

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АНТИГЕНОВ
С РАЗЛИЧНЫМ ПРОСТРАНСТВЕННЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ**

Талаев В. Ю. ¹,

Светлова М. В. ¹,

Заиченко И. Е. ¹,

Бабайкина О. Н. ¹,

Воронина Е. В. ¹,

Чистяков С. И. ²

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

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

**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

^a Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service.

^b State Budgetary Institution of Health Care of the Nizhny Novgorod Region "Nizhny Novgorod Regional Blood Center named after N. Ya. Klimova".

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 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 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.

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 point-to-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 unification of 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.

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

1 **1 Введение.**

2 Согласно принятой научной парадигме, клетки иммунной системы
3 идентифицируют потенциально опасные объекты по наличию определенных
4 молекул. Клетки врожденного иммунитета ведут поиск инфекционных
5 агентов с помощью наследуемых рецепторов, распознающих патоген-
6 ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) – группы химических
7 соединений, типичных для микромира, но не характерных для высших
8 растений и животных [51]. Наряду с ПАМП врожденный иммунитет
9 распознает эндогенные маркеры повреждений, вызванных инфекцией [49].
10 Распознавание этих чужеродных или эндогенных молекул стимулирует
11 функции клеток врожденного иммунитета. В частности, у дендритных клеток
12 и макрофагов это распознавание стимулирует эндоцитоз и активирует
13 продукцию цитокинов, частичный гидролиз собранного материала и
14 презентацию полученных фрагментов Т-лимфоцитам для запуска адаптивного
15 иммунного ответа. Следует отметить, что не только наличие определенных
16 молекул, но и геометрические параметры чужеродных объектов, в частности,
17 их размер и форма могут оказывать влияние на эндоцитоз и презентацию
18 поглощенного материала [2].

19 Клетки адаптивного иммунитета, то есть, Т- и В-лимфоциты, также не
20 лишены способности распознавать некоторые ПАМП, однако основным
21 объектом распознавания для них являются отдельные участки (эпитопы)
22 антигенов (АГ) – любых макромолекул, несущих признаки генетической
23 чужеродности. Эти клетки разделены на множество клонов, каждый из
24 которых снабжен уникальным АГ-распознающим рецептором, многообразие
25 которых формируется при реаранжировке генов в ходе лимфопоэза. Т-клетки
26 распознают небольшие фрагменты молекул АГ, представленные на
27 специализированных молекулах главного комплекса гистосовместимости
28 (МНС). В-лимфоциты, подобно клеткам врожденного иммунитета, могут
29 взаимодействовать непосредственно с чужеродными объектами, например, с

30 макромолекулами, комплексами этих молекул и даже с целыми
31 микроорганизмами, но поиск этих объектов они осуществляют с помощью АГ-
32 распознающих В-клеточных рецепторов (BCR). Таким образом, основным
33 признаком чужеродности для В-лимфоцита является наличие
34 клоноспецифического эпитопа АГ, однако реакция В-клеток на АГ может
35 существенно различаться в зависимости от количества и характера
36 расположения эпитопов на чужеродном объекте. Так, В-клетки эффективно
37 активируются вирусными частицами, по поверхности которых равномерно и
38 достаточно плотно распределены одинаковые антигенные эпитопы [8].
39 Регулярное расположение АГ характерно для многих структур патогенов, и,
40 по мнению Bachmann и Zinkernagel, иммунная система в ходе эволюции
41 приобрела способность реагировать на эти структуры, как на своеобразные
42 геометрические паттерны, ассоциированные с патогенами. Действительно,
43 упорядоченное расположение эпитопов на поверхности объекта обеспечивает
44 мультиспецифическое взаимодействие с мультимерными молекулами иммунной
45 системы, в частности, с пентамерным IgM, фактором комплемента C1q,
46 пентраксинами, фиколинами и коллектинами [7]. Не менее очевидными
47 представляются преимущества распознавания эпитопов двумя АГ-
48 связывающими центрами мембранного иммуноглобулина (mIg) в составе
49 каждого BCR. Для этого расстояние между эпитопами на чужеродном объекте
50 должно соответствовать расстоянию между антигенсвязывающими центрами.
51 Для IgG с учетом гибкости молекулы иммуноглобулина такое расстояние
52 составляет от 10 до 15 нм. Известно, что двухточечное взаимодействие
53 антител с АГ может многократно увеличивать avidность взаимодействия, а
54 значит, стабильность комплекса АГ-антитело. В результате, для
55 нейтрализации патогена с достаточно плотным расположением эпитопов
56 (например, вируса гриппа с расстоянием между белковыми шипами около 10
57 нм) могут потребоваться концентрации моноклональных антител изотипа IgG
58 в сотни и даже тысячи раз меньше, чем концентрации моновалентных Fab

59 фрагментов тех же антител. [58]. По аналогии с растворимыми антителами
60 следует предположить, что связывание двух эпитопов молекулой mIg на
61 мембране В-клетки увеличивает avidность взаимодействия, что должно
62 существенно повлиять на реакцию В-клетки, однако оказалось, что различия в
63 реакции В-клетки при распознавании одного или двух эпитопов АГ сильно
64 зависят от изотипа mIg (см. ниже). Также остается неясным, каким образом
65 особенности функционирования BCR, их движение и распределение по
66 поверхности В-лимфоцита влияет на оценку пространственного расположения
67 АГ: вводят ли они дополнительные требования к некому шаблону
68 «идеального» расположения эпитопов или обеспечивают В-клетке большую
69 гибкость при взаимодействии с различными вариантами их
70 пространственного расположения. Данные, касающиеся этих вопросов, мы
71 попытались изложить в следующих разделах.

