

ОТВЕТЫ
11 класс

1. **Решение (при расчете всех значений допускается погрешность в 10%):**

Количество делений стволовой клетки и её потомков за 60 лет составляет

$$n = 60 \cdot 100 = 6000$$

Математическое ожидание числа мутаций в гене APC составит

$$\lambda = 6000 \cdot 10^{-8} = 6 \cdot 10^{-5}$$

Если ген может мутировать только один раз, значит количество мутантных копий в 6000 потомков одной стволовой клетки распределено по Пуассону с $k = 0,1,2$ (Остальные вероятности при $k > 2$ малы и ими можно пренебречь).

Тогда вероятность, что в потомке одного клона возникнет клетка с 2 мутантными копиями составит:

$$P(X = 2) = \frac{e^{-(6 \cdot 10^{-5})} \cdot (6 \cdot 10^{-5})^2}{2!} = 1.8 \cdot 10^{-9}$$

Возможно также решение, при котором участник олимпиады считает вероятность, как:

$$\begin{aligned} P(X > 1) &= 1 - P(X = 0) - P(X = 1) \\ &= 1 - e^{-(6 \cdot 10^{-5})} - (e^{-(6 \cdot 10^{-5})} \cdot 6 \cdot 10^{-5}) \\ &= 1.8 \cdot 10^{-9} \end{aligned}$$

Так как кишечник развивается из ста миллионов стволовых линий, то вероятность возникновения раковых клеток в этих линиях составит:

$$C = N \cdot P(X = 2) = 10^8 \cdot 1.8 \cdot 10^{-9} = 0.18$$

Значит вероятность дожить до 60 лет без таких линий составит: $1 - 0.18 = 0.82$

Возможен другой способ подсчета стволовых линий, в которых не возникнет раковых клеток. В таком случае можно считать, что процесс возникновения раковых клеток распределен по Пуассону с параметром $\lambda = C$. В таком случае необходимо найти вероятность того, что:

$$P(Y = 0) = \frac{e^{-C} \cdot C^0}{0!} = e^{-0.18} = 0.84$$

Можно заметить, что оценки слабо расходятся, что позволяет использовать метод приближения к математическому ожиданию.

2. Решение:

1) Активность, отвечающая за удаление РНК-праймеров называется 5'-3'-экзонуклеазная/5'-экзонуклеазная (2 балла).

2) По порядку (за каждый шаг ставятся баллы)

а) Пункт а:

i) BamHI+VglII: образуются липкие концы (2 балла):



ii) Фрагмент Кленова + смесь dNTPs проведет достраивание 5'-выступающих концов до дцДНК (2 балла):



iii) ДНК-лигаза сошьет тупые концы друг с другом (2 балла):



b) Пункт b: Так как у ДНК-полимеразы I есть всё те же активности, что и у Фрагмента Кленова, то один из продуктов будет иметь такую же последовательность ДНК, как и в пункте 1 (1 балл) 5'-...AGGATCGATCTG...-3'. Однако помимо достраивания 5'-выступающих липких концов ДНК-полимераза I может их разрушить с помощью 5'-3'-экзонуклеазной активности:

i) ДНК-полимераза I + смесь dNTPs “съест” оба 5'-выступающих конца до дцДНК:



Образуются ДНК с последовательностью 5'-AGTG-3' (2 балла)

ii) ДНК-полимераза I + смесь dNTPs “съест” левый 5'-выступающий конец и достроит правый конец до дцДНК:



Образуются ДНК с последовательностью 5'-AGGATCTG-3' (2 балла)

iii) ДНК-полимераза I + смесь dNTPs “съест” правый 5'-выступающий конец и достроит левый конец до дцДНК:



Образуются ДНК с последовательностью 5'-AGGATCTG-3' (2 балла)

**засчитывать, если во всех продуктах верно написана только 1 цепь ДНК (но указаны концы)*

3. Решение:

