

ПУТИ ЭНДОЦИТОЗА ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ И ПРЕЗЕНТАЦИЯ ПОГЛОЩЕННЫХ АНТИГЕНОВ



В.Ю. Талаев, И.Е. Заиченко, О.Н. Бабайкина, М.В. Светлова, Е.В. Воронина

ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Резюме. Белки многих вирусов могут собираться в строго организованные структуры — вирусоподобные частицы, которые несут антигены исходных вирусов, а также могут быть искусственно «декорированы» антигенами других возбудителей. Эти частицы не содержат вирусного генома и лишены инфекционности, но могут обладать высокой иммуногенностью и поэтому активно используются для разработки вакцин. Не вызывает сомнения, что при конструировании вакцин необходимо учитывать сведения о взаимодействии их компонентов с иммунной системой, в частности, с антигенпрезентирующими клетками. Особенно важно это для вирусоподобных частиц, поскольку они, подобно другим частицам нанометровых размеров, могут проникать в антигенпрезентирующие клетки с помощью различных путей эндоцитоза. Эти пути используют множество рецепторов, генерируют эндоцитарные везикулы разного размера и, что особенно актуально, ассоциированы с различной судьбой поглощенного материала. В обзоре описаны механизмы фагоцитоза, макропиноцитоза, клатрин-опосредованного эндоцитоза, быстрого эндофилин-опосредованного эндоцитоза и несколько эндоцитарных путей, ассоциированных с липидными рафтами. Приведены данные о связи различных эндоцитарных путей с сортировкой поглощенного груза в ранних эндосомах и ферментативной деградацией содержимого поздних эндосом. Обсуждаются механизмы распределения поглощенных антигенов внутри антигенпрезентирующих клеток для загрузки на молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Представлены данные об эндоцитозе различных вирусов при инфицировании клеток, а также сравнительный анализ путей эндоцитоза вирусоподобных частиц и родственных им вирусов. Отмечается, что вирусоподобные частицы, наряду с путем поглощения, специфичным для исходного вируса, могут использовать дополнительные эндоцитарные пути, а также могут быть искусственно «нацелены» на определенный рецептор и соответствующий ему путь поглощения. Это дает возможность выбора или конструирования частиц с оптимальными показателями эндоцитоза и презентации антигенов для индукции протективного иммунного ответа при вакцинации. Следует предположить, что для большинства профилактических вакцин нужны частицы, которые хорошо поглощаются антигенпрезентирующими клетками и направляют материал на эндолизосомальную деградацию, или частицы, поглощение которых направляет материал как в поздние, так и в статические ранние эндосомы, обеспечивая доступность антигенов для «прямой» и перекрестной антигенной презентации. Наконец, в обзоре обсуждаются вирусоподобные частицы для доставки лекарств или генно-инженерных конструкций и оптимальные эндоцитарные пути, которые должны защищать полезную нагрузку этих частиц от эндолизосомной деградации.

Ключевые слова: эндоцитоз, рецепторы, презентация антигенов, вирусоподобные частицы, вирусы, вакцины.

Адрес для переписки:

Талаев Владимир Юрьевич
603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,
ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (831) 469-79-48.
E-mail: talaev@inbox.ru

Contacts:

Vladimir Yu. Talayev
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Malaya
Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod
Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-48.
E-mail: talaev@inbox.ru

Для цитирования:

Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Светлова М.В.,
Воронина Е.В. Пути эндоцитоза вирусоподобных частиц и презентация
поглощенных антигенов // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2.
С. 219–233. doi: 10.15789/2220-7619-VPE-8045

Citation:

Talayev V.Yu., Zaichenko I.Ye., Babaykina O.N., Svetlova M.V., Voronina E.V.
Virus-like particle endocytosis pathways and presentation of captured
antigens // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2023, vol. 13, no. 2, pp. 219–233. doi: 10.15789/2220-7619-VPE-8045

VIRUS-LIKE PARTICLE ENDOCYTOSIS PATHWAYS AND PRESENTATION OF CAPTURED ANTIGENS

Talayev V.Yu., Zaichenko I.Ye., Babaykina O.N., Svetlova M.V., Voronina E.V.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. The proteins of many viruses can be assembled into strictly organized structures — virus-like particles bearing antigens of the original viruses and may also be artificially decorated with antigens of other pathogens. These particles contain no viral genome and lack infectivity but can be highly immunogenic and therefore being actively used for vaccine development. Undoubtedly, while designing vaccines, it is necessary to take into account information about the interaction of vaccine components with immune system particularly antigen-presenting cells. This is especially important for virus-like particles because, like other nanometer-sized particles, they can enter antigen-presenting cells using various endocytosis pathways. The latter exploit multiple receptors, generate endocytic vesicles of different sizes, and, most importantly, are associated with varying fates of captured material. Here we review the mechanisms of phagocytosis, macropinocytosis, clathrin-mediated endocytosis, rapid endophilin-mediated endocytosis, and several endocytic pathways associated with lipid rafts. The data are presented on the relationship between various endocytic pathways and sorting of absorbed cargo in early endosomes as well as enzymatic degradation of the late endosomes contents. We also describe the mechanisms of distribution of absorbed antigens within antigen-presenting cells to be loaded onto the class I and II major histocompatibility complex molecules. The data are presented on the endocytosis of various viruses during cell infection, as well as a comparative analysis of the endocytosis pathways for virus-like particles and related viruses. It has been noted that virus-like particles, along with the absorption pathway specific for parent virus, can rely on additional endocytic pathways to be also artificially “targeted” at the selected endocytic receptor and relevant absorption pathway. It allows to select or design particles with optimal endocytosis and antigen presentation to induce a protective immune response upon vaccination. It should be assumed that most prophylactic vaccines require particles that are well engulfed by antigen presenting cells and direct material to endolysosomal degradation, or particles whose uptake directs material to both late and static early endosomes, making antigens available for «direct» and cross presentations. Finally, we discuss virus-like particles for the delivery of drugs or genetically engineered constructs, as well as optimal endocytic pathways that should protect the payload of these particles from endolysosomal degradation.

Key words: *endocytosis, receptors, presentation of antigens, virus-like particles, viruses, vaccines.*

Введение

Структурные белки многих вирусов обладают способностью самопроизвольно собираться в организованные полимерные структуры — вирусоподобные частицы (ВПЧ), которые несут антигены исходных вирусов, а также могут быть искусственно «декорированы» антигенами других возбудителей. ВПЧ не содержат вирусного генома и лишены инфекционности, но могут индуцировать мощный иммунный ответ. В связи с этим ВПЧ являются перспективной основой для разработки вакцин против многих заболеваний, и некоторые из ВПЧ-вакцин уже доказали свою эффективность [10]. Лицензированы для использования ВПЧ-вакцины против гепатитов В и Е, папилломавирусов человека (HPV), *Plasmodium falciparum* [74, 79, 107] и ветеринарные вакцины против цирковируса свиней [46]. Десятки ВПЧ-вакцин находятся на стадиях разработки или клинических испытаний [2, 74, 79]. Кроме того, ВПЧ можно использовать для доставки внутрь клеток генно-инженерных конструкций или лекарств, а также для исследования взаимодействия вирусов с клетками и оценки действия противовирусных лекарственных средств [1].

Размеры ВПЧ находятся в общем диапазоне размеров вирусов, а их форма может вос-

производить родительские вирионы или суб-вирусные частицы. Ценным свойством ВПЧ является строгая организация поверхности, состоящей из повторяющихся точно ориентированных элементов [10]. Такая поверхность характерна для структур патогенов (вирусных капсидов, жгутиков бактерий), и иммунная система может распознавать эти повторяющиеся структуры, как своеобразный геометрический паттерн, ассоциированный с патогенами [9]. Так, одинаковые антигенные эпитопы, равномерно распределенные на расстоянии 5–10 нм друг от друга (как в оболочке вируса), вызывают максимальную активацию В-лимфоцитов [9]. Повторяющиеся вирусные поверхности идеальны для мультвалентных взаимодействий с IgM и мультимерными компонентами врожденной иммунной системы (C1q, пентраксинами, фиколинами, коллектинами). Они эффективнее активируют комплемент, что также способствует активации В-клеток [10]. Однако мощная активация В-клеток, не подкреплённая помощью Т-хелперов, может привести к быстрой дифференцировке В-клеток в короткоживущие плазмочиты без созревания клеток иммунологической памяти и долгоживущих плазмочитов. Результатом такого Т-независимого ответа может быть сильная, но краткосрочная продукция антител. Необходимым условием

формирования длительного иммунитета к инфекции является привлечение в иммунный ответ Т-лимфоцитов, за рекрутирование которых отвечают миелоидные антигенпрезентирующие клетки (АПК) — дендритные клетки (ДК) и макрофаги. Эти АПК эффективно собирают, процессируют и представляют антигенный материал на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС). Также функцию АПК могут выполнять В-клетки и Т-лимфоциты с γ/δ Т-клеточным рецептором (TCR) [102, 108], а в очаге воспаления — эпителиальные и эндотелиальные клетки.

АПК используют различные способы поглощения внеклеточного материала, причем многие из них могут участвовать в эндоцитозе ВПЧ. Однако разные пути эндоцитоза реализуются с использованием различных рецепторов и генерируют эндоцитарные везикулы разного размера, что может оказывать существенное влияние на поглощение различных ВПЧ. Некоторые эндоцитарные рецепторы при инфекции используются вирусами для проникновения в клетки. Следует ожидать, что наличие в структуре ВПЧ вирусных лигандов этих эндоцитарных рецепторов индуцирует поглощение частиц клетками-носителями рецепторов. Определенное влияние на фармакокинетику ВПЧ могут оказать эндоцитарные механизмы, вовлеченные в транцитоз через эпителиальные и эндотелиальные барьеры. Наконец, разные пути эндоцитоза ассоциированы с различной судьбой поглощенного материала, что может влиять на эффективность загрузки антигенов на МНС. В обзоре приведены сведения о механизмах эндоцитоза и презентации антигенов, а также данные о реализации эндоцитарных механизмов при поглощении вирусов и ВПЧ.

