

APOBEC 家族蛋白的结构功能及其在疾病控制中的作用

张志杰^{1,2}, 王松祺^{1,3}, 聂晶晶¹, 瞿云芝¹, 沈海燕^{1*}

1 广东省农业科学院 动物卫生研究所, 广东省畜禽疫病防治研究重点实验室, 广东 广州

2 西北农林科技大学 动物医学院, 陕西 杨凌

3 华南农业大学 兽医学院, 广东 广州

张志杰, 王松祺, 聂晶晶, 瞿云芝, 沈海燕. APOBEC 家族蛋白的结构功能及其在疾病控制中的作用[J]. 微生物学报, 2025, 65(5): 1849-1866.

ZHANG Zhijie, WANG Songqi, NIE Jingjing, QU Yunzhi, SHEN Haiyan. Structures and functions of APOBEC family members and their roles in disease control[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(5): 1849-1866.

摘 要: 活化诱导胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)和载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide, APOBEC)构成了一类保守的胞苷脱氨酶家族, 各成员蛋白在机体内发挥着各不相同的功能, 并且在机体的天然免疫防御机制中也发挥着重要作用。AID 在脊椎动物的获得性免疫系统中发挥重要作用, 其介导抗体类别转换重组(class switch recombination, CSR)、促进抗体亲和力成熟, 并参与抗体多样性的产生。APOBEC1 则具有催化胞嘧啶脱氨基化、介导 RNA 编辑以调控细胞功能的作用, 同时还展现出逆转录病毒活性, 并与肿瘤和癌症的发生存在一定的关联。APOBEC2 主要在心肌和骨骼肌中表达, 与肌肉纤维类型的转变、体重下降、肌肉再生以及体细胞肌肉组织相关疾病有关, 同时在控制基因表达方面也具有潜在作用。APOBEC3s 在天然免疫和获得性免疫应答中均占据重要地位, 其成员蛋白在抑制逆转录转座子、抑制病毒复制、DNA 降解、RNA 编辑以及影响细胞周期等方面均发挥着关键作用。APOBEC4 基因在各种动物中相对保守, 其活性中心序列与其他 APOBEC 蛋白不同, 是公认的胞苷对尿苷编辑酶, 并具有抗病毒活性。目前, 关于动物源 APOBEC 家族成员的研究相对较少, 本文综述了 APOBEC 家族成员的结构特征和生物功能, 为日后研究动物

资助项目: “十四五”广东省农业科技创新十大主攻方向“揭榜挂帅”项目(2024KJ14); 广东省畜禽疫病防治研究重点实验室项目(2023B1212060040); 猪禽种业全国重点实验室项目(2023QZ-NK13, ZQQZ-55, 2023QZ-NK05, GDNKY-ZQQZ-K07); 广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515011125)

This work was supported by the Open Competition Program of Top Ten Critical Priorities of Agricultural Science and Technology Innovation for the 14th Five-year Plan of Guangdong Province (2024KJ14), the Special Fund for Key Laboratory of Livestock Disease Prevention of Guangdong Province (2023B1212060040), the State Key Laboratory of Swine and Poultry Breeding Industry Project (2023QZ-NK13, ZQQZ-55, 2023QZ-NK05, GDNKY-ZQQZ-K07), and the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2021A1515011125).

*Corresponding author. E-mail: haiyan_0001@163.com

Received: 2024-10-31; Accepted: 2024-12-31; Published online: 2025-02-25

源 APOBEC 家族成员在机体免疫应答及对疾病影响方面提供参考,同时也为进一步探索利用增强 APOBEC 家族成员功能的活性物质来寻找抗病毒药物提供新思路。

关键词: 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽(APOBEC); 活化诱导的胞苷脱氨酶; APOBEC3s; 生物功能

Structures and functions of APOBEC family members and their roles in disease control

ZHANG Zhijie^{1,2}, WANG Songqi^{1,3}, NIE Jingjing¹, QU Yunzhi¹, SHEN Haiyan^{1*}

1 Key Laboratory of Livestock Disease Prevention of Guangdong Province, Institute of Animal Health, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou, Guangdong, China

2 College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi, China

3 College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou, Guangdong, China

Abstract: Activation induced cytidine deaminase (AID) and apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic peptide (APOBEC) constitute a conserved family of cytidine deaminase enzymes. The family members have different functions in the body, and they play an important role in the immune defense of the host. AID plays a role mainly in the adaptive immune systems of vertebrates, mediating class switch recombination, antibody affinity maturation, and antibody diversity generation. APOBEC1 capable of catalyzing cytosine deamination, mediating RNA editing for cellular regulation, and resisting retroviral infection is involved in tumorigenesis and cancer development. APOBEC2, most abundant in cardiac and skeletal muscle, is associated with muscle fiber type switch, loss of weight, muscle development, and myopathy. Moreover, it may have potential indirect effects in controlling gene expression. APOBEC3s play key roles in both innate and adaptive immune responses. They are involved in the inhibition of retrotransposon functioning and viral infection, DNA degradation, RNA editing, and cell cycle regulation. The APOBEC4 gene is conserved in various animal species, with the active center sequence different from those of other APOBEC proteins. It is widely recognized that APOBEC4 is a uridine-editing enzyme, which has antiviral activity. The research is limited regarding the animal-derived APOBEC family members. This review describes the structural characteristics and biological functions of APOBEC family members, providing reference for research on the roles of animal-derived APOBEC family members in the immune responses and disease control. In addition, this review provides new ideas for the development of antivirals by enhancing the activities of APOBEC family members.

Keywords: apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide (APOBEC); activation-induced cytidine deaminase (AID); APOBEC3s; biologic function

APOBEC 家族是一个庞大的体内家族, 其成员具有脱氨酶活性, 包括活化诱导胞苷脱氨酶 (activation-induced cytidine deaminase, AID)、载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽-1 (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide, APOBEC1)、APOBEC2、APOBEC3 (简称 A3, 包含 A3A、A3B、A3C、A3DE、A3F、A3G、A3H) 和 APOBEC4 亚家族, 共计 11 个成员^[1]。APOBEC 家族蛋白作为机体内关键的宿主蛋白, 在抵抗病毒感染和激发免疫应答中发挥重要作用^[2]。随着研究的深入, APOBEC 家族成员在不同方面的功能逐渐被揭示。APOBEC 家族成员不仅在机体获得性免疫中发挥重要的功能, 而且在天然免疫中也同样具有不可或缺的作用^[3]。Feng 等^[4]研究发现, AID 通过将 DNA 胞嘧啶脱氨基成尿嘧啶来启动体细胞超突变 (somatic hypermutation, SHM) 和抗体类别转换重组 (class switch recombination, CSR)。APOBEC1 则能够使哺乳动物的体内的 RNA 脱氨基^[5]; APOBEC3s 蛋白不仅能够抑制 DNA 病毒和 RNA 病毒的复制, 对反转录病毒的增殖同样具有阻碍作用, 而且还能影响反转录元件的移动^[6-7], 因此在天然免疫系统中发挥重要作用。此外, 研究发现 APOBEC3 亚家族成员可通过诱导驱动突变和调节肿瘤免疫微环境来影响肿瘤进化, 在癌症类型中具有不同的预后意义, 并在当前和未来临床治疗中发挥重要

作用^[8]。相比之下, 对于 APOBEC2 和 APOBEC4 的功能研究相对较少。

APOBEC 家族成员的胞苷脱氨酶功能区 (catalytic domains, CD) 含有特异性的锌指结构域 (His-X-Glu-X₂₃₋₂₈-Pro-Cys-X₂₋₄-Cys, 其中 X 表示任意氨基酸), 是该家族成员保守的酶活性中心 (图 1)^[9]。根据所含脱氨基酶结构域数量的不同, APOBEC 家族成员可分为 2 类: 一类是 AID、APOBEC1、A3A、A3C、A3H 蛋白, 仅包含单个结构域; 另一类是 A3B、A3DE、A3F 和 A3G, 包含 2 个结构域^[9]。APOBEC 家族成员通过识别靶基因的特异性核酸位点发挥脱氨基和编辑作用, 例如 APOBEC3B 和 APOBEC3F 主要在 3'-CC 和 3'-TC 的二联核苷酸序列处发生编辑作用^[3,10]。此外, 根据 APOBEC3 家族成员相对保守的氨基酸基元序列, 又可将其分为 Z1 (A3A、A3B-CD2、A3G-CD2)、Z2 (A3B-CD1、A3C、A3DE、A3F、A3G-CD1) 和 Z3 (A3H) 3 类 (图 2)。在啮齿类动物中, A3 基因座包含 1 个 A3 基因; 在猪中包含 2 个; 在马中包含 6 个; 在猫中包含 4 个^[10-12]。人类/灵长类动物的 A3 命名法遵循最初提出的系统 (A3A-A3H), 而非灵长类动物的 A3 新命名法则是基于 Z 结构域的存在与否而提出的^[13]。

本文对 APOBEC 家族各成员的结构和生物学功能在国内外的研究进展进行了综述 (表 1), 旨在为日后动物源 APOBEC 家族成员功能的研

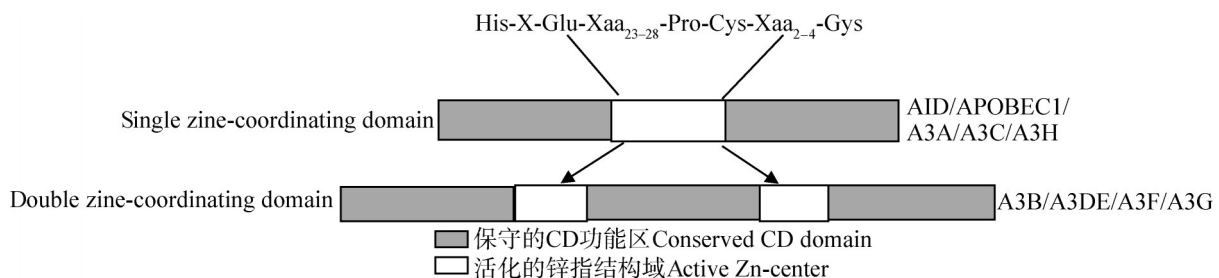


图1 人源APOBEC家族的分布示意图

Figure 1 Distribution diagram of the human APOBEC family.

