

## Основные разделы курса иммунологии.

1. Принципы распознавания чужеродных агентов клетками врожденного иммунитета. Патогенраспознающие рецепторы и связанные с ними сигнальные пути.
2. Фагоцитоз. Фагоцитирующие клетки. Стадии и механизмы фагоцитоза. Опсонизация и Fc-рецепторы. Роль фагоцитоза в иммунной защите.
3. Основные типы киллинга биологических объектов. Внутриклеточный, контактный и внеклеточный киллинг. Клеточные и молекулярные механизмы.
4. Контактный цитоллиз. Сходство и различие механизмов цитоллиза, вызываемого NK-, CD8+ и CD4+ клетками.
5. Механизмы бактерицидности фагоцитов. Активные формы кислорода и оксида азота, ферменты. Бактерицидные пептиды (дефензины, кателицидины и т.д.) и их роль в естественном иммунитете.
6. Хемотаксис. Роль молекул адгезии и хемокинов в миграции лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления.
7. Селекция лимфоцитов. Механизмы. Роль апоптоза. Клетки, определяющие положительную и отрицательную селекцию.
8. Пролиферация лимфоцитов. Механизмы ее индукции. Роль в развитии иммунного ответа.
9. Апоптоз лимфоцитов. Роль рецепторного и внутреннего (митохондриального) механизмов в его реализации. Значение апоптоза в развитии лимфоцитов и иммунном ответе.
10. Особенности распознавания антигенов рецепторами В- и Т-клеток. Процессинг антигенов как условие Т-клеточного распознавания. Структура комплекса антигенного пептида с молекулами МНС.
11. Физические силы, участвующие во взаимодействии антигена с антителом. Аффинность взаимодействия антигена и антитела.
12. Гуморальный иммунный ответ. Динамика дифференцировки антителообразующих клеток и продукции антител. Свойства и локализация плазматических клеток.
13. Переключение изотипов антител при иммунном ответе. Соматический мутагенез и созревание аффинности антител; роль зародышевых центров.
14. Селекция В-лимфоцитов. Роль клеточной гибели, индукции анергии. Редактирование V-генов.
15. Аллергия. Определение. Представление об аллергенах. Основные механизмы и проявления различных вариантов аллергии. Роль тучных клеток, Th2-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов.
16. Система комплемента. Особенности альтернативного, лектинового и классического путей комплемента.
17. Первичные иммунодефициты. Их молекулярные основы и проявления. Принципы терапии.
18. Fc-рецепторы. Разновидности, структура, локализация. Роль Fc-рецепторов в реализации эффекторных функций антител и регуляции гуморального иммунного ответа.

19. Гибридомы и моноклональные антитела. Области применения.
20. Эффекторные механизмы комплемента: относительная роль опсонизации и лизиса. Малые фрагменты комплемента.
21. Секреторный IgA. Синтез и роль в защите слизистых оболочек.
22. Типы иммунного ответа. Стадии развития иммунного ответа.
23. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и др.). Структура, особенности передачи сигнала, клетки-продуценты, мишени, роль во врожденном иммунитете.
24. Иммунологически привилегированные зоны. Механизм формирования «иммунологических привилегий».
25. Миелопоэз. Разновидности миелоидных клеток. Цитокины, контролирующие миелопоэз.
26. Воспалительный тип клеточного иммунного ответа. Роль Th1-клеток в активации макрофагов. Роль интерферона  $\gamma$ .
27. Дендритные клетки. Происхождение, разновидности, дифференцировка. Функции дендритных клеток.
28. Цитотоксический тип клеточного иммунного ответа. Развитие цитотоксических Т-лимфоцитов. Механизм реализации иммунного клеточно-опосредованного цитолиза.
29. Лимфопоэз. Ранние этапы лимфопоэза. Основные маркеры Т-, В- и НК-клеток. Цитокины, контролирующие лимфопоэз.
30. Лимфоидные органы – первичные и вторичные. Структура и гистогенез вторичных лимфоидных органов.
31. Механизмы развития гиперчувствительности немедленного типа: роль тучных клеток, IgE и медиаторов аллергии. Быстрая и отложенная фазы гиперчувствительности немедленного типа.
32. Естественные киллеры (НК-клетки). Ингибирующие и активирующие рецепторы. НКТ–клетки. Распознавание чужеродных клеток и молекул МНС I класса.
33. Эффекторные функции антител. Нейтрализация, опсонизация, комплемент-зависимый цитолиз. Значение изотипов антител.
34. Механизмы поддержания постоянства численности лимфоцитов. Роль цитокинов и контактных взаимодействий.
35. Тимус. Структура, развитие, клеточный состав. Роль эпителиальных клеток в развитии Т-лимфоцитов.
36. Строение Т-клеточного рецептора. Вариабельные и константные домены. Полипептидные цепи комплекса CD3 и передача сигнала.
37. Последовательность перестройки  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\beta$ - и  $\alpha$ -генов TCR. Ранний этап развития Т-клеток в тимусе (до селекции клонов). Формирование первичного антигенраспознающего репертуара.
38. Селекция клонов тимоцитов. Факторы, механизмы. Формирование вторичного антигенраспознающего репертуара.
39. Субпопуляции Т-лимфоцитов и корцепторы. Дифференцировка субпопуляций Т-клеток. Эмиграция из тимуса и локализация Т-клеток во вторичных лимфоидных органах.