Фагоцитоз

Традиционно описание поглощения микробного материала начинают с фагоцитоза, который используют профессиональные фагоциты: нейтрофилы, макрофаги, ДК [53, 93] и γ/δ TCR+ Т-клетки [102, 108]. Однако фагоцитоз наиболее эффективен при поглощении относительно крупных корпускулярных объектов с оптимальным размером от 0,5 до 3 мкм [48, 56], что существенно превышает размер большинства ВПЧ. Фагоцитоз частиц с нанометровыми размерами также возможен, но он, по-видимому, требует агрегации или опсонизации [96], что свидетельствует о роли фагоцитарных рецепторов в поглощении мелких объектов. К фагоцитарным рецепторам относятся рецепторы опсопинов, мембранные лектины С-типа (CD205/DEC-205, CD206/маннозный рецептор, CD209/DC-SIGN), рецепторы белков теплового шока,

рецептор-мусорщик CD204 [31, 44, 95]. В соответствии со специфичностью этих рецепторов, следует ожидать, что характер гликозилирования также влияет на фагоцитоз мелких частиц.

Фагоцитоз эффективно запускается при контакте клетки с выступающей частью плотного объекта с большой кривизной, например с острым концом эллипсоида [24]. Активация фагоцитарных рецепторов в месте первичного контакта инициирует сборку актиновой сети в виде чаши под мембраной. Затем актиновая чаша трансформируется в кольцо, которое продвигается вдоль объекта фагоцитоза внутри растущих выступов плазматической мембраны, до тех пор, пока объект не будет заключен в мембранную структуру — фагосому. Сформированная фагосома отпочковывается от плазматической мембраны и продвигается внутрь клетки, вступая во временные контакты с эндосомами и сливаясь с лизосомами. При этом среда внутри фаголизосомы закисляется, и поглощенный материал подвергается инактивации и расщеплению лизосомальными ферментами. Интересно, что фагоцитоз и бактерицидная активность макрофагов усиливается от притока в клетку ионов Ca^{2+} через механически активируемые ионные каналы Piezo1 [40]. Эти каналы активируются при механическом воздействии на мембрану клетки [30], при контакте макрофага с внеклеточным матриксом достаточной жесткости, а также участвуют в передаче сигнала от паттерн-распознающего Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [40]. Таким образом, на уровне механосенсоров может происходить взаимодействие управляющих фагоцитозом сигналов, генерируемых механическим воздействием и молекулярным паттерном патогена.

Судьба материала, поглощенного с помощью фагоцитоза и других вариантов эндоцитоза; презентация антигенов

Нейтрофилы для инактивации поглощенных микроорганизмов используют чрезвычайно агрессивные агенты, в первую очередь, активные формы кислорода (АФК), тогда как макрофаги и, особенно, ДК уничтожают микроорганизмы за счет ферментативной деградации при относительно слабой продукции АФК [38]. Кроме того, среда в фаголизосомах ДК менее кислая, чем у макрофагов и нейтрофилов, набор ферментов разнообразен [57], но их концентрации невелики [35], а активность протеаз ограничена присутствием ингибиторов [47]. В результате ДК расщепляют поглощенные белки с сохранением относительно больших фраг-

ментов, в том числе, Т-клеточных эпитопов — последовательностей, обладающих антигенной специфичностью и способностью эффективно связываться с молекулами МНС [93]. Благодаря этим свойствам, а также способности обеспечивать Т-клетки дополнительными стимулирующими сигналами, ДК являются наиболее активными АПК, критически необходимыми для запуска первичного Т-зависимого иммунного ответа. Наконец, ДК обладают еще одним свойством, расширяющим возможности представления поглощенных антигенов Т-лимфоцитам, а именно, способностью к перекрестной презентации. Следует отметить, что способностью к перекрестной презентации обладают разные типы АПК [21, 56], однако наиболее эффективно этот процесс использует специализированная группа ДК — классические или обычные (conventional) ДК типа 1 (кДК1) [11].

Суть перекрестной презентации состоит в следующем. Как известно, антигенные пептиды, представленные на МНС II (МНС II) распознаются CD4⁺ Т-клетками (в частности, Т-хелперами), а пептиды на МНС I — CD8⁺ Т-клетками (цитотоксическими Т-лимфоцитами). МНС II экспрессируются на АПК и экспонируют фрагменты белков, поглощенных с помощью эндоцитоза. МНС I экспрессируются практически на всех клетках организма и на большинстве клеточных типов презентуют фрагменты белков, синтезированных исключительно внутри клетки. Иными словами, клетка может презентовать вирусные антигены CD8⁺ Т-лимфоциту только в случае заражения вирусом данной клетки, но не в случае эндоцитоза вирусных белков извне. Однако перекрестно-презентирующие АПК могут не только представлять поглощенные извне антигены на МНС II, но и перераспределять часть этих антигенов на МНС I, в результате чего эндотигированные антигены становятся доступными как для Т-хелперов, так и для CD8⁺ Т-клеток.

Местом загрузки антигенных пептидов на МНС II являются компартменты эндолизосомального пути расщепления поглощенного материала (фагосомы/фаголизосомы, макропиносомы, поздние эндосомы). Канонической зоной загрузки МНС I является эндоплазматический ретикулум, куда из цитозоля транспортируются пептиды, образовавшиеся при работе протеосом — мультимолекулярных комплексов для расщепления ненужных или дефектных белков. При альтернативных способах загрузки МНС I, лежащих в основе перекрестной презентации, происходит перераспределение поглощенных извне антигенов на МНС I по двум принципиально различным путям — вакуолярному и цитозольному. В вакуолярном пути антигены загружаются на МНС I непосредствен-

но в фагосомах [11], то есть там же, где происходит загрузка на МНС II. Детали этого процесса обсуждаются, однако присутствие МНС I в фагосомах доказано, и может объясняться либо захватом этих молекул с наружной мембраны в зоне образования фагоцитарной чаши, либо транспортом из эндоплазматического ретикулума в везикулах [28], которые сливаются с мембраной растущей фагосомы и увеличивают ее площадь при «натягивании» на объект [58]. Следует отметить, что вакуолярный путь перераспределения антигена реализуется макрофагами при фагоцитозе, тогда как ДК, по-видимому, преимущественно используют цитозольный путь, ассоциированный не только с фагоцитозом, но и с другими механизмами эндоцитоза, которые будут описаны ниже [105]. В цитозольном пути антигены переносятся из фагосомы в цитозоль, гидролизуются протеасомами, и полученные пептиды транспортируются по каноническому маршруту к молекулам МНС I в эндоплазматический ретикулум [28]. Как осуществляется выход антигенов из фагосомы до конца не ясно, но обсуждаются две группы механизмов — перенос с помощью специализированного мембранного канала или разрыв части фагосом из-за перекисного окисления липидов мембран под действием АФК [28].

Как уже было отмечено, уход поглощенного материала с эндолизосомального пути деградации наблюдается не только при фагоцитозе, но и при других способах эндоцитоза. Более того, специфические пути эндоцитоза веществ, необходимых для клетки (см. ниже), обязательно включают в себя выведение полезного материала с эндолизосомального пути для его защиты от разрушения. Это выведение происходит после слияния эндотигитарных везикул со специализированными мембранными органеллами — ранними эндосомами, функция которых заключается в сортировке поглощенного материала и направлении полезных грузов в соответствующие компартменты клетки с помощью везикул и тубулярных структур. Затем среда в ранней эндосоме начинает закисляться, и эта органелла превращается в позднюю эндосому, сливается с лизосомой, а оставшийся в ней материал подвергается ферментативной деградации. Наряду с полезными грузами выход с эндолизосомального пути осуществляют вирусы для сохранения своего генома и последующей репликации. Точное место «побега» с эндолизосомального пути для многих вирусов неизвестно, однако для вируса гриппа А, реовирусов, аденоассоциированного вируса, полиомавирусов, риновирусов и вируса Зика установлено, что эвакуация из эндосомы зависит от закисления среды и часто требует действия

ферментов на структурные белки вириона, что происходит при созревании ранней эндосомы в позднюю [14, 33, 36, 43, 81]. Поскольку некоторые вирусы могут выходить из эндосомы в виде целого вириона или субвирионных частиц, утративших лишь часть структурных белков, следует предположить, что ВПЧ, воспроизводящие структуру таких вирусов, также могут использовать вирусные механизмы «побега» и покидать эндолизосомальный путь в виде целых или фрагментированных частиц. Однако ВПЧ не инфекционны, и их выход из эндосомы приведет к деградации ненужных клетке вирусных белков в протеасомах и загрузке пептидов на МНС I, тогда как сохранение ВПЧ в эндосомах вплоть до их созревания и слияния с лизосомами приведет к расщеплению ферментами и загрузке пептидов на МНС II.

Следует учесть, что уход чужеродных объектов с эндолизосомального пути ведет к большим потерям антигенного материала, поскольку пептиды, образованные в протеасомах, быстро разрушаются до аминокислот цитозольными пептидазами, и лишь малая часть пептидов успевает загрузиться на МНС I [84]. В связи с этим предполагается, что эффективная презентация эндоцитированных антигенов на МНС I может происходить лишь при поглощении клеткой большого количества антигенного материала. Тем не менее при использовании ВПЧ для избирательной индукции клеточного цитотоксического ответа уход от эндолизосомального пути деградации может дать положительный результат. Так, псевдотипирование ВПЧ вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) гликопротеинами вируса везикулярного стоматита усиливало рекрутирование CD8⁺ Т-клеток в цитотоксический ответ на антигены ВИЧ за счет расширения спектра АПК и усиления эндоцитоза, а также за счет направления ВПЧ из эндосом в цитоплазму. В результате облегчалось взаимодействие вирусных белков с протеасомой и ассоциация пептидов с МНС I [22, 63]. Уход с эндолизосомального пути также необходим для ВПЧ, которые планируется использовать для доставки внутрь клеток генно-инженерных конструкций или лекарственных средств, которые могут быть разрушены лизосомальными ферментами. В то же время для ВПЧ, которые планируется использовать в вакцинах для предотвращения большинства инфекций, уход антигенного материала с эндолизосомального пути представляется невыгодным, поскольку он может ослабить рекрутирование Т-хелперов, необходимых для формирования полноценного гуморального и клеточного иммунного ответа и иммунологической памяти.

