

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АНТИГЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМ ПРОСТРАНСТВЕННЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ



В.Ю. Талаев¹, М.В. Светлова¹, И.Е. Заиченко¹, О.Н. Бабайкина¹, Е.В. Воронина¹, С.И. Чистяков²

¹ ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО Нижегородский областной центр крови им. Н.Я. Климовой, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. В-клеточные рецепторы могут взаимодействовать с эпитопами антигенов на различных объектах: макромолекулах, микроорганизмах или на поверхности других клеток, например, фолликулярных дендритных клеток. Соответственно, В-клетки, с одной стороны, имеют возможность оценивать расположение эпитопов на поверхности патогена, а с другой стороны, они должны адаптировать свой рецепторный аппарат к различным вариантам расположения эпитопов и свойствам несущих антиген поверхностей. Действительно, В-клеточные рецепторы и антитела лучше связывают объекты с регулярным и плотным расположением эпитопов, характерным для многих патогенов. В результате, такое расположение эпитопов может распознаваться как патоген-ассоциированный геометрический паттерн, однако условия этого распознавания зависят от изотипа мембранного иммуноглобулина и степени зрелости В-лимфоцита. Юные В-клетки экспрессируют мембранный IgM, который участвует в развитии В-клеток и селекции их репертуара. Рецепторы с IgM не предъявляют жестких требований к расположению эпитопов и могут активировать В-клетку даже при связывании моновалентного антигена. Рецепторы с мембранным IgD экспрессируются позднее и преобладают на наивных В-клетках перед их вступлением в иммунный ответ. Эти рецепторы оптимизированы для двухточечного связывания антигена и строго нуждаются в таком типе взаимодействия для индукции активационного сигнала. До контакта с антигеном В-клеточные рецепторы сгруппированы в дискретных зонах мембраны — нанокластерах, за счет тесных взаимодействий с актиновым цитоскелетом. Контакт с антигеном ведет к отсоединению рецепторов от цитоскелета, росту их подвижности и объединению нанокластеров в микрокластеры — крупные скопления, обогащенные сигнальными молекулами. Наиболее динамичные изменения наблюдаются при контакте с антигеном, фиксированным на мембране другой клетки. В этом случае свободный актин перемещается на периферию зоны межклеточного контакта, где формирует цитоскелет отростков, несущих скопления рецепторов. Отростки распространяются по поверхности клетки-партнера, а затем сокращаются, перемещая связавшие антиген микрокластеры в центр зоны контакта. Наконец, микрокластеры объединяются в центральный кластер иммунного синапса, интенсивность активационного сигнала падает, и клетка готовится к эндоцитозу сгруппированных на локальном участке антигенов. Таким образом, структура В-клеточных рецепторов может способствовать реакции В-лимфоцита на антигены с характерным пространственным расположением, тогда как динамическое взаимодействие В-клеточного рецепторного аппарата с цитоскелетом позволяет оптимизировать связывание

Адрес для переписки:

Талаев Владимир Юрьевич
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,
ФБУН НИИЭМ 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., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В., Чистяков С.И. Взаимодействие В-клеточных рецепторов и антигенов с различным пространственным расположением // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 809–821. doi: 10.15789/2220-7619-EOB-14033

Citation:

Talayev V.Yu., Svetlova M.V., Zaichenko I.Ye., Babaykina O.N., Voronina E.V., Chistyakov S.I. Interaction of B-cell receptors and antigens with different spatial arrangement // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 809–821. doi: 10.15789/2220-7619-EOB-14033

антигенов, представленных на разнообразных носителях. Знание пространственных аспектов распознавания антигенов может быть полезно для конструирования вакцин на основе вирусоподобных частиц или антигенов на других искусственных носителях.

Ключевые слова: В-клеточный рецептор, антиген, эпитоп, активация, цитоскелет, вирусоподобные частицы.

INTERACTION OF B-CELL RECEPTORS AND ANTIGENS WITH DIFFERENT SPATIAL ARRANGEMENT

Talayev V.Yu.^a, Svetlova M.V.^a, Zaichenko I.Ye.^a, Babaykina O.N.^a, Voronina E.V.^a, Chistyakov S.I.^b

^aAcademician 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

^bN.Ya. Klimova Nizhny Novgorod Regional Blood Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. B-cell receptors can interact with antigen epitopes on various objects: macromolecules, microorganisms or on the surface of other cells, e.g., follicular dendritic cells. Accordingly, B cells, on the one hand, have the ability to evaluate the location of pathogen surface epitopes, and, on the other hand, they must adapt their receptor apparatus to different epitope locations and antigen-bearing surface properties. Indeed, B-cell receptors and antibodies better bind objects with regular and dense epitope arrangement characteristic of many pathogens. As a result, such epitope arrangement can be recognized as a pathogen-associated geometric pattern, but the conditions for such recognition depend on the isotype of membrane immunoglobulin and the degree of B cell maturity. Young B cells express membrane IgM, which is involved in B cell development and the selection of their repertoire. Receptors with IgM do not impose strict requirements on epitope location and can activate B cells even upon binding a monovalent antigen. Receptors with membrane IgD are expressed later and predominate on naive B cells before entering the immune response. These receptors are optimized for two-point antigen binding and strictly require this type of interaction to induce an activation signal. Before contact with antigen, B-cell receptors are grouped in discrete membrane zones — nanoclusters, due to close interactions with the actin cytoskeleton. Contact with the antigen leads to the detachment of receptors from the cytoskeleton, rise in their mobility and the combining nanoclusters into microclusters — large clusters enriched with signaling molecules. The most dynamic changes are observed upon contact with an antigen fixed on the membrane of adjacent cell. In this case, free actin moves to the periphery of the intercellular contact zone, where it forms the cytoskeleton of the processes carrying receptor clusters. The processes spread across the surface of the partner cell and then contract, moving the antigen-binding microclusters to the center of the contact zone. Finally, the microclusters combine into a central cluster of the immune synapse, the intensity of the activation signal drops, and the cell prepares for endocytosis of antigens grouped at the local site. Thus, the structure of B-cell receptors can contribute to the response of the B-lymphocyte to antigens with a characteristic spatial location, while the dynamic interaction between B-cell receptor apparatus and the cytoskeleton allows optimizing the binding of antigens presented on various carriers. Knowledge on spatial aspects of antigen recognition may be useful for the construction of vaccines based on virus-like particles or antigens on other artificial carriers.

Key words: B-cell receptor, antigen, epitope, activation, cytoskeleton, virus-like particles.

Введение

Согласно принятой научной парадигме, клетки иммунной системы идентифицируют потенциально опасные объекты по наличию определенных молекул. Клетки врожденного иммунитета ведут поиск инфекционных агентов с помощью наследуемых рецепторов, распознающих патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) — группы химических соединений, типичных для микромира, но не характерных для высших растений и животных [51]. Наряду с ПАМП врожденный иммунитет распознает эндогенные маркеры повреждений, вызванных инфекцией [49]. Распознавание этих чужеродных или эндогенных молекул стимулирует функции клеток врожденного иммунитета. В частности, у дендритных клеток и макрофагов это распознавание стимулирует эндоцитоз

и активирует продукцию цитокинов, частичный гидролиз собранного материала и презентацию полученных фрагментов Т-лимфоцитам для запуска адаптивного иммунного ответа. Следует отметить, что не только наличие определенных молекул, но и геометрические параметры чужеродных объектов, в частности, их размер и форма, могут оказывать влияние на эндоцитоз и презентацию поглощенного материала [2].

Клетки адаптивного иммунитета, то есть Т- и В-лимфоциты, также не лишены способности распознавать некоторые ПАМП, однако основным объектом распознавания для них являются отдельные участки (эпитопы) антигенов (АГ) — любых макромолекул, несущих признаки генетической чужеродности. Эти клетки разделены на множество клонов, каждый из которых снабжен уникальным АГ-распознающим рецептором, многообразие которых формируется

