

Московская олимпиада школьников по генетике, 15.02.2026.

Заключительный этап. Теоретический тур. 11 класс

Дорогие ребята!

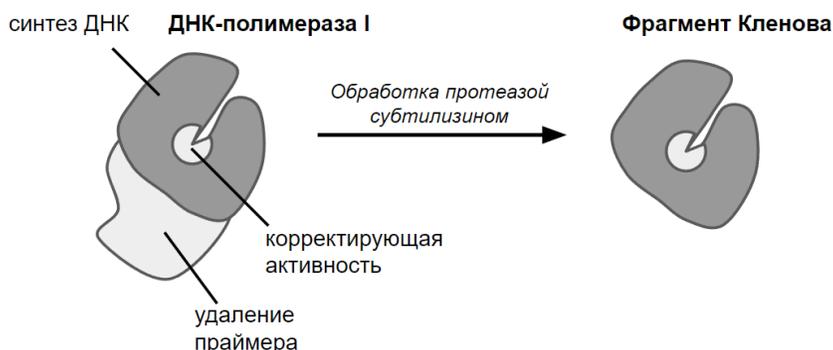
Поздравляем вас с участием в заключительном теоретическом этапе Московской олимпиады школьников по генетике! Вам предлагаются набор из десяти задач, которые требуют анализа информации выполнения расчетов и общей биологической эрудиции. Максимальное количество баллов, которое можно набрать – 100. Время на выполнение всех заданий 3 часа 55 минут.

Задание 1. [15 баллов] Накопление соматических мутаций с течением времени подчиняется статистике Пуассона, то есть вероятность определенного количества мутаций равна

$$p(k) = \frac{e^{-\lambda} \cdot \lambda^k}{k!}$$

где k – анализируемое число мутаций, λ – математическое ожидание числа мутаций, e – основание натурального логарифма, $k!$ – произведение натуральных чисел от 1 до k . Предположим, что целостность кишечника поддерживается за счет делений ста миллионов стволовых клеток, при этом за год каждая стволовая клетка и ее потомки претерпевает в среднем 100 делений, а вероятность проонкогенной мутации в гене онкосупрессора APC составляет в среднем 10^{-8} на одно деление. Рак кишечника возникает, если обе копии гена получили такую мутацию. Какова вероятность того, что человек без наследственных мутаций проживет 60 лет, не получив ни в одной клетке кишечника сочетание двух соматических мутаций в гене APC? При решении считайте, что если ген может мутировать один раз. Ответ выразите в долях единицы, округлив до двух знаков после запятой. В **Листе ответов** приведите подробное решение.

Задание 2. [15 баллов] В лабораторной молекулярной биологии часто можно встретить ферменты, полученные из бактерий. Одним из таких ферментов является ДНК-полимераза I, которую можно использовать в процессе молекулярного клонирования методом рестрикции-лигирования. Широкое использование ДНК-полимеразы I в лабораторной практике привело к появлению ее модифицированного варианта - фрагмента Кленова, в котором удален домен, отвечающий за разрушение РНК-праймера ДНК-полимеразой I в ходе репликации.



2.1 Какая активность ДНК-полимеразы I отсутствует у фрагмента Кленова? **Подсказка:** дайте ей название, которое указывает на направление протекания данного процесса в ходе репликации. [2 балла]

2.2 Вы хотите провести процедуру рестрикции-лигирования с плазмидой, которая содержит сайты используемых рестриктаз **только** в участке с последовательностью: 5'-...AGGATCCACGAGATCTG...-3' (здесь ... означает остальную часть плазмиды). Напишите, в какую(-ие) последовательность(-и) ДНК может превратиться этот участок плазмиды в каждом из случаев (а и b), если провести обработку плазмиды следующими ферментами в приведенной последовательности. Считайте, что каждую операцию вы проводите до конца и между стадиями вы инактивируете ферменты нагреванием.