Интересно, что в ходе эндоцитоза формируются пулы ранних эндосом с различной ди-

намикой созревания. При этом стабильные ранние эндосомы могут длительно сохранять и сортировать поглощенный материал в нейтральной среде, тогда как другие эндосомы быстро закисляют среду и сливаются с лизосомами. Выбор груза для этих двух пулов эндосом происходит уже на плазматической мембране и, вероятно, связан с ассоциацией фагоцитарного/эндоцитарного рецептора с адапторными белками. Анализ, проведенный Burgdorf и Kurts показал, что грузы, фагоцитированные АПК мыши с помощью маннозного рецептора CD206 и лангерина/CD207, ассоциированы с ранними эндосомами, что, по мнению авторов, способствует перекрестной презентации. Фагоцитоз с помощью рецепторов CD209/DC-SIGN, CD205/DEC-205, DCIR2, дектина-1, MGL (macrophage galactose-type lectin) и рецепторов-мусорщиков направляет материал по эндолизосомальному пути, что должно приводить к преимущественной презентации антигенов на МНС II [21]. В связи с этим данные о взаимодействии ВПЧ с фагоцитарными рецепторами могут быть полезны для прогнозирования способа презентации антигенов, однако на сегодняшний день эти данные немногочисленны. Известно, что ВПЧ из белка L1 папилломавируса человека 16 (HPV-16) взаимодействуют с гепарансульфатом синдекана-3 на ДК и лангерином на клетках Лангерганса [19, 103], тогда как ВПЧ из белка L1 HPV-16 и белка L2 бычьего папилломавируса связываются рецептором DC-SIGN [4]. ВПЧ из белка gag ВИЧ-1 связываются с DC-SIGN [98], а химерные ВПЧ аденовируса человека типа 3, декорированные доменом RBD вируса SARS-CoV-2, связываются с DC-SIGN и MGL [15].

Макропиноцитоз

Для активного сбора антигенов ДК используют еще один процесс, зависящий от быстрого ремоделирования мембраны — макропиноцитоз [80]. При макропиноцитозе перестройки актинового цитоскелета формируют складки мембраны на поверхности клетки, которые смыкаются, захватывают жидкость и взвешенные в ней частицы и образуют крупные везикулы размером от 0,5 до 10 мкм — макропиносомы. В АПК этот тип эндоцитоза направляет поглощенный материал преимущественно на эндолизосомальную деградацию: среда в макропиносоме закисляется, они сливаются с поздними эндосомами и лизосомами, поглощенные белки разрушаются ферментами до пептидов, которые загружаются на МНС II.

С помощью макропиноцитоза внутрь клеток могут проникать некоторые вирусы, причем этот путь является основным способом

заражения клеток крупными вирусами, такими как вирус Эбола и вирус осповакцины (табл.). ВПЧ, воспроизводящие вирус Эбола, также поглощаются с помощью макропиноцитоза [75]. Интересно, что макропиноцитоз может зависеть от состава вириона, хотя ранее эта форма эндоцитоза представлялась процессом неспецифического поглощения жидкости и взвешенных в ней частиц. Так, введение в состав вируса везикулярного стоматита гликопротеинов вируса Эбола индуцирует макропиноцитоз полученных псевдотипированных вирионов [75]. Определенная зависимость макропиноцитоза от свойств поглощаемого материала может быть связана со стимуляцией этого процесса паттерн-распознающими рецепторами. Так, у незрелых ДК макропиноцитоз идет конститутивно, однако при распознавании патогена рецепторами TLR2 или TLR4 макропиноцитоз активизируется, а подвижность клеток временно ограничивается, что позволяет ДК в течение нескольких часов собрать в инфицированной ткани большое количество разнообразного материала и лишь затем мигрировать в региональный лимфоидный орган для презентации собранных антигенов [100].

Клатрин-опосредованный эндоцитоз (КОЭ)

КОЭ является наиболее универсальным способом эндоцитоза и в физиологических условиях используется любыми эукариотическими клетками для связывания и транспортировки внутрь клеток необходимых веществ — метаболитов или гормонов с помощью специфических эндоцитарных рецепторов. Кроме того, КОЭ применяется для интернализации связавших лиганд сигнальных рецепторов с целью выключения сигнала и разрушения рецептора или его очистки от лиганда и возвращения на мембрану. У В-лимфоцитов КОЭ используется для интернализации связавших антиген В-клеточных рецепторов (BCR) и является основным способом сбора антигенов этим типом АПК [58, 88]. Интересно, что Т-лимфоциты интернализуют α/β TCR с помощью КОЭ в ходе постоянного рециклинга не связанных с антигеном TCR, тогда как после взаимодействия с комплексом антиген—МНС TCR поглощается с использованием клатрин-независимых механизмов [25].

Для запуска КОЭ эндоцитарные рецепторы должны связать лиганд, после чего их цитоплазматические участки рекрутируют адапторные белки и тримеры клатрина, имеющие характерную форму трискелиона. Тримеры клатрина полимеризуются, группируя нагруженные рецепторы на определенном участке плазматической мембраны и образуя под этим

участком клатриновую сеть, которая привлекает индукторы искривления: эпсины и белки с доменом BAR. При этом клатриновая сеть выгибается внутрь клетки, увлекая с собой мембрану, рецепторы и связанные с ними лиганды. В результате формируется покрытая клатрином ямка, которая по мере прогибания мембраны превращается в шарообразную полость диаметром около 100–150 нм. Затем происходит рекрутирование и полимеризация динамина-2 в спираль, которая стягивает шейку полости и отделяет покрытую клатрином везикулу от наружной мембраны клетки. Клатрин диссоциирует от везикулы, и она сливается с ранней эндосомой, которая осуществляет сортировку поглощенного материала. Затем среда в ранней эндосоме начнет закисляться, она превратится в позднюю эндосому и оставшийся в ней материал подвергается эндолизосомальной деградации [58]. Ассоциация КОЭ с сортировкой материала в ранних эндосомах и постепенное превращение ранних эндосом в поздние представляет возможность для «побега» с эндолизосомального пути деградации. Возможно, поэтому КОЭ является самым распространенным путем проникновения в клетки вирусов, которые в ходе эволюции приобрели способность взаимодействовать с эндоцитарными рецепторами [71]. В частности, вирусы гриппа, гепатита В, гепатита С, SARS-CoV-2, HPV-16, аденовирусы, герпесвирусы используют КОЭ для заражения клеток (табл.).

Быстрый эндофилин-опосредованный эндоцитоз (БЭОЭ)

КОЭ является относительно медленным процессом. Для интернализации большого количества рецепторов (более миллиона копий) с помощью КОЭ клетке требуется около 30 мин, и для ускорения поглощения необходим запуск дополнительных механизмов [86]. Так, при росте количества BCR, связавших антиген, В-клетки модифицируют КОЭ в несколько раз увеличивая размер покрытых клатрином ямок. Для превращения таких крупных участков мембраны в везикулу требуется раннее участие актина, тогда как при классическом КОЭ актин используется только для продвижения сформированной везикулы внутрь клетки [88]. Другие клетки могут проводить более радикальную смену механизмов эндоцитоза, как, например, эпителиальные клетки при росте концентрации эпидермального фактора роста (EGF). При низких концентрациях EGF его рецептор интернализуется КОЭ, при повышенной концентрации — неклатриновым эндоцитозом рецептора EGF с острым ремоделированием мембраны и активацией динамина. Наконец,

Таблица. Эндоцитарные пути проникновения вирусов в клетки человека

Table. Endocytic pathways of virus entry into human cells

Вирусы Viruses	Размер вириона (нм) Virion size (nm)	Пути эндоцитоза Pathways of endocytosis		
		Макропиноцитоз Macropinocytosis	КОЭ Clathrin- mediated endocytosis	Клатрин- независимые пути Clathrin-independent pathways
Вирусы с липидной оболочкой Lipid-enveloped viruses				
Хантавирусы Hantaviruses	228–5051	+ [72]	+ [72]	
Эболавирус Ebola virus	80×1400	+ [75, 91]		
Вирус коровьей оспы Vaccinia virus	200×300	+ [70]		
Вирус кори (основной путь — слияние с мембраной клетки) Measles virus (the major pathway is via fusion with cell membrane)	150–250	+ [41]		RhoA-ROCK-миозин II-зависимый путь [41] RhoA-ROCK-myosin II-dependent pathway
Вирус простого герпеса Herpes simplex virus	185–225			Путь Arf6 [77] Arf6 pathway
Герпесвирус, тип 8 Herpesvirus type 8	185–225	+ [83]	+ [5]	
Вирус везикулярного стоматита Vesicular stomatitis virus	80×200		+ [65]	
SARS-CoV-2	50–200		+ [7]	
Вирус гриппа А Influenza A virus	100–120		+ [64, 90]	
Вирус гепатита С Hepatitis C virus	40–60		+ [16, 67]	
Вирус денге 2 Dengue virus 2	40–60		+ [3]	
Вирус Зика Zika virus	40–60		+ [4, 81]	
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	30–42		+ [46, 50, 52]	Кавеолы [59] Caveolae
Простые вирусы Non-enveloped viruses				
Аденовирус, тип 2 и 5 Adenovirus type 2 and 5	70–90	+ [68, 69]	+ [68, 69]	
Аденовирус, тип 3 Adenovirus type 3	70–90	+ [8]		
Ротавирус Rotavirus	76		+ [33]	Путь IL-2Rβ [92] IL-2R β pathway
HPV, тип 16 HPV type 16	55		+ [34]	
Полиомавирус 2 (JC) Polyomavirus 2 (JC)	40–50		+ [66]	
Полиомавирус клеток Меркеля Merkel cell polyomavirus	40–50			Кавеолы/липидные рафты [14] Caveolae/lipid rafts
SV40	40–50			Кавеолы [82, 97] Caveolae CLIC-GEEC [32]
Вирус гепатита Е Hepatitis E virus	32–34		+ [51]	
Вирус Коксаки А9 Coxsackievirus A9	20–30			Путь Arf6 [49] Arf6 pathway

