



宿主细胞骨架与内膜网络重构调控病毒复制

张悦, 高雪笛, 酒亚明*

中国科学院上海免疫与感染研究所, 上海 200031

* 联系人, E-mail: ymjiu@ips.ac.cn

收稿日期: 2023-06-08; 接受日期: 2023-07-26; 网络版发表日期: 2024-03-05

摘要 病毒性疾病的日益频繁暴发严重危害全球人类健康和经济发展. 病毒感染的一个共同特征是重塑宿主细胞的膜结构和细胞骨架结构, 形成用于病毒基因组复制的特化亚细胞结构, 称为病毒工厂. 不同的病毒可能会挟持不同的宿主细胞器进行膜修饰形成形态各异的复制工厂, 包括病毒质体、小球体、双膜囊泡、管状体和细胞核病毒工厂. 三种细胞骨架微丝、微管、中间丝形态在病毒复制过程中也会发生剧烈重塑, 形成笼状结构包裹病毒工厂, 包括肌动蛋白环、微管笼和中间丝笼. 本文系统描述了病毒复制阶段病毒工厂的形成过程及细胞骨架组分和膜组分的形态学变化, 重点阐述了三种细胞骨架及其相关蛋白在病毒工厂建立过程中的物质运输、物理支撑、和生化调控功能, 简要介绍了相关研究技术手段, 并讨论了病毒感染背景下病毒组分-细胞内膜-细胞骨架三者相互作用的重要性和未来研究方向.

关键词 病毒复制, 病毒工厂, 细胞骨架, 微丝, 微管, 中间丝, 内膜重构

病毒作为专性细胞内寄生生物, 需要利用宿主细胞机器进行自身繁殖^[1]. 病毒的生命周期主要分为四个阶段: 病毒首先识别并结合细胞上的病毒受体进入细胞; 释放的病毒基因组作为病毒复制和转录的模板, 在复制位点进行病毒基因的复制和蛋白质合成; 新合成的病毒组分组装形成病毒粒子; 最后运输释放到细胞外.

病毒感染细胞会改变胞内细胞器与生物大分子的正常物理空间分布与生物功能, 其中细胞骨架(cytoskeleton)和生物膜系统的改变尤为显著. 本文围绕病毒复制工厂的建立过程, 总结阐释了细胞骨架和膜系统在病毒复制阶段发生的形态学变化、生物学功能以及相关的研究技术, 希望可以了解目前不同种属病毒

复制特点的异同性以及开发广谱抗病毒药物提供一个切入点.

1 细胞骨架与内膜系统简介

细胞骨架是真核细胞的重要组成部分, 具备高度动态性, 其长度和胞内分布状态随着骨架的组装和解聚发生改变. 细胞骨架由微丝(microfilaments)、微管(microtubules)、中间丝(intermediate filaments)三大主要结构组分及其辅助蛋白组成(图1A). 其中, 微丝由球状肌动蛋白(globular actin, G-actin)单体逐渐组装成 7 nm 螺旋状的纤丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)(图1B). 微丝根据细胞内定位和功能分为四类: 形

引用格式: 张悦, 高雪笛, 酒亚明. 宿主细胞骨架与内膜网络重构调控病毒复制. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 383–395
Zhang Y, Gao X D, Jiu Y M. Manipulation of the cellular cytoskeleton-membrane network for virus replication (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 383–395, doi: [10.1360/SSV-2023-0107](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0107)

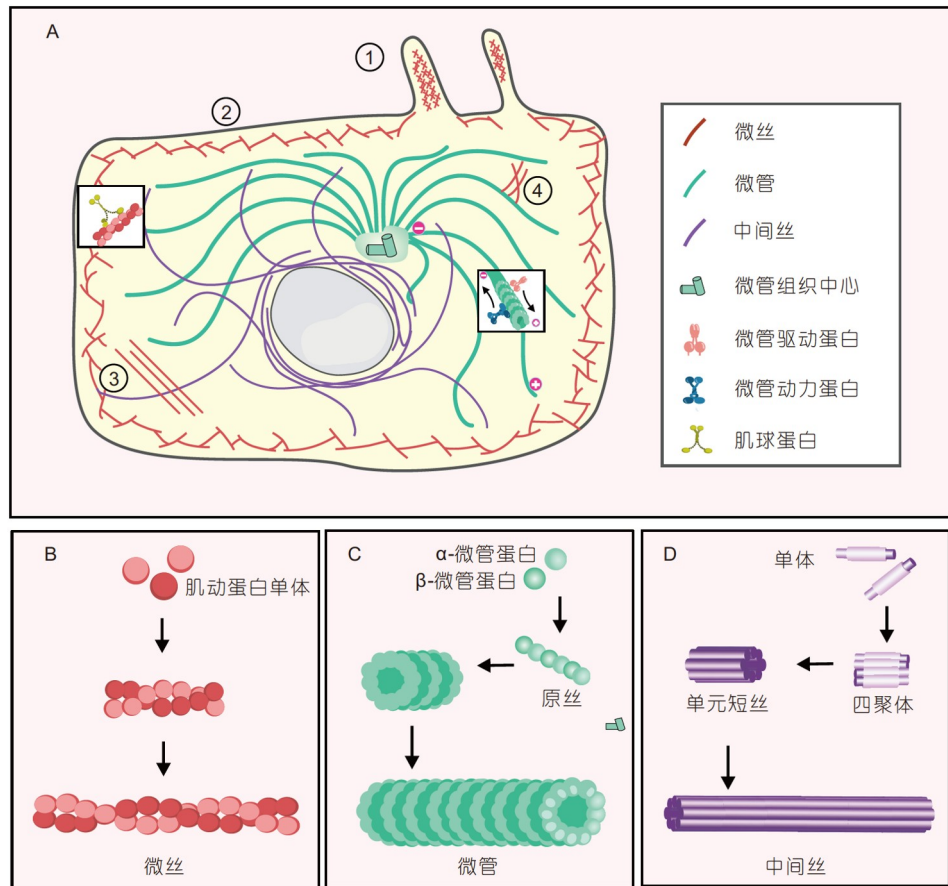


图 1 三种细胞骨架的形态和组装。A: 微丝、微管核中间丝及其相关马达蛋白在细胞中的形态分布。微丝能形成多种结构, 包括①微绒毛微丝、②细胞皮层微丝、③应力纤维、④散在微丝。肌球蛋白是微丝马达蛋白, 可以沿微丝运输。微管由微管组织中心向细胞膜方向延伸, 微管组织中心一端为负极, 细胞膜端为正极。微管动力蛋白可以将物质沿微管运输到负极, 微管驱动蛋白可以将物质沿微管运输到正极。中间丝围绕细胞核向细胞边缘延伸; B: 球状肌动蛋白单体逐渐组装成螺旋状的纤丝状肌动蛋白; C: α -和 β -微管蛋白单体聚合形成原丝, 组装成直径约25 nm的中空管状结构; D: 中间丝单体逐渐组装成二聚体、四聚体、短丝单元、成熟丝