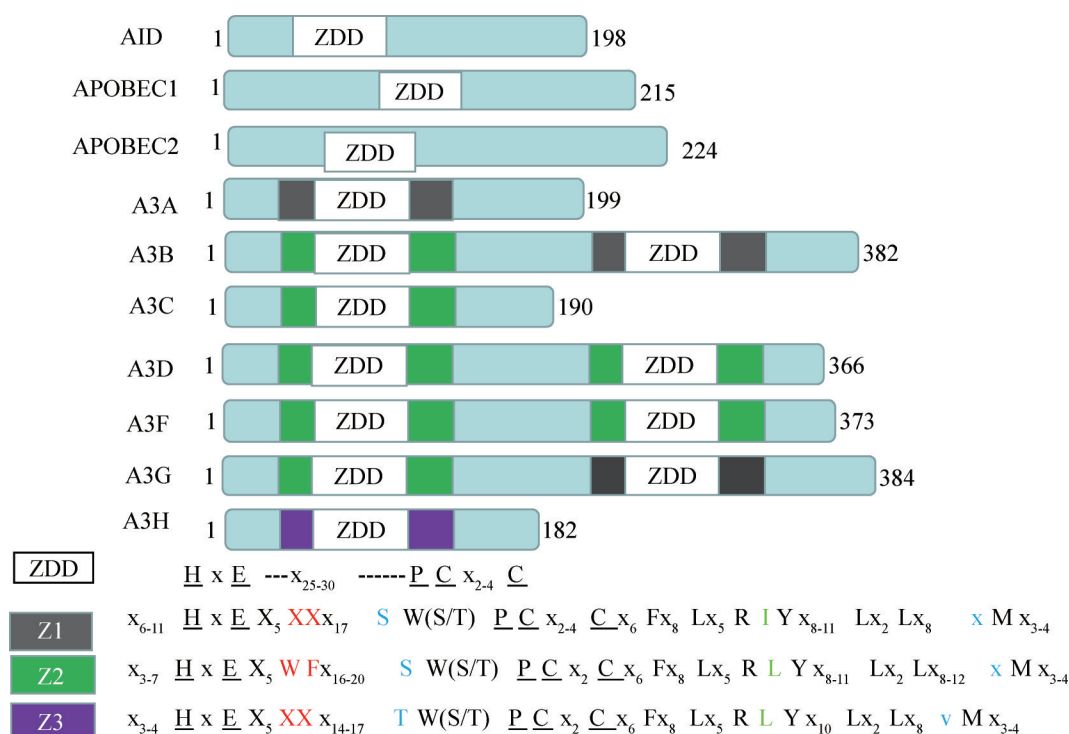


图2 人源AID/APOBEC家族成员结构示意图

Figure 2 Schematic diagram of the structures of the human AID/APOBEC family members.

表1 AID/APOBEC家族成员及其功能

Table 1 Members and functions of the AID/APOBEC family

名称 Name	功能 Function	文献 References
AID	AID relies on loop7 in its structure, which is far away from the active center, to recognize the immunoglobulin single chain gene fragment 5'-WC-3' (W=A/T, R=A/G) and exert C-to-U gene editing function	[14]
	Editing the genome of viruses (such as hepatitis B virus) or deaminase independent mechanisms to inhibit virus replication	[15]
APOBEC1	APOBEC1 has a conserved zinc finger domain and deamination active site, and its N-terminus contains a nuclear localization signal that plays an important role in editing reactions and may participate in the binding of accessory proteins	[16]
	Single mutants of L180, L182, I185, and L189, as well as double mutants of P190A/P191A, can all cause partial or almost complete loss of editing activity of APOBEC1	[17]
	Specific editing of cytosine in ApoB 100 pre mRNA yields truncated ApoB48, ApoB 100 can transport endogenous cholesterol and triglycerides in the blood. ApoB48 plays a role in metabolizing dietary lipids	[18-19]
	RBM46 can promote APOBEC1 to do the C-to-U editing of ApoB mRNA	[20]
	Inducing DNA mutations or other mechanisms to inhibit certain viruses and reverse transcriptase elements	[21-22]

(待续)

(续表1)

名称 Name	功能 Function	文献 References
	Promote polarization of M1 macrophages	[23-24]
	Affects cancer genes or other pathological processes, such as, affects central nervous system lesions, APOBEC1 catalyzed C-to-U editing also exists in neurofibromas and lung adenocarcinoma	[25-27]
APOBEC2	Regulating and maintaining muscle development in mammals, leading to changes in muscle fiber subtypes, weight loss, and myopathy	[28-29]
	Related to lung tumors, liver inflammation, and liver cancer	[30]
APOBEC3A	Specific deamination effect	[31]
	Synergistic dimerization regulates the binding specificity of ssDNA	[32-33]
	Responding to interferon- α in macrophages and monocytes, inhibiting viruses such as HIV-1, HPV, AAV, RSV, HTLV-1, etc.	[34-36]
	During the polarization process of M1 macrophages, APOBEC3A mediates specific C to U RNA editing, thereby altering the amino acid sequences of proteins related to the pathogenesis of viral diseases and other large quantities of proteins	[37-38]
	APOBEC3A exerts deamination ability by recognizing 5-methylcytosine (5mC), which is related to the clearance of viruses carrying CpG methylation	[39]
	Editing the DNA of HeLa cells and U937 cells with Nox enzyme leads to ROS production, inducing the formation of pro-inflammatory state, which may be related to tumorigenesis	[40]
APOBEC3B	Effectively inhibit HIV-2 by relying on Vif	[41]
	Human A3B has catalytic activity and inhibits HIV-1, while rhesus monkey A3B has no ability to inhibit HIV-1	[42]
	DExD/H-box helicase 9 inhibits the binding of A3B to pgRNA and antagonizes the inhibitory effect of A3B on HBV	[43]
	May be an important factor in inducing cancer mutations	[44-46]
	Related to cell cycle deviation, cell death, DNA breakage, accumulation of γ -H2AX, and C to T transition	[47]
APOBEC3C	The antiviral function of A3CS188 dimer is significant	[48-49]
	The inhibitory effect on HIV-1 is weak, but the anti-SIV function is strong. Simultaneously possessing the ability to inhibit viruses such as HSV-1, EBV, HBV, etc.	[50-53]
APOBEC3DE	Inhibition of HIV-1 and SIV virus replication	[54]
APOBEC3F	Inhibition of PERV and PRRSV replication	[55-56]
	CAEV's Vif induces degradation of sheep A3F and antagonizes the inhibitory effect of A3F on the virus	[57]
	The driving factors of mutations in human monkeypox virus	[58]
	A3F expression in cancer triple negative breast cancer is associated with tumor microenvironment invasion, activation of cancer immunity, and improved survival rate	[59]
APOBEC4	Participate in mouse spermatogenesis	[60]
	Enhance HIV-1 production in a dose-dependent manner and have an effect on viral LTRs	[61]
	Chicken APOBEC4 can inhibit the replication of NDV, IBV, and H9	[62]

究及其在疾病发生后的免疫反应中作用机制的揭示提供方向,同时也为以增强 APOBEC 家族成员功能的活性为靶点研发新型抗病毒药物奠定基础。

1 AID 的结构和生物功能

AID 含有核定位信号和依赖运输蛋白 (chromosome region maintenance 1, CRM1) 的核输出信号(图 3), AID 能够与真核延伸因子 1 α 、热休克蛋白 90 以及可能的 RNA 相互作用,进而停留在细胞质中^[9]。AID 的结构包含 6 个 α 螺旋和 5 个 β 折叠,在转录过程中,它通过识别免疫球蛋白单链基因片段 5'-WRC-3' (W=A/T, R=A/G) 并发挥 C-to-U 基因编辑的功能,这一功能依赖于远离活性中心的 loop7^[14]。

作为 DNA 编辑酶, AID 通过调控免疫球蛋白基因位点、启动抗体类性别转换重组(CSR)和体细胞超突变(SHM),影响 B 细胞的多样化^[4]。此外, AID 还能通过编辑病毒(如乙型肝炎病毒)基因组或脱氨酶非依赖性机制来抑制病毒复制^[15]。研究还发现,缺失外显子 4 的 AID 剪接突变体与 CRM1 和真核翻译延伸因子 1A (eukaryotic translation elongation factor 1A, eEF1A) 结合,在 AID 活性和癌症失调中发挥作用^[9]。

因此, AID 活性调节在 B 细胞肿瘤发展中的免疫球蛋白基因表达和 c-Myc 致癌基因易位中起着关键作用^[9]。

2 APOBEC1 的结构和生物功能

APOBEC1 具有保守的锌指结构域和脱氨基活性位点,其 N 端包含对编辑反应具有重要作用的核定位信号,并可能参与辅助蛋白的结合^[16]; C 端 180-196 aa 是保守的亮氨酸富集区域(图 4), Teng 等^[17]研究表明 L180、L182、I185 和 L189 的单突变体,以及 P190A/P191A 双突变体,均能导致 APOBEC1 的编辑活性部分或几乎完全丧失。

APOBEC1 能特异性编辑 ApoB 100 pre-mRNA 内的胞嘧啶,产生 1 个新的终止密码子,从而得到 ApoB 蛋白的截短体 ApoB 48,其中, ApoB 100 负责运输血液中的内源性胆固醇和甘油三酸酯,但这一作用有导致动脉粥样硬化的风险^[18],而 ApoB48 在代谢膳食脂类中发挥作用,对降低动脉粥样硬化风险具有重要作用^[19]。APOBEC1 介导的单胞嘧啶脱氨基作用需要与辅助蛋白 APOBEC1 互补因子 (APOBEC1 complementation factor, A1CF) 或

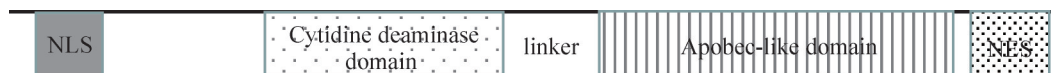


图3 人源AID结构示意图。NLS: 核定位信号; NES: 核输出信号; Cytidine deaminase domain: 胞苷脱氨酶结构域; Apobec-like domain: Apobec样结构域。

Figure 3 Schematic diagram of structure of human AID. NLS: Nuclear localization signal; NES: Nuclear export signal.

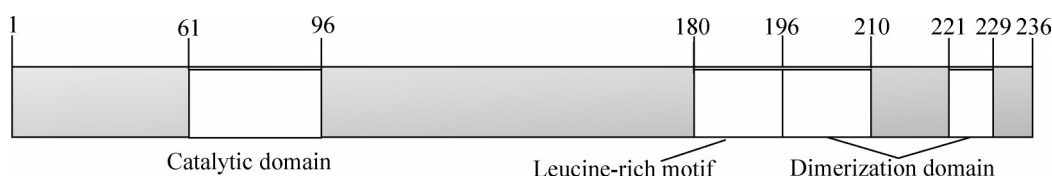


图4 人源APOBEC1蛋白结构域示意图

Figure 4 Schematic diagram of the structural domain of human APOBEC1 protein.