Окончание таблицы. Эндоцитарные пути проникновения вирусов в клетки человека

Table. Endocytic pathways of virus entry into human cells (continued)

Вирусы Viruses	Размер вириона (нм) Virion size (nm)	Пути эндоцитоза Pathways of endocytosis		
		Макропиноцитоз Macropinocytosis	КОЭ Clathrin- mediated endocytosis	Клатрин- независимые пути Clathrin-independent pathways
Вирус Коксаки В3 Coxsackievirus B3	20–30		+ [27]	Путь Arf6 [61] Arf6 pathway
Эховирус-1 Echovirus-1	20–30			Кавеолы [62] Caveolae
Энтеровирус-71 Enterovirus-71	20–30			БЭОЭ [26] rapid endophilin-mediated endocytosis
Риновирус человека 14 Human rhinovirus 14	20–30		+ [43]	
Аденоассоциированный вирус, тип 2 и 5 Adenoassociated virus type 2 and 5	20		+ [12, 13, 37]	CLIC-GEEC [78]

при чрезвычайно высоких концентрациях этого потенциально онкогенного фактора экстренный клиренс его рецептора с поверхности осуществляется с помощью макропиноцитоза и БЭОЭ [86].

БЭОЭ, также как и КОЭ, зависит от взаимодействия интернализуемого рецептора с лигандом, а формирование эндосомальной везикулы осуществляется за счет изгиба мембраны специализированным цитозольным белком, в данном случае — индуктором искривления эндофилином [18]. Однако, в отличие от клатрина, эндофилин обогащает отдельные участки под наружной мембраной еще до взаимодействия рецептора с лигандом за счет активного перераспределения между короткоживущими (5–10 с) «эндофилиновыми пятнами». Активация рецептора лигандом инициирует связывание эндофилина с цитоплазматическим участком рецептора (непосредственно или через адапторные белки), что вызывает кластеризацию активированных рецепторов и группировку их грузов на локальном участке мембраны, который втягивается в клетку и образует глубокую полость (везикулярно-тубулярную сборку) размером 0,1–1 мкм, которая с цитоплазматической стороны окружена эндофилином и белком Bin1. Почкование этой везикулы требует полимеризации динамина и актина, а ее продвижение внутрь клетки вдоль микротрубочек осуществляется с помощью молекулярного мотора динеина, который рекрутируется белком Bin1 [86].

В физиологических условиях БЭОЭ участвует в интернализации питательных веществ и цитокинов, в частности, IL-2 [18], а также обеспечивает поглощение и перераспределение участков мембраны при движении или поляризации клетки [94]. Следует отметить, что β-цепь рецептора IL-2 (IL-2Rβ) может быть интернали-

зована по своему уникальному пути, родственному макропиноцитозу и требующему активности малой ГТФ-азы RhoA [86]. При инфекциях БЭОЭ может быть вовлечен в отравление клеток бактериальными токсинами (холерным токсином и токсином Шига) и в заражение энтеровирусами, тогда как путь IL-2Rβ может обеспечивать проникновение в клетку ротавирусов (табл.).

Клатрин-независимые пути эндоцитоза, опосредованные липидными рафтами

Еще одна группа эндоцитарных механизмов описывается концепцией «гликолипид–лектин», согласно которой сшивание интегрированных в мембрану гликолипидов или гликопротеинов внеклеточными лектинами создает локальное напряжение в мембране, которое разрешается спонтанной тубуляцией. Иными словами, лектины с внешней стороны плазматической мембраны сшивают заякоренные в мембране молекулы и «заворачивают мембрану на себя», что ведет к формированию трубчатых эндоцитарных ямок, а затем — везикул. Одним из вариантов такого механизма является эндоцитарный путь CLIC/GEEC, в ходе которого формируются мелкие (50–80 нм) трубчатые или серповидные везикулы — клатрин-независимые переносчики (CLIC), которые затем сливаются друг с другом и созревают в ранние эндоцитарные компартменты, обогащенные гликозидфосфатидилинозитол-заякоренными белками (GEEC) [94].

В норме CLIC/GEEC транспортируют в клетку лектины галлектин-3 и -8, интернализуют белки, закрепленные с наружной стороны

мембраны гликозидфосфатидилинозитольным якорем (CD55, CD59, CD90/Thy-1), а также трансмембранные гликопротеины (рецептор фолиевой кислоты и CD44). Кроме того, CLIC/GEES участвуют в захвате значительного объема жидкости и в перераспределении поглощенных участков наружной мембраны при движении клеток и морфогенезе органов. Наконец, этот путь эндоцитоза используют некоторые вирусы, в частности, аденоассоциированный вирус 2 и вирус SV40 (обезьяний вирус) (табл.). Судьба материала, поглощенного с помощью CLIC/GEES, определяется в ходе сортировки в ранних эндосомах и зависит от степени гликозилирования и взаимодействия с галектином. Поскольку путь CLIC/GEES чувствителен к истощению запасов холестерина, а гликозидфосфатидилинозитол-заякоренные белки располагаются в липидных рафтах, предполагается, что везикулы CLIC формируются из этих особых участков плазмалеммы [58].

Липидные рафты используются клетками при реализации еще нескольких путей эндоцитоза. Наиболее известным является эндоцитоз с помощью кавеол — липидных рафтов специфической вогнутой колбообразной формы размером 50–100 нм. Ключевую роль в формировании этих структур играет белок кавеолин-1, интегрированный в цитоплазматическую поверхность кавеолы. При биогенезе кавеол кавеолин-1 олигомеризуется в эндоплазматическом ретикулуме и переносится в аппарат Гольджи для мультимеризации на участке мембраны, который обогащается холестерином. Этот предшественник липидного рафта затем транспортируется к плазматической мембране в виде небольших везикул, которые открываются наружу и интегрируют в свою мембрану другие липиды и белки, в частности, кавины. С помощью кавеол осуществляется транспорт различных веществ [76], включая трансцитоз — сквозной перенос веществ через эндотелиальные или эпителиальные клетки [89], а также поглощение некоторых мелких вирусов (табл.).

Кавеолы были впервые обнаружены у эндотелиальных, эпителиальных и мышечных клеток, а также у адипоцитов и фибробластов, а затем появились сообщения об использовании этого механизма при поглощении наноразмерных объектов другими клетками, включая ДК. Например, сообщалось, что наноструктура, собранная посредством электростатического взаимодействия катионного пептидного антигена и анионного polyIC (агонист TLR3, играющий роль адьюванта), поглощается CD11c⁺ ДК мыши с помощью кавеол, причем около 40% поглощенного материала направляется по эндолизосомальному пути, что свидетельствует о принципиальной возможности презентации

собранных антигенов на МНС II [17]. Однако в экспериментах с поглощением частиц разного размера эпителиальными и эндотелиальными клетками переход к кавеолярному пути эндоцитоза сопровождался утратой ассоциации поглощенного материала с эндолизосомальным путем деградации [42, 85]. Таким образом, судьба груза, поглощенного кавеолами, может быть различной и, возможно, зависит от типа клетки или характера поглощаемого груза [58].

Следует отметить, что в некоторых работах [17, 85] кавеолярный тип эндоцитоза идентифицируют только с помощью ингибитора филиппина, который связывает холестерин. По нашему мнению этого недостаточно для точной идентификации кавеолярного типа поглощения, поскольку истощение холестерина может влиять на другие пути эндоцитоза, ассоциированные с липидными рафтами. Выше уже упоминалось, что с рафтами ассоциированы CLIC/GEES. Кроме того, плоские липидные рафты могут быть вовлечены в эндоцитоз по флотиллин-зависимому пути и по Arf6-зависимому пути. Везикулы, сформированные с участием флотиллина, сливаются с поздними эндосомами и направляют поглощенный материал на деградацию по эндолизосомальному пути, тогда как путь Arf6 ведет к сортировке поглощенного материала и рециклированию мембраны обратно на клеточную поверхность [58]. В связи с этим Arf6-зависимый эндоцитоз служит безопасными входными воротами для некоторых вирусов (табл.).

