

DOI: 10.13376/j.cblls/2024089

文章编号: 1004-0374(2024)07-0867-10

· 评述与综述 ·

小窝/小窝蛋白在病毒入侵宿主细胞中的作用研究进展

连瑞雅^{1,2}, 窦雪儿¹, 李莎莎², 李慧霞^{1*}, 冯若飞^{1,2*}

(1 西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室,
兰州 730030; 2 西北民族大学生命科学与工程学院, 兰州 730030)

摘要: 小窝 (caveolae) 是质膜上的一种多形态膜内陷结构, 在哺乳动物细胞中广泛分布。小窝中承担主要功能的是小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1)。除了发挥机械保护、脂质稳态和运输调节、囊泡转运以及信号转导等生物学功能以外, 小窝和小窝蛋白还涉及肿瘤、心血管疾病和糖尿病等多种疾病的发生。值得注意的是, 越来越多的证据表明小窝/小窝蛋白参与病毒感染, 尤其是介导病毒侵入宿主细胞的过程, 但其作用机制尚不明确, 仍是该领域内研究的热点。基于此, 本文对小窝/小窝蛋白结构、功能及其在病毒入侵宿主细胞中作用机制的研究现状展开综述, 为进一步揭示小窝介导病毒入侵的机制和研发感染早期抗病毒药物提供理论依据。

关键词: 小窝; 小窝蛋白; 病毒入侵; 内吞作用

中图分类号: Q939.4 **文献标志码:** A

Research progress on the mechanism of viral endocytosis mediated by caveolae/caveolin

LIAN Rui-Ya^{1,2}, DOU Xue-Er¹, LI Sha-Sha², LI Hui-Xia^{1*}, FENG Ruo-Fei^{1,2*}

(1 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2 College of Life Science and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Caveolae is a polymorphic membrane invagination structure on plasma membrane, which is widely distributed in mammalian cells. Caveolin-1 (Cav-1) plays a major role in the structure of caveolae. In addition to some biological processes, such as mechanical protection, regulation of lipid homeostasis and transport, vesicle transport, and signal transduction, caveolae/caveolin is also involved in the occurrences of many diseases, such as tumors, cardiovascular diseases, and diabetes. Accumulating evidences have shown that caveolae/caveolin participates in viral infection processes, especially mediating viral invasion into host cells. But the molecular mechanism of caveolin in viral invasion is still unclear, which is still a hotspot in antiviral research. Based on that, our paper reviews the research on the structure and function of caveolae/caveolin, and its regulatory mechanism on viral endocytosis, so as to provide a theoretical basis for further elucidating the molecular mechanism of caveolae-mediated viral endocytosis and developing new drugs for early stage of viral infection.

Key words: caveolae; caveolin; virus invasion; endocytosis

收稿日期: 2024-02-26; 修回日期: 2024-05-10

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(32260037); 甘肃省青年科技基金计划项目(21JR1RA212); 西北民族大学引进人才项目(xbmuyjrc2020021)

*通信作者: E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn (冯若飞); lihui.xia@163.com (李慧霞)

小窝 (caveolae) 是质膜上研究最深入的特征结构之一, 被认为是一个具有多重生理功能的重要平台^[1], 参与调节细胞分裂、迁移^[2]和分化^[3]; 感知和响应机械刺激和压力, 保护和修复膜损伤^[4]; 调控脂质代谢与稳态; 调节信号通路, 参与细胞间交流与运输等^[5]。小窝及其组分的失调会导致一系列重要疾病的发生, 包括心脑血管疾病^[6]、癌症^[7]和糖尿病^[8]等。此外, 越来越多研究发现, 小窝/小窝蛋白 (caveolin, Cav) 参与病毒感染过程, 包括病毒的复制、组装和释放^[9], 尤其是在病毒内化和胞内运输过程中发挥关键作用。本文重点针对小窝/小窝蛋白介导病毒入侵宿主细胞这一功能展开综述。

1 小窝

1.1 小窝的分布

小窝是细胞质膜上最典型的特征结构之一^[10], 大小为 50~100 nm^[11]。小窝位于多数哺乳动物细胞表面, 在不同类型的细胞上表达丰度不同。小窝在肌肉细胞、内皮细胞、脂肪细胞以及原代成纤维细胞中含量较高, 在一些骨骼肌细胞和内皮细胞中可占细胞表面积的 50%^[12], 而在其他类型的细胞中则分布较少^[13]。

1.2 小窝的组成

小窝是由膜脂质和特定蛋白质在质膜表面形成的膜内陷结构^[14], 小窝的脂质成分中富含胆固醇、鞘磷脂、鞘糖脂和饱和脂肪酸^[15-16], 与脂筏的脂质组成基本相同。研究发现, 破坏细胞中的胆固醇会影响小窝的功能^[17]。小窝结构中的核心蛋白包括小窝蛋白和腔蛋白 (cavin) 两个蛋白家族, 其中小窝蛋白是小窝功能的主要承担者, 包含三种亚型: 小窝蛋白 -1 (caveolin-1, Cav-1) 是小窝最重要的成分之一, 约为 24 kDa; 小窝蛋白 -2 (caveolin-2, Cav-2) 约 20 kDa 左右, 与 Cav-1 类似, 在除肌肉细胞以外的大多数细胞中均表达^[18]; 小窝蛋白 -3 (caveolin-3, Cav-3) 则是肌肉细胞独有的, 在心肌细胞、血管平滑肌和骨骼肌中均表达^[19]。小窝蛋白包含 N 端小窝蛋白支架结构域 (caveolin scaffolding domain, CSD)、跨膜结构域和 C 末端结构域, Cav-1 通过其 CSD 与胆固醇相互作用, 在小窝的形成过程中发挥重要作用^[20]。小窝结构中的另一种核心蛋白腔蛋白家族有四位成员, 包括 cavin-1、cavin-2、cavin-3 和肌肉特异性的 cavin-4^[21]。cavin-1 是小窝生物学功能的主要调节因子, 其突变会导致脂肪营养不良和肌肉萎缩症等疾病^[22]。

