

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.039

· 专论与综述 ·

埃巴病毒潜伏膜蛋白的研究进展*

魏爱琪 王 雯 王 丽 王康康 金泰来 姬朝光 严汉池

(天津大学生命科学学院 天津 300072)

摘要:埃巴病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)是一种在人群中感染率高达90%的 γ -疱疹病毒,其感染宿主细胞后常以潜伏形式存在并伴随终生,在一定条件诱导下,由潜伏感染转化为裂解感染,导致多种恶性肿瘤的发生。LMP1和LMP2是EBV编码的重要潜伏膜蛋白,它们锚定于细胞膜脂筏区,通过与宿主细胞内多种信号传递分子如TRAF家族蛋白、Caspase家族蛋白和STAT家族等相互作用,参与细胞内多条信号转导通路,进而影响细胞迁移与凋亡,与淋巴组织增生性疾病和恶性肿瘤的发生有着密切联系。本文阐述了LMP1和LMP2的结构特征,在宿主细胞内的基因表达调控及参与信号转导途径的机制等,旨在推进EBV发病机理研究及疫苗的研发等科研进展。

关键词:埃巴病毒;潜伏膜蛋白1;潜伏膜蛋白2;恶性肿瘤

中图分类号:R373.11;Q71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)08-1573-05

Research Progress of Latent Membrane Protein Encoded by EBV*

WEI Ai-qi, WANG Wen, WANG Li, WANG Kang-kang, JIN Tai-lai, JI Chao-guang, YAN Han-chi

(School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin, 300072, China)

ABSTRACT: Epstein-Barr virus (EBV) is a human γ -herpes virus which has an infection rate up to 90% in population. After infecting the host cells, EBV stays latent in the cells for life-long period. Under certain inducement, it will transform from latent infection into lytic infection, which may trigger genesis of several types of malignant tumors. LMP1 and LMP2, the two key latent membrane proteins encoded by EBV, are anchored in the lipid raft region of the host cell membrane, interacting with signaling molecules, such as families of TRAF, Caspase and STAT. LMP1 and LMP2, involved in many signaling pathways, are considered closely related to lymphoproliferative diseases and tumorigenesis through cell migration and apoptosis. This article summarizes and discusses the structure/function of LMP1 and LMP2, focusing on their roles of gene expression regulation and signal transduction pathways in host cells, aiming to pave road for EBV pathogenesis research and related vaccine R&D.

Key words: Epstein-Barr Virus; LMP1; LMP2; Malignant Tumor

Chinese Library Classification(CLC): R373.11; Q71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1573-05

埃巴病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)是一种在成人中感染率极高的双链DNA疱疹病毒,血清检测的阳性率高达90%以上^[1,2]。EBV原发感染后可在体内终生潜伏,类似于其他疱疹病毒,EBV生命周期可以在潜伏状态和裂解状态之间转换^[3,4]。EBV的基因组为172 kb,主要编码包括潜伏膜蛋白1(Latent Membrane Protein 1, LMP1)、潜伏膜蛋白2(Latent Membrane Protein 2, LMP2)、核抗原以及核抗原前导蛋白等多种蛋白^[5]。EBV与多种肿瘤,包括Burkitt淋巴瘤(Burkitt's Lymphoma, BL)、乳腺癌、AIDS淋巴瘤、移植后淋巴瘤(Posttransplant Lymphoma, PTL)和鼻咽癌(Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)等的发生有着密切联系^[6]。近来研究发现,在EBV相关肿瘤细胞中普遍存在LMP1与LMP2的表达,他们共同影响细胞的信号传导网络和生长特性,调节EBV潜伏状态及促进细胞癌化^[7,9],但是其作用的分子机制尚有待明确和完善。本文对LMP1和

LMP2的结构特征、在宿主细胞内的基因表达调控及参与信号转导途径的机制等进行了综述,希望为这两种重要膜蛋白结构和功能的进一步深入研究,以及相关疾病的靶向药物研发等提供具有价值的参考信息。