Пути эндоцитоза частиц с различными размерами

Приведенный выше перечень путей эндоцитоза является неполным (в него не включены пути поглощения нейромедиаторов), однако со всей очевидностью свидетельствует о том, что эволюция поддержала множество механизмов, позволяющих эффективно поглощать и сортировать различные грузы в зависимости от их химических свойств и размеров. Химические свойства поверхности частиц определяют взаимодействие с тем или иным рецептором, связанным с конкретным путем поглощения. Что касается размеров поглощаемых объектов, то связь микрометровых размеров с фагоцитозом и макропиноцитозом не вызывает сомнений. Весьма заманчивым представляется предположение о том, что другие пути эндоцитоза используются клеткой для сортировки нанометровых объектов по размеру, однако данные об оптимальном размере частиц для этих путей противоречивы. Так, в работе Wang с соавт. [99] у эндотелиальных клеток оптимальным для кавеол был диаметр < 40 нм, причем в одну каве-

олу помещалось до трех частиц размером 20 нм или до двух частиц размером 40 нм. В исследовании Rejman с соавт. [85] микросферы с диаметром < 200 нм эффективно поглощались с помощью КОЭ, тогда как увеличение диаметра до 500 нм направляло материал по пути, чувствительному к филиппину, который авторы (возможно, не вполне корректно) определяют как кавеоларный. В работе Grosse с соавт. [42] эпителиальные клетки дыхательных путей поглощали комплексы ДНК с полимерными носителями размером ≤ 100 нм с помощью кавеол, частицы с размером 100–200 нм — с помощью КОЭ, а частицы с диаметром > 200 нм — с помощью макропиноцитоза. При поглощении вирусов наиболее распространенным и универсальным способом эндоцитоза является КОЭ, макропиноцитоз характерен для крупных вирусов, а CLIC/GEES и кавеоларный путь — для самых мелких вирусов (табл.).

Пути эндоцитоза ВПЧ

ВПЧ часто используют путь поглощения исходного вируса, однако могут иметь большую свободу выбора путей эндоцитоза в зависимости от конкретных условий. Так, основным путем поглощения вируса HPV-16 является КОЭ (табл.), и ВПЧ этого вируса также могут поглощаться клетками Лангерганса и ДК с помощью КОЭ [19]. Однако в других экспериментальных условиях [103] ДК поглощали эти ВПЧ с помощью фагоцитоза и макропиноцитоза, а клетки Лангерганса — с помощью кавеол. При этом, как ДК, так и клетки Лангерганса были способны перекрестно презентировать антигены этих ВПЧ. Смена типа вируса также может изменять путь эндоцитоза. Так, в одних и тех же условиях ВПЧ HPV-16 и HPV-58 поглощались с помощью КОЭ, а ВПЧ HPV-31 — с помощью рафт-ассоциированного эндоцитоза [20].

Крупные ВПЧ вируса Эбола с диаметром около 80 нм и длиной до 2 мкм, так же как и настоящие вирионы, поглощаются с помощью макропиноцитоза [75]. Однако небольшое количество этих ВПЧ может проникать в клетки за счет КОЭ, что, возможно, объясняется гетерогенностью ВПЧ или модификацией процесса КОЭ [6].

Различные полиомавирусы человека поглощаются с помощью кавеол или КОЭ (табл.). ВПЧ полиомавируса мыши, так же как и исходный вирус, поглощаются фибробластами и эпителиальными клетками и транспортируются в перинуклеарную зону с помощью кавеол [87].

Вирус гепатита В проникает в клетки с помощью КОЭ, а также может транспортироваться в кавеолах (табл.). ВПЧ из корового белка HBsAg, воспроизводящие нуклеокапсид ви-

руса, взаимодействуют с сульфатированными гепарансульфатными протеогликанами на различных типах клеток, включая макрофаги и В-лимфоциты, поглощаются с помощью КОЭ и подвергаются расщеплению по эндолизосомальному пути [29]. ВПЧ, состоящие из малого белка оболочки вируса гепатита В, подавляют функцию плазмитоидных ДК, но поглощаются классическими ДК и могут доставлять антиген на молекулы МНС II, а в субпопуляции кДК1 — вызывать еще и перекрестную презентацию антигена на МНС I [73]. Вирус гепатита С также проникает в клетки с помощью КОЭ. Этот вирус обладает липидной оболочкой, но в сыворотке инфицированных пациентов обнаруживаются голые нуклеокапсиды. ВПЧ, воспроизводящие эти субвирусные структуры, вызывают сильный иммунный ответ. В клетках печени эти ВПЧ интернализуются КОЭ, достигая ранних и поздних эндосом и, наконец, лизосом [55]. Нативные вирионы и ВПЧ вируса гепатита Е проникают в клетки с помощью КОЭ [54].

Вирус гриппа А проникает в клетки клатрин-зависимым путем (табл.), тогда как ВПЧ вируса гриппа А поглощаются не только с помощью КОЭ, но и посредством клатрин-независимого эндоцитоза, а также макропиноцитоза и фагоцитоза [60]. Эти ВПЧ получали экспрессией гемагглютинаина (ГА) гриппа в *Nicotiana benthamiana*. Они состояли из липидной оболочки размером ~100 нм, в которую было интегрировано 30–50 «шипов» гомотримерного ГА. Через 45 мин после начала поглощения частиц ГА локализовывался внутри клеток вместе с Rab5 (маркер ранних эндосом), Rab7 (маркер поздних эндосом), Rab11 (маркер рециклирующих эндосом), а также МНС II и МНС I. Это свидетельствует о разнообразии путей поглощения ВПЧ, направлении антигенного материала как в поздние, так и в статические ранние эндосомы и его доступности для «прямой» и перекрестной антигенной презентации, что представляется полезным для ВПЧ-вакцин.

Применение ВПЧ для доставки внутрь клеток лекарств или генно-инженерных конструкций предъявляет иные требования к эндоцитозу, а именно: 1) избирательность поглощения ВПЧ клетками — мишенями лечебного воздействия; 2) использование эндоцитарного пути, защищающего материал от эндолизосомальной деградации. Разработка таких векторов может осуществляться с помощью выбора ВПЧ, которые соответствуют этим требованиям, или с помощью искусственного «нацеливания» ВПЧ на определенные эндоцитарные рецепторы. Так, для целевой доставки цитостатиков ВПЧ полиомавируса мыши «нацеливали» на рецептор трансферрина, который может

сильно экспрессироваться на раковых клетках. Поскольку поглощение трансферрина осуществляется с помощью КОЭ, то и ВПЧ, конъюгированные с трансферрином, проникали в клетки-мишени клатрин-зависимым путем, который не используется родительским вирусом [106]. Пример подбора ВПЧ-вектора, не требующего искусственного «нацеливания», приведен в работе Caulier В. и соавт. [23], где в качестве потенциального вектора доставки цитостатика в клетки острого миелоидного лейкоза использовали мелкие (30 нм) ВПЧ, имеющие форму додекаэдра и состоящие из 12 копий белка основания пентона (Pb) — одного из структурных белков капсида аденовируса человека серотипа 3. Эти ВПЧ по своей структуре не соответствовали настоящему вириону — икосаэдру размером 70–90 нм, в котором пентамеры Pb образуют только углы капсида. Однако Pb отвечает за взаимодействие вириона с интернализуемыми рецепторами (интегринами $\alpha V/\beta 3$ и $\alpha V/\beta 5$) [101]. Поэтому ВПЧ из Pb хорошо поглощаются с помощью КОЭ мишенями вируса — моноцитами, В-лимфоцитам и, особенно, клетками в митозе [39], в частности, клетками острого миелоидного лейкоза [23].

Интересна попытка использовать ВПЧ вируса Джона Каннингема для доставки лекарственных агентов через гематоэнцефалический барьер. Латентная инфекция этого вируса широко распространена и, по-видимому, безвредна, однако ее активация на фоне иммунодефицита ведет к переносу вируса в центральную нервную систему и развитию прогрессирующей много-

очаговой лейкоэнцефалопатии. В эксперименте ВПЧ этого вируса быстро связывались с покрытыми клатрином ямками на люминальной поверхности эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, и вскоре обнаруживались в ранних эндосомах, затем накапливались в перинуклеарной области и через 4 ч начинали покидать клетку с базального полюса. Авторы не наблюдали ассоциации ВПЧ с лизосомально-ассоциированным мембранным белком 1 (LAMP1). Соответственно, ВПЧ не подвергались эндолизосомальной деградации и проходили сквозь клетку в виде неразрушенных частиц [104].

Заключение

ВПЧ могут проникать в клетки с помощью различных механизмов эндоцитоза. Не вызывает сомнения, что при конструировании ВПЧ для вакцин или для адресной доставки лекарственных веществ полезно знать механизм эндоцитоза частиц и судьбу поглощенных веществ. При конструировании ВПЧ-вакцин наиболее актуальными показателями представляются эффективность сбора материала и особенности презентации антигенов (или конечный результат презентации — вовлечение антиген-специфических CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеток в ответ на ВПЧ). Влиять на эти показатели можно, выбирая ВПЧ, взаимодействующие с определенными эндоцитарными рецепторами, или вводя в ВПЧ дополнительные компоненты, «нацеливающие» частицы на выбранный рецептор.