40. Регуляторные Т-лимфоциты. Их разновидности, развитие и роль в контроле иммунного ответа.
41. Иммунная система слизистых оболочек и кожи. Лимфоидные структуры и диффузные лимфоциты. М-клетки эпителия слизистой оболочки кишечника. Миграция лимфоцитов в барьерные ткани.
42. Иммунологическая память. Клетки памяти. Их свойства, маркеры, пути миграции, гомеостатический контроль, иммунологические функции. Преимущества вторичного иммунного ответа перед первичным.
43. Лимфоидные клетки врожденного иммунитета. В1-лимфоциты и  $\gamma\delta$ Т-клетки. Особенности распознавания антигенов. Функция.
44. Инфекционный иммунитет. Роль антигенов и других факторов патогенов в индукции и развитии иммунной защиты от инфекций.
45. Рециркуляция и хоминг лимфоцитов. Роль молекул адгезии и хемокинов. Особенности рециркуляции наивных лимфоцитов и клеток памяти.
46. Вакцины против возбудителей инфекционных процессов. Разновидности вакцин. Современные подходы к конструированию вакцин.
47. Гомеостатический контроль численности лимфоцитов. Факторы выживаемости Т-, В- и НК-клеток. Роль апоптоза и гомеостатической пролиферации в поддержании постоянной численности лимфоцитов.
48. Противоопухолевый иммунитет. Антигены опухолей. Механизмы противоопухолевого иммунитета. Иммунологический надзор.
49. Причины недостаточной эффективности противоопухолевого иммунитета. Вакцинация против опухолей. Современные подходы к иммунотерапии опухолей.
50. Общий план строения иммуноглобулина. Константные и переменные домены иммуноглобулинов. Изотипы иммуноглобулинов. Понятие об аллотипах и идиотипах.
51. Строение переменных доменов иммуноглобулинов. Гиперпеременные участки. Структура антигенсвязывающих участков.
52. Гены иммуноглобулинов. V-, D-, J- и C-сегменты. Перестройка (реаранжировка) генов иммуноглобулинов и ее роль в формировании разнообразия BCR/ антител и TCR. RAG-гены. Роль TdT.
53. Группы крови человека. Структура эпитопов групп крови. Особенности групп крови систем АВ0 и Резус.
54. Трансплантационный иммунитет. Индукция и механизмы. Пути преодоления трансплантационного иммунитета.
55. Пересадка костного мозга. Реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ - острая и хроническая). Пути предотвращения и лечения РТПХ.
56. Естественная толерантность к аутоантигенам. Место и механизмы ее индукции. Роль отрицательной селекции, дендритных клеток и регуляторных Т-клеток. Толерантность к пищевым антигенам и антигенам сапрофитов в кишечнике.
57. Иммуноглобулин как часть В-клеточного рецептора. Переключение синтеза с мембранного на секреторный иммуноглобулин. Другие составные части BCR и передача сигнала.
58. Классификация цитокинов. Основные семейства цитокинов и их рецепторов. Передача сигнала.

59. Аутоиммунные процессы как следствие срыва аутоотолерантности. Органоспецифическая и системная аутоиммунная патология.
60. Иммунодефициты с изолированным и комбинированным поражением Т-и В-лимфоцитов.
61. Антигены. Понятия чужеродности, иммуногенности и специфичности. Антигенные эпитопы. Природные и синтетические антигены.
62. Синдром приобретенного иммунодефицита. Особенности вируса ВИЧ-1. Механизмы поражения Т-клеток и макрофагов. Фазы развития.
63. Онтогенез системы иммунитета. Последовательность формирования клеточных и молекулярных основ иммунитета.
64. Онтогенез тимуса. Миграции Т-лимфоцитов в эмбриональном периоде.
65. Главный комплекс гистосовместимости (МНС). Генетическая структура локуса. Гены МНС I, II и III классов.
66. Строение молекул МНС I и II классов. Антигенсвязывающая щель и ее сродство к антигенным пептидам. Молекулы CD1 и их роль в презентации липидных эпитопов.
67. Иммунологические основы взаимодействия мать-плод. Механизмы предотвращения отторжения плода. Резус-конфликт.
68. Старение иммунной системы. Роль тимуса и его эпителиальных клеток.
69. Первичные иммунодефициты с дефектами факторов врожденного иммунитета.
70. Филогенез системы иммунитета. Проявления иммунитета у беспозвоночных.
71. Иммунный синапс. Динамика его формирования, структура и роль в генерации.
72. Активация лимфоцитов. Роль протеинкиназ, фосфатаз, G-белков, адапторных белков, транскрипционных факторов. Основные сигнальные потоки при активации Т-клеток. Реализация костимулирующих сигналов.
73. Дифференцировка CD4+ Т-лимфоцитов в Th1-, Th2- и Th17-клетки. Факторы, определяющие этот процесс. Роль цитокинов. Спектры цитокинов, вырабатываемых Th1-.
74. Особенности сигнализации в Т- и В-клетках. Внутриклеточные мотивы мембранных молекул - ITAM и ITIM; их роль в реализации активирующей и ингибирующей сигнализации.
75. Молекулы адгезии. Селектины, интегрины и их рецепторы. Роль в миграции лейкоцитов и осуществлении иммунного ответа.