Figure 1 Morphology and assembly of cytoskeleton. A: Cellular distribution of actin filaments, microtubules, intermediate filaments, and their related motor proteins. Actin filaments can form diverse structures within cells, including ① microvilli actin, ② cortical actin, ③ stress fiber, ④ diffuse actin. Myosin is an actin motor protein, where myosin serves as the engine, the actin filaments provide the tracks that myosin can move along. The plus end of a microtubule is oriented towards the cell periphery, and the minus end is anchored near a MTOC. Dynein is a large motor protein that moves towards the minus end of microtubules. Kinesin is another class of motor protein that moves towards the plus end of microtubules. Intermediate filaments surround the cell nucleus and extend to the cellular periphery; B: G-actin monomer is gradually assembled into F-actin; C: α - and β -tubulin (tubulin) monomers are polymerized to form protofilament, which then are assembled into hollow tubular structures with a diameter of about 25 nm; D: the monomers of intermediate filaments are gradually assembled into dimer, tetramer, unit-length filament and mature filament

成细胞表面微绒毛结构的微绒毛微丝(microvilli actin), 紧贴细胞膜的细胞皮层微丝(cortical actin)形成细胞外基质与细胞内骨架之间的连接, 位于细胞背面和侧面维持细胞形态的应力纤维(stress fiber), 分布在细胞质中参与物质转运的散在微丝(diffuse actin)^[2](图1A)。

微管是一种由 α -和 β -微管蛋白(tubulin)单体聚合而成直径约25 nm的中空管状结构, 从微管组织中心

(microtubule organizing center, MTOC)向细胞边缘辐射(图1A和C)。细胞微环境内的各种微丝结合蛋白(肌动蛋白单体结合蛋白、成核蛋白、加帽蛋白、交联蛋白、解聚蛋白)和微管结合蛋白(microtubule associated proteins, MAPs)能通过影响微丝或微管的组装与去组装调节其网络结构, 介导骨架与其他细胞结构之间的相互作用。此外, 沿微管运动的马达蛋白驱动蛋白(ki-

nesin)和动力蛋白(dynein)(图1A),沿微丝运动的马达蛋白肌球蛋白(myosin)能与骨架一起实现物质运输功能,调节胞内细胞器及生物大分子的空间分布^[3].

与微丝和微管不同,不同来源的组织细胞表达不同类型的中间丝蛋白.根据中间丝蛋白的氨基酸序列、基因结构、组装特性和组织特异性表达模式等将中间丝分为六种主要类型.不同种类的中间丝具有非常类似的二级结构,直径约为10 nm,围绕细胞核向细胞边缘伸展(图1A).中间丝由单体逐渐组装成二聚体、四聚体、短丝单元(unit-length filament, ULF)、成熟丝状结构(图1D).与另外两种骨架相比,中间丝结构较为坚韧,具有一定的拉伸和抗压能力,是细胞的重要机械支撑^[4].

总的来说,细胞骨架不仅在维持细胞形态和细胞内部结构的有序性方面起重要作用,还参与许多重要的生命活动,例如细胞内物质运输、信号转导、细胞分裂、病原体感染等^[5-8].

真核细胞内膜系统由内质网、高尔基体、分泌囊泡、溶酶体、核膜、细胞膜等各种生物膜组成.这些膜性细胞器或元件之间因为结构相互连接或发生膜融合而存在连续性,内膜系统持续不断的运动需要细胞骨架和基于细胞骨架的马达蛋白的参与^[9,10].细胞内膜系统在细胞的正常生理活动中发挥着重要的作用,包括蛋白质合成、脂质合成、能量生产、信号传导、细胞吞噬和排泄等^[11].内膜系统的高度动态性和功能的高度协调性保证了细胞正常生长、分裂和执行其功能.在细胞被病毒感染后,病毒会挟持宿主细胞组分,改变内膜系统正常的形态和生物学功能,以供病毒生命周期各阶段的高效进行.

2 病毒复制诱导细胞网络结构改变

病毒诱导宿主细胞的细胞骨架和细胞膜隔间发生广泛重组,产生细胞器样腔室结构或包涵体供病毒复制和组装,称为病毒工厂(viral factory)^[12].此结构聚集病毒复制所需的宿主蛋白组分和病毒组分,在物理空间上将病毒复制位点与细胞内环境隔绝,提高了病毒复制组装效率并保护其免受宿主防御系统的攻击^[13].根据不同科目病毒复制的场所,病毒工厂又分为细胞质病毒工厂(cytoplasmic viral factories)和细胞核病毒工厂(nuclear viral factories).

2.1 病毒工厂的分类

不同的结构类型取决于病毒的种类和他们感染的宿主细胞类型.细胞质病毒工厂根据其形态结构的异同分为了4大类(图2):病毒质体(vioplasm)、小球体(spherule)、双膜囊泡(double membrane vesicle, DMV)、管状体(Tube).

具体来说,vioplasm是一种电子密度较高的细胞质内包涵体,供病毒复制与组装,由核质大DNA病毒(nucleo-cytoplasmic large DNA viruses, NCLDV)如痘病毒科(Poxviridae)^[14]、非洲猪瘟病毒科(Asfarviridae)^[15]、虹彩病毒科(Iridoviridae)^[16]、双链RNA病毒(double strand RNA virus, dsRNA)如呼肠孤病毒科(Reoviridae)^[17]和单链负义RNA病毒(negative-sense single-stranded RNA virus, ssRNA(-) virus)如丝状病毒科(Filoviridae)^[18]产生.

Spherule是一种直径为50~400 nm的膜内凹陷,供病毒进行复制,根据病毒的类型可以出现在不同的细胞器膜组分上.例如在芜菁黄花叶病毒属(Tymoviruses)感染中出现在叶绿体上,在番茄丛矮病毒属(Tombusvirus)感染中出现在过氧化物酶体上,在野田病毒科(Nodaviridae)感染中出现在线粒体上,在披膜病毒科(Togaviridae)感染中出现在内体和溶酶体上,而在黄病毒科(Flaviviridae)感染中则出现在内质网上^[19].

DMV是来源于细胞内质网或高尔基体的双层膜性结构,直径约为200~300 nm,微小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)、冠状病毒科(Coronaviridae)和动脉炎病毒科(Arteriviridae)感染会在胞内产生DMVs结构^[20].产生Spherules和DMVs的病毒的共同特征是都有一个双链RNA(double strand RNA, dsRNA)复制中间体,dsRNA在隔离的膜腔室区域内复制可以避免被细胞先天免疫识别.

Tube是来源于细胞高尔基体的管状膜结构,直径约为100~150 nm,是布尼亚病毒科(Bunyaviridae)病毒胞内复制的场所^[21].Tubes通常包含120~150 nm的球状头部和圆柱状的杆部直径约80~100 nm,杆部开口连通细胞质,含有病毒dsRNA、病毒蛋白质和宿主细胞蛋白质等组分,以供病毒复制^[21].