RNA 结合模体蛋白 -47 (RNA binding motif, RBM47)形成 RNA 编辑活性的“编辑体”^[16]。此外, Wang 等^[20]还发现新的辅因子 RBM46 可以促进 APOBEC1 对 ApoB mRNA 的 C-to-U 编辑。除了 RNA 编辑活性外, APOBEC1 还能通过诱导 DNA 突变^[21]或其他机制抑制某些病毒和逆转录酶元件^[22]。

APOBEC1 对肠上皮细胞系、树突状细胞和巨噬细胞等多种细胞具有 RNA 编辑作用^[23]。茹福霞^[24]的研究发现, APOBEC1 可通过其 RNA 编辑功能影响 IL-12b 的 3'-UTR 与 RBP 结合, 阻碍蛋白复合物形成, 从而上调 IL-12b 等表达水平, 促进 M1 型巨噬细胞的极化。此外, Rosenberg 等^[25]研究发现, APOBEC1 通过编辑细胞因子 mRNA 3'-端非翻译区域胞嘧啶位点的功能, 影响癌症基因或其他病理过程。例如, 溶酶体膜蛋白 2 的 mRNA 被 APOBEC1 编辑后, 出现溶酶体表达异常, 导致中枢神经系统病变^[26]; 在神经纤维瘤以及肺腺癌中也存在 APOBEC1 催化的 C-to-U 编辑情况^[27]。

3 APOBEC2 的结构和生物功能

在 EST 数据库中搜索时发现了与 APOBEC1 同源的基因 APOBEC2, 对全长 APOBEC2 核磁结构的解析发现其在溶液中呈单体状态, 且 N 端与 APOBEC2 的聚集状态有关^[63]。此外, 还发现 N 端 40 个氨基酸被剪切的截短体蛋白的晶体结构, 形成了头对头方式相互作用的棒状四聚体结构(图 5)^[64]。

Li 等^[28]研究发现, APOBEC2 定位于发育中的心肌和骨骼肌纤维的细胞核, 在哺乳动物的肌肉发育中起着重要的调节和维持作用。Sato 等^[29]指出, 如果 APOBEC2 发生异常表达, 则会导致肌肉纤维亚型的转变、体重减轻和肌病。在斑马鱼胚胎中, APOBEC2 蛋白是肌隔膜完整性和通过 Hsp90a 非依赖性途径附着肌纤维所必需的^[65]。在鸡的骨骼肌和心肌中, APOBEC2 mRNA 的表达最为丰富, 而在皮下脂肪组织、

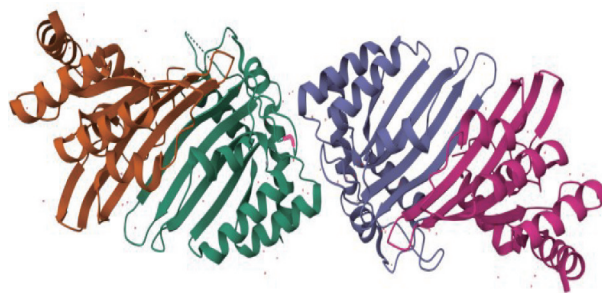


图5 人源APOBEC2蛋白结构域示意图^[64]

Figure 5 Schematic diagram of the structural domain of human APOBEC2 protein^[64] (cite from <https://www.rcsb.org/structure/2NYT>).

性腺和胃中的表达相对较低^[28]。Pennings 等^[66]发现 APOBEC2 可能在转录水平上发挥作用, 在早期干细胞分化过程中上调, 并在非洲爪蟾中胚层的表达与左右体轴的有序发育相关。此外, Li 等^[28]还发现, 在 APOBEC2 启动子中存在一个对肌源性调节因子 MyoD 高亲和力的结合位点, 该位点在包括鱼类、鸟类、啮齿类动物和人类在内的多种动物物种中都是保守的, 这表明 APOBEC2 基因表达可能受 MyoD 调节, 并可能进一步调节肌源性发育。

在心脏组织中, 人源 APOBEC2 可能具有特定的作用, APOBEC2 的过表达与肝癌和肺肿瘤有关, 可能引发磷酸酶的基因和编码真核翻译起始因子 4γ2 的突变^[9]。Matsumoto 等^[30]指出, 在人类肝细胞中, 促炎细胞因子通过激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)调节 APOBEC2 表达, 并且 APOBEC2 可能在肝脏炎症的病理生理学中发挥作用。

4 APOBEC3 的结构和生物功能

4.1 APOBEC3A

人类 APOBEC3A 包含一个脱氨酶域, 其中半胱氨酸(cysteine, Cys)和组氨酸(histidine, His)与锌离子协调作用, 而谷氨酸(glutamic acid, Glu)则在催化过程中的质子转移中发挥关键作用。APOBEC3A 蛋白具有专一性的脱氨基作用,

其对含 TC 的单链 DNA 上 C 碱基的作用取决于底物核苷酸的侧面序列(图 6)^[31]。此外 Bohn 等^[32]发现, APOBEC3A 的二聚化调控着单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA)的结合特异性, 可将 ssDNA 底物上的 MeC 脱氨基成为 T, C 脱氨基成为 U^[33]。APOBEC3A 能够抑制多种病毒, 包括人类免疫缺陷病毒-1 (human immunodeficiency virus 1, HIV-1)、人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)、腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV)、呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)和人类嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型病毒 (human T-cell lymphotropic virus, HTLV-1)^[34-35]。在应答干扰素- α 时, APOBEC3A 在巨噬细胞和单核细胞中大量表达^[36]。在巨噬细胞 M1 极化过程中, APOBEC3A 介导特异性的 C-to-U RNA 编辑, 从而改变与病毒性疾病发病过程相关的蛋白^[37]。Kim 等^[38]研究显示, APOBEC3A、APOBEC1 和 APOBEC3G 能够使严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) RNA 中的特定位点产生 C-to-U 突变; 然而, 在 Caco-2 细胞中, 这些 APOBECs 的表达并不抑制 SARS-CoV-2 的复制和病毒子代的产生; 相反地, 野生型 APOBEC3s 的表达极大地促进了 SARS-CoV-2 的复制/繁殖, 这表明

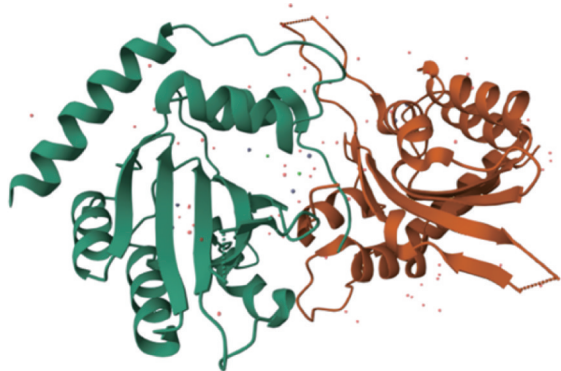


图6 人APOBEC3A的晶体结构^[32]

Figure 6 Crystal structure of human APOBEC3A^[32]
(cite from <https://www.rcsb.org/structure/4xxo>).

SARS-CoV-2 利用了 APOBEC 介导的突变进行适应和进化。此外, APOBEC3A 通过识别 5-甲基化胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)发挥脱氨基能力, 这与清除携带 CpG 甲基化的病毒有关^[39]。APOBEC3A 还可以通过 Nox 酶编辑 HeLa 细胞和 U937 细胞的 DNA 导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS)的产生, 从而诱导促炎状态的形成, 这可能与致瘤性有关^[40]。

4.2 APOBEC3B

APOBEC3B 主要位于细胞核, 并能够在细胞质与细胞核之间穿梭^[67]。APOBEC3B 以依赖病毒感染因子(viral infectivity factor, Vif)的方式有效抑制 HIV-2^[41]。此外, APOBEC3B 氨基酸序列的差异对其催化酶活性的影响十分关键。例如, 人类 APOBEC3B 的第 316 位氨基酸是 D, 具有催化活性且能够抑制 HIV-1; 而在恒河猴的 APOBEC3B 中, 该位置 316 位氨基酸是 N, 且不具有抑制 HIV-1 的能力^[42]。Chen 等^[43]的研究还发现, DExD/H-box 解旋酶 9 (DExH-box helicase 9, DHX9)能够阻碍 APOBEC3B 与前基因组 RNA (pre-genome RNA, pgRNA)的结合, 从而拮抗 APOBEC3B 对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的抑制作用。在乳腺癌、肺癌等肿瘤组织中, APOBEC3B 过量表达, 尽管具体机制尚不清楚, 但被认为是诱发癌症突变的重要因素^[44-46]。此外, 细胞周期紊乱和细胞死亡也与 APOBEC3B 的过量表达有关, APOBEC3B 还在 DNA 断裂、 γ -H2AX 积聚及 C to T 突变中发挥着重要作用^[47]。

4.3 APOBEC3C

人类 APOBEC3C 的 S188 单体对 HIV-1 的抑制作用较弱, 但 I188 单体的酶活性较强, 且能显著增强对 HIV-1 的抑制能力, 此外还发现 A3C S188 的二聚体具有显著的抗病毒功能, 甚至高于 A3C I188^[48-49]。尽管 APOBEC3C 对人类免疫缺陷病毒 HIV-1 的抑制作用相对较弱, 但它对 Vif 缺陷的猴免疫缺陷病毒因子猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)却展现

出强大的抑制功能^[50]。Sheehy 等^[51]发现, 灵长类 APOBEC3C 与 Vif 相结合, 并在正选择压力下进化, 这表明 APOBEC3C 在抵御病毒感染中发挥着重要作用, 是病毒在天然感染过程中必须对抗的关键屏障。此外, APOBEC3C 的过表达降低了 HeLa 细胞中 HSV-1 的病毒滴度和感染性, 而且在感染外周单核细胞时, 传染性单核细胞增多症病毒(epstein-Barr virus, EBV)的 DNA 存在被 APOBEC3C 编辑的现象^[52]。Li 等^[53]还发现, 细胞内和细胞培养上清中的 HBV 复制也被 APOBEC3C 显著抑制。此外, APOBEC3C 还可以抑制 non-LTR 逆转录元件、长散在核元件(long-interspersed nuclear element, LINE-1, 简称 L1)和 Alu 元件, 尤其对 L1 和 Alu 的抑制作用更为显著^[39]。