1 两种潜伏膜蛋白结构

1.1 LMP1 的结构

潜伏膜蛋白1是EBV编码的六次跨膜蛋白,主要锚定于细胞的脂筏区。最为典型的是源于B95-8病毒株的LMP1,如图1所示,其蛋白全长386个氨基酸残基,N-末端起始部位为24个氨基酸残基组成的具有引导蛋白正确折叠与定位作用的信号肽,中间为六个疏水性跨膜结构域,C-末端是胞内可溶区。其中C-末端是LMP1蛋白的主要功能区,由200个氨基酸残基组成,目前划分为三个功能域,分别为C-末端激活结构域

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31470731);天津大学自主创新基金项目(2014XST-0012, 2015XRX-0026)

作者简介:魏爱琪(1994-),硕士研究生,主要研究方向:结构生物学,电话:13821076756, E-mail: aiqiwei168@163.com

(收稿日期:2018-06-07 接受日期:2018-06-30)

1(Carboxy Terminal Activating Region-1, CTAR-1), CTAR-2 和 CTAR-3^[10],以上三个功能域在胞内能够与重要的细胞因子、遗传物质、信号分子等相互作用,进而起到调节细胞内下游信号的作用。

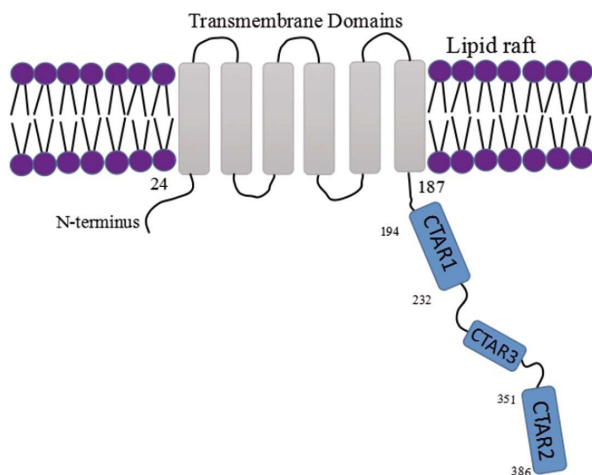


图 1 LMP1 蛋白的结构示意图

Fig.1 Structure of LMP1

LMP1 在细胞中主要以三聚体的形式存在,LMP1 的前两个穿膜区(TM1-2)是 LMP1 蛋白寡聚化的关键区域,其中第 38-41 个氨基酸残基 FWLY,通过影响蛋白寡聚化增进分子缔合,促进 LMP1 的 C-末端胞内功能区激活 NF- κ B 信号通路,发挥核心作用^[11]。除此之外,FWLY₃₈₋₄₁还可以促进 LMP1 蛋白在脂筏区的锚定,而 LMP1 蛋白在脂筏区的锚定有助于其形成高分子量复合物,从而利于其招募大量下游信号蛋白并起到细胞信号放大作用,因此这一核心区域在蛋白行使功能时起到重要作用^[12,13]。

1.2 LMP2 的结构

LMP2 是具有 12 次跨膜结构域的整合膜蛋白,包括 A、B 两种亚型,分别称为 LMP2A (全长为 497 个氨基酸残基)和 LMP2B(全长为 378 个氨基酸残基),N-末端与 C-末端均位于细胞内(如图 2)。LMP2A 和 LMP2B 蛋白由相同的基因编码,只是 LMP2B 比 LMP2A 缺少了 5'端第一个外显子,也因此导致 LMP2B 中不存在 N-末端 119 个氨基酸残基组成的胞内可溶区结构域^[14,15]。N-末端结构域对于 LMP2A 来讲是核心功能区,具有多种生物功能,除此之外 LMP2 的 C-末端亲水性结构域由 27 个氨基酸残基组成,有助于蛋白的寡聚化^[15,16]。

