

HSV1 感染中的表观遗传调控机制研究进展

吴长静, 邹雨芳, 黄新伟
(昆明医科大学第二附属医院中心实验室, 云南 昆明 650033)

[摘要] 1型单纯疱疹病毒(HSV1)是一类最为常见的人类传染病病原体, 感染后可导致一系列程度不同的疾病。HSV1在中枢神经系统的潜伏感染及偶发重激活是其病理发生的关键, 也为抗病毒治疗带来了巨大的挑战。目前, 关于HSV1感染的建立、维持和重激活的机制并未完全阐明, 但普遍认为表观遗传调控可能在其中扮演重要作用。越来越多研究表明, 病毒裂解期和潜伏感染期的基因组呈现不同的染色质结构, 其富含的多种翻译后修饰组蛋白赋予病毒基因转录激活或抑制特征。此外, 病毒潜伏相关转录本 LATs 也可能参与基因组表观遗传修饰调控。

[关键词] I型单纯疱疹病毒; 潜伏相关转录本; 表观遗传调控; 组蛋白翻译后修饰

[中图分类号] R392.9 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)01-0172-07

Advances in Epigenetic Regulatory Mechanisms in HSV1 Infection

WU Changjing, ZOU Yufang, HUANG Xinwei
(Central Laboratory, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650033, China)

[Abstract] Herpes simplex viruses type 1(HSV1) is among the most ubiquitous human pathogens that cause a wide variety of disease states. The latent infection of the central nervous system and sporadically reactivation is the central part of HSV1 pathogenesis, which also brings challenges to antiviral therapies. At present, the mechanism of establishing, maintaining and reactivation of HSV1 has not been fully clarified, whereas it has been generally accepted that the epigenetic regulation may play an important role. Accumulating researches have also indicated that the lytic and latent viral genomes exhibit the different chromatin structures, and the accumulation of diverse post-translational modifies the histones endow viral genes with transcriptional activation or repression features. In addition, the latency-associate transcripts of virus may also participate in the genome epigenetic modification. In this review, we summarize the research progress of epigenetic regulation of HSV1 and highlight the critical role of chromatin remodeling in HSV1 lytic proliferation and establishment of latent infection.

[Key words] Herpes simplex virus type 1; Latency associated transcripts; Epigenetic regulation; Post-translational modifications of histone

I型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus 1, HSV1)是一种分布广泛的双链DNA病毒, 属于疱疹病毒科^[1], 编码80多个基因, 具有高度嗜神经特性, 感染一般发生在儿童时期, 初始感染部位

是黏膜上皮细胞, 病毒在其内复制增殖, 引起唇疱疹。同时HSV1感染能够引发一系列不同程度的临床病理表现, 从轻微的口唇疱疹、角膜感染再到危及生命的病毒性脑炎^[1]。

[收稿日期] 2023-09-01

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82260486)

[作者简介] 吴长静(1999~), 女, 山东德州人, 在读硕士研究生, 主要从事病毒感染机制研究工作。

[通信作者] 黄新伟, E-mail: 532768282@qq.com

1 HSV1 生物学特性及感染疾病

与 HIV 和乙肝病毒一样, HSV1 可以在人体内建立终身潜伏感染, 病毒双链 DNA 持续存在于受感染细胞的细胞核中。其中 HIV 是一种整合病毒, 而疱疹病毒和肝炎病毒不能将自身的双链 DNA 整合于宿主细胞基因组上, 只能以宿主细胞染色体外游离的方式存在^[2]。

HSV1 的感染一般发生在儿童时期, 初始感染部位是黏膜上皮细胞, 病毒在其内复制增殖, 引起唇疱疹; 随后病毒沿神经轴突逆行至三叉神经节(trigeminal ganglia, TG)或进入感觉神经元的神经末梢。在三叉神经节, 病毒虽有短暂复制, 但大多数病毒最终进入潜伏状态。潜伏期间, 病毒 DNA 复制在很大程度上受到抑制, 病毒蛋白也处于极低水平表达, 从而逃避宿主免疫监视。HSV1 感染能够引发一系列不同程度的临床病理表现, 从轻微的口腔和唇疱疹、角膜感染再到危及生命的病毒性脑炎^[1]。在免疫功能正常的个体中, HSV1 的原发和复发性感染通常是有限的, 病毒能被机体免疫系统及时清除; 但在免疫功能低下的个体中, 更高的复发率往往导致严重的疾病表现。流行病学研究显示, HSV1 病毒已是发达国家感染性失明和急性病毒性脑炎的主要原因^[3]。

