

## ОБЗОРЫ



© ЯКУШИНА С.А., КИСТЕНЕВА Л.Б., 2020

## Вирус Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4*): репликативные стратегии

Якушина С.А., Кистенева Л.Б.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – один из наиболее распространённых в человеческой популяции, он способен на протяжении всей жизни персистировать в покоящихся В-клетках памяти, в Т-клетках (ВЭБ 2-го типа) и в некоторых недифференцированных эпителиальных клетках. У большинства людей персистенция ВЭБ не сопровождается значительными симптомами, но при частых активациях вируса возрастают риски тяжёлых сопутствующих заболеваний, включая хроническую активную ВЭБ-инфекцию, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, рассеянный склероз, системную красную волчанку, карциному желудка и носоглотки, а также различные Т- и В-клеточные лимфомы. Большой интерес представляют молекулярные вирусные и клеточные процессы во время бессимптомной или малосимптомной персистенции ВЭБ. В этом обзоре рассматриваются поведение вирусной ДНК в заражённой клетке, формы её существования (линейная, циркулярная эписома, хромосомно-интегрированная форма), а также методы копирования генома ВЭБ. Рассмотрены два тесно связанных цикла вируса – литический и латентный. Литическая активация неблагоприятна для выживания конкретного вирусного генома в клетке, она запускается в результате дифференцировки латентно инфицированной клетки или появления стресс-сигналов из-за неблагоприятных условий внеклеточной среды. ВЭБ обладает большим количеством адаптивных механизмов для предотвращения литической реактивации и снижения враждебности иммунных клеток хозяина. Понимание молекулярных аспектов персистенции ВЭБ поможет в будущем разработать более эффективные, таргетные препараты для лечения как самой вирусной инфекции, так и сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** персистенция; вирус Эпштейна–Барр; вирусная репликация; эписома; хромосомная интеграция; активация; латентность; ДНК; РНК.

**Для цитирования:** Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Вирус Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4*): репликативные стратегии. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(4): 191-202. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202>

**Для корреспонденции:** Кистенева Лидия Борисовна, д-р мед. наук, зав. лабораторией хронических вирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия.  
E-mail: lidia.kisteneva@gmail.com; sofia.iakushina@gmail.com

**Участие авторов:** авторы в равной мере участвовали в выработке концепции обзорной статьи и её написании.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.06.2020  
Принята в печать 09.07.2020

## Epstein–Barr virus (*Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4*): replication strategies

Sof'ya A. Yakushina, Lidiya B. Kisteneva

National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, 123098, Russia

The Epstein–Barr virus (EBV), one of the most common in the human population, is capable of lifelong persistence in resting memory B-cells, in T-cells in case of type 2 EBV, and in some undifferentiated epithelial cells. In most people, EBV persistence is not accompanied by significant symptoms, but frequent virus activations are associated with the increased risks of severe diseases, such as chronic active Epstein-Barr virus infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, gastric and nasopharyngeal carcinomas, and a variety of T- and B-cell lymphomas. Therefore, the molecular viral and host cell processes during asymptomatic or low-symptom EBV persistence are of great interest. This review describes the behavior of the viral DNA in an infected cell and the forms of its existence (linear, circular episome, chromosomally integrated forms), as well as

methods of EBV genome copying. Two closely related cycles of viral reproduction are considered. Lytic activation is unfavorable for the survival of a particular viral genome in the cell, and may be a result of differentiation of a latently infected cell, or the arrival of stress signals due to adverse extracellular conditions. The EBV has a large number of adaptive mechanisms for limiting lytic reactivation and reducing hostility of host immune cells. Understanding the molecular aspects of EBV persistence will help in the future develop more effective targeted drugs for the treatment of both viral infection and associated diseases.

**Keywords:** persistence; Epstein–Barr virus; viral replication; episome; chromosomal integration; activation; latency; DNA; RNA.

**For citation:** Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Epstein–Barr virus (*Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4*): replicative strategies. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020; 65(4): 191–202. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-191-202>

**For correspondence:** Lidiya B. Kisteneva, Doct. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Chronic Viral Infections, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gama-leya, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, 123098, Russia. E-mail: [lidia.kisteneva@gmail.com](mailto:lidia.kisteneva@gmail.com)

**Information about the authors:**

Yakushina S.A., <https://orcid.org/0000-0003-0507-0174>

Kisteneva L.B., <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

**Contribution:** the authors have equally contributed to the development of the review article concept and to the writing of the article.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29 June 2020

Accepted 09 July 2020

## Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является гамма-герпесвирусом человека 4-го типа. Он естественная часть человеческого микробиома, более 90% взрослого населения во всём мире латентно инфицировано ВЭБ на протяжении всей жизни [1]. Распространённость вируса в популяции зависит от социально-экономического статуса и повышается с возрастом. По данным Р.Е. Бошняна [2], 10% детей в возрасте до одного года инфицированы ВЭБ, однако к 18–19 годам антитела к вирусу определяются уже у 65,4% людей. Источниками инфекции становятся как пациенты с клиническими проявлениями, так и бессимптомные носители. Вирус передаётся через слюну, кровь, органы при трансплантации (особенно костный мозг) и при половом контакте.

ВЭБ обладает тропизмом, реализуемым с помощью восьми вирусных гликопротеинов, из которых наиболее изучен gp350/220 [3]. Он служит для связывания с рецептором комплемента типа 2 (CR2, CD21) на В-лимфоцитах – частью сигнального рецепторного комплекса, который также включает CD19 и CD35 [4]. CR2 экспрессируется и на некоторых эпителиальных клетках в меньшем количестве, поэтому вирус может инфицировать эпителиальные клетки [5, 6]. Дополнительным механизмом заражения эпителиальных клеток полости рта является взаимодействие между вирусным белком BMRF-2 и членами трансмембранных клеточных рецепторов – интегринов семейства  $\beta 1$ ,  $\alpha v$  [7]. Существуют и другие механизмы, которые ВЭБ использует для проникновения в Т-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, макрофаги (включая астроциты нервной системы), фолликулярные дендритные клетки (включая клетки селезёнки) и клетки гладкой мускулатуры [8].

После контакта с чужеродными антигенами часть В-клеток переходит в «покоящееся» состояние, такой клон иммунных клеток может существовать годами

и десятилетиями. Именно в покоящихся В-клетках памяти персистирует ВЭБ, используя физиологические для человеческого организма пути миграции В-клеток в лимфоидной ткани кольца Пирогова–Вальдейера в ротоглотке [9, 10]. Внутри клеток памяти вирус находится в состоянии покоя, но после их дифференцировки в плазматические клетки начинается выработка антител и вирионов, поступающих непосредственно в слюну. Наивные В-клетки редко содержат латентные геномы ВЭБ в ядре, их количество <1 клетки на 10 000 всех латентно инфицированных клеток в крови [11]. ВЭБ 2-го типа может латентно инфицировать Т-клетки [12]. Предполагается также, что он способен латентно инфицировать недифференцированные эпителиальные клетки, например клетки назофарингеальной или желудочной карциномы.

ВЭБ – один из наиболее патогенных герпесвирусов, он ассоциирован с большим количеством заболеваний. Клиническая картина ВЭБ-инфекции может проявляться как инфекционный мононуклеоз или напоминать острую респираторную вирусную инфекцию в 20–30% случаев первичного инфицирования. Чем моложе человек, тем более неспецифичны симптомы, связанные с незрелостью иммунного ответа, особенно у детей. Литическая инфекция сопровождается активной репликацией вируса и высвобождением вирионов из всех инфицированных клеток, которые при этом погибают. После того как вирус проникает в В-клетку и переходит в состояние латентности, начинает действовать целый ряд защитных механизмов ВЭБ, целью которых является защита заражённой клетки от иммунной системы хозяина.

Нарушение иммунитета с преобладанием иммуноактивации приводит к формированию тяжёлых форм хронической активной ВЭБ-инфекции, таких как хронический мононуклеоз, гемофагоцитарный лимфоги-

стиоцитоз. Иммуносупрессия характерна для атипичной хронической активной ВЭБ-инфекции [13]. Аутоиммунный механизм является ведущим в развитии синдрома хронической усталости, рассеянного склероза и системной красной волчанки [14–16]. Латентные продукты вируса оказывают пролиферирующее и им-мортиализирующее действие. Существует множество ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний, среди которых В-, Т-, НК-клеточные лимфомы, лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина, карцинома носоглотки, рак желудка и волосатая лейкоплакия. Продолжается поиск корреляции между генетическим вариантом вируса и ассоциированным заболеванием.

### Штаммы вируса Эпштейна–Барр

Существует два исторически признанных штамма ВЭБ: 1-го типа (B95-8) и 2-го типа (AG876), которые имеют основные различия в генах EBNA-2 и EBNA-3, и менее значимые – в EBNA-1 и LMP-1 [17]. Штамм «дикого типа» вируса EBV-WT (Epstein–Barr virus wild type) был воссоздан на основе штамма B95-8 путём искусственного исправления его дефекта размером 12 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) с использованием участка генома штамма Raji, полученного от пациента с лимфомой Беркитта из Нигерии [18]. Тем не менее до сих пор не опубликована «дикая» последовательность генома вируса, полностью полученная от клинически здорового человека. Долгое время технология секвенирования оставалась малодоступной, в лабораториях изучали и использовали ограниченное количество штаммов вируса, среди которых, помимо вышеперечисленных, GD1 и GD2 (штаммы Guangdong 1 и Guangdong 2), выделенные от пациентов с назофарингеальной карциномой в Юго-Восточной Азии [19, 20], Akata – от японской пациентки с лимфомой Беркитта, а также Mutu – от кенийской пациентки с лимфомой Беркитта [21].