72 2 Структура и функции В-клеточного рецептора.

73 BCR состоит из mIg и гетеродимера CD79a/CD79b (Ig α /Ig β). Связывание
74 mIg с клоноспецифическим АГ вызывает конформационные изменения
75 сигнального гетеродимера Ig α /Ig β и запускает выполнение двух ключевых
76 функций BCR: передачу внутрь В-клетки активационного сигнала и рецептор-
77 опосредованный эндоцитоз объектов, несущих АГ [14, 52, 87, 108]. АГ-
78 индуцированная активация ведет к вовлечению В-клетки в иммунный ответ, а
79 поглощение чужеродных объектов, их разрушение и презентация полученных
80 пептидов на молекулах МНС-II дает В-лимфоциту возможность когнатного
81 взаимодействия с Т-хелпером, что во многом определяет характер участия В-
82 клетки в иммунном ответе [1]. Так, набор АГ, эффективно активирующих В-
83 клетки без помощи Т-хелперов, ограничен Т-независимыми АГ, и типичным
84 результатом такой активации является созревание В-клеток в
85 короткоживущие плазмциты, которые обеспечивают быструю, но
86 недолговечную продукцию антител с низкой аффинностью. Взаимодействие
87 В-лимфоцита с Т-хелпером, распознавшим презентируемый В-клеткой

88 пептид, обеспечивает В-клетку дополнительной стимуляцией и позволяет ей
89 включиться в полноценный Т-зависимый гуморальный иммунный ответ. При
90 этом активированная В-клетка мигрирует в фолликул вторичного
91 лимфоидного органа, где участвует в формировании зародышевого центра,
92 пролиферирует и запускает рекомбинацию ДНК для переключения класса
93 иммуноглобулинов, а также процесс соматических гипермутаций, который
94 вносит случайные минимальные модификации в антигенсвязывающий центр
95 иммуноглобулина [1]. Удачные модификации увеличивают аффинность
96 связывания mIg со специфическим АГ и позволяют В-клетке эффективнее
97 поглощать АГ, хранящийся на фолликулярных дендритных клетках, тогда как
98 модификации, снижающие аффинность mIg, приводят В-лимфоцит к
99 проигрышу в конкурентной борьбе за АГ. В конечном итоге В-лимфоциты с
100 улучшенными модификациями mIg монополизируют возможность собирать и
101 презентировать АГ, получают очередные раунды стимуляции от
102 фолликулярных Т-хелперов, пролиферируют и созревают в В-клетки памяти и
103 долгоживущие плазмоциты, которые продуцируют высокоаффинные антитела
104 различных изотипов – растворимые аналоги «удачных» вариантов
105 модифицированных В-клеточных mIg [9, 77, 86, 108].

106 Как уже было отмечено, ключевую роль в запуске активационного
107 сигнала от BCR играет гетеродимер $Ig\alpha/Ig\beta$, цепи которого имеют
108 цитоплазматические участки с характерными последовательностями из 4
109 аминокислот – мотивами активации иммунорецептора на основе тирозина
110 (ITAM) [15, 87, 113]. Связывание АГ с mIg индуцирует внутрирецепторную
111 передачу сигнала через взаимодействие трансмембранных доменов mIg, $Ig\alpha$ и
112 $Ig\beta$, объединенных в одном пространстве внутри бислоя мембраны [68]. В
113 результате конформационных изменений мотивы ITAM цитоплазматических
114 доменов $Ig\alpha$ и $Ig\beta$ становятся доступными для взаимодействия с
115 тирозинкиназами Lyn (Lck/Yes и тирозинкиназа кожи) и Syk (тирозинкиназа
116 селезенки) [22, 45, 60, 91, 95]. Эти ферменты фосфорилируют тирозин в ITAM,

117 что ведет к стабилизации связи сигнальных тирозинкиназ с комплексом BCR
118 [22, 45, 60, 91, 95]. BCR-ассоциированные тирозинкиназы фосфорилируют и
119 активируют ко-рецептор CD19, адаптерные белки Vav и сигнальные
120 ферменты: фосфолипазу C γ [56, 60, 112] и фосфоинозитол-3-киназу [22, 113].
121 Фосфолипаза расщепляет фосфатидилинозитолы на вторичные сигнальные
122 месенджеры: диацилглицерол, который способствует активации
123 протеинкиназы C, и инозитолтрифосфат, который вызывает высвобождение
124 Ca²⁺ в цитозоль и активацию различных внутриклеточных сигналов,
125 регулируемых кальцием [61]. Перевод малых ГТФаз Ras и Rap1, в активное
126 ГТФ-связанное состояние запускает каскады активации митоген-
127 активируемых протеинтирозинкиназ JNK, Erk и p38, что, в конечном итоге,
128 приводит к изменению экспрессии генов [12].

129 Следует обратить внимание, что приведенная выше максимально
130 упрощенная схема рассматривает отдельные BCR, как самостоятельные
131 молекулярные инструменты, функционирующие независимо друг от друга.
132 Очевидно, что это не вполне соответствует действительности и, в частности,
133 не позволяет объяснить различий слабого действия растворимых
134 моновалентных АГ и мощного активирующего эффекта поливалентных АГ.
135 Интересно, что АГ, связанные с мембраной клетки, распознаются В-
136 лимфоцитом при межклеточном взаимодействии еще эффективнее и имеют
137 меньший порог активации [6, 98, 109]. Это согласуется с преимущественным
138 способом распознавания АГ в лимфоидных органах *in vivo*, где В-лимфоциты
139 в ходе процесса, который можно называть МНС-независимой презентацией,
140 обнаруживают АГ, хранящийся на поверхности фолликулярных дендритных
141 клеток, обычных дендритных клеток и макрофагов [16, 38, 113].