2 HSV1 病毒感染机制

2.1 HSV1 的裂解感染

裂解感染期, 病毒基因组的转录受到严格的时空调控: 首先是即早期(immediate early, IE)基因的转录。病毒与靶细胞膜融合后, 包括病毒反式激活蛋白 VP16 在内的一些包膜蛋白会独立于衣壳进入细胞核, VP16 与细胞八聚体 DNA 结合蛋白 Oct-1 反式作用, 结合到 IE 基因启动子, 诱导 RNA 聚合酶 II 依赖的 IE 基因转录^[4]。IE 基因产物在病毒感染后的 2~4 h 表达, 包括 ICP0, ICP4, ICP22, ICP27, ICP47^[5], 它们参与调控 E 基因的转录。E 基因参与病毒基因组的复制, 编码 DNA 复制所需要的蛋白质, 包括 7 个直接参与病毒 DNA 复制的蛋白质和许多与核酸有关的蛋白质。E 基因表达后, 病毒基因组才开始复制^[2]。L 基因的转录只有在病毒基因组复制后才被激活, 一旦有足够的病毒基因拷贝产生, L 基因的产物就会促进 DNA 的衣壳化^[6]。激活 L 基因的表达需要

合成至少 3 种病毒蛋白: ICP4、ICP27 和 ICP8^[5]。

2.2 HSV1 潜伏感染

HSV1 在神经元潜伏时, 裂解相关基因被沉默, 病毒基因组的转录仅局限于一个非编码 RNA 家族, 即潜伏相关转录本 LATs^[7-8]。初始 LAT 转录本为 1 个 8.3 Kb 的聚腺苷化 RNA^[9], 通过进一步剪接生成一个 2.0 Kb 的稳定内含子, 在神经元中大量积累。此外, 在某些神经元中, 该 2.0 Kb 内含子经选择性剪接产生 1.5 Kb 的内含子^[10]。

目前, LATs 转录本的功能尚不清楚, 多个研究显示其可能通过抑制病毒裂解相关基因表达及抑制宿主细胞凋亡以维持病毒潜伏状态。例如 LATs 编码的 miR-H2-3p 和 miR-H6 分别靶向病毒 ICP0 和 ICP4, 协同神经元特异 miR-138 抑制关键病毒基因转录, 从而促进病毒潜伏或维持其潜伏状态^[11-13], LAT 相关 miR-H2 突变能通过上调 ICP0 增强病毒神经毒力和重激活水平^[14], 并且, 体外转染 LAT 表达质粒及 LAT 突变株动物模型显示 LATs 能够抑制 Caspase 凋亡级联反应, 抑制 pAKT 去磷酸化水平促进感染细胞存活^[15]。然而, 一些研究也显示, LAT 缺失的重组病毒仍可以在三叉神经节有效建立潜伏感染^[16-17]。近期研究发现, 人皮肤组织异种移植 SCID 小鼠模型中, 相比于野生型毒株, LAT 突变株(17ΔN/H)并不能在皮肤组织中有效复制并产生皮损表型^[18], 该研究表明, HSV1 LAT 有助于病毒体内的复制, 其作用机制可能依赖于其潜在的表观遗传调控功能。

3 HSV1 感染中的表观遗传调控

3.1 表观遗传调控

表观遗传调控是指非 DNA 编码依赖的基因表达调控方式, 如 RNA/DNA 甲基化或染色质修饰^[2]。DNA 甲基化是由一系列 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化的, 将一个甲基从 s-腺苷蛋氨酸(SAM)转移到胞嘧啶残基的第 5 个碳上, 形成 5mC^[19]。而组蛋白修饰通常发生于组蛋白氨基末端, 一般包含甲基化、乙酰化和磷酸化, 不同修饰的组蛋白通过结合染色质重塑复合物, 参与基因组染色质构象调控, 最终影响基因表达。例如, 组蛋白乙酰化通常发生于转录活性基因上, 其主要在启动子和编码区的 5'端的特