早期研究发现,LMP2 广泛存在于生物膜上,但是在 B 细胞中其主要定位于细胞膜的脂筏区^[17,18]。LMP2B 和 LMP2A 定位于细胞内相近位置并存在相互作用,虽然两者具有一定功能上的相似性,例如 LMP2A 和 LMP2B 均能促进上皮细胞的迁移和扩散,但是当 LMP2B 与 LMP2A 共表达时,LMP2B 蛋白的表达虽然不改变 LMP2A 的细胞定位,但是 LMP2A 的 N 末端多个酪氨酸的磷酸化过程却被阻断,而酪氨酸磷酸化是 LMP2A 与多种细胞内激酶结合的关键,因而推测 LMP2B 可能对 LMP2A 的活性存在负向调控^[19,20]。

1.3 潜伏膜蛋白的结构研究瓶颈

LMP1 与 LMP2 均为寡聚体蛋白,在哺乳动物细胞内可形

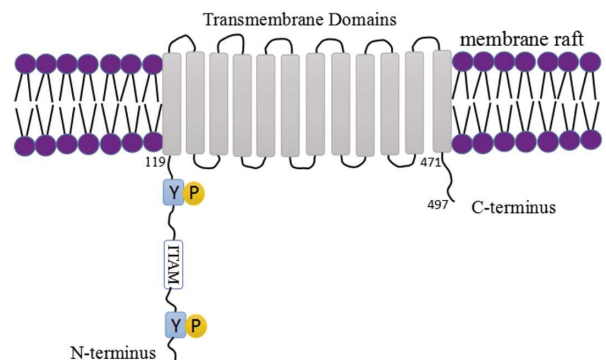


图 2 LMP2A 蛋白的结构示意图

Fig.2 Structure of LMP2A

成高聚复合物蛋白,而这也是他们行使功能的重要原因。两种膜蛋白的三维结构均尚未解析,分析原因包括:1.虽然两种蛋白在体内及哺乳动物细胞中能够得到表达并进行功能性研究,但是一般情况下,两种蛋白在细胞内表达量很低,极难获得高浓度的蛋白,不利于结构生物学方面的研究;2. LMP1 与 LMP2 作为膜蛋白,在细胞中的锚定位置相似,均倾向于锚定在细胞膜的脂筏区,而脂筏区不仅富含大量的非亲水性磷脂,还含有细胞骨架蛋白及固醇类物质,因此被脂质包裹导致 LMP1 及 LMP2 蛋白的纯化十分困难;3.由于 LMP1 的 C-末端结构域能够被 Caspase 等细胞凋亡信号因子识别并降解^[21],并且 LMP1 的 N-末端具有泛素识别位点,会作为泛素酶底物被降解^[22],由于这些结构域的存在导致外源性 LMP1 在细胞中表达后可能被降解,最终无法获得 LMP1 蛋白;4. LMP1 蛋白的 C-末端可溶区蛋白虽然可以在大肠杆菌等原核表达系统中大量表达并纯化,但这一功能区柔性较强,蛋白质的空间结构难以稳定处于某个规则状态,因此通过传统的结晶衍射方法难以解析该 LMP1 的结构。

2 LMP1 和 LMP2 的表达调控

LMP1 的表达调控主要在两个阶段进行:① 转录水平的调控:当细胞中的 LMP1 含量较低时,LMP1 的跨膜结构域会触发未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)诱导活化转录因子 4(Activating Transcription Factor 4, ATF4),随后 ATF4 反式激活 LMP1 自身的启动子^[23]。此外,LMP1-CTAR3 与 JAK3 结合后能够激活 STAT1/STAT3,进而促进 STAT 与 DNA 结合,起到调节自身基因表达的作用^[24]。② 转录后水平的调控: Caspase 家族蛋白对 LMP1 的信号通路也有着一定的影响。Hela 细胞中的 Caspase-3 可以通过识别并特异性切割 LMP1-CTAR3 的高度重复基序 4xDNTD 和 LMTD 序列,来促进 LMP1 蛋白降解,进而抑制 LMP1 诱导的 NF- κ B 信号通路活性并降低 IL-6 等细胞因子的产生^[21]。但近来有研究发现, Caspase-3,-6,-8 可以加速细胞因子 PIAS1 (Protein Inhibitor of Activated STAT 1,即 STAT 活化抑制蛋白 1)的降解,破坏 PIAS1 对 EBV 基因转录活性的抑制作用,促使 EBV 进入裂解性复制阶段,从而导致宿主细胞内 EBV 的再次激活^[25]。