[13 баллов]

Примечание: прописывайте получающиеся последовательности ДНК на каждом этапе с указанием 5'/3'-концов.

- а) BamHI + BglII → Фрагмент Кленова + смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов → ДНК-лигаза (фермент, сшивающий одинаковые липкие концы, либо тупые концы друг с другом)
- б) BamHI + BglII → ДНК-полимераза I + смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов → ДНК-лигаза

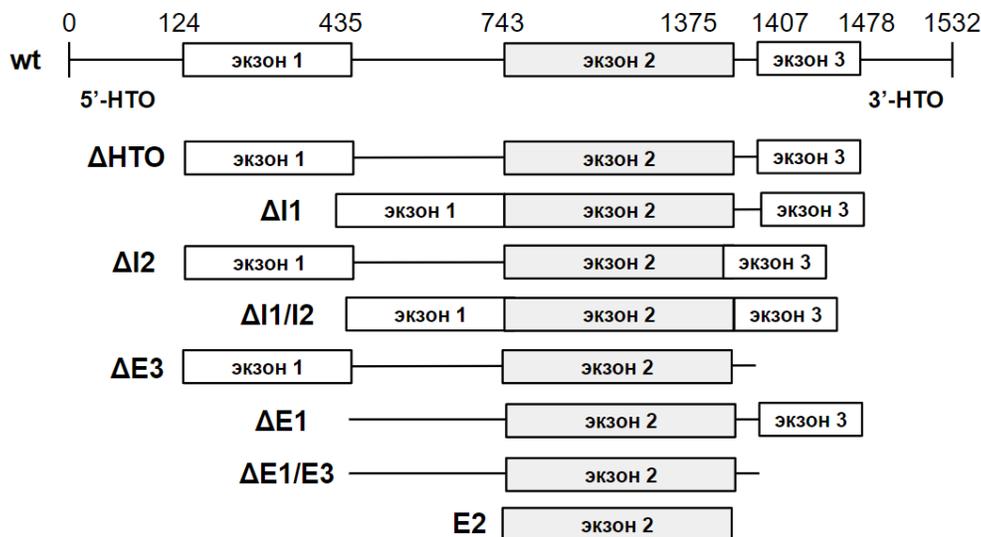
Сайты рестриктаз, используемые в операциях:

BamHI (5'-G*GATCC-3')

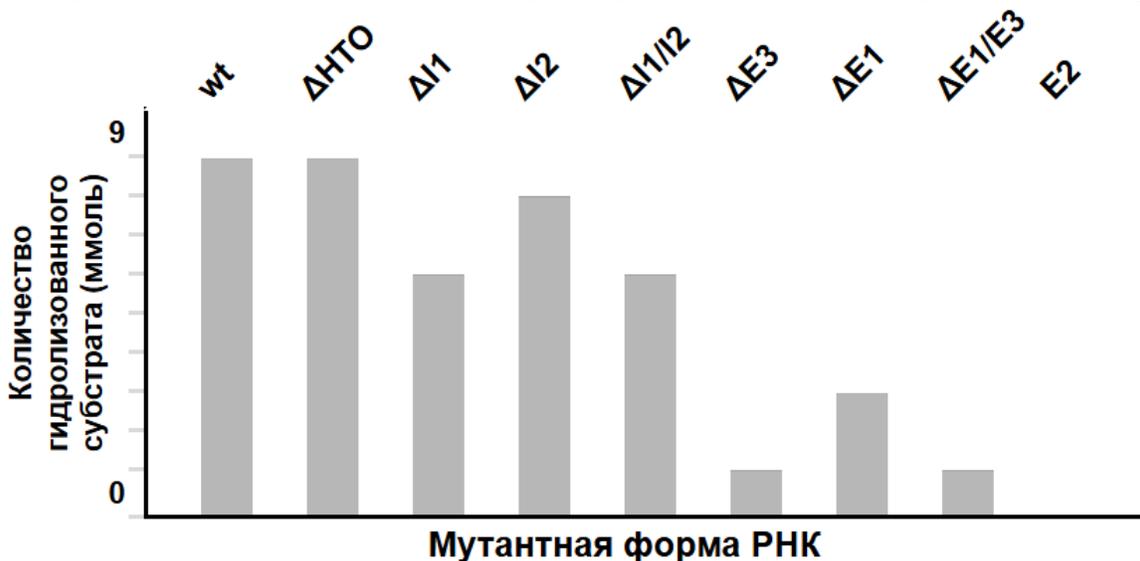
BglII (5'-A*GATCT-3')