定位点富集^[20]。

3.2 HSV1 裂解感染过程中的表观遗传调控

早期对 HSV1 表观遗传修饰的研究发现, 衣壳包裹的病毒基因组 DNA 在微球核酸酶(microsphere nuclease, MCN)作用下未产生类似宿主细胞的典型核小体条带, 这表明病毒 DNA 未结合组蛋白形成染色质结构^[21], 而且, 在裂解感染的细胞中, HSV1DNA 在 MCN 酶解下也未能形成核小体条带; 相反, 潜伏感染的三叉神经节中病毒 DNA 却呈现出高度浓缩的异染色质化^[21-23]。然而随着染色质免疫共沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)技术的应用, 越来越多的证据表明 HSV1 裂解感染中也存在着广泛的染色质表观遗传学修饰。Huang 和 Kent 研究^[24-25]发现, 裂解感染细胞中, 病毒 DNA 能够与组蛋白 H3 共沉淀, 并且病毒 ICP0, TK 及 VP16 基因启动子上的 H3K9Ac 及 K3K14c 修饰水平与其基因转录水平呈正相关, 这充分表明病毒裂解感染受到显著的染色质表观遗传调控。

事实上, 初始感染中 HSV1 双链 DNA 分子输入宿主细胞核之后, 会即刻进行非 DNA 复制依赖的核小体组装。Paulus 等^[26]研究表明, 这种快速的外源 DNA 染色质形成可能是一种由细胞的 ND10 (Nuclear domain 10)介导的固有抗病毒防御机制, 促进宿主细胞对外来 DNA 的沉默。Lee 等^[27]使用原代人包皮成纤维细胞裂解感染模型的 ChIP 分析也显示, HSV1 感染的 1~2 h 内会迅速进行核小体组装, 而抑制性异染色质修饰 H3K9me3 和 H3K27me3 会迅速增加, 其后随感染进程逐渐降低。此外, HSV1 裂解感染中, 转录开放性染色质修饰如 H3K27Ac 等随病毒复制进程逐渐增加^[28], 且药物抑制 H3K27Ac 能够显著抑制病毒复制^[29]。

但 HSV1 也进化出抵抗宿主表观遗传沉默的机制, 主要表现在病毒基因组上异染色质修饰逐渐去除和常染色质修饰增加^[30]。而与病毒 DNA 一同进入宿主细胞核的被膜蛋白 VP16 和 VP22 被证实参与抵抗宿主细胞组蛋白介导的表观遗传沉默。如上所述, VP16 随病毒基因组进入宿主细胞核后, 除参与招募 RNA 聚合酶外, VP16 也能够招募染色质修饰共激活因子如 CBP 与 p300, 以及染色质重塑复合物 BRG1 与 BRM 到病毒 IE 基因启动子上, 从而参与病毒复制早期的表观遗传调控^[5], 见图 1。VP16 蛋白在裂解性感染期间降低 IE 基因上的总染色质水平, 并促进与 HSV 裂解性基因相关的组蛋白常染色质修饰^[5]。此外,

病毒即早期基因转录产物, 如 ICP0 与 ICP4 也被证明可以减少病毒裂解基因启动子上的异染色质并且增加组蛋白乙酰化修饰。ICP0 作为 E3 泛素连接酶, 能够降解着丝粒相关抑制性组蛋白变体如 CENP-A, CENP-B 等。同时 ICP0 也能够通过与组蛋白去乙酰酶 HDAC1/2 相互作用, 干扰 REST/CoREST 转录抑制复合物组成, 从而促进病毒染色质上组蛋白乙酰化修饰^[31]。ICP4 作为病毒 DNA 结合蛋白也能够通过结合或干扰宿主细胞染色质重塑因子 NuRD 与 INO80, 调控病毒基因组表观修饰^[32]。VP16^[33] 或 ICP0^[34] 缺陷的病毒突变体会造成病毒裂解相关基因启动子的异染色质增加, 表明病毒的被膜蛋白和 IE 蛋白的表达会在裂解感染过程中促进组蛋白的常染色质修饰从而促进裂解基因的表达。由此可见, HSV1 裂解感染中, 预先存在的病毒被膜蛋白及早期转录产物对宿主的表观遗传调控是维持感染进程的关键因素。