1.3 小窝的形成

小窝蛋白和腔蛋白两种蛋白家族在小窝中均发挥其特定的作用, 其中 Cav-1、Cav-3 和 cavin-1 对小窝结构的形成是不可或缺的。在敲除 Cav-1 和 Cav-3 基因的小鼠中, 其内皮细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、骨骼肌纤维和心肌细胞中均缺乏可识别的小窝结构, 并最终诱导小鼠发生严重的心肌疾病^[17]。小窝蛋白是发夹状整合膜蛋白, 在内质网中合成, 在分泌过程中形成寡聚体, 随后通过高尔基复合体到达细胞膜^[23]。体外研究表明, 小窝蛋白可以聚集特定的脂质, 如胆固醇和磷脂酰丝氨酸, 而细胞质中的 cavin-1 具有与脂质结合的活性^[24]。小窝蛋白寡聚体、cavin 和脂质相互结合, 刺激膜内陷形成特殊的小窝结构。其中, cavin-1 的三聚体卷曲螺旋结构分布在形成小窝的细胞膜表面。单个组装成熟的小窝包含大约 140 个 Cav-1 分子、50~80 个 cavin-1 分子, 还包括其他 cavin 和组装成寡聚环的 EHD2 (一种膜转运蛋白)^[25-26]。小窝如何逐步装配形成复杂而独特的细胞膜微域结构, 相关过程尚不明确。但随着分子生物学技术的进步和对细胞膜结构的深入研究, 小窝结构形成过程必将得到全面解析。

2 小窝/小窝蛋白的功能

小窝的功能并不统一, 因其在不同细胞中的丰度不同, 其功能也存在差异。除了参与调节细胞分裂、迁移和分化等基本生物学过程外, 小窝的功能主要包括以下四个方面。

2.1 机械传感与保护

在骨骼肌和内皮细胞中, 小窝介导机械传感与保护作用^[27]。当细胞受到某些刺激时, 细胞质膜的张力增加, 在这种情况下, 原本呈凹陷状态的小窝可以变平, 改变细胞形态, 从而应对膜张力的变化^[28], 这对于保护细胞免受机械应力损伤和维持质膜完整性至关重要。

2.2 脂质稳态与运输

在脂肪细胞中, 小窝可以控制脂质稳态, 具有调节脂肪酸转运、脂质代谢以及脂质储存的功能^[29-30]。研究发现, 小窝或小窝蛋白功能障碍可导致脂肪萎缩、脂肪营养不良以及脂肪组织的损失, 甚至会导致脂肪细胞脂质储存耗尽^[31]。此外, 与正常细胞相比, 缺乏 Cav-1 的小鼠脂肪细胞直径更小, 细胞更脆弱, 而缺乏 Cav-1 的内皮细胞其脂滴形成受损^[32]。

2.3 参与信号转导与胞吞作用

小窝/小窝蛋白还与多种信号通路有关。研究发现,多种信号分子与小窝蛋白共定位,并在小窝中聚集。在一定刺激下,小窝蛋白关键酪氨酸残基位点会发生磷酸化,从而为与信号蛋白的相互作用提供调节平台^[33]。此外,小窝蛋白是内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的关键调节因子^[34],Cav-1与eNOS直接相互作用,通过抑制其活性来调节一氧化氮的产生^[35]。另外,小窝能介导血浆大分子(如白蛋白、胰岛素和低密度脂蛋白)的胞吞作用^[36]:小窝从膜上分裂从而发生胞吞作用,随后分离的囊泡迁移到基底外侧膜,在那里它们融合并将内容物释放到间质间隙^[37]。小窝介导的大分子胞吞作用对于维持血管稳态至关重要^[38]。

2.4 与疾病相关

小窝与许多疾病的发生、发展息息相关,包括糖尿病、心血管疾病、肺纤维化、癌症等^[39]。Cav-1基因缺失会引发小鼠心脏肥大和肺纤维化,表明其在心脏和肺发育中发挥重要作用^[40]。此外,大量研究表明小窝/小窝蛋白与癌症的发生、发展和预后相关^[41-43],Cav-1在人类癌细胞系和肿瘤中的异常表达似乎与肿瘤类型和肿瘤发展阶段具有相关性,但具体机制仍不明确;然而不可否认的是,小窝蛋白对肿瘤的生长具有积极或消极的双重作用^[44]。

综上,小窝与小窝蛋白的稳态对维持细胞正常的生理学功能至关重要,小窝蛋白缺失或突变会导致小窝功能障碍进而引发多种疾病。不仅如此,小窝/小窝蛋白被证实病毒感染中发挥关键作用,这使得对小窝/小窝蛋白作用机制的研究在抗病毒方面具有潜在应用价值。

3 小窝/小窝蛋白在病毒入侵宿主细胞中的作用

虽然病毒在结构和组成上相对简单,但它们与宿主细胞之间的相互作用却相当复杂。为了侵入细胞,病毒会调动数百种宿主蛋白参与其中^[45]。病毒入侵宿主细胞的方式主要有两种:膜融合与内吞作用。大多数病毒依赖于内吞摄取,即通过受体介导的内吞作用进入细胞^[46]。不同病毒进入宿主细胞的方式各不相同,主要包括网格蛋白介导的内吞作用(clathrin mediated endocytosis, CME)、小窝介导的内吞作用(caveolae-mediated endocytosis, CavME)(图1)以及巨胞饮途径等。先前CME被认为是大多数病毒入侵细胞的方式,但近年来发现,CavME在病毒入侵过程中同样发挥着不可忽视的作用。与