при реаранжировке генов в ходе лимфопоэза. Т-клетки распознают небольшие фрагменты молекул АГ, представленные на специализированных молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС). В-лимфоциты, подобно клеткам врожденного иммунитета, могут взаимодействовать непосредственно с чужеродными объектами, например, с макромолекулами, комплексами этих молекул и даже с целыми микроорганизмами, но поиск этих объектов они осуществляют с помощью АГ-распознающих В-клеточных рецепторов (BCR). Таким образом, основным признаком чужеродности для В-лимфоцита является наличие клоноспецифического эпитопа АГ, однако реакция В-клеток на АГ может существенно различаться в зависимости от количества и характера расположения эпитопов на чужеродном объекте. Так, В-клетки эффективно активируются вирусными частицами, по поверхности которых равномерно и достаточно плотно распределены одинаковые антигенные эпитопы [8]. Регулярное расположение АГ характерно для многих структур патогенов, и, по мнению Bachmann и Zinkernagel, иммунная система в ходе эволюции приобрела способность реагировать на эти структуры, как на своеобразные геометрические паттерны, ассоциированные с патогенами. Действительно, упорядоченное расположение эпитопов на поверхности объекта обеспечивает многовалентное взаимодействие с мультимерными молекулами иммунной системы, в частности, с пентамерным IgM, фактором комплемента C1q, пентраксинами, фиколинами и коллектинами [7]. Не менее очевидными представляются преимущества распознавания эпитопов двумя АГ-связывающими центрами мембранного иммуноглобулина (mIg) в составе каждого BCR. Для этого расстояние между эпитопами на чужеродном объекте должно соответствовать расстоянию между антигенсвязывающими центрами. Для IgG с учетом гибкости молекулы иммуноглобулина такое расстояние составляет от 10 до 15 нм. Известно, что двухточечное взаимодействие антител с АГ может многократно увеличивать avidность взаимодействия, а значит — стабильность комплекса АГ–антитело. В результате для нейтрализации патогена с достаточно плотным расположением эпитопов (например, вируса гриппа с расстоянием между белковыми шипами около 10 нм) могут потребоваться концентрации моноклональных антител изотипа IgG в сотни и даже тысячи раз меньшие, чем концентрации моновалентных Fab фрагментов тех же антител [58]. По аналогии с растворимыми антителами следует предположить, что связывание двух эпитопов молекулой mIg на мембране В-клетки увеличивает avidность взаимодействия, что должно существенно повлиять на реакцию В-клетки, од-

нако оказалось, что различия в реакции В-клетки при распознавании одного или двух эпитопов АГ сильно зависят от изотипа mIg (см. ниже). Также остается неясным, каким образом особенности функционирования BCR, их движение и распределение по поверхности В-лимфоцита влияют на оценку пространственного расположения АГ: вводят ли они дополнительные требования к некому шаблону «идеального» расположения эпитопов или обеспечивают В-клетке большую гибкость при взаимодействии с различными вариантами их пространственного расположения. Данные, касающиеся этих вопросов, мы попытались изложить в следующих разделах.

Структура и функции В-клеточного рецептора

BCR состоит из mIg и гетеродимера CD79a/CD79b (Ig α /Ig β). Связывание mIg с клоноспецифическим АГ вызывает конформационные изменения сигнального гетеродимера Ig α /Ig β и запускает выполнение двух ключевых функций BCR: передачу внутрь В-клетки активационного сигнала и рецептор-опосредованный эндоцитоз объектов, несущих АГ [14, 52, 87, 108]. АГ-индуцированная активация ведет к вовлечению В-клетки в иммунный ответ, а поглощение чужеродных объектов, их разрушение и презентация полученных пептидов на молекулах МНС II дает В-лимфоциту возможность когнатного взаимодействия с Т-хелпером, что во многом определяет характер участия В-клетки в иммунном ответе [1]. Так, набор АГ, эффективно активирующих В-клетки без помощи Т-хелперов, ограничен Т-независимыми АГ, и типичным результатом такой активации является созревание В-клеток в короткоживущие плазмоциты, которые обеспечивают быструю, но недолговечную продукцию антител с низкой аффинностью. Взаимодействие В-лимфоцита с Т-хелпером, распознанным презентуемым В-клеткой пептид, обеспечивает В-клетку дополнительной стимуляцией и позволяет ей включиться в полноценный Т-зависимый гуморальный иммунный ответ. При этом активированная В-клетка мигрирует в фолликул вторичного лимфоидного органа, где участвует в формировании зародышевого центра, пролиферирует и запускает рекомбинацию ДНК для переключения класса иммуноглобулинов, а также процесс соматических гипермутаций, который вносит случайные минимальные модификации в антигенсвязывающий центр иммуноглобулина [1]. Удачные модификации увеличивают аффинность связывания mIg со специфическим АГ и позволяют В-клетке эффективнее поглощать АГ, хранящийся на фолликулярных дендритных клетках, тогда как модификации, снижающие аффинность mIg, при-

водят В-лимфоцит к проигрышу в конкурентной борьбе за АГ. В конечном итоге В-лимфоциты с улучшенными модификациями mIg монополизируют возможность собирать и презентировать АГ, получают очередные раунды стимуляции от фолликулярных Т-хелперов, пролиферируют и созревают в В-клетки памяти и долгоживущие плазмциты, которые продуцируют высокоаффинные антитела различных изотипов — растворимые аналоги «удачных» вариантов модифицированных В-клеточных mIg [9, 77, 86, 108].

Как уже было отмечено, ключевую роль в запуске активационного сигнала от BCR играет гетеродимер $Ig\alpha/Ig\beta$, цепи которого имеют цитоплазматические участки с характерными последовательностями из 4 аминокислот — мотивами активации иммунорецептора на основе тирозина (ITAM) [15, 87, 113]. Связывание АГ с mIg индуцирует внутрирецепторную передачу сигнала через взаимодействие трансмембранных доменов mIg, $Ig\alpha$ и $Ig\beta$, объединенных в одном пространстве внутри бислоя мембраны [68]. В результате конформационных изменений мотивы ITAM цитоплазматических доменов $Ig\alpha$ и $Ig\beta$ становятся доступными для взаимодействия с тирозинкиназами Lyn (Lck/Yes p тирозинкиназа кожи) и Syk (тирозинкиназа селезенки) [22, 45, 60, 91, 95]. Эти ферменты фосфорилируют тирозин в ITAM, что ведет к стабилизации связи сигнальных тирозинкиназ с комплексом BCR [22, 45, 60, 91, 95]. BCR-ассоциированные тирозинкиназы фосфорилируют и активируют корецептор CD19, адаптерные белки Vav и сигнальные ферменты: фосфолипазу $C\gamma$ [56, 60, 112] и фосфоинозитол-3-киназу [22, 113]. Фосфолипаза расщепляет фосфатидилинозитолы на вторичные сигнальные месенджеры: диацилглицерол, который способствует активации протеинкиназы C, и инозитолтрифосфат, который вызывает высвобождение Ca^{2+} в цитозоль и активацию различных внутриклеточных сигналов, регулируемых кальцием [61]. Перевод малых ГТФаз Ras и Rap1 в активное ГТФ-связанное состояние запускает каскады активации митоген-активируемых протеинтирозинкиназ JNK, Erk и p38, что, в конечном итоге, приводит к изменению экспрессии генов [12].

Следует обратить внимание, что приведенная выше максимально упрощенная схема рассматривает отдельные BCR как самодостаточные молекулярные инструменты, функционирующие независимо друг от друга. Очевидно, что это не вполне соответствует действительности и, в частности, не позволяет объяснить различий слабого действия растворимых моновалентных АГ и мощного активирующего эффекта поливалентных АГ. Интересно, что АГ, связанные с мембраной клетки, распознаются В-лимфоцитом при межклеточном взаимодействии еще эффективнее и имеют меньший

порог активации [6, 98, 109]. Это согласуется с преимущественным способом распознавания АГ в лимфоидных органах *in vivo*, где В-лимфоциты в ходе процесса, который можно называть МНС-независимой презентацией, обнаруживают АГ, хранящийся на поверхности фолликулярных дендритных клеток, обычных дендритных клеток и макрофагов [16, 38, 113].

Попытки анализа данных о распознавании различных АГ привели к созданию двух взаимоисключающих моделей, в которых ключевую роль в передаче сигнала играет изменение взаимодействия между отдельными BCR на мембране В-клетки: модели перекрестного связывания и модели активации диссоциацией [72, 74, 75, 99, 100, 116]. В первой гипотетической модели распознавание антигена вызывает сборку нескольких BCR в олигомеры более высокого порядка, которые эффективно рекрутируют и используют сигнальные молекулы, что позволяет инициировать передачу сигнала [67, 98]. Согласно второй модели в олигомеризованной форме существуют неактивные BCR, взаимно подавляющие сигнальные возможности друг друга, тогда как встреча клетки с АГ ведет к выходу отдельных BCR из состава олигомера, что повышает доступность их мотивов ITAM для цитозольных тирозинкиназ и обеспечивает передачу сигнала [57, 109, 115, 116]. Интересно, что по мнению авторов обеих моделей, столь разные механизмы иницируются одним и тем же процессом — взаимодействием BCR с поливалентным АГ. Однако в первой модели одинаковые эпитопы поливалентного АГ должны располагаться на строго определенном малом расстоянии, которое вызовет стягивание BCR на локальном участке мембраны, тогда как вторая модель не требует точного расстояния между эпитопами, но оно должно быть большим, чем в первой модели, для того чтобы распределить BCR по мембране так, чтобы они не могли образовывать олигомерные скопления [115]. Новые экспериментальные данные не позволяют принять или отвергнуть ни одну из указанных выше моделей, но создают более сложные представления о перемещениях BCR по поверхности клетки, их кластеризации, взаимодействии с корецепторами и цитоскелетом, особенностях функционирования BCR с разными изотипами mIg.