3.3 潜伏感染中的表观遗传调控

3.3.1 潜伏基因组上组蛋白修饰

在潜伏期, HSV1 的显著特点是裂解基因表达沉默和潜伏期相关转录本(LATs)的持续表达^[35]。这种将基因组划分为转录活性区和非转录活性区的方式, 表明 HSV1 在潜伏期存在表观遗传控制^[36]。先前 Nicole J. Kubat^[29]通过研究潜伏期小鼠背根神经节分离的 DNA, 发现在任何区域都没有明显的 DNA 甲基化, 包括转录丰富的 LAT 启动子和裂解基因 ICP4, 表明病毒的转录不受 DNA 甲基化的调节, 可能受到翻译后组蛋白修饰的调节。

早在 1989 年, Deshmane 和 Fraser 发现潜伏感染的神经元中病毒基因组与核小体结合, 形成类似于宿主基因组相似的染色质样结构^[22,37]。随后 Bloom, Neumann 和 Hill 小组通过使用染色质免疫沉淀进一步确认了潜伏基因组上的染色质化^[29,37-39]。进一步研究表明, LAT 区域是 HSV1 潜伏基因组中唯一富含转录允许性标记的区域, 其含有大量的 H3K4Me2, H3K4Ac 和 H3K14Ac 等组蛋白修饰^[40]。相比而言, 潜伏期裂解基因上存在着大量的异染色质, 其通常与转录不活跃的基因有关, 包含 2 种形式: 一种是结构异染色质, 被认为是不可逆的, 如结构异染色质标记 H3K9me2 大量存在于潜伏期裂解基因上^[41]; 另一种为兼性异染色质, 是一种可逆抑制, 其标记 H3K27Me3 和 macroH2A 也在潜伏期在裂解基因上富集^[40], 见图 1。

