

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Биологический факультет

«УТВЕРЖДАЮ»
Декан биологического факультета,
БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ
академик РАН
М.П. Кирпичников/
май 2023 г.

ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА

(для осуществления приема на обучение по образовательным программам высшего образования - программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре)

3.2.7 – Иммунология

кафедра иммунологии биологического факультета МГУ

Программа рассмотрена и одобрена
Ученым советом факультета
(протокол № 5 от «25» мая 2023 г.)

Москва – 2023

I. ОПИСАНИЕ ПРОГРАММЫ

Настоящая программа предназначена для организации приема вступительного экзамена в аспирантуру по иммунологии и содержит основные темы и вопросы к экзамену, список основной и дополнительной литературы и критерии оценивания (все темы и вопросы должны быть не выше ФГОС ВО магистратуры и специалитета)

II. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ И ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ

Основные понятия и принципы иммунологии. История иммунологических идей

Определение иммунологии. Зарождение и развитие иммунологии – роль Луи Пастера и Ильи Мечникова. Развитие иммунологических идей. Нобелевские премии, относящиеся к иммунологии. Специфическое распознавание в основе иммунитета. Принципы иммунного распознавания. Типы иммунитета. Основные понятия и термины в иммунологии. Антиген, антигенраспознающие структуры, включая рецепторы и антитела.

Врожденный иммунитет

Роль воспаления в иммунитете. Миелоидные клетки (моноциты, макрофаги, нейтрофилы и т.д.) – главные эффекторы естественной резистентности. Распознавание, осуществляемое в системе врожденного иммунитета – «образы патогенности» (ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны), патогенраспознающие рецепторы (TLR, лектиновые и другие рецепторы) и связанные с ними сигнальные пути. Фагоцитоз – стадии, молекулярные механизмы, факторы, определяющие бактерицидность, роль активных форм кислорода и азота, дефензинов и других бактерицидных пептидов.

Естественные киллеры: природа распознавания (активирующие и ингибирующие рецепторы), ограничение цитолиза сингенных клеток, механизмы клеточноопосредованного цитолиза.

Система комплемента – природа факторов, принцип каскадной активации, C3/C5-конвертазы – центральное звено системы комплемента, пусковые механизмы альтернативного, классического и лектинового путей активации комплемента, эффекторная фаза комплементзависимого цитолиза, место опсонизации и цитолиза, опосредованных комплементом, в иммунной защите.

Другие гуморальные факторы естественного иммунитета – острофазные белки (пентраксины и др.), эйкозаноиды, естественные антитела и их роль в нормальных и патологических иммунных процессах, связь факторов естественного иммунитета со свертывающей, кининовой и другими гуморальными системами организма.

Цитокины и цитокиновая сеть – классификация цитокинов, роль в гемопоэзе, развитии воспаления, в реакциях естественной резистентности. Рецепторы цитокинов, внутриклеточная передача сигнала. Хемокины, рецепторы хемокинов, роль в развитии воспаления и иммунных процессах.

Молекулярные основы иммунного распознавания

Иммуноглобулины/антитела как антигенраспознающие молекулы – строение полипептидных цепей, их доменная структура. Изотипы, аллотипы и идиотипы. Варибельные домены как структурная основа иммунного распознавания; строение антигенсвязывающего участка. Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов.

Структура В-клеточного рецептора – особенности мембранных иммуноглобулинов, вспомогательные молекулы В-клеточного рецептора. Т-клеточный рецептор – разновидности, полипептидные цепи рецепторов, их доменная структура, структура антигенсвязывающего участка, дополнительные молекулы (CD3, ζ-цепь).

Формирование антигенраспознающего репертуара лимфоцитов – разнообразие зародышевых V-генов, их перестройка при дифференцировке лимфоцитов, ферменты, участвующие в перестройке. Селекция клонов лимфоцитов.

Физико-химические закономерности взаимодействия антигенов и антител, свойства иммунных комплексов. Особенности распознавания антигенов Т-лимфоцитами, необходимость презентации антигенов.

Главный комплекс гистосовместимости – генетика, классы, структура молекул. Презентация антигенов – процессинг антигенов, структура антигенсвязывающей бороздки и взаимодействие с ней пептидов. Особенности распознавания Т-клеточными рецепторами. Суперантигены. Распознавание липидных и углеводных антигенов, роль молекул CD1.

Структурная организация иммунной системы

Клетки иммунной системы. Лимфоциты Т, В, NK – морфология, маркеры, стадии развития, гуморальные факторы, контролирующие развитие и пролиферацию. Антигенраспознающие рецепторы – формирование в процессе дифференцировки. Миелоидные клетки – моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки.