Различия взаимодействия мембранных IgM и IgD с моновалентными и поливалентными антигенами

Как известно, изотип mIg в составе BCR меняется по мере созревания В-клеток. У юных В-лимфоцитов (переходных В-клеток стадии T1 у мышей) антигенсвязывающий компонент BCR представлен «мономерной» (состоящей из двух

легких и двух тяжелых цепей) молекулой mIgM. На стадии созревания T2 наряду с mIgM на мембране появляется mIgD, который становится преобладающим изотипом на зрелых наивных В-клетках с соотношением mIgD к mIgM, равным, приблизительно, 65:35. Для синтеза mIgM и mIgD клетки используют варианты мРНК, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга, при котором из единой молекулы-предшественника удаляется либо экзон IGHD (C δ), кодирующий константную область тяжелой цепи IgD, либо IGHM (C μ), кодирующий соответствующую область IgM. В результате, mIgM и mIgD на одной В-клетке отличаются константными доменами тяжелых цепей (CH), но обладают одинаковыми переменными доменами с идентичными антигенсвязывающими центрами [87, 108]. После встречи с антигеном В-клетка может инициировать рекомбинацию ДНК с удалением из генома последовательностей, кодирующих отдельные CH, в первую очередь C μ и C δ . В результате клетка безвозвратно утрачивает возможность синтезировать IgM и IgD и экспрессирует на своей мембране другой изотип mIg.

Как известно, CH не вступают в непосредственное взаимодействие с АГ, однако они влияют на процесс его обнаружения, определяя расстояние между сайтами связывания АГ и гибкость молекул Ig разных изотипов [18, 102, 105]. По этой причине различные изотипы mIg могут по-разному взаимодействовать с АГ в зависимости от валентности и плотности эпитопов у поливалентных АГ. Так, IgM имеет короткую шарнирную область CH между фрагментами Fab и Fc, тогда как IgD имеет длинную шарнирную область с заряженными остатками и О-гликозилированием [21, 44]. Эта область у IgD обладает большой гибкостью для ориентации антигенсвязывающих Fab-фрагментов, что облегчает связывание с двумя эпитопами поливалентного АГ [44, 90]. Однако BCR с mIgD (IgD-BCR) не только оптимизированы для двухточечного связывания с поливалентным АГ. Как показали эксперименты с экспрессией генетических конструкций, кодирующих различные изотипы Ig с заданной специфичностью, IgD-BCR при связывании моновалентного АГ не индуцирует активацию В-клетки, и для индукции активационного сигнала ему требуется связывание с АГ, объединенным в мультивалентные комплексы. В то же время IgM-BCR с той же антигенной специфичностью может активировать клетку при взаимодействии с АГ как в моновалентной, так и мультивалентной форме [106]. В том же исследовании было показано, что анергичные В-клетки с повышенным соотношением mIgD:mIgM не реагируют на моновалентные АГ, но полностью сохраняют чувствительность к поливалентным АГ.

Оценить вклад mIgM и mIgD в иммунный ответ помогают эксперименты с созданием селективного дефицита этих изотипов за счет удаления экзона C μ или C δ . В-клетки мышей, лишённые IgM-BCR, экспрессируют в 1,5–2 раза больше IgD-BCR по сравнению с В-клетками дикого генотипа [82]. В-клетки краевых зон селезенки при дефиците IgM развиваются нормально, количество В-клеток фолликулов лимфатических узлов несколько увеличивается [71, 80, 82], тогда как количество В1-подобных клеток уменьшается [19]. Следует отметить, что В1-клетки часто относят к врожденному иммунитету из-за ограниченного репертуара Ig, и для своего развития они требуют сильной передачи сигналов через BCR [19]. Мыши, лишённые IgM, имеют дефект раннего переключения классов Ig, что приводит к нарушению генерации короткоживущих плазмочитов, продуцирующих IgG1, хотя количество непереключенных IgM⁺-плазмочитов не изменяется [82]. Таким образом, дефицит рецепторов с mIgM вызывает компенсаторный рост экспрессии mIgD, но, несмотря на это, проявляется в дефекте развития врожденных В-клеток и ранних событий гуморального иммунного ответа.

Дефицит IgD приводит к слабому росту экспрессии IgM-BCR и небольшому уменьшению количества фолликулярных В-клеток [80, 90], но вызывает изменение поздних событий первичного Т-зависимого ответа на белковые АГ: ведет к снижению титров антиген-специфических IgG1 и IgG2 у иммунизированных животных, а также вызывает 3–4-дневную задержку созревания аффинитета антител [80, 90].

Таким образом, IgM-BCR эффективно активируется как моновалентными, так и поливалентными АГ и используется для отбора и выживания незрелых В-клеток, а также функционирования врожденных В1-клеток. IgD-BCR не является необходимым для отбора и выживания незрелых В-клеток, хотя в отсутствие IgM-BCR может обеспечивать эти процессы при условии повышенной экспрессии. По-видимому, IgD-BCR необходим для эффективной функции зрелых В-клеток. Предполагается, что рост экспрессии mIgD при созревании В-клеток снижает исходно высокое количество IgM-BCR, тем самым устанавливая переменный диапазон экспрессии mIgM на В-клетках разных стадий созревания [82]. Поскольку IgD-BCR эффективно активируется только связыванием поливалентного АГ, частичное замещение IgM-BCR на IgD-BCR снижает чувствительность созревающих В-клеток к моновалентным АГ, что по мнению Maity с соавт. [73] является способом предотвращения гуморального ответа на аутоантигены, которые рецептируются В-лимфоцитами, преимущественно, как отдельные молекулы. Это предположение подтверждается данными об усилении

продукции аутоантител в моделях системных аутоиммунных реакций при их сочетании с нокаутом IgD [40, 82]. Несмотря на снижение чувствительности к моновалентным АГ, зрелые В-клетки сохраняют чувствительность к поливалентным АГ, представляющим собой характерный патоген-ассоциированный геометрический паттерн.

Исключением являются В1-клетки, которые обладают высокой поверхностной экспрессией mIgM и низкой экспрессией mIgD. В результате они легко вовлекаются в иммунный ответ на распространенные микробные АГ, но могут активироваться аутоантигенами. Однако предполагается, что аутореактивность В1-клеток используется для выполнения полезных функций, например, удаления клеточного мусора [73].

Расположение BCR на мембране покоящихся В-клеток

Изучение топографии BCR стало возможным благодаря развитию микроскопии сверхвысокого разрешения, в частности, микроскопии прямой стохастической оптической реконструкции (dSTORM) [46, 62, 72, 76]. Этот метод позволяет добиться 10-кратного улучшения разрешения изображения по сравнению со стандартной флуоресцентной микроскопией и получить информацию о расположении молекул в нанометровом масштабе [64, 72, 76]. Наблюдение за движением одиночных частиц по мембране осуществляют с помощью флуоресцентной микроскопии полного внутреннего отражения (TIRFM), существенно улучшенной в последние годы [27, 67, 111].

На поверхности зрелой В-клетки экспрессировано более ста тысяч комплексов BCR [76] и их взаимное расположение различается у покоящихся лимфоцитов и клеток, взаимодействующих с АГ. Следует отметить, что исследование молекулярной топографии покоящихся клеток требует строгого отсутствия стимуляции. Окрашивание проводят на льду с использованием флуоресцентных зондов, которые эффективно связываются как с отдельными, так и с олигомеризованными BCR, но не вызывают их активации [33, 72]. Эксперименты с соблюдением этих условий и использованием TIRFM показали, что BCR на покоящихся В-клетках не передвигаются свободно по наружной мембране, а собраны в дискретных зонах диаметром от 40 до 200 нм [97, 104]. Подвижность BCR в покое оказалась небольшой, и средний коэффициент диффузии, определенный для IgM-BCR, составил $0,03 \text{ мкм}^2/\text{с}$ [76, 98, 103]. Данные dSTORM и результаты двухмаркерной электронной микроскопии показали, что BCR на покоящихся В-клетках объединены в нанокластеры или белковые островки [44, 62, 72, 75, 76]. Более того, IgM-BCR и IgD-BCR раздельно

формируют кластеры, различающиеся по размерам и количеству рецепторов [57, 72, 74, 76]. Нанокластеры, состоящие из IgD-BCR крупнее и содержат в среднем 48 BCR на участке мембраны с радиусом около 240 нм, тогда как нанокластеры IgM-BCR содержат 30 BCR и имеют радиус около 150 нм [44, 72, 76]. Следовательно, среднее расстояние между АГ-связывающими центрами соседних BCR в нанокластерах покоящихся клеток больше расстояния между двумя центрами одного mIg и может составлять, в зависимости от ориентации mIg, от 46 до 58 нм в нанокластерах IgM-BCR и от 58 до 70 нм в нанокластерах IgD-BCR. Однако это расстояние рассчитано для плоского нанокластера, и оно может существенно уменьшаться на вогнутом участке мембраны при взаимодействии с мелким объектом с большой кривизной поверхности, например, капсидом вируса или жгутиком бактерии. Отдельные нанокластеры IgM-BCR и IgD-BCR разделяет расстояние около 300–350 нм [44, 72].

