéristiques structurales des A3 et leurs implications dans les interactions avec leurs substrats et partenaires protéiques ont fait l'objet de revues récentes et ne seront pas détaillées ici [26, 30, 45].

Les ARNm d'A3 sont globalement exprimés dans les cellules hématopoïétiques. Leurs niveaux d'expression sont comparables entre lymphocytes T (LT) et B (LB) et moins élevés dans les monocytes, à l'exception d'A3A et d'A3B dont les niveaux d'expression sont respectivement prédominants dans les monocytes et les LB. Au sein des cellules hématopoïétiques, l'ARNm d'A3G est majoritairement exprimé [46, 47]. L'expression constitutive de l'ARNm d'A3G dans les cellules hématopoïétiques se traduit au niveau protéique [46]. Certains travaux indiquent que l'activation des CD4<sup>+</sup> ne module pas les niveaux d'expression des ARNm d'A3G et d'A3F [46], tandis que d'autres rapportent une stimulation de l'expression des ARNm de l'ensemble des A3, avec des effets plus marqués pour A3C, A3G et A3H [47]. L'IFN $\alpha$  ne module pas ou très faiblement les niveaux d'ARNm des A3 en LT [46, 47] tandis qu'il induit la transcription de ces gènes au sein des PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) [47] indiquant qu'au moins un de ces autres types cellulaires est régulé par la chimiokine. Dans les macrophages et les cellules dendritiques, l'IFN $\alpha$  induit la transcription d'A3G, ce qui est reflété au niveau protéique [46]. Différents mécanismes de régulations de l'expression des A3 existent donc entre types cellulaires.

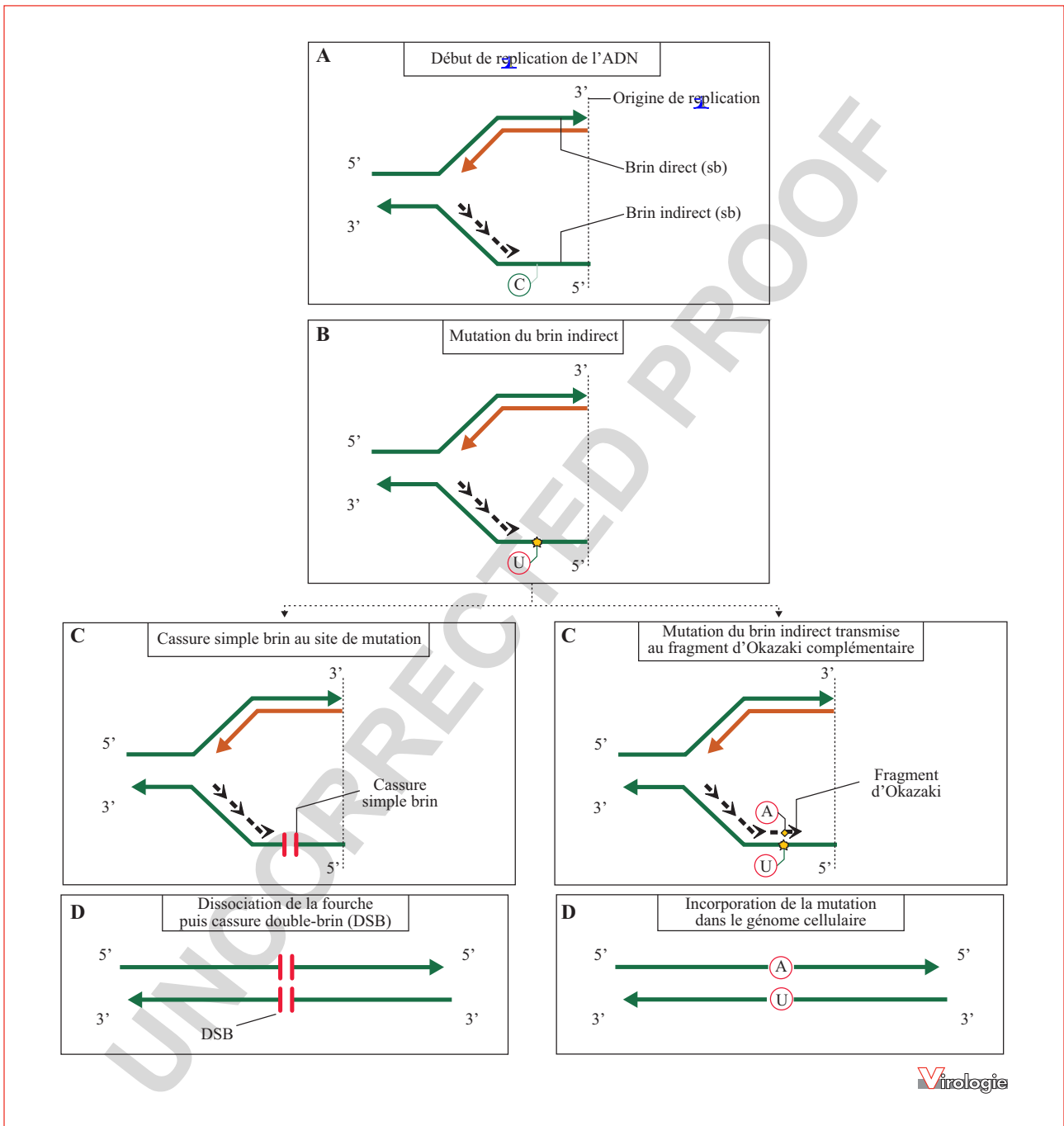
## Activités des APOBEC3 en absence d'infection et autres propriétés

### Désamination au cours de la réplication de l'ADN cellulaire

L'ADN en cours de réplication constitue la cible préférentielle de certaines A3 dans la cellule. Les A3 agissent majoritairement sur les cytosines non méthylées [48] même si A3A est capable de désaminer les 5-MeC presque aussi efficacement que les cytidines non méthylées [49]. Les mutations induites par les A3 sont dispersées sur le génome de manière non homogène [50, 51]. Elles peuvent se regrouper au niveau de régions couvrant quelques centaines de nucléotides à plusieurs mégabases. Ce phénomène, appelé *kataegis*, correspond à des mutations dans un contexte 5'-TC-3' et est observé dans de nombreux cancers [50-52]. Ces clusters de mutations sont associés à des cassures d'ADN double brin (db) et sont en général limités à un seul des

deux brins d'ADN [50, 51, 53] bien que certains clusters présentent une permutation de brin, c'est-à-dire que les mutations sont présentes sur le brin positif en 5' du cluster alors qu'elles sont retrouvées sur le brin négatif en 3' du cluster [53, 54]. Chez *E. coli*, lorsque le CTD d'A3G est surexprimé et l'expression d'UNG (*Uracile N-Glycosylase*), abolie, un nombre plus élevé de cytosines mutées est observé sur le brin indirect (ou brin servant de matrice à une synthèse discontinue, à opposer au brin direct servant de matrice à une synthèse continue) suite à la réplication de l'ADN (*figure 4A, 4B*) [55]. En modèle levure A3A et A3B induisent la désamination du brin indirect lors de la réplication de l'ADN, confirmant que les A3 peuvent cibler les ADN sb formés à l'initiation de chaque brin d'Okazaki (*figure 4C, 4D*, panneaux de droite). Ce phénomène est également accentué en cas de stress répliatif [56]. D'après Haradhvala *et al.* cette activité existe chez l'homme et la mutagenèse engendrée par les membres de la famille APOBEC s'effectue sur le brin indirect lors de la réplication de l'ADN dans le cas de cancers [57]. Les mutations sont au moins deux fois plus fréquentes sur le brin indirect que sur le brin direct durant la réplication de l'ADN. Les mutations regroupées en cluster sont plus associées aux cassures d'ADN db que les mutations non regroupées [48] ; l'activité des A3 est responsable de l'apparition de cassures au niveau de l'ADN génomique. Pour preuve, l'expression d'A3A est accompagnée de la phosphorylation du variant d'histone H2AX au niveau du résidu S139 (gH2AX), un marqueur de cassures db de l'ADN et l'un des premiers déclencheurs de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR ou *DNA Damage Response*). De plus, la surexpression d'A3A entraîne l'arrêt du cycle cellulaire dans des cellules d'ostéosarcome ou d'hépatome, suite à l'activation de *checkpoints* (points de contrôle) assurant à la fois l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN (activation par ATR (*Ataxia Telangiectasia and Rad3-related protein*) et ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*)). La désamination et les dommages de l'ADN induits par A3A sont augmentés lors de la réplication de l'ADN et l'apparition de gH2AX est plus importante dans les cellules en réplication que dans les cellules quiescentes. Le modèle proposé suggère que l'activité catalytique d'A3A au niveau des fourches de réplication à l'arrêt entraîne des cassures sur l'ADN sb, ce qui résulte en la dissociation des fourches et à des cassures db (*figure 4C, 4D* panneaux de gauche) [58].

Par ailleurs, dans un modèle de lignée cellulaire de leucémie myélogène aiguë (AML) exprimant A3A, l'inhibition de la kinase *checkpoint* ATR déclenche l'apoptose [59]. Au niveau des fourches de réplication de l'ADN, l'activité désaminase d'A3A induit la formation de sites abasiques suite à l'action d'UNG2, déclenchant l'activation d'ATR qui empêche l'apparition de cassures db. Ainsi, l'inhibition



**Figure 4. Activité des A3 lors de la réplication de l'ADN.** A) Initiation du mécanisme de réplication de l'ADN génomique. B) Mutation de cytidine(s) en uridine(s) par activité enzymatique des A3 sur le brin indirect (simple brin) qui peut soit mener à (panneaux de gauche) C) une cassure simple brin du brin indirect au(x) lieu(x) de mutation(s) qui aboutit à D) la dissociation de la fourche de réplication puis à une cassure double brin, soit mener à (panneaux de droite) C) l'incorporation de mutation(s) au sein des fragments d'Okazaki puis D) dans le génome cellulaire à la fin du processus de réplication.



d'ATR dans des cellules d'ostéosarcome exprimant A3A résulte en l'accumulation de sites abasiques qui favorisent l'arrêt de la polymérase et l'exposition d'ADN sb substrats d'A3A. Cette boucle de rétroaction positive aboutit à un « cataclysme répliatif », c'est-à-dire un stress répliatif fatal caractérisé par l'apparition de centaines de cassures d'ADN db. A3B agirait de la même manière qu'A3A au niveau des fourches de répliation, étant donné que l'inhibition d'ATR dans des lignées à forte activité A3B endogène entraîne le même cataclysme répliatif [60]. De plus, une forte expression d'A3B dans des cellules p53-déficientes aboutit à l'apparition d'un profil de mutations caractéristique du phénomène de *kataegis* mais également à une hypersensibilité pour des inhibiteurs de protéines impliquées dans le DDR, telle qu'ATR [61]. L'activité d'A3A et d'A3B présente donc un intérêt thérapeutique dans le cas de thérapies anti-cancéreuses ciblant ATR afin d'accélérer la mort des cellules malignes.

#### Désamination au cours de la réparation de l'ADN cellulaire

Chez la levure, l'expression d'A3A exerce une activité désaminase lors du BIR (*Break Induced Replication*), une voie de réparation des cassures db de l'ADN. La « bulle de migration » caractéristique du BIR permet une génération asynchrone des brins direct et indirect et donc une accumulation d'ADN sb substrats d'A3A. Les dommages à l'ADN dus à l'activité d'A3A sont fréquemment à l'origine de réarrangements chromosomiques lors du BIR [62].

A3B est capable de désaminer les fragments ADN sb génomiques impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN générées par la technologie CRISPR-Cas9. En effet, la présence d'uracile dans l'ADN génomique sb généré durant la réparation d'une cassure sb liée aux mutants Cas9 D10A ou H840A peut aboutir à des insertions ou des délétions. Le mécanisme proposé est que l'uracile générée par A3B est reconnu puis converti en site abasique, à l'origine d'une cassure db au niveau du site de désamination. Cette cassure db permettrait l'apparition d'une insertion ou d'une délétion génomique lors de sa réparation [63].

#### Désamination au cours de la transcription

L'activité catalytique des APOBEC est également observée lors de la transcription. Chez la levure, une activité mutagène d'AID et d'A3G a été retrouvée au niveau des promoteurs de gènes activement transcrits. Les régions désaminées se trouvent directement en amont du site d'initiation de la transcription où l'assemblage du complexe de pré-initiation a lieu, entraînant l'ouverture de l'ADN et l'apparition de deux ADN sb [64]. L'activité désaminase d'A3B observée est transcription-dépendante et facilitée au niveau du brin indirect par la formation de *R-loops*, hybrides

ARN-ADN résultant de l'hybridation des ARN néoformés avec leur matrice ADN sb lors de la transcription. Elle est plus importante au niveau des gènes d'ARNt qu'au niveau de gènes codant des protéines, et plus particulièrement au niveau du brin non transcrit de ces gènes [65].

#### Désamination d'une matrice ARN

Au-delà de l'activité désaminase d'ADN bien établie pour les A3, une activité d'édition des ARN par A3A et A3G a été recensée [31-33]. L'activité désaminase d'ARN d'A3A a été observée sur un grand nombre de transcrits dans des monocytes et certains macrophages. Cette activité est induite par l'IFN de type I et/ou par l'hypoxie et dépend du site catalytique fonctionnel d'A3A [31, 66]. L'activité désaminase d'ARN d'A3G a été observée principalement au sein des LT *natural killer* et dans une moindre mesure des LT CD8<sup>+</sup>. L'activité d'A3G induite par un stress hypoxique permet de faciliter l'adaptation cellulaire à ce stress [33]. Les deux domaines désaminase d'A3G sont requis pour l'édition d'ARN [32]. À l'image de leurs préférences de désamination dans l'ADN, A3A et A3G désaminent préférentiellement les ARN respectivement sur des motifs dinucléotidiques 5'-UC-3' et 5'-CC-3' (*tableau 1*). L'édition d'ARN dépend aussi des structures secondaires de l'ARN, les motifs cibles étant retrouvés majoritairement dans les boucles de motifs tiges-boucles [67]. Ces éditions d'ARN surviennent dans des régions codantes de l'ARN et peuvent entraîner des mutations non-sens ou faux-sens. Si la désamination des ARN par A3G est ici liée à une réponse au stress, ce type d'édition dynamique en réponse à des facteurs environnementaux n'est pas totalement compris. Cette activité pourrait de plus être liée à des pathogénèses, au développement de cancers, ou constituer une nouvelle facette de l'activité antivirale de ces protéines.

#### Impact sur les cancers

Des liens de plus en plus étroits entre les A3 et les cancers ont été révélés ces dernières années.

#### Surexpression d'APOBEC et mutations signatures associées à des cancers

Une surexpression à des degrés variables d'A3 est en effet observée dans la majorité des cancers [68] et des mutations « signature » des APOBEC, plus particulièrement A1, A3A et/ou A3B, caractérisées par des transitions C→T et transversions C→G au niveau de trinucléotides 5'-TCN-3' (N pour n'importe quelle base) sont retrouvées dans 16/30 types de cancers testés [69]. La mutation signature de type substitution C→T et C→G dans des motifs 5'-TCA/T-3' est significativement retrouvée dans de nombreux cancers (vessie, col de l'utérus, sein, voies aérodigestives supé-

rieures et poumon) d'après l'analyse de 954 247 mutations issues de 2680 exomes [51]. A3A cible préférentiellement les séquences 5'-YTCA-3' (Y pour pyrimidine) et A3B les séquences 5'-RTCA-3' (R pour purine) [70].

Dans le cas d'A3A, un polymorphisme récurrent caractérisé par la délétion du gène *APOBEC3B* et la substitution de la 3'UTR d'A3A par celle d'A3B a été constaté [71]. Cet hybride A3A/B code une protéine identique à celle d'A3A et est retrouvé à un faible taux dans les populations africaines et européennes (respectivement 0,9 % et 6 %) et de manière plus importante dans les populations d'Asie de l'est et amérindiennes (respectivement 36,9 % et 57,7 %) et d'Océanie (92,9 %) [71]. Or, l'ARNm chimérique A3A/B est plus stable que l'ARNm d'A3A sauvage, d'où une quantité intracellulaire plus importante de la protéine et un risque accru de développement de cancer du sein et de cancer épithélial ovarien. A3B serait une source majeure de mutations dans le cancer du sein [52, 72, 73] et serait responsable, avec A3H, des mutations signatures des APOBEC dans le cas de cancer du sein et du poumon [74]. Un nombre plus important de mutations signatures serait associé à A3A (dans 14 types de cancers différents) plutôt qu'à A3B [70]. Dans les tumeurs, A3A exerce également son activité catalytique au niveau de motifs 5'-CAUC-3' dans des tiges boucles ARN présentant une boucle de 3, 4 ou 5 nucléotides et des tiges fortement appariées [75]. Plus précisément, la plus forte fréquence de mutation est observée lorsque le U du motif 5'-UC-3' se situe au centre de la boucle. Néanmoins, cette activité ne représente en moyenne qu'une proportion de quelques pourcents de la population d'un ARN édité, bien que cette proportion puisse être supérieure à 30 % dans certains cas [75]. Par ailleurs, A3A est la seule A3 dont l'expression de l'ARNm est corrélée aux mutations signatures des APOBEC dans un panel de plusieurs centaines de banques de données de séquençage haut-débit issues de tumeurs primaires du sein, du col de l'utérus et des voies aérodigestives supérieures, tandis que les expressions d'A3A et A3B sont toutes deux corrélées aux mutations signatures APOBEC dans le cas du cancer de la vessie [76]. De plus, le stade d'avancement du cancer du sein, l'atteinte ganglionnaire et le grade histologique sont associés à une augmentation de l'expression de l'ARNm d'A3A, tandis que l'âge du patient et une forte expression du facteur de prolifération ki-67 sont associés à l'augmentation de l'expression de l'ARNm d'A3A et d'A3B [77]. En outre, plusieurs A3 (A3A, A3C, A3D et A3H) voient leur expression augmentée après activation chimique (Nutlin-3) du régulateur transcriptionnel et suppresseur de tumeur p53, tandis qu'A3B est réprimée indirectement par p53 via le recrutement d'un complexe répresseur au niveau de son promoteur sauf dans le cas de mutants de p53 associés à divers cancers [78, 79]. L'expression d'A3B est accrue dans le cas de carcinome hépatocellulaire (HCC) et bien que

l'influence d'A3B sur les mutations génomiques observées dans le cas d'HCC ne soit pas clairement établie [80, 81], il a été démontré qu'une activité désaminase-indépendante d'A3B favorise sa progression [80], en induisant le recrutement de TAM (*Tumor Associated Macrophages*) et de MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*) [81]. D'après Wu *et al.* A3G favorise la prolifération cancéreuse en procurant une résistance face à l'anoïkose, un type de mort cellulaire programmée basée sur les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire [82].

### Surexpression induite par HPV et cancer

Par ailleurs, l'expression de l'ARNm d'A3B et son activité enzymatique sont augmentées en cas d'infection par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque cancérogène (HPV16/18 et HPV18) [83, 84]. Au sein du promoteur d'A3B, la région régulée par la protéine E6 d'HPV16 contient trois régions cibles de la famille des facteurs de transcription TEAD (*TEA Domain family member*). TEAD4 étant suffisant pour induire l'expression d'A3B induite par E6, la dégradation de p53 par E6 serait nécessaire mais pas suffisante pour augmenter l'expression de TEAD4 et ainsi celle d'A3B [85]. A3B jouerait donc un rôle central dans la carcinogenèse engendrée par une infection HPV à haut risque cancérogène. De plus la stabilisation d'A3A par la protéine E7 du HPV favoriserait la progression de cancers associés à HPV [86].

### Effets cytotoxiques d'APOBEC en présence d'antitumoraux et APOBEC comme marqueur pronostic

A3B entraîne une cytotoxicité induite par les protéines requises pour le mécanisme de réparation de l'ADN MMR (*Mismatch Repair*) et par p53 dans des cellules cancéreuses pour lesquelles l'activité d'UNG2 est abolie [87]. Néanmoins, un mécanisme nécessitant l'activité d'UNG2 permet à A3B d'accroître la toxicité du cisplatine, un composé utilisé en chimiothérapie générant des dégâts au niveau de l'ADN, dans le cas de CCOC (*Clear-Cell Ovarian Carcinoma*) faisant d'A3B un marqueur favorable dans ce type de cancer [88].

Par ailleurs, A3B est un marqueur de pronostic défavorable dans le cas de cancers du sein ER (*Estrogen Receptor*)-positifs [89] où l'expression d'A3B est augmentée après traitement avec du cisplatine ou de l'œstradiol [90]. A3B s'associe avec l'ER  $\alpha$  et désamine les cytidines au niveau des régions liées par ce dernier, entraînant le recrutement de différents facteurs comme UNG2 afin de générer des cassures db au niveau de l'ADN. La modification et le remodelage de la chromatine au niveau des régions régulatrices des gènes ciblés par l'ER favorisent ainsi leur expression [91].

L'expression d'A3C est associée à un pronostic favorable dans le cancer du sein [92] et son activité désaminase lui permet d'accentuer la réponse cytotoxique en présence d'artésunate, un générateur de dérivés réactifs de l'oxygène, dans une lignée cellulaire de carcinome pulmonaire [93]. Le faible nombre de travaux concernant A3C, A3F et A3H et leur impact sur le développement des cancers ne permet pas de conclure de manière définitive sur leur rôle global dans la progression de ces pathologies. Une seule étude a constaté un pronostic défavorable concernant la survie sans récurrence de patients atteints d'HCC lié à HBV et exprimant fortement A3F [94]. Dans le cas d'A3G, sa forte expression chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et traités par chimiothérapie est associée à un pronostic défavorable [95]. A3G accroît la radiorésistance des cellules de lymphomes et de cellules souches de tumeurs gliales. A3G s'accumule dans le noyau après exposition des cellules à des radiations ionisantes, permettant son recrutement au niveau de complexes de réparation de cassures db de l'ADN et son activité catalytique afin de faciliter la réparation de l'ADN [96, 97]. De plus, A3G est surexprimée dans le cas de cellules cancéreuses pancréatiques [82]. L'expression d'A3G est toutefois corrélée à un pronostic favorable dans le cas de cancer ovarien séreux de haut grade et constituerait un biomarqueur de LT infiltrant les tumeurs [98], suggérant une possible activité anticancéreuse d'A3G.

En conclusion, les A3 sont des agents mutagènes majeurs au cours du cycle cellulaire pouvant agir lors de la réplication de l'ADN et la réparation de ses dommages. Ces événements peuvent aboutir à l'apparition de cancer, les activités principales des A3 lors de ce processus étant assurées par A3A et A3B, bien qu'A3G pourrait jouer un rôle essentiel sur l'évolution de certains cancers.

### Propriétés antivirales des APOBEC3 : le cas du VIH-1

En cas d'infection par le VIH-1, les cellules ciblées expriment des facteurs de restriction dont les A3 font partie. Ces facteurs ont pour rôle de diminuer la réplication virale en interférant avec différentes étapes du cycle répliatif. Les A3 sont encapsidées dans les particules virales néoformées et exercent leurs activités antivirales lors du cycle suivant. Elles sont capables d'inhiber la réplication du VIH grâce à leur activité désaminase [99] et à des activités complémentaires. Si la protéine Vif (*Virion Infectivity Factor*) du VIH-1 contrecarre les A3, des hypermutations signatures de l'activité désaminase des A3 sont cependant retrouvées dans des génomes proviraux intégrés de patients séropositifs [100, 101]. L'encapsidation d'un seul dimère d'A3G par particule virale permet d'inactiver une fraction

significative de celles-ci [99]. Ainsi, en cas de neutralisation incomplète des A3 par Vif, et donc d'un reliquat d'A3 encapsidée dans les virions, une restriction de la réplication virale peut subsister. L'efficacité de Vif à neutraliser les différentes A3 fluctue selon la souche virale ou selon les variants de Vif. Par exemple, les protéines Vif de certains isolats de sous-type B<sub>1</sub> (92TH026, AD.MDR01 et 93TH305) sont incapables de neutraliser efficacement l'haplotype II d'A3H (A3H hapII) [102].

Si la plupart des A3 ont expérimentalement un effet anti-VIH-1 dans la lignée cellulaire HEK293T en cas d'expression ectopique, dans un contexte plus physiologique (lignée lymphoïde SupT1 et cellules primaires LT CD4<sup>+</sup>, macrophages), seules A3D, F, G et H exercent une activité de restriction contre le VIH [37]. L'activité antivirale des A3 varie selon le membre de la famille, l'allèle du membre, voire l'isoforme issue d'un épissage alternatif. A3G a la plus forte activité antivirale [103]. Différents variants de ces quatre gènes d'*APOBEC3* existent au sein de la population humaine. A3H est le cas le plus notable, avec sept haplotypes majeurs (I à VII), et quatre variants d'épissage [104], mais seuls les haplotypes II, V et VII exercent une activité anti-VIH-1. Dans cette revue, les effets d'A3H évoqués ne concernent qu'A3H hapII, qui possède la plus forte activité inhibitrice [105]. Récemment, quatre variants d'A3D provenant d'épissage alternatif ont également été identifiés. Bien qu'ils présentent des formes tronquées à un (A3Dv2, v6 et v7) ou deux (A3Dv1) CD et des localisations cellulaires différentes (cytoplasme et noyau), ces variants exercent une activité désaminase générant des transitions C/G > T/A au sein de l'ADN génomique du VIH-1 [106].