Костный мозг как источник клеток иммунной системы. Центральные органы иммунной системы. Тимус – строение, роль в развитии и селекции Т-лимфоцитов. Лимфатические узлы и селезенка – строение, Т- и В-клеточные зоны.

Лимфоидные структуры кожи и слизистых оболочек – структурированная и диффузная лимфоидная ткань, специфика распределения Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток. Микроокружение лимфоцитов – дифференциация стромальных клеток в различных лимфоидных структурах.

Рециркуляция и хоминг лимфоцитов – пути рециркуляции, механизмы хоминга, роль молекул адгезии и хемокинов в распределении лимфоцитов в организме, особенности распределения наивных лимфоцитов и клеток памяти. Обновление клеток иммунной системы – срок жизни различных клеток, его изменение после контакта с антигеном, механизм элиминации старых клеток.

Иммунный ответ

Восприятие антигена антигенпрезентирующими клетками, его транспортировка в лимфоидные органы и представление Т-хелперам. Клеточные основы представления антигенов – антигенпрезентирующие клетки, условия их взаимодействия с Т-лимфоцитами, формирование иммунного синапса, роль корцепторов, молекул костимуляции и адгезии. Активация, включение пролиферации, дифференцировки, анергии, апоптоза лимфоцитов. Презентация антигена как центральное событие иммунного ответа, связывающее врожденную и адаптивную ветви иммунной системы.

Роль цитокинов в индукции иммунного ответа. Дифференцировка Т-хелперов. Разнообразие субпопуляций Т-хелперов. Их роль в защите от разных типов патогенов.

Гуморальный иммунный ответ – взаимодействие В-лимфоцитов с Т-хелперами, индукция пролиферации и дифференцировки В-клеток, селекция в зародышевых центрах, переключение изотипов иммуноглобулинов, созревание аффинитета, роль цитокинов, дифференцировка плазматических клеток, секреция антител.

Клеточный иммунный ответ – его разновидности (цитотоксический ответ и гиперчувствительность замедленного типа), дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов, роль цитокинов. Взаимодействие CD4+ Т-клеток и макрофагов.

Эффекторные механизмы иммунитета. Эффекторные функции антител, их нейтрализующая и опсонизирующая активность, активация комплемента, связь с фагоцитозом и цитотоксичностью. Механизмы клеточноопосредованного цитолиза.

Генетический контроль иммунного ответа. Роль главного комплекса гистосовместимости. Регуляция иммунитета – роль иммунных комплексов и Fc-рецепторов, идиотипическая регуляция. Регуляторные Т-клетки и их участие в регуляции иммунного ответа.

Иммунологическая память – дифференцировка В- и Т-клеток памяти, их отличия от «наивных» клеток, особенности активации клеток памяти, преимущества вторичного иммунного ответа перед первичным.

Антиинфекционная защита – спектр иммунных механизмов, вовлекаемых в иммунный ответ на патогены, особенности защиты от внутриклеточных и внеклеточных патогенов. Теоретические основы вакцинологии. РНК и векторные вакцины. Защита от паразитов и ее связь с аллергией немедленного типа.

Трансплантационный иммунитет и реакция трансплантат-против-хозяина. Иммунологическая толерантность – естественная толерантность, ее связь с делецией и анергией клонов, искусственная толерантность, механизмы нарушения естественной толерантности и аутоиммунные процессы.

Аллергия как проявление повышенной активности иммунной системы.

Роль IgE, тучных клеток, эозинофилов и цитокинов. Аллергены. Аллергические заболевания. Другие типы гиперчувствительности.

Нарушения иммунных процессов – первичные иммунодефициты и их молекулярные основы. Вторичные иммунодефициты, вызванные действием внешних факторов, вирусами (СПИД), сопутствующие заболеваниям.

Развитие системы иммунитета

Онтогенез системы иммунитета. Миграции клеток иммунной системы в онтогенезе: перемещения стволовых кроветворных клеток, волны заселения тимуса и эмиграции Т-клеток из тимуса. Изменение реакции лимфоцитов на стимуляцию в процессе онтогенеза.

Иммунные процессы в перинатальном периоде, формирование клеток памяти к основным антигенам среды обитания. Старение иммунной системы – инволюция тимуса и факторы, ее вызывающие, динамика гормонов тимуса, цитокинов, возрастной дисбаланс Th1/Th2-регуляции иммунных процессов, старческий иммунодефицит и его последствия.