在细胞核内进行复制的病毒会重塑核内结构形成细胞核病毒工厂来支持病毒的有序复制.例如单纯疱

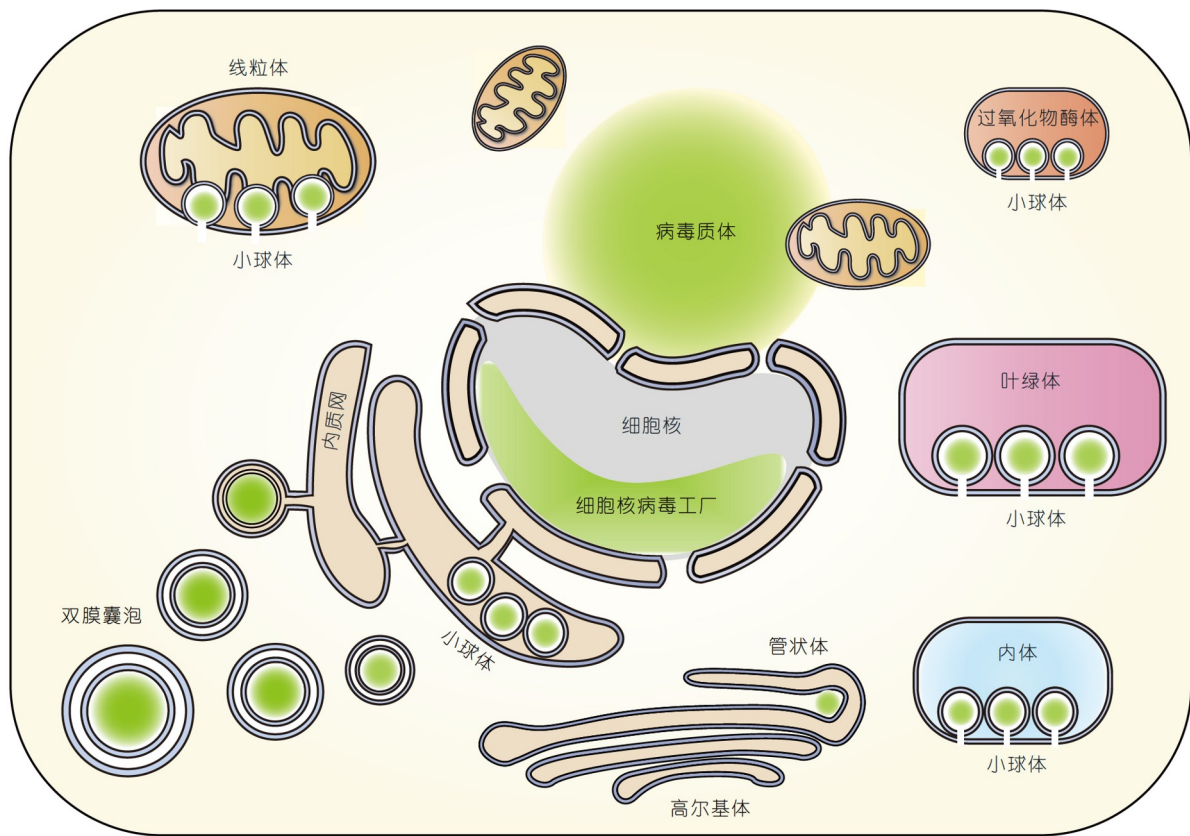


图 2 病毒工厂的种类. 细胞质病毒工厂根据其形态结构的异同分为4大类: 病毒质体、小球体、双膜囊泡、管状体. 其中, 根据病毒的不同, 小球体可起源于线粒体、过氧化物酶体、叶绿体、内体、内质网; 病毒质体存在于细胞质中; 双膜囊泡起源于内质网; 管状体起源与高尔基体. 细胞核病毒工厂存在于细胞核中, 在核背侧面

Figure 2 Types of viral factory. According to the differences of morphology and structure, cytoplasmic viral factories can be divided into four categories, including viroplasm, spherule, DMV and Tube. Spherule can originate from mitochondria, peroxisome, chloroplast, endosome and endoplasmic reticulum. DVMs originate from endoplasmic reticulum, and Tube originates from Golgi. Nuclear viral factory exists in dorsal side of cellular nucleus

疹病毒(Herpes simplex virus)在感染细胞核内形成复制隔室(replication compartments, RCs), 作为病毒DNA复制和晚期基因转录的场所^[22]. 杆状病毒(Baculoviruses)感染诱导细胞核内形成病毒源基质(virogenic stroma, VS)和口周区(peristromal region, PR)的亚核结构, 为病毒DNA复制和组装提供分子支架^[23,24].

病毒工厂是一种动态结构, 随着病毒生命的特定步骤所需的特定结构的组装和拆解, 利用胞内物质和信号转导通路来与其细胞内的运输途径保持联系, 整合必要的成分, 并促进新形成的病毒颗粒的退出(图1).

2.2 内膜系统的变化

此章节选取了一些广为人知的致病性病毒为例,

详细介绍经典的病毒工厂类型及其宿主细胞骨架网络的变化. 几乎所有的RNA病毒都在细胞质中形成病毒工厂, 这些结构和宿主膜成分紧密连接. 例如, 黄病毒属的登革病毒(Dengue virus, DENV)和寨卡病毒(Zika virus, ZIKV), 利用宿主粗面内质网形成直径约90 nm的内陷囊泡簇(vesicle packets, VPs)供病毒基因组复制, 囊泡朝向细胞质有一直径约11 nm的孔样开口以便物质交换(图3A~C)^[25,26]. 此外, 在靠近线粒体和VPs附近, 光面内质网成束形成卷曲膜(convoluted membranes, CMs)结构(图3A), 此处富集病毒蛋白质, 可能是病毒多聚蛋白质成熟的场所^[27].

黄病毒科肝炎病毒属的丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、冠状病毒科的中东呼吸综合征相关冠状