142 Попытки анализа данных о распознавании различных АГ привели к
143 созданию двух взаимоисключающих моделей, в которых ключевую роль в
144 передаче сигнала играет изменение взаимодействия между отдельными BCR
145 на мембране В-клетки: модели перекрестного связывания и модели активации

146 диссоциацией [72, 74, 75, 99, 100, 116]. В первой гипотетической модели
147 распознавание антигена вызывает сборку нескольких BCR в олигомеры более
148 высокого порядка, которые эффективно рекрутируют и используют
149 сигнальные молекулы, что позволяет инициировать передачу сигнала [67, 98].
150 Согласно второй модели в олигомеризованной форме существуют неактивные
151 BCR, взаимно подавляющие сигнальные возможности друг друга, тогда как
152 встреча клетки с АГ ведет к выходу отдельных BCR из состава олигомера, что
153 повышает доступность их мотивов ITAM для цитозольных тирозинкиназ и
154 обеспечивает передачу сигнала [57, 109, 115, 116]. Интересно, что, по мнению
155 авторов обеих моделей, столь разные механизмы инициируются одним и тем
156 же процессом – взаимодействием BCR с поливалентным АГ. Однако, в первой
157 модели одинаковые эпитопы поливалентного АГ должны располагаться на
158 строго определенном малом расстоянии, которое вызовет стягивание BCR на
159 локальном участке мембраны, тогда как вторая модель не требует точного
160 расстояния между эпитопами, но оно должно быть большим, чем в первой
161 модели, для того чтобы распределить BCR по мембране, так, чтобы они не
162 могли образовывать олигомерные скопления [115]. Новые экспериментальные
163 данные не позволяют принять или отвергнуть ни одну из указанных выше
164 моделей, но создают более сложные представления о перемещениях BCR по
165 поверхности клетки, их кластеризации, взаимодействии с ко-рецепторами и
166 цитоскелетом, особенностях функционирования BCR с разными изотипами
167 mIg.

168 **3 Различия взаимодействия мембранных IgM и IgD с моновалентными и** 169 **поливалентными антигенами.**

170 Как известно, изотип mIg в составе BCR меняется по мере созревания В-
171 клеток. У юных В-лимфоцитов (переходных В-клеток стадии T1 у мышей)
172 антигенсвязывающий компонент BCR представлен «мономерной» (состоящей
173 из двух легких и двух тяжелых цепей) молекулой mIgM. На стадии созревания
174 T2 наряду с mIgM на мембране появляется mIgD, который становится

175 превалирующим изотипом на зрелых наивных В-клетках с соотношением
176 mIgD к mIgM, равным, приблизительно, 65:35. Для синтеза mIgM и mIgD
177 клетки используют варианты мРНК, образующиеся в результате
178 альтернативного сплайсинга, при котором из единой молекулы-
179 предшественника удаляется либо экзон IGHD (C δ), кодирующий константную
180 область тяжелой цепи IgD, либо IGHM (C μ), кодирующий соответствующую
181 область IgM. В результате, mIgM и mIgD на одной В-клетке отличаются
182 константными доменами тяжелых цепей (CH), но обладают одинаковыми
183 вариабельными доменами с идентичными антигенсвязывающими центрами
184 [87, 108]. После встречи с антигеном В-клетка может инициировать
185 рекомбинацию ДНК с удалением из генома последовательностей,
186 кодирующих отдельные CH, в первую очередь, C μ и C δ . В результате клетка
187 безвозвратно утрачивает возможность синтезировать IgM и IgD и
188 экспрессирует на своей мембране другой изотип mIg.

189 Как известно, CH не вступают в непосредственное взаимодействие с АГ,
190 однако они влияют на процесс его обнаружения, определяя расстояние между
191 сайтами связывания АГ и гибкость молекул Ig разных изотипов [18, 102, 105].
192 По этой причине различные изотипы mIg могут по-разному
193 взаимодействовать с АГ в зависимости от валентности и плотности эпитопов
194 у поливалентных АГ. Так, IgM имеет короткую шарнирную область CH между
195 фрагментами Fab и Fc, тогда как IgD имеет длинную шарнирную область с
196 заряженными остатками и О-гликозилированием [21, 44]. Эта область у IgD
197 обладает большой гибкостью для ориентации антигенсвязывающих Fab-
198 фрагментов, что облегчает связывание с двумя эпитопами поливалентного АГ
199 [44, 90]. Однако BCR с mIgD (IgD-BCR) не только оптимизированы для
200 двухточечного связывания с поливалентным АГ. Как показали эксперименты
201 с экспрессией генетических конструкций, кодирующих различные изотипы Ig
202 с заданной специфичностью, IgD-BCR при связывании моновалентного АГ не
203 индуцирует активацию В-клетки, и для индукции активационного сигнала ему

204 требуется связывание с АГ, объединенным в мультивалентные комплексы. В
205 то же время, IgM-BCR с той же антигенной специфичностью может
206 активировать клетку при взаимодействии с АГ как в моновалентной, так и
207 мультивалентной форме [106]. В том же исследовании было показано, что
208 анергичные В-клетки с повышенным соотношением mIgD: mIgM не
209 реагируют на моновалентные АГ, но полностью сохраняют чувствительность
210 к поливалентным АГ.