4.4 APOBEC3DE

在非允许型细胞中 APOBEC3DE 大量表达, 并能抑制 HIV-1 和 SIV 病毒的复制, 但其活性比 APOBEC3G 和 APOBEC3F 弱。此外, 人与黑猩猩的 APOBEC3DE 氨基酸序列存在显著差异, 黑猩猩的 APOBEC3DE 对免疫型病毒 HIV-1 和 SIV 的感染具有限制作用, 而人 APOBEC3DE 仅对 HIV-1 表现出较弱的抗病毒活性^[54]。

4.5 APOBEC3F

APOBEC3F 的 mRNA 全长 2 672 bp, 编码框为 1 122 bp, 编码 373 个氨基酸^[68], 是人类细胞编码的具有 HIV 抗性的基因。APOBEC3F 可以诱导反转录病毒 cDNA 双链核苷酸中的 5'-TC 胞嘧啶发生脱氨基化, 导致 DNA 负链 5'-TC 突变为 TT, 而 APOBEC3G 则特异性地脱氨基化 5'-CC 中的 3'端胞嘧啶; 这 2 种反应都会产生尿嘧啶, 进而引发 DNA 负链 5'-CC 到 CT 的突变^[69]。Dörrschuck 等^[55]的研究显示, 猪 5 号染色体上存在 APOBEC3 基因, 由 2 个单结构域基因 A3Z2 和 A3Z3 组成, 编码出 4 种不同的 mRNA: A3Z2、A3Z3、A3Z2-Z3 (即 APOBEC3F) 和 A3Z2-Z 剪接变体; 进一步研究发现, 猪 APOBEC3 具有抗猪内源性逆转录病毒(porcine

endogenous retrovirus, PERV)和小鼠白血病病毒(murine leukemia viruses, MuLV)的活性; 猪 A3Z2、A3Z3 和 A3Z2-Z3 被包装到 PERV 颗粒中, 并以剂量依赖的方式抑制 PERV 复制, 而且这种抗逆转录病毒的作用与猪 APOBEC3s 的编辑活性相关, A3Z2 和 A3Z2-Z3 的核苷酸编辑活性偏好为 5'-TGC, A3Z3 的偏好为 5'-CAC^[55,70]。Jónsson 等^[70]的研究显示, PERV 可能对猪 APOBEC3F 有一定的拮抗作用。此外, 在 Marc145 细胞中过表达 APOBEC3F 可剂量依赖性地抑制猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)的增殖, 而当干扰内源性 APOBEC3F 时, 则会促进 PRRSV 的增殖^[56]。此外, 山羊关节炎脑炎病毒(caprine arthritis-encephalitis virus, CAEV)编码的 Vif 可以诱导绵羊 A3Z2-Z3 (oaA3Z2-Z3)的降解来拮抗抑制病毒的作用^[57]。Suspène 等^[58]的研究表明, APOBEC3F 是 2022 年暴发的人类猴痘病毒的突变驱动因素。在癌症方面, APOBEC3F 在三阴性乳腺癌中的表达与肿瘤微环境浸润、癌症免疫激活和提高生存率相关^[59]。

沈海燕等^[71]以猪小肠上皮细胞 IPEC-J2 为扩增模板, 通过一步法 RT-PCR 扩增获得猪 A3Z2 基因的编码序列(coding sequence, CDS)区, 遗传进化分析发现, 猪 A3Z2 与人、牛、马、羊、猕猴、猫、小鼠和褐家鼠的 APOBEC3 位于同一个亚支; 生物信息学分析显示, 猪 A3Z2 为不稳定蛋白, 编码 280 个氨基酸, 其中精氨酸含量最多, 蛋氨酸含量最少; 猪 A3Z2 蛋白中有 3 个 N-糖基化位点和 26 个磷酸化位点, 不存在跨膜区和信号肽切割位点; 预测结果表明, 猪 A3Z2 蛋白的二级结构以 α -螺旋为主; 在 A3Z2 稳定表达的 IPEC-J2-A3Z2 细胞株中猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)的增殖被显著抑制, 提示猪 A3Z2 是限制 PEDV 复制的宿主因子之一。

4.6 APOBEC3G

人类 APOBEC3G 基因由 7 个内含子和 8 个外显子组成, cDNA 长 1 155 bp, 可翻译出 384 个氨基酸, 蛋白大小约为 46 kDa (图 7)^[72]。Yang 等^[73]研究发现 APOBEC3G 具有胞嘧啶脱氨作用, 从而发挥抗 HIV-1 病毒的作用。APOBEC3G 不仅能通过非胞嘧啶脱氨依赖的方式抗 HIV-1, 而且 A3G 可以与 HIV-1 整合酶相互作用, 抑制前病毒 DNA 的形成^[74]。此外, APOBEC3G 还能与 HIV-1 的逆转录酶相互作用, 从而抑制 HIV-1 的活性^[75]。相反地, HIV-1 编码的 Vif 蛋白对 APOBEC3G 具有拮抗作用, 导致泛素化的 APOBEC3G 被蛋白酶体降解^[76]。此外, 当 APOBEC3G 的功能区被 Vif 结合后, 会阻碍其包装和进入病毒颗粒^[77], 或者 Vif 蛋白可能抑制 APOBEC3G 基因转录后的表达和蛋白合成^[78]。

同时, APOBEC3G 还具有抑制 SIV、HTLV、马传染性贫血病毒(equine infectious anaemia, EIAV)、MuLV 以及泡沫病毒等多种逆转录病毒的作用^[79]。与 HIV 相似, 小鼠 APOBEC3G (mA3G) 与 Gag 蛋白的结合会被

MuLV 病毒 RNA 阻断, 导致 mA3G 被清除; 或者在 MLV 病毒颗粒成熟后, 小鼠 mA3G 蛋白会被病毒蛋白酶降解^[80]。Wang 等^[81]发现 A3G 与肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)及病毒 RNA 相互作用, 并被包装到子代病毒中, 从而降低 EV71 的传染性。此外, A3G 还可以通过与多聚胞嘧啶结合蛋白 1 (poly C binding protein-1, PCBP1)竞争结合 5'-UTR, 进而限制 EV71 RNA 的合成和病毒蛋白的翻译^[82]。相反, EV71 能够通过诱导细胞自噬作用来拮抗 A3G 蛋白的抗病毒作用, 从而逃逸宿主的天然免疫^[82]。

此外, APOBEC3G 还能抑制 HBV 和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染。外源表达的 APOBEC3G 蛋白可以显著降低 HBV 核相关 DNA 和 RNA 的水平^[83], 并且 A3G 能诱导 HBV 的共价闭合环状 DNA 分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)发生超突变^[84]。在 HBV 感染的早期阶段, 病毒 DNA 的合成会以非编辑依赖的方式被 APOBEC3G 抑制^[85]; 同时, HBV 的逆转录酶和 RNA 包装信号 ε 会与 APOBEC3G 相互作用并被包装进 HBV 核衣壳, 从而发挥抑制病毒的作用^[86]。此外, HBV core 蛋白也能直接与 APOBEC3G 作用, 进入 HBV 病毒颗粒的包装过程, 阻碍 HBV 衣壳蛋白的形成, 进而影响 HBV core 蛋白对 pgRNA 的包装, 干扰 HBV 的生命周期^[87]。Komohara 等^[88]对 HCV 患者体内的 APOBEC3G 进行分析时发现, 与非感染者相比, IFN- α 作用后 APOBEC3G 的表达量升高, 提示 APOBEC3G 可能参与了宿主抵抗 HCV 感染的过程。后续研究进一步证实, 外源性 APOBEC3G 可以剂量依赖性地抑制 HCV 复制, 并且 APOBEC3G 会被包装到 HCV 感染性子代病毒颗粒中, 表明 APOBEC3G 是宿主细胞内拮抗 HCV 复制的限制性因子^[89]。

Fehrholz 等^[90]对于 APOBEC3G 与其他病毒

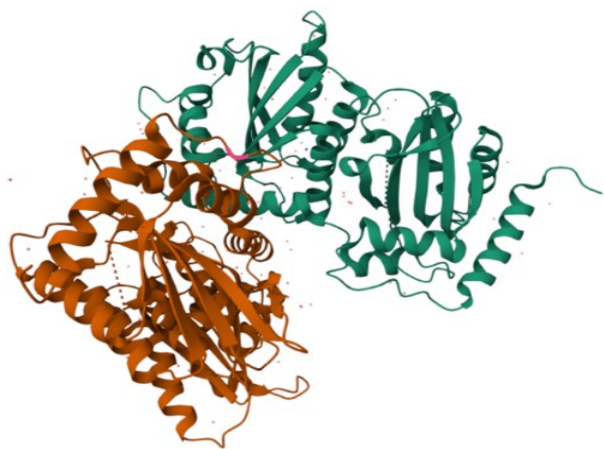


图7 全长APOBEC3G E/Q (pH 7.0)的晶体结构^[72]

Figure 7 Crystal structure of full length APOBEC3G E/Q (pH 7.0)^[72] (cite from <https://www.rcsb.org/structure/6P3X>).