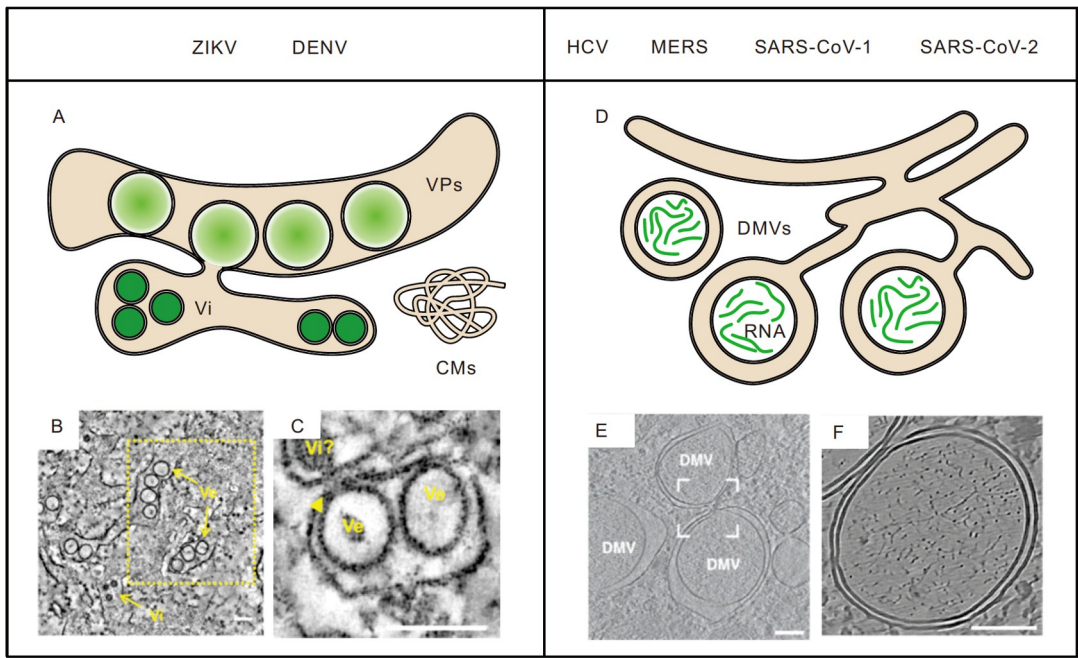


图 3 起源于内质网的小球体病毒工厂. A: 内质网向内凹陷的病毒工厂例图. 典型代表病毒有寨卡病毒和登革病毒. Vi: 病毒颗粒; B: 寨卡病毒感染诱导神经前体细胞的电子显微镜断层扫描图片, 内质网向内凹陷形成的囊泡簇清晰可见. 标尺: 100 nm (图片来源于文献[26], 已获得Creative Commons license版权许可); C: 寨卡病毒感染诱导的囊泡朝向细胞质的孔状开口(黄色箭头), 与小孔相对处有内质网小管, 里面有病毒颗粒. 标尺: 100 nm(图片来源于文献[26], 已获得Creative Commons license版权许可); D: 内质网向外突出形成双层膜囊泡的病毒工厂例图. 典型代表病毒有丙型肝炎病毒、中东呼吸综合征相关冠状病毒、严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV-1)和SARS-CoV-2. RNA: 病毒RNA. E, SARS-CoV-2感染VeroE6细胞16 h后的冷冻电子显微镜断层扫描图片, 双层膜囊泡清晰可见. 标尺: 100 nm(图片来源于文献[29], 已获得Creative Commons license版权许可); F: SARS-CoV-2感染过表达ACE2受体的A549细胞的冷冻电子显微镜断层扫描图片, 囊泡内RNA丝状结构清晰可见. 标尺: 100 nm(图片来源于文献[29], 已获得Creative Commons license版权许可)

Figure 3 The structure of Spherule. A: Schematic representation of the Flavivirus (ZIKV, DENV) replication and assembly compartments. Genome replication occurs within VPs formed upon ER membrane invagination. Vi: virions; B: electron tomography of ZIKV-induced VPs in hNPCs. A slice through a tomogram is shown depicting ZIKV-induced vesicles (Ve) within the rough ER as well as Vi. Scale bar: 100 nm (adapted from ref. [26] with copyright permission from Creative Commons license); C: slice through the tomogram showing the pore-like openings (colored arrowheads) of ZIKV-induced vesicles toward the cytoplasm. A potential ZIKV budding event (Vi) on the ER tubule opposing the vesicle pore can be observed. Scale bar: 100 nm (adapted from ref. [26] with copyright permission from Creative Commons license); D: schematic representation of DMVs formed by ER protrusions. Typical viruses include HCV, MERS-CoV, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2. DMVs are responsible for viral genome replication; E: tomogram showing DMVs in VeroE6 cells infected with SARS-CoV-2 at 16 hpi. Scale bar: 100 nm (adapted from ref. [29] with copyright permission from Creative Commons license); F: Tomogram showing DMVs and RNA filaments in A549-ACE2 cell infected with SARS-CoV-2. Scale bar: 100 nm (adapted from ref. [29] with copyright permission from Creative Commons license)

病毒(Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 1, SARS-CoV-1)和近年暴发的SARS-CoV-2, 利用宿主内质网形成向外突出的双层膜囊泡簇(DMVs)^[20,27-29](图3). 内质网腔构成DMV内外膜之间的空间, 其中富含病毒RNA(图3D~F), 一方面促进病毒RNA复制一方面帮助其逃逸细胞免疫识别^[30]. 在病毒感染后期, 有时会出现外膜融合, 可能为病毒出芽做准备^[30].

不同类别的病毒工厂形态和来源的异同, 取决于

病毒基因组复制和蛋白质合成挟持的细胞器种类. 病毒感染时的细胞器形态和空间位置分布与健康细胞相差甚远. 虽然不断有研究利用先进的科技手段向众人展示了这些精细结构的真实模样, 但病毒如何调控细胞内部发生如此复杂精细的结构变化尚不可知, 更加系统的分子机制还需要今后逐一揭晓.

2.3 细胞骨架的变化

病毒工厂形成时不仅细胞内膜系统发生实质性重塑, 细胞骨架的结构也发生剧烈变化. 多种病毒感染均

可诱导细胞骨架形成笼状结构包裹病毒工厂, 包括肌动蛋白环(actin ring)、微管笼(microtubule cage)和中间丝笼(intermediate filament cage)^[26,31,32](图4).

例如, 在猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)和猪传染性胃肠炎病毒(transmissible gastroenteritis virus, TGEV)感染的细胞中, 微丝会从细胞膜边缘向核周收缩形成环状结构, 和近核膜的病毒颗粒结合去帮助其复制和组装^[33]. 又如近年全球暴发的SARS-CoV-2感染细胞时, 肌动蛋白会发生重排, 形成一个包裹复制细胞器的环状结构. 肌动蛋白环的形成有助于富集子代病毒合成所需的因子, 使其包裹在复制细胞器周围, 从而促进病毒的复制过程^[34].

目前的研究发现, 众多RNA和DNA病毒均能促进细胞内形成中间丝笼^[35]. 例如, 在登革病毒和寨卡病毒感染时, 细胞微管和中间丝vimentin和nestin会发生动态变化形成包裹核周病毒工厂的笼状结构, 以促进病毒的复制^[26,32,36]. 在非洲猪瘟病毒的DNA复制和晚期基因表达阶段, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaM kinase II)会磷酸化vimentin并将其转移到复制工厂的边缘的病毒组装位点, 从而为建立病毒复制工厂提供结构支撑^[37]. 在SARS-CoV-2感染6~9小时后, vimentin丝状结构变构形成“笼子”包裹着DMV囊泡簇^[38].

相对于vimentin, 微管笼的报道相对较少. 通过活

细胞成像和三维重建, 研究人员发现, 在寨卡病毒感染后的20小时内, 微管开始发生位移, 并形成明显的笼状结构, 将病毒dsRNA, NS3以及重新组织后的内质网包围其中^[26].

除了胞质中的细胞骨架发生广泛变构外, 病毒感染也会使细胞核内的骨架发生形态变化. 例如, 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染会重塑细胞核形态并改变其核内物质空间分布. 随着感染进程, 核内微丝(nuclear actin filaments)由弥散分布转变为短棒丝状结构, 进而形成丝状网络结构, 到感染后期又逐渐消失变成弥散状^[39]. 生命周期需要入核复制的病毒在细胞核内形成病毒工厂, 高度动态性变化的核内骨架在此过程中的功能还待进一步探究.

3 细胞骨架和内膜系统在病毒复制中的功能

细胞骨架常被招募到病毒工厂并与变构的膜结构相互作用, 协助病毒复制工厂的生成与维持.