Список литературы/References

1. Казачинская Е.И., Арипов В.С., Иванова А.В., Шестопалов А.М. Лихорадка Ласса. Часть 2. Лабораторная диагностика, лечение, разработки лекарственных препаратов // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 4. С. 609–623. [Kazachinskaya E.I., Aripov V.S., Ivanova A.V., Shestopalov A.M. Lassa fever. Part 2. Laboratory diagnostics, treatment, development of medications. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 609–623. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-LFL-1815
2. Новиков Д.В., Мелентьев Д.А. Энтеровирусные (Picornaviridae: Enterovirus) (неполио) вакцины // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67, № 3. С. 185–192. [Novikov D.V., Melentev D.A. Enteroviral (Picornaviridae: Enterovirus) (nonpolio) vaccines. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 185–192. (In Russ.)] doi: 10.36233/0507-4088-111
3. Acosta E.G., Castilla V., Damonte E.B. Functional entry of dengue virus into *Aedes albopictus* mosquito cells is dependent on clathrin-mediated endocytosis. *J. Gen. Virol.*, 2008, vol. 89, no. 2, pp. 474–484. doi: 10.1099/vir.0.83357-0
4. Agrelli A., de Moura R.R., Crovella S., Brandão L.A.C. Zika virus entry mechanisms in human cells. *Infect. Genet. Evol.*, 2019, vol. 69, pp. 22–29. doi: 10.1016/j.meegid.2019.01.018
5. Akula S.M., Naranatt P.P., Walia N.S., Wang F.Z., Fegley B., Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) infection of human fibroblast cells occurs through endocytosis. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 14, pp. 7978–7990. doi: 10.1128/jvi.77.14.7978-7990.2003
6. Aleksandrowicz P., Marzi A., Biedenkopf N., Beimforde N., Becker S., Hoenen T., Feldmann H., Schnittler H.J. Ebola virus enters host cells by macropinocytosis and clathrin-mediated endocytosis. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, no. 3, pp. 957–967. doi: 10.1093/infdis/jir326
7. Alkafaas S.S., Abdallah A.M., Ghosh S., Loutfy S.A., Elkafas S.S., Abdel Fattah N.F., Hessien M. Insight into the role of clathrin-mediated endocytosis inhibitors in SARS-CoV-2 infection. *Rev. Med. Virol.*, 2022, vol. 33, no. 1: e2403. doi: 10.1002/rmv.2403
8. Amstutz B., Gastaldelli M., Kälin S., Imelli N., Boucke K., Wandeler E., Mercer J., Hemmi S., Greber U.F., Subversion of CtBP1-controlled macropinocytosis by human adenovirus serotype 3. *EMBO J.*, 2008, vol. 27, no. 7, pp. 956–969. doi: 10.1038/emboj.2008.38
9. Bachmann M.F., Zinkernagel R.M. Neutralizing antiviral B cell responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 1997, vol. 15, pp. 235–270. doi: 10.1146/annurev.immunol.15.1.235

10. Bachmann M.F., Jennings G.T. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, pp. 787–796. doi: 10.1038/nri2868
11. Baljon J.J., Wilson J.T. Bioinspired vaccines to enhance MHC class-I antigen cross-presentation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2022, vol. 77: 102215. doi: 10.1016/j.coi.2022.102215
12. Bantel-Schaal U., Hub B., Kartenbeck J. Endocytosis of adeno-associated virus type 5 leads to accumulation of virus particles in the Golgi compartment. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 5, pp. 2340–2349. doi: 10.1128/jvi.76.5.2340-2349.2002
13. Bartlett J.S., Wilcher R., Samulski R.J. Infectious entry pathway of adeno-associated virus and adeno-associated virus vectors. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, no. 6, pp. 2777–2785. doi: 10.1128/jvi.74.6.2777-2785.2000
14. Becker M., Dominguez M., Greune L., Soria-Martinez L., Pfeleiderer M.M., Schowalter R., Buck C.B., Blaum B.S., Schmidt M.A., Schelhaas M. Infectious entry of merkel cell polyomavirus. *J. Virol.*, 2019, vol. 93, no. 6: e02004-18. doi: 10.1128/JVI.02004-18
15. Besson S., Laurin D., Chauvière C., Thépaut M., Kleman J.P., Pezet M., Manches O., Fieschi F., Aspod C., Fender P. Adenovirus-inspired virus-like-particles displaying melanoma tumor antigen specifically target human DC subsets and trigger antigen-specific immune responses. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 11: 2881. doi: 10.3390/biomedicines10112881
16. Blanchard E., Belouzard S., Goueslain L., Wakita T., Dubuisson J., Wychowski C., Rouillé Y. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 14, pp. 6964–6972. doi: 10.1128/JVI.00024-06
17. Bookstaver M.L., Hess K.L., Jewell C.M. Self-assembly of immune signals improves codelivery to antigen presenting cells and accelerates signal internalization, processing kinetics, and immune activation. *Small*, 2018, vol. 14, no. 38: e1802202. doi: 10.1002/smll.201802202
18. Boucrot E., Ferreira A., Almeida-Souza L., Debard S., Vallis Y., Howard G., Bertot L., Sauvonnnet N., McMahon H.T. Endophilin marks and controls a clathrin-independent endocytic pathway. *Nature*, 2015, vol. 517, pp. 460–465. doi: 10.1038/nature14067
19. Bousarghin L., Hubert P., Franzen E., Jacobs N., Boniver J., Delvenne P. Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sulfates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells. *J. Gen. Virol.*, 2005, vol. 86, no. 5, pp. 1297–1305. doi: 10.1099/vir.0.80559-0
20. Bousarghin L., Touzé A., Sizaret P.Y., Coursaget P. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 6, pp. 3846–3850. doi: 10.1128/jvi.77.6.3846-3850.2003
21. Burgdorf S., Kurts C. Endocytosis mechanisms and the cell biology of antigen presentation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008, vol. 20, no. 1, pp. 89–95. doi: 10.1016/j.coi.2007.12.002
22. Buseyne F., Le Gall S., Boccaccio C., Abastado J.P., Lifson J.D., Arthur L.O., Riviere Y., Heard J.M., Schwartz O. MHC-I-restricted presentation of HIV-1 virion antigens without viral replication. *Nat. Med.*, 2001, vol. 7, pp. 344–349. doi: 10.1038/85493
23. Caulier B., Stofleth G., Hannani D., Guidetti M., Jossierand V., Laurin D., Chroboczek J., Mossuz P., Plantaz D. Evaluation of the human type 3 adenoviral dodecahedron as a vector to target acute myeloid leukemia. *Mol. Ther. Methods. Clin. Dev.*, 2020, vol. 20, pp. 181–190. doi: 10.1016/j.omtm.2020.11.009
24. Champion J.A., Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 13, pp. 4930–4934. doi: 10.1073/pnas.0600997103
25. Charpentier J.C., King P.D. Mechanisms and functions of endocytosis in T cells. *Cell Commun Signal*, 2021, vol. 19: 92. doi: 10.1186/s12964-021-00766-3
26. Chen S.L., Liu Y.G., Zhou Y.T., Zhao P., Ren H., Xiao M., Zhu Y.Z., Qi Z.T. Endophilin-A2-mediated endocytic pathway is critical for enterovirus 71 entry into caco-2 cells. *Emerg. Microbes Infect.*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 773–786. doi: 10.1080/22221751.2019.1618686
27. Chung S.K., Kim J.Y., Kim I.B., Park S.I., Paek K.H., Nam J.H. Internalization and trafficking mechanisms of coxsackievirus B3 in HeLa cells. *Virology*, 2005, vol. 333, no. 1, pp. 31–40. doi: 10.1016/j.virol.2004.12.010
28. Colbert J.D., Cruz F.M., Rock K.L. Cross-presentation of exogenous antigens on MHC I molecules. *Curr. Opin. Immunol.*, 2020, vol. 64, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2019.12.005
29. Cooper A., Shaul Y. Clathrin-mediated endocytosis and lysosomal cleavage of hepatitis B virus capsid-like core particles. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, no. 24, pp. 16563–16569. doi: 10.1074/jbc.M601418200
30. Coste B., Xiao B., Santos J.S., Syeda R., Grandl J., Spencer K.S., Kim S.E., Schmidt M., Mathur J., Dubin A.E., Montal M., Patapoutian A. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*, 2012, vol. 483, pp. 176–181. doi: 10.1038/nature10812
31. Culter C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J. Dent. Res.*, 2006, vol. 85, pp. 678–689. doi: 10.1177/154405910608500801
32. Damm E.M., Pelkmans L., Kartenbeck J., Mezzacasa A., Kurzchalia T., Helenius A. Clathrin- and caveolin-1-independent endocytosis: entry of simian virus 40 into cells devoid of caveolae. *J. Cell. Biol.*, 2005, vol. 168, no. 3, pp. 477–488. doi: 10.1083/jcb.200407113
33. Danthi P., Guglielmi K.M., Kirchner E., Mainou B., Stehle T., Dermody T.S. From touchdown to transcription: the reovirus cell entry pathway. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2010, vol. 343, pp. 91–119. doi: 10.1007/82_2010_32
34. Day P.M., Lowy D.R., Schiller J.T. Papillomaviruses infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology*, 2003, vol. 307, no. 1, pp. 1–11. doi: 10.1016/s0042-6822(02)00143-5
35. Delamarre L., Pack M., Chang H., Mellman I., Trombetta E.S. Differential lysosomal proteolysis in antigen-presenting cells determines antigen fate. *Science*, 2005, vol. 307, pp. 1630–1634. doi: 10.1126/science.1108003
36. Ding W., Zhang L., Yan Z., Engelhardt J.F. Intracellular trafficking of adeno-associated viral vectors. *Gene Ther.*, 2005, vol. 12, pp. 873–880. doi: 10.1038/sj.gt.3302527
37. Duan D., Li Q., Kao A.W., Yue Y., Pessin J.E., Engelhardt J.F. Dynamin is required for recombinant adeno-associated virus type 2 infection. *J. Virol.*, 1999, vol. 73, no. 12, pp. 10371–10376. doi: 10.1128/JVI.73.12.10371-10376.1999
38. Elsen S., Doussière J., Villiers C.L., Faure M., Berthier R., Papaioannou A., Grandvaux N., Marche P.N., Vignais P.V. Cryptic O₂⁻-generating NADPH oxidase in dendritic cells. *J. Cell. Sci.*, 2004, vol. 117, no. 11, pp. 2215–2226. doi: 10.1242/jcs.01085