На настоящий момент классификация ВЭБ на 1-й и 2-й типы считается основной характеристикой варианта генома. Каждый вновь обнаруженный штамм можно отнести к этим двум типам в зависимости от вариаций генов EBNA-2 и EBNA-3 [22]. В связи с развитием технологии секвенирования NGS (next generation sequencing) проводятся масштабные исследования, становится известно всё больше штаммов ВЭБ, полученных из клинических образцов. Например, в исследовании A.L. Palser и соавт. определена 71 новая последовательность генома ВЭБ [22], а исследовательская группа S. Correia и соавт. под руководством P.J. Farrell расшифровала 138 последовательностей [23]. Некоторые из впервые обнаруженных штаммов значительно отличаются от классических двух типов генома, имеют этнические и географические различия в распространении и могут быть ассоциированы с определёнными заболеваниями [24].

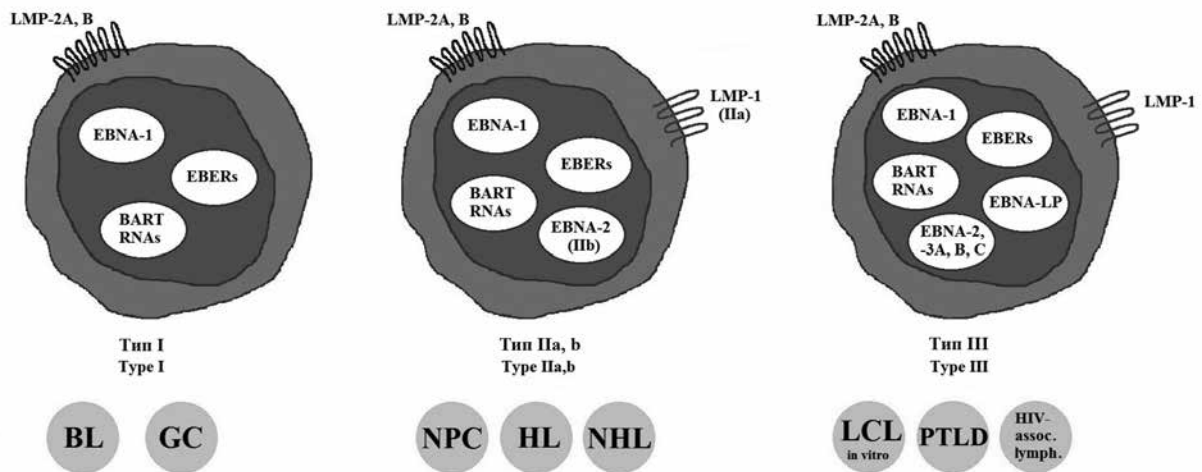
### Литические и латентные вирусные антигены

В разных циклах существования вирус продуцирует ряд литических и латентных антигенов. Большинство известных антигенов генерируются во время активной

репликации ВЭБ в литическом цикле; они условно делятся на группы по времени появления: сверхранние антигены (immediate-early, IE), ранние (early, E) и поздние (late, L). Известно два сверхранных активатора транскрипции: BZLF-1, кодирующий белок ZEBRA, и BRLF-1, кодирующий белок RTA, – оба этих белка способны инициировать литический цикл [25]. Описано около 30 ранних белков репликации вируса, среди которых трансактиваторы транскрипции, гомологи иммуносупрессивных молекул человека (например, интерлейкин-10), РНК-редуктазы, белки ядерной оболочки и т.д. Около 30 поздних белков отвечают за упаковку ДНК в вирионы, в том числе главный белок те-гумента BNRF-1, капсидные белки и факторы созревания, а также все гликопротеины вирусной оболочки. Поздние антигены экспрессируются после репликации вирусного генома. Важно, что весь каскад транскрипции вирусных литических продуктов запускается только после активации двух сверхранных генов (BZLF-1 и BRLF-1) и синтеза соответствующих белков. Существует иерархия иммунодоминантности, согласно которой сверхранные антигены вызывают более сильный иммунный ответ, чем ранние, а те – чем поздние (IE > E > L). Менее интенсивный ответ CD8<sup>+</sup> Т-клеток на поздние антигены вируса связан с прогрессирующим нарушением функции процессинга антигенов в инфицированной клетке – снижением экспрессии поздних L-антигенов по сравнению со сверхранными IE- и ранними E-антигенами. Дополнительный фактор снижения иммуногенности вируса в конце литического цикла – это образование иммуносупрессивных молекул, таких как BNLF-2a, BILF-1, BGLF-5 и гомолога интерлейкина-10 [26, 27]. Снижение уровня «иммунной опасности» микроокружения способствует беспрепятственному установлению латентности во многих инфицированных клетках.

Известно, что количество активных вирусных генов в латентном цикле значительно меньше, чем при литической репродукции. В общей сложности латентный геном ВЭБ экспрессирует шесть кодируемых ВЭБ ядерных антигенов (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP (EBV-encoded nuclear antigens)), три латентных мембранных белка (LMP-1, -2A, -2B (latent membrane protein)), а также ряд некодирующих РНК различных размеров и функций [28]. К латентным некодирующим РНК ВЭБ относятся малые РНК EBEB-1, -2 (EBV-encoded small RNAs), множество микроРНК из областей BART и BHRF-1 и относительно недавно обнаруженные IRES EBNA-1, snoRNA, sisRNA.

В зависимости от паттернов экспрессии антигенов выделяют три типа латентности ВЭБ (рис. 1). Все вышеперечисленные латентные продукты экспрессируются одновременно только при латентности III типа, которая встречается *in vitro* в лимфобластоидных клеточных линиях и *in vivo* при активно пролиферирующих лимфолиферативных заболеваниях. Латентность II типа характерна для карциномы носоглотки и лимфомы Ходжкина, которые экспрессируют EBNA-1, EBEB-1, -2; LMP-2A, -2B; BART РНК, а также LMP-1 при типе латентности Ia или EBNA-2



**Рис. 1.** Типы латентности вируса Эпштейна–Барр.

BL – лимфома Беркитта; GC – желудочная карцинома; NPC – назофарингеальная карцинома; HL – лимфома Ходжкина; NHL – неходжкинские лимфомы; LCL – лимфопролиферативные клеточные линии *in vitro*; PTLD – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание; HIV-assoc. lymph. – ВИЧ-ассоциированные лимфомы.

**Fig. 1.** EBV latency types.

BL – Burkitt lymphoma; GC – gastric carcinoma; NPC – nasopharyngeal carcinoma; HL – Hodgkin lymphoma; NHL – non-Hodgkin lymphoma; LCL – lymphoblastoid cell line *in vitro*; PTLD – post-transplant lymphoproliferative disorder; HIV-assoc. lymph. – HIV-associated diffuse lymphomas.

при типе IIb. Ткани лимфомы Беркитта и некоторых карцином желудка, содержащие ВЭБ, демонстрируют латентность I типа с экспрессией EBNA-1, РНК EBNA-1, -2, LMP-2A, -2B, BART РНК. При разных типах латентности промоторы начала транскрипции EBNA-1 могут различаться, хотя в большинстве случаев транскрипция начинается с одного из двух промоторов – Cp или Wp, которые расположены рядом с левым концом вирусного генома. Дополнительным промотором транскрипции EBNA-1 в клетках с латентностью ВЭБ I типа, является Qp, расположенный в области BamHIQ генома вируса. Ключевыми для установления латентности считаются EBNA-1 и LMP-2A, а также EBNA-1, которые экспрессируются при всех типах латентности [9, 29, 30].

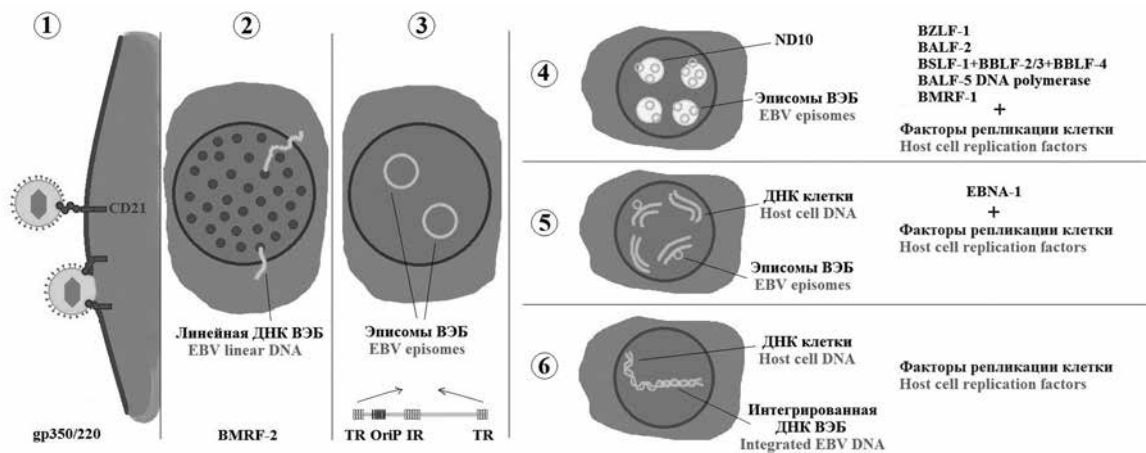
В отдельно взятом образце ткани или 1 мл крови латентный и литический цикл могут происходить в разных клетках одновременно, соответственно возможно выявление как латентных, так и литических антигенов. В то же время, как правило, одна из программ, латентная или литическая, преобладает в образце с учётом внешних факторов и состояния самого организма.