211 Оценить вклад mIgM и mIgD в иммунный ответ помогают эксперименты
212 с созданием селективного дефицита этих изотипов за счет удаления экзонов
213 С_μ или С_δ. В-клетки мышей, лишённые IgM-BCR, экспрессируют в 1,5-2,0
214 раза больше IgD-BCR по сравнению с В-клетками дикого генотипа [82]. В-
215 клетки краевых зон селезенки при дефиците IgM развиваются нормально,
216 количество В-клеток фолликулов лимфатических узлов несколько
217 увеличивается [71, 80, 82], тогда как количество В1-подобных клеток
218 уменьшается [19]. Следует отметить, что В1-клетки часто относят к
219 врожденному иммунитету из-за ограниченного репертуара Ig, и для своего
220 развития они требуют сильной передачи сигналов через BCR [19]. Мыши,
221 лишённые IgM, имеют дефект раннего переключения классов Ig, что приводит
222 к нарушению генерации короткоживущих плазмоцитов, продуцирующих
223 IgG1, хотя количество непереключенных IgM⁺-плазмоцитов не изменяется
224 [82]. Таким образом, дефицит рецепторов с mIgM вызывает компенсаторный
225 рост экспрессии mIgD, но, несмотря на это, проявляется в дефекте развития
226 врожденных В-клеток и ранних событий гуморального иммунного ответа.

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

233 Таким образом, IgM-BCR эффективно активируется как
234 моновалентными, так и поливалентными АГ и используется для отбора и
235 выживания незрелых В-клеток, а также функционирования врожденных В1-
236 клеток. IgD-BCR не является необходимым для отбора и выживания незрелых
237 В-клеток, хотя в отсутствие IgM-BCR может обеспечивать эти процессы при
238 условии повышенной экспрессии. По-видимому, IgD-BCR необходим для
239 эффективной функции зрелых В-клеток. Предполагается, что рост экспрессии
240 mIgD при созревании В-клеток снижает исходно высокое количество IgM-
241 BCR, тем самым устанавливая переменный диапазон экспрессии mIgM на В-
242 клетках разных стадий созревания [82]. Поскольку IgD-BCR эффективно
243 активируется только связыванием поливалентного АГ, частичное замещение
244 IgM-BCR на IgD-BCR снижает чувствительность созревающих В-клеток к
245 моновалентным АГ, что по мнению Maity с соавторами [73], является
246 способом предотвращения гуморального ответа на аутоантигены, которые
247 рецептируются В-лимфоцитами, преимущественно, как отдельные молекулы.
248 Это предположение подтверждается данными об усилении продукции
249 аутоантител в моделях системных аутоиммунных реакций при их сочетании с
250 нокаутом IgD [40, 82]. Несмотря на снижение чувствительности к
251 моновалентным АГ зрелые В-клетки сохраняют чувствительность к
252 поливалентным АГ, представляющим собой характерный патоген-
253 ассоциированный геометрический паттерн.

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

260 **4 Расположение BCR на мембране покоящихся В-клеток.**

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

270 На поверхности зрелой В-клетки экспрессировано более ста тысяч
271 комплексов BCR [76] и их взаимное расположение различается у покоящихся
272 лимфоцитов и клеток, взаимодействующих с АГ. Следует отметить, что
273 исследование молекулярной топографии покоящихся клеток требует строгого
274 отсутствия стимуляции. Окрашивание проводят на льду с использованием
275 флуоресцентных зондов, которые эффективно связываются как с отдельными,
276 так и с олигомеризованными BCR, но не вызывают их активации [33, 72].
277 Эксперименты с соблюдением этих условий и использованием TIRFM
278 показали, что BCR на покоящихся В-клетках не передвигаются свободно по
279 наружной мембране, а собраны в дискретных зонах диаметром от 40 до 200 нм
280 [97, 104]. Подвижность BCR в покое оказалась небольшой, и средний
281 коэффициент диффузии, определенный для IgM-BCR, составил $0,03 \text{ мкм}^2/\text{с}$
282 [76, 98, 103]. Данные dSTORM и результаты двухмаркерной электронной
283 микроскопии показали, что BCR на покоящихся В-клетках объединены в
284 нанокластеры или белковые островки [44, 62, 72, 75, 76]. Более того, IgM-BCR
285 и IgD-BCR отдельно формируют кластеры, различающиеся по размерам и
286 количеству рецепторов [57, 72, 74, 76]. Нанокластеры, состоящие из IgD-BCR
287 крупнее и содержат в среднем 48 BCR на участке мембраны с радиусом около
288 240 нм, тогда как нанокластеры IgM-BCR содержат 30 BCR и имеют радиус
289 около 150 нм [44, 72, 76]. Следовательно, среднее расстояние между АГ-

290 связывающими центрами соседних BCR в нанокластерах покоящихся клеток
291 больше расстояния между двумя центрами одного mIg и может составлять, в
292 зависимости от ориентации mIg, от 46 до 58 нм в нанокластерах IgM-BCR и от
293 58 до 70 нм в нанокластерах IgD-BCR. Однако это расстояние рассчитано для
294 плоского нанокластера, и оно может существенно уменьшаться на вогнутом
295 участке мембраны при взаимодействии с мелким объектом с большой
296 кривизной поверхности, например, капсидом вируса или жгутиком бактерии.
297 Отдельные нанокластеры IgM-BCR и IgD-BCR разделяет расстояние около
298 300-350 нм [44, 72].