#### Activités antivirales dépendantes de l'activité désaminase

##### Effets de la désamination

Les A3 ont majoritairement pour substrat l'ADN sb. Elles contrecarrent l'infection du VIH-1 en ciblant son ADN sb de polarité négative, premier brin synthétisé lors de la rétrotranscription de l'ARN génomique (ARN<sub>g</sub>) en ADN viral db. Plus spécifiquement, la rétrotranscription est assurée par la rétrotranscriptase (RT) du virus qui possède aussi une activité RNase H. Cette endonucléase clive de manière concomitante l'ARN hybridé à l'ADN nouvellement synthétisé, laissant ainsi libre accès aux A3 pour catalyser la désamination des cytidines ciblées en uridines sur l'ADN (-) sb (*figure 2B*). Ensuite, lors de la synthèse du brin d'ADN (+) par la RT, les uridines sont utilisées comme matrice, entraînant l'apparition des mutations dites « G vers A » sur le brin codant du virus [36]. Si un nombre suffisant de mutations est généré, l'ADN proviral résultant ne permettra pas



une expression efficace du virus ; le virus est alors défectif et l'ADN est dit hypermuté.

Les mutations entraînées par les A3 dans les régions codantes peuvent induire des changements d'acides aminés au sein des protéines (mutation faux-sens). Les A3 peuvent de plus induire des codons stop (mutation non-sens) en éditant le codon tryptophane 5'-TGG-3'. La désamination par A3G des sites 5'-CCA-3' ou 5'-C CCA-3' dans l'ADN viral de polarité (-) aboutit respectivement à 5'-TAG-3' ou 5'-TGA G-3' dans l'ADN de polarité (+). A3D, A3F et A3H induisent l'apparition de codons stop en ciblant les codons tryptophane dans le contexte nucléotidique suivant : 5'-TGG A-3' (désamination de 5'-T CCA-3' dans l'ADN viral de polarité (-)) [107]. Dans les deux cas, les protéines peuvent être inactivées par ces mutations. Ara *et al.* ont étudié les mutations induites par A3G et A3F sur le gène de la protéase du VIH. Pour un même nombre de mutations, A3G inactive la protéase plus fréquemment qu'A3F. Il apparaît que les mutations causées par A3G sur le motif 5'-CCC-3' entraînent plus régulièrement des mutations non-conservatrices inactivantes que les mutations d'A3F sur le motif 5'-TTC-3'. La protéase présente une plus grande flexibilité face aux mutations induites par A3F, les mutations non-conservatrices entraînées n'inactivant pas forcément la protéase [108, 109]. A3G possède donc un potentiel inactivateur plus important qu'A3F, notamment grâce à son motif cible. Les A3 peuvent aussi affecter les régions non codantes constituant des éléments régulateurs essentiels au cycle viral. Notamment, la mutation du motif TAR (*Trans-Activation Response element*) empêche la synthèse efficace de l'ARNg. Sa transcription dépend de la liaison de la protéine Tat avec le complexe transcriptionnel (CDK9 et ARN polymérase II) à TAR, motif présent à l'extrémité 5' des transcrits. Le nombre réduit de génomes produit limite ainsi l'évolution virale [110].

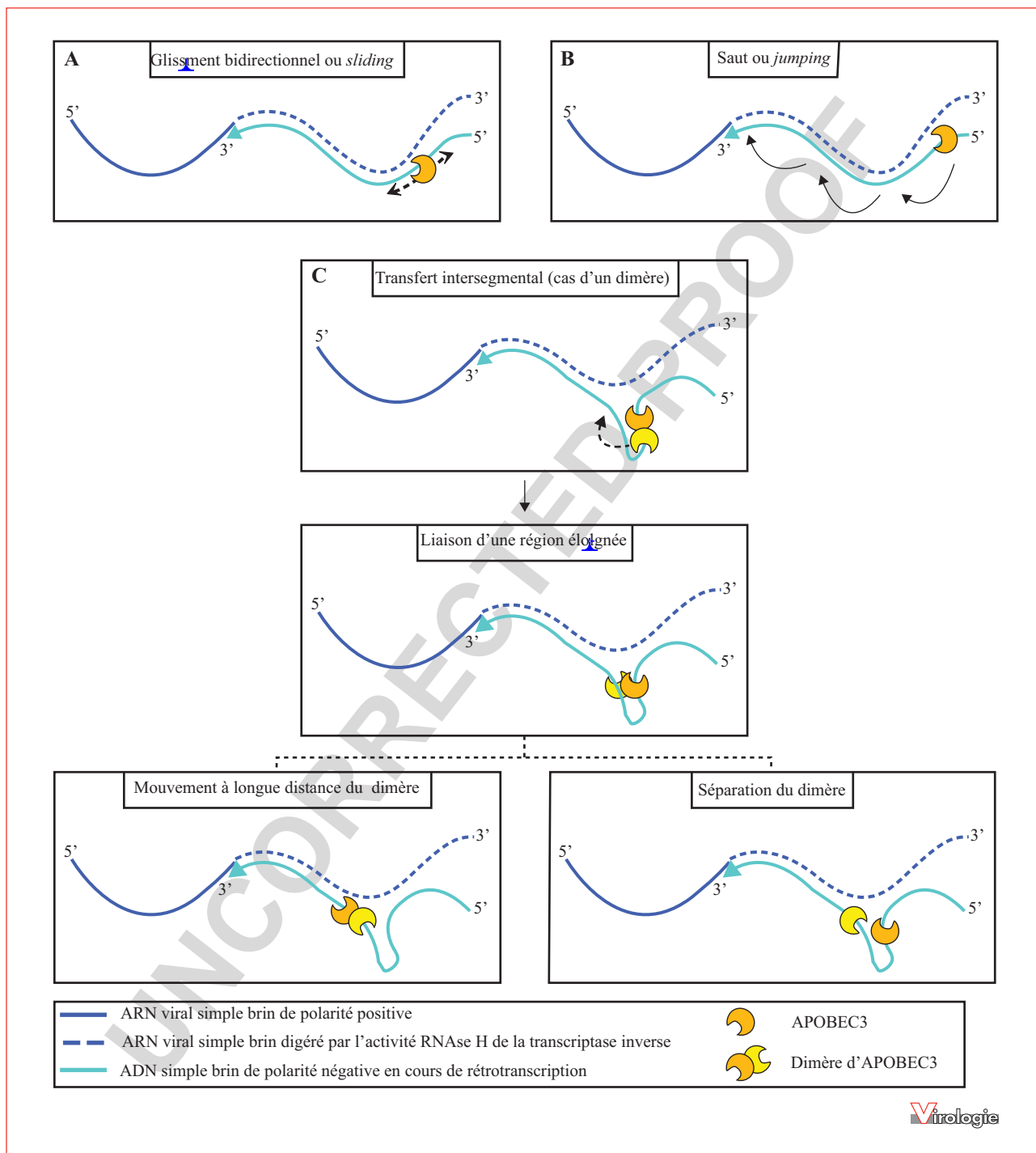
Ces différentes mutations abolissent l'effet des éléments régulateurs ou des protéines virales, ce qui aboutit à l'inhibition ou à l'avortement du cycle répliatif. Face à ces mutations, un processus de sélection purifiante est observé : les ADN viraux intégrés contiennent plus de mutations que les ARN viraux cellulaires, qui en contiennent eux-mêmes plus que les ARN viraux encapsidés. Les mutations peuvent affecter la transcription de l'ARN viral, puis son métabolisme tel que sa stabilité, sa capacité à être traduit, ou encapsidé, ce qui explique la diminution de la proportion des ARN viraux mutés face à la proportion des provirus mutés [111].

En plus de l'induction de mutations, il a été suggéré que l'activité désaminase des A3 entraîne la dégradation des ADN viraux encore non intégrés *via* la voie de réparation de l'ADN par excision de base (BER ou *Base Excision Repair*) [112]. Les bases endommagées par A3G peuvent en

effet être excisées par l'UNG, générant des sites abasiques reconnus par des endonucléases apuriques/aprimidiques (APE1 ou APE2) qui clivent l'ADN. L'implication du BER dans la dégradation des ADN viraux est cependant largement contestée [113-115]. L'activité désaminase d'A3G permet d'autre part à la protéine d'interférer avec le clivage de l'ARNt<sup>lys3</sup>, aboutissant à des ADN complémentaires (ADNc) viraux munis d'extrémités 3' aberrantes après rétrotranscription, perturbant ainsi leur intégration dans le génome cellulaire [114].

### Déplacement des A3 sur les acides nucléiques viraux

Pour trouver leurs motifs cibles au sein de l'ADN sb, les A3 n'effectuent pas de déplacement actif et sont soumises à la diffusion facilitée. Le déplacement des enzymes est donc régi par les mouvements browniens en partie canalisés par des interactions électrostatiques entre l'enzyme et son substrat [116]. Les résidus chargés positivement des A3 sont en effet impliqués dans leur mouvement en interagissant avec les régions chargées négativement de l'ADN. Trois types de mouvement sont observés : (i) L'enzyme peut glisser le long du squelette phosphate de l'ADN, à la recherche de son motif cible, ce que l'on nomme « glissement » ou *sliding* (figure 5A). Ce type de mouvement sur un nombre limité de nucléotides (< 20) est local, mais est essentiel pour que l'enzyme trouve et catalyse la désamination des cytosines cibles. Ce glissement étant passif, il s'effectue de manière bidirectionnelle. Pour A3G, la désamination survient cependant de manière préférentielle lorsque l'enzyme rencontre son motif cible 5'-CCC-3' dans le sens 3'-5' [117] ; (ii) Des mouvements dans les trois dimensions permettent aux enzymes de se déplacer à plus longue distance sur une molécule d'ADN. Il y a « saut » ou *jumping*, où les enzymes s'associent et se dissocient successivement à l'ADN sans diffuser dans le milieu environnant (figure 5B) ; (iii) Enfin, un dernier mode de déplacement est le transfert inter-segmental, où une enzyme ayant deux domaines de liaison à l'ADN (ou un multimère d'enzymes n'ayant qu'un domaine de liaison) va se lier simultanément à deux régions différentes d'un brin d'ADN (figure 5C). Un des domaines se dissocie ensuite de l'ADN et permet le déplacement. Un dimère procédant ainsi pourrait se déplacer sous forme dimérique ou se dissocier (figure 5C, gauche et droite respectivement). Ces trois types de mouvement ne sont pas exclusifs entre eux, et permettent aux enzymes de désaminer différentes cytosines au sein d'une même molécule d'ADN. A3G se déplace localement par *sliding*, par *jumping* [108, 117] et dans une moindre mesure par transfert inter-segmental [118]. Ces différents modes de déplacement lui permettent de rechercher ses motifs cibles à la fois localement et à longue distance. Cette combinaison et l'équilibre entre ces modes de déplacement semblent être un critère important pour la restriction du virus. En



**Figure 5. Modes de déplacement des A3 sur un ADN rétroviral en cours de rétrotranscription.** La matrice virale ARN est représentée en bleu foncé, l'ADN viral néo-synthétisé est représenté en bleu clair avec leurs extrémités 5' et 3' annotées. Les A3 peuvent se déplacer de différentes manières sur leur substrat : A) par un glissement bidirectionnel sur le substrat ADN en cours de synthèse ; B) par un saut sur des régions éloignées du substrat ADN en cours de synthèse ; C) par transfert intersegmental d'un dimère d'A3 (ou d'une A3 à deux domaines ZDD) permettant le mouvement du dimère, ou d'une des A3 constituant le dimère, sur une région éloignée du substrat ADN en cours de synthèse.



effet, si A3G peut efficacement localiser les cytosines et les désaminer, A3F n'est capable de se déplacer que par *jumping*, ce qui est corrélé avec un taux de mutation réduit [108]. Cette différence pourrait en partie expliquer la plus grande efficacité d'A3G à réduire l'infectiosité d'un virus VIH-1  $\Delta$ Vif en cycle unique par rapport à A3F. A3H se déplace localement par *sliding*, à distance par transfert intersegmental et dans une moindre mesure par *jumping*. Le *sliding* et le transfert intersegmental sont dépendants de l'efficacité de dimérisation de cette A3 à simple CD [119].

Si les mouvements à distance permettent aux enzymes d'élargir leur zone d'action sur le brin d'ADN, ils sont aussi nécessaires pour franchir les duplexes ARN/ADN subsistant après clivage par la RNase H qui ne peuvent pas être franchis par *sliding*. Au cours de la rétrotranscription, les A3 n'ont accès à l'ADN sb que durant un temps limité. Les enzymes doivent ainsi agir efficacement, on parle de processivité pour la capacité des A3 à détecter et désaminer plusieurs cytidines cibles en une seule rencontre entre le substrat et l'enzyme. Pour A3G et A3F, le NTD est responsable de la processivité de l'enzyme [108]. La fréquence des mutations au sein des ADN viraux suit de plus un gradient dépendant de la durée où le brin d'ADN (-) reste sous forme sb lors de la rétrotranscription [120]. Les régions polypurines (PPT) empêchent néanmoins l'action d'A3G et la PPT centrale offre une protection contre l'hypermutation des nucléotides en aval [120, 121].

Contrairement à A3F et A3G qui possèdent deux domaines, l'un liant l'ARN ou l'ADN sb et l'autre exerçant l'activité catalytique, A3H ne contient qu'un seul domaine avec cette double propriété. A3H présente une région fortement basique qui permet une liaison peu discriminante avec différents acides nucléiques. Cette capacité lui confère un avantage évolutif certain car cela lui permet d'être encapsidée et d'avoir des substrats variés. En effet, contrairement à A3G et A3F, A3H est capable de lier et de désaminer l'ADN d'un hétéroduplex ADN/ARN, substrat que l'on retrouve au cours de la rétrotranscription, suggérant que certaines fonctions antivirales sont non redondantes entre les différents facteurs de restriction [39].

Concernant les autres A3, A3A présente une capacité limitée de *sliding* et *jumping* [122], A3B peut se déplacer par *sliding*, *jumping* et/ou transfert intersegmental [123] et A3C présente des difficultés de déplacement [124].

### Synergie entre A3 pour l'activité antivirale

Différentes A3 peuvent être co-encapsidées et exercer leur activité désaminase de manière cumulative. Ces événements ont été observés en système cellulaire et le

séquençage de provirus intégrés dans des PBMC de personnes infectées étayent la réalité de ce type d'événements *in vivo* [38]. En plus d'effets cumulatifs, les A3 semblent aussi avoir des effets synergiques dans la restriction. Ainsi, l'activité désaminase d'A3H et d'A3F est augmentée en cas de co-encapsidation avec A3G [38]. A3F semble protégée par A3G d'une dégradation par Vif, lui permettant ainsi d'être plus efficacement encapsidée qu'en absence d'A3G [125]. De plus, A3G et A3F peuvent former des hétéro-oligomères ayant des propriétés distinctes des enzymes individuelles. Le complexe A3G/A3F permet d'une part un *scanning* ou « balayage » processif de l'ADN, avec une activité désaminase augmentée, et d'autre part, réduit efficacement l'activité de la RT de par sa forte affinité pour l'ADN, donnant plus de temps au complexe A3 pour désaminer son substrat [109].

### Actions antivirales indépendantes de l'activité désaminase

En plus de l'inactivation des provirus par hypermutation dans les régions codantes, de nombreux travaux ont mis en évidence une inhibition de la synthèse des ADN viraux au cours de la rétrotranscription en présence d'A3G, aboutissant à une diminution de l'infectiosité virale [114, 126-131]. L'importance de ce mécanisme d'action a été confirmée dans un contexte physiologique en LT CD4<sup>+</sup> exprimant des niveaux endogènes d'A3 [132]. Certaines études attribuent partiellement [128, 129] ou totalement [114] cette inhibition de la synthèse d'ADNc à l'activité désaminase d'A3G. Cependant, ce phénomène dépend aussi d'actions désaminase-indépendantes d'A3G, qui sont alors complémentaires de son activité mutagène. En effet, des mutants catalytiquement inactifs d'A3G conservent une activité antivirale significative *via* cette inhibition de l'accumulation des ADNc [127-129]. Cette activité antivirale désaminase-indépendante est aussi observée pour A3F [128, 133]. A3F diminue l'efficacité de la synthèse des ADNc, notamment *via* l'inhibition du second transfert de brin au cours de la rétrotranscription, puis inhibe l'étape de maturation en 3' de l'ADN viral, indispensable à l'intégration des provirus formés. L'intégration des ADNc viraux s'en trouve inhibée. Ainsi, A3F possède une activité antivirale désaminase-dépendante moins forte qu'A3G mais une activité désaminase-indépendante plus importante, et réduit l'infectiosité virale principalement par cette dernière [133]. L'inhibition de la synthèse des ADNc est aussi observée en présence d'A3H, également par un mécanisme indépendant de son activité désaminase [39].

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer l'inhibition de la synthèse des ADNc viraux par A3G, basés sur une action directe ou indirecte d'A3G sur la RT.

### Action indirecte des A3 sur la rétrotranscriptase, modèle *roadblock*

Le premier modèle, dit « *roadblock* » ou modèle « barrage » suggère qu'A3G impose une gêne stérique et fasse obstacle à la polymérase. Le facteur de restriction présente une affinité plus forte que la RT pour les acides nucléiques viraux, ce qui bloquerait physiquement cette dernière et entraînerait son décrochage de la matrice. *In vitro*, A3G inhibe toutes les réactions d'élongation de l'ADN viral catalysées par la RT [127]. L'hypothèse d'un *roadblock* renforcé ou induit par la multimérisation d'A3G (dimères, tétramères, ou supérieurs) est aussi proposée. La capacité d'A3G à multimériser repose principalement sur son domaine NTD fortement basique [44, 134], bien que le CTD puisse être impliqué [135]. Le NTD constitue la surface primaire de dimérisation d'A3G et le CTD une surface secondaire, permettant la formation des oligomères plus conséquents d'A3G après dimérisation *via* le NTD [136]. La stabilité de la liaison d'A3G à l'ADN sb est augmentée lorsque celle-ci est sous forme dimérique ou multimérique, contrairement à la forme monomérique qui s'associe et se dissocie très rapidement de l'ADN. Cette durée de liaison accrue diminue la mobilité de l'enzyme et fait ainsi chuter son activité enzymatique. En effet, l'essentiel de l'activité catalytique de l'enzyme est observé lorsque celle-ci reste monomérique. Un modèle où les A3G monomériques effectuent des cycles répétés de recherche (*sliding, jumping*) et désamination des cytidines cibles, assurant une mutation efficace de l'ADN viral a donc été proposé. Les A3G dimériseraient ensuite lentement, liant stablement l'ADN et exerçant leur action *roadblock*. Quelques dimères pourraient aussi bloquer la RT et permettre une désamination plus efficace par les A3G monomériques restantes [136]. D'une part, le nombre d'A3 au sein des particules virales étant faible (7 +/-4 en absence de Vif) [137], la formation de ces multimères *in vitro* et leur capacité à inhiber la RT restent incertaines. D'autre part, cette proposition semble aller à l'encontre de l'observation qu'A3G multimérise *in cellula* afin d'être encapsidée et d'exercer son activité antivirale [134].

Dans la même perspective d'un mécanisme *roadblock*, il est proposé que la plus forte activité désaminase-indépendante d'A3F soit due à sa capacité à lier l'ADN sb avec une plus grande affinité qu'A3G, et à former des multimères plus stables [108, 109]. A3H pourrait inhiber la liaison de la RT à l'ARNt<sup>lys3</sup> et la synthèse d'ADNc par gêne stérique, la protéine pouvant lier le duplex d'ARN formé entre l'ARNg et l'ARNt<sup>lys3</sup> [39]. De même, A3F augmente *in vitro* la fréquence du saut de brin de la RT grâce à sa forte affinité de liaison aux acides nucléiques et/ou à sa capacité à former des multimères stables. A3G diminue cette fréquence, potentiellement *via* une interaction directe avec la RT. A3H n'a pas d'impact sur ce phénomène. Une dérégulation de la

fréquence de saut de brin pourrait être délétère et entraîner des insertions ou délétions dans l'ADN rétrotranscrit, ou au contraire promouvoir l'évolution virale [138].

### Action directe d'A3G sur la rétrotranscriptase

Divers travaux sur l'accumulation des ADNc viraux au cours de la rétrotranscription montrent une polarité dans l'inhibition de la synthèse des ADNc : l'accumulation des ADNc précoces est moins inhibée que l'accumulation des ADNc tardifs [129, 132], et il ne semble pas y avoir de point abrupt de terminaison de la rétrotranscription. Pour que le modèle *roadblock* soit compatible avec ces observations, les molécules d'A3G doivent pouvoir s'associer n'importe où sur les acides nucléiques viraux, entraînant une distribution homogène des A3G sur ces molécules au sein d'une population virale et ainsi un blocage aléatoire de la rétrotranscription [129]. Si le modèle *roadblock* n'est pas incompatible avec ce gradient d'inhibition de la synthèse des ADNc viraux en fonction du temps, un second modèle a émergé face à ces observations. Celui-ci propose qu'A3G interagisse directement avec la RT, inhibant ainsi sa processivité et entraînant une diminution globale de la synthèse des ADNc.

Il existe notamment une interaction directe entre A3G et la RT, dépendant des résidus 65 à 132 d'A3G (*figure 2*). Lorsque l'interaction entre les deux protéines est perturbée, l'action inhibitrice d'A3G sur la synthèse des ADNc est amoindrie, tandis que la réplication virale est légèrement augmentée [130]. Cette interaction directe entre les protéines a été confirmée *in vitro* et *in cellula*, impliquant deux domaines d'A3G, les résidus 30 à 42 et les résidus 65 à 132 (*figure 2*) [115]. Le résidu L35 est important car sa substitution abolit partiellement l'interaction d'A3G avec la RT. Ce mutant conserve une activité désaminase similaire à A3G sauvage, tandis que son activité antivirale est diminuée et qu'une hausse de la quantité d'ADNc viral synthétisé au cours de la rétrotranscription est observée [115]. Cette étude souligne l'importance des différents mécanismes d'action d'A3G dans la restriction virale et étaye une action inhibitrice de la production des ADNc viraux *via* une interaction directe d'A3G avec la RT.

### Localisation des A3 et rôles dans la voie des microARN

Toutes les A3 peuvent avoir une localisation cytoplasmique, à l'exception d'A3B. A3A, C et H ~~qui~~ sont également retrouvées dans le noyau [37, 74, 139-141]. Pour A3G, certains résidus du NTD constituent un puissant signal de rétention de la protéine dans le cytoplasme [141, 142]. A3F et A3G sont retrouvées de manière diffuse dans le cytoplasme et également dans des *foci* au sein de complexes ribonucléoprotéiques (RNP) tels que les *Processing*

*bodies* (*P-bodies*) [139, 143, 144] et les granules de stress [143-145]. Ces complexes, formés de protéines et d'ARN cellulaires, jouent des rôles clés dans le métabolisme des ARNm particulièrement en cas de stress en les dégradant (*P-bodies*) ou en les stockant (*P-bodies* et granules de stress) dans l'attente de conditions cellulaires plus propices à leur traduction [146-150]. La majorité des interactions entre A3F/A3G et les protéines de ces RNP sont indirectes et dépendent d'interactions avec des ARNm ou des ARN non codants tels que les ARN Y et 7SL. Ces RNP contiennent également les ARNm d'A3G ou d'A3F, ainsi que les ARN du rétroélément Alu dont la rétrotransposition est inhibée lorsqu'il se retrouve séquestré dans ces RNP par les A3 [144, 151]. Des expériences de chasse après marquage ponctuel en lignée HEK 293T montrent un assemblage rapide ( $t < 30$  min) des A3G néosynthétisées en complexes de hauts poids moléculaires (HMM, *High Molecular Mass*) [152]. Ces HMM, qui peuvent correspondre aux différents RNP, sont des complexes de plus de 700 kDa dont la formation est dépendante de l'ARN et contenant de nombreuses protéines A3G [117, 152, 153]. Ainsi, les résidus du ZDD N-terminal et les acides aminés W94 et W127, impliqués dans la liaison d'A3G à l'ARN (*figure 2*), sont importants pour la formation de ces complexes [154, 155]. L'activité désaminase d'A3G est inhibée dans les complexes HMM mais restaurée après traitement par des RNases [117, 153]. A3F est également capable de former des complexes HMM [153]. Ces complexes moduleraient les activités antivirales d'A3G et d'A3F [153]. L'association naturelle d'A3F/A3G avec ces complexes cytoplasmiques et leur redistribution au sein des RNP lors de variations des conditions intracellulaires soulèvent des questions quant à l'action de ces A3 sur le métabolisme des ARN cellulaires.