的研究发现, APOBEC3G 能够抑制麻疹病毒 (measles virus, MV)、腮腺炎病毒 (mumps virus, MuV) 及呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 的复制, 而且 A3G 的过表达可以减少 RSV 的复制和合胞体的形成^[91]。Shichijo 等^[92]发现 HTLV-1 易受 hA3G 的影响, hA3G 可通过激活 TGF- β /Smad (transforming growth factor- β /Smad) 通路促进感染细胞的增殖, 同时病毒中的反义因子通过 A3G 控制宿主细胞功能, 这与疾病发病机制有关。Esnault 等^[93]发现 APOBEC3G 可在长末端重复结构 (long terminal repeat, LTR) DNA 上发生 G to A 超突变, 从而阻断逆转录转座作用的发生。Dutko 等^[94]发现, 在酵母细胞中 APOBEC3G 能诱导 Ty1 的 DNA 发生 G to A 突变, 从而阻断 Ty1 的逆转录转座作用。此外, Chiu 等^[95]研究表明, 虽然人 APOBEC3G 对 LINE-1 的转座无显著抑制作用, 但它可以抑制 LINE-1 参与的 Alu 和 hY 的逆转录转座。

4.7 APOBEC3H

人类 APOBEC3H 基因位于 22q13.1, 编码 6 个外显子^[96]。APOBEC3H 具有单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 分别为 N15 Δ 、R18L、R105G、K121D 和 E178D, 这些多态性导致使 APOBEC3H 产生不同的突变体。APOBEC3H 不同的单倍型在人类外周血、单核细胞, 以及肝脏和皮肤等不同组织中均能检测到^[97], 这些单倍型被命名为 Hap I (NRGKE)、Hap II (NRRDD)、Hap III (Δ RRDD)、Hap IV (Δ LRDD)、Hap V (NRRDD)、Hap VI (Δ LGKD) 和 Hap VII (NRRKE)^[2]。APOBEC3H Hap III 和 Hap IV 中的 SNP Δ N15 导致它们不能与 RNA 结合, 而 APOBEC3H Hap II Δ 15N 也无法通过被包装入 HIV-1 病毒粒子来发挥抗病毒作用^[2,98]。

APOBEC3H 具有显著的抗病毒功能^[99], APOBEC3H 可以通过脱氨酶依赖和非依赖性的机制来对抗 HIV-1^[100]。此外, Zhu 等^[101]发现,

APOBEC3H 外显子 2 的 rs139293 T 等位基因与肺癌发病率的降低有关。因此, 对 APOBEC3H 结构和功能特点的研究, 可能为治疗癌症、艾滋病等疾病提供新的思路和方法。

5 APOBEC4 的结构和生物功能

APOBEC4 是通过计算机同源搜索技术发现的, 并确定了其位于人类 1 号染色体上的位置, APOBEC4 基因在黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、鸡和青蛙等物种中是保守的^[60]。与其他 APOBEC 蛋白明显不同, APOBEC4 的活性中心序列为 Pro-Cys-X6-Cys^[60]。目前, 关于 APOBEC4 的研究成果相对较少。尽管 APOBEC4 被公认为胞苷对尿苷的编辑酶, 但在酵母和细菌中表达时并未展现出脱氨基活性^[102]。小鼠睾丸中 APOBEC4 基因的表达可能与精子发生过程有关^[60]。Marino 等^[61]在 293T 细胞体系中共表达了 APOBEC4 与 HIV-1, 结果发现 APOBEC4 不仅不抑制 HIV-1 的复制, 反而以剂量依赖的方式增强了 HIV-1 的产生, 且似乎对病毒的长末端重复序列 (long terminal repeat, LTR) 起作用; APOBEC4 在体外并未显示出可检测的胞苷脱氨活性, 并且与单链 DNA 的相互作用较弱。鸡的 APOBEC4 能够抑制新城疫病毒 (newcastle disease virus, NDV)、鸡传染性支气管炎病毒 (infectious bronchitis virus, IBDV) 和 H9 亚型禽流感病毒 (H9 subtype avian influenza virus, H9-AIV) 的复制, 且这种抑制作用具有剂量依赖性。鸡 APOBEC4 不是通过 RNA 编辑依赖的作用方式, 而是通过与辅助 ADAR 家族蛋白的相互作用来抑制病毒功能^[62]。

6 总结与展望

AID/APOBEC 家族蛋白具有细胞脱氨酶活性, 其对底物的选择和催化脱氨的调节受与催化位点相邻的蛋白质结构域的长度、组成和空间排列的控制。APOBEC 脱氨酶基因的表达失

调和突变会导致 DNA 和 mRNA 序列的大量变化,进而引发多种免疫系统疾病(如高 IgM 综合征)以及恶性肿瘤(如 B 细胞淋巴瘤、肝细胞癌等)^[103]。AID 脱氨酶通过在基因组 DNA 中引入突变来改变细胞表型,参与 B 淋巴细胞免疫球蛋白位点 VDJ 重组的体细胞高突变、抗体同种型转换和 B 细胞亲和力成熟过程^[104]。B 细胞中 AID 的激活通常由 B 细胞受体在共刺激分子 CD40、TLR 或影响抗体类别选择的细胞因子[如白细胞介素-4 (interleukin 4, IL-4)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)或干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)]的额外信号背景下触发^[105]。触发 AID 表达的主要转录因子包括 NF- κ B 和 HoxC4^[105]。因此,鉴于其对表观遗传调控的贡献,AID 被视为一把双刃剑:一方面,它有助于实现更可变的遗传密码,促进进化,建立中枢 B 细胞耐受性,并激发有效的体液反应;另一方面,它也增加了突变负荷,可能在致癌过程中发挥作用。鉴于这些发现,严格调控 AID 的表达和功能至关重要。未来对 AID 调节潜在机制的研究将为揭示导致各种病理结果的失调机制铺平道路,如克隆内异质性增加、自身免疫性疾病、免疫缺陷综合征、淋巴瘤和其他癌症,这些研究有可能带来新的治疗选择和治疗策略^[106]。

APOBEC1 可编辑小肠上皮细胞中的载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB) mRNA,在甘油三酯和胆固醇的组织吸收、运输和消耗中发挥着重要作用^[103]。此外,APOBEC1 蛋白在防御逆转录病毒和逆转录元件方面也发挥着关键作用^[104-105]。APOBEC2 参与骨骼肌和心肌的分化^[30],并调节 TGF- β 信号传导,该信号传导决定了脊椎动物胚胎发育过程中的侧向不对称性^[107]。APOBEC2 与肺肿瘤、肝癌和肝脏炎症之间存在一定的关联^[9,34]。在 APOBEC3 的 7 个同源物中,除 APOBEC3E 外,其表达谱和功能具有组织特异性。APOBEC3 不仅具有胞嘧啶脱氨酶活性,还具有水解酶活性;在细胞色素 C

的电子传递过程中,APOBEC3DE 和 APOBEC3F 发挥着重要作用;DNA 的修饰过程也涉及 APOBEC3A、APOBEC3B 和 APOBEC3C 的参与,其中 APOBEC3H 参与了 DNA 去甲基化过程;APOBEC3A、APOBEC3B、APOBEC3C 和 APOBEC3H 在基因组的不稳定与癌症等疾病过程中发挥基因突变作用;此外,APOBEC3 基因编码抗病毒因子,通过诱导超突变来限制逆转录病毒、逆转录元件和许多其他病毒的复制,并参与病毒的防御应答,在机体抵御病毒感染的过程中发挥着重要的功能^[108-109]。Kim 等^[38]研究发现,在新冠肺炎疫情期间,突变的 SARS-CoV-2 新毒株更具传染性或可能逃避疫苗作用,具有广泛抗病毒活性的宿主 APOBEC 胞嘧啶脱氨酶可能在其中发挥重要作用,APOBEC3A、APOBEC1 和 APOBEC3G 可以编辑 SARS-CoV-2 的 RNA 特定位点,产生 C-to-U 突变,这表明 SARS-CoV-2 可能利用 APOBEC 介导的突变来适应和进化。APOBEC4 是近年来发现的 AID/APOBEC 家族新成员,关于其分子功能和底物特异性的研究相对较少,但是近年来的一些研究也发现 APOBEC4 与病毒感染存在一定的关系。

此外,研究发现异常的 APOBEC 家族表达模式可通过增加基因组突变频率来改变肿瘤免疫微环境,从而诱导免疫耗竭表型。有研究者开发了一个基于亚型生物标志物的预测风险模型,该模型对 ccRCC 患者表现良好,并验证了 APOBEC3B 的临床影响,为指导临床治疗以及将 APOBEC3B 作为 ccRCC 的新治疗靶点提供了思路^[110]。Yang 等^[111]发现恒河猴 APOBEC3G 对线性和发夹环 DNA 的编辑功能,被靶标-C 编辑位点 3' 方向下游存在的 AA 或 GA 二核苷酸基序增强,该研究结果阐明了 APOBEC3G 协同功能的分子机制,对其抗病毒作用及其对癌症基因组突变的贡献至关重要。Ferré 等^[112]评估了在病毒全基因组和基因水平上的遗传多样性和 APOBEC3 诱导的突变,发现低风险型 HPV

(low-risk HPV, lrHPVs) 中比高风险型 HPV (high-risk HPV, hrHPVs) 中更常见 APOBEC3 诱导的突变; 针对最常见的 lrHPV6 和 lrHPV11 以及 hrHPV16 和 hrHPV18, APOBEC3 诱导的突变主要在 lrHPVs 的 E4 和 E6 基因中发现, 但在 hrHPVs 的这些基因中几乎不存在; 可变的 APOBEC3 突变特征可能导致 HPV 之间具有不同的致癌潜力, 需要进一步的研究来最终确定 APOBEC3 编辑水平是否与不同类型和亚系的 HPV 致癌潜力有关。Kawale 等^[113]研究表明, 癌症细胞中 APOBEC3A 和 APOBEC3B 的异常表达导致许多肿瘤类型中具有特定单碱基取代特征的突变的积累; 除了促进突变外, APOBEC3A 和 APOBEC3B 还通过其催化活性诱导 DNA 复制应激、DNA 损伤和染色体不稳定, 引发一系列细胞反应; 因此, APOBEC3A/B 已成为癌症发展过程中基因组进化的关键驱动因素, 有助于肿瘤发生、肿瘤异质性和治疗耐药性。此外, Van Norden 等^[114]还发现导致 RNA 中 C to T 变化的 4.5% 的非同义 DNA 单核苷酸多态性可能是 APOBEC3A/G RNA 编辑的位点; 由这种多态性产生的变异蛋白也可能是瞬时 RNA 编辑的结果; 这些多态性与 10 类疾病中超过 20% 的医学问题相关, 包括营养和代谢疾病、肿瘤、心血管疾病和神经系统疾病; 由于 RNA 编辑是短暂的, 因此未来的工作对于确认这种编辑对人类的影响程度是必要的。