LMP2 的表达受病毒及宿主细胞因子的调控,其中最为主要的就是 EBNA-2,EBNA-2 可以通过结合位于 LMP2 启动子的 EBNA-2 应答元件促进 LMP2 表达^[26]。然而,在霍奇金淋巴

瘤(Hodgkin's Lymphoma, HL)和鼻咽癌等恶性肿瘤中发现,即使没有 EBNA-2 存在的情况下 LMP2 依然可以通过激活另一种互补途径来表达自身蛋白。之后研究发现,这种不依赖于 EBNA-2 的途径就是 Notch 信号传递途径,EBNA-2 和 Notch 是功能性的同源物,LMP2A 的 N-末端可溶区结构域可以激活 B 细胞和上皮细胞中的 Notch 途径信号通路,并利用该途径来调节其自身的表达^[27]。

3 潜伏膜蛋白的功能

3.1 潜伏膜蛋白有助于维持 EBV 潜伏状态

LMP1 与 LMP2 共同表达于细胞中,参与多条信号通路,具有抑制 EBV 活化及调节细胞周期等功能^[28,29]。EBV 的潜伏状态有助于它与宿主细胞长期共存,在这一过程中 LMP1 与 LMP2 均起到了重要作用,以下分别介绍了 LMP1 与 LMP2 在抑制 EBV 活化过程中的相关信号通路。

3.1.1 LMP1 与 Ubc9 互作抑制 EBV 的激活 LMP1 可以与 Ubc9 (Ubiquitin Conjugating Enzyme 9, Ubc9)相互作用以来维持 EBV 的潜伏状态。Ubc9 属于 UBC 家族蛋白中的重要组成部分,Ubc9 作为 E2 结合酶,直接参与蛋白质的泛素化,可以将活化的 sumo 转移至底物蛋白进而起到调节作用^[30]。

Gretchen L. Bentz 等^[31]通过免疫共沉淀等实验在不同哺乳动物细胞系中验证了 LMP1-CTAR3 与 Ubc9 存在相互作用,当 Ubc9 的活性中心被突变时,突变体 Ubc9 C93S 与 LMP1 之间的相互作用被阻断,证明 LMP1 只能与有酶活性的 Ubc9 互作。LMP1-CTAR3 同 Ubc9 结合从而导致下游蛋白的 sumo 化(sumo 化修饰是一个可逆的过程),sumo 化修饰会通过改变蛋白质细胞内定位影响蛋白之间相互作用,以及调节蛋白质与 DNA 的结合能力进而导致转录抑制^[31]。他们在后续研究中发现,用 sumo 化抑制剂处理 293 细胞会破坏 EBV 的潜伏状态,导致 EBV 被激活进而在宿主细胞中裂解性复制,这也说明 LMP1-CTAR3-Ubc9 诱导的宿主细胞内信号蛋白(例如 KAP1 等)的 SUMO 化会抑制病毒基因组的复制与转录,而这将有助于 EBV 维持潜伏状态,从而确保病毒与宿主细胞的长期共存^[32]。

3.1.2 LMP2A 维持 EBV 潜伏状态 LMP2A 蛋白的 N-端和 C-端均位于胞内,中间为 351 个氨基酸残基组成的 12 次穿膜的跨膜结构域^[29]。LMP2A 由多个具有功能的保守结构域组成,LMP2A 的 N-末端亲水结构域含有多个酪氨酸残基和两个富含脯氨酸残基的 PY 基序,他们组成了多个基于 Tyr 的 SRC homology 2(SH2)结构域结合位点^[33]。其中,Tyr74 和 Tyr85 形成的位点称为免疫受体激活原件 ITAM,它可结合激酶 LYN,使其无法与 BCR 复合物结合从而抑制 BCR 向膜上脂筏区的转运,阻断 BCR 信号的传导^[34]。另外,由 LMP2A 在细胞膜脂筏区大量聚集形成的微结构域可以物理性地隔绝 BCR 信号,对 BCR 信号的阻断也就抑制了 BCR 对 EBV 复制再激活的作用,这说明 LMP2 促进了 EBV 潜伏感染状态的建立与维持^[35]。除通过阻断 BCR 信号外,LMP2A 蛋白接近 N-末端的两个磷酸化 Tyr (PY)形成的结构元件还可结合泛素-蛋白连接酶 NEDD4(如图 3),促进 LMP2A 及其结合蛋白 JUN 的泛素化降解,以维持病毒潜伏状态^[36]。