Свойства участков мембраны, на которых локализованы нанокластеры IgM-BCR и IgD-BCR, существенно отличаются. IgD-BCR расположены в области липидных рафтов и локализованы с гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком CD52, GM1-ганглиозидами и рецептором CD19, тогда как IgM-BCR у покоящихся В-клеток расположены на «обычных» участках мембраны и только после активации сближаются с CD19 — коактиватором передачи сигналов BCR [10, 23, 37, 44, 57, 74, 75, 76, 107,]. Также после активации IgM-BCR входит в контакт с рецепторной фосфатазой CD22, которая действует как ингибитор передачи сигналов BCR. До контакта В-клетки с АГ CD22 существует в отдельных предварительно сформированных нанокластерах [37, 79].

В нанокластерах вместе с IgD-BCR расположена молекула CXCR4, которая является рецептором хемокина CXCL12 [50, 53] и контролирует миграцию зрелых В-клеток во вторичные лимфоидные ткани [3, 28]. Интересно, что активация CXCR4 хемокином и последующая миграция В-клеток не зависит от наличия IgM-BCR, но требует наличия на мембране IgD-BCR [10], по-видимому, нуждаясь в сигнальных возможностях этих BCR и ассоциированных с ним молекул для передачи собственного сигнала.

Передвижения BCR при взаимодействии с АГ

В течение нескольких минут после контакта В-лимфоцита с АГ, связанным с мембраной клетки-партнера, происходит увеличение размеров нанокластеров BCR. Также увеличивается количество рецепторов в кластерах, хотя плотность их расположения снижается [62, 67].

Кроме того, увеличивается боковая подвижность BCR до $0,05 \text{ мкм}^2/\text{с}$ [98, 103], что приводит к столкновениям между нанокластерами и образованию микрокластеров BCR, в которые могут входить до 500 BCR, содержащих как mIgM, так и mIgD [36, 62]. В течение следующих 5–10 минут В-лимфоцит увеличивает площадь контакта с несущей АГ мембраной [34] и образует больше микроскоплений BCR. При этом микроскопления движутся к центру контакта [95] со средней скоростью $\sim 0,01 \text{ мкм}/\text{с}$ [34, 65]. Затем распластывание В-лимфоцита сменяется сжатием, и микроскопления образуют центральный надмолекулярный кластер активации — ядро иммунного синапса [17, 72, 92]. Когда микроскопления объединяются друг с другом, боковая подвижность отдельных молекул BCR в кластерах снижается до $0,02 \text{ мкм}^2/\text{с}$ [103]. Для сборки зрелого иммунного синапса требуется около 10 минут, после чего происходит интернализация АГ [96].

Многовалентный растворимый АГ может вызывать сходную динамику BCR, при этом центральный кластер BCR образуется на одном из полюсов клетки и вместо сжатия В-лимфоцита может наблюдаться только формирование в этой области выступающей структуры [66].

Предполагается, что функциональный смысл этих морфологических изменений заключается в следующем. Микрокластеры BCR эффективнее рекрутируют сигнальные молекулы и опосредуют трансдукцию сигнала, играя роль «микросигналом» [29, 95, 100, 112], а объединение микрокластеров в центральный кластер иммунного синапса оптимизирует эндоцитоз АГ [34]. В соответствии с этим, от образования микроскоплений и иммунного синапса зависит как степень активации В-клетки, так и количество АГ, представляемого Т-хелперам [92]. Также можно предположить, что активизация латерального передвижения кластеров BCR при контакте с АГ и их последующее стягивание в одну область иммунного синапса позволяет увеличить захват эпитопов АГ с различным исходным расположением на объекте. Различия образования микроскоплений BCR и иммунного синапса при ответе на разные АГ могут отражать процесс адаптации В-клеток к таким свойствам, как плотность, валентность, аффинность и подвижность эпитопов АГ, а также жесткость и топография несущих АГ субстратов [54, 55, 67, 93]. По-видимому, регуляцию этой адаптивной способности В-клеток осуществляет актиновый цитоскелет.

Взаимодействие BCR с цитоскелетом

В-лимфоциты имеют цитоскелет кортикального типа или клеточную кору, которая представляет собой тонкую сеть волокон филаментозного актина (F-актина), расположенную под

плазматической мембраной и соединенную с ней мембран-цитоскелетными линкерами: миозином 1 и тремя родственными белками ERM: эзрином, радиксином и моэзином [25, 85]. Наряду с F-актином клеточная кора содержит более ста актин-связывающих белков [25]. Натяжение коры создается миозином-2 [24, 69], а морфологические изменения клеток осуществляются с помощью изменения конфигурации цитоскелета за счет разборки старых и сборки новых актиновых филаментов под управлением актин-связывающих белков: нуклеаторов F-актина, регуляторов сборки и разборки актина и агентов, сшивающих актин [11, 25]. В частности, образование и рост линейного полимера F-актина инициируют нуклеаторы F-актина [70], а связанный с актином комплекс белка 2/3 способствует образованию разветвленного F-актина [13, 25]. Деполимеризация (разборка) F-актина ускоряется белками семейства кофилинов [11, 25, 48]. Комбинированные действия этих актин-связывающих белков регулируют образование различных выступающих структур клетки [30, 69, 83], таких как плоские ламеллиподии, скелет которых состоит из разветвленного F-актина, или тонкие филоподии, содержащие линейный F-актин [84, 114]. Динамические изменения актинового цитоскелета имеют решающее значение для адгезии и миграции В-клеток [4, 5, 66, 88], определяют их морфологию и подвижность BCR [63].

Как было указано выше, в покоящихся В-клетках подвижность BCR ограничена. Это ограничение подвижности зависит от цитоплазматического домена $\text{Ig}\beta$ и плотности расположения F-актина под плазматической мембраной, тогда как разрушение актиновой сети латрункулином А увеличивает латеральную подвижность BCR [37, 42, 104]. Кроме того, сеть из актина и эзрина, находящегося в активной конформации, связывает цитоскелет с интегральными мембранными белками, включая BCR, и участвует в сосредоточении этих рецепторов в пределах нанокластеров [41, 103].

Связывание BCR с АГ вызывает временную и, по-видимому, локальную разборку актинового цитоскелета, индуцированную кофилином, а также утрату связи между сетью F-актина и белками плазматической мембраны за счет дефосфорилирования (инактивации) эзрина [36, 103]. В результате как свободные, так и связавшие АГ рецепторы освобождаются от сети, удерживающей их цитоплазматические домены, и увеличивают свою подвижность [104]. Это позволяет нанокластерам BCR сталкиваться, образовывать микроскопления [103] и включать в них корецепторы CD19 [26, 37, 75, 96, 101].

Интересно, что активация кофилина и дополнительное увеличение подвижности BCR наблюдается при распознавании В-клеткой

липополисахарида или CpG ДНК с помощью паттерн-распознающих Toll-подобных рецепторов. В результате, сочетанное распознавание АГ и ПАМП усиливает передачу сигналов BCR и снижает порог активации В-клеток [35].

Вскоре после разборки цитоскелета вновь усиливается полимеризация актина в области сформированных микрокластеров BCR [47, 65, 66], причем этот процесс блокируется ингибиторами тирозинкиназы, а значит, зависит от активационного сигнала, индуцированного распознаванием АГ [104]. Структура вновь сформированного участка цитоскелета становится более динамичной и поляризованной, чем до контакта с АГ, однако она не тормозит, а способствует продолжению формирования микроскоплений BCR [20]. В частности, F-актин может перемещаться миозином в формируемые звездообразные структуры, что, по-видимому, может продвигать в кластеры белки, связанные с цитоскелетом [43, 59, 101]. Действительно, во время активации В-клеток наблюдаются линейные движения BCR в богатых актином областях, например на периферии филоподии [98].

Две фазы индуцированных АГ изменений цитоскелета могут влиять на локализацию BCR в липидных рафтах. Выше отмечалось, что нанокластеры IgM-BCR на покоящихся В-клетках находятся в обычных участках мембраны вне рафтов. В первой фазе дефосфорилирование эзрина приводит к отсоединению от актинового цитоскелета не только BCR, но и липидных рафтов, обогащенных сигнальными молекулами [42], что облегчает их взаимодействие со свободно передвигающимися BCR [41, 95]. Во второй фазе происходит повторная сборка актинового цитоскелета и рефосфорилирование эзрина [103], приводящее к стабилизации вновь возникших взаимодействий между BCR и сигнальными молекулами в пределах рафта [42, 103].