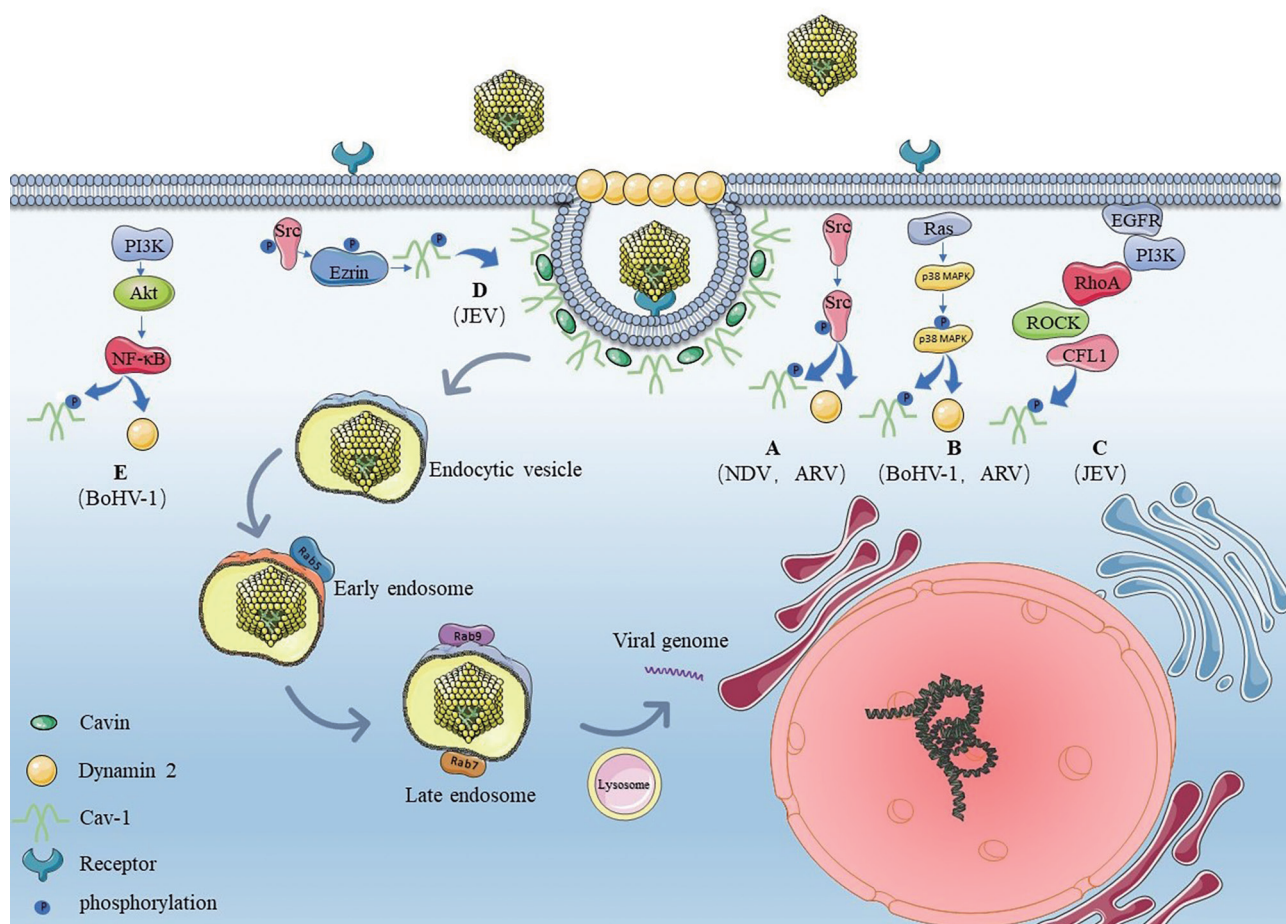
CME类似,CavME依赖于发动蛋白(Dynamin)和肌动蛋白的作用,但病毒利用细胞内吞作用完成内化的信号通路与具体机制尚未阐明。

3.1 RNA病毒

3.1.1 小RNA病毒科

脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)是小RNA病毒科(Picornaviridae)心病毒属(Cardiovirus)成员,是一种无囊膜的单股正链RNA病毒,宿主范围广泛,可感染人类、鸟类、昆虫和多种哺乳动物,属于人畜共患病病原。EMCV作为常用的RNA模式病毒被广泛研究,但其侵入宿主细胞的分子机制尚未明确。Li等^[47]发现使用内体酸化抑制剂(NH_4Cl 和Bafilomycin A1)处理BHK21细胞可显著抑制EMCV增殖,这提示EMCV通过内吞作用进入细胞;进一步研究发现,分别利用CME抑制剂(Chlorpromazine和Pitstop-2)、巨胞饮作用抑制剂(EIPA)以及巨胞饮作用的下游分子Pak-1和磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)对应的化学抑制剂(Pak-1和Wortmannin)处理BHK21细胞,均不影响EMCV的复制;而在利用CavME抑制剂(Nystatin和M β CD)破坏小窝结构后,病毒感染被显著抑制。以上研究充分证实了EMCV入侵BHK21细胞依赖于CavME。继续探究发现,在BHK-21细胞中,Cav-1的表达水平与EMCV增殖呈正相关,并且在感染早期EMCV-VP1与Cav-1存在共定位现象,暗示Cav-1介导EMCV的早期入侵;此外,EMCV入侵HeLa细胞也依赖于CavME途径^[48-49]。

塞内卡谷病毒(Seneca valley virus, SVV)是一种新发病毒,属于小RNA病毒科,在猪群中普遍流行,可导致猪水疱病。Hou等^[50]对SVV内化模式及内化所需关键因素进行了探索,发现破坏胆固醇、敲低Cav-1的表达以及过表达Cav-1的显性失活突变体等几种处理均可抑制病毒的感染,提示SVV通过CavME进入PK-15细胞。研究同时发现,巨胞饮作用抑制剂处理也会影响SVV进入PK-15细胞;在电镜下,可见SVV病毒颗粒或病毒蛋白在小窝结构和巨胞饮结构中均有分布;此外,下调Rab5(早期内体标志物)和Rab7(晚期内体标志物)的表达显著抑制SVV复制。综上,SVV可利用CavME和巨胞饮作用两种途径进入PK-15细胞,同时依赖于Rab5、Rab7、Dynamin等蛋白的参与和低pH值环境。该研究成果加深了人们对小RNA病毒科成员内化模式的理解,也为预防和控制SVV感染提供了新的见解。



A: NDV (新城疫病毒)和ARV (禽呼肠孤病毒)在入侵过程中激活Src信号, 促进Cav-1的磷酸化, 上调Dynamin 2的表达, 以促进病毒内化; B: BoHV-1 (牛疱疹病毒1型)和ARV 在入侵过程中激活Ras-p38 MAPK通路, 促进Cav-1的磷酸化, 上调Dynamin 2的表达, 以促进病毒内化; C: JEV (日本脑炎病毒)在入侵过程中激活EGFR-PI3K-RhoA-ROCK-CFL1信号通路, 促进Cav-1的磷酸化, 以促进病毒内化; D: JEV感染后顺次激活Src、Ezrin和Cav-1, 形成Src/Ezrin/Cav-1复合物促进病毒内化; E: BoHV-1在入侵过程中激活PI3K-Akt-NF-κB通路, 促进Cav-1的磷酸化, 上调Dynamin 2的表达, 以促进病毒内化。

图1 病毒通过CavME进入宿主细胞示意图

口蹄疫病毒 (foot-and-mouth disease virus, FMDV) 是小 RNA 病毒科的重要成员之一, 也是一种高度传染性病原, 可引起偶蹄动物水疱病。在对其受体研究的过程中发现, FMDV 通过 CavME 和 CME 进入 CHO-677 细胞, 而且同样需要 Rab5、Rab7 和低 pH 环境^[51]。此外, 另一种小 RNA 病毒——肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 入侵细胞也依赖于 CavME 和 CME 两种途径^[52]。P-选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 和人 B 类清道夫受体 2 (human scavenger receptor class B member 2, hSCARB2) 是 EV71 的两种受体蛋白, 在 EV71 入侵宿主细胞过程中, PSGL-1 启动 CavME, hSCARB2 则激活 CME^[52]。