3.3.2 潜伏期 LAT 的表观调控

目前研究认为, HSV1 基因组上广泛分布的绝缘子序列元件是维

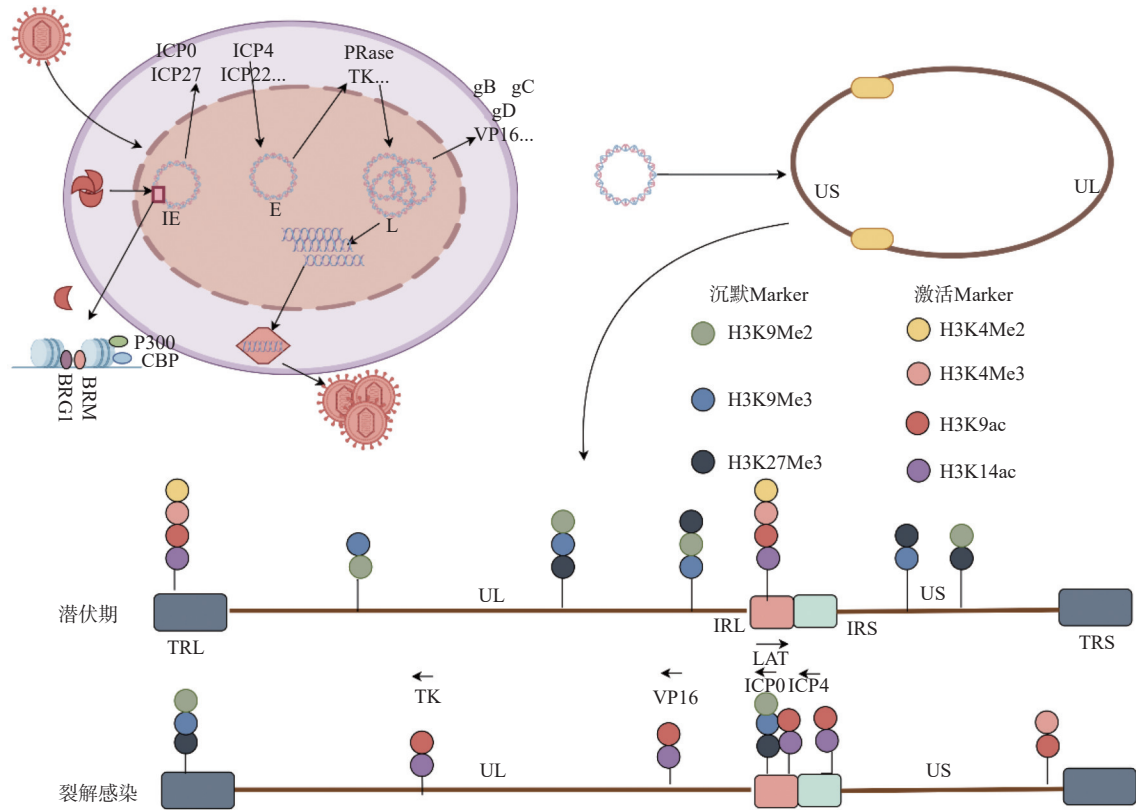


图 1 HSV1 基因的级联表达和表观修饰

Fig. 1 Cascade expression and epigenetic modification of HSV1 gene

VP16: 病毒蛋白 16; IE: 即早期基因; E: 早期基因; L: 晚期基因 UL: 基因组长片段区; US: 基因组短片段区; R_L : 长片段重复区; R_S : 短片段重复区; 图片来源于 Figdraw^[2]。

持转录活性区与非转录活性区空间分隔的主要因素; 其主要通过与特定结合蛋白如 CTCF 与 Suz12 等, 形成特定的基因组三维结构, 将 LAT 常染色质活性保持在一个边界内, 而将异染色质活性保持在另一边界外^[42]。Amelio 等^[42] 通过软件预测 HSV1 基因组存在 7 个独立的 CTCF 结合位点, 包括 CTRL1, CTRL2, CTa'm, CTRS1, CTRS2, CTRS3 与 CTUS1, 其中大部分位点位于基因组重复区内的 ICP0, ICP4 和 LAT 等关键基因附近, 见图 2。而 Lang 等^[43] 应用 CTCF 靶向的 ChIP-seq 鉴定出 HSV1 裂解感染中病毒基因组至少存在 25 个 CTCF 结合位点, 且上述预测位点如 CTRL2 与 CTRS3 并移给 CTCF 蛋白。这充分表明, HSV1 裂解与潜伏感染中, 病毒基因组上的绝缘子元件与 CTCF 的结合存在着动态调节, 此外, 研究显示, AAV 介导的小鼠三叉神经节 CTCF 敲低促进了潜伏病毒 ICP0 转录, 而 ICP0 恰位于 CTRL2 与 CTa'm 绝缘子之间^[44], 并且, 敲除 HSV1 CTRL2 绝缘子的突变株表现出增强的毒性, 并且更难维持潜伏状态^[44]。三叉神经节潜伏的突变株病毒出现明显的 ICP0 和 ICP27 表达, 以及病毒 IE 基因

启动子转录抑制性组蛋白修饰 H3K27Me3 显著减少^[45], 这表明, 病毒自身的绝缘子元件的组装参与调控裂解-潜伏感染中的病毒基因组结构改变及表观遗传修饰调控。

除绝缘子外, LAT 启动子区的不同调控元件也可能参与病毒潜伏-重激活过程中的表观遗传调控。LAT 5' 外显子增强子元件可通过募集组蛋白修饰酶, 组成转录许可的染色质结构^[39]。此外, LAT 启动子调控区也存在甲状腺激素响应元件 TRE。在体外感染的神母细胞瘤细胞系中, 甲状腺激素受体 TR 能够直接结合 TRE 元件, 促进 CTCF 蛋白与高乙酰化组蛋白 H4 在 LAT 区富集, 进而激活 LAT 转录并抑制 ICP0 表达^[46]。

另一方面, 病毒潜伏期 LAT 转录本自身是否直接参与基因组表观遗传修饰仍存在较大争议。Bloom 等^[40] 使用 17 syn+ 株的 LAT 启动子缺失病毒 17ΔPst(未影响绝缘子序列)发现, LAT 的缺失会导致潜伏病毒基因组 H3K27me3 水平增加。相比之下, Knipe 等^[7] 使用 KOS 株 LAT 启动子缺失病毒 KOSΔPst 观察到潜伏基因组上 H3K27me3 水平降低。此外, 运用体外神经元潜伏-重激活