- 1) Да, альтернативный сплайсинг происходит (**1 балл**). Это можно понять из того факта, что в мутанте $\Delta E1/E3$ наблюдается расщепление 1 ммоль субстрата, но при этом только E2 не способен к расщеплению. Значит существует как минимум 1 изоформа I1-E2-I2, которая тоже способна расщеплять субстрат (**2 балла**).
- 2) Исходя из столбца $\Delta E1$ можно предположить, что его способен заменять какой-то фрагмент гена. Этот фрагмент I1, т.к. в сумме $\Delta E1$ и $\Delta I1/I2$ расщепят такое же количество субстрата, что и все изоформы в препарате дикого типа. Значит одна из изоформ E1-E2-E3 (**2 балла**), а вторая I1-E2-E3 (**2 балла**). В пункте 1 мы объяснили наличие изоформы I1-E2-I2 (**2 балла**).
Аргументация в этой задаче не требуется, главное указание 3-х изоформ.
- 3) Для решения необходимо сопоставить количество расщепленного субстрата в мутантах с конкретной изоформой:
 - а) Изоформа E1-E2-E3 расщепляет $n(\Delta I1/I2)/n(wt) = 6/9 = 2/3$ от всего субстрата (**2 балла**);
 - б) Изоформа I1-E2-I2 расщепляет $n(\Delta E3)/n(wt) = 1/9$ от всего субстрата (**2 балла**);
 - в) Изоформа I1-E2-E3 расщепляет $1 - 1/9 - 2/3 = 2/9$ от всего субстрата (**2 балла**).

4. Решение (5 баллов):

- А) 90 – **1 балл**
- Б) 90 – не оценивается, так как в условии указан размер продукта
- В) 0, так как нет регуляторной (инициаторной) последовательности (ИЛИ нет последовательности IRES) – **1 балл** только в случае наличия объяснения
- Г) 80 – **1 балл**
- Д) 0, так как нет старт-кодона (инициаторного кодона) – **1 балл** только в случае наличия объяснения
- Е) 0, так как регуляторная (инициаторная) последовательность (IRES) располагается после открытой рамки считывания. – **1 балл** только в случае наличия объяснения

5. Решение (10 баллов):

По таблице (рис. Д):

- при $C_p = 8$ нМ доля связанной ДНК $f = 0,50$ (это дорожка 7) **2 балла**,
($C_p = 4$ нМ соответствует $f = 0,33$ (это дорожка 6)) – засчитываем любую правильную пару из таблицы.

Общая концентрация ДНК фиксирована (обозначим $[D_0] = [D] + [PD]$) **2 балла**:

$$f = \frac{[PD]}{[D_0]}; [D] = [D_0] - [PD] = [D_0] - f \cdot [D_0] = (1 - f) \cdot [D_0]$$

$$K_d = \frac{[P][D]}{[PD]} = \frac{[P] \cdot (1-f) \cdot [D_0]}{f \cdot [D_0]} = \frac{[P](1-f)}{f} \quad \mathbf{2 \text{ балла}}$$

По условию задачи (концентрация связанного белка PD пренебрежимо мала по сравнению с общей (суммарной) концентрацией этого белка C_p): $[P] = C_p$, тогда:

1 балл

$$K_d = C_p \cdot \frac{1-f}{f} \text{ 1 балл}$$

Возьмем точку, где $f=0.5$, $C_p = 8 \text{ нМ}$

$$K_d = 8 \cdot \frac{0.5}{0.5} = 8 \text{ нМ/л 2 балла}$$

(Допускается решение, при котором K_d находится приблизительно по соединенным точкам, например:

$$K_d = 4 \cdot \frac{1-0.33}{0.33} = 8.12 \text{ нМ/л}$$

Принимаем ответ с решением от 7.5 до 8.5)

6. Решение (10 баллов):

Заметим, что из описания задачи достройка цепи подчиняется геометрическому распределению (G), где вероятность терминации на каждом этапе составляет 0.5 (1 балл)

Геометрическому распределению соответствует следующая формула:

$P(X = k) = (1-p)^{k-1} \cdot p$, где k – это номер нуклеотида в цепи (1 балл, если указана верная формула без названия распределения выставляем за этот пункт 2 балла).

Вероятность того, что первые 99 нуклеотидов будут нормальными и 100й нуклеотид будет терминирующим в таком случае:

$P(X = 100) = 0.5^{99} \cdot 0.5 = 7.8 \cdot 10^{-31} = 0$ (получается при округлении до сотых) (3 балла, за ошибку в расчете снимаем 1 балл).

Так как во втором вопросе речь идет о средней длине последовательности необходимо вспомнить, что математическое ожидание геометрического распределения равно:

$$E(X) = \frac{1}{p} \text{ (2 балла)}.$$

Чтобы средняя длина молекулы равнялась 1000, необходимо, чтобы $p = 0.001$ (2 балла).