(* - место внесения одноцепочечного разрыва)

Задание 3. [15 баллов] Вами была открыта новая секретлируемая протеаза X у мицелиального гриба *Penicillium roqueforti*. С помощью методов биоинформатики вы смогли предсказать наличие в гене трех экзонов, чье положение схематично представлено на рисунке ниже (вариант wt - дикий тип). В попытках проанализировать сплайсинг данной пре-мРНК вы получили 8 вариантов делеционных мутантов, транскрибирующих «укороченный» вариант пре-мРНК: без нетранслируемых областей (Δ НТО), без некоторых предсказанных интронов (Δ I1, Δ I2, Δ I1/I2), с делецией некоторых экзонов (Δ E3, Δ E1, Δ E1/E3) либо содержащих только экзон 2, в котором, как вы предполагаете, закодирован активный центр протеазы (E2).



Далее в препаратах белков полученных вами мутантов вы оцениваете активность протеазы X с помощью анализа скорости расщепления ее специфического субстрата.

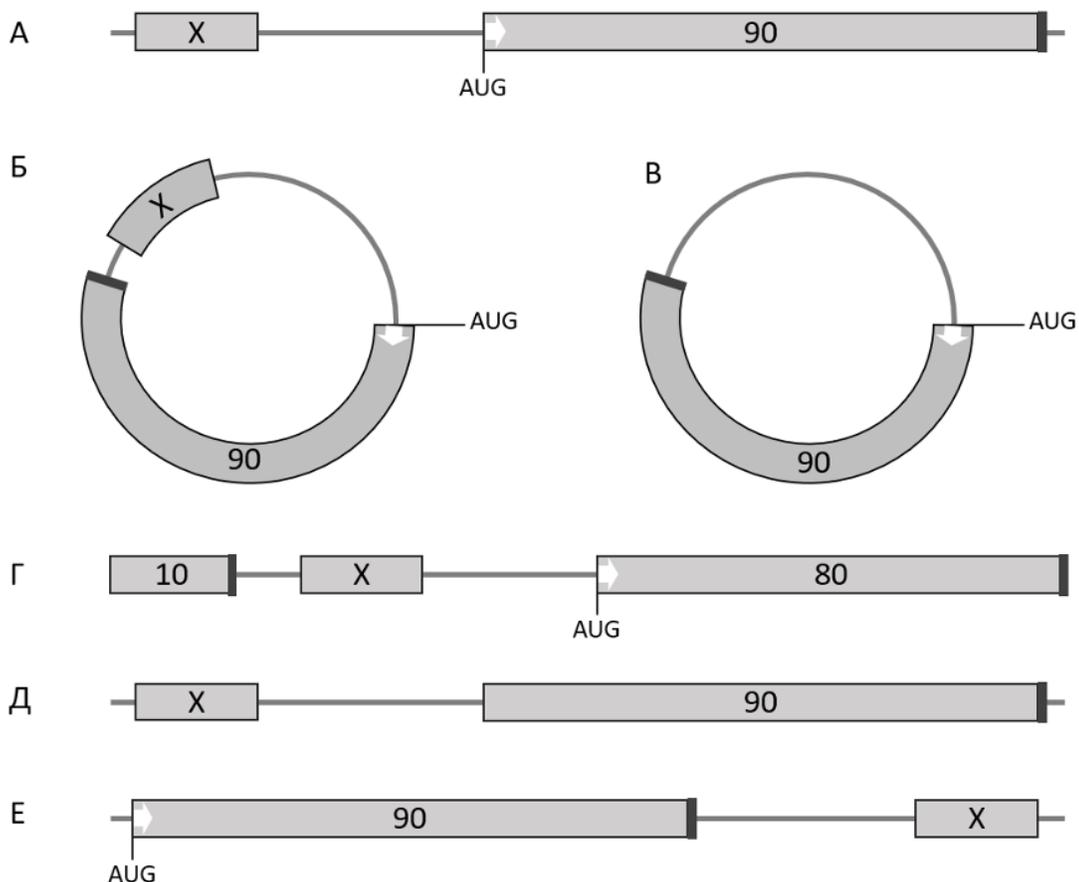


3.1 Считая, что к расщеплению субстрата в анализе активности способны только продукты гена протеазы X, предположите, происходит ли в открытом Вами гене альтернативный сплайсинг? Аргументируйте свой ответ. [3 балла]

3.2 Если в гене X наблюдается альтернативный сплайсинг, то укажите, какие изоформы способны синтезироваться с данного гена. В названии укажите, какие участки гена транслируются в каждой из изоформ (например, изоформа E1-I1-E2-E3 состоит из экзона 1 + интрона 1 + экзона 2 + экзона 3). **[6 баллов]**