Связь динамических изменений цитоскелета с морфологией В-клеток наиболее ярко прослеживается при контакте с АГ, ассоциированным с поверхностью клетки-партнера. Первичный контакт с несущей АГ мембраной осуществляет филоподия В-лимфоцита. Наступает фаза распада кортикального цитоскелета и перераспределения актина [34, 36]. Затем F-актин накапливается в области контакта, особенно на периферии этой зоны, в результате чего образуются филоподии и ламеллоподии, которые удлиняются и сокращаются, «ощупывая» мембрану вокруг зоны первичного контакта [66]. Во время роста этих структур на их поверхности, часто на концах, образуются новые микроскопления BCR, которые контактируют с АГ, а во время сокращения отростков эти микроскопления передвигаются к центру зоны контакта [65, 66]. В дальнейшей агрегации микроскоплений BCR в централь-

ный кластер участвует сеть микротрубочек [94]. Этот процесс требует участия моторного белка динеина и каркасного белка IQGAP1 для связи микротрубочек с актиновым цитоскелетом [110]. Площадь контакта между В-клеткой и мембраной, несущей АГ, продолжает увеличиваться в течение нескольких минут [34], при этом содержание F-актина поддерживается на периферии области контакта, но уменьшается вблизи сливающихся кластеров BCR [36, 47, 66]. В то же время наблюдается снижение динамики мембран В-клеток с преобладанием сокращения над вытягиванием отростков, и наступает сжатие контактной зоны. При этом ретроградный поток актина и механическая сила, рожденная сжатием, приводит к агрегации микроскоплений и образованию центрального кластера BCR [34, 65]. Формирование центрального кластера сопровождается ослаблением активационного сигнала [65] и, по-видимому, готовит клетку к экстракции молекул АГ с поверхности клетки-партнера и их поглощению.

В-лимфоциты поглощают АГ клатрин-зависимым эндоцитозом. Для этого после связывания АГ цитоплазматические домены BCR взаимодействуют с клатрином, который полимеризуется, образуя плоскую сеть под кластером. Сеть взаимодействует с белками-индукторами искривления и начинает прогибать внутрь наружную мембрану, пока не образуется везикула, которая сливается с ранней эндосомой для сортировки поглощенного материала. При поглощении малых объектов (агрегаты молекул, вирусные частицы) формирование везикул диаметром 100–150 нм не требует участия цитоскелета, и актин используется лишь при внутриклеточной транспортировке везикулы. При росте количества BCR, связавших АГ, увеличивается площадь задействованного участка мембраны, и формирование крупной везикулы происходит с ранним участием актинового цитоскелета [32, 89].

Практическое значение обсуждаемой темы

Знания о функционировании BCR могут иметь не только теоретическое, но и практическое значение. Так, исследование взаимодействия BCR с корцепторами, сигнальными молекулами и цитоскелетом может помочь в поиске мишеней терапевтического воздействия для лечения иммунологически опосредованных заболеваний, а изучение связи между наноразмерной топографией АГ-содержащих структур и эффективностью их распознавания может оказаться полезным для повышения иммуногенности вакцин. Современные методы позволяют создавать искусственные объекты с упорядоченной организацией поверхности, состоящей из повто-

ряющихся точно ориентированных элементов. Примером таких искусственных объектов являются вирусоподобные частицы (ВПЧ). Их размеры, форма, набор и ориентация АГ могут быть такими же, как в капсидах или оболочках родительских вирионов или в субвирусных частицах. Наряду с этим, с помощью генно-инженерных методов или химического конъюгирования создаются химерные ВПЧ, в которых поверхность частиц из белков одного вируса покрывают АГ других возбудителей. ВПЧ лишены инфекционности, но могут эффективно индуцировать иммунный ответ на свои АГ и поэтому активно используются для разработки вакцин [7]. К настоящему времени десятки вакцин на основе ВПЧ находятся в процессе разработки и испытаний [78, 81], а ВПЧ-вакцины против гепатитов В и Е, папилломавирусов человека, *Plasmodium falciparum* [78, 81, 117] и ветеринарные вакцины против цирковируса свиней [39] разрешены к использованию. Однако копирование естественных вирусных оболочек не всегда является оптимальным способом дизайна вакцин, поскольку вирусы в ходе эволюции приобрели способность уклоняться от действия иммунной системы, в том числе затруднять взаимодействие своих эпитопов с антителами и ВСР. Пример такой стратегии уклонения демонстрирует вирус иммунодефицита человека, который постоянно изменяет большинство антигенных эпитопов, маскирует консервативные эпитопы, закрывая их при олигомеризации, пряча внутри недоступных для антител карманов или экранируя высоковариабельными гибкими петлями, а также имеет необычное расположение АГ. Крайне малое количество белковых шипов (от 4 до 35

по сравнению, например, с 450 шипами у вируса гриппа) размещено на его суперкапсиде практически неподвижно, но крайне неравномерно с расстоянием от 7 до 80 нм, что предотвращает двухточечное связывание антител с большинством шипов [58]. В связи с этим при конструировании ВПЧ-вакцин против некоторых вирусов будет целесообразно отступить от природного прототипа, используя сведения о распознавании В-лимфоцитами вариантов пространственного расположения АГ. Также эти сведения будут полезны при создании вакцин на основе АГ, размещенных на иных искусственных, синтетических носителях, а также АГ, соединенных с мембранами.

Заключение

В-клеточные рецепторы зрелых наивных В-лимфоцитов, готовых к вступлению в иммунный ответ, требуют двухточечного связывания эпитопов антигена для активации и оптимизированы для распознавания мультивалентных антигенов, например частиц с регулярным и достаточно плотным расположением одинаковых эпитопов или антигенов, фиксированных на мембране других клеток иммунной системы. При этом рецепторный аппарат В-лимфоцитов, благодаря динамической связи с актиновым цитоскелетом клетки, может адаптироваться к различным вариантам расположения антигенов для усиления активационного сигнала и повышения эффективности эндоцитоза антигенов. По нашему мнению, знание пространственных аспектов распознавания антигенов может быть полезно при конструировании вакцин.

Список литературы/References

1. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян А.А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 409–426. [Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Totolian A.A. T helper cell subsets and related target cells in acute COVID-19 *Infectsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 409–426. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882
2. 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. [Talayev V.Y., Zaichenko I.Y., Babaykina O.N., Svetlova M.V., Voronina E.V. Virus-like particle endocytosis pathways and presentation of captured antigens *Infectsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 219–233. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-VPE-8045
3. Allen C.D., Ansel K.M., Low C., Lesley R., Tamamura H., Fujii N., Cyster J.G. Germinal center dark and light zone organization is mediated by CXCR4 and CXCR5. *Nat. Immunol.*, 2004, vol. 5, no. 9, pp. 943–952. doi: 10.1038/ni1100
4. Arana E., Vehlou A., Harwood N.E., Vigorito E., Henderson R., Turner M., Tybulewicz V.L.J., Batista F.D. Activation of the small GTPase Rac2 via the B cell receptor regulates B cell adhesion and immunological-synapse formation. *Immunity*, 2008, vol. 28, pp. 88–99. doi: 10.1016/j.immuni.2007.12.003
5. Arpin M., Chirivino D., Naba A., Zwaenepoel I. Emerging role for ERM proteins in cell adhesion and migration. *Cell Adh. Migr.*, 2011, vol. 5, no. 2, pp. 199–206. doi: 10.4161/cam.5.2.15081
6. Avalos A.M., Bilate A.M., Witte M.D., Tai A.K., He J., Frushicheva M.P., Thill P.D., Meyer-Wentrup F., Theile C.S., Chakraborty A.K., Zhuang X., Ploegh H.L. Monovalent engagement of the BCR activates ovalbumin-specific transnuclear B cells. *J. Exp. Med.*, 2014, vol. 211, no. 2, pp. 365–379. doi: 10.1084/jem.20131603
7. 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
8. 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