Филогенез иммунитета. Иммунитет у беспозвоночных – гуморальные и клеточные факторы, фагоцитоз, зачатки специфических иммунных процессов, роль молекул адгезии, лектинов. Происхождение суперсемейства иммуноглобулинов, V-генов, антител, антигенраспознающих рецепторов. Формирование процесса презентации антигенов – происхождение молекул главного комплекса гистосовместимости, эволюция процессинга антигенов, системы костимуляции.

Эволюция системы иммунитета у позвоночных – органы и клетки иммунной системы, тимус, Фабрициева сумка и другие центральные лимфоидные органы и структуры. Эволюция клеточного и гуморального иммунитета, противомикробной и противоопухолевой защиты.

Регуляция экспрессии генов в иммунной системе

Основные сигнальные пути, активируемые антигенными рецепторами лимфоцитов. Основные адаптерные молекулы и сигнальные пути, участвующие в проведении сигнала TLR. Передача сигнала с рецепторов хемокинов, усиление сигнала за счет сопряженных с рецептором G-белков.

Семейства активируемых транскрипционных факторов NF- κ B, NF-AT, AP-1, STAT, IRF. Специфичность ДНК-белкового узнавания, типы ДНК-связывающих доменов. NF- κ B – система белков-активаторов транскрипции, играющая ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Комбинаторика передачи сигнала с рецепторов цитокинов на примере системы JAK/STAT.

Транскрипционный контроль развития и дифференцировки лейкоцитов. Транскрипционные факторы и цитокины, определяющие дифференцировку основных субпопуляций Т-хелперов и регуляторных Т-клеток.

Транскрипционные программы врожденного иммунитета на примере макрофагов, активированных липополисахаридом. Роль структуры хроматина и гистонового кода в активации генов при воспалении.

Онкоиммунология

История онкоиммунологии. Токсины Коли. Феномен «спонтанной» регрессии злокачественных опухолей после перенесенного инфекционного заболевания. Открытие фактора некроза опухоли (ФНО). Формирование представлений о противоопухолевом иммунном ответе.

Воспаление и рак. Роль хронического воспаления и инфекций в канцерогенезе. Гипотеза иммунного надзора. Вирус папилломы человека (HPV) и рак шейки матки. Профилактическая вакцинация против онкогенных вирусов.

Противоопухолевый иммунный ответ как частный случай аутоиммунитета. Механизмы, обуславливающие иммунологическую привилегированность. Регуляторные Т-клетки, транскрипционный фактор FOXP3. Генетические модели спонтанных опухолей. Иммунный ответ на химически индуцированные опухоли.

Общее представление о молекулярных "сигналах опасности" и об опухолеассоциированных антигенах. Основные классы опухолеассоциированных антигенов. Механизмы ускользания трансформированных клеток от иммунного надзора. Концепция иммунного редактирования опухолей. Биомаркеры для ранней и дифференциальной диагностики, прогноза и мониторинга. Подходы к иммунотерапии на основе раковых антигенов. Экспериментальные противораковые вакцины.

Адоптивная клеточная терапия. Химерные антигенные рецепторы. Использование моноклональных антител в онкологии. Механизмы действия терапевтических антител. Блокаторы иммунологических чекпойнтов.

Имуногенетика

Введение в мышиную генетику. Инбредные и конгенные линии мышей, номенклатура основных локусов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) мыши (MHC) и человека (HLA); роль молекул ГКГ в представлении и распознавании антигенов; представление о прямой и обратной генетике. Методы генетического картирования, схемы скрещивания, представление об аллелях, генетических маркерах и методах их определения. Способы направленных генетических манипуляций у мышей; использование нокаутных мышей в иммунологии. Использование геномного редактирования и высокопроизводительного секвенирования в мышинной генетике. Системы LoxP/Cre и FRT/FLP и их применение для кондиционного мутагенеза.

Молекулы HLA I и II класса, их структура, генетический полиморфизм и репертуар представленных антигенных пептидов; понятие о гаплотипах HLA. Современные технологии глубокого HLA-типирования. Ассоциация гаплотипов HLA с аутоиммунными патологиями и с восприимчивостью к вирусным инфекциям. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) как наиболее частый и удобный для полногеномных исследований вид мутаций; регуляция сбалансированного ответа на различные антигены как предмет изучения медицинской генетики; популяционная генетика.

Современная классификация первичных иммунодефицитов человека. Разновидности тяжелого комбинированного иммунодефицита. Первичные иммунодефициты, сцепленные с X-хромосомой. Мутации, приводящие к

развитию множественных аутоиммунных патологий. Генетика инфекционных заболеваний. Позиционное клонирование генов устойчивости и восприимчивости к инфекциям с помощью конгенных линий мышей, иммуногенетика туберкулеза. Семейный и популяционный анализ инфекционных заболеваний у человека. Иммуногенетика ВИЧ.