### Литическая репликация

Впервые ДНК ВЭБ была обнаружена в клетках в линейной форме, сразу после проникновения вируса в клетку в начале литического цикла. Известно, что общий размер генома ВЭБ варьируется от молекулы к молекуле из-за различий в количестве повторяющихся последовательностей нуклеотидов и других часто встречающихся изменений генома [31]. Обычно длина генома ВЭБ составляет около 170–172 т.п.н. Он транспортируется в ядро, проникая через ядерные

поры, предположительно благодаря взаимодействию белка ВЭБ BMRF-2 и трансмембранных белков-интегринов инфицированной клетки. После пенетрации в ядро В-клетки транскрипция РНК с входящего линейного генома начинается в течение 10–12 ч, поскольку инициация транскрипции с вирусного генома не требует синтеза белков клетки-хозяина, которые продуцируются только при определённых условиях [32]. Затем линейная вирусная ДНК ковалентно замыкается концевыми повторами (terminal repeats), которые расположены на концах линейного генома с двух сторон, и становится автономной двунитевой кольцевой молекулой ДНК размером примерно 165 т.п.н. – эписомой. Это происходит через 16–20 ч после заражения, такое время необходимо для вступления клетки в стадию G1 клеточного цикла для синтеза белков *de novo*. После появления круговой эписомы в ядре клетки она считается латентно инфицированной [33]. Впечатляющая скорость этого события иллюстрирует постулат о том, что вирус изначально нацелен на латентный репродуктивный цикл, более выгодный для ВЭБ и других герпесвирусов (рис. 2).

Литическая репликация эписомы задействует цис-регуляторный элемент ВЭБ oriLyt – один из трёх начал или источников репликации ДНК вируса [34, 35]. Цис-регуляторный элемент – область некодирующей ДНК, которая регулирует транскрипцию близко расположенных генов на той же молекуле. Это в некотором роде автономная реплицирующая последовательность. Обычно один кольцевой геном вируса содержит два участка oriLyt с длиной основного элемента 1055 пар нуклеотидов (п.н.), за исключением штамма ВЭБ B95-8 с одним oriLyt. Каждый oriLyt состоит из двух глав-



**Рис. 2.** Репликативные стратегии вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ).

1 – слияние внешней оболочки вириона ВЭБ и клеточной мембраны; 2 – линейная ДНК ВЭБ проникает через ядерные поры за 10–12 ч; 3 – латентно инфицированная клетка с эписомами ВЭБ за 16–20 ч; 4 – литическая репликация ВЭБ (oriLyt); 5 – латентная репликация эписомы ВЭБ (oriP, Raji ori); 6 – интеграция в ДНК клетки.

**Fig. 2.** EBV replication strategies.

1 – fusion of EBV envelope and cell membrane; 2 – EBV linear DNA entering through nuclear pores in 10–12 hours; 3 – latently infected cell with EBV episomes in 16–20 hours; 4 – lytic EBV replication (oriLyt); 5 – latent episome EBV replication (oriP, Raji ori); 6 – integration into cell DNA.

ных компонентов по 530 п.н. и вспомогательных фланкирующих областей по краям, которые усиливают активность главных компонентов [36].

В литической эписомальной репликации ВЭБ непосредственно используются семь белков: oriLyt-связывающий белок BZLF-1; белок, связывающий одноцепочечную ДНК BALF-2; гетеротримерный комплекс геликазы/праймазы BSLF-1 + BBLF-2/3 + BBLF-4; ДНК-полимераза BALF-5 и фактор процессивности ДНК-полимеразы BMRF-1 [37, 38]. На ранних стадиях копирования вирусной ДНК события происходят полуконсервативным способом, полученные в результате геномы циркулярно замыкаются в эписомы. Затем начинает работать механизм по типу «катящегося кольца» для экспоненциального копирования ДНК ВЭБ. Таким образом, белки герпесвируса для связывания с началом репликации необходимы только для инициации процесса. В результате двухфазного способа репликации, специфичного и для других герпесвирусов, включая вирус простого герпеса 1 [39], вирусная ДНК может копироваться от 100 до 1000 раз. Она отправляется в специальные репликационные компартменты (глобулярные области или отсеки между клеточной ДНК в ядре), образованные дисперсной активностью белков BZLF-1 и BMRF-1 вируса вблизи ND10 [40].

Вирусы – облигатные паразиты клетки, и, несмотря на использование набора собственных репликативных факторов, ВЭБ критически зависит от наличия клеточных факторов в ядре. S-фаза митоза наиболее благоприятна для литической репликации, поэтому вирусные белки продлевают её [41].

ВЭБ, как и другие герпесвирусы, реплицирует свою ДНК и осуществляет транскрипцию внутри ядра преимущественно в ND10 [42]. Ядерные компонен-

ты ND10, также известные как PML-тельца (тельца промиелоцитарной лейкемии), или тельца Кремера, представляют собой клеточные сферические компартменты, распределённые по всей нуклеоплазме. В этих областях происходят белок-белковые, белок-РНК или белок-ДНК взаимодействия. Количество и размер ND10 регулируются в случаях вирусной инфекции, повреждения ДНК, трансформации и окислительного стресса. Матричный белок промиелоцитарной лейкемии PML формирует основную структуру ND10, которая также включает крапчатый белок SP100 (speckled protein) молекулярной массой 100 кДа и белок Daxx (Death-associated protein 6). Все эти белки регулируются интерфероном и участвуют в подавлении репликации вируса.

Для успешного размножения многие вирусы продуцируют сверхразнообразные белки для рассеивания (дисперсии) ND10 инфицированной клетки, у ВЭБ эту роль играет BZLF-1 [43]. В последнюю очередь рассеивается белок PML, так как он непосредственно участвует в репродукции вируса. Во время литического цикла вирусный геном образует репликационные компартменты, при этом наблюдается связь между этими компартментами и PML [44]. Тем не менее PML может быть препятствием для дальнейшего копирования, поэтому в определённый момент он тоже должен быть рассеян. Имеются данные об участии EBNA-1 в этом процессе [45].

Другие белки ND10 также необходимы ВЭБ. Белок SP100 является основным медиатором коактивации EBNA-LP, который играет важную роль в immortalization В-клеток, участвуя в активации EBNA-2 [46]. BNRF-1 – главный тегументный белок ВЭБ, он взаимодействует с белком Daxx, предотвращая ремоделирование хроматина комплексом Daxx-ATRAX. Кроме

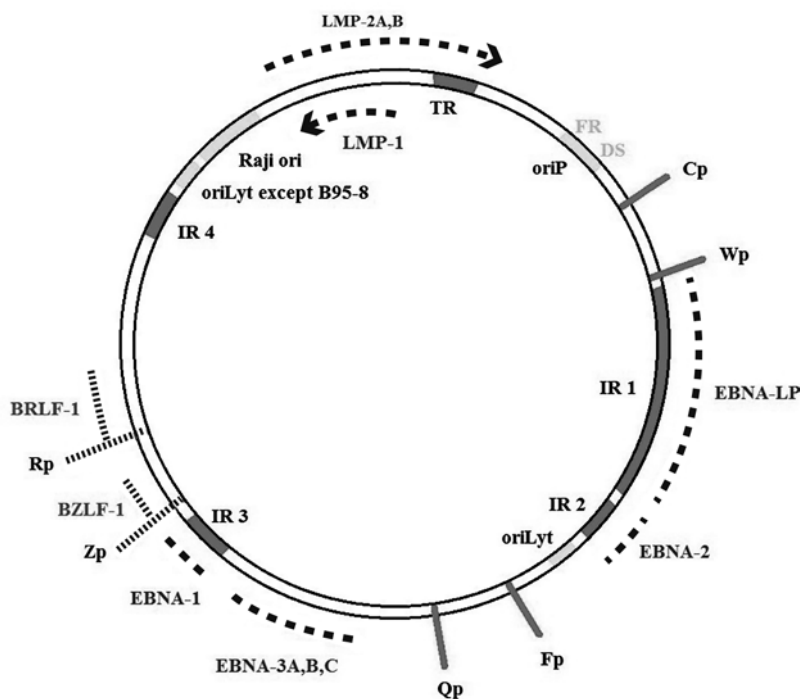


Рис. 3. Эписома ВЭБ.

TR – концевые повторы; IR 1,2,3,4 – внутренние повторы; Cp, Wp, Qp, Fp – промоторы EBNA-1; Rp, Zp – промоторы BRLF-1 и BZLF-1 соответственно; oriLyt – источник литической репликации; oriP – источник латентной репликации; FR, DS – области FR и DS (dyad symmetry) of oriP; Raji ori – альтернативный источник латентной репликации; ■■■■ – сайты транскрипции латентных антигенов EBNA-1, -2, -3A, B, C; EBNA-LP; LMP-1, -2A, B; ■■■■■ – сайты транскрипции литических антигенов BZLF-1, BRLF-1

Fig. 3. EBV episome.