3.1 内膜系统提供病毒复制位点

不同种类的病毒会挟持不同的细胞器并改变其生物膜结构, 形成病毒复制工厂. 常见的病毒工厂包括内

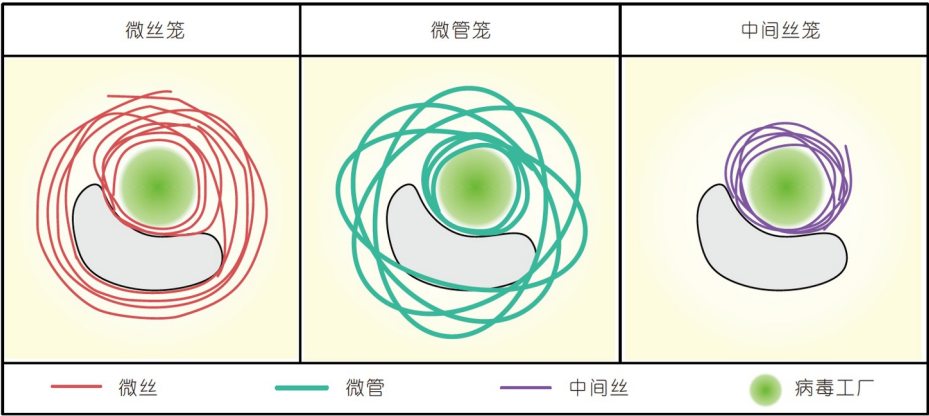


图 4 病毒感染诱导细胞骨架重塑为笼状结构. 病毒感染会引起细胞骨架发生剧烈重排, 三种细胞骨架均形成包裹近核病毒工厂的笼状结构. 微丝形成微丝环围绕病毒组分、内质网、高尔基体等; 微管形成微管笼向核周收缩, 呈现网格状; 中间丝形成中间丝笼完全包裹病毒工厂

Figure 4 Viral infection induces cytoskeleton remodeling into cage-like structure. Virus infection can cause severe rearrangement of the cytoskeleton, and all three kinds of cytoskeleton form a cage-like structure enclosing the near-nuclear virus factory. Microfilaments form actin ring around the virus components, endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, etc.; microtubules form a grid shape microtubule cage; intermediate filaments form an intermediate filament cage to completely wrap the virus factory

质网和高尔基体形成的膜性腔室(图3). 病毒组分和宿主组分汇聚在这些膜性腔室里一起帮助病毒基因组复制和蛋白质合成. 包裹式的膜性腔室保护了病毒基因组, 使其逃逸细胞免疫系统的识别^[29]. 同时, 膜性腔室面向细胞质有一小开口, 供新合成的病毒组分、病毒颗粒释放到胞质进行下一步组装和成熟释放^[24,25].

3.2 内膜系统的转运功能

除了组成病毒复制工厂, 内膜系统参与病毒的胞内运输. 病毒利用宿主内吞再循环小泡(endocytic recycling compartment, ERC)来实现病毒的胞内运输, 在病毒生命周期的各个阶段均发挥重要作用. 例如, 利用内体(endosome)实现病毒内化; 改变囊泡分选机制避免病毒走降解途径; 囊泡黏附病毒组分向病毒组装和释放位点运输^[40].

3.3 细胞骨架的运输功能

细胞骨架帮助病毒运输到病毒工厂合成位点. 微丝参与大部分病毒侵入宿主细胞后的细胞外周的运动, 而病毒向核周或核内复制位点的定向运输则需要具有极性的微管及其动力蛋白运输. 例如, 流感病毒(Influenza A virus, IAV)必须沿着细胞外围的微丝移动, 然后沿着微管通过胞浆移动到核周区域以释放基因组^[41]. 在宿主细胞内, 马达蛋白肌球蛋白VI(myosin VI)和微管动力蛋白dynein一起负责携带病毒的囊泡在微丝和微管上的运输. 从微丝到微管的“驱动程序转换”机制使病毒能够在宿主细胞内成功传播^[41].

除了帮助运输病毒外, 细胞骨架还能促进病毒工厂融合. 研究人员追踪牛痘病毒感染过程发现, 感染早期较小的病毒工厂会沿着微管进行无定向运动; 在感染晚期微管发生重排, 导致宿主细胞质和细胞膜发生收缩, 最终分布在微管上的较小的病毒复制工厂停止沿微管的运动并会随着细胞的收缩接近宿主细胞的近核区域, 相互融合成较大的病毒复制工厂^[42]. 病毒借助动态变化的微管向核周形成更大的病毒工厂, 加速病毒的复制和组装.

细胞骨架与细胞内膜系统相互交织, 病毒蛋白也会利用内膜-细胞骨架网络进行胞内运输便于病毒胞间传播^[43,44]. 例如, 流感病毒RNA复制完成后, 新合成的病毒核糖核蛋白(viral ribonucleoproteins, vRNPs)会从细胞核内释放, 并在微管组织中心内积累并沿微管

进行向细胞外膜转运^[45]. 相似地, 在人类免疫缺陷病毒1型(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)感染中, 微丝能够直接与病毒的逆转录复合物(replication and transcription complex, RTC)相互作用, 并为逆转录产物从细胞核到细胞质的提供通道, 促进前整合复合物的运输和整合到宿主基因组的过程^[46,47]. 病毒利用细胞骨架向胞内和胞外运输的过程十分复杂, 涉及多种蛋白质的相互作用, 包括病毒的外壳蛋白、内体蛋白、肌动蛋白和微管动力蛋白等.

细胞骨架动态性保证了病毒工厂的形成. 利用细胞骨架解聚或稳定药物破坏细胞骨架动态性会显著影响病毒复制. 例如, 使用稳定微丝的药物Jasplakinolide会改变布尼奥罗病毒病毒管的结构, 改变病毒组装部位的位置, 并使具有感染性的病毒颗粒向培养上清的释放减少^[21]. 使用稳定微管的药物紫杉醇会显著降低寨卡病毒和蜱传脑炎病毒的病毒产量^[26,48]. 使用破坏中间丝的药物维沙菲宁(Withaferin A, WFA)使SARS-CoV-2的复制显著降低^[38]. 综上所述, 细胞骨架正常的结构和生理功能保证了病毒工厂形成的高效性和精准性.

3.4 细胞骨架蛋白的生化功能

宿主细胞骨架蛋白与病毒蛋白会发生相互作用以促进病毒复制. 这一现象普遍存在于众多病毒感染中. 例如, 在埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)感染中, 蛋白质组学分析发现, 大量骨架蛋白及其结合蛋白与EBOV复制相关^[49,50]. 与EBOV的聚合酶L蛋白互作的宿主蛋白中有很多与细胞骨架重构相关的分子, 如DOCK7, CTTN, CORO7, CNN3, AMOT, FLNA, 提示EBOV感染过程中细胞骨架出现重构^[51]. 其中, EBOV的VP35蛋白能和细胞内微管动力蛋白dynein的轻链(DLC8)相互作用进而增强病毒RNA复制^[52,53]. EBOV的VP40蛋白通过与细胞IQGAP1蛋白互作从而挟持细胞骨架使之重构, 更利于病毒自身出芽释放^[54]. 又如在CCHFV感染中, 质谱分析揭示CCHFV的NP蛋白与众多细胞骨架蛋白如actin, tubulin, vimentin等相互作用以促进自身复制^[55]. 有些多功能的分子, 如微管结合蛋白STAU1既能结合细胞骨架, 又能结合病毒RNA, 统筹病毒组份和宿主相关分子以促进病毒RNA的高效复制^[56].