9. Barr T.A., Gray M., Gray D. B cells: programmers of CD4 T cell responses. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2012, vol. 12, pp. 222–231. doi: 10.2174/187152612800564446
10. Becker M., Hobeika E., Jumaa H., Reth M., Maity P.C. CXCR4 signaling and function require the expression of the IgD-class B-cell antigen receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, pp. 5231–5236. doi: 10.1073/pnas.1621512114
11. Biro M., Romeo Y., Kroschwald S., Bovellan M., Boden A., Tcherkezian J., Roux P.P., Charras G., Paluch E.K. Cell cortex composition and homeostasis resolved by integrating proteomics and quantitative imaging. *Cytoskeleton*, 2013, vol. 70, no. 11, pp. 741–754. doi: 10.1002/cm.21142
12. Bos J.L. Linking rap to cell adhesion. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2005, vol. 17, no. 2, pp. 123–128. doi: 10.1016/j.ceb.2005.02.009
13. Bovellan M., Romeo Y., Biro M., Boden A., Chugh P., Yonis A., Vaghela M., Fritzsche M., Moulding D., Thorogate R., Jégou A., Thrasher A.J., Romet-Lemonne G., Roux P.P., Paluch E.K., Charras G. Cellular control of cortical actin nucleation. *Curr. Biol.*, 2014, vol. 24, pp. 1628–1635. doi: 10.1016/j.cub.2014.05.069
14. Busman-Sahay K., Drake L., Sitaram A., Marks M., Drake J.R. Cis and trans regulatory mechanisms control AP2-mediated B cell receptor endocytosis via select tyrosine-based motifs. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1: e54938. doi: 10.1371/journal.pone.0054938
15. Cambier J.C. New nomenclature for the Reth motif (or ARH1/TAM/ARAM/YXXL). *Immunol. Today*, 1995, vol. 16, no. 2: 110. doi: 10.1016/0167-5699(95)80105-7
16. Carrasco Y.R., Batista F.D. B cells acquire particulate antigen in a macrophage-rich area at the boundary between the follicle and the subcapsular sinus of the lymph node. *Immunity*, 2007, vol. 27, pp. 160–171. doi: 10.1016/j.immuni.2007.06.007
17. Carrasco Y.R., Fleire S.J., Cameron T., Dustin M.L., Batista F.D. LFA-1/ICAM-1 interaction lowers the threshold of B cell activation by facilitating B cell adhesion and synapse formation. *Immunity*, 2004, vol. 20, pp. 589–599. doi: 10.1016/S1074-7613(04)00105-0
18. Casadevall A., Janda A. Immunoglobulin isotype influences affinity and specificity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 12272–12273. doi: 10.1073/pnas.1209750109
19. Casola S., Otipoby K.L., Alimzhanov M., Humme S., Uyttersprot N., Kutok J.L., Carroll M.C., Rajewsky K. B cell receptor signal strength determines B cell fate. *Nat. Immunol.*, 2004, vol. 5, pp. 317–327. doi: 10.1038/ni1036
20. Chaudhuri A., Bhattacharya B., Gowrishankar K., Mayor S., Rao M. Spatiotemporal regulation of chemical reactions by active cytoskeletal remodeling specificity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, pp. 14825–14830. doi: 10.1073/pnas.1100007108
21. Chen K., Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011, vol. 23, pp. 345–352. doi: 10.1016/j.coi.2011.01.006
22. Cheng A.M., Rowley B., Pao W., Hayday A., Bolen J.B., Pawson T. Syk tyrosine kinase required for mouse viability and B-cell development. *Nature*, 1995, vol. 378, no. 6554, pp. 303–306. doi: 10.1038/378303a0
23. Cherukuri A., Cheng P.C., Sohn H.W., Pierce S.K. The CD19/CD21 complex functions to prolong B cell antigen receptor signaling from lipid rafts. *Immunity*, 2001, vol. 14, pp. 169–79. doi: 10.1016/S1074-7613(01)00098-X
24. Chugh P., Clark A.G., Smith M.B., Cassani A.D., Dierkes K., Ragab A., Roux P.P., Charras G., Salbreux G., Paluch E.K. Actin cortex architecture regulates cell surface tension. *Nat. Cell Biol.*, 2017, vol. 19, pp. 689–697. doi: 10.1038/ncb3525
25. Chugh P., Paluch E.K. The actin cortex at a glance. *J. Cell Sci.*, 2018, vol. 131, no. 14: jcs186254. doi: 10.1242/jcs.186254
26. Clark E.A., Giltiay N.V. CD22: a regulator of innate and adaptive B cell responses and autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2235. doi: 10.3389/fimmu.2018.02235
27. Davey A., Liu W., Sohn H.W., Brzostowski J., Pierce S.K. Understanding the initiation of B cell signaling through live cell imaging. *Methods Enzymol.*, 2012, vol. 506, pp. 265–290. doi: 10.1016/B978-0-12-391856-7.00038-X
28. Davids M.S., Burger J.A. Cell trafficking in chronic lymphocytic leukemia. *Open J. Hematol.*, 2012, vol. 3: 3. doi: 10.13055/ojhmt.3.S1.03.120221
29. Depoil D., Fleire S., Treanor B.L., Weber M., Harwood N.E., Marchbank K.L., Tybulewicz V.L.J., Batista F.D. CD19 is essential for B cell activation by promoting B cell receptor-antigen microcluster formation in response to membrane-bound ligand. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, pp. 63–72. doi: 10.1038/ni1547
30. Diz-Munoz A., Romanczuk P., Yu W., Bergert M., Ivanovitch K., Salbreux G., Heisenberg C.-F., Paluch E.K. Steering cell migration by alternating blebs and actin-rich protrusions. *BMC Biol.*, 2016, vol. 14: 74. doi: 10.1186/s12915-016-0294-x
31. Dustin M.L., Chakraborty A.K., Shaw A.S. Understanding the structure and function of the immunological synapse. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2010, vol. 2: a002311. doi: 10.1101/cshperspect.a002311
32. 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
33. Fiala G.J., Kaschek D., Blumenthal B., Reth M., Timmer J., Schamel W.W. Pre-clustering of the B cell antigen receptor demonstrated by mathematically extended electron microscopy. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4: 427. doi: 10.3389/fimmu.2013.00427
34. Fleire S.J., Goldman J.P., Carrasco Y.R., Weber M., Bray D., Batista F.D. B cell ligand discrimination through a spreading and contraction response. *Science*, 2006, vol. 312, pp. 738–741. doi: 10.1126/science.1123940
35. Freeman S.A., Jaumouillé V., Choi K., Hsu B.E., Wong H.S., Abraham L., Graves M.L., Coombs D., Roskelley C.D., Das R., Grinstein S., Gold M.R. Toll-like receptor ligands sensitize B-cell receptor signalling by reducing actin-dependent spatial confinement of the receptor. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6: 6168. doi: 10.1038/ncomms7168
36. Freeman S.A., Lei V., Dang-Lawson M., Mizuno K., Roskelley C.D., Gold M.R. Cofilin-mediated F-actin severing is regulated by the Rap GTPase and controls the cytoskeletal dynamics that drive lymphocyte spreading and BCR microcluster formation. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, pp. 5887–5900. doi: 10.4049/jimmunol.1102233
37. Gasparrini F., Feest C., Bruckbauer A., Mattila P.K., Muller J., Nitschke L., Bray D., Batista F.D. Nanoscale organization and dynamics of the siglec CD22 cooperate with the cytoskeleton in restraining BCR signalling. *EMBO J.*, 2016, vol. 35, pp. 258–280. doi: 10.15252/emboj.201593027
38. Gonzalez S.F., Pitcher L.A., Mempel T., Schuerpf F., Carroll M.C. B cell acquisition of antigen in vivo. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009, vol. 21, pp. 251–257. doi: 10.1016/j.coi.2009.05.013
39. 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