299 Свойства участков мембраны, на которых локализованы нанокластеры
300 IgM-BCR и IgD-BCR, существенно отличаются. IgD-BCR расположены в
301 области липидных рафтов и ко-локализованы с
302 гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком CD52, GM1-ганглиозидами
303 и рецептором CD19, тогда как IgM-BCR у покоящихся В-клеток расположены
304 на «обычных» участках мембраны и только после активации сближаются с
305 CD19 – коактиватором передачи сигналов BCR [10, 23, 37, 44, 57, 74, 75, 76,
306 107,]. Также после активации IgM-BCR входит в контакт с рецепторной
307 фосфатазой CD22, которая действует как ингибитор передачи сигналов BCR.
308 До контакта В-клетки с АГ CD22 существует в отдельных предварительно
309 сформированных нанокластерах [37, 79].

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

317 **5 Передвижения BCR при взаимодействии с АГ.**

318 В течение нескольких минут после контакта В-лимфоцита с АГ,
319 связанным с мембраной клетки-партнера, происходит увеличение размеров
320 нанокластеров BCR. Также увеличивается количество рецепторов в кластерах,
321 хотя плотность их расположения снижается [62, 67]. Кроме того,
322 увеличивается боковая подвижность BCR до 0,05 мкм²/с [98, 103], что
323 приводит к столкновениям между нанокластерами и образованию
324 микрокластеров BCR, в которые могут входить до 500 BCR, содержащих как
325 mIgM, так и mIgD [36, 62]. В течение следующих 5-10 минут В-лимфоцит
326 увеличивает площадь контакта с несущей АГ мембраной [34] и образует
327 больше микроскоплений BCR. При этом микроскопления движутся к центру
328 контакта [95] со средней скоростью ~ 0,01 мкм/с [34, 65]. Затем
329 распластывание В-лимфоцита сменяется сжатием, и микроскопления
330 образуют центральный надмолекулярный кластер активации – ядро
331 иммунного синапса [17, 72, 92]. Когда микроскопления объединяются друг с
332 другом, боковая подвижность отдельных молекул BCR в кластерах снижается
333 до 0,02 мкм²/с [103]. Для сборки зрелого иммунного синапса требуется около
334 10 минут, после чего происходит интернализация АГ [96].

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

339 Предполагается, что функциональный смысл этих морфологических
340 изменений заключается в следующем. Микрокластеры BCR эффективнее
341 рекрутируют сигнальные молекулы и опосредуют трансдукцию сигнала, играя
342 роль «микросигналом» [29, 95, 100, 112], а объединение микрокластеров в
343 центральный кластер иммунного синапса оптимизирует эндоцитоз АГ [34]. В
344 соответствии с этим, от образования микроскоплений и иммунного синапса
345 зависит как степень активации В-клетки, так и количество АГ,
346 представляемого Т-хелперам [92]. Также можно предположить, что

347 активизация латерального передвижения кластеров BCR при контакте с АГ и
348 их последующее стягивание в одну область иммунного синапса позволяет
349 увеличить захват эпитопов АГ с различным исходным расположением на
350 объекте. Различия образования микроскоплений BCR и иммунного синапса
351 при ответе на разные АГ могут отражать процесс адаптации В-клеток к таким
352 свойствам, как плотность, валентность, аффинность и подвижность эпитопов
353 АГ, а также жесткость и топография несущих АГ субстратов [54, 55, 67, 93].
354 По-видимому, регуляцию этой адаптивной способности В-клеток
355 осуществляет актиновый цитоскелет.

356 **б Взаимодействие BCR с цитоскелетом.**

357 В-лимфоциты имеют цитоскелет кортикального типа или клеточную
358 кору, которая представляет собой тонкую сеть волокон филаментозного
359 актина (F-актина), расположенную под плазматической мембраной и
360 соединенную с ней мембран-цитоскелетными линкерами: миозином 1 и тремя
361 родственными белками ERM: эзрином, радиксином и моэзином [25, 85].
362 Наряду с F-актином клеточная кора содержит более ста актин-связывающих
363 белков [25]. Натяжение коры создается миозином-2 [24, 69], а
364 морфологические изменения клеток осуществляются с помощью изменения
365 конфигурации цитоскелета за счет разборки старых и сборки новых актиновых
366 филаментов под управлением актин-связывающих белков: нуклеаторов F-
367 актина, регуляторов сборки и разборки актина и агентов, сшивающих актин
368 [11, 25]. В частности, образование и рост линейного полимера F-актина
369 инициируют нуклеаторы F-актина [70], а связанный с актином комплекс белка
370 2/3 способствует образованию разветвленного F-актина [13, 25].
371 Деполимеризация (разборка) F-актина ускоряется белками семейства
372 кофилинов [11, 25, 48]. Комбинированные действия этих актин-связывающих
373 белков регулируют образование различных выступающих структур клетки
374 [30, 69, 83], таких как плоские ламеллиподии, скелет которых состоит из
375 разветвленного F-актина, или тонкие филоподии, содержащие линейный F-

376 актин [84, 114]. Динамические изменения актинового цитоскелета имеют
377 решающее значение для адгезии и миграции В-клеток [4, 5, 66, 88],
378 определяют их морфологию и подвижность BCR [63].

379 Как было указано выше, в покоящихся В-клетках подвижность BCR
380 ограничена. Это ограничение подвижности зависит от цитоплазматического
381 домена $Ig\beta$ и плотности расположения F-актина под плазматической
382 мембраной, тогда как разрушение актиновой сети латрункулином А
383 увеличивает латеральную подвижность BCR [37, 42, 104]. Кроме того, сеть из
384 актина и эзрина, находящегося в активной конформации, связывает
385 цитоскелет с интегральными мембранными белками, включая BCR и
386 участвует в сосредоточении этих рецепторов в пределах нанокластеров [41,
387 103].