此外, 细胞骨架还能够作为转录因子直接促进病

毒基因组的转录。例如, 微丝能够改变副流感病毒(parainfluenza virus type 3, HPIV3)核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)的结构, 使其由松散的盘绕状态转变为相对紧凑的结构^[57]。这种结构转变有助于微丝与病毒RNA聚合酶或顺式转录元件结合, 进而促进病毒基因组的转录和翻译过程^[57]。破坏微丝会阻碍病毒RNA的合成和RNP的积累, 导致病毒无法正常繁殖^[57]。另外, Actin通过二价阳离子依赖的结合方式与呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)基因模板结合, 作为病毒的经典转录因子与宿主前纤维蛋白(profilin)转录辅因子共同发挥作用, 调节病毒基因组的转录^[58]。

3.5 细胞骨架的结构支撑作用

细胞骨架蛋白参与并维持病毒复制工厂结构的形成。细胞骨架除了围绕富集在病毒工厂附近外, 还能直接嵌入其中参与病毒工厂的形成。例如, 微丝和微管共同促进轮状病毒(rotavirus, RV)病毒质工厂(viroplasm)的组装和形成过程^[59]。此外, 在布尼奥罗病毒(Bunyamwera virus)感染中, actin帮助病毒在细胞高尔基体中形成管状病毒工厂(Tubes)^[21]。研究团队利用电子显微镜观察到Tubes内有纤维状的纹理结构, 结合基质辅助激光解吸电离质谱(peptide mass fingerprinting by matrix assisted laser desorption-ionization mass spectrometry, MALDI-MS)分析发现, 纯化的Tubes中含有细胞骨架蛋白及其相关蛋白actin, tubulin, myosin I。此外, actin能嵌合到胞内未成熟的病毒中, 说明actin不仅参与Tubes形成, 同时也助力病毒在高尔基体膜中形态成熟过程^[21]。

细胞骨架帮助病毒工厂锚定在起源细胞器上。高尔基体相关细胞骨架蛋白参与布尼奥罗病毒Tubes的组装和功能, 锚定Tubes于高尔基体膜上, 在维持病毒工厂的结构完整性方面发挥重要作用^[21]。

本团队^[32]之前的研究发现, 细胞在受到ZIKV感染后, 细胞中间丝波形蛋白网络(vimentin filaments)会逐渐向核周聚集形成笼状结构包裹病毒复制工厂, 汇聚重要的宿主因子和病毒组分, 与众多内质网蛋白互作, 如核糖体结合蛋白1(ribosome-binding protein 1, RRBPI)以促进病毒RNA复制。当细胞缺失vimentin后, ZIKV工厂呈现胞内分散分布, 病毒基因组复制、病毒蛋白合成和成熟病毒的产生水平也随之下降。发现vi-

mentin filaments同时在物理空间和生物功能上帮助病毒在胞内形成完整致密的病毒复制工厂以促进病毒产生, 这提示vimentin可作为ZIKV感染治疗的潜在宿主靶点。

3.6 细胞骨架参与内膜运输

细胞骨架参与膜成分的运输和分布, 以及膜的重排。细胞骨架和内膜系统在病毒感染过程中紧密相连, 两者都经历了重大的重塑, 以支持病毒的复制和组装。例如, 八型肌球蛋白(myosin VIII)和膜系链蛋白(membrane-tethering proteins)在特定的内质网亚区(细胞皮质和微管链接的内质网部位、内质网细胞膜接触位点、内质网核细胞膜的结合位点和胞间连丝等), 调控病毒感染过程^[60]。细胞骨架也为病毒通过内膜循环系统运输提供轨道^[40]。综上所述, 病毒感染过程中细胞骨架和内膜系统之间的相互作用是复杂的、动态的, 涉及到许多不同的细胞成分和途径的协调作用。但目前病毒感染背景下, 研究内膜重构与细胞骨架重构之间的关系还有待继续发展。

4 研究病毒复制工厂与细胞骨架互作的技术

4.1 光学显微成像技术

研究病毒工厂和细胞骨架之间的关系包括随感染时间对其结构、生物发生、功能进行描述。利用荧光探针和超高分辨率显微镜技术(STED; SIM; 单分子成像如STORM, PALM, PAINT, ROSE, 4Pi等)能显示病毒工厂内部大分子结构和定位, 可以快速得到在Z轴具有超高分辨率的三维立体图像, 真实反映病毒感染后内膜结构的改变, 以及宿主蛋白、病毒蛋白和内膜三者之间的复杂空间位置关系^[27]。

另外, 可以利用这些突破光学衍射局限的成像技术进行纳米级活细胞成像, 动态追踪病毒工厂的组装过程以及宿主成分, 如细胞骨架向病毒工厂富集最终形成笼状包裹的形态重构过程^[32]。利用深度学习卷积神经网络(convolutional neural network-based automated cell classification and analysis pipelines)提取图像特征, 可以实现自动化分析大批量细胞形态并进行分类测量等^[39]。再利用稀疏反卷积分析(sparse deconvolution)进一步提高活细胞图像的时

空分辨率^[61].

用于成像特定病毒RNA分子的探针是研究病毒在细胞中复制和组装的强大工具. 例如, 荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 显示了病毒基因组的定位和组装形成新的病毒颗粒的位置. 近年来开发的用于活细胞DNA和RNA成像的live FISH技术^[62]也有潜力运用到病毒工厂的研究中, 动态地展示病毒基因组合成、运输和病毒粒子的组装.

4.2 电子显微成像技术

除光学显微镜外, 电子显微镜在研究病毒工厂结构领域占有重要地位. 例如, 利用透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 分析感染细胞的超薄切片; 利用光电关联显微技术 (correlative light and electron microscopy, CLEM) 直接在感兴趣的亚细胞器区域进行精准地高分辨率成像; 免疫金标记 (immunogold labeling assays) 的冷冻电子显微镜观察目标蛋白和特殊病毒复制工厂结构的位置关系. 成像后再进行电子断层成像 (electron tomography, ET) 和三维建模 (3D reconstruction) 更清晰直观地展示结果.

4.3 分子生物学技术

各种显微镜方法可以揭示病毒工厂形成的时间、胞内位置和精细结构, 而一些病毒学分子实验和生化实验可以对其分子机制进行深入研究. 例如, 利用一些检测蛋白相互作用的生化实验, 如免疫共沉淀 (co-immunoprecipitation)、酵母双杂交技术 (yeast two-hybrid, Y2H)、邻近依赖生物素鉴定 (proximity-dependent biotin identification, Bio-ID) 在感染早期捕捉与病毒蛋白相互作用的细胞骨架成分和相关蛋白. 利用CRISPR-Cas9基因编辑技术靶向敲除某基因构建稳定细胞系, 或配合一些靶向细胞骨架的药物, 如微丝聚合抑制剂细胞松弛素 (cytochalasin D)、微管聚合抑制剂诺考达唑 (nocodazole) 中间丝破坏剂WFA等. 此外, 配合后续的分子病毒学检测手段, 如实时定量聚合酶链式反应 (real-time quantitative PCR, RT-PCR) 去衡量病毒基因复制水平, 免疫印迹实验 (Western blot, WB) 去衡量病毒蛋白水平, 滴度实验 (titration assay) 去衡量分泌出去的有感染力的病毒颗粒数量, 定性定量地观察细胞骨架组分及其动态性和稳定性对于病毒复制工厂

形成构成及其病毒产量的影响.

5 总结与展望

病毒复制需要精细调控信号通路和细胞结构, 在维持宿主细胞存活和高效病毒复制之间保持平衡. 而病毒感染导致的细胞骨架和内膜系统的重构创造了一个病毒复制的独特场所——病毒工厂. 随着科技的不断发展进步, 在这一领域已经取得了相当大的进展, 为病毒感染的细胞生物学问题、病毒进化等各方面提供了全新的见解. 但是作为一个新兴的领域, 虽然研究者已经在一定程度上揭示病毒工厂的组成成分和精细结构. 但人们对伴随感染发生的细胞骨架变构、膜形态变构、病毒工厂形成的动态过程、生物功能、调控机制、三者关联性的认识还不全面.