作者贡献声明

张志杰: 全文相关内容的文献查询和下载, 初稿撰写; 王松祺: APOBEC3 家族蛋白相关部分的修改和文献查漏补缺; 聂晶晶: AID 和 APOBEC1 蛋白相关部分的修改和文献查漏补缺; 瞿云芝: APOBEC2 蛋白相关部分的修改和文献查漏补缺, 以及补充图表; 沈海燕: 整篇文章框架的构思, 参与从文章撰写、投稿以及整个过程的文章修改工作。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] DUDLEY JP. APOBECs: our fickle friends?[J]. *PLoS Pathogens*, 2023, 19(5): e1011364.
- [2] VIEIRA VC, SOARES MA. The role of cytidine deaminases on innate immune responses against human viral infections[J]. *BioMed Research International*, 2013, 2013: 683095.
- [3] STAVROU S, ROSS SR. APOBEC3 proteins in viral immunity[J]. *Journal of Immunology*, 2015, 195(10): 4565-4570.
- [4] FENG YQ, SEIJA N, di NOIA JM, MARTIN A. AID in antibody diversification: there and back again: (trends in immunology 41, 586-600; 2020)[J]. *Trends in Immunology*, 2021, 42(1): 89.
- [5] KOITO A, IKEDA T. Intrinsic restriction activity by AID/APOBEC family of enzymes against the mobility of retroelements[J]. *Mobile Genetic Elements*, 2011, 1(3): 197-202.
- [6] 梁伟姿. APOBEC3 家族蛋白对逆转录转座子 LINE-1 和 SVA 的调控研究[D]. 天津: 天津大学博士学位论文, 2016.
LIANG WZ. Study on the regulation of APOBEC3 family proteins on retrotransposons LINE-1 and SVA[D]. Tianjin: Doctoral Dissertation of Tianjin University, 2016 (in Chinese).
- [7] MAITI A, HOU SR, SCHIFFER CA, MATSUO H. Interactions of APOBEC3s with DNA and RNA[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2021, 67: 195-204.
- [8] BUTLER K, ROUF BANDAY A. APOBEC3-mediated mutagenesis in cancer: causes, clinical significance and therapeutic potential[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2023, 16(1): 31.
- [9] SALTER JD, BENNETT RP, SMITH HC. The APOBEC protein family: united by structure, divergent in function[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(7): 578-594.
- [10] LaRUE RS, JÓNSSON SR, SILVERSTEIN KAT, LAJOIE M, BERTRAND D, EL-MABROUK N, HÖTZEL I, ANDRÉSDÓTTIR V, SMITH TPL, HARRIS RS. The artiodactyl APOBEC3 innate immune repertoire shows evidence for a multi-functional domain organization that existed in the ancestor of placental mammals[J]. *BMC Molecular Biology*, 2008, 9: 104.
- [11] OhAINLE M, KERN JA, MALIK HS, EMERMAN M. Adaptive evolution and antiviral activity of the conserved mammalian cytidine deaminase APOBEC3H[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(8): 3853-3862.
- [12] ZIELONKA J, BRAVO IG, MARINO D, CONRAD E, PERKOVIĆ M, BATTENBERG M, CICHUTEK K, MÜNK C. Restriction of equine infectious *Anemia* virus by equine APOBEC3 cytidine deaminases[J]. *Journal of*

- Virology, 2009, 83(15): 7547-7559.
- [13] LaRUE RS, ANDRÉSDÓTTIR V, BLANCHARD Y, CONTICELLO SG, DERSE D, EMERMAN M, GREENE WC, JÓNSSON SR, LANDAU NR, LÖCHELT M, MALIK HS, MALIM MH, MÜNK C, O'BRIEN SJ, PATHAK VK, STREBEL K, WAIN-HOBSON S, YU XF, YUHKI N, HARRIS RS. Guidelines for Naming nonprimate APOBEC3 genes and proteins[J]. *Journal of Virology*, 2009, 83(2): 494-497.
 - [14] SALTER JD, SMITH HC. Modeling the embrace of a mutator: APOBEC selection of nucleic acid ligands[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2018, 43(8): 606-622.
 - [15] KOSTYUSHEV D, BREZGIN S, KOSTYUSHEVA A, PONOMAREVA N, BAYUROVA E, ZAKIROVA N, KONDRASHOVA A, GOPTAR I, NIKIFOROVA A, SUDINA A, BABIN YA, GORDEYCHUK I, LUKASHEV A, ZAMYATNIN AA Jr, IVANOV A, CHULANOV V. Transient and tunable CRISPRa regulation of *APOBEC/AID* genes for targeting hepatitis B virus[J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2023, 32: 478-493.
 - [16] FOSSAT N, TOURLE K, RADZIEWIC T, BARRATT K, LIEBHOLD D, STUDDERT JB, POWER M, JONES V, LOEBEL DAF, TAM PPL. C to U RNA editing mediated by APOBEC1 requires RNA-binding protein RBM47[J]. *EMBO Reports*, 2014, 15(8): 903-910.
 - [17] TENG BB, OCHSNER S, ZHANG Q, SOMAN KV, LAU PP, CHAN L. Mutational analysis of apolipoprotein B mRNA editing enzyme (APOBEC1): structure-function relationships of RNA editing and dimerization[J]. *Journal of Lipid Research*, 1999, 40(4): 623-635.
 - [18] TENG B, BURANT CF, DAVIDSON NO. Molecular cloning of an apolipoprotein B messenger RNA editing protein[J]. *Science*, 1993, 260(5115): 1816-1819.
 - [19] NAVARATNAM N, FUJINO T, BAYLISS J, JARMUZ A, HOW A, RICHARDSON N, SOMASEKARAM A, BHATTACHARYA S, CARTER C, SCOTT J. *Escherichia coli* cytidine deaminase provides a molecular model for ApoB RNA editing and a mechanism for RNA substrate recognition[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1998, 275(4): 695-714.
 - [20] WANG SS, KIM K, GELVEZ N, CHUNG C, GOUT JF, FIXMAN B, VERMULST M, CHEN XS. Identification of RBM46 as A novel APOBEC1 cofactor for C-to-U RNA-editing activity[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2023, 435(24): 168333.
 - [21] IKEDA T, ONG EBB, WATANABE N, SAKAGUCHI N, MAEDA K, KOITO A. Creation of chimeric human/rabbit APOBEC1 with HIV-1 restriction and DNA mutation activities[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 19035.
 - [22] IKEDA T, SHIMODA M, EBRAHIMI D, VandeBERG JL, HARRIS RS, KOITO A, MAEDA K. Opossum APOBEC1 is a DNA mutator with retrovirus and retroelement restriction activity[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46719.
 - [23] SHIMIZU Y, NISHITSUJI H, MARUSAWA H, UJINO S, TAKAKU H, SHIMOTOHNO K. The RNA-editing enzyme APOBEC1 requires heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q isoform 6 for efficient interaction with interleukin-8 mRNA[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(38): 26226-26238.
 - [24] 茹福霞. Apobec1介导的RNA编辑在M1型骨髓来源巨噬细胞极化中的作用和调控机制[D]. 无锡: 江南大学硕士学位论文, 2022.
 - [25] RU F X. Role and regulation mechanism of Apobec1-induced RNA editing in polarization of M1 bone marrow-derived macrophages[D]. Wuxi: Master's Thesis of Jiangnan University, 2022.
 - [26] ROSENBERG BR, HAMILTON CE, MWANGI MM, DEWELL S, NINA PAPAVALIOU F. Transcriptome-wide sequencing reveals numerous APOBEC1 mRNA-editing targets in transcript 3'UTRs[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2011, 18(2): 230-236.
 - [27] COLE DC, CHUNG Y, GAGNIDZE K, HAJDAROVIC KH, RAYON-ESTRADA V, HARJANTO D, BIGIO B, GAL-TOH J, MILNER TA, McEWEN BS, NINA PAPAVALIOU F, BULLOCH K. Loss of APOBEC1 RNA-editing function in microglia exacerbates age-related CNS pathophysiology[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(50): 13272-13277.
 - [28] KUNG CP, MAGGI LB Jr, WEBER JD. The role of RNA editing in cancer development and metabolic disorders[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 762.
 - [29] LI J, ZHAO XL, GILBERT ER, LI DY, LIU YP, WANG Y, ZHU Q, WANG YG, CHEN Y, TIAN K. APOBEC2 mRNA and protein is predominantly expressed in skeletal and cardiac muscles of chickens[J]. *Gene*, 2014, 539(2): 263-269.
 - [30] 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]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(10): 7111-7118.
 - [31] MATSUMOTO T, MARUSAWA H, ENDO Y, UEDA Y, MATSUMOTO Y, CHIBA T. Expression of APOBEC2 is transcriptionally regulated by NF-kappaB in human hepatocytes[J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(3): 731-735.
 - [32] MITRA M, HERCÍK K, BYEON IL, AHN J, HILL S, HINCHEE-RODRIGUEZ K, SINGER D, BYEON CH, CHARLTON LM, NAM G, HEIDECKER G, GRONENBORN AM, LEVIN JG. Structural determinants of human APOBEC3A enzymatic and nucleic acid binding properties[J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42(2): 1095-1110.
 - [33] BOHN MF, SHANDILYA SMD, SILVAS TV, NALIVAIAKA EA, KOUNO T, KELCH BA, RYDER SP, KURT-YILMAZ N, SOMASUNDARAN M, SCHIFFER CA. The ssDNA mutator APOBEC3A is regulated by cooperative dimerization[J]. *Structure*, 2015, 23(5): 903-911.
 - [34] CARPENTER MA, LI M, RATHORE A, LACKEY L, LAW EK, LAND AM, LEONARD B, SHANDILYA SMD, BOHN MF, SCHIFFER CA, BROWN WL, HARRIS RS. Methylcytosine and normal cytosine deamination by the foreign DNA restriction enzyme APOBEC3A[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(41): 34801-34808.
 - [35] LOVE RP, XU HX, CHELICO L. Biochemical analysis