综上, 在小 RNA 病毒科病毒利用 CavME 入侵细胞的过程中, Dynamin、Rab5 和 Rab7 以及低

pH 环境都是必需的, 并且同科属病毒进入宿主细胞依赖的内吞方式既不统一, 也不单一。

3.1.2 呼肠孤病毒科

禽呼肠孤病毒 (avian reovirus, ARV) 属于呼肠孤病毒科, 是基因组分节段的双链 RNA 病毒, 无囊膜结构。Huang 等^[53]报道 ARV 通过 Cav-1 介导和 Dynamin 2 依赖的内吞作用入侵 Vero 和 DF-1 细胞, 并对 ARV 通过 CavME 入侵宿主细胞的机制进行了探索。研究发现, 在 ARV 感染过程中, 非受体酪氨酸激酶家族成员 Src 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 被激活, 表现为 Src 和 p38 MAPK 的磷酸化水平显著上升, 促进 Cav-1 的磷酸化, 上调 Dynamin 2 的表达, 进而促进内吞囊泡形成和病毒入侵 (如图 1A 和 B); 反之, 抑制 p38 MAPK 和 Src 的活性后, Cav-1 磷酸化和 Dynamin 2 表达被抑制^[53]。

近年在 ARV 受体研究中发现,细胞表面膜联蛋白 A2 (AnxA2) 和黏附 G 蛋白偶联受体 Latrophilin-2 (ADGRL2) 参与 ARV 入侵。利用 AnxA2 抑制剂处理细胞后,ARV 介导的 Src 和 p38 MAPK 的激活被抑制,并且 Cav-1 磷酸化和 Dynamin 2 表达显著下调^[54]。这进一步证实了 Src 和 p38 MAPK 通路参与 ARV 的内化过程。综上,ARV 通过协调靶细胞中 Src 和 p38 MAPK 的信号转导,改变细胞内环境,促进病毒侵入和感染。病毒的内化过程依赖于信号转导,p38 MAPK 和 Src 等宿主激酶可能在不同病毒内化过程中也发挥同样的调控作用,但这种调控机制是否具有普遍性仍有待探究。

草鱼呼肠孤病毒 (grass carp reovirus, GCRV) 是呼肠孤病毒科水族病毒属的成员,其对宿主细胞的入侵主要依赖于 CavME^[55]。番鸭呼肠孤病毒 (muscovy duck reovirus, MDRV) 能引起免疫抑制,导致番鸭的高死亡率。MDRV 可通过依赖微管的 CavME 进入易感细胞^[56],但具体机制尚无报道。

3.1.3 冠状病毒科

新型冠状病毒感染 (COVID-19) 的爆发再次激发了人类对冠状病毒生物多样性和致病性的探索热情。冠状病毒刺突糖蛋白 (S) 与病毒受体相互作用后,会激活一系列的信号转导,启动内吞作用,使内化的病毒像货物一样通过特定的运输路线被运送到特定部位^[57]。研究人员先后发现,人类冠状病毒 229E (human coronavirus-229E, HCoV-229E)^[58] 和人类冠状病毒 OC43 (human coronavirus-OC43, HCoV-OC43)^[59] 均通过小窝介导的内吞作用侵入宿主细胞,但相关分子机制尚无报道。传染性胃肠炎病毒 (transmissible gastroenteritis virus, TGEV) 和猪流行性腹泻病毒 (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) 都属于猪肠道致病性冠状病毒,给养猪业造成了重大经济损失。Wei 等^[60] 证实, PEDV GI 和 GII 两种亚型均可通过网格蛋白、小窝和脂筏介导的内吞作用进入 Vero 和猪小肠上皮细胞 (IPEC-J2),并且不同内吞方式的效率因病毒基因型和细胞类型而异; PEDV S 基因编码的 S1 区域与受体结合后介导病毒颗粒进入细胞,不同亚型之间的基因差异可能导致 S 蛋白与受体结合能力的差异,从而导致病毒对不同内吞作用的利用或启动效率不同。Wang 等^[61] 利用单病毒示踪技术探究 TGEV 的内化过程,发现病毒附着于细胞膜后 2 min 内即可完成内化,且该过程中 TGEV 与肌动蛋白和 Dynamin 2 存在相互作用,表明 TGEV 利用 CME 或 CavME 完成内化。

内化后的病毒颗粒通过特定的内体运输途径到达特定部位。内体/溶酶体途径是经典的运输途径之一,内化的病毒沿内吞囊泡、早期内体和晚期内体进入溶酶体 (如图 1 所示)。研究发现,猪肠道甲型冠状病毒 (porcine enteric alphacoronavirus, PEAV) 进入 Vero 或猪回肠上皮细胞 (IPI-2I) 后可引发多种侵袭机制,包括 CavME、CME 和巨胞饮作用^[62]。

3.1.4 副黏病毒科

小反刍兽疫病毒 (peste des petits ruminants virus, PPRV) 是引起绵羊和山羊急性 and 高度传染性疾病的病原体。研究发现,PPRV 进入子宫内上皮细胞 (EECs) 不受网格蛋白重链敲除的影响,但受 Cav-1 敲低的影响,表明该病毒侵入 EECs 依赖于 CavME 而不是 CME。值得注意的是,抑制巨胞饮作用对 PPRV 进入没有影响,而阻断其下游分子 PI3K 的活性不仅能使 PPRV 进入减少,还可抑制病毒复制^[63]。PPRV 与各种激酶之间存在密切相关性,如 PI3K 可能通过触发复杂的信号通路来调节 CavME 而不是巨胞饮途径,确切的机制仍有待阐明。此外,研究表明,PPRV 可利用细胞自噬进行复制;抑制 PI3K 的活性可能会抑制早期自噬,从而减少病毒的进入^[64]。

同科的新城疫病毒 (Newcastle disease virus, NDV) 也通过 CavME 进入鸡巨噬细胞 (HD11),研究发现 Rab5 参与了这一过程^[65]。值得注意的是,NDV 进入 COS-7、HD11 和 HeLa 细胞都依赖于 CavME,而入侵 DF-1 和树突状细胞则通过巨胞饮作用和 CME^[66]。最新研究发现,在 NDV 感染细胞的过程中,病毒与含有唾液酸的神经节苷脂受体结合后介导了 Src 的磷酸化激活,进而促进 Cav-1 和 Dynamin 2 磷酸化 (如图 1A),这与 ARV 进入过程中激活的 Src 通路相似;此外,NDV 诱导的 Src 活化激活了多种信号级联反应,诱导肌动蛋白重排,协调病毒进入^[67]。

3.1.5 黄病毒科

日本脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 是一种蚊媒传播的单链 RNA 病毒,有囊膜结构,可感染人类和多种哺乳动物。相关研究表明,JEV 进入人神经母细胞瘤细胞 (SK-N-SH) 依赖于 CavME: 病毒包膜蛋白与细胞受体结合后激活 EGFR-PI3K-RhoA-ROCK-CFL1 信号通路,导致 F-肌动蛋白聚合和 Cav-1 磷酸化;随后, Cav-1 的磷酸化诱导 Rac1 激活,启动 PAK1-CFL1 介导的肌动蛋白聚合,促进病毒内化 (如图 1B)^[68]。在 JEV 跨