病毒需要借助和重塑细胞骨架结构进行入侵、复制、转运、组装和释放, 研究细胞骨架在侵袭细胞种类多且高致病性病毒感染中的作用机制有利于从病毒复制的各个阶段进行阻断, 从而达到防控效果. 且细胞骨架作为真核细胞共有的细胞结构, 更有利于找到病毒在细胞中复制的通用机制和分子靶点. 未来有以下几点方向值得深入探讨: (i) 病毒感染时细胞骨架与内膜系统变构的时空关系. 目前的研究集中在正常情况下细胞骨架参与内膜运输和形态维持, 但是缺乏在感染背景下的机制研究. (ii) 细胞骨架与病毒组分的作用位点. 通过比较不同病毒与同一种细胞骨架蛋白作用位点的异同, 可以得出病原宿主互作的普遍机制, 根据这一特定位点设计靶向药物, 开发广谱抗病原药物. (iii) 不同细胞的骨架成分差异与病毒组织特异性之间的关系. 细胞内有多种细胞骨架蛋白, 特别是中间丝蛋白种类众多, 且部分具有组织细胞特异性, 不同种类的细胞骨架紊乱可能导致不同的疾病, 也可能与病毒感染特异性相关.

总体而言, 细胞骨架直接参与病毒工厂建立过程. 细胞骨架除了组装成丝状网络作为物理支撑和物质运输轨道, 细胞骨架蛋白本身功能众多, 参与多个生物调节过程发挥生化功能. 研究细胞骨架与病毒相互作用的机制有助于理解病毒复制的分子细节, 为病毒感染的治疗提供潜在的靶点.

参考文献

- 1 Eisenreich W, Rudel T, Heesemann J, et al. How viral and intracellular bacterial pathogens reprogram the metabolism of host cells to allow their intracellular replication. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 42
- 2 Svitkina T. The actin cytoskeleton and actin-based motility. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10: a018267
- 3 Mizuno N, Toba S, Edamatsu M, et al. Dynein and kinesin share an overlapping microtubule-binding site. *EMBO J*, 2004, 23: 2459–2467
- 4 Herrmann H, Bär H, Kreplak L, et al. Intermediate filaments: from cell architecture to nanomechanics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 562–573
- 5 Gong P, Zhao S, Liu H, et al. Tomato yellow leaf curl virus V3 protein traffics along microfilaments to plasmodesmata to promote virus cell-to-cell movement. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 1046–1049
- 6 Wu Z C, Liu X G, Chen W C. Assembly and biological functions of filamentous actin (in Chinese). *Chem Life*, 2022, 42: 984–992 [吴祖纯, 刘新光, 陈维春. 丝状肌动蛋白的组装及其生物学功能. 生命的化学, 2022, 42: 984–992]
- 7 Wang L Q, Wang S W, Wang H D, et al. Dynamic characteristics of microtubule-dependent transport of singapore grouper iridovirus in host cells (in Chinese). *J Trop Oceanogr*, 2020, 39: 66–73 [王立群, 王劭雯, 王宏达, 等. 石斑鱼虹彩病毒SGIV在宿主细胞内依赖微管运动的行为特征. 热带海洋学报, 2020, 39: 66–73]
- 8 Zhang M L, Ti H Y, Wang P Y, et al. Intracellular transport dynamics revealed by single-particle tracking. *Biophys Rep*, 2021, 7: 413–427
- 9 Wang P, Hussey P J. Interactions between plant endomembrane systems and the actin cytoskeleton. *Front Plant Sci*, 2015, 6: 422
- 10 Brandizzi F, Wasteneys G O. Cytoskeleton-dependent endomembrane organization in plant cells: an emerging role for microtubules. *Plant J*, 2013, 75: 339–349
- 11 Simpson J C. Modification of the mammalian endomembrane system in healthy and diseased cells. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2133
- 12 de Castro I F, Volonté L, Risco C. Virus factories: biogenesis and structural design. *Cell Microbiol*, 2013, 15: 24–34
- 13 Netherton C L, Wileman T. Virus factories, double membrane vesicles and viroplasm generated in animal cells. *Curr Opin Virol*, 2011, 1: 381–387
- 14 Laliberte J P, Moss B. Lipid membranes in poxvirus replication. *Viruses*, 2010, 2: 972–986
- 15 Andres G, Garcia-Escudero R, Simon-Mateo C, et al. African swine fever virus is enveloped by a two-membraned collapsed cisterna derived from the endoplasmic reticulum. *J Virol*, 1998, 72: 8988–9001
- 16 Netherton C, Moffat K, Brooks E, et al. A guide to viral inclusions, membrane rearrangements, factories, and viroplasm produced during virus replication. *Adv Virus Res*, 2007, 70: 101–182
- 17 Touris-Otero F, Martinez-Costas J, Vakharia V N, et al. Avian reovirus nonstructural protein microNS forms viroplasm-like inclusions and recruits protein sigmaNS to these structures. *Virology*, 2004, 319: 94–106
- 18 Dolnik O, Stevermann L, Kolesnikova L, et al. Marburg virus inclusions: a virus-induced microcompartment and interface to multivesicular bodies and the late endosomal compartment. *Eur J Cell Biol*, 2015, 94: 323–331
- 19 Diaz A, Ahlquist P. Role of host reticulon proteins in rearranging membranes for positive-strand RNA virus replication. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15: 519–524
- 20 Wolff G, Melia C E, Snijder E J, et al. Double-membrane vesicles as platforms for viral replication. *Trends Microbiol*, 2020, 28: 1022–1033
- 21 Fontana J, López-Montero N, Elliott R M, et al. The unique architecture of Bunyamwera virus factories around the Golgi complex. *Cell Microbiol*, 2008, 10: 2012–2028
- 22 Chang L, Godinez W J, Kim I H, et al. Herpesviral replication compartments move and coalesce at nuclear speckles to enhance export of viral late mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: E136–E144
- 23 Rohrmann G F. *Baculovirus Molecular Biology*. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2019
- 24 Nagamine T, Kawasaki Y, Abe A, et al. Nuclear marginalization of host cell chromatin associated with expansion of two discrete virus-induced subnuclear compartments during baculovirus infection. *J Virol*, 2008, 82: 6409–6418
- 25 Welsch S, Miller S, Romero-Brey I, et al. Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites. *Cell Host Microbe*, 2009, 5: 365–375
- 26 Cortese M, Goellner S, Acosta E G, et al. Ultrastructural characterization of Zika virus replication factories. *Cell Rep*, 2017, 18: 2113–2123
- 27 Neufeldt C J, Cortese M, Acosta E G, et al. Rewiring cellular networks by members of the *Flaviviridae* family. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16: 125–142