3.2 潜伏膜蛋白的细胞周期调控功能

LMP1 能够与 STAT3 互作进而促进表皮生长因子(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)与细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)的启动子结合,从而促进 cyclinD1 的转录,调节细胞周期^[37]。同时在癌症发生的过程中,LMP1 通过诱导 B 细胞中的 c-myc 蛋白(原癌基因 MYC 编码的蛋白)表达,导致 B 细胞中 c-myc 水平增加,进而促进细胞癌变^[38,39]。

在癌细胞中,LMP2A 激活 PI3K/AKT 通路进而激活 mTOR(Mammalian Target of Rapamycin)生长调控途径,激活的 mTOR 通过磷酸化修饰核糖体 S6K 和翻译抑制因子 4E-BP1 调节细胞生长和增殖^[40]。除此之外,LMP2A 还可以通过干扰抑癌基因 p27 编码的 P27 蛋白的功能起到调节细胞周期的作用^[41]。

3.3 潜伏膜蛋白抑制细胞凋亡

3.3.1 LMP1 与 TRAFs 互作介导细胞癌化 目前研究最多的与 LMP1 有相互作用的蛋白就是肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF Receptor Associated Factor, TRAF)家族蛋白,酵母双杂交、GST pull down 等研究均证明了 TRAF1,2,3,5,6 与 LMP1 有相互作用,其中 TRAF3 与 LMP1 的结合最为稳定,即使在体外也可以组装两种蛋白的稳定复合物。在 B 细胞中,LMP1 可以模拟 CD40 膜内信号蛋白与 TRAF3 结合从而劫持其下游的信号转导,最终导致正常细胞的癌化。LMP1 同 TRAF3 结合的亲和力要高于 CD40,主要原因包括两点:① CD40 的 C-末端胞质可溶区域和 LMP1 的 CTAR1 均具有 TRAF 识别基序(PXQXT),并且同 TRAF3 表面的相同缝隙结合,但是在 TRAF3 与不同的 PXQXT 短肽结合形成的复合物中,位于 LMP1-PQQAT motif 中的 Thr²⁰⁸与 TRAF3 的 Asp³⁹⁹形成氢键,而该氢键在 CD40 与 TRAF3 互作时并不存在;② LMP1 作为脂筏区蛋白可以独立形成同源寡聚体,而 CD40 则需要 CD40L (CD40 配体)的辅助下才能形成寡聚体并定位于脂筏区,在没有 CD40L 的情况下,CD40 无法锚定,导致其不能进一步招募 TRAF3。LMP1 比 CD40 更为快速、有效地同 TRAF 结合,会导致细胞内信号转导失调,B 细胞持续性活化等现象。

LMP1 与 TRAFs 的结合可以介导下游信号包括: NF- κ B、MAPK/p38、JAK/STAT 等信号通路(图 3),这是 LMP1 对相应转化效应因子的募集和绑定的基础^[21]。

3.3.2 LMP1 与 TRADD 结合抗细胞凋亡 LMP1 C-末端的 16 个氨基酸残基作为核心区域与 TNFR1 相关的死亡结构域蛋白(TNFR1-associated Death Domain Protein, TRADD)结合。TRADD 是细胞内接头蛋白并参与多条信号传导通路,在 TNF 信号通路中起到衔接 TNFR-1 和受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(Serine/Threonine-protein Kinase 1, RIP1)的作用^[50]。LMP1 需要 TRADD 募集并激活 IKK β 酶,才能进一步激活 NF- κ B 信号通路,但同时 LMP1 会抑制 TRADD 的促细胞凋亡活性,他们之间复杂的关系导致细胞信号网络的紊乱并使细胞永生化。