A3B, A3C, A3G et A3F contrecarrent l'effet inhibiteur de plusieurs microARN (mir-10b, mir-16, mir-25, let-7a), le NTD d'A3G semble être impliqué dans cet effet [156]. La présence d'A3G diminue l'association des ARN cibles aux *P-bodies* d'une part, et augmente leur association aux polysomes d'autre part [156]. De plus, A3G interagit avec différentes protéines participant à la voie de dégradation des ARN impliquant les microARN, notamment Mov10 (*Moloney leukemia virus 10 protein*), Ago1 (*Argonaute1*), Ago2 (*Argonaute2*), GW182 (*Glycine-tryptophan protein of 182 kDa*) et PABP1 (*Polyadenylate-binding protein 1*) [143, 145, 151, 156]. A3G inhibe l'interaction entre Mov10 et Ago2, impactant directement l'assemblage et/ou l'activité du complexe miRISC (*miRNA-induced silencing complex*) [157]. En effet, A3G entre en compétition avec Ago2 pour son association à Mov10, l'association d'A3G à Mov10 étant permise en grande majorité par la liaison d'A3G à l'ARN 7SL [157]. L'implication de la liaison d'A3G à l'ARN dans l'interaction avec les autres parte-

naires d'A3G est controversée, bien que la présence d'ARN soit nécessaire à la formation des HMM contenant A3G et ces protéines [143, 145, 151, 156]. Cependant, A3G peut favoriser la voie des microARN en réduisant l'inhibition exercée par DND1 (*Dead end protein homolog 1*) sur cette dernière [158].

### Mécanismes d'incorporation dans les virions

Afin de pouvoir agir au cours de la rétrotranscription, les A3 doivent d'abord être encapsidées au sein des particules virales. Si les protéines A3G résident essentiellement dans des complexes HMM, les A3G encapsidées semblent ne provenir que de protéines néosynthétisées [152, 159]. Bien que le substrat des A3 soit majoritairement l'ADN, ces protéines peuvent aussi lier l'ARN. L'encapsidation des A3 dépend de cette capacité de liaison aux ARN [23, 134, 160-162] et dépend également de leur capacité d'oligomérisation [134]. Il existe une corrélation entre la capacité des A3 à multimériser *in cellula* et leur activité restrictive : A3D/F/G/H ont la capacité d'homooligomériser et inhibent le VIH-1 en LT, à l'inverse d'A3A et A3C [163]. Bien qu'A3B ne soit pas encapsidée, elle est capable d'homooligomériser [123]. Pour A3G, de nombreux résidus du NTD sont non seulement essentiels pour l'interaction avec l'ARN, mais également pour la multimérisation d'A3G, notamment I26, S28, W94, les résidus Y124 à W127 et les aminés basiques R24, R30, et R122 (*figure 2*) [134, 160-162, 164]. La région chargée positivement constituée à l'interface de deux NTD d'A3G au sein d'un dimère accroît l'affinité de ce dimère pour l'ARN [134, 155, 161], comme étayé par les analyses structurales d'une A3G provenant de macaque rhésus (rA3G) (*figure 3B*) [44], soulignant l'interdépendance fonctionnelle entre la dimérisation et l'association à l'ARN. Les résidus du ZDD1 (H65, C97 et C100) ainsi que les résidus F70 et Y91 du NTD sont aussi impliqués dans la liaison d'A3G à l'ARN, son homo-oligomérisation et son encapsidation (*figure 2*) [23]. À noter que l'activité enzymatique d'A3G serait inhibée par sa liaison à l'ARN [152]. Une revue récente décrit l'interaction d'A3G avec les ARN et les conséquences de ces interactions [25]. L'encapsidation d'A3F dépend des acides aminés de ses deux ZDD (H65, E67, C96, C99, H249, E251, C280, C283) [128], du résidu W126 (équivalent du W127 d'A3G) et d'un segment de 15 résidus de la partie C-terminale de la protéine (T300-Y314) (*figure 2*) [165].

Le précurseur Gag du VIH-1, et plus particulièrement son domaine nucléocapside (NC), sont aussi essentiels à l'encapsidation d'A3G [166], l'interaction NC/A3G étant elle-même dépendante de certains ARN [167, 168]. En effet, l'ARNg du VIH-1, l'ARN 7SL et d'autres ARN cellulaires induiraient l'encapsidation d'A3G [154, 169, 170].



L'ARN 7SL, appartenant à un complexe essentiel (SRP, *signal Recognition Particle*) pour la redirection de protéines au réticulum endoplasmique chez les eucaryotes, est lui-même activement encapsidé dans les virions en excès par rapport à l'ARNg [171]. Des approches à haut débit confirment qu'A3F, A3G et A3H sont capables de lier un large panel d'ARN, avec une certaine préférence pour l'ARNg du VIH-1, l'ARN 7SL et les ARN Y [166, 172]. Comme les A3 sont majoritairement retrouvées associées à des ARN viraux dans les cellules infectées, l'encapsidation des A3 serait au moins en partie dépendante des ARNg rétroviraux [172]. Néanmoins, des quantités équivalentes en A3G et A3F sont détectées dans des virions formés en absence d'ARNg ou en contenant des taux réduits, suggérant une encapsidation *via* d'autres ARN [166]. L'analyse de la composition nucléotidique des sites de fixation des A3 sur les ARN ne révèle pas de motif spécifique mais dévoile une fixation préférentielle pour les ARN riches en G et/ou A ; les ARN ne sont ainsi pas liés de manière totalement aléatoire. Les ARN du VIH-1, comme ceux des autres lentivirus, ont une composition caractéristique riche en A, expliquant la liaison préférentielle des A3 aux ARN viraux par rapport aux ARN cellulaires. De plus, cette spécificité de liaison des A3 mime celle observée pour le domaine NC de Gag [172, 173] qui lie aussi préférentiellement les ARN riches en A et G ; les chances d'encapsidation des A3 s'en trouvent ainsi maximisées. Le fait que les A3 ne reconnaissent pas de sites spécifiques leur permet une plus grande flexibilité de liaison, évitant un mode d'échappement des virus *via* la variation des séquences génomiques virales et permet également leur encapsidation par différents virus [172]. La capacité de liaison à l'ARN est aussi essentielle pour l'encapsidation d'A3H et son activité antivirale. Dans ce cas, son encapsidation dépendrait de la reconnaissance préférentielle de structures secondaires d'ARN en duplex, telles que celles retrouvées sur les ARNg viraux [39].

Les modifications post-traductionnelles des A3 régulent aussi leur encapsidation au sein des particules virales. Notamment, la mono-ubiquitylation d'A3G par l'ubiquitine ligase E3 Nedd4-1 favorise son encapsidation [174]. En présence des tyrosines kinases Fyn et Hck, les niveaux globaux d'encapsidation d'A3G (formes non phosphorylée et phosphorylées) diminuent, et les formes phosphorylées de la protéine sont alors principalement encapsidées au détriment de la forme non phosphorylée [175].

### Propriétés provirales

Si, en règle générale, l'accumulation de mutations dans le génome viral soumis à l'activité désaminase des APOBEC est défavorable au virus, certaines mutations pourraient au contraire être en sa faveur en créant des mutations

d'échappement aux antiviraux et/ou à la reconnaissance par la réponse immunitaire adaptative. L'étude de patients séropositifs infectés par des virus capables de neutraliser uniquement A3F ou A3G a suggéré une potentielle activité provirale des A3 [176]. Effectivement, une mutagenèse sublétales des provirus par les A3 pourrait accélérer l'apparition de variants résistants aux antiviraux. Une résistance à la lamivudine, un inhibiteur de la RT, a été observée avant traitement dans le cas de virus exprimant une protéine Vif incapable d'entraîner la dégradation optimale d'A3G [177]. La co-expression d'A3F et d'A3G permet la génération de variants du VIH-1 présentant des mutations qui confèrent une résistance à l'AZT (azidothymidine), un autre inhibiteur de la RT. Cette activité provirale semble néanmoins faible ou négligeable, les variants résistants générés par les A3 étant moins performants en termes de réplication que ceux issus des mutations engendrées uniquement par les erreurs de la RT du VIH-1 [125].

L'activité désaminase d'A3G au sein de LT infectées par le VIH-1 favoriserait leur reconnaissance par les CTL, activation qui serait provoquée par la présence de protéines virales tronquées suite à l'activité d'A3G [178]. Néanmoins, d'autres travaux ont montré que l'activité enzymatique d'A3G/3F est directement impliquée dans la diminution de la reconnaissance des épitopes viraux par les CTL. En effet, certains peptides localisés dans Gag, Pol et Nef constituent des épitopes immunodominants reconnus préférentiellement par les CTL [179, 180]. Or, ces peptides sont codés par des séquences génomiques virales enrichies en motifs 5'-GGG-3' (5'-CCC-3' sur l'ADNc (-) du VIH-1) reconnus par A3G et A3F, permettant la mutation de ces régions et ainsi l'échappement des cellules infectées à l'activité des CTL [181-184].

### La protéine Vif du VIH-1, régulateur majeur des APOBEC3

La protéine auxiliaire Vif est exprimée par tous les lentivirus, à l'exception du virus de l'anémie infectieuse équine (EIAV) [185]. Considérée initialement comme protéine secondaire dans l'infection par le VIH-1 [186], Vif est en fait un facteur de virulence. Son absence réduit très fortement l'infektivité des virions aussi bien chez le VIH-1 que le VIH-2 [187, 188]. La protéine A3G, alors nommée CEM15, a été identifiée en 2002 comme cible majeure de Vif dans les cellules dites non permissives [13]. Depuis, la relation entre les protéines A3 et Vif a largement été étudiée et nous savons désormais que Vif inhibe l'expression de cinq des sept A3 (A3C, A3D, A3F, A3G et A3H) [189-194]. Outre cette activité régulatrice des A3, Vif possède d'autres

fonctions au cours de la réplication virale. Différents facteurs cellulaires limitent cependant son activité. Ces différents points sont développés ci-après.

#### *Vif : coordinateur de la réplication virale et interactions de Vif avec les composants viraux*

Vif est capable de former des multimères, allant jusqu'aux tétramères *in vitro* [195, 196]. La région principale permettant la multimérisation *in cellula* est la région riche en prolines <sup>161</sup>PPLP<sup>164</sup> (figure 6) bien que d'autres régions puissent être impliquées [197, 198]. Même si sa capacité à multimériser semble faciliter l'activité de restriction de Vif envers A3G [198], l'impact de ce mécanisme sur la réplication virale reste encore à élucider.

#### **Localisation cellulaire, assemblage et interaction avec Pr55<sup>Gag</sup>**

La protéine Vif est majoritairement retrouvée dans le cytoplasme et notamment au sein de complexes RNP [199, 200]. Vif interagit avec le précurseur Pr55<sup>Gag</sup> du VIH-1, indépendamment de sa capacité d'oligomérisation, ce qui aboutit à sa relocalisation au niveau de la membrane plasmique [198, 199, 201]. Deux régions de Vif sont importantes pour l'association à Pr55<sup>Gag</sup>, à savoir le CTD 169-192 [202] et le NTD 2-49 et plus particulièrement les acides aminés Y30 et R33 (figure 6) [203]. La localisation membranaire de Vif serait importante pour la production de particules infectieuses du VIH-1. Les deux régions C-terminales de Vif impliquées dans ce mécanisme s'étendent des résidus 157 à 160 et 173 à 184 [204]. D'autres travaux de co-expression en cellules d'insecte Sf9 montrent que Pr55<sup>Gag</sup> est nécessaire à l'incorporation de Vif dans des VLP (*Virus Like Particles*) aussi bien extracellulaires que cytoplasmiques [205], suggérant que la localisation membranaire de Vif n'est pas indispensable à son encapsidation. Cependant, son encapsidation semble nécessiter une interaction avec l'ARNg du VIH-1, aussi bien dans des cellules permissives que non permissives [206]. Un virion peut contenir des quantités variables de protéines Vif, allant d'une dizaine à une centaine de copies [207, 208]. Étonnamment, Vif inhibe la maturation de Pr55<sup>Gag</sup> grâce à sa région 78-98 qui inhibe la protéase du VIH-1 *in vitro* en interagissant spécifiquement avec elle (figure 6) [205, 209]. La région 4-22 de Vif est essentielle à l'inhibition de la maturation de Pr55<sup>Gag</sup> et/ou Gag-Pol au site de maturation p2/NC (figure 6) [210]. Par ailleurs, Vif interagit également avec des composants du cytosquelette et l'association de Vif à la vimentine conduit à la désorganisation du réseau de filaments intermédiaires et à l'apparition d'agrégats périnucléaires [211, 212]. Toutefois, aucune fonction précise n'a été associée à cette interaction.

#### **Impact sur la rétrotranscription, interaction avec les acides nucléiques et activité chaperon d'ARN**

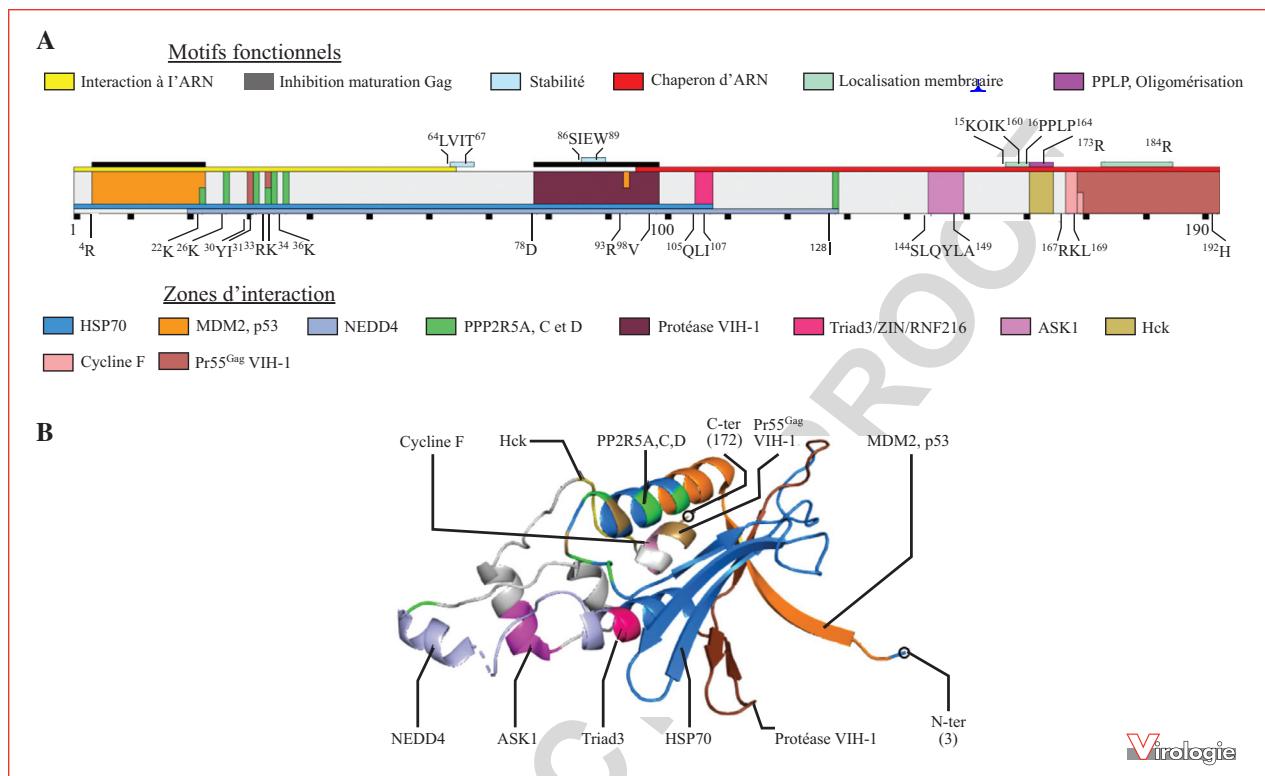
La capacité de Vif à s'associer aux ARN et les régions ou résidus impliqués dans ces interactions ont été largement étudiés. Vif est capable de s'associer à l'ARNg du VIH-1 [200, 213, 214], interaction nécessaire à son encapsidation [206, 215] et assurée par la région N-terminale 1-64 de Vif [200] ; l'interaction Vif-ARNg du VIH-1 s'effectue de manière coopérative et préférentiellement au niveau de la région 5' de ce dernier [213, 216-219]. Vif exerce une activité chaperon sur l'ARN par l'intermédiaire de ses régions N-terminale 1-97 et C-terminale non structurée 95-192 (figure 6) [219]. *In vitro*, Vif stimule la rétrotranscription grâce à sa région C-terminale 136-192 en facilitant l'association de l'ARNt<sup>Lys3</sup> à la matrice ARN et en augmentant la vitesse de polymérisation permettant à la RT d'outrepasser les sites abasiques [220, 221]. Ces différentes activités au niveau de la rétrotranscription sont corrélées à une synergie entre Vif et le domaine NC de Gag [222]. L'activité chaperon d'ARN de Vif favorise la rétrotranscription (hybridation de l'ARNt<sup>Lys3</sup> à l'ARN, augmentation de la processivité de la RT, stimulation du premier transfert de brin) et la dimérisation de l'ARNg [222]. Vif favorise également la « rétrotranscription tardive », un phénomène normalement réprimé se déroulant au cours de l'assemblage des virions lorsque la NC est mutée. L'action de Vif dans ce contexte reste à élucider [223].

#### *Reconnaissance des A3 et recrutement du complexe E3-ubiquitine ligase*

Le mécanisme principal permettant la restriction des A3 est le recrutement par Vif d'un complexe E3-ubiquitine ligase [190, 192, 224-226], composé de la protéine de soutien Cullin 5, des protéines adaptatrices Elongin B et C ainsi que des unités catalytiques RBX2 (*RING-box protein 2*) et ARIH2 (*Ariadne homolog 2*) [227, 228]. Cela permet la poly-ubiquitinylation <sup>48</sup>K des A3 et leur redirection vers le protéasome qui assurera leur dégradation. Les paragraphes suivants relatent les travaux effectués sur Vif IIIB (Genbank M19921) et les interactions avec ses partenaires.

Ainsi, Vif s'associe à A3C-3H afin de permettre leur ubiquitinylation et leur dégradation [229, 230]. En ce qui concerne A3A et A3B, Vif entraîne leur relocalisation cytoplasmique (ces deux protéines étant partiellement ou majoritairement nucléaires) qui favorise leur activité antivirale en cellules HEK293T en augmentant leur concentration dans les régions cytoplasmiques de production virale [231], bien qu'A3A puisse ne pas s'associer à Vif [232]. Même si Vif n'entraîne pas l'ubiquitinylation <sup>48</sup>K d'A3B, elle induit la poly-ubiquitinylation <sup>63</sup>K d'A3B et A3H, dont la fonction précise reste encore à déterminer [230].



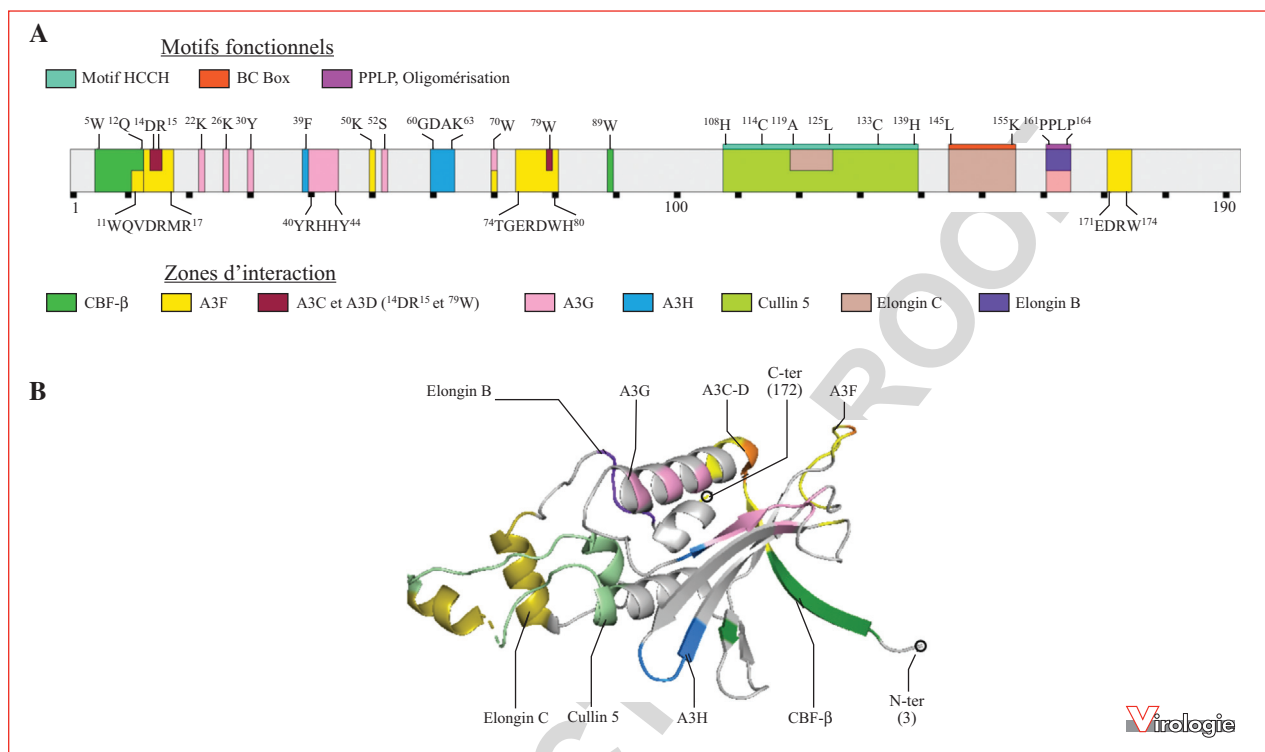


**Figure 6. Structure de la protéine Vif du VIH-1 et interaction avec des partenaires cellulaires et viraux.** A) La structure monodimensionnelle de Vif (Genbank M19921 ; UniProtKB - P12504 (Vif\_HV1N5)) est schématiquement annotée par tranches de 10 acides aminés (carrés noirs en-dessous de la structure). Les motifs fonctionnels sont symbolisés par des rectangles de couleur au-dessus de la structure, tandis que les zones d'interaction aux différents partenaires viraux et cellulaires sont colorées au sein de la structure. B) La structure tridimensionnelle de Vif (PDB : 4N9F ; Positions 3-172) est représentée en rubans, les extrémités N- et C-terminales (respectivement N-ter et C-ter), les zones d'interaction à différents partenaires viraux et cellulaires sont colorées et annotées sur la structure. Les résidus associés à ces régions et mentionnés dans le texte sont indiqués.

Les régions d'interactions avec A3C-3H se trouvent majoritairement dans le NTD de Vif (figure 7). En ce qui concerne A3F, les régions/résidus N-terminaux impliqués sont <sup>11</sup>WQVDRMR<sup>17</sup>, <sup>74</sup>TGERDWH<sup>80</sup>, K50 et W70 tandis que la région C-terminale impliquée est <sup>171</sup>EDRW<sup>174</sup> (figure 7) [233-238]. La liaison d'A3F à Vif est également renforcée par l'association des résidus R293 et E324 d'A3F à CBF-β (figure 2) [238]. Les acides aminés D14, R15 et W79 sont responsables de l'interaction de Vif à A3C et A3D (figure 7) [225]. Le motif <sup>171</sup>EDRW<sup>174</sup> de Vif interagirait également avec A3C (figure 7) [237]. Vif interagit aussi bien avec le NTD 1-194 que le CTD 195-387 d'A3B, mais aucun résidu crucial n'a encore été identifié [230].

Concernant A3G, plusieurs régions de Vif sont impliquées, notamment les acides aminés K22, K26, Y30, S52, W70, la région <sup>40</sup>YRHHY<sup>44</sup> [233, 236, 239-241] et le motif <sup>161</sup>PPLP<sup>164</sup> (figure 7). Enfin, le résidu F39 et la région <sup>60</sup>GDAK<sup>63</sup> constituent les deux régions d'interaction de Vif à A3H (figure 7) [102, 242].