- 28 Paul D, Hoppe S, Saher G, et al. Morphological and biochemical characterization of the membranous hepatitis C virus replication compartment. *J Virol*, 2013, 87: 10612–10627
- 29 Klein S, Cortese M, Winter S L, et al. SARS-CoV-2 structure and replication characterized by *in situ* cryo-electron tomography. *Nat Commun*, 2020, 11: 5885
- 30 Tabata K, Prasad V, Paul D, et al. Convergent use of phosphatidic acid for hepatitis C virus and SARS-CoV-2 replication organelle formation. *Nat Commun*, 2021, 12: 7276
- 31 Wen Z, Zhang Y, Lin Z, et al. Cytoskeleton—a crucial key in host cell for coronavirus infection. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12: 968–979
- 32 Zhang Y, Zhao S, Li Y, et al. Host cytoskeletal vimentin serves as a structural organizer and an RNA-binding protein regulator to facilitate Zika viral replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2113909119
- 33 Wang J, Fang S, Xiao H, et al. Interaction of the coronavirus infectious bronchitis virus membrane protein with β -actin and its implication in virion assembly and budding. *PLoS ONE*, 2009, 4: e4908
- 34 Kloc M, Uosef A, Wosik J, et al. Virus interactions with the actin cytoskeleton—what we know and do not know about SARS-CoV-2. *Arch Virol*, 2022, 167: 737–749
- 35 Zhang Y, Wen Z, Shi X, et al. The diverse roles and dynamic rearrangement of vimentin during viral infection. *J Cell Sci*, 2021, 134: jcs250597
- 36 Teo C S H, Chu J J H. Cellular vimentin regulates construction of dengue virus replication complexes through interaction with NS4A protein. *J Virol*, 2014, 88: 1897–1913
- 37 Stefanovic S, Windsor M, Nagata K, et al. Vimentin rearrangement during African swine fever virus infection involves retrograde transport along microtubules and phosphorylation of vimentin by calcium calmodulin kinase II. *J Virol*, 2005, 79: 11766–11775
- 38 Cortese M, Lee J Y, Cerikan B, et al. Integrative imaging reveals SARS-CoV-2-Induced reshaping of subcellular morphologies. *Cell Host Microbe*, 2020, 28: 853–866.e5
- 39 Procter D J, Furey C, Garza-Gongora A G, et al. Cytoplasmic control of intranuclear polarity by human cytomegalovirus. *Nature*, 2020, 587: 109–114
- 40 Vale-Costa S, Amorim M. Recycling endosomes and viral infection. *Viruses*, 2016, 8: 64
- 41 Zhang L J, Xia L, Liu S L, et al. A “driver switchover” mechanism of influenza virus transport from microfilaments to microtubules. *ACS Nano*, 2018, 12: 474–484
- 42 Schramm B, de Haan C A M, Young J, et al. Vaccinia-virus-induced cellular contractility facilitates the subcellular localization of the viral replication sites. *Traffic*, 2006, 7: 1352–1367
- 43 He R, Li Y, Bernards M A, et al. Manipulation of the cellular membrane-cytoskeleton network for RNA virus replication and movement in plants. *Viruses*, 2023, 15: 744
- 44 Reichel C, Más P, Beachy R N. The role of the ER and cytoskeleton in plant viral trafficking. *Trends Plant Sci*, 1999, 4: 458–462
- 45 Simpson C, Yamauchi Y. Microtubules in influenza virus entry and egress. *Viruses*, 2020, 12: 117
- 46 Rey O, Canon J, Krogstad P. HIV-1 Gag protein associates with F-actin present in microfilaments. *Virology*, 1996, 220: 530–534
- 47 Ospina Stella A, Turville S. All-round manipulation of the actin cytoskeleton by HIV. *Viruses*, 2018, 10: 63
- 48 Bílý T, Palus M, Eyer L, et al. Electron tomography analysis of tick-borne encephalitis virus infection in human neurons. *Sci Rep*, 2015, 5: 10745
- 49 Spurgers K B, Alefantis T, Peyser B D, et al. Identification of essential filovirion-associated host factors by serial proteomic analysis and RNAi screen. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9: 2690–2703
- 50 Muthaiyan M, Pushan S S, Naorem L D, et al. Understanding of Zaire ebolavirus-human protein interaction for drug repurposing. *Virusdisease*, 2020, 31: 28–37
- 51 Fang J, Pietzsch C, Tsapralis G, et al. Functional interactomes of the Ebola virus polymerase identified by proximity proteomics in the context of viral replication. *Cell Rep*, 2022, 38: 110544
- 52 Kubota T, Matsuoka M, Chang T H, et al. Ebolavirus VP35 interacts with the cytoplasmic dynein light chain 8. *J Virol*, 2009, 83: 6952–6956
- 53 Luthra P, Jordan D S, Leung D W, et al. Ebola virus VP35 interaction with dynein LC8 regulates viral RNA synthesis. *J Virol*, 2015, 89: 5148–5153
- 54 Lu J, Qu Y, Liu Y, et al. Host IQGAP1 and ebola virus VP40 interactions facilitate virus-like particle egress. *J Virol*, 2013, 87: 7777–7780
- 55 Surtees R, Dowall S D, Shaw A, et al. Heat shock protein 70 family members interact with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Hazara virus nucleocapsid proteins and perform a functional role in the nairovirus replication cycle. *J Virol*, 2016, 90: 9305–9316

- 56 Fang J, Pietzsch C, Ramanathan P, et al. Staufen1 interacts with multiple components of the Ebola virus ribonucleoprotein and enhances viral RNA synthesis. *mBio*, 2018, 9: e01771-18
- 57 Gupta S, De B P, Drazba J A, et al. Involvement of actin microfilaments in the replication of human parainfluenza virus type 3. *J Virol*, 1998, 72: 2655–2662
- 58 Burke E, Mahoney N M, Almo S C, et al. Profilin is required for optimal actin-dependent transcription of respiratory syncytial virus genome RNA. *J Virol*, 2000, 74: 669–675
- 59 Vetter J, Papa G, Seyffert M, et al. Rotavirus spike protein VP4 mediates viroplasm assembly by association to actin filaments. *J Virol*, 2022, 96: e0107422
- 60 Pitzalis N, Heinlein M. The roles of membranes and associated cytoskeleton in plant virus replication and cell-to-cell movement. *J Exp Bot*, 2017, 69: 117–132
- 61 Zhao W, Zhao S, Li L, et al. Sparse deconvolution improves the resolution of live-cell super-resolution fluorescence microscopy. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 606–617
- 62 Wang H, Nakamura M, Abbott T R, et al. CRISPR-mediated live imaging of genome editing and transcription. *Science*, 2019, 365: 1301–1305

Manipulation of the cellular cytoskeleton-membrane network for virus replication

ZHANG Yue, Gao XueDi & JIU YaMing

Shanghai Institute of Immunity and Infection, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Epidemics caused by viral infections pose a significant global threat to human health and economy. A common feature of virus infection is to reshape the membrane structure and cytoskeleton structure of host cells to form specific organelle-like structures for virus genome replication, which is called viral factory. Different viruses may hijack different organelles to form replication factories, including viroplasm, spherules, double membrane vesicles, tubes and nuclear viral factory. Virus infection can also induce drastic rearrangement of cytoskeleton, forming cage-like structures to wrap the virus factory, including actin ring, microtubule cage and intermediate filaments cage. This review systematically summarizes the formation process of virus factory and the corresponding morphological changes of cytoskeleton and membrane network. Specifically, we focus on the functions of material transport, physical support, and biochemical regulation of cytoskeleton and their related proteins during the establishment of virus factory. We also discuss the importance of these interactions in the context of viral replication and future research directions.

viral replication, viral factory, cytoskeleton, actin filament, microtubule, intermediate filament, rearrangement of cellular membranes

doi: [10.1360/SSV-2023-0107](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0107)



酒亚明, 中国科学院上海免疫与感染研究所研究员, 博士生导师, 国家自然科学基金委优秀青年科学基金、“中国科学院百人计划”(终期评估优秀)获得者. 以生物成像为技术特长, 聚焦细胞骨架的动态调控与生理病理功能. 课题组成立以来, 以通讯作者在*Nature Communications*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *Journal of Cell Biology*, *Current Biology*等期刊发表论文50余篇.