4 小结与展望

目前,LMP1 和 LMP2 三维结构尚未解析,制约了对蛋白功能的深入理解以及对 EBV 相关疾病发病机理的深入认识,

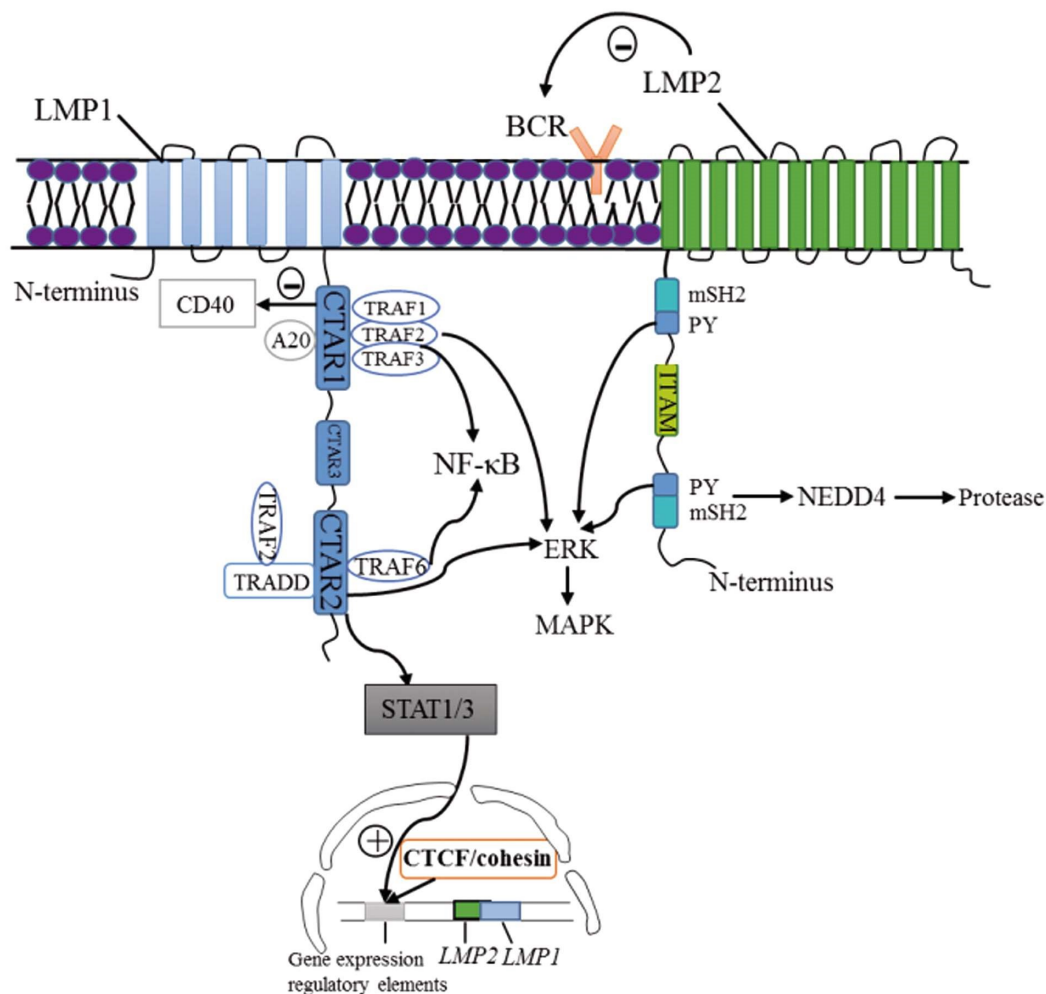


图 3 LMP1 及 LMP2 的相关信号通路及基因表达调控

Fig.3 Related signal pathways and gene expression regulation of LMP1 and LMP2

因此关于 EBV 潜伏膜蛋白的结构研究十分重要,随着蛋白质晶体学及电镜等结构生物学相关技术的发展,EBV 编码的潜伏膜蛋白的结构的解析问题将会得到解决。EBV 作为一种感染率极高的人类 γ - 疱疹病毒,一直是人类健康的潜在威胁, LMP1 和 LMP2 作为肿瘤治疗的靶点,是用于 EBV 疫苗研发的重要蛋白。由于 LMP1 的寡聚化与其信号传导和致癌作用有着密切联系,因此针对 LMP1 寡聚化抑制剂的研究将会是抗癌药物研发的新方向。此外,随着 EBV 的潜伏期阶段相关蛋白研究的深入,EBV 活化相关蛋白及细胞因子相继被发现,这些相关信号分子可以通过抑制 EBV 基因的转录及活化,阻断 EBV 诱导的抗凋亡通路,针对这些蛋白进行新型药物研发,抑制宿主细胞癌化,使其维持于自然存活状态。

参考文献(References)

- [1] Tsao S, Tsang C M, To K, et al. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies [J]. The Journal of Pathology, 2015, 235(2): 323-333
- [2] Kempkes B, Robertson E S. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives[J]. Curr Opin Virol, 2015, 14: 138-144
- [3] Murata T. Regulation of Epstein-Barr virus reactivation from latency [J]. Microbiology and Immunology, 2014, 58(6): 307-317
- [4] Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, et al. Coinfection with Epstein-Barr virus (EBV), Human Papilloma virus (HPV) and Polyoma BK virus (BKPyV) in laryngeal, oropharyngeal and oral cavity cancer [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(12): 2752
- [5] Kutok J L, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases[J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1: 375-404
- [6] Young L S, Yap L F, Murray P G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16 (12): 789-802
- [7] Shair K H Y, Bendt K M, Edwards R H, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) and LMP2A function cooperatively to promote carcinoma development in a mouse carcinogenesis model[J]. Journal of Virology, 2012, 86(9): 5352-5365
- [8] Karlsson Q H, Schelcher C, Verrall E, et al. The reversal of epigenetic silencing of the EBV genome is regulated by viral bZIP protein[J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(Pt 4): 637-639
- [9] Li J, Liu X, Liu M, et al. Methylation and expression of Epstein Barr virus latent membrane protein 1, 2A and 2B in EBV-associated gastric carcinomas and cell lines [J]. Digestive and Liver Disease, 2016, 48(6): 673-680
- [10] Dirmeier U, Neuhierl B, Kilger E, et al. Latent membrane protein 1 is critical for efficient growth transformation of human B cells by