Afin de permettre la dégradation des A3 par le protéasome, Vif recrute un complexe E3-ubiquitine ligase. Les différentes régions d'interaction de Vif aux membres de ce complexe sont présentées sur la figure 7. Une structure cristallographique du complexe minimal, nommé Vif-Cullin5-ElonginB-ElonginC-CBFβ ou Vif<sub>VCBC</sub>, nécessaire à la liaison de Vif aux A3 (et à leur ubiquitinylation) a été résolue en 2014 ([243] PDB : 4N9F). L'extrémité N-terminale de Vif (résidus 6-8) interagit avec CBF-β, un élément structural majeur du complexe E3-ubiquitine ligase [244-246]. En confrontant ces données avec la structure du complexe VCBC, il est très probable que le feuillet β1 de Vif (résidus 5-12) soit la surface d'interaction principale à CBF-β [45], bien que Vif-W89 soit également important pour l'interaction [247, 248]. Vif présente un domaine HCCH (H<sub>108</sub>X<sub>5</sub>C<sub>114</sub>X<sub>18</sub>C<sub>133</sub>X<sub>5</sub>H<sub>139</sub>, accession P12504-1 de Vif) constituant un motif à doigt-zinc non-consensus permettant l'association à la Cullin 5 [249]. L'interaction entre la Cullin 5 et Vif est à la fois



**Figure 7. Structures de la protéine Vif du VIH-1 et interaction avec les membres du complexe E3-ubiquitine ligase.** A) La structure monodimensionnelle de Vif (Genbank M19921 ; UniProtKB – P12504 (Vif\_HV1N5)) est schématiquement annotée par tranches de 10 acides aminés (carrés noirs en-dessous de la structure). Les motifs fonctionnels sont symbolisés par des rectangles de couleur au-dessus de la structure, tandis que les zones d'interaction aux A3 et aux membres du complexe E3-ubiquitine ligase sont colorées au sein de la structure. B) La structure tridimensionnelle de Vif (PDB : 4N9F ; Positions 3-172) est représentée en rubans, les extrémités N- et C-terminales (respectivement N-ter et C-ter) ainsi que les zones d'interaction à différents partenaires sont colorées et annotées sur la structure. Les résidus associés à ces régions et mentionnés dans le texte sont indiqués.

directe, *via* les résidus R121 - I124 - L125 et R127 de Vif (domaine HCCH), et indirecte *via* le recrutement de l'Elongin C [45]. En effet, Vif s'associe à l'Elongin C grâce à un motif BC Box (résidus 145-155) ainsi qu'un motif <sup>144</sup>SLQ<sup>146</sup>, extrêmement conservé [250]. À noter que la phosphorylation du résidu Vif-S144 diminue drastiquement son association à l'Elongin C [251]. De plus, la mutation S144A (empêchant sa phosphorylation) affecte significativement la réplication virale, ce qui suggère que l'activité de Vif est finement régulée [252]. En outre, la structure du complexe E3-ubiquitine ligase indique que l'hélice α3 de Vif (résidus 119-125) est aussi en contact avec l'Elongin C [243]. Des études complémentaires ont permis de comprendre que les interactions des protéines Elongin C, Vif et Cullin 5 se stabilisent mutuellement [45], et que le motif <sup>161</sup>PPLP<sup>164</sup> de Vif permettrait son interaction avec l'Elongin B [253, 254]. Toutefois, la structure résolue par Guo *et al.* ne permet pas de confirmer ces résultats, laissant une incertitude quant aux régions d'interaction entre ces deux protéines. Bien que RBX1 et RBX2 puissent chacune s'associer à la Cullin 5, la sous-unité catalytique principale

pour l'activité inhibitrice de Vif est RBX2. En effet, seule la diminution de l'expression de RBX2 entraîne une réduction de la dégradation d'A3G dans les cellules [227]. Le dernier acteur identifié du complexe E3-ubiquitine ligase recruté par Vif est ARIH2, une E3-ubiquitine ligase de la famille RBR (*RING-BetweenRING-RING*) qui interagit avec la Cullin 5 ; elle est responsable des premières réactions d'ubiquitinylation d'A3G/A3F lors de leur prise en charge par Vif. ARIH2 semble essentielle à l'infection des LT CD4<sup>+</sup> par le VIH-1 [228].

Les différentes régions d'interaction des A3 avec Vif ont été largement étudiées, aussi bien par mutagenèse que par des analyses structurales. Ces régions ont été discutées dans deux revues récentes [26, 45] et sont répertoriées sur la *figure 2*.

### Autres mécanismes d'inhibition des A3

Le recrutement par Vif du complexe E3-ubiquitine ligase servant à la dégradation des A3 peut avoir un effet indirect supplémentaire sur l'expression de ces protéines. En

effet, CBF- $\beta$  est un co-facteur transcriptionnel de la famille des facteurs de transcription RUNX (*Runt-related transcription factor*) et sa séquestration par Vif réduit fortement l'expression de certains gènes cibles de RUNX, notamment *APOBEC3C*, *APOBEC3D*, *APOBEC3F*, *APOBEC3G* et *APOBEC3H* [244, 255].

Par ailleurs, Vif est capable de s'associer *via* son motif <sup>161</sup>PPLP<sup>164</sup> au domaine SH3 des Src tyrosine kinase Hck et Fyn (*figure 6*). L'association de Vif à ces kinases réduit leur activité catalytique (auto- et trans-phosphorylation) et inhibe l'incorporation des formes phosphorylées d'A3G, ce qui favorise la réplication virale [175, 256].

Vif inhibe également l'encapsidation d'A3F et A3G, ainsi que leur activité antivirale, indépendamment de sa capacité à les dégrader *via* le système ubiquitine-protéasome. Le mécanisme permettant cette inhibition est pour le moment inconnu [257]. Enfin, Vif pourrait interférer avec l'activité des A3 au sein même des virions par blocage direct. En effet, certaines régions d'association de Vif à l'ARNg correspondent à des régions préférentiellement ciblées par A3G/A3F [213, 216].

En outre, Vif inhibe la traduction d'A3G [215, 258]. En effet, le blocage spécifique de la voie du protéasome par ajout d'inhibiteurs chimiques ne permet pas de restaurer complètement le niveau d'expression d'A3G en présence de Vif. De plus, Vif présente une forte affinité pour l'ARNm d'A3G *in vitro*, avec une affinité marquée pour les régions non traduites (5' et 3' UTR) [259]. En fait, la région 5' UTR de l'ARNm d'A3G est cruciale pour son inhibition traductionnelle induite par Vif et les tiges-boucles SL2-SL3 présentes dans cette région ont été identifiées comme étant le motif minimum requis pour cette inhibition [260]. Cette propriété d'inhibition traductionnelle d'A3G par Vif est conservée chez tous les isolats du VIH-1 et est indépendante de sa capacité à dégrader A3G *via* le protéasome. Bien que les domaines (ou résidus) de Vif responsables de cette inhibition traductionnelle n'aient pas encore été identifiés, dégradation et inhibition traductionnelle d'A3G par Vif semblent contribuer de manière équivalente pour préserver l'infektivité virale [260]. Très récemment, un cadre de lecture ouvert (uORF ou *upstream ORF*) a été identifié dans la 5' UTR de l'ARNm d'A3G. Les uORF sont des éléments très répandus chez les eucaryotes et sont souvent impliqués dans les régulations traductionnelles [261, 262]. De façon intéressante, cet uORF est précisément localisé au niveau des motifs SL2-SL3 et code un peptide putatif de 23 acides aminés. L'inactivation de cet uORF augmente significativement l'expression d'A3G, suggérant que l'uORF est fonctionnel et qu'il régule négativement la traduction d'A3G en absence de Vif. Ainsi, A3G serait traduit par un mécanisme original impliquant *leaky-scanning* et ré-initiation (Paillart, communication personnelle). Vif serait

également capable d'inhiber la traduction d'A3F par le biais d'un uORF au sein de son ARNm (Paillart, communication personnelle). Même si les mécanismes précis restent à élucider, il semblerait que Vif, *via* son interaction avec l'uORF, relocalise l'ARNm d'A3G dans des granules de stress, participant ainsi à la réduction globale de l'expression d'A3G.

En tant qu'inhibiteur majeur des A3, Vif exerce une forte pression de sélection sur cette famille, modulant l'évolution génétique de ses membres [263, 264]. Vif s'adapte néanmoins rapidement aux variants émergents d'A3 résistants à Vif, soulignant une coévolution entre cette dernière et la famille des A3 [265, 266]. Ces interactions et coévolutions tiennent de plus un rôle important dans les transmissions inter-espèces des lentivirus de primates et leur adaptation aux hominidés [267-269].

Par ailleurs, même s'il ne s'agit pas d'une inhibition de l'activité des A3 *stricto sensu*, le VIH-1 peut acquérir une résistance envers les A3 par substitutions de différents résidus de la protéine d'enveloppe. En effet, des virus  $\Delta$ Vif présentant ces mutations (Env A : A58V, A60T, H643Y, M687I et V822I ; Env B : P79L, S143N, M426L, Q442P, H643Y et M687I ; Env C : T626M, K655M et M687I) sont résistants vis-à-vis d'A3G et présentent une accumulation limitée de mutations liées à son activité désaminase. Cela serait dû d'une part à la diminution de la capacité fusogène de l'enveloppe, et d'autre part à l'incorporation accrue de Gag-Pol dans les particules virales, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter la concentration en RT, sa processivité et au final de limiter l'accès de l'ADN viral à l'action d'A3G [270].

#### *Impact de Vif sur le cycle cellulaire : MDM2, PP2R5 et CDK9*

Lors d'une infection par le VIH-1, l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 est principalement assuré par la protéine virale Vpr afin d'optimiser l'expression du génome viral [271-273]. Cependant, Vif est également capable de perturber le cycle cellulaire. Tout d'abord MDM2 (*Murine Double Minute 2*), une E3 ligase responsable de l'ubiquitinylation et de la dégradation du suppresseur de tumeurs p53 et de Vif, participe à l'inhibition de la réplication du VIH-1 dans les cellules non permissives [274]. Le NTD de Vif (résidus 4 à 22) lui permet de s'associer à la région centrale de MDM2, importante pour la régulation de la stabilité de p53 (*figure 6*). Cette région NTD permet également à Vif de s'associer à p53 et de la stabiliser en bloquant son ubiquitinylation et son export nucléaire par MDM2, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 et favorise la réplication virale [275]. Le résidu Vif-R93 est critique pour son association avec MDM2 [276]. Les résidus I31, R33, K36, T47 et K50 de Vif sont importants pour l'arrêt en phase G2, mais ne sont pas liés à la stabilisation

de p53 [275]. Des travaux récents ont identifié les résidus K22, K26, I31, R/K33, K34, K36, et I128 comme surface d'interaction de Vif avec les sous-unités régulatrices de la phosphatase PP2A (*Serine/threonine protein phosphatase 2A*), constituant la famille PPP2R5 (*figure 6*). Ainsi, la dégradation de PPP2R5A, C et D par Vif, très vraisemblablement *via* la voie ubiquitine-protéasome, aboutit à un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 [277-280]. Par ailleurs, CDK9 (*Cyclin-Dependant Kinase 9*), protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et dans l'activation de l'ARN polymérase II, peut s'associer à Vif et entraîner une accélération de la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. Ce phénomène ne nécessiterait pas d'interaction entre la Cullin 5 et Vif [281].

### Réponse de la cellule hôte contre Vif et facteurs protéiques impliqués

Comme mentionné précédemment, la stabilité de Vif est fortement régulée par son ubiquitinylation [251] et sa dégradation par le protéasome. La position Vif-E88 joue un rôle majeur dans la résistance à l'ubiquitinylation [282], et plus largement les régions 64-67 et 86-89 sont essentielles à sa stabilité [282]. Vif interagit avec deux autres E3-ubiquitine ligases à domaine catalytique HECT (*Homologous to the E6-AP Carboxyl Terminus*) nommées AIP4 (*Atrophin-1 interacting protein 4*) et NEDD4 (*Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4*) [283]. L'association à NEDD4 s'effectue avec la région 20-128 de Vif [283] (*figure 6*). Lorsque Vif est ubiquitinylée, la forme majoritairement retrouvée est la forme mono-ubiquitinylée dans des cellules transfectées [283, 284]. Cependant, la proportion de Vif ubiquitinylée augmente drastiquement en présence d'A3G, avec notamment l'apparition de formes poly-ubiquitinylées et une augmentation de la dégradation de Vif par le protéasome [284], suggérant qu'A3G possède une autre activité de restriction envers le VIH-1 en induisant la dégradation de Vif. De plus, le complexe E3 ligase SCF *via* la Cycline F s'associe à Vif au niveau du motif « CY »<sup>167</sup>RKL<sup>169</sup> pour induire sa poly-ubiquitinylation et sa dégradation, réduisant ainsi l'infektivité virale (*figure 6*) [285]. Par ailleurs, la MAP3 kinase ASK1 (*Apoptosis Signal-regulating Kinase 1*), dont l'expression est stimulée par l'AZT, interfère avec l'ubiquitinylation engendrée par Vif en s'associant à sa région 144-149 (particulièrement<sup>144</sup>SLQ<sup>146</sup>) (*figure 6*). Ainsi, ASK1 inhibe l'interaction de Vif avec l'Elongin C *in cellula*, réduisant l'auto-ubiquitinylation de Vif, l'ubiquitinylation d'A3G et la réplication virale [286].

Une analyse des interactants de Vif par double-hybride en système levure a identifié la protéine Triad3/ZIN/RNF216, une E3-ubiquitine ligase impliquée dans la régulation de

la voie de signalisation TLR (*Toll-Like Receptor*) [287], comme partenaire de Vif. Les résidus<sup>105</sup>QLI<sup>107</sup> sont indispensables à l'interaction entre Vif et RNF216 (*figure 6*) [288] entraînant une diminution de l'infektivité virale et un défaut de l'activité de la RT [289]. D'autre part, HDAC6 (*Histone deacetylase 6*) induit la dégradation de Vif par une voie autophagique. Un complexe ternaire Vif-HDAC6-A3G serait formé et HDAC6 protégerait A3G de la dégradation par compétition avec Vif [241]. HSP70 (*Heat-Shock Protein 70*) inhibe quant à elle l'ubiquitinylation et la dégradation protéasomique d'A3G induite par Vif. En effet, HSP70 s'associe à A3G et au NTD de Vif 1-107, région importante pour son interaction avec A3G (*figure 6*), suggérant qu'HSP70 empêche la fixation d'A3G à Vif. La conséquence est une augmentation de l'incorporation d'A3G dans les particules virales [290].

En conclusion, Vif est une protéine virale aux multiples fonctions. Bien que son activité principale soit l'inhibition de l'expression des A3 (A3C, A3D, A3F, A3G et A3H) par l'induction de leur dégradation *via* le protéasome et par l'inhibition de la traduction, transcription ou de leur encapsidation. La pression mutuelle entre les A3 et Vif est notamment responsable de leur coévolution. Outre son activité inhibitrice contre les A3, Vif facilite également la réplication virale lors de la transcription inverse du génome viral grâce à son activité chaperon d'ARN, mais également en entraînant l'arrêt du cycle cellulaire. Toutefois, Vif est régulée par de nombreux facteurs cellulaires impactant son activité et/ou sa stabilité.

### Restriction d'autres virus humains par APOBEC3

Dans cette partie, nous nous limiterons à la description des virus pathogènes pour l'homme, sachant que les A3 agissent également contre des virus impactant d'autres espèces [291].

Une partie des travaux recensés ici se base exclusivement sur des systèmes *in vitro* ou sur l'analyse de génomes viraux. Certaines interactions recensées entre virus et A3 ne sont supportées que par un faible nombre d'études, parfois contradictoires. Les observations relatives vis-à-vis des différents organismes d'intérêt ne font ainsi pas toutes consensus.

#### Virus à ARN simple brin de polarité positive

##### Les flavivirus : hépatite C (HCV) et zika (ZIKV)

A3G est incorporé dans les virions d'HCV et empêche la réplication virale, sans lien apparent avec son activité désaminase [292]. Par ailleurs, A3G s'associe par sa région



C-terminale 157-384 à la protéine non structurale NS3 d'HCV au sein de la cellule hôte, diminuant ainsi l'activité hélicase de NS3 nécessaire à la réplication virale [293]. Dans le cas de ZIKV, A3C est capable de réduire la quantité d'ARN viral dans les cellules infectées et d'inhiber la réplication virale [294].

### Les coronavirus

A3C, A3F et A3H sont également capables d'inhiber l'infection par le coronavirus HCoV-NL63 *in vitro*. La production virale est réduite dans le cas de cellules rénales simienne LLC-Mk2 (*Lilly Laboratories Cell-Monkey kidney 2*) exprimant A3C, A3F ou A3H. De manière intéressante, cette restriction n'est observée que dans le cas d'A3 catalytiquement actives, bien qu'aucun phénotype d'hypermutation n'ait été constaté. A3C, A3F et A3H interagissent avec la protéine N de HCoV-NL63, indépendamment de leur activité désaminase [295]. Par ailleurs, la substitution majoritaire observée dans les génomes de SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*) séquencés durant les 4-5 premiers mois de l'évolution du virus est la transition C→U [296]. Les motifs 5'-A/TC-3' sont préférentiellement affectés ce qui suggère que ces substitutions sont potentiellement générées par les A3 comme A3A, A3F et A3H. En outre, plus de 50 % des substitutions observées qui aboutissent à un changement d'acide aminé proviennent d'une transition C→U, confirmant que ces mutations sont restrictives et non adaptatives [296]. Une étude récente suggère que les A3 sont partiellement responsables de l'édition du génome de SARS-CoV-2, les transitions C→U et G→A constituant le deuxième groupe de mutations majoritaires observé dans des données de séquençage ARN obtenues à partir de liquides de lavage broncho-alvéolaire provenant de patients positifs [297].

### Les entérovirus

L'entérovirus 71 (EV71), responsable de la maladie pieds-main-bouche, est inhibé par A3G [298, 299]. A3G est capable de s'associer à la 5'UTR de l'ARN viral *via* ses résidus L123, Y124 et W127, entrant ainsi en compétition avec la protéine cellulaire (PCBP1) (*Poly(rC)-Binding Protein 1*) indispensable à la synthèse des protéines virales [298]. De plus, si A3G interagit avec la polymérase virale, elle interagit surtout avec l'ARNg pour être encapsidée dans les particules virales et diminuer leur infectivité de façon désaminase-indépendante [299]. Cependant, A3G peut être contrecarrée par la protéine 2C d'EV71, qui s'associe à A3G et entraîne sa poly-ubiquitinylation et sa dégradation par la voie autophagique-lysosomale [298]. A3A, A3D et A3F sont également capables d'inhiber, mais dans une moindre mesure, l'activité de la 5'UTR et la réplication de cet entérovirus. CA16, un autre agent de la

maladie pieds-main-bouche, et poliovirus (PV) voient également leur activité traductionnelle fortement réduite par A3G [298].

### Virus à ADN simple brin, cas des parvovirus

A3A inhibe la réplication du AAV (*Adeno-Associated Virus*) notamment en empêchant la formation de centres de réplication dans le noyau [300]. Cette inhibition serait indépendante de l'activité désaminase d'A3A. La région <sup>60</sup>KNLLCGFY<sup>67</sup> d'A3A contribue à cette activité antivirale (*figure 2*) [301].

### Virus à ADN double brin circulaire, cas du papillomavirus humain (HPV)

Des mutations caractéristiques des A3 ont été constatées dans les génomes de papillomavirus (HPV) issus de verrues plantaires ou de biopsies du col de l'utérus à un stade précancéreux [302]. A3G, et plus modérément A3A, semblent responsables de l'hypermutation du gène viral *E2*, codant un régulateur transcriptionnel viral, dans le cas d'HPV16 (HPV à haut risque cancérigène). L'accumulation de mutations dans le gène *E2* entraînerait des cassures db de l'ADN viral, favorisant son intégration et l'expression des gènes viraux *E6* et *E7* habituellement réprimés par *E2*, facilitant l'apparition de cancers [303]. L'expression d'A3A et d'A3B est fortement augmentée dans des kératinocytes et tissus cervicaux infectés aux premiers stades de développement cancéreux, mais seule A3A diminue l'infectivité de HPV16 [304]. Par ailleurs, A3A diminue l'encapsidation du génome et l'infectivité de pseudovirions d'HPV16, tandis que l'association d'A3C avec la protéine de capsid L1 serait la cause d'une diminution de l'infectivité de ces pseudovirions [305]. D'autres expériences de production de pseudovirions d'HPV16 suggèrent que l'activité inhibitrice d'A3A n'affecte ni la stabilité, ni l'encapsidation du génome viral, mais requiert un domaine catalytique fonctionnel [304], allant à l'encontre des résultats décrits précédemment [305]. Par ailleurs, des cellules contenant le génome d'HPV11 et surexprimant A3A présentent une hypermutation du gène *E6*, une diminution de l'expression de l'ARNm d'*E6* et un arrêt du cycle cellulaire en phase S [306].

La protéine virale *E7* d'HPV16 stabilise la protéine A3A par un mécanisme impliquant la Cullin 2, composant essentiel du complexe cullin-RING *E3*-ubiquitine ligase impliqué dans la dégradation d'A3A par le protéasome [86]. En effet, la Cullin 2 s'associe individuellement aux protéines A3A et *E7* et l'interaction de cette dernière avec la Cullin 2 inhibe la dégradation d'A3A.



### *Virus à ADN double brin linéaire, cas des herpesvirus*

Le virus Epstein-Barr (EBV) peut être hypermuté par les A3 [307]. A3B exerce une restriction sur une souche d'EBV n'exprimant plus la grande sous-unité de la ribonucléotide réductase RR1, produit du gène *BORF2*. Grâce à son activité désaminase induisant une hypermutation du génome viral, A3B entraîne une diminution de l'infectivité et de la charge virale. Cependant, RR1, en s'associant avec le domaine catalytique d'A3B [191–382], inhibe son activité désaminase. Plus particulièrement, la région <sup>315</sup>YDPLYK<sup>320</sup> d'A3B (figure 2), responsable de la reconnaissance du substrat contenant un motif 5'-TC-3' [308], apparaît nécessaire à cette interaction. En outre, RR1 entraîne une relocalisation d'A3B du noyau vers des corps périmoléculaires [309].

Dans le cas de l'herpes simplex virus-1 (HSV-1), A3C réduit l'infectivité par dix en culture cellulaire. L'impact d'A3C sur l'infectivité est lié à son activité désaminase qui entraîne une hypermutation du génome viral [307]. Par ailleurs, la protéine ICP6, la grande sous-unité de la ribonucléotide réductase d'HSV-1, est capable d'exclure A3A du noyau, ce qui expliquerait l'absence de restriction d'HSV1 par A3A [310]. D'après d'autres travaux, ICP6 entraîne la relocalisation d'A3B, en plus d'A3A, du noyau vers le cytoplasme [311]. De plus, une souche HSV-1 n'exprimant plus ICP6 est résistante à A3A et A3B malgré une capacité répliquative plus faible, suggérant l'existence d'autres mécanismes de défense contre ces facteurs de restriction [311]. Enfin, A3A assure la restriction du cytomegalovirus humain (HCMV) dans des cellules épithéliales infectées par édition de son génome, aussi bien *ex vivo* au sein d'organes décaudaux qu'*in vivo* lors d'une infection congénitale [312]. A3G aurait exercé une pression évolutive sur HCMV, entraînant une sous-représentation des motifs 5'-CCC-3' et 5'-GGG-3' (site de reconnaissance des A3G) au sein de son génome [313].

### *Virus à ADN ou ARN utilisant la transcription inverse et rétroéléments*

#### **Le virus T-lymphotropique humain (HTLV)**

Les études concernant l'impact des A3 sur HTLV-1 ont fourni des résultats partiellement contradictoires [23, 314–316]. HTLV-1 ne serait pas ou très faiblement affecté par A3G malgré son incorporation dans les virions *via* ses résidus F70 et Y91 [23, 314], tandis qu'une forte activité restrictive et désaminase-indépendante d'A3G a été observée [315]. Bien que Pak *et al.* n'aient constaté qu'une faible activité d'A3G envers HTLV-1, les résidus S18, Y19, Y22 et R24 semblent majoritairement responsables de cette activité (figure 2) [317]. L'activité limitée d'A3G serait due à la

partie C-terminale de la NC d'HTLV-1 qui inhibe fortement l'encapsidation d'A3G, et très probablement celle d'A3F, étant donné que l'absence de cette région rend HTLV-1 plus sensible à l'activité d'A3F [318]. Par ailleurs, A3A, A3B et A3H hapII semblent assurer une très forte restriction d'HTLV-1 alors qu'A3C, A3D, A3F et A3G ne présentent qu'une activité modérée. La restriction serait dépendante de l'activité désaminase d'A3A/A3B et indépendante pour A3H hapII. La faible activité d'A3G s'accompagne d'une édition modérée du génome viral [316]. La restriction d'HTLV-1 par les A3 semble donc multifactorielle et des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser les mécanismes sous-jacents.

#### **Le virus de l'hépatite B (HBV)**

Les protéines A3A-A3G sont encapsidées dans les particules virales *via* la protéine core antigène d'HBV (HBcAg) [319–323]. L'encapsidation d'A3G semble également nécessiter son association à la protéine NC, processus qui requiert plus particulièrement la présence de la RT et du signal d'emballage situé en 5' de l'ARN pré-génomique (ARNpg). La région 1-103 d'A3G est nécessaire à cet emballage [324]. Par ailleurs, l'interaction A3B-HBcAg nécessite la présence d'ARN (figure 2) [323].