39. Fender P., Schoehn G., Perron-Sierra F., Tucker G.C., Lortat-Jacob H. Adenovirus dodecahedron cell attachment and entry are mediated by heparan sulfate and integrins and vary along the cell cycle. *Virology*, 2008, vol. 371, no. 1, pp. 155–164. doi: 10.1016/j.virol.2007.09.026
40. Geng J., Shi Y., Zhang J., Yang B., Wang P., Yuan W., Zhao H., Li J., Qin F., Hong L., Xie C., Deng X., Sun Y., Wu C., Chen L., Zhou D. TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection. *Nat. Commun.* 2021, vol. 12: 3519. doi: 10.1038/s41467-021-23683-y
41. Gonçalves-Carneiro D., McKeating J.A., Bailey D. The measles virus receptor SLAMF1 can mediate particle endocytosis. *J. Virol.*, 2017, vol. 91, no. 7: e02255-16. doi: 10.1128/JVI.02255-16
42. Grosse S., Aron Y., Thévenot G., François D., Monsigny M., Fajac I. Potocytosis and cellular exit of complexes as cellular pathways for gene delivery by polycations. *J. Gene Med.*, 2005, vol. 7, no. 10, pp. 1275–1286. doi: 10.1002/jgm.772
43. Grunert H.P., Wolf K.U., Langner K.D., Sawitzky D., Habermehl K.O., Zeichhardt H. Internalization of human rhinovirus 14 into HeLa and ICAM-1-transfected BHK cells. *Med. Microbiol. Immunol.*, 1997, vol. 186, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.1007/s004300050039
44. Guermonprez P., Valladeau J., Zitvogel L., Thery C., Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 20, pp. 621–667. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.100301.064828
45. Guo Y.Y., Gao Y., Hu Y.R., Zhao Y., Jiang D., Wang Y., Zhang Y., Gan H., Xie C., Liu Z., Zhong B., Zhang Z.D., Yao J. The transient receptor potential vanilloid 2 (TRPV2) channel facilitates virus infection through the Ca²⁺ -LRMDA axis in myeloid cells. *Adv. Sci. (Weinh.)*, 2022, vol. 9, no. 34: e2202857. doi: 10.1002/adv.202202857
46. Guo J., Hou L., Zhou J., Wang D., Cui Y., Feng X., Liu J. Porcine circovirus type 2 vaccines: commercial application and research advances. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 9: 2005. doi: 10.3390/v14092005
47. Hall A., Ekiel I., Mason R.W., Kasprzykowski F., Grubb A., Amrahamson M. Structural basis for different inhibitory specificities of human cystatins C and D. *Biochemistry*, 1998, vol. 37, pp. 4071–4079. doi: 10.1021/bi971197j
48. Harding C.V., Song R. Phagocytic processing of exogenous particulate antigens by macrophages for presentation by class I MHC molecules. *J. Immunol.*, 1994, vol. 153, no. 11, pp. 4925–4933.
49. Heikkilä O., Susi P., Tevaluoto T., Härmä H., Marjomäki V., Hyypiä T., Kiljunen S. Internalization of coxsackievirus A9 is mediated by {beta}2-microglobulin, dynamin, and Arf6 but not by caveolin-1 or clathrin. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 7, pp. 3666–3681. doi: 10.1128/JVI.01340-09
50. Herrscher C., Pastor F., Burlaud-Gaillard J., Dumans A., Seigneuret F., Moreau A., Patient R., Eymieux S., de Rocquigny H., Hourieux C., Roingeard P., Blanchard E. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. *Cell. Microbiol.*, 2020, vol. 22, no. 8: e13205. doi: 10.1111/cmi.13205
51. Holla P., Ahmad I., Ahmed Z., Jameel S. Hepatitis E virus enters liver cells through a dynamin-2, clathrin and membrane cholesterol-dependent pathway. *Traffic*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 398–416. doi: 10.1111/tra.12260
52. Huang H.C., Chen C.C., Chang W.C., Tao M.H., Huang C. Entry of hepatitis B virus into immortalized human primary hepatocytes by clathrin-dependent endocytosis. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 17, pp. 9443–9453. doi: 10.1128/JVI.00873-12
53. Jutras I., Desjardins M. Phagocytosis: at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 2005, vol. 21, pp. 511–527. doi: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.102755
54. Kapur N., Thakral D., Durgapal H., Panda S.K. Hepatitis E virus enters liver cells through receptor-dependent clathrin-mediated endocytosis. *J. Viral. Hepat.*, 2012, vol. 19, no. 6, pp. 436–448. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01559.x
55. Katsarou K., Lavdas A.A., Tsitoura P., Serti E., Markoulatos P., Mavromara P., Georgopoulou U. Endocytosis of hepatitis C virus non-enveloped capsid-like particles induces MAPK-ERK1/2 signaling events. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010, vol. 67, no. 14, pp. 2491–2506. doi: 10.1007/s00018-010-0351-5
56. Kovacovics-Bankowski M., Clark K., Benacerraf B., Rock K.L. Efficient major histocompatibility complex class I presentation of exogenous antigen upon phagocytosis by macrophages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, no. 11, pp. 4942–4926. doi: 10.1073/pnas.90.11.4942
57. Lennon-Dumenil A.M., Bakker A.H., Maehr R., Fiebiger E., Overkleef H.S., Roseblatt M., Ploegh H.L., Lagaudrière-Gesbert C. Analysis of protease activity in live antigen-presenting cells shown regulation of the phagosomal proteolytic contents during dendritic cell activation. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 196, pp. 529–540. doi: 10.1084/jem.20020327
58. El-Sayed A., Harashima H. Endocytosis of gene delivery vectors: from clathrin-dependent to lipid raft-mediated endocytosis. *Mol. Ther.*, 2013, vol. 21, no. 6, pp. 1118–1130. doi: 10.1038/mt.2013.54
59. Macovei A., Radulescu C., Lazar C., Petrescu S., Durantel D., Dwek R.A., Zitzmann N., Nichita N.B. Hepatitis B virus requires intact caveolin-1 function for productive infection in HepaRG cells. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 1, pp. 243–253. doi: 10.1128/JVI.01207-09
60. Makarkov A.I., Golizeh M., Ruiz-Lancheros E., Gopal A.A., Costas-Cancelas I.N., Chierzi S., Pillot S., Charland N., Landry N., Rouiller I., Wiseman P.W., Ndao M., Ward B.J. Plant-derived virus-like particle vaccines drive cross-presentation of influenza A hemagglutinin peptides by human monocyte-derived macrophages. *NPJ Vaccines*, 2019, vol. 4: 17. doi: 10.1038/s41541-019-0111-y
61. Marchant D., Sall A., Si X., Abraham T., Wu W., Luo Z., Petersen T., Hegele R.G., McManus B.M. ERK MAP kinase-activated Arf6 trafficking directs coxsackievirus type B3 into an unproductive compartment during virus host-cell entry. *J. Gen. Virol.*, 2009, vol. 90, no. 4, pp. 854–862. doi: 10.1099/vir.0.005868-0
62. Marjomäki V., Pietiäinen V., Matilainen H., Upla P., Ivaska J., Nissinen L., Reunanen H., Huttunen P., Hyypiä T., Heino J. Internalization of echovirus 1 in caveolae. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 4, pp. 1856–1865. doi: 10.1128/jvi.76.4.1856-1865.2002
63. Marsac D., Loirat D., Petit C., Schwartz O., Michel M.L. Enhanced presentation of major histocompatibility complex class I-restricted human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Gag-specific epitopes after DNA immunization with vectors coding for vesicular stomatitis virus glycoprotein-pseudotyped HIV-1 Gag particles. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 15, pp. 7544–7553. doi: 10.1128/jvi.76.15.7544-7553.2002
64. Matlin K.S., Reggio H., Helenius A., Simons K. Infectious entry pathway of influenza virus in a canine kidney cell line. *J. Cell. Biol.*, 1981, vol. 91, no. 3, pp. 601–613. doi: 10.1083/jcb.91.3.601