388 Связывание BCR с АГ вызывает временную и, по-видимому, локальную
389 разборку актинового цитоскелета, индуцированную кофилином, а также
390 утрату связи между сетью F-актина и белками плазматической мембраны за
391 счет дефосфорилирования (инактивации) эзрина [36, 103]. В результате, как
392 свободные, так и связавшие АГ рецепторы освобождаются от сети,
393 удерживающей их цитоплазматические домены, и увеличивают свою
394 подвижность [104]. Это позволяет нанокластерам BCR сталкиваться,
395 образовывать микроскопления [103] и включать в них ко-рецепторы CD19 [26,
396 37, 75, 96, 101].

397 Интересно, что активация кофилина и дополнительное увеличение
398 подвижности BCR наблюдается при распознавании В-клеткой
399 липополисахарида или CpG ДНК с помощью паттерн-распознающих toll-
400 подобных рецепторов. В результате, сочетанное распознавание АГ и ПАМП
401 усиливает передачу сигналов BCR и снижает порог активации В-клеток [35].

402 Вскоре после разборки цитоскелета вновь усиливается полимеризация
403 актина в области сформированных микрокластеров BCR [47, 65, 66], причем
404 этот процесс блокируется ингибиторами тирозинкиназы, а значит, зависит от

405 активационного сигнала, индуцированного распознаванием АГ [104].
406 Структура вновь сформированного участка цитоскелета становится более
407 динамичной и поляризованной, чем до контакта с АГ, однако она не тормозит,
408 а способствует продолжению формирования микроскоплений BCR [20]. В
409 частности, F-актин может перемещаться миозином в формируемые
410 звездообразные структуры, что, по-видимому, может продвигать в кластеры
411 белки, связанные с цитоскелетом [43, 59, 101]. Действительно, во время
412 активации В-клеток наблюдаются линейные движения BCR в богатых
413 актином областях, например, на периферии филоподии [98].

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

424 Связь динамических изменений цитоскелета с морфологией В-клеток
425 наиболее ярко прослеживается при контакте с АГ, ассоциированным с
426 поверхностью клетки-партнера. Первичный контакт с несущей АГ мембраной
427 осуществляет филоподия В-лимфоцита. Наступает фаза распада
428 кортикального цитоскелета и перераспределения актина [34, 36]. Затем F-
429 актин накапливается в области контакта, особенно, на периферии этой зоны, в
430 результате чего образуются филоподии и ламеллиподии, которые удлиняются
431 и сокращаются, «ощупывая» мембрану вокруг зоны первичного контакта [66].
432 Во время роста этих структур на их поверхности, часто на концах, образуются
433 новые микроскопления BCR, которые контактируют с АГ, а во время

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

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

462 **7 Практическое значение обсуждаемой темы.**

463 Знания о функционировании BCR могут иметь не только теоретическое,
464 но и практическое значение. Так, исследование взаимодействия BCR с ко-
465 рецепторами, сигнальными молекулами и цитоскелетом может помочь в
466 поиске мишеней терапевтического воздействия для лечения иммунологически
467 опосредованных заболеваний, а изучение связи между наноразмерной
468 топографией АГ-содержащих структур и эффективностью их распознавания
469 может оказаться полезным для повышения иммуногенности вакцин.
470 Современные методы позволяют создавать искусственные объекты с
471 упорядоченной организацией поверхности, состоящей из повторяющихся
472 точно ориентированных элементов. Примером таких искусственных объектов
473 являются вирусоподобные частицы (ВПЧ). Их размеры, форма, набор и
474 ориентация АГ могут быть такими же, как в капсидах или оболочках
475 родительских вирионов или в субвирусных частицах. Наряду с этим, с
476 помощью генно-инженерных методов или химического конъюгирования
477 создаются химерные ВПЧ, в которых поверхность частиц из белков одного
478 вируса покрывают АГ других возбудителей. ВПЧ лишены инфекционности,
479 но могут эффективно индуцировать иммунный ответ на свои АГ и поэтому
480 активно используются для разработки вакцин [7]. К настоящему времени
481 десятки вакцин на основе ВПЧ находятся в процессе разработки и испытаний
482 [78, 81], а ВПЧ-вакцины против гепатитов В и Е, папилломавирусов человека,
483 *Plasmodium falciparum* [78, 81, 117] и ветеринарные вакцины против
484 цирковируса свиней [39] разрешены к использованию. Однако копирование
485 естественных вирусных оболочек не всегда является оптимальным способом
486 дизайна вакцин, поскольку вирусы в ходе эволюции приобрели способность
487 уклоняться от действия иммунной системы, в том числе, затруднять
488 взаимодействие своих эпитопов с антителами и BCR. Пример такой стратегии
489 уклонения демонстрирует вирус иммунодефицита человека, который
490 постоянно изменяет большинство антигенных эпитопов, маскирует
491 консервативные эпитопы, закрывая их при олигомеризации, пряча внутри

492 недоступных для антител карманов или экранируя высоковариабельными
493 гибкими петлями, а также имеет необычное расположение АГ. Крайне малое
494 количество белковых шипов (от 4 до 35 по сравнению, например, с 450
495 шипами у вируса гриппа) размещено на его суперкапсиде практически
496 неподвижно, но крайне неравномерно с расстоянием от 7 до 80 нм, что
497 предотвращает двухточечное связывание антител с большинством шипов [58].
498 В связи с этим, при конструировании ВПЧ-вакцин против некоторых вирусов
499 будет целесообразно отступить от природного прототипа, используя сведения
500 о распознавании В-лимфоцитами вариантов пространственного расположения
501 АГ. Также эти сведения будут полезны при создании вакцин на основе АГ,
502 размещенных на иных искусственных, синтетических носителях, а также АГ,
503 соединенных с мембранами.