3.3 Рассчитайте, какую долю субстрата (относительно всего субстрата, гидролизованного диким типом) расщепляет каждая из альтернативных изоформ протеазы X? **[6 баллов]**

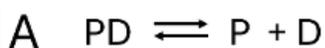
Задание 4. [5 баллов] Ученые с помощью *in vitro* транскрипции РНК-полимеразой фага T7 получили РНК (А), содержащую последовательность X и открытую рамку считывания на 90 а/к-т. X является последовательностью из генома «+» РНК вируса эукариот. На схеме этой РНК отмечены единственный в этой РНК триплет AUG и стоп-кодон (черным прямоугольником).



Затем РНК (А) закольцевали, получив кольцевую молекулу (Б). Эту молекулу РНК (Б) поместили в систему *in vitro* трансляции (лизат ретикулоцитов кролика). Полученные в результате трансляции пептиды визуализировали с помощью электрофореза и увидели полосу, соответствующую закодированному полипептиду размером 90 а/к-т. Также сделали несколько других РНК (В, Г, Д, Е), которые отличались взаимным расположением разных последовательностей, и изучили их в аналогичных экспериментах на лизатах ретикулоцитов кролика.

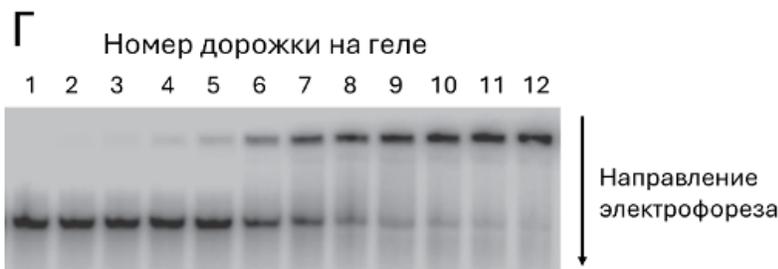
Продукты какой длины увидели ученые на дорожках А-Е? Если на какой-то дорожке продукт не образуется, объясните причину.