Toutes les A3, à l'exception d'A3D, sont capables de désaminer l'ADN viral *in vitro*, A3G préférant les sites 5'-CC-3', et A3H les sites 5'-TC-3' [325]. A3C présente une forte activité mutagène contre HBV [326, 327] en désaminant le brin (-) d'ADN viral, tandis qu'A3B, A3F et A3G peuvent désaminer les deux brins d'ADN viral [319, 323]. Les protéines chaperons Hsp90a/b interagissent avec A3G et stimulent son activité catalytique, notamment en favorisant la reconnaissance des régions 5'-CC-3' de l'ADN d'HBV. Hsp90b stimule également l'activité catalytique d'A3B *via* une interaction avec sa région C-terminale [328]. L'impact des A3 sur l'ADNccc (*covalently closed circular DNA*) d'HBV est largement documenté. A3A et A3B sont essentielles à la désamination et à la dégradation de l'ADNccc [321, 329]. Elles induisent la désamination de l'ADNccc et réduisent sa concentration dans les cellules infectées, alors qu'une diminution de l'expression de ces A3 entraîne une augmentation de la quantité d'ADNccc dans les cellules exprimant HBV de façon stable [330, 331]. Étonnamment, l'expression d'A3B et d'A3G est augmentée dans le cas de patients souffrant d'infection chronique par le HBV mais aucune diminution de la quantité d'ADNccc intracellulaire n'a pu être observée [332].

Des mécanismes d'inhibition désaminase-indépendants ont également été proposés. En effet, A3G diminue la répllication d'HBV en inhibant (i) l'encapsidation de l'ARNpg [333], en activant certaines nucléases lorsqu'il est associé à la protéine core [334] et (ii) sa rétrotranscription (initia-

tion, élongation) ce qui a pour conséquence de diminuer la quantité d'ADN au sein du virus [335, 336]. De plus, A3B inhibe l'association de la RNP K au niveau de la région Enhancer II d'HBV, réprimant ainsi sa réplication [337].

Cependant, l'activité restrictive des A3 envers HBV peut être limitée. A3B, mais pas A3A, est dégradée après ubiquitinylation induite par l'E3-ubiquitine ligase MSL2 (*Male-Specific Lethal 2*), dont l'expression est stimulée par la protéine X d'HBV. Les résidus d'A3B ubiquitinylés sont les lysines K243 et K320 [330]. La protéine X diminue également le niveau intracellulaire d'A3G en favorisant son externalisation par la voie exosomale, indépendamment de sa dégradation par le protéasome ou le lysosome [338]. L'hélicase DHX9 (*DExH-Box Helicase 9*) s'associe à A3B et inhibe son activité restrictive en perturbant la liaison d'A3B à l'ARNpg [339]. De plus, l'ARN long non codant HULC (*Hepatocellular carcinoma Up-regulated Long non-Coding RNA*), fortement exprimé dans le cas de carcinome hépatocellulaire (HCC), favorise l'expression du miARN-539 qui cible la 3'UTR de l'ARNm d'A3B, entraînant la dégradation de la protéine [340]. Enfin, A3D empêche l'incorporation d'A3F et A3G dans les virions et diminue leur activité catalytique sur l'ADN d'HBV. L'activité inhibitrice d'A3D proviendrait de son association avec A3F et A3G [322].

### Les rétroéléments

Les rétroéléments sont classés en deux groupes distincts, caractérisés par la présence ou l'absence de LTR (*Long-Terminal Repeat*). Ceux qui ne présentent pas de LTR sont les LINE (*Long Interspersed Nuclear Elements*), les SINE (*Short Interspersed Nuclear Elements*), et les SVA (*SINE-Variable number tandem repeat-Alu elements*). Les rétroéléments présentant des LTR sont les rétrovirus endogènes (ERV), également appelés Rétrotransposons à LTR.

Ces deux groupes de rétroéléments peuvent être régulés par les A3. Concernant les rétroéléments dépourvus de LTR, LINE-1 (L1), l'un des rétroéléments majoritaires chez les mammifères, est régulé par l'ensemble des A3 [341-346]. Les A3 peuvent inhiber L1 indépendamment de leur activité désaminase en séquestrant les complexes RNP L1 dans des compartiments cytoplasmiques. En effet, l'association de dimères d'A3C à L1 co-localise les RNP L1 et A3C au sein de granules de stress et inhibe sa rétrotranscription [344]. Par un mécanisme similaire, l'interaction d'A3D avec les RNP L1, nécessitant l'ARNm L1, entraîne la co-localisation de ces RNP et d'A3D au sein de granules cytoplasmiques dont la nature reste à déterminer et permet l'inhibition de la rétrotranscription de L1 [345]. Toutefois, les mécanismes d'inhibition désaminase-indépendants de LINE-1 par A3B, A3F, A3G et A3H restent à élucider, bien

que l'on sache que l'oligomérisation d'A3G est importante pour la restriction de L1 [341-343, 346, 347].

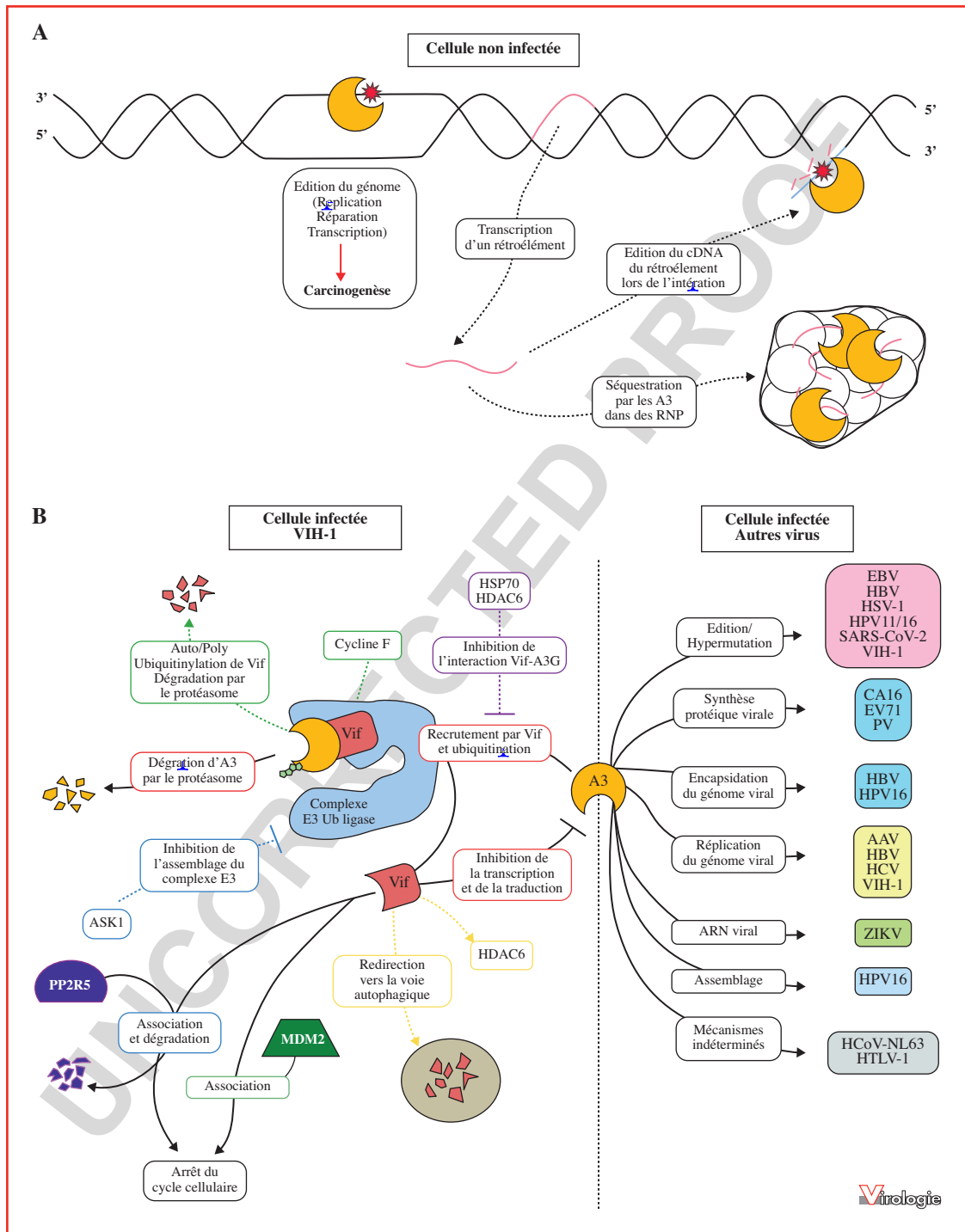
Un exemple de mécanisme désaminase-dépendant de restriction de LINE-1 est fourni par A3A. Durant le processus d'intégration de L1, l'ADNc est exposé transitoirement après dégradation de l'amorce ARN, devenant accessible à l'activité désaminase d'A3A [348]. De manière intéressante, toutes les A3, et plus particulièrement A3A, A3B et A3G, sont capables d'inhiber la rétrotransposition des SINE, comme les éléments Alu. L'oligomérisation d'A3G est importante pour l'inhibition de la rétrotransposition des Alu [343] et A3G séquestre les Alu au sein des complexes HMM [151].

Chez l'humain, les rétrotransposons à LTR peuvent également être régulés par A3A, A3B, A3C, A3F et A3G *via* des mécanismes qui dépendent ou non de l'activité désaminase [349]. Dans le cas du rétroélément IAP (*Intracisternal A-Particle*), A3B et A3G éditent massivement les ADN rétrotranscrits d'IAP. Les mécanismes d'inhibition restent encore inconnus pour A3A, A3C et A3F [349]. L'hypermutation par les A3 d'un rétroélément juste après sa rétrotranscription pourrait altérer la stabilité de l'ADNc généré et entraîner sa dégradation [350], mais il est également possible qu'un rétroélément hypermuté puisse s'insérer au sein du génome ce qui aura pour effet d'accentuer la diversité génétique de la région génomique impliquée [351]. Une forte corrélation positive est retrouvée chez les mammifères entre l'accumulation de mutations G→A au sein des ERV et l'abondance de gènes *APOBEC3* [21]. Ainsi, A3G est très vraisemblablement à l'origine des hypermutations constatées au sein des rétrovirus endogènes humains (HERV) HERV-K60, HERV-KI ainsi qu'au sein de l'élément progéniteur de la famille HERV-K(HML2) [352, 353]. De plus, chez les mammifères l'abondance d'ERV au sein d'un génome semble positivement corrélée au nombre de gènes *APOBEC3*, à l'exception des muridés, du hérisson et de l'opossum. Par ailleurs, l'amplification des gènes *APOBEC3* chez les primates est survenue de manière concomitante à l'invasion majeure de leurs génomes par les ERV, ce qui suggère que les rétrovirus favorisent l'évolution des gènes *APOBEC3* [21].

Un schéma récapitulatif des fonctions des A3 au sein de la cellule est présenté *figure 8*.

### APOBEC3 et perspectives thérapeutiques

Dans le cadre des infections par le VIH, les interactions entre Vif et les A3 sont envisagées comme cibles thérapeutiques. L'approche majoritaire vise à prévenir la dégradation des A3 dépendante de Vif pour rétablir leur



**Figure 8. Vue générale des activités des APOBEC3.** A) Dans une cellule non infectée, les A3 sont capables d'impacter le génome de la cellule lors des différents mécanismes impliquant l'ADN génomique (réplication, réparation, transcription), pouvant favoriser la carcinogénèse. Les A3 préviennent néanmoins la prolifération anarchique des rétroéléments en inhibant leur expansion. B) Dans le cas d'une infection virale, les A3 présentent de nombreuses activités de restriction (droite). Dans le cas d'une cellule infectée par le VIH-1 (gauche), les A3 sont prises en charge par la protéine Vif du VIH-1 et dégradées par le protéasome. Vif inhibe également la transcription et la traduction de certaines A3, et entraîne un arrêt du cycle cellulaire en dégradant ou détournant différentes protéines cellulaires (flèches pleines). La cellule répond à la présence de Vif en monopolisant différents facteurs permettant sa dégradation ou l'inhibition de la formation du complexe E3-ubiquitine ligase permettant l'activité de Vif (flèches pointillées).

encapsulation au sein des virions afin qu'elles exercent leur capacité de désamination. Plusieurs études ont eu pour objectif d'identifier des molécules capables d'inhiber (i) la dimérisation de Vif [197, 354, 355] ; (ii) l'interaction directe entre Vif et A3F/G [356-358] ; ou encore (iii) l'interaction de Vif avec les autres composants du VCBCC [359-364].

Une deuxième approche envisagée consiste à augmenter la concentration d'A3G dans les cellules infectées en stimulant son expression ou en augmentant sa stabilité, de façon à favoriser son incorporation dans les particules virales [365-367].

Enfin, une approche de type thérapie génique a récemment été proposée afin de rétablir l'activité antivirale naturelle des A3. Cette approche fait intervenir un vecteur exprimant le mutant A3G-D128K, résistant à la dégradation par Vif, car incapable d'interagir avec cette dernière. Ce vecteur a permis d'empêcher *in vitro* la réplication virale dans des lignées T CD4<sup>+</sup> pendant au moins trois mois sans apparition de virus résistants [368].

Parallèlement, l'activité des APOBEC3 peut constituer une piste thérapeutique dans les traitements anti-cancéreux, par exemple dans la voie DDR en cas d'utilisation d'inhibiteurs d'ATR (voir § « Propriétés antivirales des APOBEC3 : le cas du VIH-1 », page xx Q1) [59-61].

## Conclusion

L'activité des protéines A3 a un rôle majeur dans les infections virales. Indépendamment ou non de leur activité enzymatique, les A3 exercent une restriction vis-à-vis de nombreux virus. Si la désamination du génome viral constitue l'activité principale des A3, l'inhibition de la rétrotranscriptase dans le cas du VIH-1 est un bel exemple de leur multifonctionnalité. Le fait que la protéine Vif du VIH-1 soit capable d'inhiber la quasi-totalité des A3, et pour certaines en affectant divers mécanismes (dégradation, transcription, traduction), dénote l'importance de cette famille de protéines dans la restriction virale. Toutefois, certaines A3 présentent des propriétés provirales révélant la complexité des interactions hôte-pathogène.

Les interactions entre les A3 et leurs inhibiteurs viraux constituent des cibles thérapeutiques de choix contre les infections virales. La valorisation clinique des protéines A3 est d'autant plus importante et intéressante dans le cas de virus tel que le VIH-1 où de nouvelles solutions thérapeutiques sont sans cesse recherchées pour répondre à l'apparition de résistances aux traitements. Enfin, des études récentes mettent en lumière l'implication des A3 dans la réplication de virus émergents (Zika, SARS-CoV-2) ce qui ouvre la possibilité de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

L'activité des A3 est aussi essentielle dans le contrôle des éléments transposables, chacune d'elles inhibant la réplication de divers rétroéléments et empêchant leur prolifération anarchique préjudiciable à l'intégrité du génome. Cependant, ces diverses propriétés des A3 ont un coût qui se traduit par un rôle plus ou moins prononcé dans l'oncogenèse. En effet, les A3 présentent une activité mutagène constitutive sur le génome de la cellule hôte qui peut contribuer à la variabilité génétique des cellules mais surtout aboutir à l'apparition et/ou au développement de nombreux cancers. En dépit de leur appartenance à la même famille d'enzymes, les A3 présentent des effets différents selon le type de cancer ainsi que des mécanismes d'actions différents dépendant ou non de leur activité catalytique. Les protéines A3A et A3B sont principalement impliquées dans le développement de cancers, même si des études récentes montrent qu'A3G pourrait jouer un rôle majeur dans certains d'entre eux. L'intérêt croissant pour cet axe d'étude devrait nous permettre de connaître précisément les mécanismes d'action des A3 dans la carcinogenèse et de proposer de nouveaux leviers thérapeutiques.

**Remerciements.** Nous remercions chaleureusement les rapporteurs pour leurs commentaires constructifs. Ce travail est soutenu par l'Agence nationale de recherche contre le sida et les hépatites virales (ANRS) et par Sidaction (JCP). BS a bénéficié d'un contrat de recherche post-doctoral de l'ANRS et Sidaction et CV d'un contrat doctoral du ministère de la Recherche et de l'Éducation supérieure.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec le contenu de cet article. Q2

## Références

1. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018 ; 14 : 49.
2. Chemudupati M, Kenney AD, Bonifati S, Zani A, McMichael TM, Wu L, Yount JS. From APOBEC to ZAP: Diverse mechanisms used by cellular restriction factors to inhibit virus infections. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2019 ; 1866 : 382-94.
3. Seissler T, Marquet R, Paillart JC. Hijacking of the ubiquitin/proteasome pathway by the hiv auxiliary proteins. *Viruses* 2017 ; 9 : 1-3.
4. Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, Edwards YH, Knott TJ, Scott J. A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. *Cell* 1987 ; 50 : 831-40.
5. Teng B, Burant C, Davidson N. Molecular cloning of an apolipoprotein B messenger RNA editing protein. *Science* 1993 ; 260 : 1816-9.
6. Lau PP, Zhu HJ, Baldini A, Charnsangavej C, Chan L. Dimeric structure of a human apolipoprotein B mRNA editing protein and cloning and chromosomal localization of its gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 ; 91 : 8522-6.



7. Liao W, Hong SH, Chan BHJ, Rudolph FB, Clark SC, Chan L. APOBEC-2, a cardiac- and skeletal muscle-specific member of the cytidine deaminase supergene family. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 260 : 398-404.
8. Sato Y, Probst HC, Tatsumi R, Ikeuchi Y, Neuberger MS, Rada C. Deficiency in APOBEC2 leads to a shift in muscle fiber type, diminished body mass, and myopathy. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 7111-8.
9. Sato Y, Ohtsubo H, Nihei N, Kaneko T, Sato Y, Adachi SI, *et al.* APOBEC2 deficiency causes mitochondrial defects and mitophagy in skeletal muscle. *FASEB J* 2018 ; 32 : 1428-39.
10. Ohtsubo H, Sato Y, Suzuki T, Mizunoya W, Nakamura M, Tatsumi R, Ikeuchi Y. APOBEC2 negatively regulates myoblast differentiation in muscle regeneration. *Int J Biochem Cell Biol* 2017 ; 85 : 91-101.
11. Li A, Wu J, Zhai A, Qian J, Wang X, Qaria MA, *et al.* HBV triggers APOBEC2 expression through miR-122 regulation and affects the proliferation of liver cancer cells. *Int J Oncol* 2019 ; 55 : 1137-48.
12. 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* 2002 ; 79 : 285-96.
13. 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* 2002 ; 418 : 646-50.
14. 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.
15. Arakawa H, HauschiLd J, Buerstedde JM. Requirement of the activation-induced deaminase (AID) gene for immunoglobulin gene conversion. *Science* 2002 ; 295 : 1301-6.
16. Choudhary M, Tamrakar A, Singh AK, Jain M, Jaiswal A, Kodgire P. AID Biology: A pathological and clinical perspective. *Int Rev Immunol* 2018 ; 37 : 37-56.
17. Rogozin IB, Basu MK, Jordan IK, Pavlov YI, Koonin EV. APOBEC4, a new member of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases predicted by computational analysis. *Cell Cycle* 2005 ; 4 : 1281-5.
18. Marino D, Perković M, Hain A, Jaguva Vasudevan AA, Hofmann H, *et al.* APOBEC4 Enhances the Replication of HIV-1. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0155422.
19. Conticello SG, Thomas CJF, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS. Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases. *Mol Biol Evol* 2005 ; 22 : 367-77.
20. LaRue RS, Jónsson SR, Silverstein KAT, Lajoie M, Bertrand D, El-Mabrouk N, *et al.* The artiodactyl APOBEC3 innate immune repertoire shows evidence for a multi-functional domain organization that existed in the ancestor of placental mammals. *BMC Mol Biol* 2008 ; 9 : 104.
21. Ito J, Gifford RJ, Sato K. Retroviruses drive the rapid evolution of mammalian APOBEC3 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 610-8.
22. LaRue RS, Andrésdóttir V, Blanchard Y, Conticello SG, Derse D, Emerman M, Greene WC, Jónsson SR, Landau NR, Löchelt M, Malik HS, Malim MH, Münch C, O'Brien SJ, Pathak VK, Strebel K, Wain-Hobson S, Yu X-F, Yuhki N, Harris RS. Guidelines for Naming Nonprimate APOBEC3 Genes and Proteins. *J Virol* 2009 ; 83 : 494-7.
23. Navarro F, Bollman B, Chen H, König R, Yu Q, Chiles K, Landau NR. Complementary function of the two catalytic domains of APOBEC3G. *Virology* 2005 ; 333 : 374-86.
24. Morse M, Nauffer MN, Feng Y, Chelico L, Rouzina I, Williams MC. HIV restriction factor APOBEC3G binds in multiple steps and conformations to search and deaminate single-stranded DNA. *Elife* 2019 ; 8 : e52649.
25. Salter JD, Plevoda B, Bennett RP, Smith HC. Regulation of Antiviral Innate Immunity Through APOBEC Ribonucleoprotein Complexes. In : Harris JR, Marles-Wright J (eds). *Macromolecular Protein Complexes II: Structure and Function*. Cham : Springer Nature Switzerland AG, 2019. pp. 193-220.
26. Delviks-Frankenberry KA, Desimie BA, Pathak VK. Structural insights into APOBEC3-mediated lentiviral restriction. *Viruses* 2020 ; 12 : 587.
27. Holden LG, Prochnow C, Chang YP, Bransteitter R, Chelico L, Sen U, *et al.* Crystal structure of the anti-viral APOBEC3G catalytic domain and functional implications. *Nature* 2008 ; 456 : 121-4.
28. Shi K, Carpenter MA, Kurahashi K, Harris RS, Aihara H. Crystal structure of the DNA deaminase APOBEC3B catalytic domain. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 28120-30.
29. Rathore A, Carpenter MA, Demir Ö, Ikeda T, Li M, Shaban NM, *et al.* The local dinucleotide preference of APOBEC3G can be altered from 5'-CC to 5'-TC by a single amino acid substitution. *J Mol Biol* 2013 ; 425 : 4442-54.
30. Salter JD, Bennett RP, Smith HC. The APOBEC Protein Family: United by Structure, Divergent in Function. *Trends Biochem Sci* 2016 ; 41 : 578-94.
31. Sharma S, Patnaik SK, Thomas Taggart R, Kannisto ED, Enriquez SM, Gollnick P, Baysal BE. APOBEC3A cytidine deaminase induces RNA editing in monocytes and macrophages. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 6881.
32. Sharma S, Patnaik SK, Taggart RT, Baysal BE. The double-domain cytidine deaminase APOBEC3G is a cellular site-specific RNA editing enzyme. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 39100.
33. Sharma S, Wang J, Alqassim E, Portwood S, Cortes Gomez E, Maguire O, *et al.* Mitochondrial hypoxic stress induces widespread RNA editing by APOBEC3G in natural killer cells. *Genome Biol* 2019 ; 20 : 37.
34. Harjes E, Gross PJ, Chen KM, Lu Y, Shindo K, Nowarski R, *et al.* An Extended Structure of the APOBEC3G Catalytic Domain Suggests a Unique Holoenzyme Model. *J Mol Biol* 2009 ; 389 : 819-32.
35. Shandilya SMD, Nalam MNL, Nalivaika EA, Gross PJ, Valesano JC, Shindo K, *et al.* Crystal Structure of the APOBEC3G Catalytic Domain Reveals Potential Oligomerization Interfaces. *Structure* 2010 ; 18 : 28-38.
36. Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, Craig HM, Petersen-Mahrt SK, Watt IN, *et al.* DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 2003 ; 113 : 803-9.
37. Hultquist JF, Lengyel JA, Refsland EW, LaRue RS, Lackey L, Brown WL, Harris RS. Human and Rhesus APOBEC3D, APOBEC3F, APOBEC3G, and APOBEC3H Demonstrate a Conserved Capacity To Restrict Vif-Deficient HIV-1. *J Virol* 2011 ; 85 : 11220-34.
38. Desimie BA, Burdick RC, Izumi T, Doi H, Shao W, Alvord WG, *et al.* APOBEC3 proteins can copackage and comutate HIV-1 genomes. *Nucleic Acids Res* 2016 ; 44 : 7848-65.
39. Bohn JA, DaSilva J, Kharytonchyk S, Mercedes M, Vosters J, Telesnitsky A, *et al.* Flexibility in Nucleic Acid Binding Is Central to APOBEC3H Antiviral Activity. *J Virol* 2019 ; 93 : e01275-1319.
40. Kohli RM, Abrams SR, Gajula KS, Maul RW, Gearhart PJ, Stivers JT. A portable hot spot recognition loop transfers sequence preferences from APOBEC family members to activation-induced cytidine deaminase. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 22898-904.
41. Carpenter MA, Rajagurubandara E, Wijesinghe P, Bhagwat AS. Determinants of sequence-specificity within human AID and APOBEC3G. *DNA Repair (Amst)* 2010 ; 9 : 579-87.
42. Holtz CM, Sadler HA, Mansky LM. APOBEC3G cytosine deamination hotspots are defined by both sequence context and single-stranded DNA secondary structure. *Nucleic Acids Res* 2013 ; 41 : 6139-48.