Генетическая рекомбинация. Негомологичное соединение концов (NHEJ) как основной способ репарации двуниевых разрывов у млекопитающих. Генетические механизмы, обеспечивающие формирование разнообразия антигенных рецепторов Т и В лимфоцитов; V(D)J рекомбинация, рекомбиназы RAG1/2, правило 12/23. Деаминаза AID в иммунитете млекопитающих и в эволюции. Роль деаминазы AID в соматическом гипермутагенезе и переключении классов антител.

Современные методы изучения генетики адаптивного иммунитета человека с использованием глубокого секвенирования. Анализ клонотипов Т-лимфоцитов при вирусных инфекциях и аутоиммунных патологиях. Болезнь Бехтерева и другие HLA-B*27-ассоциированные аутоиммунные заболевания.

Способы диверсификации репертуара антител у кур, хрящевых рыб и коров. Альтернативная система адаптивного иммунитета у бесчелюстных позвоночных.

III. РЕФЕРАТ ПО ИЗБРАННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ ПОДГОТОВКИ

Реферат по избранной специальности подготовки представляет собой обзор литературы по теме будущего научного исследования и позволяет понять основные задачи и перспективы развития темы будущей диссертационной работы. Реферат включает титульный лист, содержательную часть, выводы и список литературных источников. Объем реферата 10-15 страниц машинописного текста. В отзыве к реферату предполагаемый научный руководитель дает характеристику работы и рекомендуемую оценку, входящую в общий экзаменационный балл.

IV. ПРИМЕРЫ ЭКЗАМЕНАЦИОННЫХ БИЛЕТОВ

Билет №1

Вопрос 1. Система комплемента: принципы и механизмы функционирования, пути активации.

Вопрос 2. Иммунологическая память – дифференцировка В- и Т-клеток памяти, их отличия от «наивных» клеток, особенности активации клеток памяти, преимущества вторичного иммунного ответа перед первичным.

Вопрос 3. Содержание реферата по теме диссертационного исследования (с приложением реферата и отзыва на реферат с отметкой предполагаемого научного руководителя).

Билет №2

Вопрос 1. Миелоидные клетки – моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки.

Вопрос 2. Молекулярно-генетические механизмы V(D)J-рекомбинации генов иммуноглобулинов и T-клеточного рецептора.

Вопрос 3. Содержание реферата по теме диссертационного исследования (с приложением реферата и отзыва на реферат с отметкой предполагаемого научного руководителя).

V. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. ОСНОВНАЯ

Janeway's Immunobiology / 9th ed. Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC, NY, 2017.

Иммунология по Ярилину / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. Учебник / Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш.; пер. с англ.; научное редактирование пер. Р.М. Хаитова, Ф.Ю. Гариба, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.

2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

Недоспасов С.А. Врожденный иммунитет и его механизмы. М.: Научный мир, 2012.

Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

V. КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ

Уровень знаний поступающих в аспирантуру МГУ оценивается по десятибалльной шкале. При отсутствии поступающего на вступительном экзамене в качестве оценки проставляется неявка. Результаты сдачи вступительных экзаменов сообщаются поступающим в течение трех дней со дня экзамена путем их размещения на сайте и информационном стенде структурного подразделения. Вступительное испытание считается пройденным, если абитуриент получил семь баллов и выше.

Критерии и показатели оценивания ответа на экзамене			
0–3 балла	4–6 баллов	7–8 баллов	9–10 баллов
Фрагментарные знания по всем заданным вопросам, неспособность	Неполные знания по нескольким заданным вопросам, слабое	Сформированные в целом полностью, но содержащие отдельные	Исчерпывающие знания по всем заданным вопросам, свободное

сопоставлять и анализировать сведения из различных областей иммунологии и смежных наук	ориентирование в материале, трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных областей иммунологии и смежных наук.	пробелы знания области иммунологии, незначительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных областей иммунологии и смежных наук.	владение материалом, грамотное сопоставление и верный анализ сведений из различных областей иммунологии и смежных наук.
--	--	---	---

VI. АВТОРЫ

1. Лагарькова Мария Андреевна, д.б.н., чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой иммунологии
2. Купраш Дмитрий Владимирович, д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, профессор кафедры иммунологии
3. Киселевский Дмитрий Борисович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры иммунологии
4. Шилов Евгений Сергеевич, к.б.н., старший преподаватель кафедры иммунологии