TR – terminal repeats; IR 1, 2, 3, 4 – internal repeats; Cp, Wp, Qp, Fp – EBNA-1-promoters; Rp, Zp – promoters of BRLF-1 and BZLF-1 resp.; oriLyt – origin of lytic replication; oriP – origin of latent plasmid replication; FR, DS – regions FR (family of repeats) and DS (dyad symmetry) of oriP; Raji ori – alternate origin of latent replication; ■■■■ – transcription sites of latent Ag EBNA-1, -2, -3A, B, C; EBNA-LP, LMP-1, -2A, B; ■■■■■ – lytic BZLF-1, BRLF-1 transcription sites.

того, взаимодействие Дахх-BNRF-1 стимулирует активацию вирусных ранних генов и производство ранних белков для продолжения литической репликации эписомы [47].

В результате дальнейшей обработки копии генома разрезаются на фрагменты и упаковываются в капсидную оболочку. Дальнейшее метилирование ДНК путём присоединения к цитозину в составе CpG нуклеотида метильной группы происходит в ядре другой инфицированной этим вирионом клетки [48].

Редкие В-клетки вступают в литический цикл во время вирусной персистенции. Установлено, что всего лишь 0,1–0,5% всех инфицированных клеток в миндалинах производят вирионы [49]. Во время литического цикла ВЭБ клетка гибнет, а это невыгодно для вируса. Гибель возможна из-за лизиса инфицированной клетки в момент высвобождения вирионов или в результате атаки клеток-киллеров, которые при полноценном иммунном ответе сразу распознают высокоиммуногенные антигены литического цикла. Большая часть инфицированных В-клеток постоянно находится в латентном состоянии, а ВЭБ воспроизводится в латентном цикле.

### Латентная эписомная репликация

В латентно инфицированных В-клетках памяти генетический материал ВЭБ может существовать в двух разных формах: эписомальный или хромосомно-интегрированный геном, называемый провирусом. Для визуализации различных локализаций ДНК наиболее подходит FISH (fluorescent *in situ* hybridization) с использованием смежных и перекрывающихся ДНК-зондов, которые гибридизуются по всему вирусному геному [50]. 84% вирусных эписом реплицируются каждую S-фазу клеточного цикла, при этом они делятся не случайно, а определённым способом, благодаря которому все дефекты синтеза выравниваются [51].

Методом FISH показано отсутствие связи между эписомами ВЭБ и ND10 во время латентности, белки ND10 не нужны вирусу для латентной эписомальной репликации. Из вирусных продуктов фактически только один принимает активное участие в латентной репликации ВЭБ – EBNA-1, это важное отличие от литической репликации. EBNA-1 экспрессируется при всех типах латентности. Доказано, что геном ВЭБ с делецией в гене, кодирующем этот белок, не может существовать как внехромосомная эписома и вынужден интегрироваться [52]. Эписомы в латентно инфицированных клетках не способны свободно перемещаться внутри ядра, оставаясь прикрепленными к интерфазным хромосомам. Они воспроизводятся вместе с хромосомами хозяина при митозе. Однако в случае активации и перехода к литическому циклу эписомы вирусу вновь необходимы белки ND10. Установлено, что только эписомы, связавшиеся с ND10, способны начать литическую репликацию [53] (рис. 3).

Эписома содержит два функционально различных начала или источника латентной репликации ДНК ВЭБ: oriP (origin of plasmid replication) и альтернативный ему Raji ori. Критическое значение для латентной репликации вируса имеет oriP – область размером 1,7 т.п.н., этот источник репликации более эффективен и чаще используется. Кроме того, важен тип молекулярного взаимодействия: цис (на одной стороне) или транс (на другой стороне, напротив). Цис-регуляция подразумевает действие на соседние гены, а транс-регуляция – на отдалённые гены той же молекулы или межмолекулярно. EBNA-1 – транс-действующий элемент, расположенный на противоположной от oriP стороне эписомы, который связывается с oriP и активирует его. OriP содержит два основных компонента: области DS (dyad symmetry) и FR (family of repeats). Область DS длиной 120 п.н., 4 повтора по 30 п.н., имеет четыре сайта связывания EBNA-1. Цис-регуляторные элементы области DS инициируют репликацию вирусной ДНК один раз за клеточный цикл в строгом

согласовании с ним [54, 55]. По краям и посередине области определяются вспомогательные элементы DS, которые повышают эффективность DS в качестве репликатора [56]. Область FR состоит из 20 повторов по 30 п.н., кодирующих другой сайт связывания EBNA-1, чья функция заключается в связывании с конденсированными хромосомами клетки человека во время митоза [57]. Установление такой связи требует цис-регуляторного действия области FR и транс-действия отдаленно расположенного EBNA-1. FR предотвращает утрату эписомы ВЭБ при делении клетки. Белковые продукты гена EBNA-1 совместно с oriP обеспечивают существование эписомы во всех последующих клонах инфицированной клетки [58].

Альтернативный источник латентной репликации ВЭБ – Raji ori. Во многих эукариотических клетках наблюдается избыток сайтов репликативной инициации, что необходимо для поддержания стабильности генома [59]. Для ВЭБ такой дополнительный источник репликации, отличный от oriP, был обнаружен в клеточной линии Raji и получил соответствующее название. Raji ori может быть инициатором репликации не только в этой клеточной линии, он является альтернативным вариантом в случае потери oriP [60]. В то же время Raji ori самостоятельно не способен поддерживать репликацию ВЭБ длительное время при культивировании клеточной линии. В Raji ori не обнаружено сайтов связывания с EBNA-1, аналогичных DS-области oriP, достаточно эффективных для EBNA-1-зависимой инициации синтеза ДНК [61]. В лабораторных условиях удалось добиться репликации ДНК ВЭБ в клетках других клеточных линий (не Raji) при помощи Raji ori, для этого необходимо вывести из игры область DS. При этом всё ещё необходимо цис-регуляторное действие FR-области и транс-действие EBNA-1, как и при oriP-зависимой репликации. Однако скорость потери эписом при делении клетки в случае использования в качестве автономной реплицирующейся последовательности Raji ori выше, чем в случае нормального функционирования oriP. Дополнительно была выявлена область Raji middle неподалеку от Raji ori, которая *in vitro* при соблюдении аналогичных условий также может выполнять роль автономной реплицирующейся последовательности [61]. Без искусственного вмешательства ВЭБ преимущественно использует для латентной репликации oriP.

Латентная репликация эписомы невозможна без многих клеточных факторов репликации – белков и ферментов, которые выполняют основную работу. Критически значимо наличие факторов инициации хромосом ORC2 и Cdt1, ДНК-полимераз, геликаз инфицированной клетки и др. [41]. Вот почему временная регуляция репликации ДНК так важна для персистенции вируса. Эписомы копируются в промежутке от средней до поздней S-фазы митоза, и любое изменение скорости этого процесса критически значимо для их итогового количества. Например, препараты гидроксимочевина ускоряют время репликации ВЭБ, переводя копирование эписом на более раннюю стадию S-фазы. В результате уменьшается количество

копий генома ВЭБ у потомков клетки, теряется часть эписом [62]. Это связано с нарушением влияния клеточного транскрипционного фактора TRF2 (telomere repeat factor 2), который при нормальной скорости процесса связывается с oriP.

### Интеграция в ДНК

Вирус может интегрировать свою ДНК как в здоровую клетку, так и в уже инфицированную, например клетку лимфомы Беркитта или назофарингеальной карциномы [63]. Механизмы интеграции ВЭБ удобно изучать на клеточных линиях, наиболее часто используют линии клеток лимфомы Беркитта Raji [64] и назофарингеальной карциномы C666-1 [65]. Как правило, одно ядро содержит несколько копий вирусного генома, при этом интегрированные и эписомальные формы ДНК ВЭБ сосуществуют [66]. Репродукция интегрированного генома происходит в виде части клеточной ДНК и проходит все обычные этапы как в любой другой клетке организма. Случаи активации ВЭБ и начала его литической репликации из интегрированной формы не описаны [67].

Биологическое влияние интеграции ВЭБ на инфицированную клетку представляет большой интерес. Группа китайских исследователей из Центрального Южного Университета установила наиболее частые сайты интеграции ВЭБ в клетки линии Raji, используя комбинацию методов FISH, полимеразной цепной реакции и Саузерн-блоттинга [68]. 64% таких сайтов были расположены в 4q, 2q, 1q и 7q плечах хромосом, другие сайты интеграции локализовались в 1p, 3p, 3q, 5q, 6q, 7p, 9q, 11p, 14q и 15q плечах хромосом. Не обнаружено интеграции ВЭБ в 16–22-ю или половые (X, Y) хромосомы. Это исследование демонстрирует неслучайный характер интеграции ВЭБ.

Подобное исследование может быть детализировано при помощи технологии NGS, поскольку метод FISH, используемый ранее, позволяет визуализировать только искомые фрагменты ДНК, но не показывает полную последовательность. Высокое метилирование ДНК и интерференция эписомальной ДНК в ядре усложняют поиск сайтов интеграции ВЭБ методом FISH.