越血脑屏障机制研究中发现, 敲低 Cav-1 后, JEV 在人脑微血管内皮细胞 (HBMEC) 中的感染量显著减少, 且在 SK-N-SH 细胞中有相似的结果; 深入研究后发现, JEV 感染后, Src 被激活, 致使胞质中 Ezrin 磷酸化, 随后 Ezrin 构象打开并将 Src 锚定到富含 Cav-1 的区域, 形成 Src/Ezrin/Cav-1 复合物; 最后, 在 Ezrin 介导的肌动蛋白重组的协调下, 活化的 Cav-1 促进了内吞囊泡的形成, 进而促进病毒入侵 (如图 1C)^[69]。研究人员发现, 在被经典猪瘟病毒 (classical swine fever virus, CSFV) 侵染的巨噬细胞中, Cav-1 的转录和翻译水平显著上调; 同时, 在荧光显微镜下观察到 Cav-1 与 CSFV E2 存在共定位现象, 上调 Cav-1 的表达促进了 CSFV 的复制, 说明 CSFV 入侵巨噬细胞依赖于 CavME^[70]。

登革热病毒 (dengue virus, DENV) 也依赖 Cav-1 进入人微血管内皮细胞 (HMEC-1), 并且 Cav-1 和病毒非结构蛋白 (NS3 和 NS2B) 相互作用且存在共定位现象; 此外, Cav-1 在病毒蛋白加工和病毒复制阶段也发挥了重要作用^[71]。与上述病毒不同, 在同科的寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 中, Cav-1 参与的是病毒的复制阶段, 而不是入侵过程^[72]。

3.1.6 其他RNA病毒

其他 RNA 病毒, 包括白纤病毒科的裂谷热病毒 (rift Valley fever virus, RVFV)^[73]、逆转录病毒科的人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)^[74] 以及两性鼠白血病毒 (amphotropic murine leukemia virus, A-MLV)^[75-76], 均通过 CavME 进入宿主细胞。抑制 CavME 可抑制 HIV 的感染, 或可作为阻止 HIV 传播的潜在靶点。

3.2 DNA病毒

3.2.1 腺病毒科

人类腺病毒 26 型 (human adenovirus type 26, HAdV26) 是公认的有前景的疫苗载体, 属于腺病毒科, 腺病毒载体的功能受细胞进入途径和细胞内运输的影响。2022 年, Nestić 等^[77] 发现 HAdV26 进入富含 $\alpha\beta 3$ 整合素的 A549 细胞是 Cav-1 和 Dynamin 2 依赖性的, 其中小窝结构域为特定的信号转导事件提供了独特的环境; 因此, 其入侵依赖于 CavME, 继续深入探索有助于更好地了解 HAdV26 用作疫苗载体时的免疫原性和抗原呈递过程。

3.2.2 疱疹病毒科

2023 年, Liu 等^[78] 报道了牛疱疹病毒 -1 (bovine herpesvirus-1, BoHV-1) 进入牛肾细胞 (MDBK) 的机制, 发现病毒的 gD 蛋白与受体相互作用后激活

PI3K-Akt-NF- κ B 和 Ras-p38 MAPK 信号通路, 促进 Cav-1 的磷酸化, 上调 Dynamin 2 的表达 (如图 1B 和 E), 进而促进 BoHV-1 进入宿主细胞。同科的猫疱疹病毒 1 型 (feline herpesvirus type 1, FHV-1) 是有包膜的 dsDNA 病毒。2023 年, Synowiec 等^[79] 在探究 FHV-1 进入宿主细胞的过程中发现, CavME 抑制剂 (Genistein、Nystatin 和 Filipin) 预处理细胞可显著抑制病毒的进入和复制; 敲低 Cav-1 实验和病毒颗粒与 Cav-1 的共定位结果表明, FHV-1 进入猫肺细胞 (AK-D) 和猫原代皮肤成纤维细胞 (FSFs) 依赖于 CavME。

3.2.3 其他DNA病毒

除上述 DNA 病毒外, 依赖小窝结构进入宿主细胞的病毒还包括: 多瘤病毒科的人 BK 多瘤病毒 (BK polyomavirus, BKV)^[80]、猴空泡病毒 40 (simian vacuolating virus 40, SV40)^[81] 以及梅克尔细胞多瘤病毒 (Merkel cell polyomavirus, MCPyV)^[82]; 虹彩病毒科的虎蛙病毒 (TFV)^[83]、淋巴囊疾病病毒 (LCDV)^[84]; 嗜肝 DNA 病毒科的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)^[85]; 以及乳多空病毒科的人乳头瘤病毒 31 型 (human papillomavirus type 31, HPV31)^[86] 等。但目前这些病毒的具体入侵机制尚不明确。

综上, 小窝介导的内吞作用大多在 RNA 病毒中研究较深入, 而在 DNA 病毒中的研究仍停留于表征, 这可能与病原的重视程度或病原本身研究的难易程度相关。但毋庸置疑的是, 小窝 / 小窝蛋白在大多数病毒入侵宿主细胞的过程中发挥了至关重要的作用。表 1 汇总了通过 CavME 感染宿主细胞的不同病毒的信息, 以期探寻其中潜在的机制与规律, 为病毒防控以及抗病毒药物的研发提供理论基础。

4 小窝/小窝蛋白在抗病毒治疗中的应用

CavME 的抑制剂是一类潜在的抗病毒药物。Lovastatin (CavME 的一种抑制剂) 是他汀类药物, 具有多效性 / 非特异性抗病毒作用, 在病毒复制周期中发挥作用。研究发现, Lovastatin 可抑制 DENV 的体外复制, 还可以阻断病毒进入细胞。临床试验发现, 在发热 3 d 内确诊的成年 DENC 患者中, Lovastatin 治疗 5 d 并未降低病毒 RNA 水平, 也没有加快病毒清除速度或缓解症状, 但感染 DENV-2 的患者的病毒血症有缓解的趋势; 此外, 在经历继发感染的患者中, Lovastatin 治疗组的病毒清除速度略快; 但是, 以上两种趋势都不显著^[87]。结合 DENV 依赖 CavME 进入宿主细胞, Lovastatin 可能