504 **8 Заключение.**

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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Талаев Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной иммунологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, 603950, БОКС 145, г. Нижний Новгород, ул. М. Ямская, д. 71

Тел: 8(831)469-79-48, E-mail: talaev@inbox.ru

Talayev Vladimir Yurevich, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunology; Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service;

Academician I.N. Blokhina NNSRIEM of Rospotrebnadzor, 603950, BOX 145, M. Yamskaya str. 71, Nizhny Novgorod, Russia

8(831)469-79-48, E-mail: talaev@inbox.ru

Блок 2. Информация об авторах

Светлова М. В., к.б.н., с. н. с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора;

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

Заиченко И. Е., к.б.н., в. н. с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора;

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

Бабайкина О. Н., к.м.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора;

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

Воронина Е. В., к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора;

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

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

Chistyakov S. I., DSc (Medicine), Professor, chief physician Nizhny Novgorod Regional Blood Center named after N.Ya. Klimova.

Блок 3. Метаданные статьи

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АНТИГЕНОВ С
РАЗЛИЧНЫМ ПРОСТРАНСТВЕННЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

В-КЛЕТКИ И РАСПОЛОЖЕНИЕ АНТИГЕНОВ

B CELLS AND ARRANGEMENT OF ANTIGENS

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

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

Обзоры.

Количество страниц текста – 18, количество таблиц – 0, количество рисунков – 0.

28.06.2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядко- вый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или ее doi.
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. Russian Journal of Infection and Immunity, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 409-426.	[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. Russian Journal of Infection and Immunity, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 219-233.	[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. <i>Nat. Immunol.</i> , 2004, vol. 5, no. 9, pp. 943-952.	-	[doi: 10.1038/ni1100]
4	Arana E., Vehlow 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. <i>Immunity</i> , 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. <i>Cell Adhesion Migration</i> , 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. <i>J. Exp. Med.</i> , 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. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 2010, vol. 10, pp. 787–796.	-	[doi: 10.1038/nri2868]
8	Bachmann M.F., Zinkernagel R.M. Neutralizing antiviral B cell responses. <i>Annu. Rev. Immunol.</i> , 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. <i>Infect. Disord. Drug. Targets.</i> , 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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 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. <i>Cytoskeleton</i> , 2013, vol. 70, no.11, pp. 741–754.	-	[doi:10.1002/cm.21142]
12	Bos J.L. Linking rap to cell adhesion. <i>Curr. Opin. Cell. Biol.</i> , 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. <i>Curr. Biol.</i> , 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. <i>PLoS One</i> , 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). <i>Immunol. Today</i> , 1995, vol. 16:110.	-	[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. <i>Immunity</i> , 2007, vol. 27, pp. 160–171. [doi:10.1016/j.immuni.2007.06.007]	-	[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. <i>Immunity</i> , 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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> , 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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2011, vol. 108, pp. 14825–14830.	-	[doi:10.1073/pnas.1100007108]

21.	Chen K., Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. <i>Curr. Opin. Immunol.</i> , 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. <i>Nature</i> , 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. <i>Immunity</i> , 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. <i>Nat. Cell. Biol.</i> , 2017, vol. 19, pp. 689–697.	-	[doi: 10.1038/ncb3525]
25.	Chugh P., Paluch E.K. The actin cortex at a glance. <i>J. Cell. Sci.</i> , 2018, vol. 131, no. 14: jcs186254.	-	[doi: 10.1242/jcs.186254]
26.	Clark E.A., Giltiyay N.V. CD22: a regulator of innate and adaptive B cell responses and autoimmunity. <i>Front. Immunol.</i> , 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. <i>Method. Enzymol.</i> , 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. <i>Open J. Hematol.</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> , 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. <i>BMC Biol.</i> , 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. <i>Cold Spring Harbor Perspect. Biol.</i> , 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. <i>Mol. Ther.</i> , 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. <i>Front. Immunol.</i> , 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. <i>Science</i> , 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. <i>Nat. Commun.</i> , 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. <i>J. Immunol.</i> , 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. <i>EMBO J.</i> , 2016, vol. 35, pp. 258–280.	-	[doi: 10.15252/emj.201593027]
38.	Gonzalez S.F., Pitcher L.A., Mempel T., Schuerpf F., Carroll M.C. B cell acquisition of antigen in vivo. <i>Curr. Opin. Immunol.</i> , 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	-	[doi: 10.3390/v14092005]

	application and research advances. <i>Viruses</i> , 2022, vol. 14, no. 9: 2005.		
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. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 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. <i>Nature Immunol.</i> , 2006, vol. 7, pp. 625–633.	-	[doi: 10.1038/ni1337]
42.	Hao S., August A. Actin depolymerization transduces the strength of B-cell receptor stimulation. <i>Molecul. Biol. Cell</i> , 2005, vol. 16, 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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 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. <i>Trends Immunol.</i> , 2016, vol. 37, 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	-	[doi: 10.1074/jbc.M201362200]