В ходе дальнейшей исследовательской работы было проведено NGS-секвенирование всего генома для детального изучения сайтов интеграции ВЭБ [69]. Всего обнаружено 909 мест вставки (350 сайтов в C666-1 и 559 сайтов в Raji). Выявлена разница в количестве копий вирусного генома на один диплоидный человеческий геном. Клетка линии Raji содержит в среднем около 20 копий ВЭБ; это почти в два раза больше, чем в клетках C666-1, где около 12 копий. По другим источникам, на одну клетку Raji может приходиться 50–60 геномов ВЭБ, кольцевой геном вируса линейно интегрируется в геном инфицированной клетки через BamHI-W фрагмент [70]. Согласно наблюдениям, вероятность обнаружения интегрированного генома ВЭБ положительно коррелирует с количеством вирусных копий на один диплоидный набор хромосом человека.

Благодаря использованию NGS удалось найти точные местоположения сайтов вирусной интеграции одновременно с расшифровкой всего генома. Оказалось, что сайты интеграции ВЭБ расположены поблизости или внутри областей структурных вариаций генома – хромосомных аномалий и вариаций числа копий (copy number variations). Авторы предполагают, что обнаруженные области нестабильности генома способствуют интеграции вируса, в то время как часть из них, возможно, возникла благодаря вставке генома ВЭБ.

Известно, что ВЭБ-инфекция клетки несёт онкогенный потенциал. Геномная нестабильность, вызванная вирусной интеграцией, определяет и высокий риск развития рака. Другим проонкогенным фактором ВЭБ является его способность встраиваться в ген-супрессор опухоли. Это демонстрируется на примере интеграции вируса в ген *BACH2* на хромосоме *6q15* в клеточной линии *Raji*, что способствует потере экспрессии *BACH2* и усилению лимфогенеза [70]. Таргетное секвенирование генома клеток назофарингеальной карциномы и других ассоциированных с ВЭБ опухолей позволило идентифицировать 197 точек хромосомного разрыва (breakpoints). Подтверждаются данные об интеграции вируса в уязвимые части человеческого генома, поблизости от генов-супрессоров опухоли и генов, связанных с воспалением [71]. Так, встройка вируса в интроны генов – регуляторов воспаления *TNFAIP3*, *PARK2* и *CDK15* в клетках назофарингеальной карциномы снижает их экспрессию. Разрыв генома ВЭБ часто происходил в области *oriP* или концевых повторах. Приведённые выше данные указывают на то, что интегрированный геном вируса оказывает больший малигирующий эффект по сравнению с эписомальным.

Количество вирусных копий на одну клетку имеет большое значение для прогноза пациента. При обычной латентности все инфицированные клетки содержат примерно одинаковое количество копий – 1–2, в то время как при серьёзном заболевании, например при посттрансплантационном лимфопролиферативном, картина меняется. У пациента имеется два типа В-лимфоцитов: один из них, как при нормальной латентности, содержит 1–2 копии ВЭБ, но второй (приблизительно 28%) содержит гораздо больше геномов вируса – от 20 до 30 [72]. Это может быть как причиной, так и следствием наблюдаемой высокой вирусной нагрузки при тяжёлых формах хронической активной ВЭБ-инфекции.

Интеграция вирусного генома в ДНК клетки – редкое явление среди герпесвирусов человека. Только ВЭБ и вирус герпеса человека 6 А/В на настоящий момент способны на это [49]. Нет сведений о наследственной передаче ДНК ВЭБ, интегрированной в геном половых клеток, поскольку он не может проникнуть в половые клетки и установить латентность в них. Однако такая способность обнаружена у вируса герпеса человека 6 А/В [73], что может быть связано с риском наследственной передачи ВЭБ.

### Заключение

ВЭБ использует гибкие стратегии выживания и репликации в обоих циклах. Эволюционные адаптив-

ные механизмы вируса, масштабное использование клеточных факторов в размножении поражают своей целесообразностью и позволяют глубже понять логику инфекционного процесса. В большинстве случаев вирусная персистенция в организме происходит бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой, когда пациента не беспокоит ничего, кроме общей слабости и утомляемости. Однако регулярная активация вируса чревата отсроченным формированием тяжёлых соматических заболеваний, и понимание того, что происходит на микроуровне в клетке, позволяет вовремя диагностировать развивающееся заболевание и начать терапию.

На данный момент существуют простые и эффективные методы диагностики вирусной активации и ВЭБ-ассоциированной патологии. Схемы эффективного лечения ещё разрабатываются; перспективны такие стратегии, как индукция литического цикла во всех инфицированных клетках, ускорение клеточного репродуктивного цикла с целью уменьшения количества эписом, таргетная терапия. Учитывая высочайшую распространённость ВЭБ по всему миру, большие надежды возлагаются на профилактику, активно проводятся исследования по созданию вакцинных препаратов. Таким образом, дальнейшее изучение стратегий выживания и репликации, используемых вирусом, имеет большое значение для создания терапевтических и вакцинных препаратов с дальнейшим применением в реальной клинической практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Field's virology. Volume 2*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2343-96.
2. Бошняк Р.Е. *Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика*. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
3. Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J. Virol.* 2007; 81(15): 7825-32. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>
4. Fearon D.T., Carter R.H. The CD19/CR2/TAPA-1 complex of B lymphocytes: linking natural to acquired immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1995; 13: 127-49. DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev.iy.13.040195.001015>
5. Fingerhuth J.D., Diamond M.E., Sage D.R., Hayman J., Yates J.L. CD21-Dependent infection of an epithelial cell line, 293, by Epstein-Barr virus. *J. Virol.* 1999; 73(3): 2115-25. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.73.3.2115-2125.1999>
6. Maruo S., Yang L., Takada K. Roles of Epstein-Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells. *J. Gen. Virol.* 2001; 82(Pt. 10): 2373-83. DOI: <http://doi.org/10.1099/0022-1317-82-10-2373>
7. Xiao J., Palefsky J.M., Herrera R., Berline J., Tugizov S.M. EBV BMRF-2 facilitates cell-to-cell spread of virus within polarized oral epithelial cells. *Virology*. 2009; 388(2): 335-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2009.03.030>
8. Rickinson A.B., Kieff E. Epstein-Barr virus. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Field's virology. Volume 2*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2007: 2655-700.
9. Souza T.A., Stollar B.D., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Peripheral B cells latently infected with Epstein-Barr virus display molecular hallmarks of classical antigen-selected memory B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(50): 18093-8. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0509311102>
10. Thorley-Lawson D.A. EBV persistence – introducing the virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390(Pt. 1): 151-209. DOI: [http://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_8](http://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_8)