65. Matlin K.S., Reggio H., Helenius A., Simons K. Pathway of vesicular stomatitis virus entry leading to infection. *J. Mol. Biol.*, 1982, vol. 156, no. 3, pp. 609–631. doi: 10.1016/0022-2836(82)90269-8
66. Mayberry C.L., Soucy A.N., Lajoie C.R., DuShane J.K., Maginnis M.S. JC polyomavirus entry by clathrin-mediated endocytosis is driven by β -arrestin. *J. Virol.*, 2019, vol. 93, no. 8: e01948-18. doi: 10.1128/JVI.01948-18
67. Meertens L., Bertaux C., Dragic T. Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 23, pp. 11571–11578. doi: 10.1128/JVI.01717-06
68. Meier O., Boucke K., Hammer S.V., Keller S., Stidwill R.P., Hemmi S., Greber U.F. Adenovirus triggers macropinocytosis and endosomal leakage together with its clathrin-mediated uptake. *J. Cell. Biol.*, 2002, vol. 158, no. 6, pp. 1119–1131. doi: 10.1083/jcb.200112067
69. Meier O., Greber U.F. Adenovirus endocytosis. *J. Gene. Med.*, 2004, vol. 6, no. 1, pp. 152–163. doi: 10.1002/jgm.553
70. Mercer J., Helenius A. Vaccinia virus uses macropinocytosis and apoptotic mimicry to enter host cells. *Science*, 2008, vol. 320, no. 5875, pp. 531–535. doi: 10.1126/science.1155164
71. Mercer J., Schelhaas M., Helenius A. Virus entry by endocytosis. *Annu. Rev. Biochem.*, 2010, vol. 79, pp. 803–833. doi: 10.1146/annurev-biochem-060208-104626
72. Mittler E., Dieterle M.E., Kleinfelder L.M., Slough M.M., Chandran K., Jangra R.K. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv. Virus. Res.*, 2019, vol. 104, pp. 185–224. doi: 10.1016/bs.avir.2019.07.002
73. Moffat J.M., Cheong W.S., Villadangos J.A., Mintern J.D., Netter H.J. Hepatitis B virus-like particles access major histocompatibility class I and II antigen presentation pathways in primary dendritic cells. *Vaccine*, 2013, vol. 31, no. 18, pp. 2310–2316. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.042
74. Mohsen M.O., Bachmann M.F. Virus-like particle vaccinology, from bench to bedside. *Cell. Mol. Immunol.*, 2022, vol. 19, pp. 993–1011. doi: 10.1038/s41423-022-00897-8
75. Nanbo A., Imai M., Watanabe S., Noda T., Takahashi K., Neumann G., Halfmann P., Kawaoka Y. Ebola virus is internalized into host cells via macropinocytosis in a viral glycoprotein-dependent manner. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 9: e1001121. doi: 10.1371/journal.ppat.1001121
76. Nichols B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts. *J. Cell. Sci.*, 2003, vol. 116, no. 23, pp. 4707–4714. doi: 10.1242/jcs.00840
77. Nishi K., Saigo K. Cellular internalization of green fluorescent protein fused with herpes simplex virus protein VP22 via a lipid raft-mediated endocytic pathway independent of caveolae and Rho family GTPases but dependent on dynamin and Arf6. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 37, pp. 27503–27517. doi: 10.1074/jbc.M703810200
78. Nonnenmacher M., Weber T. Adeno-associated virus 2 infection requires endocytosis through the CLIC/GEEC pathway. *Cell. Host. Microbe*, 2011, vol. 10, no. 6, pp. 563–576. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.014
79. Nooraei S., Bahrulolulm H., Hoseini Z.S., Katalani C., Hajizade A., Easton A.J., Ahmadian G. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J. Nanobiotechnol.*, 2021, vol. 19, no. 1: 59. doi: 10.1186/s12951-021-00806-7
80. Norbury C.C. Drinking a lot is good for dendritic cells. *Immunology*, 2006, vol. 117, pp. 443–451. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02335.x
81. Owczarek K., Chykunova Y., Jassoy C., Maksym B., Rajfur Z., Pyrc K. Zika virus: mapping and reprogramming the entry. *Cell. Commun. Signal.*, 2019, vol. 17, no. 1: 41. doi: 10.1186/s12964-019-0349-z
82. Pelkmans L., Kartenbeck J., Helenius A. Caveolar endocytosis of simian virus 40 reveals a new two-step vesicular-transport pathway to the ER. *Nat. Cell. Biol.*, 2001, vol. 3, no. 5, pp. 473–483. doi: 10.1038/35074539
83. Raghu H., Sharma-Walia N., Veetil M.V., Sadagopan S., Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus utilizes an actin polymerization-dependent macropinocytic pathway to enter human dermal microvascular endothelial and human umbilical vein endothelial cells. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, no. 10, pp. 4895–4911. doi: 10.1128/JVI.02498-08
84. Reits E., Griekspoor A., Neijssen J., Groothuis T., Jalink K., van Veelen P., Janssen H., Calafat J., Drijfhout J.W., Neeffjes J. Peptide diffusion, protection, and degradation in nuclear and cytoplasmic compartments before antigen presentation by MHC class I. *Immunity*, 2003, vol. 18, no. 1, pp. 97–108. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00511-3
85. Rejman J., Oberle V., Zuhorn I.S., Hoekstra D. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem. J.*, 2004, vol. 377, no. 1, pp. 159–169. doi: 10.1042/BJ20031253
86. Renard H.F., Boucrot E. Unconventional endocytic mechanisms. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2021, vol. 71, pp. 120–129. doi: 10.1016/j.cceb.2021.03.001
87. Richterová Z., Liebl D., Horák M., Palková Z., Stokrová J., Hozák P., Korb J., Forstová J. Caveolae are involved in the trafficking of mouse polyomavirus virions and artificial VP1 pseudocapsids toward cell nuclei. *J. Virol.*, 2001, vol. 75, no. 22, pp. 10880–10891. doi: 10.1128/JVI.75.22.10880-10891.2001
88. Roberts A.D., Davenport T.M., Dickey A.M., Ahn R., Sochacki K.A., Taraska J.W. Structurally distinct endocytic pathways for B cell receptors in B lymphocytes. *Mol. Biol. Cell*, 2020, vol. 31, no. 25, pp. 2826–2840. doi: 10.1091/mbc.E20-08-0532
89. Roger E., Lagarce F., Garcion E., Benoît J.P. Lipid nanocarriers improve paclitaxel transport throughout human intestinal epithelial cells by using vesicle-mediated transcytosis. *J. Control. Release*, 2009, vol. 140, no. 2, pp. 174–181. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.08.010
90. Rust M.J., Lakadamyali M., Zhang F., Zhuang X. Assembly of endocytic machinery around individual influenza viruses during viral entry. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2004, vol. 11, no. 6, pp. 567–573. doi: 10.1038/nsmb769
91. Saeed M.F., Kolokoltsov A.A., Albrecht T., Davey R.A. Cellular entry of ebola virus involves uptake by a macropinocytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late endosomes. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 9: e1001110. doi: 10.1371/journal.ppat.1001110
92. Sánchez-San Martín C., López T., Arias C.F., López S. Characterization of rotavirus cell entry. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, no. 5, pp. 2310–2318. doi: 10.1128/jvi.78.5.2310-2318.2004
93. Savina A., Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol. Rev.*, 2007, vol. 219, pp. 143–156. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00552.x

94. Shafaq-Zadah M., Dransart E., Johannes L. Clathrin-independent endocytosis, retrograde trafficking, and cell polarity. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2020, vol. 65, pp. 112–121. doi: 10.1016/j.ceb.2020.05.009
95. Shrimpton R.E., Butler M., Morel A.-S., Eren E., Hue S.S., Ritter M.A. CD205 (DEC-205): a recognition receptor for apoptotic and necrotic self. *Mol. Immunol.*, 2009, vol. 46, no. 6, pp. 1229–1239. doi: 10.1016/j.molimm.2008.11.016
96. Sousa de Almeida M., Susnik E., Drasler B., Taladriz-Blanco P., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine. *Chem. Soc. Rev.*, 2021, vol. 50, no. 9, pp. 5397–5434. doi: 10.1039/d0cs01127d
97. Tse D., Armstrong D.A., Oppenheim A., Kuksin D., Norkin L., Stan R.V. Plasmalemmal vesicle associated protein (PV1) modulates SV40 virus infectivity in CV-1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, vol. 412, no. 2, pp. 220–225. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.063
98. Tsunetsugu-Yokota Y., Morikawa Y., Isogai M., Kawana-Tachikawa A., Odawara T., Nakamura T., Grassi F., Autran B., Iwamoto A. Yeast-derived human immunodeficiency virus type 1 p55(gag) virus-like particles activate dendritic cells (DCs) and induce perforin expression in Gag-specific CD8(+) T cells by cross-presentation of DCs. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 19, pp. 10250–10259. doi: 10.1128/jvi.77.19.10250-10259.2003
99. Wang Z., Tiruppathi C., Minshall R.D., Malik A.B. Size and dynamics of caveolae studied using nanoparticles in living endothelial cells. *ACS Nano*, 2009, vol. 3, no. 12, pp. 4110–4116. doi: 10.1021/nn9012274
100. West M.A., Prescott A.R., Chan K.M., Zhou Z., Rose-John S., Scheller J., Watts C. TLR ligand-induced podosome disassembly in dendritic cells is ADAM17 dependent. *J. Cell Biol.*, 2008, vol. 182, no. 5, pp. 993–1005. doi: 10.1083/jcb.200801022
101. Wickham T.J., Mathias P., Cheresch D.A., Nemerow G.R. Integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 promote adenovirus internalization but not virus attachment. *Cell*, 1993, vol. 73, no. 2, pp. 309–319. doi: 10.1016/0092-8674(93)90231-e
102. Wu Y., Wu W., Wong W.M., Ward E., Thrasher A.J., Goldblatt D., Osman M., Digard P., Canaday D.H., Gustafsson K. Human gamma delta T cells: a lymphoid lineage cell capable of professional phagocytosis. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, no. 9, pp. 5622–5629. doi: 10.4049/jimmunol.0901772
103. Yan M., Peng J., Jabbar I.A., Liu X., Filgueira L., Frazer I.H., Thomas R. Despite differences between dendritic cells and Langerhans cells in the mechanism of papillomavirus-like particle antigen uptake, both cells cross-prime T cells. *Virology*, 2004, vol. 324, no. 2, pp. 297–310. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.045
104. Ye D., Zimmermann T., Demina V., Sotnikov S., Ried C.L., Rahn H., Stapf M., Untucht C., Rohe M., Terstappen G.C., Wicke K., Mezler M., Manninga H., Meyer A.H. Trafficking of JC virus-like particles across the blood-brain barrier. *Nanoscale Adv.*, 2021, vol. 3, no. 9, pp. 2488–2500. doi: 10.1039/d0na00879f
105. Yrlid U., Svensson M., Johansson C., Wick M.J. Salmonella infection of bone marrow-derived macrophages and dendritic cells: influence on antigen presentation and initiating an immune response. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2000, vol. 27, no. 4, pp. 313–320. doi: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01445.x
106. Zackova Suchanova J., Hejtmankova A., Neburkova J., Cigler P., Forstova J., Spanielova H. The protein corona does not influence receptor-mediated targeting of virus-like particles. *Bioconjug. Chem.*, 2020, vol. 31, no. 5, pp. 1575–1585. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00240
107. Zepeda-Cervantes J., Ramirez-Jarquín J.O., Vaca L. Interaction between virus-like particles (VLPs) and pattern recognition receptors (PRRs) from dendritic cells (DCs): toward better engineering of VLPs. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 1100. doi: 10.3389/fimmu.2020.01100
108. Zhu Y., Wang H., Xu Y., Hu Y., Chen H., Cui L., Zhang J., He W. Human $\gamma\delta$ T cells augment antigen presentation in *Listeria monocytogenes* infection. *Mol. Med.*, 2016, vol. 22, pp. 737–746. doi: 10.2119/molmed.2015.00214

Авторы:

Талаев В.Ю., д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

Заиченко И.Е., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

Бабайкина О.Н., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

Светлова М.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

Воронина Е.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Talayev V.Yu., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Zaichenko I.Ye., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Babaykina O.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Svetlova M.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Voronina E.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.