	phosphorylation of Syk on linker region tyrosines. A mechanism for negative signaling by the Lyn tyrosine kinase. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2002, vol. 277, pp. 31703–31714.		
46.	Huang B., Babcock H., Zhuang X. Breaking the diffraction barrier: super-resolution imaging of cells. <i>Cell</i> , 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. <i>PLoS Biol.</i> , 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. <i>Curr. Biol.</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> , 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. <i>Theranostics</i> , 2013, vol. 3, pp. 1–2.	-	[doi: 10.7150/thno.5760]
51.	Janeway C.A. Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. <i>Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.</i> , 1989; vol. 54, no. 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. <i>Immunol. Lett.</i> , 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. <i>Stem Cells</i> , 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. <i>Biophys. J.</i> , 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. <i>Molecul. Biol. Cell.</i> , 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. <i>Molecul. Cell. Biol.</i> , 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. <i>Elife</i> , 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. <i>PLoS Pathog.</i> , 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 RD., Rao M., Mayor S. Actomyosin dynamics drive local membrane component organization in an in vitro active composite layer. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 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. <i>Immunol. Rev.</i> , 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. <i>Ann. Rev. Immunol.</i> , 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. <i>Mol. Biol. Cell</i> , 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. <i>Front. Immunol.</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> , 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. <i>J. Immunol.</i> , 2011, vol. 187, pp. 230–239.	-	[doi: 10.4049/jimmunol.1100157]
66.	Liu C., Miller H., Orlowski 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. <i>J. Immunol.</i> , 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. <i>J. Exp. Med.</i> , 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. <i>J. Biol. Chem.</i> , 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. <i>Elife</i> , 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	-	[doi: 10.1080/15384101.2017.1325045]

	oocyte meiosis. <i>Cell Cycle</i> , 2017, vol. 16, pp. 1350–1356.		
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. <i>Nature</i> , 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. <i>Sci. Signal.</i> , 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. <i>Front. Immunol.</i> , 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. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> , 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. <i>J. Cell. Biol.</i> , 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	-	[doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.019]

	receptor-mediated signaling. <i>Immunity</i> , 2013, vol. 38, pp. 461–474.		
77.	Mitchison N.A. T-cell-B-cell cooperation. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 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. <i>Cell. Mol. Immunol.</i> , 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 Ca ²⁺ signaling. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 1993, vol. 90, pp. 1887–1891.	-	[doi: 10.1073/pnas.90.5.1887]
81.	Nooraei S., Bahrulolum 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. <i>J. Nanobiotechnol.</i> , 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. <i>Elife</i> , 2018, vol. 7: e35074.	-	[doi: 10.7554/eLife.35074]

83.	Paluch E.K., Raz E. The role and regulation of blebs in cell migration. <i>Curr. Opin. Cell. Biol.</i> , 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 <i>Drf1</i> gene encoding <i>mDial</i> reveals a role for <i>Drf3</i> as an effector for <i>Cdc42</i> . <i>Curr. Biol.</i> , 2003, vol. 13, pp. 534–545.	-	[doi: 10.1016/S0960-9822(03)00170-2]
85.	Ponuwei G.A. A glimpse of the ERM proteins. <i>J. Biomed. Sci.</i> , 2016, vol. 23: 35.	-	[doi: 10.1186/s12929-016-0246-3]
86.	Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. <i>Nature</i> , 1996, vol. 381, pp. 751–758.	-	[doi:10.1038/381751a0]
87.	Reth M. Antigen receptor tail clue. <i>Nature</i> , 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. <i>F1000 Res.</i> , 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. <i>Mol. Biol. Cell</i> , 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. <i>J. Exp. Med.</i> , 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. <i>Mol. Cell</i> , 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. <i>Front. Immunol.</i> , 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. <i>Biomater. Sci.</i> , 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. <i>Immunity</i> , 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. <i>J. Cell. Biol.</i> , 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	-	[doi: 10.1016/j.bbamem.2013.07.016]

	B cell receptor activation. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> , 2014, vol. 1838, pp. 569–578.		
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. <i>Biophys. J.</i> , 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. <i>Immunity</i> , 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. <i>Curr. Top. Microbiol. Immunol.</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> , 2005, vol. 6, pp. 1168–1176.	-	[doi: 10.1038/ni1262]
101.	Tolar P. Cytoskeletal control of B cell responses to antigens. <i>Nat. Rev. Immunol.</i> , 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 idiotypic. <i>J. Immunol.</i> , 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 microcluster organization and integrity. <i>J. Exp. Med.</i> , 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. <i>Immunity</i> , 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. <i>Proc. Natl. Acad. Sci USA</i> , 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. <i>Nat. Immunol.</i> , 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	-	[doi: 10.1172/JCI39748]

	to antibody deficiency. <i>J. Clin. Invest.</i> , 2010, vol. 120, pp. 1265–1274.		
108.	Venkitaraman A.R., Williams G.T., Dariavach P., Neuberger M.S. The B-cell antigen receptor of the five immunoglobulin classes. <i>Nature</i> , 1991, vol. 352, pp. 777–781.	-	[doi: 10.1038/352777a0]
109.	Volkman C., Brings N., Becker M., Hobeika E., Yang J. Molecular requirements of the B-cell antigen receptor for sensing monovalent antigens. <i>EMBO J.</i> , 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. <i>J. Visual Exp.</i> , 2018, vol. 134: 57028	-	[doi:10.3791/57028]
111.	Wasim L., Treanor B. Single-particle tracking of cell surface proteins. <i>Method. Mol. Biol.</i> , 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. <i>J. Exp. Med.</i> , 2008, vol. 205, pp. 853–868.	-	[doi: 10.1084/jem.20072619]

113.	Weiss A., Littman D.R. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. <i>Cell</i> , 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. <i>J. Cell Biol.</i> , 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. <i>Nature</i> , 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. <i>FEBS Lett.</i> , 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. <i>Front. Immunol.</i> , 2020, vol. 11: 1100.	-	[doi: 10.3389/fimmu.2020.01100]