43. McDaniel YZ, Wang D, Love RP, Adolph MB, Mohammadzadeh N, Chelico L, Mansky LM. Deamination hotspots among APOBEC3 family members are defined by both target site sequence context and ssDNA secondary structure. *Nucleic Acids Res* 2020; 48 : 1353-71.
44. Yang H, Ito F, Wolfe AD, Li S, Mohammadzadeh N, Love RP, *et al.* Understanding the structural basis of HIV-1 restriction by the full length double-domain APOBEC3G. *Nat Commun* 2020; 11 : 632.
45. Azimi FC, Lee JE. Structural perspectives on HIV-1 Vif and APOBEC3 restriction factor interactions. *Protein Sci* 2020; 29 : 391-406.
46. Koning FA, Newman ENC, Kim E-Y, Kunstman KJ, Wolinsky SM, Malim MH. Defining APOBEC3 Expression Patterns in Human Tissues and Hematopoietic Cell Subsets. *J Virol* 2009; 83 : 9474-85.
47. Refsland EW, Stenglein MD, Shindo K, Albin JS, Brown WL, Harris RS. Quantitative profiling of the full APOBEC3 mRNA repertoire in lymphocytes and tissues: Implications for HIV-1 restriction. *Nucleic Acids Res* 2010; 38 : 4274-84.
48. Seplyarskiy VB, Soldatov RA, Popadin KY, Antonarakis SE, Bazykin GA, Nikolaev SI. APOBEC-induced mutations in human cancers are strongly enriched on the lagging DNA strand during replication. *Genome Res* 2016; 26 : 174-82.
49. Suspène R, Aynaud MM, Vartanian JP, Wain-Hobson S. Efficient Deamination of 5-Methylcytidine and 5-Substituted Cytidine Residues in DNA by Human APOBEC3A Cytidine Deaminase. *PLoS One* 2013; 8 : e63461.
50. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, *et al.* Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell* 2012; 149 : 979-93.
51. Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, Grimm SA, Fargo D, Stojanov P, *et al.* An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet* 2013; 45 : 970-6.
52. Burns MB, Temiz NA, Harris RS. Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers. *Nat Genet* 2013; 45 : 977-83.
53. Roberts SA, Sterling J, Thompson C, Harris S, Mav D, Shah R, *et al.* Clustered Mutations in Yeast and in Human Cancers Can Arise from Damaged Long Single-Strand DNA Regions. *Mol Cell* 2012; 46 : 424-35.
54. Taylor BJM, Nik-Zainal S, Wu YL, Stebbings LA, Raine K, Campbell PJ, *et al.* DNA deaminases induce break-associated mutation showers with implication of APOBEC3B and 3A in breast cancer kataegis. *Elife* 2013; 2 : e00534.
55. Bhagwat AS, Hao W, Townes JP, Lee H, Tang H, Foster PL. Strand-biased cytosine deamination at the replication fork causes cytosine to thymine mutations in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113 : 2176-81.
56. Hoopes JI, Cortez LM, Mertz TM, Malc EP, Mieczkowski PA, Roberts SA. APOBEC3A and APOBEC3B Preferentially Deaminate the Lagging Strand Template during DNA Replication. *Cell Rep* 2016; 14 : 1273-82.
57. Haradhvala NJ, Polak P, Stojanov P, Covington KR, Shinbrot E, Hess JM, *et al.* Mutational Strand Asymmetries in Cancer Genomes Reveal Mechanisms of DNA Damage and Repair. *Cell* 2016; 164 : 538-49.
58. Green AM, Landry S, Budagyan K, Avgousti DC, Shalhout S, Bhagwat AS, Weitzman MD. APOBEC3A damages the cellular genome during DNA replication. *Cell Cycle* 2016; 15 : 998-1008.
59. Green AM, Budagyan K, Hayer KE, Reed MA, Savani MR, Wertheim GB, Weitzman MD. Cytosine deaminase APOBEC3A sensitizes leukemia cells to inhibition of the DNA replication checkpoint. *Cancer Res* 2017; 77 : 4579-88.
60. Buisson R, Lawrence MS, Benes CH, Zou L. APOBEC3A and APOBEC3B activities render cancer cells susceptible to ATR inhibition. *Cancer Res* 2017; 77 : 4567-78.
61. Nikkilä J, Kumar R, Campbell J, Brandsma I, Pemberton HN, Wallberg F, *et al.* Elevated APOBEC3B expression drives a kataegis-like mutation signature and replication stress-related therapeutic vulnerabilities in p53-defective cells. *Br J Cancer* 2017; 117 : 113-23.
62. Elango R, Osia B, Harcy V, Malc E, Mieczkowski PA, Roberts SA, Malkova A. Repair of base damage within break-induced replication intermediates promotes kataegis associated with chromosome rearrangements. *Nucleic Acids Res* 2019; 47 : 9666-84.
63. Lei L, Chen H, Xue W, Yang B, Hu B, Wei J, *et al.* APOBEC3 induces mutations during repair of CRISPR-Cas9-generated DNA breaks. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25 : 45-52.
64. Taylor BJ, Wu YL, Rada C. Active RNAP pre-initiation sites are highly mutated by cytidine deaminases in yeast, with AID targeting small RNA genes. *Elife* 2014; 3 : e03553.
65. Saini N, Roberts SA, Sterling JF, Malc EP, Mieczkowski PA, Gordenin DA. APOBEC3B cytidine deaminase targets the non-transcribed strand of tRNA genes in yeast. *DNA Repair (Amst)* 2017; 53 : 4-14.
66. Sharma S, Patnaik SK, Kemer Z, Baysal BE. Transient overexpression of exogenous APOBEC3A causes C-to-U RNA editing of thousands of genes. *RNA Biol* 2017; 14 : 603-10.
67. Sharma S, Baysal BE. Stem-loop structure preference for site-specific RNA editing by APOBEC3A and APOBEC3G. *PeerJ* 2017; 5 : e4136.
68. Ng JCF, Quist J, Grigoriadis A, Malim MH, Fraternali F. Pan-cancer transcriptomic analysis dissects immune and proliferative functions of APOBEC3 cytidine deaminases. *Nucleic Acids Res* 2019; 47 : 1178-94.
69. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500 : 415-21.
70. Chan K, Roberts SA, Klimczak LJ, Sterling JF, Saini N, Malc EP, Kim J, Kwiatkowski DJ, Fargo DC, Mieczkowski PA, Getz G, Gordenin DA. An APOBEC3A hypermutation signature is distinguishable from the signature of background mutagenesis by APOBEC3B in human cancers. *Nat Genet* 2015; 47 : 1067-72.
71. Kidd JM, Newman TL, Tuzun E, Kaul R, Eichler EE. Population Stratification of a Common APOBEC Gene Deletion Polymorphism. *PLoS Genet* 2007; 3 : e63.
72. Xuan D, Li G, Cai Q, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Shu XO, *et al.* APOBEC3 deletion polymorphism is associated with breast cancer risk among women of European ancestry. *Carcinogenesis* 2013; 34 : 2240-3.
73. Qi G, Xiong H, Zhou C. APOBEC3 deletion polymorphism is associated with epithelial ovarian cancer risk among Chinese women. *Tumor Biol* 2014; 35 : 5723-6.
74. Starrett GJ, Luengas EM, McCann JL, Ebrahimi D, Temiz NA, Love RP, *et al.* The DNA cytosine deaminase APOBEC3H haplotype i likely contributes to breast and lung cancer mutagenesis. *Nat Commun* 2016; 7 : 12918.
75. Jalili P, Bowen D, Langenbucher A, Park S, Aguirre K, Corcoran RB, *et al.* Quantification of ongoing APOBEC3A activity in tumor cells by monitoring RNA editing at hotspots. *Nat Commun* 2020; 11 : 2971.
76. Cortez LM, Brown AL, Dennis MA, Collins CD, Brown AJ, Mitchell D, *et al.* APOBEC3A is a prominent cytidine deaminase in breast cancer. *PLoS Genet* 2019; 15 : e1008545.
77. Kim Y, Sun DS, Yoon J, Ko YH, Won HS, Kim JS. Clinical implications of APOBEC3A and 3B expression in patients with breast cancer. *PLoS One* 2020; 15 : e0230261.
78. Menendez D, Nguyen TA, Snipe J, Resnick MA. The cytidine deaminase APOBEC3 family is subject to transcriptional regulation by p53. *Mol Cancer Res* 2017; 15 : 735-43.

79. Periyasamy M, Singh AK, Gemma C, Kranjec C, Farzan R, Leach DA, *et al.* P53 controls expression of the DNA deaminase APOBEC3B to limit its potential mutagenic activity in cancer cells. *Nucleic Acids Res* 2017; 45 : 11056-69.
80. Ma W, Ho DWH, Sze KMF, Tsui YM, Chan LK, Lee JMF, Ng IOL. APOBEC3B promotes hepatocarcinogenesis and metastasis through novel deaminase-independent activity. *Mol Carcinog* 2019; 58 : 643-53.
81. Wang D, Li X, Li J, Lu Y, Zhao S, Tang X, *et al.* APOBEC3B interaction with PRC2 modulates microenvironment to promote HCC progression. *Gut* 2019; 68 : 1846-57.
82. Wu J, Pan TH, Xu S, Jia LT, Zhu LL, Mao JS, *et al.* The virus-induced protein APOBEC3G inhibits anoikis by activation of Akt kinase in pancreatic cancer cells. *Sci Rep* 2015; 5 : 12230.
83. Vieira VC, Leonard B, White EA, Starrett GJ, Temiz NA, Lorenz LD, *et al.* Human papillomavirus E6 triggers upregulation of the antiviral and cancer genomic DNA deaminase APOBEC3B. *MBio* 2014; 5 : e02234-2314.
84. Argyris PP, Wilkinson PE, Jarvis MC, Magliocca KR, Patel MR, Vogel RI, *et al.* Endogenous APOBEC3B overexpression characterizes HPV-positive and HPV-negative oral epithelial dysplasias and head and neck cancers. *Mod Pathol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0617-x>.
85. Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Yugawa T, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I. Human Papillomavirus 16 E6 Upregulates APOBEC3B via the TEAD Transcription Factor. *J Virol* 2017; 91 : e02413-2416.
86. Westrich JA, Warren CJ, Klausner MJ, Guo K, Liu C-W, Santiago ML, Pyeon D. Human Papillomavirus 16 E7 Stabilizes APOBEC3A Protein by Inhibiting Cullin 2-Dependent Protein Degradation. *J Virol* 2018; 92 : e01318-1417.
87. Serebrenik AA, Starrett GJ, Leenen S, Jarvis MC, Shaban NM, Salamango DJ, *et al.* The deaminase APOBEC3B triggers the death of cells lacking uracil DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116 : 22158-63.
88. Serebrenik AA, Argyris PP, Jarvis MC, Brown WL, Bazzaro M, Vogel RI, *et al.* The DNA Cytosine Deaminase APOBEC3B is a Molecular Determinant of Platinum Responsiveness in Clear Cell Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26 : 3397-407.
89. Siewewerts AM, Willis S, Burns MB, Look MP, Gelder MEM, Van MEM, Schlicker A, *et al.* Elevated APOBEC3B Correlates with Poor Outcomes for Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancers. *Horm Cancer* 2014; 5 : 405-13.
90. Udquim K-I, Zettelmeyer C, Banday AR, Lin SH-Y, Prokunina-Olsson L. APOBEC3B expression in breast cancer cell lines and tumors depends on the estrogen receptor status. *Carcinogenesis* 2020 ; bga002.
91. Periyasamy M, Patel H, Lai CF, Nguyen VTM, Nevedomskaya E, Harrod A, *et al.* APOBEC3B-Mediated Cytidine Deamination Is Required for Estrogen Receptor Action in Breast Cancer. *Cell Rep* 2015; 13 : 108-21.
92. Wang K, Li L, Fu L, Yuan Y, Dai H, Zhu T, Zhou Y, Yuan F. Integrated Bioinformatics Analysis the Function of RNA Binding Proteins (RBPs) and Their Prognostic Value in Breast Cancer. *Front Pharmacol* 2019; 10 : 140.
93. Tao L, Jiang Z, Xu M, Xu T, Liu Y. Induction of APOBEC3C Facilitates the Genotoxic Stress-Mediated Cytotoxicity of Artesunate. *Chem Res Toxicol* 2019; 32 : 2526-37.
94. Yang Z, Lu Y, Xu Q, Zhuang L, Tang B, Chen X. Correlation of APOBEC3 in tumor tissues with clinico-pathological features and survival from hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 : 7762-9.
95. Jais JP, Haioun C, Molina TJ, Rickman DS, de Reynies A, Berger F, *et al.* The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. *Leukemia* 2008; 22 : 1917-24.
96. Nowarski R, Wilner OI, Cheshin O, Shahar OD, Kenig E, Baraz L, *et al.* APOBEC3G enhances lymphoma cell radioresistance by promoting cytidine deaminase-dependent DNA repair. *Blood* 2012; 120 : 366-75.
97. Wang Y, Wu S, Zheng S, Wang S, Wali A, Ezhilarasan R, *et al.* APOBEC3G acts as a therapeutic target in mesenchymal gliomas by sensitizing cells to radiation-induced cell death. *Oncotarget* 2017; 8 : 54285-96.
98. Leonard B, Starrett GJ, Maurer MJ, Oberg AL, Van Bockstal M, Van Dorpe J, *et al.* APOBEC3G expression correlates with T-cell infiltration and improved clinical outcomes in high-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; 22 : 4746-55.
99. Browne EP, Allers C, Landau NR. Restriction of HIV-1 by APOBEC3G is cytidine deaminase-dependent. *Virology* 2009; 387 : 313-21.
100. Kijak GH, Janini LM, Tovanabutra S, Sanders-Buell E, Arroyo MA, Robb ML, *et al.* Variable contexts and levels of hypermutation in HIV-1 proviral genomes recovered from primary peripheral blood mononuclear cells. *Virology* 2008; 376 : 101-11.
101. Piantadosi A, Humes D, Chohan B, McClelland RS, Overbaugh J. Analysis of the Percentage of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Sequences That Are Hypermutated and Markers of Disease Progression in a Longitudinal Cohort, Including One Individual with a Partially Defective Vif. *J Virol* 2009; 83 : 7805-14.
102. Binka M, Ooms M, Steward M, Simon V. The Activity Spectrum of Vif from Multiple HIV-1 Subtypes against APOBEC3G, APOBEC3F, and APOBEC3H. *J Virol* 2012; 86 : 49-59.
103. Chaipan C, Smith JL, Hu W-S, Pathak VK. APOBEC3G Restricts HIV-1 to a Greater Extent than APOBEC3F and APOBEC3DE in Human Primary CD4+ T Cells and Macrophages. *J Virol* 2013; 87 : 444-53.
104. Ebrahimi D, Richards CM, Carpenter MA, Wang J, Ikeda T, Becker JT, *et al.* Genetic and mechanistic basis for APOBEC3H alternative splicing, retrovirus restriction, and counteraction by HIV-1 protease. *Nat Commun* 2018; 9 : 4137.
105. Wang X, Abudu A, Son S, Dang Y, Venta PJ, Zheng Y-H. Analysis of Human APOBEC3H Haplotypes and Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity. *J Virol* 2011; 85 : 3142-52.
106. Takei H, Fukuda H, Pan G, Yamazaki H, Matsumoto T, Kazuma Y, *et al.* Alternative splicing of APOBEC3D generates functional diversity and its role as a DNA mutator. *Int J Hematol* 2020 ; <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02904-y>.
107. Villanova F, Barreiros M, Leal É. Is the tryptophan codon of gene vif the Achilles' heel of HIV-1? *PLoS One* 2020; 15 : e0225563.
108. Ara A, Love RP, Chelico L. Different Mutagenic Potential of HIV-1 Restriction Factors APOBEC3G and APOBEC3F Is Determined by Distinct Single-Stranded DNA Scanning Mechanisms. *PLoS Pathog* 2014; 10 : e1004024.
109. Ara A, Love RP, Follack TB, Ahmed KA, Adolph MB, Chelico L. Mechanism of Enhanced HIV Restriction by Virion Coencapsidated Cytidine Deaminases APOBEC3F and APOBEC3G. *J Virol* 2017; 91 : e02230-2316.
110. Nowarski R, Prabhu P, Kenig E, Smith Y, Britan-Rosich E, Kotler M. APOBEC3G inhibits HIV-1 RNA elongation by inactivating the viral trans-activation response element. *J Mol Biol* 2014; 426 : 2840-53.
111. Russell RA, Moore MD, Hu WS, Pathak VK. APOBEC3G induces a hypermutation gradient: Purifying selection at multiple steps during HIV-1 replication results in levels of G-to-A mutations that are high in DNA, intermediate in cellular viral RNA, and low in virion RNA. *Retrovirology* 2009; 6 : 16.

- 112.** Yang B, Chen K, Zhang C, Huang S, Zhang H. Virion-associated uracil DNA glycosylase-2 and apurinic/apyrimidinic endonuclease are involved in the degradation of APOBEC3G-edited nascent HIV-1 DNA. *J Biol Chem* 2007; 282: 11667-75.
- 113.** Kaiser SM, Emerman M. Uracil DNA Glycosylase Is Dispensable for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication and Does Not Contribute to the Antiviral Effects of the Cytidine Deaminase APOBEC3G. *J Virol* 2006; 80: 875-82.
- 114.** Mbisa JL, Barr R, Thomas JA, Vandegraaff N, Dorweiler IJ, Svarovskaia ES, *et al.* Human Immunodeficiency Virus Type 1 cDNAs Produced in the Presence of APOBEC3G Exhibit Defects in Plus-Strand DNA Transfer and Integration. *J Virol* 2007; 81: 7099-110.
- 115.** Pollpeter D, Parsons M, Sobala AE, Coxhead S, Lang RD, Bruns AM, *et al.* Deep sequencing of HIV-1 reverse transcripts reveals the multifaceted antiviral functions of APOBEC3G. *Nat Microbiol* 2018; 3: 220-33.
- 116.** Von Hippel PH, Berg OG. Facilitated target location in biological systems. *J Biol Chem* 1989; 264: 675-8.
- 117.** Chelico L, Pham P, Calabrese P, Goodman MF. APOBEC3G DNA deaminase acts processively 3' → 5' on single-stranded DNA. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13: 392-9.
- 118.** Nowarski R, Britan-Rosich E, Shiloach T, Kotler M. Hypermutation by intersegmental transfer of APOBEC3G cytidine deaminase. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15: 1059-66.
- 119.** Feng Y, Love RP, Ara A, Baig TT, Adolph MB, Chelico L. Natural polymorphisms and Oligomerization of Human APOBEC3H contribute to single-stranded DNA scanning ability. *J Biol Chem* 2015; 290: 27188-203.
- 120.** Suspène 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* 2006; 34: 4677-84.
- 121.** Wurtzer S, Goubar A, Mammano F, Saragosti S, Lecossier D, Hance AJ, Clavel F. Functional Central Polypurine Tract Provides Downstream Protection of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Genome from Editing by APOBEC3G and APOBEC3B. *J Virol* 2006; 80: 3679-83.
- 122.** Love RP, Xu H, Chelico L. Biochemical analysis of hypermutation by the deoxycytidine deaminase APOBEC3A. *J Biol Chem* 2012; 287: 30812-22.
- 123.** Adolph MB, Love RP, Feng Y, Chelico L. Enzyme cycling contributes to efficient induction of genome mutagenesis by the cytidine deaminase APOBEC3B. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: 11925-40.
- 124.** Adolph MB, Ara A, Feng Y, Wittkopp CJ, Emerman M, Fraser JS, Chelico L. Cytidine deaminase efficiency of the lentiviral viral restriction factor APOBEC3C correlates with dimerization. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: 3378-94.
- 125.** Mohammadzadeh N, Love RP, Gibson R, Arts EJ, Poon AFY, Chelico L. Role of co-expressed APOBEC3F and APOBEC3G in inducing HIV-1 drug resistance. *Heliyon* 2019; 5: e01498.
- 126.** Bishop KN, Holmes RK, Malim MH. Antiviral Potency of APOBEC Proteins Does Not Correlate with Cytidine Deamination. *J Virol* 2006; 80: 8450-8.
- 127.** Iwatani Y, Chan DSB, Wang F, Maynard KS, Sugiura W, Gronenborn AM, *et al.* Deaminase-independent inhibition of HIV-1 reverse transcription by APOBEC3G. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 7096-108.
- 128.** 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* 2007; 282: 2587-95.
- 129.** Bishop KN, Verma M, Kim EY, Wolinsky SM, Malim MH. APOBEC3G inhibits elongation of HIV-1 reverse transcripts. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000231.
- 130.** Wang X, Ao Z, Chen L, Kobinger G, Peng J, Yao X. The Cellular Antiviral Protein APOBEC3G Interacts with HIV-1 Reverse Transcriptase and Inhibits Its Function during Viral Replication. *J Virol* 2012; 86: 3777-86.
- 131.** Henriot S, Mercenne G, Bernacchi S, Paillart J-C, Marquet R. Tumultuous Relationship between the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Infectivity Factor (Vif) and the Human APOBEC-3G and APOBEC-3F Restriction Factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009; 73: 211-32.
- 132.** Gillick K, Pollpeter D, Phalora P, Kim E-Y, Wolinsky SM, Malim MH. Suppression of HIV-1 Infection by APOBEC3 Proteins in Primary Human CD4 + T Cells Is Associated with Inhibition of Processive Reverse Transcription as Well as Excessive Cytidine Deamination. *J Virol* 2013; 87: 1508-17.
- 133.** Mbisa JL, Bu W, Pathak VK. APOBEC3F and APOBEC3G Inhibit HIV-1 DNA Integration by Different Mechanisms. *J Virol* 2010; 84: 5250-9.
- 134.** Huthoff H, Autore F, Gallois-Montbrun S, Fraternali F, Malim MH. RNA-dependent oligomerization of APOBEC3G Is required for restriction of HIV-1. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000330.
- 135.** Bennett RP, Salter JD, Liu X, Wedekind JE, Smith HC. APOBEC3G subunits self-associate via the C-terminal deaminase domain. *J Biol Chem* 2008; 283: 33329-36.
- 136.** Morse M, Huo R, Feng Y, Rouzina I, Chelico L, Williams MC. Dimerization regulates both deaminase-dependent and deaminase-independent HIV-1 restriction by APOBEC3G. *Nat Commun* 2017; 8: 597.
- 137.** 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* 2007; 360: 247-56.
- 138.** Adolph MB, Ara A, Chelico L. APOBEC3 Host Restriction Factors of HIV-1 Can Change the Template Switching Frequency of Reverse Transcriptase. *J Mol Biol* 2019; 431: 1339-52.
- 139.** Wichroski MJ, Robb GB, Rana TM. Human Retroviral Host Restriction Factors APOBEC3G and APOBEC3F Localize to mRNA Processing Bodies. *PLoS Pathog* 2006; 2: e41.
- 140.** Muckenfuss H, Hamdorf M, Held U, Perkovic M, Löwer J, Cichutek K, *et al.* APOBEC3 proteins inhibit human LINE-1 retrotransposition. *J Biol Chem* 2006; 281: 22161-72.
- 141.** Stenglein MD, Matsuo H, Harris RS. Two Regions within the Amino-Terminal Half of APOBEC3G Cooperate To Determine Cytoplasmic Localization. *J Virol* 2008; 82: 9591-9.
- 142.** Bennett RP, Presnyak V, Wedekind JE, Smith HC. Nuclear exclusion of the HIV-1 host defense factor APOBEC3G requires a novel cytoplasmic retention signal and is not dependent on RNA binding. *J Biol Chem* 2008; 283: 7320-7.
- 143.** Gallois-Montbrun S, Kramer B, Swanson CM, Byers H, Lynham S, Ward M, Malim MH. Antiviral Protein APOBEC3G Localizes to Ribonucleoprotein Complexes Found in P Bodies and Stress Granules. *J Virol* 2007; 81: 2165-78.
- 144.** Gallois-Montbrun S, Holmes RK, Swanson CM, Fernández-Ocaña M, Byers HL, Ward MA, *et al.* Comparison of Cellular Ribonucleoprotein Complexes Associated with the APOBEC3F and APOBEC3G Antiviral Proteins. *J Virol* 2008; 82: 5636-42.
- 145.** Kozak SL, Marin M, Rose KM, Bystrom C, Kabat D. The anti-HIV-1 editing enzyme APOBEC3G binds HIV-1 RNA and messenger RNAs that shuttle between polysomes and stress granules. *J Biol Chem* 2006; 281: 29105-19.
- 146.** Cougot N, Babajko S, Séraphin B. Cytoplasmic foci are sites of mRNA decay in human cells. *J Cell Biol* 2004; 165: 31-40.
- 147.** Kedersha N, Stoecklin G, Ayodele M, Yacono P, Lykke-Andersen J, Fitzler MJ, *et al.* Stress granules and processing bodies are dynamically linked sites of mRNP remodeling. *J Cell Biol* 2005; 169: 871-84.