- epstein-barr virus[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(11): 2982-2989
- [11] Coffin W R, Geiger T R, Martin J M. Transmembrane domains 1 and 2 of the latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus contain a lipid raft targeting signal and play a critical role in cytostasis [J]. *J Virol*, 2003, 77(6): 3749-3758
- [12] Yasui T, Luftig M, Soni V, et al. Latent infection membrane protein transmembrane FWLY is critical for intermolecular interaction, raft localization, and signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1): 278-283
- [13] Wrobel C M, Geiger T R, Nix R N, et al. High molecular weight complex analysis of Epstein Barr virus latent membrane protein 1 (LMP-1): structural insights into LMP-1's homo-oligomerization and lipid raft association[J]. *Virus Research*, 2013, 178(2): 314-327
- [14] Sample J, Liebowitz D, Kieff E. Two related Epstein-Barr virus membrane proteins are encoded by separate genes [J]. *J Virol*, 1989, 63(2): 933-937
- [15] Pang M, Lin K, Peh S. The signaling pathways of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A (LMP2A) in latency and cancer[J]. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 2009, 14(2)
- [16] Dawson C W, Port R J, Young L S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC)[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2012, 22(2): 144-153
- [17] Longnecker R, Kieff E. A second Epstein-Barr virus membrane protein (LMP2) is expressed in latent infection and colocalizes with LMP1[J]. *J Virol*, 1990, 64(5): 2319-2326
- [18] Lynch D T, Zimmerman J S, Rowe D T. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2B (LMP2B) co-localizes with LMP2A in perinuclear regions in transiently transfected cells [J]. *J Gen Virol*, 2002, 83(Pt 5): 1025-1035
- [19] Allen M D, Young L S, Dawson C W. The Epstein-Barr virus-encoded LMP2A and LMP2B proteins promote epithelial cell spreading and motility[J]. *J Virol*, 2005, 79(3): 1789-1802
- [20] Rovedo M, Longnecker R. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2B (LMP2B) modulates LMP2A activity [J]. *Journal of Virology*, 2006, 81(1): 84-94
- [21] Togi S, Hatano Y, Muromoto R, et al. Caspase-dependent cleavage regulates protein levels of Epstein-Barr virus-derived latent membrane protein 1[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(6): 808-818
- [22] Aviel S, Winberg G, Massucci M, et al. Degradation of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) by the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(31): 23491-23499
- [23] Kieser A, Sterz K R. The latent membrane protein 1 (LMP1)[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 119-149
- [24] Kung C P, Meckes D G, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus LMP1 activates EGFR, STAT3, and ERK through effects on PKC [J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(9): 4399-4408
- [25] Zhang K, Lv D, Li R. B Cell receptor activation and chemical induction trigger Caspase-mediated cleavage of PIAS1 to facilitate Epstein-Barr virus reactivation [J]. *Cell Reports*, 2017, 21(12): 3445-3457
- [26] Laux G, Dugrillon F, Eckert C, et al. Identification and characterization of an Epstein-Barr virus nuclear antigen 2-responsive cis element in the bidirectional promoter region of latent membrane protein and terminal protein 2 genes[J]. *J Virol*, 1994, 68(11): 6947-6958
- [27] Anderson L J, Longnecker R. An auto-regulatory loop for EBV LMP2A involves activation of Notch[J]. *Virology*, 2008, 371(2): 257-266
- [28] Kieser A, Sterz K R. The latent membrane protein 1 (LMP1)[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 119-149
- [29] Cen O, Longnecker R. Latent membrane protein 2 (LMP2)[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 391: 151-180
- [30] 邱君瑶, 郭武华. UBC9 与癌症的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2015(03): 301-306
- [31] Bentz G L, Whitehurst C B, Pagano J S. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) C-terminal-activating region 3 contributes to LMP1-mediated cellular migration via its interaction with Ubc9[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(19): 10144-10153
- [32] Bentz G L, Moss C R, Whitehurst C B, et al. LMP1-induced sumoylation influences the maintenance of Epstein-Barr virus latency through KAP1[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(15): 7465-7477
- [33] Longnecker R, Merchant M, Brown M E, et al. WW- and SH3-domain interactions with Epstein-Barr virus LMP2A [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 257(2): 332-340
- [34] Engels N, Yigit G K, Emmerich C H, et al. Epstein-Barr virus LMP2A signaling in statu nascendi mimics a B cell antigen receptor-like activation signal[J]. *Cell Commun Signal*, 2012, 10(1): 9
- [35] Dykstra M L, Longnecker R, Pierce S K. Epstein-Barr virus coopts lipid rafts to block the signaling and antigen transport functions of the BCR[J]. *Immunity*, 2001, 14(1): 57-67
- [36] Ikeda M, Ikeda A, Longan L C, et al. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A PY motif recruits WW domain-containing ubiquitin-protein ligases[J]. *Virology*, 2000, 268(1): 178-191
- [37] Xu Y, Shi Y, Yuan Q, et al. Epstein-Barr Virus encoded LMP1 regulates cyclin D1 promoter activity by nuclear EGFR and STAT3 in CNE1 cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 90
- [38] Ontiveros E P, Halwani A, Stunz L L, et al. A new model of LMP1-MYC interaction in B cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12): 2917-2923
- [39] Zhang J, Jia L, Lin W, et al. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 upregulates glucose transporter 1 transcription via the mTORC1/NF-kappaB signaling pathways[J]. *J Virol*, 2017, 91(6)
- [40] Moody C A, Scott R S, Amirghahari N, et al. Modulation of the cell growth regulator mTOR by Epstein-Barr virus-encoded LMP2A [J]. *J Virol*, 2005, 79(9): 5499-5506
- [41] Fish K, Chen J, Longnecker R. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 123(4): 530-540