Это возможно при соотношении dNTP к ddNTP = 1000:1, что означает вероятность терминации на каждом шаге 1/1000 (1 балл)

7. Решение:

- 1) Мутация п.18_19insA будет увеличивать размер тройной петли на 1 нт (0.5 б). Мутация п.56T>C уменьшит длину stem-I на 1 нт, т.к. C и U не смогут формировать комплементарную пару (1 б). Т.к. в РНК возможно комплементарное взаимодействие G-U (0.5 б), то мутация п.55_56insG увеличит длину stem-I на 3 нт (1.5 б). Аналогично и мутация п.56_57insG тоже увеличит длину stem-I на 3 нт (1.5 б).

Комментарий к оцениванию: если нет объяснений про взаимодействие G-U и отсутствие взаимодействия C-U, то за эти пункты вместо 1.5 балла ставить 0.5 баллов. Если не указано, какой конкретно стебель в РНК увеличится в длине ИЛИ если не указано на сколько нуклеотидов, то ставить только 0.5 баллов. Если одновременно НЕ указан конкретный стебель И количество нуклеотидов - 0 баллов.

2) *Ниже приведен лишь вариант рассуждений и аргументации, считать количество молекул мРНК и долю комплексов можно по-разному.*

Так как мутация является аутосомно-доминантной, то человек в задании мог быть как гетерозиготой, так и гомозиготой с мутацией **(0.5 б)**. Так как экспрессия RNU6 гораздо выше RNU4-1 и RNU4-2 (на порядок), то количество сплайсосом, т.е. U4-U6 комплексов, будет определяться именно количеством мутантных транскриптов RNU4-2 **(0.5 б)**.

Если человек - гетерозигота, то в пигментном эпителии будет содержаться $22.8 * \frac{1}{2} * 25 = 285$ молекул мутантной U4-мРНК **(1 б)**. Нормальные U4-U6 комплексы будут формироваться из RNU4-1 паралога и не-мутантного RNU4-2 паралога. Суммарно таких молекул 627.5 ($13.7 * 25 = 342.5$ молекул RNU4-1 и 285 молекул RNU4-2) **(0.5 б)**. Значит доля мутантных U4-U6 комплексов у гетерозиготы составляет $285/(285+627.5) = 0.31$ **(0.5 б)**.

У гомозиготы все молекулы RNU4-2 несут мутацию, значит мутантных U4 будет $22.8*25 = 570$ молекул. Их доля составляет $570/(570+342.5) = 0.62$ **(1 б за верную долю у гомозиготы даже если нет комментария)**.

Т.к. ничего неизвестно про генотип человека, то он может равновероятно быть как гомозиготой, так и гетерозиготой. Значит средняя теоретическая доля U4-U6 комплексов с мутацией составляет $\frac{1}{2} * 0.31 + \frac{1}{2} * 0.62 = 0,465$ **(1 б)**.

8. Решение:

- 1) Да, получились. Это самцы под номерами 1, 2, 8 **(1.5 б по 0.5 за особь)**
- 2) Соотношение гибридов/не-гибридов в F1 будет определяться только гаметами, которые продуцирует самец (все самки PP). Значит в F1 будет $1/7$ PP и $6/7$ P+F особей **(0.5 б)**.

Половина P+F гибридов будет самками, которые не участвуют в размножении, так как стерильны. Значит в размножение войдут $1x$ самцов PP, $1x$ самок PP и $6x$ самцов P+F **(1 б)**. Все яйцеклетки будут генотипа P, а сперматозоиды будут образовываться в соотношении $1x+6x*1/7*1/5 = 41x/35$ P и $6x*6/7*1/5 = 36x/35$ F **(1 б, по 0.5 б за каждую верную долю сперматозоидов)**. Значит в поколении 2 будет $41x$ PP особь и $36x$ P+F особей, т.е. доля гибридов составит $36/77 = 0.47$ **(1 б)**

9. Решение:

- 1) Первое деление - редукционное. Образуется 4 гаплоидные клетки. **(0.5 б)** Затем происходит митоз каждой гаплоидной клетки и образуется 8 аскоспор **(0.5 б)**. Это

видно по тому, что все аски гетерозиготного мутанта содержат 4 споры с EGFP друг за другом, значит в процессе созревания первым делом разделяются гомологичные хромосомы => первым происходит мейоз (**1 балл**).

2) Генетическое расстояние в сМ - это процент рекомбинантных гамет. Нерекombинатные гаметы будут в асках, где 4 пигментированные споры расположены в одной группе и 4 белые аскоспоры в другой группе (обязательно все аскоспоры одного цвета должны идти друг за другом!). Таких асков 10 (**1 балл**). В 7 асках произошел кроссинговер (**1 балл**).