40. Guo L., Tian J., Guo Z., Zheng B., Han S. The absence of immunoglobulin D B cell receptor-mediated signals promotes the production of autoantibodies and exacerbates glomerulonephritis in murine lupus. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, vol. 164, pp. 227–235. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04332.x
41. Gupta N., Wollscheid B., Watts J.D., Scheer B., Aebersold R., DeFranco A.L. Quantitative proteomic analysis of B cell lipid rafts reveals that ezrin regulates antigen receptor-mediated lipid raft dynamics. *Nat. Immunol.*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 625–633. doi: 10.1038/ni1337
42. Hao S., August A. Actin depolymerization transduces the strength of B-cell receptor stimulation. *Mol. Biol. Cell*, 2005, vol. 16, no. 5, pp. 2275–2284. doi: 10.1091/mbc.e04-10-0881
43. Haviv L., Brill-Karniely Y., Mahaffy R., Backouche F., Ben-Shaul A., Pollard T.D., Bernheim-Groswasser A. Reconstitution of the transition from lamellipodium to filopodium in a membrane-free system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, pp. 4906–4911. doi: 10.1073/pnas.0508269103
44. Hobeika E., Maity P.C., Jumaa H. Control of B cell responsiveness by isotype and structural elements of the antigen receptor. *Trends Immunol.*, 2016, vol. 37, no. 5, pp. 310–320. doi: 10.1016/j.it.2016.03.004
45. Hong J.J., Yankee T.M., Harrison M.L., Geahlen R.L. Regulation of signaling in B cells through the phosphorylation of Syk on linker region tyrosines. A mechanism for negative signaling by the Lyn tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, pp. 31703–31714. doi: 10.1074/jbc.M201362200
46. Huang B., Babcock H., Zhuang X. Breaking the diffraction barrier: super-resolution imaging of cells. *Cell*, 2010, vol. 143, pp. 1047–1058. doi: 10.1016/j.cell.2010.12.002
47. Huang L., Zhang Y., Xu C., Gu X., Niu L., Wang J., Sun X., Bai X., Xuan X., Li Q., Shi C., Yu B., Miller H., Yang G., Westerberg L.S., Liu W., Song W., Zhao X., Liu C. Rictor positively regulates B cell receptor signaling by modulating actin reorganization via ezrin. *PLoS Biol.*, 2017, vol. 15: e2001750. doi: 10.1371/journal.pbio.2001750
48. Ichetovkin I., Grant W., Condeelis J. Cofilin produces newly polymerized actin filaments that are preferred for dendritic nucleation by the Arp2/3 complex. *Curr. Biol.*, 2002, vol. 12, pp. 79–84. doi: 10.1016/S0960-9822(01)00629-7
49. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 343–353. doi: 10.1038/ni.3123
50. Jacobson O., Weiss I.D. CXCR4 chemokine receptor overview: biology, pathology and applications in imaging and therapy. *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 1–2. doi: 10.7150/thno.5760
51. Janeway C.A. Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1989, vol. 54, pt 1, pp. 1–13. doi: 10.1101/sqb.1989.054.01.003
52. Jang C., Machtaler S., Matsuuchi L. The role of Ig- α/β in B cell antigen receptor internalization. *Immunol. Lett.*, 2010, vol. 134, no. 1, pp. 75–82. doi: 10.1016/j.imlet.2010.09.001
53. Karpova D., Bonig H. Concise review: CXCR4/CXCL12 signaling in immature hematopoiesis — lessons from pharmacological and genetic models. *Stem Cells*, 2015, vol. 33, pp. 2391–2399. doi: 10.1002/stem.2054
54. Ketchum C., Miller H., Song W., Upadhyaya A. Ligand mobility regulates B cell receptor clustering and signaling activation. *Biophys. J.*, 2014, vol. 106, pp. 26–36. doi: 10.1016/j.bpj.2013.10.043
55. Ketchum C.M., Sun X., Suberi A., Fourkas J.T., Song W., Upadhyaya A. Subcellular topography modulates actin dynamics and signaling in B-cells. *Mol. Biol. Cell*, 2018, vol. 29, pp. 1732–1742. doi: 10.1091/mbc.E17-06-0422
56. Kim Y.J., Sekiya F., Poulin B., Bae Y.S., Rhee S.G. Mechanism of B-cell receptor-induced phosphorylation and activation of phospholipase C-gamma2. *Mol. Cell. Biol.*, 2004, vol. 24, pp. 9986–9999. doi: 10.1128/MCB.24.22.9986-9999.2004
57. Klasener K., Maity P.C., Hobeika E., Yang J., Reth M. B cell activation involves nanoscale receptor reorganizations and inside-out signaling by Syk. *Elife*, 2014, vol. 3: e02069. doi: 10.7554/eLife.02069
58. Klein J.S., Bjorkman P.J. Few and far between: how HIV may be evading antibody avidity. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 5: e1000908. doi: 10.1371/journal.ppat.1000908
59. Koster D.V., Husain K., Iljazi E., Bhat A., Bieling P., Mullins R.D., Rao M., Mayor S. Actomyosin dynamics drive local membrane component organization in an in vitro active composite layer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2016, vol. 113, no. 12, pp. 1645–1654. doi: 10.1073/pnas.1514030113
60. Kurosaki T., Hikida M. Tyrosine kinases and their substrates in B lymphocytes. *Immunol. Rev.*, 2009, vol. 228, pp. 132–148. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00748.x
61. Kurosaki T., Shinohara H., Baba Y. B cell signaling and fate decision. *Ann. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 28, pp. 21–55. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132541
62. Lee J., Sengupta P., Brzostowski J., Lippincott-Schwartz J., Pierce S.K. The nanoscale spatial organization of B-cell receptors on immunoglobulin M- and G-expressing human B-cells. *Mol. Biol. Cell*, 2017, vol. 28, pp. 511–523. doi: 10.1091/mbc.e16-06-0452
63. Li J., Yin W., Jing Y., Kang D., Yang L., Cheng J., Yu Z., Peng Z., Li X., Wen Y., Sun X., Ren B., Liu C. The coordination between B Cell receptor signaling and the actin cytoskeleton during B cell activation. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 9: 3096. doi: 10.3389/fimmu.2018.03096
64. Lillemeier B.F., Mörtelmaier M.A., Forstner M.B., Huppa J.B., Groves J.T., Davis M.M. TCR and Lat are expressed on separate protein islands on T cell membranes and concatenate during activation. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, pp. 90–96. doi: 10.1038/ni.1832
65. Liu C., Miller H., Hui K.L., Grooman B., Bolland S., Upadhyaya A., Song W. A balance of Bruton's tyrosine kinase and SHIP activation regulates B cell receptor cluster formation by controlling actin remodeling. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, pp. 230–239. doi: 10.4049/jimmunol.1100157
66. Liu C., Miller H., Orłowski G., Hang H., Upadhyaya A., Song W. Actin reorganization is required for the formation of polarized B cell receptor signalosomes in response to both soluble and membrane-associated antigens. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, pp. 3237–3246. doi: 10.4049/jimmunol.1103065
67. Liu W., Meckel T., Tolar P., Sohn H.W., Pierce S.K. Antigen affinity discrimination is an intrinsic function of the B cell receptor. *J. Exp. Med.*, 2010, vol. 207, pp. 1095–1111. doi: 10.1084/jem.20092123
68. Lockey C., Young H., Brown J., Dixon A.M. Characterization of interactions within the Ig α /Ig β transmembrane domains of the human B-cell receptor provides insights into receptor assembly. *J. Biol. Chem.*, 2022, vol. 298, no. 5: 101843. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101843