表1 不同科属病毒通过CavME进入宿主细胞

科属	病毒	宿主细胞	参考文献
<i>Picornaviridae</i>	EMCV	BHK-21、HeLa	[47-49]
	SVV	PK-15	[50]
	FMDV	CHO-677	[51-52]
<i>Reoviridae</i>	ARV	DF-1、Vero	[53-54]
	GCRV	CIK	[55]
	MDRV	DF-1、Vero	[56]
<i>Coronaviridae</i>	HCoV-229E	L132	[58]
	HCoV-OC43	HCT-8	[59]
	PEDV	Vero、IPEC-J2	[60]
	TGEV	ST	[61]
	PEAV	Vero、IPI-2I	[62]
<i>Paramyxoviridae</i>	PPRV	EEC	[63]
	NDV	COS-7、HD11、HeLa	[65-67]
<i>Flaviviridae</i>	JEV	HBMEC、SK-N-SH	[68-69]
	CSFV	3D4/21	[70]
	DENV	HMEC-1	[71]
<i>Leucoviridae</i>	RVFV	HEK293T、HeLa、BSC40、HepG2、Vero	[73]
<i>Retrovirus</i>	HIV	Caco-2	[74]
	A-MLV	NIH3T3	[75-76]
<i>Adenoviridae</i>	Hadv26	A549	[77]
<i>Herpesviridae</i>	BoHV-1	MDBK	[78]
	FHV-1	FSFs、AK-D	[79]
<i>Polyomaviridae</i>	BKV	Vero	[80]
	SV40	CV-1	[81]
	MCPyV	A549	[82]
<i>Iridoviridae</i>	TFV	HepG2	[83]
	LCDV	FG	[84]
<i>Hepadnaviridae</i>	HBV	HepaRG	[85]
<i>Papovaviridae</i>	HPV	HaCaT	[86]

在病毒进入过程中抑制了胆固醇的合成, 抑制了CavME, 从而在病毒进入过程中发挥一定的抗病毒作用。除 Lovastatin 外, M β CD 和 Nystatin 也是 CavME 的抑制剂, 使用这些抑制剂可以显著降低多种病毒的体外感染 (这点在上文中已提及), 但相关的临床治疗研究较少。

基于与小窝蛋白相互作用的病毒片段可设计研发疫苗, 预防病毒感染。Hovanessian 等^[88]发现在感染 HIV-1 的细胞中, 病毒 gp41 蛋白与 Cav-1 存在相互作用, 在细胞中两者以复合物形式存在; 进一步研究发现, 与 Cav-1 结合的序列 (CBD1 肽) 在每个 HIV-1 分离株中都是高度保守的; 基于此设计的 CBD1/CBM 疫苗接种食蟹猴后可延缓病毒感染, 具体表现为 CD4 耗竭的发生出现延迟以及显著诱导抗原特异性记忆 T 细胞反应。该疫苗可为感染 HIV 或猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency

virus, SIV) 的食蟹猴提供部分保护。

病毒亲合体可依赖于 CavME 进入靶细胞, 从而发挥治疗作用。高危人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) (如 HPV16) 感染引起的宫颈癌严重威胁女性健康。有研究筛选获得靶向 HPV16 E7 蛋白的亲合体 (Z_{HPV16E7}384), 其能显著抑制 HPV 阳性细胞的增殖, 诱导视网膜母细胞瘤蛋白 (etinoblastoma protein, Rb) 的表达和磷酸化, 显著下调细胞周期相关蛋白, 诱导 G₁/S 期细胞周期停滞, 最终破坏 HPV 阳性靶细胞, 抑制裸鼠 HPV16 阳性肿瘤生长; 研究发现, 这种亲合体借助于 CavME 进入细胞, 继而发挥抗病毒和抗肿瘤作用, 有望成为靶向治疗 HPV 的理想药物^[89]。

5 总结与展望

CavME 是近年来病毒感染宿主细胞机制研究

的热点, 下调 Cav-1 的表达或破坏小窝结构会显著影响病毒的入侵与感染。明确小窝蛋白在病毒内化过程中的具体作用机制将进一步阐明病毒感染机制、寻找关键的抗病毒药物靶点提供更多理论依据。如目前在肿瘤与心血管疾病治疗方面已有针对小窝蛋白的药物应用, 未来这类药物或有望应用于抗病毒预防或治疗, 甚至出现更多靶向 CavME 的特异性抗病毒药物并应用在临床中。

[参 考 文 献]

- [1] Parton RG, Tillu VA, Collins BM. Caveolae. *Curr Biol*, 2018, 28: R402-5
- [2] Navarro A, Anand-Apte B, Parat MO. A role for caveolae in cell migration. *FASEB J*, 2004, 18: 1801-11
- [3] Parton RG. Cell biology. Life without caveolae. *Science*, 2001, 293: 2404-5
- [4] Sotodosos-Alonso L, Pulgarín-Alfaro M, Del Pozo MA. Caveolae mechanotransduction at the interface between cytoskeleton and extracellular matrix. *Cells*, 2023, 12: 942
- [5] Popov LD. Deciphering the relationship between caveolae-mediated intracellular transport and signalling events. *Cell Signal*, 2022, 97: 110399
- [6] Das M, Das DK. Caveolae, caveolin, and cavin: potential targets for the treatment of cardiac disease. *Ann Med*, 2012, 44: 530-41
- [7] Singh V, Lamaze C. Membrane tension buffering by caveolae: a role in cancer? *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39: 505-17
- [8] Haddad D, Al Madhoun A, Nizam R, et al. Role of caveolin-1 in diabetes and its complications. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9761539
- [9] Xing Y, Wen Z, Gao W, et al. Multifaceted functions of host cell caveolae/caveolin-1 in virus infections. *Viruses*, 2020, 12: 487
- [10] Kenworthy AK. The building blocks of caveolae revealed: caveolins finally take center stage. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51: 855-69
- [11] Parton RG, McMahon KA, Wu Y. Caveolae: formation, dynamics, and function. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 65: 8-16
- [12] Li XA, Everson WV, Smart EJ. Caveolae, lipid rafts, and vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15: 92-6
- [13] Luse MA, Jackson MG, Juśkiewicz ZJ, et al. Physiological functions of caveolae in endothelium. *Curr Opin Physiol*, 2023, 35: 100701
- [14] Parton RG. Caveolae: structure, function, and relationship to disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2018, 34: 111-36
- [15] Parton RG, Simons K. The multiple faces of caveolae. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 185-94
- [16] Filippini A, D'Alessio A. Caveolae and lipid rafts in endothelium: valuable organelles for multiple functions. *Biomolecules*, 2020, 10: 1218
- [17] Krishna A, Sengupta D. Interplay between membrane curvature and cholesterol: role of palmitoylated caveolin-1. *Biophys J*, 2019, 116: 69-78
- [18] Gupta R, Toufaily C, Annabi B. Caveolin and cavin family members: dual roles in cancer. *Biochimie*, 2014, 107: 188-202
- [19] Tang Z, Scherer PE, Okamoto T, et al. Molecular cloning of caveolin-3, a novel member of the caveolin gene family expressed predominantly in muscle. *J Biol Chem*, 1996, 271: 2255-61
- [20] Lim JE, Bernatchez P, Nabi IR. Scaffolds and the scaffolding domain: an alternative paradigm for caveolin-1 signaling. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52: 947-59
- [21] Kovtun O, Tillu VA, Ariotti N, et al. Cavin family proteins and the assembly of caveolae. *J Cell Sci*, 2015, 128: 1269-78
- [22] Liu L. Lessons from cavin-1 deficiency. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48: 147-54
- [23] Parton RG, Tillu V, McMahon KA, et al. Key phases in the formation of caveolae. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 71: 7-14
- [24] Park PJ, Kim ST. Caveolae-associated protein 3 (Cavin-3) influences dipogenesis via TACE-mediated pref-1 shedding. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5000
- [25] Chaudhary N, Gomez GA, Howes MT, et al. Endocytic crosstalk: cavin, caveolins, and caveolae regulate clathrin-independent endocytosis. *PLoS Biol*, 2014, 12: e1001832
- [26] Briand N, Prado C, Mabilieu G, et al. Caveolin-1 expression and cavin stability regulate caveolae dynamics in adipocyte lipid store fluctuation. *Diabetes*, 2014, 63: 4032-44
- [27] Del Pozo MA, Lolo FN, Echarri A. Caveolae: mechanosensing and mechanotransduction devices linking membrane trafficking to mechanoadaptation. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 68: 113-23
- [28] Nassar ZD, Parat MO. Cavin family: new players in the biology of caveolae. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2015, 320: 235-305
- [29] Kenworthy AK, Han B, Ariotti N, et al. The role of membrane lipids in the formation and function of caveolae. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2023, 15: a041413
- [30] Field SJ. Spelunking for lipids in caveolae. *J Biol Chem*, 2017, 292: 14308-9
- [31] Parton RG, del Pozo MA, Vassilopoulos S, et al. Caveolae: the FAQs. *Traffic Cph Den*, 2020, 21: 181-5
- [32] Kuo A, Lee MY, Yang K, et al. Caveolin-1 regulates lipid droplet metabolism in endothelial cells via autocrine prostacyclin-stimulated, cAMP-mediated lipolysis. *J Biol Chem*, 2018, 293: 973-83
- [33] Pérez-Verdaguer M, Capera J, Martínez-Mármol R, et al. Caveolin interaction governs Kv1.3 lipid raft targeting. *Sci Rep*, 2016, 6: 22453
- [34] Mineo C, Shaul PW. Regulation of eNOS in caveolae. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 729: 51-62
- [35] Minshall RD, Sessa WC, Stan RV, et al. Caveolin regulation of endothelial function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285: L1179-83