11. Hochberg D., Souza T., Catalina M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Acute infection with Epstein-Barr Virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J. Virol.* 2004; 78(10): 5194-204. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.78.10.5194-5204.2004>
12. Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C., et al. Epstein-Barr virus type 2 latently infects T-cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J. Virol.* 2015; 89(4): 2301-12. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.03001-14>
13. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(1): 22-7. DOI: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27>
14. Loebel M., Eckey M., Sotzny F., Hahn E., Bauer S., Grabowski P., et al. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0179124. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0179124>
15. Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G., Handunnetthi L., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One.* 2010; 5(9): e12496. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0012496>
16. Draborg A.H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 535738. DOI: <http://doi.org/10.1155/2013/535738>
17. McGeoch D.J., Gatherer D. Lineage structures in the genome sequences of three Epstein-Barr virus strains. *Virology.* 2007; 359(1): 1-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2006.10.009>
18. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 2019; 110(4): 1132–9. DOI: <http://doi.org/10.1111/cas.13954>
19. Zeng M.S., Li D.J., Liu Q.L., Song L.B., Li M.Z., Zhang R.H., et al. Genomic sequence analysis of Epstein-Barr virus strain GD1 from a nasopharyngeal carcinoma patient. *J. Virol.* 2005; 79(24): 15323-30. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.24.15323-15330.2005>
20. Tsai M.H., Lin X., Shumilov A., Bernhardt K., Feederle R., Poirey R., et al. The biological properties of different Epstein-Barr virus strains explain their association with various types of cancers. *Oncotarget.* 2016; 8(6): 10238-54. DOI: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.14380>
21. Lin Z., Wang X., Strong M.J., Concha M., Baddoo M., Xu G., et al. Whole-genome sequencing of the Akata and Mutu Epstein-Barr virus strains. *J. Virol.* 2013; 87(2): 1172-82. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02517-12>
22. Palser A.L., Grayson N.E., White R.E., Corton C., Correia S., Ba Abdullah M.M., et al. Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J. Virol.* 2015; 89(10): 5222-37. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.03614-14>
23. Correia S., Bridges R., Wegner F., Venturini C., Palser A., Middeldorp J.M., et al. Sequence variation of Epstein-Barr Virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J. Virol.* 2018; 92(22): e01132-18. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01132-18>
24. Neves M., Marinho-Dias J., Ribeiro J., Sousa H. Epstein-Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants? *J. Med. Virol.* 2017; 89(3): 373-87. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.24633>
25. Adamson A.L., Darr D., Holley-Guthrie E., Johnson R.A., Mauser A., Swenson J., et al. Epstein-Barr virus immediate-early proteins BZLF1 and BRLF1 activate the ATF2 transcription factor by increasing the levels of phosphorylated p38 and c-Jun N-terminal kinases. *J. Virol.* 2000; 74(3): 1224-33. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.3.1224-1233.2000>
26. Abbott R.J., Quinn L.L., Leese A.M., Scholes H.M., Pachnio A., Rickinson A.B. CD8+ T cell responses to lytic EBV infection: late antigen specificities as subdominant components of the total response. *J. Immunol.* 2013; 191(11): 5398-409. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1301629>
27. Kanegane H., Wakiguchi H., Kanegane C., Kurashige T., Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176(1): 254-7. DOI: <http://doi.org/10.1086/517260>
28. Kang M.S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp. Mol. Med.* 2015; 47(1): e131. DOI: <http://doi.org/10.1038/emm.2014.84>
29. Niedobitek G., Agathangelou A., Herbst H., Whitehead L., Wright D.H., Young L.S. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J. Pathol.* 1997; 182: 151-9. DOI: [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199706\)182:2<151::AID-PATH824>3.0.CO;2-3](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199706)182:2<151::AID-PATH824>3.0.CO;2-3)
30. Niedobitek G., Kremmer E., Herbst H., Whitehead L., Dawson C.W., Niedobitek E., et al. Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood.* 1997; 90(4): 1664-72.
31. Gulley M.L., Raab-Traub N. Detection of Epstein-Barr virus in human tissues by molecular genetic techniques. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993; 117(11): 1115-20.
32. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge; 2007.
33. Hurley E.A., Thorley-Lawson D.A. B cell activation and the establishment of Epstein-Barr virus latency. *J. Exp. Med.* 1988; 168(6): 2059-75. DOI: <http://doi.org/10.1084/jem.168.6.2059>
34. Yates J.L. Epstein-Barr virus DNA replication. In: DePamphilis M.L., ed. *DNA Replication in Eukaryotic Cells.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996: 751-74.
35. Hammerschmidt W., Sugden B. Replication of Epstein-Barr viral DNA. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013; 5(1): a013029. DOI: <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a013029>
36. Hammerschmidt W., Sugden B. Identification and characterization of oriLyt, a lytic origin of DNA replication of Epstein-Barr virus. *Cell.* 1988; 55(3): 427-33. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90028-1](http://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90028-1)
37. Neuhierl B., Delecluse H.J. The Epstein-Barr virus BMRF1 gene is essential for lytic virus replication. *J. Virol.* 2006; 80(10): 5078-81. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.80.10.5078-5081.2006>
38. Narita Y., Sugimoto A., Kawashima D., Watanabe T., Kanda T., Kimura H., et al. A herpesvirus specific motif of Epstein-Barr virus DNA polymerase is required for the efficient lytic genome synthesis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11767. DOI: <http://doi.org/10.1038/srep11767>
39. Schildgen O., Gräper S., Blümel J., Matz B. Genome replication and progeny virion production of herpes simplex virus type 1 mutants with temperature-sensitive lesions in the origin-binding protein. *J. Virol.* 2005; 79(11): 7273-8. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7273-7278.2005>
40. Daikoku T., Kudoh A., Fujita M., Sugaya Y., Isomura H., Shirata N., et al. Architecture of replication compartments formed during Epstein-Barr virus lytic replication. *J. Virol.* 2005; 79(6): 3409-18. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.6.3409-3418.2005>
41. Tsurumi T., Fujita M., Kudoh A. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev. Med. Virol.* 2005; 15(1): 3-15. DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.441>
42. Maul G.G. Nuclear domain 10, the site of DNA virus transcription and replication. *Bioessays.* 1998; 20(8): 660-7. DOI: [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199808\)20:8<660::AID-BIES9>3.0.CO;2-M](http://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199808)20:8<660::AID-BIES9>3.0.CO;2-M)
43. Rivera-Molina Y.A., Martínez F.P., Tang Q. Nuclear domain 10 of the viral aspect. *World J. Virol.* 2013; 2(3): 110-22. DOI: <http://doi.org/10.5501/wjv.v2.i3.110>
44. Amon W., White R.E., Farrell P.J. Epstein-Barr virus origin of lytic replication mediates association of replicating episomes with promyelocytic leukaemia protein nuclear bodies and replication compartments. *J. Gen. Virol.* 2006; 87(Pt. 5): 1133-7. DOI: <http://doi.org/10.1099/vir.0.81589-0>
45. Sivachandran N., Wang X., Frappier L. Functions of the Epstein-Barr Virus EBNA1 Protein in Viral Reactivation and Lytic Infection. *J. Virol.* 2012; 86(11): 6146-58. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00013-12>
46. Ling P.D., Peng R.S., Nakajima A., Yu J.H., Tan J., Moses S.M., et al. Mediation of Epstein-Barr virus EBNA-LP transcriptional coactivation by Sp100. *EMBO J.* 2005; 24: 3565-75. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600820>
47. Tsai K., Thikmyanova N., Wojcechowskyj J.A., Delecluse H.J., Lieberman P.M. EBV tegument protein BNRF1 disrupts DAXX-ATRX to activate viral early gene transcription. *PLoS Pathog.* 2011; 7(11): e1002376. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002376>

48. Shaw J.E., Levinger L.F., Carter C.W. Nucleosomal structure of Epstein-Barr virus DNA in transformed cell lines. *J. Virol.* 1979; 29(2): 657-65. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.29.2.657-665.1979>
49. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol.* 2010; 84(23): 12100-9. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>
50. Reisinger J., Rumpler S., Lion T., Ambros P.F. Visualization of episomal and integrated Epstein-Barr virus DNA by fiber fluorescence in situ hybridization. *Int. J. Cancer.* 2006; 118(7): 1603-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijc.21498>
51. Nanbo A., Sugden A., Sugden B. The coupling of synthesis and partitioning of EBV's plasmid replicon is revealed in live cells. *EMBO J.* 2007; 26(19): 4252-62. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601853>
52. Humme S., Reischbach G., Feederle R., Delecluse H.J., Bousset K., Hammerschmidt W., et al. The EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) enhances B cell immortalization several thousandfold. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(19): 10989-94. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1832776100>
53. Bell P., Lieberman P.M., Maul G.G. Lytic but not latent replication of Epstein-Barr virus is associated with PML and induces sequential release of nuclear domain 10 proteins. *J. Virol.* 2000; 74(24): 11800-10. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.24.11800-11810.2000>
54. Yates J.L., Guan N. Epstein-Barr virus-derived plasmids replicate only once per cell cycle and are not amplified after entry into cells. *J. Virol.* 1991; 65(1): 483-8. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.65.1.483-488.1991>
55. Gahn T.A., Schildkraut C.L. The Epstein-Barr virus origin of plasmid replication, oriP, contains both the initiation and termination sites of DNA replication. *Cell.* 1989; 58(3): 527-35. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90433-9](http://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90433-9)
56. Deng Z., Lezina L., Chen C.J., Shtivelband S., So W., Lieberman P.M. Telomeric proteins regulate episomal maintenance of Epstein-Barr virus origin of plasmid replication. *Mol. Cell.* 2002; 9(3): 493-503. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00476-8](http://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00476-8)
57. Rawlins D.R., Milman G., Hayward S.D., Hayward G.S. Sequence-specific DNA binding of the Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA-1) to clustered sites in the plasmid maintenance region. *Cell.* 1985; 42(3): 859-68. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90282-x](http://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90282-x)
58. Yates J.L., Camiolo S.M., Bashaw J.M. The minimal replicator of Epstein-Barr virus oriP. *J. Virol.* 2000; 74(10): 4512-22. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.10.4512-4522.2000>
59. Norio P., Schildkraut C.L. Plasticity of DNA replication initiation in Epstein-Barr virus episomes. *PLoS Biology.* 2004; 2(6): e152. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020152>
60. Norio P., Schildkraut C.L., Yates J.L. Initiation of DNA replication within oriP is dispensable for stable replication of the latent Epstein-Barr virus chromosome after infection of established cell lines. *J. Virol.* 2000; 74(18): 8563-74. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.18.8563-8574.2000>
61. Wang C.Y., Sugden B. Identifying a property of origins of DNA synthesis required to support plasmids stably in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(28): 9639-44. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0801378105>
62. Zhou J., Snyder A.R., Lieberman P.M. Epstein-Barr virus episome stability is coupled to a delay in replication timing. *J. Virol.* 2009; 83(5): 2154-62. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02115-08>
63. Chang Y., Cheng S.D., Tsai C.H. Chromosomal integration of Epstein-Barr virus genomes in nasopharyngeal carcinoma cells. *Head Neck.* 2002; 24(2): 143-50. DOI: <http://doi.org/10.1002/hed.10039>
64. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M., Zajac B., Henle G., Henle W. Morphological and virological investigations on cultured Burkitt tumor lymphoblasts (strain Raji). *J. Natl. Cancer Inst.* 1966; 37(4): 547-59.
65. Cheung S.T., Huang D.P., Hui A.B., Lo K.W., Ko C.W., Tsang Y.S., et al. Nasopharyngeal carcinoma cell line (C666-1) consistently harbouring Epstein-Barr virus. *Int. J. Cancer.* 1999; 83(1): 121-6. DOI: [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990924\)83:1<121::aid-ijc21>3.0.co;2-f](http://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990924)83:1<121::aid-ijc21>3.0.co;2-f)
66. Delecluse H.J., Bartnizke S., Hammerschmidt W., Bullerdiek J., Bornkamm G.W. Episomal and integrated copies of Epstein-Barr virus coexist in Burkitt lymphoma cell lines. *J. Virol.* 1993; 67(3): 1292-9. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.67.3.1292-1299.1993>
67. Traylen C.M., Patel H.R., Fondaw W., Mahatme S., Williams J.F., Walker L.R., et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. *Future Virol.* 2011; 6(4): 451-63. DOI: <http://doi.org/10.2217/fvl.11.21>
68. Gao J., Luo X., Tang K., Li X., Li G. Epstein-Barr virus integrates frequently into chromosome 4q, 2q, 1q and 7q of Burkitt's lymphoma cell line (Raji). *J. Virol. Methods.* 2006; 136(1-2): 193-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.05.013>
69. Xiao K., Yu Z., Li X., Li X., Tang K., Tu C., et al. Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus (EBV) integration and strain in C666-1 and Raji cells. *J. Cancer.* 2016; 7(2): 214-24. DOI: <http://doi.org/10.7150/jca.13150>
70. Takakuwa T., Luo W.J., Ham M.F., Sakane-Ishikawa F., Wada N., Aozasa K. Integration of Epstein-Barr virus into chromosome 6q15 of Burkitt lymphoma cell line (Raji) induces loss of BACH2 expression. *Am. J. Pathol.* 2004; 164(3): 967-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63184-7](http://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63184-7)
71. Xu M., Zhang W.L., Zhu Q., Zhang S., Yao Y.Y., Xiang T., et al. Genome-wide profiling of Epstein-Barr virus integration by targeted sequencing in Epstein-Barr virus associated malignancies. *Theranostics.* 2019; 9(4): 1115-24. DOI: <http://doi.org/10.7150/thno.29622>
72. Rose C., Green M., Webber S., Kingsley L., Day R., Watkins S., et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in peripheral blood B cells from solid-organ transplant recipients by fluorescence in situ hybridization. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40(7): 2533-44. DOI: <http://doi.org/10.1128/JCM.40.7.2533-2544.2002>
73. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., Shelley L.M., Marino A.S., Carnahan J.A., et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 513-20. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2007-2838>