## **Типовые дополнительные вопросы**

- д1. Главные принципы иммунологического распознавания.
- д2. Какие лиганды узнают рецепторы TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR9?
- д3. Какие каспазы и в какой последовательности активируются при запуске апоптоза Fas рецептором?
- д4. Главные индукторы дифференцировки Th1 и Th2 хелперов из Th0?
- д5. Что такое гранулёмы, их состав и физиологическое значение?

- д6. Каковы сигналы помощи В клеткам со стороны Т клеток ?
- д7. Какая пара хемокин-рецептор привлекает В клетки в фолликулы периферических лимфоидных органов?
- д8. Какой физиологический смысл миграции В клеток в зародышевые центры?
- д9. «Определяющие» транскрипционные факторы для 5 видов CD4<sup>+</sup> Т клеток, включая T<sub>H</sub>?
- д10. В генах иммуноглобулина какого изотипа происходит созревание аффинитета?
- д11. Главные механизмы защитного действия антител?
- д12. Физиологическая функция эозинофилов и механизмы киллинга?
- д13. Каковы функции костного мозга для иммунной системы?
- д14. Главные семейства цитокинов, активируемых через рецепторы врожденного иммунитета?
- д15. Какое семейство транскрипционных факторов активируется в результате активации как рецепторов Т клеток, так и рецепторов врожденного иммунитета?
- д16. Как обеспечивается моноклональность В лимфоцитов и подавляющего числа Т лимфоцитов?
- д17. Какое семейство цитокинов передает сигнал программируемой клеточной гибели?
- д18. Какова основная структурная характеристика рецепторов для хемотаксических факторов?
- д19. Назовите ключевой фермент, обуславливающий формирование активных форм кислорода.
- д20. Назовите три основных результата активации комплемента.
- д21. Распознавание каких молекул необходимо для активации NK-клеток?
- д22. Что такое положительная и отрицательная селекция тимоцитов, каков физиологический смысл?
- д23. Сколько константных доменов содержат Н- и L-цепи иммуноглобулинов и полипептидные цепи TCR?
- д24. Какие мембранные молекулы являются абсолютными маркерами Т- и В-клеток?
- д25. Какой рецептор обеспечивает миграцию Т-лимфоцитов и дендритных клеток в Т-зоны лимфоидных органов?
- д26. Каким событием на клеточном уровне является основой аллергии?
- д27. С каким цитокиновым рецептором TLR имеет общий сигнальный путь?
- д28. Какова последовательность перестройки V-генов α-, β-, γ- и δ-цепей?
- д29. Какова роль TdT-зависимой модификации рецепторных генов лимфоцитов?
- д30. Какой цитокин служит фактором выживания и гомеостаза В-лимфоцитов?
- д31. Иммуноглобулины каких классов имеют 4 константных домена?
- д32. Чем отличается иммунопротеасома от обычной протеасомы?
- д33. Назовите транскрипционные факторы, экспрессируемые в результате активации Т-лимфоцитов.
- д34. Чем отличаются естественные и индуцируемые (адаптивные) Трег?

- д35. Какие клетки служат основными эффекторами защиты от макропаразитов (например, глистов)?
- д36. Какие клетки врожденного иммунитета привлекаются Th17-лимфоцитами для выполнения защитных функций?
- д37. Какие типы Т-клеток присутствуют в плаценте при нормальном течении беременности и какие Т-клетки вызывают прерывание беременности?
- д38. Что такое  $\gamma(c)$ -цепь и какая патология связана с ее дефектностью?
- д39. На какой разновидности Т-клеток не экспрессируется рецептор для IL-7?
- д40. С чего начинается формирование иммунного синапса?
- д41. В каких путях активации комплемента участвует молекула C5?
- д42. На молекулах МНС какого класса презентруется вирусных антиген цитотоксическим Т-лимфоцитам?
- д43. Экспрессия каких молекул определяет названия «двойные отрицательные тимоциты», «двойные положительные тимоциты» и т.д.?
- д44. Ig каких изотипов присутствуют на поверхности зрелых наивных В-клеток?
- д45. Какой белок системы комплемента гомологичен перфорину?
- д46. Какие клетки осуществляют транспорт антигенов из просвета кишечника в лимфоидные структуры?
- д47. Что распознают суперантигены?
- д48. Какие клетки являются основным источником  $IFN\alpha$ ?
- д49. Что является рецептором и корецепторами для ВИЧ?
- д50. У каких организмов рецепторы В и Т клеток построены не из иммуноглобулиновых доменов, а из доменов, богатых лейциновыми повторами?