Задание 5. [10 баллов] Метод сдвига подвижности в геле позволяет выявить взаимодействия белков с молекулами ДНК и получить количественные характеристики такого взаимодействия. В случае образования комплекса со стехиометрией 1:1 такое взаимодействие может быть описано схемой, показанной на **рисунке А** (обозначения: PD – комплекс белок:ДНК, P – свободный белок, D – свободная ДНК). Количественной характеристикой такого взаимодействия служит константа диссоциации комплекса белок:ДНК (Kd), уравнение для вычисления которой показано на **рисунке Б** (квадратные скобки обозначают равновесные концентрации веществ). Эксперимент проводится следующим образом. Фиксированное количество радиоактивно-меченной ДНК смешивают с различным количеством исследуемого белка, после чего образцы вносятся в лунки полиакриламидного геля. Проведение электрофореза позволяет разделить несвязанные (движутся быстрее) и связанные белком (движутся медленнее) молекулы ДНК. Полосы ДНК проявляют и количественно определяют содержание ДНК в них с помощью автордиографии. При этом вычисляется доля связанных молекул ДНК (f), равная отношению количества (концентрации) связанных молекул ДНК к общему количеству молекул ДНК в образце (**рисунок В**). На **рисунке Г** показан результат эксперимента по описанной выше методике. В таблице (**рисунок Д**) показана общая концентрация белка в образце (Cp, наномолях/л) и доля связанных молекул ДНК (f) для каждой дорожки. Эксперимент проводился при фиксированной концентрации радиоактивно-меченной ДНК в образце, равной 100 пикомоль/л (100 пМ). Предполагая, что связывание происходит со стехиометрией 1:1, а также что концентрация связанного белка пренебрежимо мала по сравнению с общей (суммарной) концентрацией этого белка в каждом образце, определите значение Kd для исследуемого комплекса белок:ДНК. Ответ дайте в наномолях/литр (нМ) с точностью до одного знака после запятой. В **Листе ответов** приведите подробное решение.



Б $Kd = \frac{[D][P]}{[PD]}$

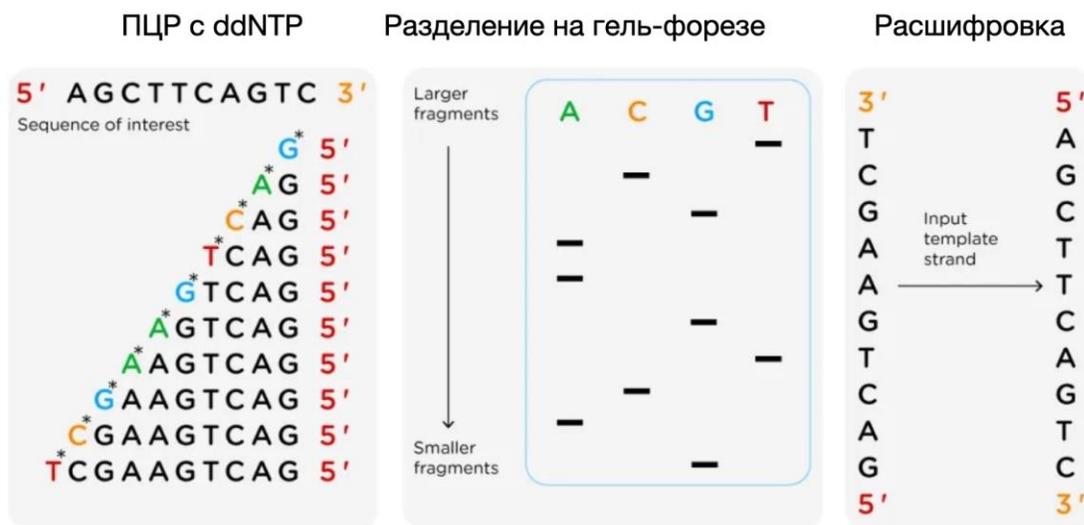
В $f = \frac{[PD]}{[D] + [PD]}$



Д

Номер дорожки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cp, нМ	0	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	125	250
f	0	0,03	0,06	0,11	0,20	0,33	0,50	0,67	0,80	0,89	0,94	0,97