## REFERENCES

- Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Field's virology. Volume 2*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2343-96.
- Bosh'yan R.E. *Infection caused by the Epstein-Barr virus: epidemiological manifestations and laboratory diagnostics*: Diss. Moscow; 2009. (in Russian)
- Hutt-Fletcher L.M. Epstein-Barr virus entry. *J. Virol.* 2007; 81(15): 7825-32. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>
- Fearon D.T., Carter R.H. The CD19/CR2/TAPA-1 complex of B lymphocytes: linking natural to acquired immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1995; 13: 127-49. DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev.iy.13.040195.001015>
- Fingerth J.D., Diamond M.E., Sage D.R., Hayman J., Yates J.L. CD21-Dependent infection of an epithelial cell line, 293, by Epstein-Barr virus. *J. Virol.* 1999; 73(3): 2115-25. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.73.3.2115-2125.1999>
- Maruo S., Yang L., Takada K. Roles of Epstein-Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells. *J. Gen. Virol.* 2001; 82(Pt. 10): 2373-83. DOI: <http://doi.org/10.1099/0022-1317-82-10-2373>
- Xiao J., Palefsky J.M., Herrera R., Berline J., Tugizov S.M. EBV BMRF-2 facilitates cell-to-cell spread of virus within polarized oral epithelial cells. *Virology.* 2009; 388(2): 335-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2009.03.030>
- Rickinson A.B., Kieff E. Epstein-Barr virus. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Field's virology. Volume 2*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2007: 2655-700.
- Souza T.A., Stollar B.D., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Peripheral B cells latently infected with Epstein-Barr virus display molecular hallmarks of classical antigen-selected memory B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(50): 18093-8. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0509311102>
- Thorley-Lawson D.A. EBV persistence – introducing the virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 390(Pt. 1): 151-209. DOI: [http://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_8](http://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_8)

11. Hochberg D., Souza T., Catalina M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Acute infection with Epstein-Barr Virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. *J. Virol.* 2004; 78(10): 5194-204. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.78.10.5194-5204.2004>
12. Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C., et al. Epstein-Barr virus type 2 latently infects T-cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J. Virol.* 2015; 89(4): 2301-12. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.03001-14>
13. Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein-Barr virus persistence upon the development of the immune mediated somatic diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(1): 22-7. DOI: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27> (in Russian)
14. Loebel M., Eckey M., Sotzny F., Hahn E., Bauer S., Grabowski P., et al. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0179124. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0179124>
15. Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G., Handunnetthi L., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One.* 2010; 5(9): e12496. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0012496>
16. Draborg A.H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 535738. DOI: <http://doi.org/10.1155/2013/535738>
17. McGeoch D.J., Gatherer D. Lineage structures in the genome sequences of three Epstein-Barr virus strains. *Virology.* 2007; 359(1): 1-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2006.10.009>
18. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 2019; 110(4): 1132-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/cas.13954>
19. Zeng M.S., Li D.J., Liu Q.L., Song L.B., Li M.Z., Zhang R.H., et al. Genomic sequence analysis of Epstein-Barr virus strain GD1 from a nasopharyngeal carcinoma patient. *J. Virol.* 2005; 79(24): 15323-30. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.24.15323-15330.2005>
20. Tsai M.H., Lin X., Shumilov A., Bernhardt K., Feederle R., Poirey R., et al. The biological properties of different Epstein-Barr virus strains explain their association with various types of cancers. *Oncotarget.* 2016; 8(6): 10238-54. DOI: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.14380>
21. Lin Z., Wang X., Strong M.J., Concha M., Baddoo M., Xu G., et al. Whole-genome sequencing of the Akata and Mutu Epstein-Barr virus strains. *J. Virol.* 2013; 87(2): 1172-82. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02517-12>
22. Palser A.L., Grayson N.E., White R.E., Corton C., Correia S., Ba Abdullah M.M., et al. Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *J. Virol.* 2015; 89(10): 5222-37. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.03614-14>
23. Correia S., Bridges R., Wegner F., Venturini C., Palser A., Middeldorp J.M., et al. Sequence variation of Epstein-Barr Virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J. Virol.* 2018; 92(22): e01132-18. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01132-18>
24. Neves M., Marinho-Dias J., Ribeiro J., Sousa H. Epstein-Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants? *J. Med. Virol.* 2017; 89(3): 373-87. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.24633>
25. Adamson A.L., Darr D., Holley-Guthrie E., Johnson R.A., Mauser A., Swenson J., et al. Epstein-Barr virus immediate-early proteins BZLF1 and BRLF1 activate the ATF2 transcription factor by increasing the levels of phosphorylated p38 and c-Jun N-terminal kinases. *J. Virol.* 2000; 74(3): 1224-33. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.3.1224-1233.2000>
26. Abbott R.J., Quinn L.L., Leese A.M., Scholes H.M., Pachnio A., Rickinson A.B. CD8+ T cell responses to lytic EBV infection: late antigen specificities as subdominant components of the total response. *J. Immunol.* 2013; 191(11): 5398-409. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1301629>
27. Kanegane H., Wakiguchi H., Kanegane C., Kurashige T., Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176(1): 254-7. DOI: <http://doi.org/10.1086/517260>
28. Kang M.S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp. Mol. Med.* 2015; 47(1): e131. DOI: <http://doi.org/10.1038/emm.2014.84>
29. Niedobitek G., Agathangelou A., Herbst H., Whitehead L., Wright D.H., Young L.S. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J. Pathol.* 1997; 182: 151-9. DOI: [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199706\)182:2<151::AID-PATH824>3.0.CO;2-3](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199706)182:2<151::AID-PATH824>3.0.CO;2-3)
30. Niedobitek G., Kremmer E., Herbst H., Whitehead L., Dawson C.W., Niedobitek E., et al. Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood.* 1997; 90(4): 1664-72.
31. Gulley M.L., Raab-Traub N. Detection of Epstein-Barr virus in human tissues by molecular genetic techniques. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993; 117(11): 1115-20.
32. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge; 2007.
33. Hurley E.A., Thorley-Lawson D.A. B cell activation and the establishment of Epstein-Barr virus latency. *J. Exp. Med.* 1988; 168(6): 2059-75. DOI: <http://doi.org/10.1084/jem.168.6.2059>
34. Yates J.L. Epstein-Barr virus DNA replication. In: DePamphilis M.L., ed. *DNA Replication in Eukaryotic Cells.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996: 751-74.
35. Hammerschmidt W., Sugden B. Replication of Epstein-Barr viral DNA. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013; 5(1): a013029. DOI: <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a013029>
36. Hammerschmidt W., Sugden B. Identification and characterization of oriLyt, a lytic origin of DNA replication of Epstein-Barr virus. *Cell.* 1988; 55(3): 427-33. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90028-1](http://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90028-1)
37. Neuhiel B., Delecluse H.J. The Epstein-Barr virus BMRF1 gene is essential for lytic virus replication. *J. Virol.* 2006; 80(10): 5078-81. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.80.10.5078-5081.2006>
38. Narita Y., Sugimoto A., Kawashima D., Watanabe T., Kanda T., Kimura H., et al. A herpesvirus specific motif of Epstein-Barr virus DNA polymerase is required for the efficient lytic genome synthesis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11767. DOI: <http://doi.org/10.1038/srep11767>
39. Schildgen O., Gräper S., Blümel J., Matz B. Genome replication and progeny virion production of herpes simplex virus type 1 mutants with temperature-sensitive lesions in the origin-binding protein. *J. Virol.* 2005; 79(11): 7273-8. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7273-7278.2005>
40. Daikoku T., Kudoh A., Fujita M., Sugaya Y., Isomura H., Shirata N., et al. Architecture of replication compartments formed during Epstein-Barr virus lytic replication. *J. Virol.* 2005; 79(6): 3409-18. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.6.3409-3418.2005>
41. Tsurumi T., Fujita M., Kudoh A. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Rev. Med. Virol.* 2005; 15(1): 3-15. DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.441>
42. Maul G.G. Nuclear domain 10, the site of DNA virus transcription and replication. *Bioessays.* 1998; 20(8): 660-7. DOI: [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199808\)20:8<660::AID-BIES9>3.0.CO;2-M](http://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199808)20:8<660::AID-BIES9>3.0.CO;2-M)
43. Rivera-Molina Y.A., Martínez F.P., Tang Q. Nuclear domain 10 of the viral aspect. *World J. Virol.* 2013; 2(3): 110-22. DOI: <http://doi.org/10.5501/wjv.v2.i3.110>
44. Amon W., White R.E., Farrell P.J. Epstein-Barr virus origin of lytic replication mediates association of replicating episomes with promyelocytic leukaemia protein nuclear bodies and replication compartments. *J. Gen. Virol.* 2006; 87(Pt. 5): 1133-7. DOI: <http://doi.org/10.1099/vir.0.81589-0>
45. Sivachandran N., Wang X., Frappier L. Functions of the Epstein-Barr Virus EBNA1 Protein in Viral Reactivation and Lytic Infection. *J. Virol.* 2012; 86(11): 6146-58. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00013-12>
46. Ling P.D., Peng R.S., Nakajima A., Yu J.H., Tan J., Moses S.M., et al. Mediation of Epstein-Barr virus EBNA-LP transcriptional coactivation by Sp100. *EMBO J.* 2005; 24: 3565-75. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600820>
47. Tsai K., Thikmyanova N., Wojcechowskyj J.A., Delecluse H.J., Lieberman P.M. EBV tegument protein BNRF1 disrupts DAXX-