- [36] Cheng JPY, Nichols BJ. Caveolae: one function or many? *Trends Cell Biol*, 2016, 26: 177-89
- [37] Li HH, Li J, Wasserloos KJ, et al. Caveolae-dependent and -independent uptake of albumin in cultured rodent pulmonary endothelial cells. *PLoS One*, 2013, 8: e81903
- [38] Sverdlow M, Shajahan AN, Minshall RD. Tyrosine phosphorylation-dependence of caveolae-mediated endocytosis. *J Cell Mol Med*, 2007, 11: 1239-50
- [39] Gokani S, Bhatt LK. Caveolin-1: a promising therapeutic target for diverse diseases. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15: 701-15
- [40] Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, et al. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev*, 2004, 84: 1341-79
- [41] Han Q, Qiu S, Hu H, et al. Role of caveolae family-related proteins in the development of breast cancer. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1242426
- [42] Low JY, Laiho M. Caveolae-associated molecules, tumor stroma, and cancer drug resistance: current findings and future perspectives. *Cancers*, 2022, 14: 589
- [43] Singh V, Lamaze C. Membrane tension buffering by caveolae: a role in cancer? *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39: 505-17
- [44] Nwosu ZC, Ebert MP, Dooley S, et al. Caveolin-1 in the regulation of cell metabolism: a cancer perspective. *Mol Cancer*, 2016, 15: 71
- [45] Mercer J, Schelhaas M, Helenius A. Virus entry by endocytosis. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 803-33
- [46] Smith AE, Helenius A. How viruses enter animal cells. *Science*, 2004, 304: 237-42
- [47] Li Q, Liu Y, Xu S, et al. Caveolin-1 is involved in encephalomyocarditis virus replication in BHK-21 cells. *Virol J*, 2021, 18: 63
- [48] 刘杨, 许淑娟, 李琼毅, 等. 脑心肌炎病毒感染HeLa细胞的内吞途径. *西北农业学报*, 2020, 29: 9
- [49] 刘杨, 赵克学, 许淑娟, 等. Caveolin-1在EMCV感染宿主细胞中的作用. *中国细胞生物学学报*, 2019, 12: 10
- [50] Hou L, Tong X, Pan Y, et al. Seneca valley virus enters PK-15 cells via caveolae-mediated endocytosis and macropinocytosis dependent on low-pH, dynamin, Rab5, and Rab7. *J Virol*, 2022, 96: e0144622
- [51] Chen S, Yang F, Zhu Z, et al. The endocytosis of foot-and-mouth disease virus requires clathrin and caveolin and is dependent on the existence of Rab5 and Rab7 in CHO-677 cells. *Vet Microbiol*, 2022, 274: 109550
- [52] Lin HY, Yang YT, Yu SL, et al. Caveolar endocytosis is required for human PSGL-1-mediated enterovirus 71 infection. *J Virol*, 2013, 87: 9064-76
- [53] Huang WR, Wang YC, Chi PI, et al. Cell entry of avian reovirus follows a caveolin-1-mediated and dynamin-2-dependent endocytic pathway that requires activation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and src signaling pathways as well as microtubules and small GTPase Rab5 protein. *J Biol Chem*, 2011, 286: 30780-94
- [54] Huang WR, Wu YY, Liao TL, et al. Cell entry of avian reovirus modulated by cell-surface annexin A2 and adhesion G protein-coupled receptor latrophilin-2 triggers Src and p38 MAPK signaling enhancing caveolin-1- and dynamin 2-dependent endocytosis. *Microbiol Spectr*, 2023, 16: e0000923
- [55] Zhang F, Guo H, Zhang J, et al. Identification of the caveolae/raft-mediated endocytosis as the primary entry pathway for aquareovirus. *Virology*, 2018, 513: 195-207
- [56] Li M, Yan P, Liu Z, et al. Muscovy duck reovirus enters susceptible cells via a caveolae-mediated endocytosis-like pathway. *Virus Res*, 2020, 276: 197806
- [57] Burkard C, Verheije MH, Wicht O, et al. Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner. *PLoS Pathog*, 2014, 10: e1004502
- [58] Nomura R, Kiyota A, Suzuki E, et al. Human coronavirus 229E binds to CD13 in rafts and enters the cell through caveolae. *J Virol*, 2004, 78: 8701-8
- [59] Owczarek K, Szczepanski A, Milewska A, et al. Early events during human coronavirus OC43 entry to the cell. *Sci Rep*, 2018, 8: 7124
- [60] Wei X, She G, Wu T, et al. PEDV enters cells through clathrin-, caveolae-, and lipid raft-mediated endocytosis and traffics via the endo-/lysosome pathway. *Vet Res*, 2020, 51: 10
- [61] Wang J, Li Y, Wang S, et al. Dynamics of transmissible gastroenteritis virus internalization unraveled by single-virus tracking in live cells. *FASEB J*, 2020, 34: 4653-69
- [62] Chen XN, Liang YF, Weng ZJ, et al. Porcine enteric alphacoronavirus entry through multiple pathways (caveolae, clathrin, and macropinocytosis) requires Rab GTPases for endosomal transport. *J Virol*, 2023, 97: e0021023
- [63] Yang B, Qi X, Guo H, et al. Peste des petits ruminants virus enters caprine endometrial epithelial cells via the caveolae-mediated endocytosis pathway. *Front Microbiol*, 2018, 9: 210
- [64] Chaudhary Y, Jain J, Gaur SK, et al. Nucleocapsid protein (N) of peste des petits ruminants virus (PPRV) Interacts with cellular phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) complex-I and induces autophagy. *Viruses*, 2023, 15: 1805
- [65] Zhao R, Shi Q, Han Z, et al. Newcastle disease virus entry into chicken macrophages via a pH-dependent, dynamin and caveola-mediated endocytic pathway that requires Rab5. *J Virol*, 2021, 95: e0228820
- [66] Tan L, Zhang Y, Zhan Y, et al. Newcastle disease virus employs macropinocytosis and Rab5a-dependent intracellular trafficking to infect DF-1 cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 86117-33
- [67] Shi Q, Zhao R, Chen L, Liu T, et al. Newcastle disease virus activates diverse signaling pathways via Src to facilitate virus entry into host macrophages. *J Virol*, 2024, 98: e0191523
- [68] Xu Q, Cao M, Song H, et al. Caveolin-1-mediated Japanese encephalitis virus entry requires a two-step regulation of actin reorganization. *Future Microbiol*, 2016, 11: 1227-48
- [69] Liu YG, Chen Y, Wang X, et al. Ezrin is essential for the entry of Japanese encephalitis virus into the human brain