- of hypermutation by the deoxycytidine deaminase APOBEC3A[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(36): 30812-30822.
- [35] PHAM P, LANDOLPH A, MENDEZ C, LI N, GOODMAN MF. A biochemical analysis linking APOBEC3A to disparate HIV-1 restriction and skin cancer[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(41): 29294-29304.
- [36] 吴小霞. APOBEC3A的功能研究新进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22(6): 481-484.
- [37] 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[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6881.
- [38] KIM K, CALABRESE P, WANG SS, QIN C, RAO YL, FENG PH, CHEN XS. The roles of APOBEC-mediated RNA editing in SARS-CoV-2 mutations, replication and fitness[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 14972.
- [39] SIRIWARDENA SU, CHEN K, BHAGWAT AS. Functions and malfunctions of mammalian DNA-cytosine deaminases[J]. *Chemical Reviews*, 2016, 116(20): 12688-12710.
- [40] NIOCEL M, APPOURCHAUX R, NGUYEN XN, DELPEUCH M, CIMARELLI A. The DNA damage induced by the Cytosine Deaminase APOBEC3A Leads to the production of ROS[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 4714.
- [41] BANDARRA S, MIYAGI E, RIBEIRO AC, GONÇALVES J, STREBEL K, BARAHONA I. APOBEC3B potently restricts HIV-2 but not HIV-1 in a vif-dependent manner[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(23): e0117021.
- [42] McDUGLE RM, HULTQUIST JF, STABELL AC, SAWYER SL, HARRIS RS. D316 is critical for the enzymatic activity and HIV-1 restriction potential of human and *Rhesus* APOBEC3B[J]. *Virology*, 2013, 441(1): 31-39.
- [43] CHEN YM, SHEN BC, ZHENG XC, LONG QX, XIA J, HUANG Y, CAI XF, WANG DQ, CHEN J, TANG N, HUANG AL, HU Y. DHX9 interacts with APOBEC3B and attenuates the anti-HBV effect of APOBEC3B[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 366-377.
- [44] CARPENTER MA, TEMIZ NA, IBRAHIM MA, JARVIS MC, BROWN MR, ARGYRIS PP, BROWN WL, STARRETT GJ, YEE D, HARRIS RS. Mutational impact of APOBEC3A and APOBEC3B in a human cell line and comparisons to breast cancer[J]. *PLoS Genetics*, 2023, 19(11): e1011043.
- [45] CASWELL DR, GUI P, MAYEKAR MK, LAW EK, PICH O, BAILEY C, BOUMELHA J, LUCAS KERR D, BLAKELY CM, MANABE T, MARTINEZ-RUIZ C, BAKKER B, de DIOS PALOMINO VILLCAS J, VOKES NI, DIETZEN M, ANGELOVA M, GINI B, TAMAKI W, ALLEGAKOEN P, WU W, HUMPTON TJ, et al. The role of APOBEC3B in lung tumor evolution and targeted cancer therapy resistance[J]. *Nature Genetics*, 2024, 56(1): 60-73.
- [46] DURFEE C, TEMIZ NA, LEVIN-KLEIN R, ARGYRIS PP, ALSØE L, CARRACEDO S, ALONSO deLa VEGA A, PROEHL J, HOLZHAUER AM, SEEMAN ZJ, LIU XY, LIN YT, VOGEL RI, SOTILLO R, NILSEN H, HARRIS RS. Human APOBEC3B promotes tumor development *in vivo* including signature mutations and metastases[J]. *Cell Reports Medicine*, 2023, 4(10): 101211.
- [47] ROELOFS PA, TIMMERMANS MAM, STEFANOVSKA B, den BOESTERT MA, van den BORNE AWM, BALCIOGLU HE, TRAPMAN AM, HARRIS RS, MARTENS JWM, SPAN PN. Aberrant APOBEC3B expression in breast cancer is linked to proliferation and cell cycle phase[J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1185.
- [48] WITTKOPP CJ, ADOLPH MB, WU LI, CHELICO L, EMERMAN M. A single nucleotide polymorphism in human APOBEC3C enhances restriction of lentiviruses[J]. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(10): e1005865.
- [49] ADOLPH MB, ARA A, FENG YQ, WITTKOPP CJ, EMERMAN M, FRASER JS, CHELICO L. Cytidine deaminase efficiency of the lentiviral viral restriction factor APOBEC3C correlates with dimerization[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(6): 3378-3394.
- [50] JAGUVA VASUDEVAN AA, BALAKRISHNAN K, GERTZEN CGW, BORVETŐ F, ZHANG ZL, SANGWIMAN A, HELD U, KÜSTERMANN C, BANERJEE S, SCHUMANN GG, HÄUSSINGER D, BRAVO IG, GOHLKE H, MÜNK C. Loop 1 of APOBEC3C regulates its antiviral activity against HIV-1[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2020, 432(23): 6200-6227.
- [51] 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[J]. *Nature*, 2002, 418(6898): 646-650.
- [52] JAGUVA VASUDEVAN AA, HOFMANN H, WILLBOLD D, HÄUSSINGER D, KOENIG BW, MÜNK C. Enhancing the catalytic deamination activity of APOBEC3C is insufficient to inhibit vif-deficient HIV-1[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2017, 429(8): 1171-1191.
- [53] LI D, LIU JX, KANG FB, GUAN WW, GAO XC, WANG YM, SUN DX. Core-APOBEC3C chimerical protein inhibits hepatitis B virus replication[J]. *Journal of Biochemistry*, 2011, 150(4): 371-374.
- [54] DANG Y, WANG XJ, ESSELMAN WJ, ZHENG YH. Identification of APOBEC3DE as another antiretroviral factor from the human APOBEC family[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(21): 10522-10533.
- [55] DÖRRSCHUCK E, FISCHER N, BRAVO IG, HANSCHMANN KM, KUIPER H, SPÖTTER A, MÖLLER R, CICHUTEK K, MÜNK C, TÖNJES RR. Restriction of porcine endogenous retrovirus by porcine APOBEC3 cytidine deaminases[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(8): 3842-3857.
- [56] 田浪. 与 PRRSV 增殖相关的 P-Body 分子筛选及 APOBEC3F/3G 对 PRRSV 增殖的影响[D]. 贵州: 贵州大学硕士学位论文, 2020.
- TIAN L. Screening of P-Body molecules related to PRRSV proliferation and the effect of APOBEC3F/3G on

- PRRSV proliferation [D]. Guizhou: Master' These of Guizhou University, 2020.
- [57] ZHAO ZL, LI ZL, HUAN C, WANG H, SU X, ZHANG WY. CAEV vif hijacks ElonginB/C, *CYP4* and Cullin5 to assemble the E3 ubiquitin ligase complex stepwise to degrade oaA3Z2-Z3[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 565.
- [58] SUSPÈNE R, RAYMOND KA, BOUTIN L, GUILLIER S, LEMOINE F, FERRARIS O, TOURNIER JN, ISENI F, SIMON-LORIÈRE E, VARTANIAN JP. APOBEC3F is a mutational driver of the human monkeypox virus identified in the 2022 outbreak[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2023, 228(10): 1421-1429.
- [59] WU RR, OSHI M, ASAOKA M, HUYSER MR, TOKUMARU Y, YAMADA A, YAN L, ENDO I, ISHIKAWA T, TAKABE K. APOBEC3F expression in triple-negative breast cancer is associated with tumor microenvironment infiltration and activation of cancer immunity and improved survival[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2022, 12(2): 744-762.
- [60] ROGOZIN IB, BASU MK, KING JORDAN I, PAVLOV YI, KOONIN EV. APOBEC4, a new member of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases predicted by computational analysis[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(9): 1281-1285.
- [61] MARINO D, PERKOVIĆ M, HAIN A, JAGUVA VASUDEVAN AA, HOFMANN H, HANSCHMANN KM, MÜHLEBACH MD, SCHUMANN GG, KÖNIG R, CICHUTEK K, HÄUSSINGER D, MÜNK C. APOBEC4 enhances the replication of HIV-1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0155422.
- [62] SHI MY, TAN L, ZHANG YD, MENG CC, WANG W, SUN YJ, SONG CP, LIU WW, LIAO Y, YU SQ, REN T, DING Z, LIU XF, QIU XS, DING C. Characterization and functional analysis of chicken APOBEC4[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2020, 106: 103631.
- [63] KRZYSIAK TC, JUNG J, THOMPSON J, BAKER D, GRONENBORN AM. APOBEC2 is a monomer in solution: implications for APOBEC3G models[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(9): 2008-2017.
- [64] PROCHNOW C, BRANSTEITTE R, KLEIN MG, GOODMAN MF, CHEN XS. The APOBEC-2 crystal structure and functional implications for the deaminase AID[J]. *Nature*, 2007, 445(7126): 447-451.
- [65] ETARD C, ROOSTALU U, STRÄHLE U. Lack of Apobec2-related proteins causes a dystrophic muscle phenotype in zebrafish embryos[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2010, 189(3): 527-539.
- [66] PENNINGS JLA, van DARTEL DAM, PRONK TE, HENDRIKSEN PJM, PIERSMA AH. Identification by gene coregulation mapping of novel genes involved in embryonic stem cell differentiation[J]. *Stem Cells and Development*, 2011, 20(1): 115-126.
- [67] LACKEY L, DEMOREST ZL, LAND AM, HULTQUIST JF, BROWN WL, HARRIS RS. APOBEC3B and AID have similar nuclear import mechanisms[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2012, 419(5): 301-314.
- [68] 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]. *Journal of Virology*, 2010, 84(11): 5741-5750.
- [69] BOHN MF, SHANDILYA SMD, ALBIN JS, KOUNO T, ANDERSON BD, McDUGLE RM, CARPENTER MA, RATHORE A, EVANS L, DAVIS AN, ZHANG JY, LU YJ, SOMASUNDARAN M, MATSUO H, HARRIS RS, SCHIFFER CA. Crystal structure of the DNA cytosine deaminase APOBEC3F: the catalytically active and HIV-1 vif-binding domain[J]. *Structure*, 2013, 21(6): 1042-1050.
- [70] JÓNSSON SR, LaRUE RS, STENGLEIN MD, FAHRENKRUG SC, ANDRÉSDÓTTIR V, HARRIS RS. The restriction of zoonotic PERV transmission by human APOBEC3G[J]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e893.
- [71] 沈海燕, 王松祺, 张斌, 刘志成, 张建峰, 廖明, 张春红. 猪A3Z2基因生物信息学分析及其对PEDV复制的抑制作用[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(9): 3695-3706.
- SHEN HY, WANG SQ, ZHANG B, LIU ZC, ZHANG JF, LIAO M, ZHANG CH. Bioinformatics analysis of porcine A3Z2 gene and its antiviral activity of PEDV replication[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2023, 50(9): 3695-3706 (in Chinese).
- [72] 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[J]. *Genomics*, 2002, 79(3): 285-296.
- [73] YANG HJ, FUMIAKI ITO, AARON D WOLFE, SHUXING LI, NAZANIN MOHAMMADZADEH, ROBIN P LOVE, MAOCAI YAN, BRETT ZIRKLE, AMIT GABA, LINDA CHELICO, XIAOJIANG S CHEN. Understanding the structural basis of HIV-1 restriction by the full length double-domain APOBEC3G[J]. *Nature Communication*, 2020, 11(1): 632.
- [74] LUO K, WANG T, LIU BD, TIAN CJ, XIAO ZX, KAPPES J, YU XF. Cytidine deaminases APOBEC3G and APOBEC3F interact with human immunodeficiency virus type 1 integrase and inhibit proviral DNA formation[J]. *Journal of Virology*, 2007, 81(13): 7238-7248.
- [75] WANG XX, AO ZJ, CHEN LY, KOBINGER G, PENG JY, YAO XJ. The cellular antiviral protein APOBEC3G interacts with HIV-1 reverse transcriptase and inhibits its function during viral replication[J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(7): 3777-3786.
- [76] HÜTTENHAIN R, XU JW, BURTON LA, GORDON DE, HULTQUIST JF, JOHNSON JR, SATKAMP L, HIATT J, RHEE DY, BAEK K, CROSBY DC, FRANKEL AD, MARSON A, HARPER JW, ALPI AF, SCHULMAN BA, GROSS JD, KROGAN NJ. ARIH2 is a vif-dependent regulator of CUL5-mediated APOBEC3G degradation in HIV infection[J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 26(1): 86-99.e7.
- [77] OPI S, KAO S, GOILA-GAUR R, KHAN MA, MIYAGI E, TAKEUCHI H, STREBEL K. Human immunodeficiency virus type 1 Vif inhibits packaging and antiviral activity