Значит в $7/17 * 100 = 41\%$ асков произошел кроссинговер между геном пигментации и центромерой. Так как при одном кроссинговере происходит образование двух рекомбинантных и двух НЕ-рекомбинантных гамет, то в $41/2 = 21\%$ аскоспор будет наблюдаться кроссинговер между геном и центромерой. Ответ - 20.5 сМ (**1 б, если генетическое расстояние 41 сМ - 0.5 б**)

3) Сперва определим расстояние между геном А/а и центромерой. Кроссоверные аски для этих двух областей хромосомы получились в количестве $15+2+2+5 = 24$ штуки из 100. Значит расстояние - $24/100 = 24$ сМ (**1 б**).

Расстояние между геном В/в и центромерой = $(29+2+2+5)/100 : 2 = 19$ сМ (**1 б**).

Расстояние между генами А и В считается исходя из асков, в которых появились гаметы Ав и аВ. Оно составляет $(15+29+2+5+5)/100 : 2 = 28$ сМ (**1.5 б - 1 б если класс 5 учтен только 1 раз**). Обратите внимание, что класс размером 5 мы учитываем 2 раза, потому что ВСЕ аскоспоры в нем являются кроссоверными => произошло 2 кроссинговера между обеими хроматидами.

Так как сумма расстояний между генами А и центромерой и В с центромерой равна 31 и это больше 28, то гены расположены на разных плечах хромосомы (**1 б**).

Значит карта этого локуса: ---А---(12 сМ)---центромера---(19 сМ)---В---

(**0.5 б за рисунок/схему**).

10. Решение (5 баллов):

Так как популяция удовлетворяет условиям равновесия Харди-Вайнберга, то доля желтых особей составит:

$$f(A_3A_3) = f(A_3)^2 = 0.01$$

Отсюда следует:

$$f(A_3) = \sqrt{f(A_3A_3)} = \sqrt{10/1000} = 0.1 \text{ (0.5 балла)}$$

Попугаи с синим оперением могут быть либо гомозиготами по аллелю А2А2, либо гетерозиготами А2А3. Тогда доля попугаев в синем оперении в равновесной популяции составит:

$$f(\text{синие попугаи}) = f(A_2)^2 + 2 \cdot f(A_2) \cdot f(A_3)$$

$$0.24 = f(A_2)^2 + 0.2 \cdot f(A_2) \text{ (0.5 балла)}$$

Решая квадратное уравнение получим:

$$f(A_2) = 0.4 \text{ (0.5 балла)}$$

Частота аллеля A1 может быть найдена следующим образом:

$$f(A_1) = 1 - 0.4 - 0.1 = 0.5 \text{ (0.5 балла)}$$

Количество особей ДО отлова хищниками **(0.3 балла по 0.05 за каждый верный генотип):**

$$A_1A_1 = 250$$

$$A_1A_2 = 400$$

$$A_1A_3 = 100$$

$$A_2A_2 = 160$$

$$A_2A_3 = 80$$

$$A_3A_3 = 10$$

Количество особей СРАЗУ после отлова хищниками **(0.3 балла по 0.05 за каждый верный генотип):**

$$A_1A_1 = 250$$

$$A_1A_2 = 400$$

$$A_1A_3 = 100$$

$$A_2A_2 = 160 \cdot 0.85 = 136$$

$$A_2A_3 = 80 \cdot 0.85 = 68$$

$$A_3A_3 = 10 \cdot 0.2 = 2$$

Частоты аллелей СРАЗУ после отлова хищниками:

$$f(A_1) = \frac{250 \cdot 2 + 400 + 100}{1912} = 0.52 \text{ (ИЛИ 0.53) (0.2 балла)}$$

$$f(A_2) = \frac{400 + 2 \cdot 136 + 68}{1912} = 0.39 \text{ (0.2 балла)}$$

$$f(A_3) = \frac{100 + 68 + 4}{1912} = 0.09 \text{ (0.2 балла)}$$

Частоты аллелей не изменяются через 5 поколений после отлова хищниками **(0.3 балла).**

Частоты фенотипов (генотипов) через 5 поколений будут соответствовать равновесию Харди-Вайнберга (допускается погрешность в 10%):

$$f(\text{красный}) = 0.770 \text{ (0.5 балла)}$$

$$f(\text{синий}) = 0.222 \text{ (0.5 балла)}$$

$f(\text{желтый}) = 0,008$ (0.5 балла)