148. Decker CJ, Parker R. P-bodies and stress granules: Possible roles in the control of translation and mRNA degradation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4 : a012286.
149. Protter DSW, Parker R. Principles and Properties of Stress Granules. *Trends Cell Biol* 2016; 26 : 668-79.
150. Standart N, Weil D. P-Bodies: Cytosolic Droplets for Coordinated mRNA Storage. *Trends Genet* 2018; 34 : 612-26.
151. Chiu YL, Witkowska HE, Hall SC, Santiago M, Soros VB, Esnault C, *et al.* High-molecular-mass APOBEC3G complexes restrict Alu retrotransposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103 : 15588-93.
152. Soros VB, Yonemoto W, Greene WC. Newly Synthesized APOBEC3G Is Incorporated into HIV Virions, Inhibited by HIV RNA, and Subsequently Activated by RNase H. *PLoS Pathog* 2007; 3 : e15.
153. Wang X, Dolan PT, Dang Y, Zheng YH. Biochemical differentiation of APOBEC3F and APOBEC3G proteins associated with HIV-1 life cycle. *J Biol Chem* 2007; 282 : 1585-94.
154. Wang T, Tian C, Zhang W, Luo K, Sarkis PTN, Yu L, *et al.* 7SL RNA Mediates Virion Packaging of the Antiviral Cytidine Deaminase APOBEC3G. *J Virol* 2007; 81 : 13112-24.
155. Bélanger K, Savoie M, Rosales Gerpe MC, Couture JF, Langlois MA. Binding of RNA by APOBEC3G controls deamination-independent restriction of retroviruses. *Nucleic Acids Res* 2013; 41 : 7438-52.
156. Huang J, Liang Z, Yang B, Tian H, Ma J, Zhang H. Derepression of microRNA-mediated protein translation inhibition by apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G (APOBEC3G) and its family members. *J Biol Chem* 2007; 282 : 33632-40.
157. Liu C, Zhang X, Huang F, Yang B, Li J, Liu B, *et al.* APOBEC3G inhibits microRNA-mediated repression of translation by interfering with the interaction between Argonaute-2 and MOV10. *J Biol Chem* 2012; 287 : 29373-83.
158. Ali S, Karki N, Bhattacharya C, Zhu R, MacDuff DA, Stenglein MD, *et al.* APOBEC3 inhibits DEAD-END function to regulate microRNA activity. *BMC Mol Biol* 2013; 14 : 16.
159. Ma J, Li X, Xu J, Zhang Q, Liu Z, Jia P, *et al.* The Roles of APOBEC3G Complexes in the Incorporation of APOBEC3G into HIV-1. *PLoS One* 2013; 8 : e74892.
160. Huthoff H, Malim MH. Identification of Amino Acid Residues in APOBEC3G Required for Regulation by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif and Virion Encapsulation. *J Virol* 2007; 81 : 3807-15.
161. Bulliard Y, Turelli P, Röhrig UF, Zoete V, Mangeat B, Michielin O, Trono D. Functional Analysis and Structural Modeling of Human APOBEC3G Reveal the Role of Evolutionarily Conserved Elements in the Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and Alu Transposition. *J Virol* 2009; 83 : 12611-21.
162. Zhang W, Du J, Yu K, Wang T, Yong X, Yu X-F. Association of Potent Human Antiviral Cytidine Deaminases with 7SL RNA and Viral RNP in HIV-1 Virions. *J Virol* 2010; 84 : 12903-13.
163. Li J, Chen Y, Li M, Carpenter MA, McDougle RM, Luengas EM, *et al.* APOBEC3 multimerization correlates with HIV-1 packaging and restriction activity in living cells. *J Mol Biol* 2014; 426 : 1296-307.
164. Fukuda H, Li S, Sardo L, Smith JL, Yamashita K, Sarca AD, *et al.* Structural determinants of the APOBEC3G N-terminal domain for HIV-1 RNA association. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9 : 129.
165. Song C, Sutton L, Johnson ME, D'Aquila RT, Donahue JP. Signals in APOBEC3F N-terminal and C-terminal deaminase domains each contribute to encapsidation in HIV-1 virions and are both required for HIV-1 restriction. *J Biol Chem* 2012; 287 : 16965-74.
166. Apolonia L, Schulz R, Curk T, Rocha P, Swanson CM, Schaller T, *et al.* Promiscuous RNA Binding Ensures Effective Encapsulation of APOBEC3 Proteins by HIV-1. *PLoS Pathog* 2015; 11 : e1004609.
167. Zennou V, Perez-Caballero D, Göttlinger H, Bieniasz PD. APOBEC3G Incorporation into Human Immunodeficiency Virus Type 1 Particles. *J Virol* 2004; 78 : 12058-61.
168. Schäfer A, Bogerd HP, Cullen BR. Specific packaging of APOBEC3G into HIV-1 virions is mediated by the nucleocapsid domain of the gag polyprotein precursor. *Virology* 2004; 328 : 163-8.
169. Svarovskaia ES, Xu H, Mbisa JL, Barr R, Gorelick RJ, Ono A, *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 Biol Chem* 2004; 279 : 35822-8.
170. Khan MA, Kao S, Miyagi E, Takeuchi H, Goila-Gaur R, Opi S, *et al.* Viral RNA Is Required for the Association of APOBEC3G with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nucleoprotein Complexes. *J Virol* 2005; 79 : 5870-4.
171. Itano MS, Arnion H, Wolin SL, Simon SM. Recruitment of 7SL RNA to assembling HIV-1 virus-like particles. *Traffic* 2018; 19 : 36-43.
172. York A, Kutluay SB, Errando M, Bieniasz PD. The RNA Binding Specificity of Human APOBEC3 Proteins Resembles That of HIV-1 Nucleocapsid. *PLoS Pathog* 2016; 12 : e1005833.
173. Kutluay SB, Zang T, Blanco-Melo D, Powell C, Jannain D, Errando M, *et al.* Global changes in the RNA binding specificity of HIV-1 gag regulate virion genesis. *Cell* 2014; 159 : 1096-109.
174. Dussart S, Douaisi M, Courcoul M, Bessou G, Vigne R, Decroly E. APOBEC3G ubiquitination by Nedd4-1 favors its packaging into HIV-1 particles. *J Mol Biol* 2005; 345 : 547-58.
175. Douaisi M, Dussart S, Courcoul M, Bessou G, Lerner EC, Decroly E, *et al.* The tyrosine kinases Fyn and Hck favor the recruitment of tyrosine-phosphorylated APOBEC3G into vif-defective HIV-1 particles. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329 : 917-24.
176. 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* 2005; 1 : e6.
177. Mulder LCF, Harari A, Simon V. Cytidine deamination induced HIV-1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 : 5501-6.
178. Casartelli N, Guivel-Benhassine F, Bouziat R, Brandler S, Schwartz O, Moris A. The antiviral factor APOBEC3G improves CTL recognition of cultured HIV-infected T cells. *J Exp Med* 2010; 207 : 39-49.
179. Brumme ZL, John M, Carlson JM, Brumme CJ, Chan D, Brockman MA, *et al.* HLA-Associated Immune Escape Pathways in HIV-1 Subtype B Gag. *Pol and Nef Proteins. PLoS One* 2009; 4 : e6687.
180. Novitsky V, Cao H, Rybak N, Gilbert P, McLane MF, Gaolekwe S, *et al.* Magnitude and Frequency of Cytotoxic T-Lymphocyte Responses: Identification of Immunodominant Regions of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype C. *J Virol* 2002; 76 : 10155-68.
181. Monajemi M, Woodworth CF, Zipperlen K, Gallant M, Grant MD, Larijani M. Positioning of APOBEC3G/F Mutational Hotspots in the Human Immunodeficiency Virus Genome Favors Reduced Recognition by CD8+ T Cells. *PLoS One* 2014; 9 : e93428.
182. Squires KD, Monajemi M, Woodworth CF, Grant MD, Larijani M. Impact of APOBEC mutations on CD8+ T cell recognition of HIV epitopes varies depending on the restricting HLA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70 : 172-8.
183. Grant M, Larijani M. Evasion of adaptive immunity by HIV through the action of host APOBEC3G/F enzymes. *AIDS Res Ther* 2017; 14 : 44.
184. Kim EY, Lorenzo-Redondo R, Little SJ, Chung YS, Phalora PK, Maljkovic Berry I, *et al.* Human APOBEC3 Induced Mutation of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Contributes to Adaptation and Evolution in Natural Infection. *PLoS Pathog* 2014; 10.



- 185.** Nakano Y, Aso H, Soper A, Yamada E, Moriwaki M, Juarez-Fernandez G, *et al.* A conflict of interest: The evolutionary arms race between mammalian APOBEC3 and lentiviral Vif. *Retrovirology* 2017; 14: 31.
- 186.** Sodroski J, Goh WC, Rosen C, Dayton A, Terwilliger E, Haseltine W. A second post-transcriptional trans-activator gene required for HTLV-III replication. *Nature* 1986; 321: 412-7.
- 187.** Strebel K, Daugherty D, Clouse K, Cohen D, Folks T, Martin MA. The HIV A (sor) gene product is essential for virus infectivity. *Nature* 1988; 328: 728-30.
- 188.** Michaels FH, Hattori N, Gallo RC, Franchini G. The Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Vif Protein Is Located in the Cytoplasm of Infected Cells and Its Effect on Viral Replication Is Equivalent in HIV-2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9: 1025-30.
- 189.** Smith JL, Pathak VK. Identification of Specific Determinants of Human APOBEC3F, APOBEC3C, and APOBEC3DE and African Green Monkey APOBEC3F That Interact with HIV-1 Vif. *J Virol* 2010; 84: 12599-608.
- 190.** Dang Y, Wang X, Esselman WJ, Zheng YH. Identification of APOBEC3DE as Another Antiretroviral Factor from the Human APOBEC Family. *J Virol* 2006; 80: 10522-33.
- 191.** Wiegand HL, Doehle BP, Bogerd HP, Cullen BR. A second human antiretroviral factor, APOBEC3F, is suppressed by the HIV-1 and HIV-2 Vif proteins. *EMBO J* 2004; 23: 2451-8.
- 192.** Sheehy AM, Gaddis NC, Malim MH. The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat Med* 2003; 9: 1404-7.
- 193.** Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P, *et al.* Induction of APOBEC3G Ubiquitination and Degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF Complex. *Science* 2003; 302: 1056-60.
- 194.** Li MMH, Wu LI, Emerman M. The Range of Human APOBEC3H Sensitivity to Lentiviral Vif Proteins. *J Virol* 2010; 84: 88-95.
- 195.** Yang S, Sun Y, Zhang H. The multimerization of human immunodeficiency virus type I Vif protein: A requirement for Vif function in the viral life cycle. *J Biol Chem* 2001; 276: 4889-93.
- 196.** Auclair JR, Green KM, Shandilya S, Evans JE, Somasundaran M, Schiffer CA. Mass spectrometry analysis of HIV-1 Vif reveals an increase in ordered structure upon oligomerization in regions necessary for viral infectivity. *Proteins Struct Funct Genet* 2007; 69: 270-84.
- 197.** Yang B, Gao L, Li L, Lu Z, Fan X, Patel CA, Pomerantz RJ, DuBois GC, Zhang H. Potent suppression of viral infectivity by the peptides that inhibit multimerization of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Vif proteins. *J Biol Chem* 2003; 278: 6596-602.
- 198.** Batisse J, Guerrero SX, Bernacchi S, Richert L, Godet J, Goldschmidt V, *et al.* APOBEC3G Impairs the Multimerization of the HIV-1 Vif Protein in Living Cells. *J Virol* 2013; 87: 6492-506.
- 199.** Simon JHM, Carpenter EA, Fouchier RAM, Malim MH. Vif and the p55Gag Polyprotein of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Are Present in Colocalizing Membrane-Free Cytoplasmic Complexes. *J Virol* 1999; 73: 2667-74.
- 200.** Zhang H, Pomerantz RJ, 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.
- 201.** Simon JH, Fouchier RA, Southerling TE, Guerra CB, Grant CK, Malim MH. The Vif and Gag proteins of human immunodeficiency virus type 1 colocalize in infected human T cells. *J Virol* 1997; 71: 5259-67.
- 202.** Bouyac M, Courcou M, Bertoia G, Baudat Y, Gabuzda D, Blanc D, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 Vif protein binds to the Pr55Gag precursor. *J Virol* 1997; 71: 9358-65.
- 203.** Zheng W, Ling L, Li Z, Wang H, Rui Y, Gao W, *et al.* Conserved Interaction of Lentiviral Vif Molecules with HIV-1 Gag and Differential Effects of Species-Specific Vif on Virus Production. *J Virol* 2017; 91: e00064-17.
- 204.** Goncalves J, Shi B, Yang X, Gabuzda D. Biological activity of human immunodeficiency virus type 1 Vif requires membrane targeting by C-terminal basic domains. *J Virol* 1995; 69: 7196-204.
- 205.** Bardy M, Gay B, Pébernard S, Chazal N, Courcou M, Vigne R, *et al.* Interaction of human immunodeficiency virus type 1 Vif with Gag and Gag-Pol Precursors: Co-encapsulation and interference with viral protease-mediated Gag processing. *J Gen Virol* 2001; 82: 2719-33.
- 206.** Khan MA, Aberham C, Kao S, Akari H, Gorelick R, Bour 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.
- 207.** Liu H, Wu X, Newman M, Shaw GM, Hahn BH, Kappes JC. The Vif protein of human and simian immunodeficiency viruses is packaged into virions and associates with viral core structures. *J Virol* 1995; 69: 7630-8.
- 208.** Camaur D, Trono D. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 Vif particle incorporation. *J Virol* 1996; 70: 6106-11.
- 209.** Baraz L, Hutoran M, Blumenzweig I, Katzenellenbogen M, Friedler A, Gilon C, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 Vif binds the viral protease by interaction with its N-terminal region. *J Gen Virol* 2002; 83: 2225-30.
- 210.** Akari H, Fujita M, Kao S, Khan MA, Shehu-Xhilaga M, Adachi A, *et al.* High Level Expression of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Vif Inhibits Viral Infectivity by Modulating Proteolytic Processing of the Gag Precursor at the p2/Nucleocapsid Processing Site. *J Biol Chem* 2004; 279: 12355-62.
- 211.** Karczewski MK, Strebel K. Cytoskeleton association and virion incorporation of the human immunodeficiency virus type 1 Vif protein. *J Virol* 1996; 70: 494-507.
- 212.** Henzler T, Harmache A, Herrmann H, Spring H, Suzan M, Audoly G, *et al.* Fully functional, naturally occurring and C-terminally truncated variant human immunodeficiency virus (HIV) Vif does not bind to HIV Gag but influences intermediate filament structure. *J Gen Virol* 2001; 82: 561-73.
- 213.** Henriot S, Richer D, Bernacchi S, Decroly E, Vigne R, Ehresmann B, Ehresmann C, Paillart JC, Marquet R. Cooperative and specific binding of Vif to the 5' region of HIV-1 genomic RNA. *J Mol Biol* 2005; 354: 55-72.
- 214.** Dettenhofer M, Cen S, Carlson BA, 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.
- 215.** Kao S, Khan MA, 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.
- 216.** Bernacchi S, Henriot S, Dumas P, Paillart JC, Marquet R. RNA and DNA binding properties of HIV-1 Vif protein: A fluorescence study. *J Biol Chem* 2007; 282: 26361-8.
- 217.** Bernacchi S, Mercenne G, Tournaire C, Marquet R, Paillart JC. Importance of the proline-rich multimerization domain on the oligomerization and nucleic acid binding properties of HIV-1 Vif. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 2404-15.
- 218.** Batisse J, Guerrero S, Bernacchi S, Sleiman D, Gabus C, Darlix JL, *et al.* The role of Vif oligomerization and RNA chaperone activity in HIV-1 replication. *Virus Res* 2012; 169: 361-76.
- 219.** Sleiman D, Bernacchi S, Guerrero SX, Brachet F, Larue V, Paillart JC, Tisné C. Characterization of RNA binding and chaperoning activities of HIV-1 Vif protein Importance of the C-terminal unstructured tail. *RNA Biol* 2014; 11: 906-20.
- 220.** 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.

221. Cancio R, Spadari S, Maga G. Vif is an auxiliary factor of the HIV-1 reverse transcriptase and facilitates abasic site bypass. *Biochem J* 2004; 383: 475-82.
222. Henriot S, Sinck L, Bec G, Gorelick RJ, Marquet R, Paillart JC. Vif is a RNA chaperone that could temporally regulate RNA dimerization and the early steps of HIV-1 reverse transcription. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 5141-53.
223. Racine PJ, Chamontin C, De Rocquigny H, Bernacchi S, Paillart JC, Mougél M. Requirements for nucleocapsid-mediated regulation of reverse transcription during the late steps of HIV-1 assembly. *Sci Rep* 2016; 6: 27536.
224. Liu B, Sarkis PTN, Luo K, Yu Y, Yu X-F. Regulation of Apobec3F and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif by Vif-Cul5-ElonB/C E3 Ubiquitin Ligase. *J Virol* 2005; 79: 9579-87.
225. Zhang W, Chen G, Niewiadomska AM, Xu R, Yu X-F. Distinct Determinants in HIV-1 Vif and Human APOBEC3 Proteins Are Required for the Suppression of Diverse Host Anti-Viral Proteins. *PLoS One* 2008; 3: e3963.
226. Zhen A, Wang T, Zhao K, Xiong Y, Yu X-F. A Single Amino Acid Difference in Human APOBEC3H Variants Determines HIV-1 Vif Sensitivity. *J Virol* 2010; 84: 1902-11.
227. Wang X, Wang X, Wang W, Zhang J, Wang J, Wang C, et al. Both Rbx1 and Rbx2 exhibit a functional role in the HIV-1 Vif-Cullin5 E3 ligase complex in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 624-9.
228. Hüttenhain R, Xu J, Burton LA, Gordon DE, Hultquist JF, Johnson JR, et al. ARIH2 Is a Vif-Dependent Regulator of CUL5-Mediated APOBEC3G Degradation in HIV Infection. *Cell Host Microbe* 2019; 26: 86-99.e7.
229. Jäger S, Kim DY, Hultquist JF, Shindo K, Larue RS, Kwon E, et al. Vif hijacks CBF-β to degrade APOBEC3G and promote HIV-1 infection. *Nature* 2012; 481: 371-5.
230. Baig TT, Feng Y, Chelico L. Determinants of Efficient Degradation of APOBEC3 Restriction Factors by HIV-1 Vif. *J Virol* 2014; 88: 14380-95.
231. Marin M, Golem S, Rose KM, Kozak SL, Kabat D. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif Functionally Interacts with Diverse APOBEC3 Cytidine Deaminases and Moves with Them between Cytoplasmic Sites of mRNA Metabolism. *J Virol* 2008; 82: 987-98.
232. Gooch BD, Cullen BR. Functional domain organization of human APOBEC3G. *Virology* 2008; 379: 118-24.
233. 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* 2007; 81: 8201-10.
234. 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* 2008; 381: 1000-11.
235. Dang Y, Davis RW, York IA, Zheng YH. Identification of 81LGxGxxIxW89 and 171EDRW174 Domains from Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif That Regulate APOBEC3G and APOBEC3F Neutralizing Activity. *J Virol* 2010; 84: 5741-50.
236. Letko M, Booiman T, Kootstra N, Simon V, Ooms M. Identification of the HIV-1 Vif and Human APOBEC3G Protein Interface. *Cell Rep* 2015; 13: 1789-99.
237. Nakashima M, Ode H, Kawamura T, Kitamura S, Naganawa Y, Awazu H, et al. Structural Insights into HIV-1 Vif-APOBEC3F Interaction. *J Virol* 2016; 90: 1034-47.
238. Hu Y, Desimie BA, Nguyen HC, Ziegler SJ, Cheng TC, Chen J, et al. Structural basis of antagonism of human APOBEC3F by HIV-1 Vif. *Nat Struct Mol Biol* 2019; 26: 1176-83.
239. Donahue JP, Vetter ML, Mukhtar NA, D'Aquila RT. The HIV-1 Vif PPLP motif is necessary for human APOBEC3G binding and degradation. *Virology* 2008; 377: 49-53.
240. Chen G, He Z, Wang T, Xu R, Yu X-F. A Patch of Positively Charged Amino Acids Surrounding the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif SLVx4Yx9Y Motif Influences Its Interaction with APOBEC3G. *J Virol* 2009; 83: 8674-82.
241. Valera MS, de Armas-Rillo L, Barroso-González J, Ziglio S, Batisse J, Dubois N, et al. The HDAC6/APOBEC3G complex regulates HIV-1 infectiveness by inducing Vif autophagic degradation. *Retrovirology* 2015; 12: 53.
242. Refsland EW, Hultquist JF, Luengas EM, Ikeda T, Shaban NM, Law EK, et al. Natural Polymorphisms in Human APOBEC3H and HIV-1 Vif Combine in Primary T Lymphocytes to Affect Viral G-to-A Mutation Levels and Infectivity. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004761.
243. Guo Y, Dong L, Qiu X, Wang Y, Zhang B, Liu H, et al. Structural basis for hijacking CBF-β and CUL5 E3 ligase complex by HIV-1 Vif. *Nature* 2014; 505: 229-33.
244. Kim DY, Kwon E, Hartley PD, Crosby DC, Mann S, Krogan NJ, et al. CBFβ Stabilizes HIV Vif to Counteract APOBEC3 at the Expense of RUNX1 Target Gene Expression. *Mol Cell* 2013; 49: 632-44.
245. Zhou X, Han X, Zhao K, Du J, Evans SL, Wang H, et al. Dispersed and Conserved Hydrophobic Residues of HIV-1 Vif Are Essential for CBF Recruitment and A3G Suppression. *J Virol* 2014; 88: 2555-63.
246. Miyagi E, Welbourn S, Sukegawa S, Fabryova H, Kao S, Strelbel K. Inhibition of Vif-Mediated Degradation of APOBEC3G through Competitive Binding of Core-Binding Factor Beta. *J Virol* 2020; 94: e01708-19.
247. Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io K, Tada K, Iwai F, et al. Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBFβ by site-directed mutagenesis. *Virology* 2014; 449: 82-7.
248. Wang H, Liu B, Liu X, Li Z, Yu X-F, Zhang W. Identification of HIV-1 Vif Regions Required for CBF-β Interaction and APOBEC3 Suppression. *PLoS One* 2014; 9: e95738.
249. Mehle A, Thomas ER, Rajendran KS, Gabuzda D. A zinc-binding region in Vif binds Cul5 and determines cullin selection. *J Biol Chem* 2006; 281: 17259-65.
250. Yu Y, Xiao Z, Ehrlich ES, Yu X, Yu XF. Selective assembly of HIV-1 Vif-Cul5-ElonginB-ElonginC E3 ubiquitin ligase complex through a novel SOCS box and upstream cysteines. *Genes Dev* 2004; 18: 2867-72.
251. 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* 2004; 18: 2861-6.
252. Yang X, Goncalves J, Gabuzda D. Phosphorylation of Vif and its role in HIV-1 replication. *J Biol Chem* 1996; 271: 10121-9.
253. Bergeron JRC, Huthoff H, Veselkov DA, Beavil RL, Simpson PJ, Matthews SJ, et al. The SOCS-Box of HIV-1 Vif Interacts with ElonginBC by Induced-Folding to Recruit Its Cul5-Containing Ubiquitin Ligase Complex. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000925.
254. Lu Z, Bergeron JRC, Atkinson RA, Schaller T, Veselkov DA, Oregoni A, et al. Insight into the HIV-1 Vif SOCS-box-ElonginBC interaction. *Open Biol* 2013; 3: 130100.
255. Anderson BD, Harris RS. Transcriptional regulation of APOBEC3 antiviral immunity through the CBF-b/RUNX axis. *Sci Adv* 2015; 1: e1500296.
256. Hassaine G, Courcou M, Bessou G, Barthalay Y, Picard C, Olive D, et al. The Tyrosine Kinase Hck Is an Inhibitor of HIV-1 Replication Counteracted by the Viral Vif Protein. *J Biol Chem* 2001; 276: 16885-93.
257. Binning JM, Smith AM, Hultquist JF, Craik CS, Caretta Cartozo N, Campbell MG, et al. Fab-based inhibitors reveal ubiquitin independent functions for HIV Vif neutralization of APOBEC3 restriction factors. *PLOS Pathog* 2018; 14: e1006830.