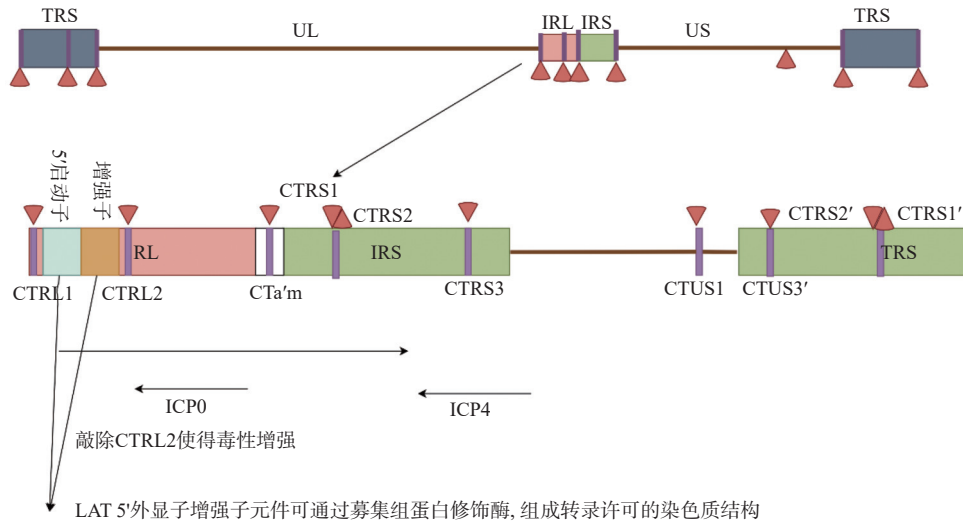


图 2 LAT 上 CTCF 结合位点和 LAT 的表观调控

Fig. 2 CTCF binding sites and epigenetic regulation of LAT on LAT

CTCF 结合位点, 包括 CTRL1, CTRL2, CTa'm, CTRS1, CTRS2, CTRS3 与 CTUS1^[42]

的模型研究也显示, 对比 2 种 HSV1 野生型菌株及其各自的 LAT 启动子缺失病毒, LAT 以一种菌株特异性的方式影响染色质标记水平、病毒转录和病毒蛋白产生^[47]。

4 小结

HSV1 因其可以建立潜伏期并具有从潜伏期重激活的能力, 成为一种在人体内建立终身潜伏感染的病毒。目前对于 HSV1 的治疗主要是采用小分子抑制剂抑制裂解期病毒的复制。但不可否认, 目前治疗药物并不能靶向潜伏感染中病毒; 而低免疫人群中 HSV1 的反复发作也可能促进病毒耐药性突变的积累, 从而成为 HSV1 彻底根除的一大障碍。考虑到表观遗传调控其在 HSV1 裂解和潜伏感染维持中扮演的关键作用, 可以推测表观修饰相关小分子药物如 DNA 甲基转移酶抑制剂, 组蛋白乙酰化/甲基化酶抑制剂等有望成为全新的 HSV1 抗病毒药物, 同时靶向裂解/潜伏中的病毒。

目前对裂解/潜伏中的 HSV1 病毒基因组完整的染色质组成及组蛋白修饰类型的理解尚不充分。随着新型高通量表观组学测序与空间组学技术的开发及应用, 有望解析 HSV1 感染中基因组结构组成的全貌及动态调控。此外, 除组蛋白修饰外, 其他表观遗传修饰如 RNAm6A 以及 DNA 水平的 5mC 修饰是否参与调控 HSV1 感染进程等问题仍待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Arduino P G, Porter S R. Herpes simplex virus type 1 infection: Overview on relevant clinico-pathological features[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 2008, 37(2): 107-121.
- [2] Schang L M, Hu M, Cortes E F, et al. Chromatin-mediated epigenetic regulation of HSV-1 transcription as a potential target in antiviral therapy[J]. *Antiviral Research*, 2021, 192(1): 105103-105139.
- [3] Steiner I, Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system[J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2013, 13(12): 414-421.
- [4] Lehman I R, Boehmer P E. Replication of herpes simplex virus DNA[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(40): 28059-28062.
- [5] Knipe D M, Cliffe A. Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6(3): 211-221.
- [6] Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 2670-2702.
- [7] Cliffe A R, Garber D A, Knipe D M. Transcription of the herpes simplex virus latency-associated transcript promotes the formation of facultative heterochromatin on lytic