- of a degradation-resistant APOBEC3G variant[J]. *Journal of Virology*, 2007, 81(15): 8236-8246.
- [78] 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]. *Journal of Virology*, 2003, 77(21): 11398-11407.
- [79] MANGEAT B, TURELLI P, CARON G, FRIEDLI M, PERRIN L, TRONO D. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts[J]. *Nature*, 2003, 424(6944): 99-103.
- [80] ABUDU A, TAKAORI-KONDO A, IZUMI T, SHIRAKAWA K, KOBAYASHI M, SASADA A, FUKUNAGA K, UCHIYAMA T. Murine retrovirus escapes from murine APOBEC3 *via* two distinct novel mechanisms[J]. *Current Biology*, 2006, 16(15): 1565-1570.
- [81] WANG HQ, ZHONG M, LI YP, LI K, WU S, GUO TT, CEN S, JIANG JD, LI ZR, LI YH. APOBEC3G is a restriction factor of EV71 and mediator of IMB-Z antiviral activity[J]. *Antiviral Research*, 2019, 165: 23-33.
- [82] LI ZL, NING SS, SU X, LIU X, WANG H, LIU Y, ZHENG WW, ZHENG BS, YU XF, ZHANG WY. Enterovirus 71 antagonizes the inhibition of the host intrinsic antiviral factor A3G[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(21): 11514-11527.
- [83] TURELLI P, MANGEAT B, JOST S, VIANIN S, TRONO D. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G[J]. *Science*, 2004, 303(5665): 1829.
- [84] KITAMURA K, WANG Z, CHOWDHURY S, SIMADU M, KOURA M, MURAMATSU M. Uracil DNA glycosylase counteracts APOBEC3G-induced hypermutation of hepatitis B viral genomes: excision repair of covalently closed circular DNA[J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(5): e1003361.
- [85] NGUYEN DH, GUMMULURU S, HU JM. Deamination-independent inhibition of hepatitis B virus reverse transcription by APOBEC3G[J]. *Journal of Virology*, 2007, 81(9): 4465-4472.
- [86] NGUYEN DH, HU JM. Reverse transcriptase- and RNA packaging signal-dependent incorporation of APOBEC3 G into hepatitis B virus nucleocapsids[J]. *Journal of Virology*, 2008, 82(14): 6852-6861.
- [87] BAUMERT TF, RÖSLER C, MALIM MH, von WEIZSÄCKER F. Hepatitis B virus DNA is subject to extensive editing by the human deaminase APOBEC3C[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 682-689.
- [88] KOMOHARA Y, YANO H, SHICHIJO S, SHIMOTOHNO K, ITOH K, YAMADA A. High expression of APOBEC3 G in patients infected with hepatitis C virus[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2006, 37(8/9): 327-332.
- [89] PENG ZG, ZHAO ZY, LI YP, WANG YP, HAO LH, FAN B, LI YH, WANG YM, SHAN YQ, HAN YX, ZHU YP, LI JR, YOU XF, LI ZR, JIANG JD. Host apolipoprotein B messenger RNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G is an innate defensive factor and drug target against hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1080-1089.
- [90] FEHRHOLZ M, KENDL S, PRIFERT C, WEISSBRICH B, LEMON K, RENNICK L, DUPREX PW, RIMA BK, KONING FA, HOLMES RK, MALIM MH, SCHNEIDER-SCHAULIES J. The innate antiviral factor APOBEC3G targets replication of measles, mumps and respiratory syncytial viruses[J]. *The Journal of General Virology*, 2012, 93(Pt 3): 565-576.
- [91] GLADWELL W, YOST O, LI H, BELL WJ, CHEN SH, WARD JM, KLEEBERGER SR, RESNICK MA, MENENDEZ D. APOBEC3G is a p53-dependent restriction factor in respiratory syncytial virus infection of human cells included in the p53/Immune axis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(23): 16793.
- [92] SHICHIJO T, YASUNAGA JI, SATO K, NOSAKA K, TOYODA K, WATANABE M, ZHANG WY, KOYANAGI Y, MURPHY EL, BRUHN RL, KOH KR, AKARI H, IKEDA T, HARRIS RS, GREEN PL, MATSUOKA M. Vulnerability to APOBEC3G linked to the pathogenicity of deltaretroviruses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(13): e2309925121.
- [93] ESNAULT C, HEIDMANN O, DELEBECQUE F, DEWANNIEUX M, RIBET D, HANCE AJ, HEIDMANN T, SCHWARTZ O. APOBEC3G cytidine deaminase inhibits retrotransposition of endogenous retroviruses[J]. *Nature*, 2005, 433: 430-433.
- [94] DUTKO JA, SCHÄFER A, KENNY AE, CULLEN BR, JOAN CURCIO M. Inhibition of a yeast LTR retrotransposon by human APOBEC3 cytidine deaminases[J]. *Current Biology*, 2005, 15(7): 661-666.
- [95] CHIU YL, EWA WITKOWSKA H, HALL SC, SANTIAGO M, SOROS VB, ESNAULT C, HEIDMANN T, GREENE WC. High-molecular-mass APOBEC3G complexes restrict Alu retrotransposition[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(42): 15588-15593.
- [96] DANG Y, SIEW LM, WANG XJ, HAN YX, LAMPEN R, ZHENG YH. Human cytidine deaminase APOBEC3 H restricts HIV-1 replication[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(17): 11606-11614.
- [97] ZHEN AJ, DU J, ZHOU XH, XIONG Y, YU XF. Reduced APOBEC3H variant anti-viral activities are associated with altered RNA binding activities[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e38771.
- [98] CHESARINO NM, EMERMAN M. Polymorphisms in human APOBEC3H differentially regulate ubiquitination and antiviral activity[J]. *Viruses*, 2020, 12(4): 378.
- [99] MILEWSKA A, KINDLER E, VKOVSKI P, ZEGLEN S, OCHMAN M, THIEL V, RAJFUR Z, PYRC K. APOBEC3-mediated restriction of RNA virus replication[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 5960.
- [100] WANG XJ, ABUDU A, SON S, DANG Y, VENTA PJ, ZHENG YH. Analysis of human APOBEC3H haplotypes and anti-human immunodeficiency virus type 1 activity[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(7): 3142-3152.
- [101] ZHU M, WANG YZ, WANG C, SHEN W, LIU J, GENG LG, CHENG Y, DAI JC, JIN GF, MA HX, HU

- ZB, SHEN HB. The eQTL-missense polymorphisms of APOBEC3H are associated with lung cancer risk in a Han Chinese population[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 14969.
- [102] LADA AG, FRAHM KRICK C, KOZMIN SG, MAYOROV VI, KARPOVA TS, ROGOZIN IB, PAVLOV YI. Mutator effects and mutation signatures of editing deaminases produced in bacteria and yeast[J]. *Biochemistry Biokhimiia*, 2011, 76(1): 131-146.
- [103] CONTICELLO SG, LANGLOIS M, YANG ZZ, NEUBERGER MS. DNA deamination in immunity: aid in the context of its APOBEC relatives[J]. *Advances in Immunology*, 2007, 94: 37-73.
- [104] PILZECKER B, JACOBS H. Mutating for good: DNA damage responses during somatic hypermutation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 438.
- [105] ZAN H, CASALI P. Regulation of aicda expression and AID activity[J]. *Autoimmunity*, 2013, 46(2): 83-101.
- [106] ÇAKAN E, GUNAYDIN G. Activation induced cytidine deaminase: an old friend with new faces[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 965312.
- [107] VONICA A, ROSA A, ARDUINI BL, BRIVANLOU AH. APOBEC2, a selective inhibitor of TGF β signaling, regulates left-right axis specification during early embryogenesis[J]. *Developmental Biology*, 2011, 350(1): 13-23.
- [108] HARRIS RS, DUDLEY JP. APOBECs and virus restriction[J]. *Virology*, 2015, 479: 131-145.
- [109] RATCLIFF J, SIMMONDS P. Potential APOBEC-mediated RNA editing of the genomes of SARS-CoV-2 and other coronaviruses and its impact on their longer term evolution[J]. *Virology*, 2021, 556: 62-72.
- [110] HUANG GY, ZHAN XL, SHEN LH, LOU LP, DAI YH, JIANG AM, GAO YZ, WANG YZ, XIE XY, ZHANG J. APOBEC family reshapes the immune microenvironment and therapy sensitivity in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2024, 24(1): 212.
- [111] YANG HJ, PACHECO J, KIM K, BOKANI A, ITO F, EBRAHIMI D, CHEN XS. Molecular mechanism for regulating APOBEC3G DNA editing function by the non-catalytic domain[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 8773.
- [112] FERRÉ VM, COPPÉE R, GBEASOR-KOMLANVI FA, VACHER S, BRIDIER-NAHMIA A, BUCAU M, SALOU M, LAMEIRAS S, COUVELARD A, DAGNRA AC, BIECHE I, DESCAMPS D, EKOUEVI DK, GHOSN J, CHARPENTIER C. Viral whole genome sequencing reveals high variations in APOBEC3 editing between HPV risk categories[J]. *Journal of Medical Virology*, 2024, 96(10): e70002.
- [113] KAWALE AS, ZOU LE. Regulation, functional impact, and therapeutic targeting of APOBEC3A in cancer [J]. *DNA Repair*, 2024, 141: 103734.
- [114] Van NORDEN M, FALLS Z, MANDLOI S, SEGAL BH, BAYSAL BE, SAMUDRALA R, ELKIN PL. The implications of APOBEC3-mediated C-to-U RNA editing for human disease [J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 529.