258. 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* 2003 ; 12 : 591-601.
259. Mercenne G, Bernacchi S, Richer D, Bec G, Henriot S, Paillart JC, *et al.* HIV-1 Vif binds to APOBEC3G mRNA and inhibits its translation. *Nucleic Acids Res* 2009 ; 38 : 633-46.
260. Guerrero S, Libre C, Batisse J, Mercenne G, Richer D, Laumond G, *et al.* Translational regulation of APOBEC3G mRNA by Vif requires its 5'UTR and contributes to restoring HIV-1 infectivity. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 39507.
261. Bazzini AA, Johnstone TG, Christiano R, MacKowiak SD, Obermayer B, Fleming ES, *et al.* Identification of small ORFs in vertebrates using ribosome footprinting and evolutionary conservation. *EMBO J* 2014 ; 33 : 981-93.
262. Johnstone TG, Bazzini AA, Giraldez AJ. Upstream ORFs are prevalent translational repressors in vertebrates. *EMBO J* 2016 ; 35 : 706-23.
263. Sawyer SL, Emerman M, Malik HS. Ancient adaptive evolution of the primate antiviral DNA-editing enzyme APOBEC3G. *PLoS Biol* 2004 ; 2 : e275.
264. Duggal NK, Emerman M. Evolutionary conflicts between viruses and restriction factors shape immunity. *Nat Rev Immunol* 2012.
265. Compton AA, Hirsch VM, Emerman M. The host restriction factor APOBEC3G and retroviral Vif protein coevolve due to ongoing genetic conflict. *Cell Host Microbe* 2012 ; 11 : 91-8.
266. Compton AA, Emerman M. Convergence and Divergence in the Evolution of the APOBEC3G-Vif Interaction Reveal Ancient Origins of Simian Immunodeficiency Viruses. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003135.
267. Etienne L, Hahn BH, Sharp PM, Matsen FA, Emerman M. Gene loss and adaptation to hominids underlie the ancient origin of HIV-1. *Cell Host Microbe* 2013 ; 14 : 85-92.
268. Etienne L, Bibollet-Ruche F, Sudmant PH, Wu LI, Hahn BH, Emerman M. The Role of the Antiviral APOBEC3 Gene Family in Protecting Chimpanzees against Lentiviruses from Monkeys. *PLoS Pathog* 2015 ; 11 : e1005149.
269. Binning JM, Chesarino NM, Emerman M, Gross JD. Structural Basis for a Species-Specific Determinant of an SIV Vif Protein toward Hominid APOBEC3G Antagonism. *Cell Host Microbe* 2019 ; 26 : 739-747.e4.
270. Ikeda T, Symeonides M, Albin JS, Li M, Thali M, Harris RS. HIV-1 adaptation studies reveal a novel Env-mediated homeostasis mechanism for evading lethal hypermutation by APOBEC3G. *PLOS Pathog* 2018 ; 14 : e1007010.
271. Laguette N, Brégnard C, Hue P, Basbous J, Yatim A, Larroque M, *et al.* Premature activation of the slx4 complex by vpr promotes g2/m arrest and escape from innate immune sensing. *Cell* 2014 ; 156 : 134-45.
272. Fregoso OI, Emerman M. Activation of the DNA damage response is a conserved function of HIV-1 and HIV-2 Vpr that is independent of SLX4 recruitment. *MBio* 2016 ; 7 : e01433-16.
273. Zhang F, Bieniasz PD. HIV-1 Vpr induces cell cycle arrest and enhances viral gene expression by depleting CCDC137. *Elife* 2020 ; 9 : e55806.
274. Izumi T, Takaori-Kondo A, Shirakawa K, Higashitsuji H, Itoh K, Ito K, *et al.* MDM2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif. *Retrovirology* 2009 ; 6 : 1.
275. Izumi T, Ito K, Matsui M, Shirakawa K, Shinohara M, Nagai Y, *et al.* HIV-1 viral infectivity factor interacts with TP53 to induce G2 cell cycle arrest and positively regulate viral replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 20798-803.
276. Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Shirakawa K, Kobayashi M, *et al.* Core binding factor  $\beta$  protects HIV, type 1 accessory protein viral infectivity factor from MDM2-mediated degradation. *J Biol Chem* 2016 ; 291 : 24892-9.
277. Salamango DJ, Ikeda T, Moghadasi SA, Wang J, McCann JL, Serebrenik AA, *et al.* HIV-1 Vif Triggers Cell Cycle Arrest by Degrading Cellular PPP2R5 Phospho-regulators. *Cell Rep* 2019 ; 29 : 1057-1065.e4.
278. Naamati A, Williamson JC, Greenwood EJD, Marelli S, Lehner PJ, Matheson NJ. Functional proteomic atlas of HIV infection in primary human CD4+ T cells. *Elife* 2019 ; 8 : e41431.
279. Marelli S, Williamson JC, Protasio AV, Naamati A, Greenwood EJD, Deane JE, *et al.* Antagonism of PP2A is an independent and conserved function of HIV-1 Vif and causes cell cycle arrest. *Elife* 2020 ; 9 : e53036.
280. Nagata K, Shindo K, Matsui Y, Shirakawa K, Takaori-Kondo A. Critical role of PP2A-B56 family protein degradation in HIV-1 Vif mediated G2 cell cycle arrest. *Biochem Biophys Res Commun* 2020 ; 527 : 257-63.
281. Wang J, Reuschel EL, Shackelford JM, Jeang L, Shivers DK, Diehl JA, *et al.* HIV-1 Vif promotes the G1- to S-phase cell-cycle transition. *Blood* 2011 ; 117 : 1260-9.
282. Fujita M, Akari H, Sakurai A, Yoshida A, Chiba T, Tanaka K, *et al.* Expression of HIV-1 accessory protein Vif is controlled uniquely to be low and optimal by proteasome degradation. *Microbes Infect* 2004 ; 6 : 791-8.
283. Dussart S, Courcoul M, Bessou G, Douaisi M, Duverger Y, Vigne R, Decroly E. The Vif protein of human immunodeficiency virus type 1 is posttranslationally modified by ubiquitin. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 315 : 66-72.
284. 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.
285. Augustine T, Chaudhary P, Gupta K, Islam S, Ghosh P, Kumar Santra M, *et al.* Cyclin F/FBXO1 interacts with HIV-1 viral infectivity factor (Vif) and restricts progeny virion infectivity by ubiquitination and proteasomal degradation of vif protein through SCF/cyclin F E3 ligase machinery. *J Biol Chem* 2017 ; 292 : 5349-63.
286. Miyakawa K, Matsunaga S, Kanou K, Matsuzawa A, Morishita R, Kudoh A, *et al.* ASK1 restores the antiviral activity of APOBEC3G by disrupting HIV-1 Vif-mediated counteraction. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 6945.
287. Nakhaei P, Mesplede T, Solis M, Sun Q, Zhao T, Yang L, *et al.* The E3 Ubiquitin Ligase Triad3A Negatively Regulates the RIG-I/MAVS Signaling Pathway by Targeting TRAF3 for Degradation. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000650.
288. Lake JA, Carr J, Feng F, Mundy L, Burrell C, Li P. The role of Vif during HIV-1 infection: Interaction with novel host cellular factors. *J Clin Virol* 2003 ; 26 : 143-52.
289. Feng F, Davis A, Lake JA, Carr J, Xia W, Burrell C, Li P. Ring Finger Protein ZIN Interacts with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif. *J Virol* 2004 ; 78 : 10574-81.
290. Sugiyama R, Nishitsuji H, Furukawa A, Katahira M, Habu Y, Takeuchi H, *et al.* Heat shock protein 70 inhibits HIV-1 Vif-mediated ubiquitination and degradation of APOBEC3G. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 10051-7.
291. Harris RS, Dudley JP. APOBECs and virus restriction. *Virology* 2015 ; 479-480 : 131-145.
292. Peng ZG, Zhao ZY, Li YP, Wang YP, Hao LH, Fan B, *et al.* Host apolipoprotein B messenger RNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G is an innate defensive factor and drug target against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1080-9.
293. Zhu YP, Peng ZG, Wu ZY, Li JR, Huang MH, Si SY, *et al.* Host APOBEC3G Protein Inhibits HCV Replication through Direct Binding at NS3. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0121608.
294. Michalski D, Gustavo Ontiveros J, Russo J, Charley PA, Anderson JR, Heck AM, *et al.* Zika virus noncoding sRNAs sequester multiple host-derived RNA-binding proteins and modulate mRNA decay and splicing during infection. *J Biol Chem* 2019 ; 294 : 16282-96.



295. Milewska A, Kindler E, Vkovski P, Zeglen S, Ochman M, Thiel V, *et al.* APOBEC3-mediated restriction of RNA virus replication. *Sci Rep* 2018; 8: 5960.
296. Simmonds P. Rampant C→U Hypermutation in the Genomes of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses: Causes and Consequences for Their Short- and Long-Term Evolutionary Trajectories. *mSphere* 2020; 5: e00408-20.
297. Giorgio S, Di Martignano F, Torcia M G, Mattiuz G, Conticello S G. Evidence for host-dependent RNA editing in the transcriptome of SARS-CoV-2. *Sci Adv* 2020; 6: eabb5813.
298. Li Z, Ning S, Su X, Liu X, Wang H, Liu Y, *et al.* Enterovirus 71 antagonizes the inhibition of the host intrinsic antiviral factor A3G. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: 11514-27.
299. Wang H, Zhong M, Li Y, Li K, Wu S, Guo T, *et al.* APOBEC3G is a restriction factor of EV71 and mediator of IMB-Z antiviral activity. *Antiviral Res* 2019; 165: 23-33.
300. Chen H, Lilley CE, Yu Q, Lee DV, Chou J, Narvaiza I, *et al.* APOBEC3A is a potent inhibitor of adeno-associated virus and retrotransposons. *Curr Biol* 2006; 16: 480-5.
301. Narvaiza I, Linfesty DC, Greener BN, Hakata Y, Pintel DJ, Logue E, *et al.* Deaminase-Independent Inhibition of Parvoviruses by the APOBEC3A Cytidine Deaminase. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000439.
302. Vartanian JP, Guétard D, Henry M, Wain-Hobson S. Evidence for editing of human papillomavirus DNA by APOBEC3 in benign and precancerous lesions. *Science* 2008; 320: 230-3.
303. Wang Z, Wakae K, Kitamura K, Aoyama S, Liu G, Koura M, *et al.* APOBEC3 Deaminases Induce Hypermutation in Human Papillomavirus 16 DNA upon Beta Interferon Stimulation. *J Virol* 2014; 88: 1308-17.
304. Warren CJ, Xu T, Guo K, Griffin LM, Westrich JA, Lee D, *et al.* APOBEC3A Functions as a Restriction Factor of Human Papillomavirus. *J Virol* 2015; 89: 688-702.
305. Ahasan MM, Wakae K, Wang Z, Kitamura K, Liu G, Koura M, *et al.* APOBEC3A and 3C decrease human papillomavirus 16 pseudovirion infectivity. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457: 295-9.
306. Wang Y, Li X, Song S, Sun Y, Zhang J, Yu C, *et al.* HPV11 E6 mutation by overexpression of APOBEC3A and effects of interferon- $\omega$  on APOBEC3s and HPV11 E6 expression in HPV11.HaCaT cells. *Virol J* 2017; 14: 211.
307. Suspène R, Aynaud MM, Koch S, Pasdeloup D, Labetoulle M, Gaertner B, *et al.* Genetic Editing of Herpes Simplex Virus 1 and Epstein-Barr Herpesvirus Genomes by Human APOBEC3 Cytidine Deaminases in Culture and In Vivo. *J Virol* 2011; 85: 7594-602.
308. Shi K, Carpenter MA, Banerjee S, Shaban NM, Kurahashi K, Salamango DJ, *et al.* Structural basis for targeted DNA cytosine deamination and mutagenesis by APOBEC3A and APOBEC3B. *Nat Struct Mol Biol* 2017; 24: 131-9.
309. Cheng AZ, Yockteng-Melgar J, Jarvis MC, Malik-Soni N, Borozan I, Carpenter MA, *et al.* Epstein-Barr virus BORF2 inhibits cellular APOBEC3B to preserve viral genome integrity. *Nat Microbiol* 2019; 4: 78-88.
310. Stewart JA, Holland TC, Bhagwat AS. Human Herpes Simplex Virus-1 depletes APOBEC3A from nuclei. *Virology* 2019; 537: 104-9.
311. Cheng AZ, Moraes SN, Attarian C, Yockteng-Melgar J, Jarvis MC, Biolatti M, Galitska G, Dell'Oste V, Frappier L, Bierle CJ, Rice SA, Harris RS. A Conserved Mechanism of APOBEC3 Relocalization by Herpesviral Ribonucleotide Reductase Large Subunits. *J Virol* 2019; 93: e01539-19.
312. Weisblum Y, Oiknine-Djian E, Zakay-Rones Z, Vorontsov O, Haimov-Kochman R, Nevo Y, *et al.* APOBEC3A Is Upregulated by Human Cytomegalovirus (HCMV) in the Maternal-Fetal Interface, Acting as an Innate Anti-HCMV Effector. *J Virol* 2017; 91: e01296-17.
313. Pautasso S, Galitska G, Dell'Oste V, Biolatti M, Cagliani R, Forni D, *et al.* Strategy of Human Cytomegalovirus To Escape Interferon Beta-Induced APOBEC3G Editing Activity. *J Virol* 2018; 92: e01224-18.
314. Ohsugi T, Koito A. Human T cell leukemia virus type I is resistant to the antiviral effects of APOBEC3. *J Virol Methods* 2007; 139: 93-6.
315. Sasada A, Takaori-Kondo A, Shirakawa K, Kobayashi M, Abudu A, Hishizawa M, *et al.* APOBEC3G targets human T-cell leukemia virus type I. *Retrovirology* 2005; 2: 32.
316. Ooms M, Krikoni A, Kress AK, Simon V, Munk C. APOBEC3A, APOBEC3B, and APOBEC3H Haplotype 2 Restrict Human T-Lymphotropic Virus Type 1. *J Virol* 2012; 86: 6097-108.
317. Pak V, Heidecker G, Pathak VK, Derse D. The Role of Amino-Terminal Sequences in Cellular Localization and Antiviral Activity of APOBEC3B. *J Virol* 2011; 85: 8538-47.
318. Derse D, Hill SA, Princler G, Lloyd P, 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* 2007; 104: 2915-20.
319. Suspène R, Guétard D, Henry M, Sommer P, Wain-Hobson S, Vartanian JP. Extensive editing of both hepatitis B virus DNA strands by APOBEC3 cytidine deaminases in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8321-6.
320. Zhao D, Wang X, Lou G, Peng G, Li J, Zhu H, Chen F, Li S, Liu D, Chen Z, Yang Z. APOBEC3G directly binds Hepatitis B virus core protein in cell and cell free systems. *Virus Res* 2010; 151: 213-9.
321. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, *et al.* Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014; 343: 1221-28.
322. Bouzidi MS, Caval V, Suspène R, Hallez C, Pineau P, Wain-Hobson S, *et al.* APOBEC3DE Antagonizes Hepatitis B Virus Restriction Factors APOBEC3F and APOBEC3G. *J Mol Biol* 2016; 428: 3514-28.
323. Chen Y, Hu J, Cai X, Huang Y, Zhou X, Tu Z, *et al.* APOBEC3B edits HBV DNA and inhibits HBV replication during reverse transcription. *Antiviral Res* 2018; 149: 16-25.
324. Nguyen DH, Hu J. Reverse Transcriptase- and RNA Packaging Signal-Dependent Incorporation of APOBEC3G into Hepatitis B Virus Nucleocapsids. *J Virol* 2008; 82: 6852-61.
325. Henry M, Guétard D, Suspène R, Rusniok C, Wain-Hobson S, Vartanian J-P. Genetic Editing of HBV DNA by Monodomain Human APOBEC3 Cytidine Deaminases and the Recombinant Nature of APOBEC3G. *PLoS One* 2009; 4: e4277.
326. Baumert TF, Rösler C, Malim MH, Von Weizsäcker F. Hepatitis B virus DNA is subject to extensive editing by the human deaminase APOBEC3C. *Hepatology* 2007; 46: 682-9.
327. Köck J, Blum HE. Hypermutation of hepatitis B virus genomes by APOBEC3G, APOBEC3C and APOBEC3H. *J Gen Virol* 2008; 89: 1184-91.
328. Chen Z, Eggerman TL, Bocharov AV, Baranova IN, Vishnyakova TG, Kurlander R, *et al.* Heat shock proteins stimulate APOBEC-3-mediated cytidine deamination in the hepatitis B virus. *J Biol Chem* 2017; 292: 13459-79.
329. Xia Y, Stadler D, Lucifora J, Reisinger F, Webb D, Hösel M, *et al.* Interferon- $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 194-205.
330. Gao Y, Feng J, Yang G, Zhang S, Liu Y, Bu Y, *et al.* Hepatitis B virus X protein-elevated MSL2 modulates hepatitis B virus covalently closed circular DNA by inducing degradation of APOBEC3B to enhance hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2017; 66: 1413-29.



- 331.** Brezgin S, Kostyusheva A, Bayurova E, Gordeychuk I, Isagulians M, Goptar I, *et al.* Replenishment of hepatitis B virus cccDNA pool is restricted by baseline expression of host restriction factors in vitro. *Microorganisms* 2019 ; 7 : 533.
- 332.** Meier MA, Suslov A, Ketterer S, Heim MH, Wieland SF. Hepatitis B virus covalently closed circular DNA homeostasis is independent of the lymphotoxin pathway during chronic HBV infection. *J Viral Hepat* 2017 ; 24 : 662-71.
- 333.** Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by APOBEC3G. *Science* 2004 ; 303 : 1829.
- 334.** Rösler C, Köck J, Kann M, Malim MH, Blum HE, Baumert TF, *et al.* APOBEC-mediated interference with hepadnavirus production. *Hepatology* 2005 ; 42 : 301-9.
- 335.** Nguyen DH, Gummuluru S, Hu J. Deamination-Independent Inhibition of Hepatitis B Virus Reverse Transcription by APOBEC3G. *J Virol* 2007 ; 81 : 4465-72.
- 336.** Nair S, Zlotnick A. Asymmetric Modification of Hepatitis B Virus (HBV) Genomes by an Endogenous Cytidine Deaminase inside HBV Cores Informs a Model of Reverse Transcription. *J Virol* 2018 ; 92 : e02190-17.
- 337.** Zhang W, Zhang X, Tian C, Wang T, Sarkis PTN, Fang Y, *et al.* Cytidine deaminase APOBEC3B interacts with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K and suppresses hepatitis B virus expression. *Cell Microbiol* 2008 ; 10 : 112-21.
- 338.** Chen R, Zhao X, Wang Y, Xie Y, Liu J. Hepatitis B virus X protein is capable of down-regulating protein level of host antiviral protein APOBEC3G. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 40783.
- 339.** Chen Y, Shen B, Zheng X, Long Q, Xia J, Huang Y, Cai X, Wang D, Chen J, Tang N, Huang A, Hu Y. DHX9 interacts with APOBEC3B and attenuates the anti-HBV effect of APOBEC3B. *Emerg Microbes Infect* 2020 ; 9 : 366-77.
- 340.** Liu Y, Feng J, Sun M, Yang G, Yuan H, Wang Y, *et al.* Long non-coding RNA HULC activates HBV by modulating HBx/STAT3/miR-539/APOBEC3B signaling in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2019 ; 454 : 158-70.
- 341.** Stenglein MD, Harris RS. APOBEC3B and APOBEC3F inhibit L1 retrotransposition by a DNA deamination-independent mechanism. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 16837-21.
- 342.** Kinomoto M, Kanno T, Shimura M, Ishizaka Y, Kojima A, Kurata T, *et al.* All APOBEC3 family proteins differentially inhibit LINE-1 retrotransposition. *Nucleic Acids Res* 2007 ; 35 : 2955-64.
- 343.** Koyama T, Arias JF, Iwabu Y, Yokoyama M, Fujita H, Sato H, *et al.* APOBEC3G Oligomerization Is Associated with the Inhibition of Both Alu and LINE-1 Retrotransposition. *PLoS One* 2013 ; 8 : e84228.
- 344.** Horn AV, Klawitter S, Held U, Berger A, Jaguva Vasudevan AA, Bock A, *et al.* Human LINE-1 restriction by APOBEC3C is deaminase independent and mediated by an ORF1p interaction that affects LINE reverse transcriptase activity. *Nucleic Acids Res* 2014 ; 42 : 396-416.
- 345.** Liang W, Xu J, Yuan W, Song X, Zhang J, Wei W, *et al.* APOBEC3DE Inhibits LINE-1 Retrotransposition by Interacting with ORF1p and Influencing LINE Reverse Transcriptase Activity. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157220.
- 346.** Feng Y, Goubran MH, Follack TB, Chelico L. Deamination-independent restriction of LINE-1 retrotransposition by APOBEC3H. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 10881.
- 347.** Macduff DA, Demorest ZL, Harris RS. AID can restrict L1 retrotransposition suggesting a dual role in innate and adaptive immunity. *Nucleic Acids Res* 2009 ; 37 : 1854-67.
- 348.** Richardson SR, Narvaiza I, Planegger RA, Weitzman MD, Moran JV. APOBEC3A deaminates transiently exposed single-strand DNA during LINE-1 retrotransposition. *Elife* 2014 ; 3 : e02008.
- 349.** Bogerd HP, Wiegand HL, Doehle BP, Lueders KK, Cullen BR. APOBEC3A and APOBEC3B are potent inhibitors of LTR-retrotransposon function in human cells. *Nucleic Acids Res* 2006 ; 34 : 89-95.
- 350.** Schumacher AJ, Haché G, MacDuff DA, Brown WL, Harris RS. The DNA Deaminase Activity of Human APOBEC3G Is Required for Ty1, MusD, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Restriction. *J Virol* 2008 ; 82 : 2652-60.
- 351.** Carmi S, Church GM, Levanon EY. Large-scale DNA editing of retrotransposons accelerates mammalian genome evolution. *Nat Commun* 2011 ; 2 : 519.
- 352.** Lee YN, Malim MH, Bieniasz PD. Hypermutation of an Ancient Human Retrovirus by APOBEC3G. *J Virol* 2008 ; 82 : 8762-70.
- 353.** Esnault C, Priet S, Ribet D, Heidmann O, Heidmann T. Restriction by APOBEC3 proteins of endogenous retroviruses with an extracellular life cycle: Ex vivo effects and in vivo "traces" on the murine IAPe and human HERV-K elements. *Retrovirology* 2008 ; 5.
- 354.** Miller JH, Presnyak V, Smith HC. The dimerization domain of HIV-1 viral infectivity factor Vif is required to block virion incorporation of APOBEC3G. *Retrovirology* 2007 ; 4 : 81.
- 355.** Bennett RP, Stewart RA, Hogan PA, Ptak RG, Mankowski MK, Hartman TL, *et al.* An analog of camptothecin inactive against Topoisomerase I is broadly neutralizing of HIV-1 through inhibition of Vif-dependent APOBEC3G degradation. *Antiviral Res* 2016 ; 136 : 51-9.
- 356.** Cen S, Peng ZG, Li XY, Li ZR, Ma J, Wang YM, *et al.* Small molecular compounds inhibit HIV-1 replication through specifically stabilizing APOBEC3G. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 16546-52.
- 357.** Pery E, Sheehy A, Nebane NM, Brazier AJ, Misra V, Rajendran KS, *et al.* Identification of a novel HIV-1 inhibitor targeting Vif-dependent degradation of human APOBEC3G protein. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 10504-17.
- 358.** Pan T, He X, Chen B, Chen H, Geng G, Luo H, *et al.* Development of benzimidazole derivatives to inhibit HIV-1 replication through protecting APOBEC3G protein. *Eur J Med Chem* 2015 ; 95 : 500-13.
- 359.** Zhang S, Zhong L, Chen B, Pan T, Zhang X, Liang L, *et al.* Identification of an HIV-1 replication inhibitor which rescues host restriction factor APOBEC3G in Vif-APOBEC3G complex. *Antiviral Res* 2015 ; 122 : 20-7.
- 360.** Zuo T, Liu D, Lv W, Wang X, Wang J, Lv M, *et al.* Small-Molecule Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication by Targeting the Interaction between Vif and ElonginC. *J Virol* 2012 ; 86 : 5497-507.
- 361.** Nathans R, Cao H, Sharova N, Ali A, Sharkey M, Stranska R, *et al.* Small-molecule inhibition of HIV-1 Vif. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 1187-92.
- 362.** Zhou M, Luo RH, Hou XY, Wang RR, Yan GY, Chen H, *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of N-(2-methoxyphenyl)-6-((4-nitrophenyl)sulfonyl)benzamide derivatives as potent HIV-1 Vif antagonists. *Eur J Med Chem* 2017 ; 129 : 310-24.
- 363.** Pu C, Luo RH, Zhang M, Hou X, Yan G, Luo J, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of indole derivatives as Vif inhibitors. *Bioorganic Med Chem Lett* 2017 ; 27 : 4150-5.
- 364.** Xiao Z, Ehrlich E, Luo K, Xiong Y, Yu X. Zinc chelation inhibits HIV Vif activity and liberates antiviral function of the cytidine deaminase APOBEC3G. *FASEB J* 2007 ; 21 : 217-22.

**365.** Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, *et al.* Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virology* 2014; 11: 122.

**366.** Pery E, Sheehy A, Miranda Nebane N, Misra V, Mankowski MK, Rasmussen L, *et al.* Redoxal, an inhibitor of de novo pyrimidine biosynthesis, augments APOBEC3G antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1. *Virology* 2015; 484: 276-87.

**367.** Chen H, Zhang R, Luo RH, Yang LM, Wang RR, Hao XJ, Zheng YT. Anti-HIV activities and mechanism of 12-O-tricosanoylphorbol-20-acetate, a novel phorbol ester from *Ostodes katharinae*. *Molecules* 2017; 22: 1498.

**368.** Delviks-Frankenberry KA, Ackerman D, Timberlake ND, Hamscher M, Nikolaitchik OA, *et al.* Development of Lentiviral Vectors for HIV-1 Gene Therapy with Vif-Resistant APOBEC3G. *Mol Ther - Nucleic Acids* 2019; 18: 1023-38.

UNCORRECTED PROOF

## Questions à l'auteur

Q1 DV : à compléter

Q2 Merci de confirmer ou bien veuillez donner vos liens d'intérêts.

UNCORRECTED PROOF