- promoters[J]. *J Virol*, 2009, 83(16): 8182–8190.
- [8] Stevens J G, Wagner E K, Devi-rao G B, et al. RNA complementary to a herpesvirus alpha gene mRNA is prominent in latently infected neurons[J]. *Science (New York, NY)*, 1987, 235(4792): 1056–1059.
- [9] Zwaagstra J C, Ghiasi H, Slanina S M, et al. Activity of herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript (LAT) promoter in neuron-derived cells: Evidence for neuron specificity and for a large LAT transcript[J]. *J Virol*, 1990, 64(10): 5019–5028.
- [10] Farrell M J, Dobson A T, Feldman L T. Herpes simplex virus latency-associated transcript is a stable intron[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991, 88(3): 790–794.
- [11] Pan D, Flores O, Umbach J L, et al. A neuron-specific host microRNA targets herpes simplex virus-1 ICP0 expression and promotes latency[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(4): 446–456.
- [12] Umbach J L, Nagel M A, Cohrs R J, et al. Analysis of human alphaherpesvirus microRNA expression in latently infected human trigeminal ganglia[J]. *J Virol*, 2009, 83(20): 10677–10683.
- [13] Umbach J L, Kramer M F, Jurak I, et al. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs[J]. *Nature*, 2008, 454(7205): 780–783.
- [14] Jiang X, Brown D, Osorio N, et al. Increased neurovirulence and reactivation of the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript (LAT) -negative mutant dLAT2903 with a disrupted LAT miR-H2[J]. *Journal of Neurovirology*, 2016, 22(1): 38–49.
- [15] Perng G C, Jones C, Ciacci-Zanella J, et al. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript[J]. *Science (New York, NY)*, 2000, 287(5457): 1500–1503.
- [16] Javier R T, Stevens J G, Dissette V B, et al. A herpes simplex virus transcript abundant in latently infected neurons is dispensable for establishment of the latent state[J]. *Virology*, 1988, 166(1): 254–257.
- [17] Leib D A, Bogard C L, Kosz-Vnenchak M, et al. A deletion mutant of the latency-associated transcript of herpes simplex virus type 1 reactivates from the latent state with reduced frequency[J]. *J Virol*, 1989, 63(7): 2893–2900.
- [18] Vanni E A H, Foley J W, Davison A J, et al. The latency-associated transcript locus of herpes simplex virus 1 is a virulence determinant in human skin[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(12): e1009166–e1009196.
- [19] Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23–38.
- [20] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693–705.
- [21] Leinbach S S, Summers W C. The structure of herpes simplex virus type 1 DNA as probed by micrococcal nuclease digestion [J]. *The Journal of General Virology*, 1980, 51(Pt 1): 45–59.
- [22] Deshmane S L, Fraser N W. During latency, herpes simplex virus type 1 DNA is associated with nucleosomes in a chromatin structure[J]. *J Virol*, 1989, 63(2): 943–947.
- [23] Muggeridge M I, Fraser N W. Chromosomal organization of the herpes simplex virus genome during acute infection of the mouse central nervous system[J]. *J Virol*, 1986, 59(3): 764–767.
- [24] Huang J, Kent J R, Placek B, et al. Trimethylation of histone H3 lysine 4 by set1 in the lytic infection of human herpes simplex virus 1[J]. *J Virol*, 2006, 80(12): 5740–5746.
- [25] Kent J R, Zeng P Y, Atanasiu D, et al. During lytic infection herpes simplex virus type 1 is associated with histones bearing modifications that correlate with active transcription[J]. *J Virol*, 2004, 78(18): 10178–10186.
- [26] Paulus C, Nitzsche A, Nevels M. Chromatinisation of herpesvirus genomes[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2010, 20(1): 34–50.
- [27] Lee J S, Raja P, Knipe D M. Herpesviral ICP0 protein promotes two waves of heterochromatin removal on an early viral promoter during lytic infection[J]. *mBio*, 2016, 7(1): e02007–e02015.
- [28] Gao C, Chen L, Tang S B, et al. The epigenetic landscapes of histone modifications on HSV-1 genome in human THP-1 cells[J]. *Antiviral Research*, 2020, 176(1): 104730–104741.
- [29] Kubat N J, Tran R K, Mcanany P, et al. Specific histone tail modification and not DNA methylation is a determinant of herpes simplex virus type 1 latent gene