- ATRX to activate viral early gene transcription. *PLoS Pathog.* 2011; 7(11): e1002376.  
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002376>
48. Shaw J.E., Levinger L.F., Carter C.W. Nucleosomal structure of Epstein-Barr virus DNA in transformed cell lines. *J. Virol.* 1979; 29(2): 657-65.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.29.2.657-665.1979>
  49. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol.* 2010; 84(23): 12100-9.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>
  50. Reisinger J., Rumpel S., Lion T., Ambros P.F. Visualization of episomal and integrated Epstein-Barr virus DNA by fiber fluorescence in situ hybridization. *Int. J. Cancer.* 2006; 118(7): 1603-8.  
DOI: <http://doi.org/10.1002/ijc.21498>
  51. Nanbo A., Sugden A., Sugden B. The coupling of synthesis and partitioning of EBV's plasmid replicon is revealed in live cells. *EMBO J.* 2007; 26(19): 4252-62.  
DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601853>
  52. Humme S., Reischbach G., Feederle R., Delecluse H.J., Bousset K., Hammerschmidt W., et al. The EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) enhances B cell immortalization several thousandfold. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(19): 10989-94.  
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1832776100>
  53. Bell P., Lieberman P.M., Maul G.G. Lytic but not latent replication of Epstein-Barr virus is associated with PML and induces sequential release of nuclear domain 10 proteins. *J. Virol.* 2000; 74(24): 11800-10.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.24.11800-11810.2000>
  54. Yates J.L., Guan N. Epstein-Barr virus-derived plasmids replicate only once per cell cycle and are not amplified after entry into cells. *J. Virol.* 1991; 65(1): 483-8.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.65.1.483-488.1991>
  55. Gahn T.A., Schildkraut C.L. The Epstein-Barr virus origin of plasmid replication, oriP, contains both the initiation and termination sites of DNA replication. *Cell.* 1989; 58(3): 527-35.  
DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90433-9](http://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90433-9)
  56. Deng Z., Lezina L., Chen C.J., Shtivelband S., So W., Lieberman P.M. Telomeric proteins regulate episomal maintenance of Epstein-Barr virus origin of plasmid replication. *Mol. Cell.* 2002; 9(3): 493-503. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00476-8](http://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00476-8)
  57. Rawlins D.R., Milman G., Hayward S.D., Hayward G.S. Sequence-specific DNA binding of the Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA-1) to clustered sites in the plasmid maintenance region. *Cell.* 1985; 42(3): 859-68.  
DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90282-x](http://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90282-x)
  58. Yates J.L., Camiolo S.M., Bashaw J.M. The minimal replicator of Epstein-Barr virus oriP. *J. Virol.* 2000; 74(10): 4512-22.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.10.4512-4522.2000>
  59. Norio P., Schildkraut C.L. Plasticity of DNA replication initiation in Epstein-Barr virus episomes. *PLoS Biology.* 2004; 2(6): e152.  
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020152>
  60. Norio P., Schildkraut C.L., Yates J.L. Initiation of DNA replication within oriP is dispensable for stable replication of the latent Epstein-Barr virus chromosome after infection of established cell lines. *J. Virol.* 2000; 74(18): 8563-74.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.74.18.8563-8574.2000>
  61. Wang C.Y., Sugden B. Identifying a property of origins of DNA synthesis required to support plasmids stably in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(28): 9639-44.  
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0801378105>
  62. Zhou J., Snyder A.R., Lieberman P.M. Epstein-Barr virus episome stability is coupled to a delay in replication timing. *J. Virol.* 2009; 83(5): 2154-62. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02115-08>
  63. Chang Y., Cheng S.D., Tsai C.H. Chromosomal integration of Epstein-Barr virus genomes in nasopharyngeal carcinoma cells. *Head Neck.* 2002; 24(2): 143-50.  
DOI: <http://doi.org/10.1002/hed.10039>
  64. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M., Zajac B., Henle G., Henle W. Morphological and virological investigations on cultured Burkitt tumor lymphoblasts (strain Raji). *J. Natl. Cancer Inst.* 1966; 37(4): 547-59.
  65. Cheung S.T., Huang D.P., Hui A.B., Lo K.W., Ko C.W., Tsang Y.S., et al. Nasopharyngeal carcinoma cell line (C666-1) consistently harbouring Epstein-Barr virus. *Int. J. Cancer.* 1999; 83(1): 121-6.  
DOI: [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990924\)83:1<121::aid-ijc21>3.0.co;2-f](http://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990924)83:1<121::aid-ijc21>3.0.co;2-f)
  66. Delecluse H.J., Bartnizke S., Hammerschmidt W., Bullerdiek J., Bornkamm G.W. Episomal and integrated copies of Epstein-Barr virus coexist in Burkitt lymphoma cell lines. *J. Virol.* 1993; 67(3): 1292-9. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.67.3.1292-1299.1993>
  67. Traylen C.M., Patel H.R., Fondaw W., Mahatme S., Williams J.F., Walker L.R., et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. *Future Virol.* 2011; 6(4): 451-63.  
DOI: <http://doi.org/10.2217/fvl.11.21>
  68. Gao J., Luo X., Tang K., Li X., Li G. Epstein-Barr virus integrates frequently into chromosome 4q, 2q, 1q and 7q of Burkitt's lymphoma cell line (Raji). *J. Virol. Methods.* 2006; 136(1-2): 193-9.  
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.05.013>
  69. Xiao K., Yu Z., Li X., Li X., Tang K., Tu C., et al. Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus (EBV) integration and strain in C666-1 and Raji cells. *J. Cancer.* 2016; 7(2): 214-24.  
DOI: <http://doi.org/10.7150/jca.13150>
  70. Takakuwa T., Luo W.J., Ham M.F., Sakane-Ishikawa F., Wada N., Aozasa K. Integration of Epstein-Barr virus into chromosome 6q15 of Burkitt lymphoma cell line (Raji) induces loss of BACH2 expression. *Am. J. Pathol.* 2004; 164(3): 967-74.  
DOI: [http://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63184-7](http://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63184-7)
  71. Xu M., Zhang W.L., Zhu Q., Zhang S., Yao Y.Y., Xiang T., et al. Genome-wide profiling of Epstein-Barr virus integration by targeted sequencing in Epstein-Barr virus associated malignancies. *Theranostics.* 2019; 9(4): 1115-24.  
DOI: <http://doi.org/10.7150/thno.29622>
  72. Rose C., Green M., Webber S., Kingsley L., Day R., Watkins S., et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in peripheral blood B cells from solid-organ transplant recipients by fluorescence in situ hybridization. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40(7): 2533-44.  
DOI: <http://doi.org/10.1128/JCM.40.7.2533-2544.2002>
  73. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., Shelley L.M., Marino A.S., Carnahan J.A., et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 513-20.  
DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2007-2838>