- microvascular endothelial cells. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 1330-41
- [70] Ning P, Gao L, Zhou Y, et al. Caveolin-1-mediated endocytic pathway is involved in classical swine fever virus shimen infection of porcine alveolar macrophages. *Vet Microbiol*, 2016, 195: 81-6
- [71] García Cordero J, León Juárez M, González-Y-Merchand JA, et al. Caveolin-1 in lipid rafts interacts with dengue virus NS3 during polyprotein processing and replication in HMEC-1 cells. *PLoS One*, 2014, 9: e90704
- [72] Zhang Q, Zhang Y, Jiu Y. Host caveolin-1 facilitates Zika virus infection via promoting viral RNA replication. *J Cell Sci*, 2024, 137: jcs261877
- [73] Harmon B, Schudel BR, Maar D, et al. Rift valley fever virus strain MP-12 enters mammalian host cells via caveola-mediated endocytosis. *J Virol*, 2012, 86: 12954-70
- [74] Anwar A, Helou M, Hervol J, et al. Impact of caveolin-mediated endocytosis on the trafficking of HIV within the colonic barrier. *J Virol*, 2022, 96: e0020222
- [75] Beer C, Pedersen L. Amphotropic murine leukemia virus is preferentially attached to cholesterol-rich microdomains after binding to mouse fibroblasts. *Virol J*, 2006, 3: 21
- [76] Beer C, Andersen DS, Rojek A, et al. Caveola-dependent endocytic entry of amphotropic murine leukemia virus. *J Virol*, 2005, 79: 10776-87
- [77] Nestić D, Custers J, Švec D, et al. Human adenovirus type 26 infection mediated by $\alpha v \beta 3$ integrin is caveolin-1-dependent. *Microbiol Spectr*, 2022, 10: e0109722
- [78] Liu Y, Zhang Q, Zou M, et al. Cell entry of Bovine herpesvirus-1 through clathrin- and caveolin-mediated endocytosis requires activation of PI3K-Akt-NF- κ B and Ras-p38 MAPK pathways as well as the interaction of BoHV-1 gD with cellular receptor nectin-1. *Vet Microbiol*, 2023, 279: 109672
- [79] Synowiec A, Dąbrowska A, Pachota M, et al. Feline herpesvirus 1 (FHV-1) enters the cell by receptor-mediated endocytosis. *J Virol*, 2023, 97: e0068123
- [80] Eash S, Querbes W, Atwood WJ. Infection of vero cells by BK virus is dependent on caveolae. *J Virol*, 2004, 78: 11583-90
- [81] Nomura R. Caveolar endocytosis and virus entry. *Uirusu*, 2005, 55: 19-26
- [82] Becker M, Dominguez M, Greune L, et al. Infectious entry of merkel cell polyomavirus. *J Virol*, 2019, 93: e02004-18
- [83] He J, Zheng YW, Lin YF, et al. Caveolae restrict tiger frog virus release in HepG2 cells and caveolae-associated proteins incorporated into virus particles. *Sci Rep*, 2016, 6: 21663
- [84] Sheng X, Zhong Y, Zeng J, et al. Lymphocystis disease virus (*Iridoviridae*) enters flounder (*Paralichthys olivaceus*) gill cells via a caveolae-mediated endocytosis mechanism facilitated by viral receptors. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4722
- [85] Macovei A, Radulescu C, Lazar C, et al. Hepatitis B virus requires intact caveolin-1 function for productive infection in HepaRG cells. *J Virol*, 2010, 84: 243-53
- [86] Smith JL, Campos SK, Ozbun MA. Human papillomavirus type 31 uses a caveolin 1- and dynamin 2-mediated entry pathway for infection of human keratinocytes. *J Virol*, 2007, 81: 9922-31
- [87] Kaptein SJ, Neyts J. Towards antiviral therapies for treating dengue virus infections. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 30: 1-7
- [88] Hovanessian AG, Soundaramourty C, Benferhat R, et al. Vaccination with the conserved caveolin-1 binding motif in human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein gp41 delays the onset of viral infection and provides partial protection in simian/human immunodeficiency virus-challenged cynomolgus macaques. *J Virol*, 2018, 92: e00370-18
- [89] Zhang Q, Zhu H, Cui Z, et al. The HPV16E7 affibody as a novel potential therapeutic agent for treating cervical cancer is likely internalized through dynamin and caveolin-1 dependent endocytosis. *Biomolecules*, 2022, 12: 1114