69. Logue J.S., Cartagena-Rivera A.X., Baird M.A., Davidson M.W., Chadwick R.S., Waterman C.M. Erk regulation of actin capping and bundling by Eps8 promotes cortex tension and leader bleb-based migration. *Elife*, 2015, vol. 4: e08314. doi: 10.7554/eLife.08314
70. Lu Y., Zhang Y., Pan M.H., Kim N.H., Sun S.C., Cui X.S. Daam1 regulates fascin for actin assembly in mouse oocyte meiosis. *Cell Cycle*, 2017, vol. 16, pp. 1350–1356. doi: 10.1080/15384101.2017.1325045
71. Lutz C., Ledermann B., Kosco-Vilbois M.H., Ochsenbein A.F., Zinkernagel R.M., Kohler G., Brombacher F. IgD can largely substitute for loss of IgM function in B cells. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 797–801. doi: 10.1038/31716
72. Maity P.C., Blount A., Jumaa H., Ronneberger O., Lillemeier B.F., Reth M. B cell antigen receptors of the IgM and IgD classes are clustered in different protein islands that are altered during B cell activation. *Sci. Signal.*, 2015, vol. 8, no. 394: ra93. doi: 10.1126/scisignal.2005887
73. Maity P.C., Datta M., Nicolò A., Jumaa H. Isotype specific assembly of B cell antigen receptors and synergism with chemokine receptor CXCR4. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 9: 2988. doi: 10.3389/fimmu.2018.02988
74. Maity P.C., Yang J., Klaesener K., Reth M. The nanoscale organization of the B lymphocyte membrane. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, vol. 1853, pp. 830–840. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.11.010
75. Mattila P.K., Batista F.D., Treanor B. Dynamics of the actin cytoskeleton mediates receptor cross talk: an emerging concept in tuning receptor signaling. *J. Cell Biol.*, 2016, vol. 212, pp. 267–280. doi: 10.1083/jcb.201504137
76. Mattila P.K., Feest C., Depoil D., Treanor B., Montaner B., Otipoby K.L., Carter R., Justement L.B., Bruckbauer A., Batista F.D. The actin and tetraspanin networks organize receptor nanoclusters to regulate B cell receptor-mediated signaling. *Immunity*, 2013, vol. 38, pp. 461–474. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.019
77. Mitchison N.A. T-cell-B-cell cooperation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 4, pp. 308–312. doi: 10.1038/nri1334
78. 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
79. Muller J., Obermeier I., Wohner M., Brandl C., Mrotzek S., Angermuller S., Maity P.C., Reth M., Nitschke L. CD22 ligand-binding and signaling domains reciprocally regulate B-cell Ca²⁺ signaling. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110, pp. 12402–12407. doi: 10.1073/pnas.1304888110
80. Nitschke L., Kosco M.H., Kohler G., Lamers M.C. Immunoglobulin D-deficient mice can mount normal immune responses to thymus-independent and -dependent antigens. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, pp. 1887–1891. doi: 10.1073/pnas.90.5.1887
81. Nooraei S., Bahrololum 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. Nanobiotechnology*, 2021, vol. 19, no. 1: 59. doi: 10.1186/s12951-021-00806-7
82. Noviski M., Mueller J.L., Satterthwaite A., Garrett-Sinha L.A., Brombacher F., Zikherman J. IgM and IgD B cell receptors differentially respond to endogenous antigens and control B cell fate. *Elife*, 2018, vol. 7: e35074. doi: 10.7554/eLife.35074
83. Paluch E.K., Raz E. The role and regulation of blebs in cell migration. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2013, vol. 25, pp. 582–590. doi: 10.1016/j.ceb.2013.05.005
84. Peng J., Wallar B.J., Flanders A., Swiatek P.J., Alberts A.S. Disruption of the diaphanous-related formin Drf1 gene encoding mDial reveals a role for Drf3 as an effector for Cdc42. *Curr. Biol.*, 2003, vol. 13, pp. 534–545. doi: 10.1016/S0960-9822(03)00170-2
85. Ponuwei G.A. A glimpse of the ERM proteins. *J. Biomed. Sci.*, 2016, vol. 23: 35. doi: 10.1186/s12929-016-0246-3
86. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature*, 1996, vol. 381, pp. 751–758. doi: 10.1038/381751a0
87. Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature*, 1989, vol. 338, pp. 383–384. doi: 10.1038/338383b0
88. Ricker E., Chowdhury L., Yi W., Pernis A.B. The RhoA-ROCK pathway in the regulation of T and B cell responses. *F1000 Res.*, 2016, vol. 5: F1000. doi: 10.12688/f1000research.7522.1
89. 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
90. Roes J., Rajewsky K. Immunoglobulin D (IgD)-deficient mice reveal an auxiliary receptor function for IgD in antigen-mediated recruitment of B cells. *J. Exp. Med.*, 1993, vol. 177, pp. 45–55. doi: 10.1084/jem.177.1.45
91. Rolli V., Gallwitz M., Wossning T., Flemming A., Schamel W.W., Zurn C., Reth M. Amplification of B cell antigen receptor signaling by a Syk/ITAM positive feedback loop. *Mol. Cell*, 2002, vol. 10, no. 5, pp. 1057–1069. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00739-6
92. Roman-Garcia S., Merino-Cortes S.V., Gardeta S.R., de Bruijn J.W., Hendriks R.W., Carrasco Y.R. Distinct roles for bruton's tyrosine kinase in b cell immune synapse formation. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2027. doi: 10.3389/fimmu.2018.02027
93. Rostam H.M., Singh S., Vrana N.E., Alexander M.R., Ghaemmaghami A.M. Impact of surface chemistry and topography on the function of antigen presenting cells. *Biomater. Sci.*, 2015, vol. 3, pp. 424–441. doi: 10.1039/C4BM00375F
94. Schnyder T., Castello A., Feest C., Harwood N.E., Oellerich T., Urlaub H., Engelke M., Wienands J., Bruckbauer A., Batista F.D. B cell receptor-mediated antigen gathering requires ubiquitin ligase Cbl and adaptors Grb2 and Dok-3 to recruit dynein to the signaling microcluster. *Immunity*, 2011, vol. 34, pp. 905–918. doi: 10.1016/j.immuni.2011.06.001
95. Sohn H.W., Tolar P., Pierce S.K. Membrane heterogeneities in the formation of B cell receptor-Lyn kinase microclusters and the immune synapse. *J. Cell Biol.*, 2008, vol. 182, pp. 367–379. doi: 10.1083/jcb.200802007
96. Song W., Liu C., Upadhyaya A. The pivotal position of the actin cytoskeleton in the initiation and regulation of B cell receptor activation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, vol. 1838, pp. 569–578. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.07.016
97. Suzuki K., Ritchie K., Kajikawa E., Fujiwara T., Kusumi A. Rapid hop diffusion of a G-protein-coupled receptor in the plasma membrane as revealed by single-molecule techniques. *Biophys. J.*, 2005, vol. 88, pp. 3659–3680. doi: 10.1529/biophysj.104.048538
98. Tolar P., Hanna J., Krueger P.D., Pierce S.K. The constant region of the membrane immunoglobulin mediates B cell-receptor clustering and signaling in response to membrane antigens. *Immunity*, 2009, vol. 30, pp. 44–55. doi: 10.1016/j.immuni.2008.11.007
99. Tolar P., Pierce S.K. A conformation-induced oligomerization model for B cell receptor microclustering and signaling. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2010, vol. 340, pp. 155–169. doi: 10.1007/978-3-642-03858-7_8
100. Tolar P., Sohn H.W., Pierce S.K. The initiation of antigen-induced B cell antigen receptor signaling viewed in living cells by fluorescence resonance energy transfer. *Nat. Immunol.*, 2005, vol. 6, pp. 1168–1176. doi: 10.1038/ni1262
101. Tolar P. Cytoskeletal control of B cell responses to antigens. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, pp. 621–634. doi: 10.1038/nri.2017.67

102. Torres M., May R., Scharff M.D., Casadevall A. Variable-region-identical antibodies differing in isotype demonstrate differences in fine specificity and idiotype. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 2132–2142. doi: 10.4049/jimmunol.174.4.2132
103. Treanor B., Depoil D., Bruckbauer A., Batista F.D. Dynamic cortical actin remodeling by ERM proteins controls BCR micro-cluster organization and integrity. *J. Exp. Med.*, 2011, vol. 208, pp. 1055–1068. doi: 10.1084/jem.20101125
104. Treanor B., Depoil D., Gonzalez-Granja A., Barral P., Weber M., Dushek O., Bruckbauer A., Batista F.D. The membrane skeleton controls diffusion dynamics and signaling through the B cell receptor. *Immunity*, 2010, vol. 32, pp. 187–199. doi: 10.1016/j.immuni.2009.12.005
105. Tudor D., Yu H., Maupetit J., Drillet A.S., Bouceba T., Schwartz-Cornil I., Lopalco L., Tuffery P., Bomsel M. Isotype modulates epitope specificity, affinity, and antiviral activities of anti-HIV-1 human broadly neutralizing 2F5 antibody. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 12680–12685. doi: 10.1073/pnas.1200024109
106. Übelhart R., Hug E., Bach M.P., Wossning T., Dühren-von Minden M., Horn A.H., Tsiantoulas D., Kometani K., Kurosaki T., Binder C.J., Sticht H., Nitschke L., Reth M., Jumaa H. Responsiveness of B cells is regulated by the hinge region of IgD. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, pp. 534–543. doi: 10.1038/ni.3141
107. Van Zelm M.C., Smet J., Adams B., Mascart F., Schandene L., Janssen F., Ferster A., Kuo C., Levy S., van Dongen J.J.M., van der Burg M. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, pp. 1265–1274. doi: 10.1172/JCI39748
108. Venkataraman A.R., Williams G.T., Dariavach P., Neuberger M.S. The B-cell antigen receptor of the five immunoglobulin classes. *Nature*, 1991, vol. 352, pp. 777–781. doi: 10.1038/352777a0
109. Volkmann C., Brings N., Becker M., Hobeika E., Yang J. Molecular requirements of the B-cell antigen receptor for sensing monovalent antigens. *EMBO J.*, 2016, vol. 35, pp. 2371–2381. doi: 10.15252/embj.201694177
110. Wang J.C., Bolger-Munro M., Gold M.R. Visualizing the actin and microtubule cytoskeletons at the B-cell immune synapse using stimulated emission depletion (STED) microscopy. *J. Visual Exp.*, 2018, vol. 134: 57028. doi: 10.3791/57028
111. Wasim L., Treanor B. Single-particle tracking of cell surface proteins. *Methods Mol. Biol.*, 2018, vol. 1707, pp. 183–192. doi: 10.1007/978-1-4939-7474-0_13
112. Weber M., Treanor B., Depoil D., Shinohara H., Harwood N.E., Hikida M., Kurosaki T., Batista F.D. Phospholipase C-gamma2 and Vav cooperate within signaling microclusters to propagate B cell spreading in response to membrane-bound antigen. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, pp. 853–868. doi: 10.1084/jem.20072619
113. Weiss A., Littman D.R. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell*, 1994, vol. 76, pp. 263–274. doi: 10.1016/0092-8674(94)90334-4
114. Welch M.D., DePace A.H., Verma S., Iwamatsu A., Mitchison T.J. The human Arp2/3 complex is composed of evolutionarily conserved subunits and is localized to cellular regions of dynamic actin filament assembly. *J. Cell Biol.*, 1997, vol. 138, pp. 375–384. doi: 10.1083/jcb.138.2.375
115. Yang J., Reth M. Oligomeric organization of the B-cell antigen receptor on resting cells. *Nature*, 2010, vol. 467, no. 7314, pp. 465–469. doi: 10.1038/nature09357
116. Yang J., Reth M. The dissociation activation model of B cell antigen receptor triggering. *FEBS Lett.*, 2010, vol. 584, pp. 4872–4877. doi: 10.1016/j.febslet.2010.09.045
117. Zepeda-Cervantes J., Ramírez-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

Авторы:

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

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

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

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

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

Чистяков С.И., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ НО Нижегородский областной центр крови им. Н.Я. Климовой, г. 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;

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;

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;

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;

Chistyakov S.I., DSc (Medicine), Professor, Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Blood Center named after N.Ya. Klimova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.