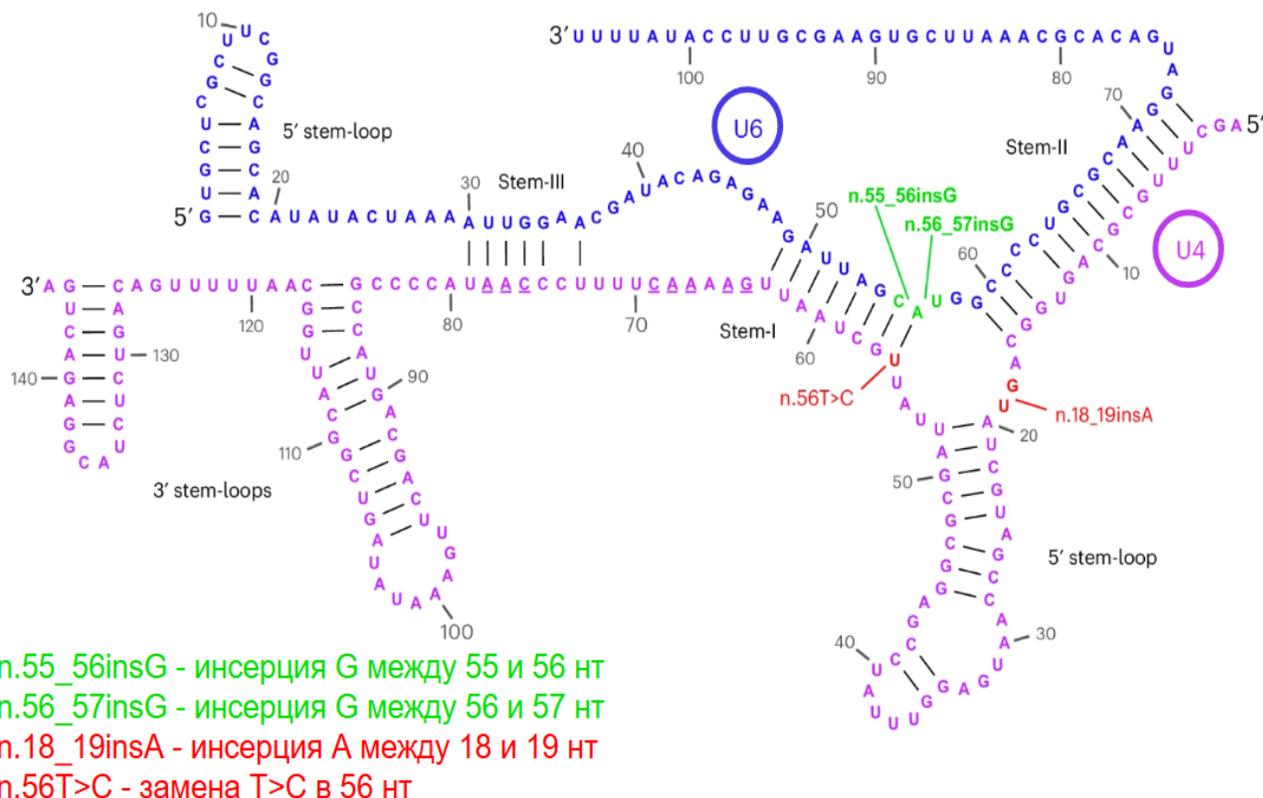
Задание 6. [10 баллов] Секвенирование по Сэнгеру — это метод определения последовательности ДНК, основанный на синтезе новой цепи с использованием специальных модифицированных нуклеотидов (дидезоксинуклеотидов, ddNTP), которые прекращают (терминируют) удлинение цепи. В реакционной смеси присутствуют обычные нуклеотиды и небольшое количество меченых терминаторов для каждого из четырёх оснований. В результате образуются фрагменты разной длины, заканчивающиеся определённым нуклеотидом. Затем фрагменты разделяют по размеру с помощью электрофореза и по размеру молекул определяют порядок нуклеотидов в исходной ДНК.