- expression[J]. *J Virol*, 2004, 78(3): 1139–1149.
- [30] Oh J, Fraser N W. Temporal association of the herpes simplex virus genome with histone proteins during a lytic infection[J]. *J Virol*, 2008, 82(7): 3530–3537.
- [31] Gross S, Catez F, Masumoto H, et al. Centromere architecture breakdown induced by the viral E3 ubiquitin ligase ICP0 protein of herpes simplex virus type 1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44227–e44240.
- [32] Wagner L M, Deluca N A. Temporal association of herpes simplex virus ICP4 with cellular complexes functioning at multiple steps in PolIII transcription[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78242–e78254.
- [33] Herrera F J, Triezenberg S J. VP16–dependent association of chromatin–modifying coactivators and underrepresentation of histones at immediate–early gene promoters during herpes simplex virus infection[J]. *J Virol*, 2004, 78(18): 9689–9696.
- [34] Cliffe A R, Knipe D M. Herpes simplex virus ICP0 promotes both histone removal and acetylation on viral DNA during lytic infection[J]. *J Virol*, 2008, 82(24): 12030–12038.
- [35] Arbuckle J H, Vogel J L, Efstathiou S, et al. Deletion of the transcriptional coactivator HCF–1 in vivo impairs the removal of repressive heterochromatin from latent HSV genomes and suppresses the initiation of viral reactivation[J]. *mBio*, 2023, 14(1): e0354222–e0354238.
- [36] Bloom D C, Giordani N V, Kwiakkowski D L. Epigenetic regulation of latent HSV–1 gene expression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(3–4): 246–256.
- [37] Neumann D M, Bhattacharjee P S, GIORDANI N V, et al. In vivo changes in the patterns of chromatin structure associated with the latent herpes simplex virus type 1 genome in mouse trigeminal ganglia can be detected at early times after butyrate treatment[J]. *J Virol*, 2007, 81(23): 13248–13253.
- [38] Amelio A L, Giordani N V, Kubat N J, et al. Deacetylation of the herpes simplex virus type 1 latency–associated transcript (LAT) enhancer and a decrease in LAT abundance precede an increase in ICP0 transcriptional permissiveness at early times postexplant[J]. *J Virol*, 2006, 80(4): 2063–2068.
- [39] Kubat N J, Amelio A L, Giordani N V, et al. The herpes simplex virus type 1 latency–associated transcript (LAT) enhancer/rcr is hyperacetylated during latency independently of LAT transcription[J]. *J Virol*, 2004, 78(22): 12508–12518.
- [40] Kwiatkowski D L, Thompson H W, Bloom D C. The polycomb group protein Bmi1 binds to the herpes simplex virus 1 latent genome and maintains repressive histone marks during latency[J]. *J Virol*, 2009, 83(16): 8173–8181.
- [41] Wang Q Y, Zhou C, Johnson K E, et al. Herpesviral latency–associated transcript gene promotes assembly of heterochromatin on viral lytic–gene promoters in latent infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(44): 16055–16059.
- [42] Amelio A L, Meaney P K, Bloom D C. A chromatin insulator–like element in the herpes simplex virus type 1 latency–associated transcript region binds CCCTC–binding factor and displays enhancer–blocking and silencing activities[J]. *J Virol*, 2006, 80(5): 2358–2368.
- [43] Lang F, Li X, Vladimirova O, et al. CTCF interacts with the lytic HSV–1 genome to promote viral transcription[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 39861–39876.
- [44] Washington S D, Musarrat F, ERTEL M K, et al. CTCF binding sites in the herpes simplex virus 1 genome display site–specific CTCF occupation, protein recruitment, and insulator function[J]. *J Virol*, 2018, 92(8): e00156–e00171.
- [45] Washington S D, Singh P, Johns R N, et al. The CCCTC binding factor, CTRL2, modulates heterochromatin deposition and the establishment of herpes shimplex virus 1 latency in vivo[J]. *J Virol*, 2019, 93(13): e00415–e00419.
- [46] Bedadala G R, Pinnoji R C, Palem J R, et al. Thyroid hormone controls the gene expression of HSV–1 LAT and ICP0 in neuronal cells[J]. *Cell Res*, 2010, 20(5): 587–598.
- [47] Grams T R, Edwards T G, Bloom D C. HSV–1 LAT promoter deletion viruses exhibit strain–specific and LAT–dependent epigenetic regulation of latent viral genomes in human neurons[J]. *J Virol*, 2023, 97(2): e01935–e01951.