Представим себе, что в реакционной смеси соотношение обычных нуклеотидов к дидезокси нуклеотидам составляет 1:1. В реакционную смесь добавили матрицу ДНК из 400 нуклеотидов (все нуклеотиды представлены в равной пропорции). Какая доля молекул будет иметь длину 100 нуклеотидов после проведения ПЦР? Ответ округлите до сотых. **[5 баллов]**

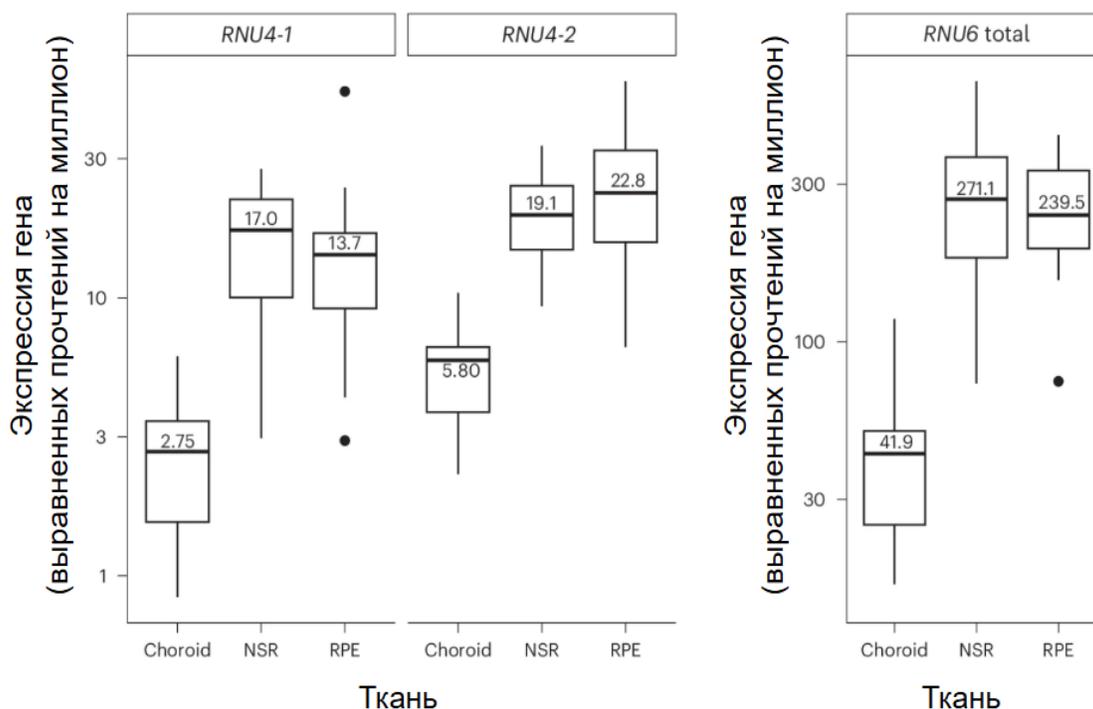
Какое соотношение нуклеотидов должно быть в реакционной смеси, чтобы средняя длина последовательности после ПЦР составляла 1000 нуклеотидов (при условии, что матрица имеет длину 1000 нуклеотидов)? **[5 баллов]** При расчетах сайтами посадки праймеров можно пренебречь. В Листе ответов приведите подробные решения.

Задание 7. [10 баллов] U4 и U6 мяРНК являются компонентами сплайсосомы и взаимодействуют комплементарно, формируя каркас для сплайсосомных белков. Мутации в некоторых белках сплайсосомы вызывают аутомно-доминантное заболевание пигментный ретинит, которое приводит к постепенной дегенерации фоторецепторов сетчатки. В недавнем исследовании были описаны новые аутомно-доминантные мутации в U4 и U6 мяРНК, приводящие к пигментному ретиниту.



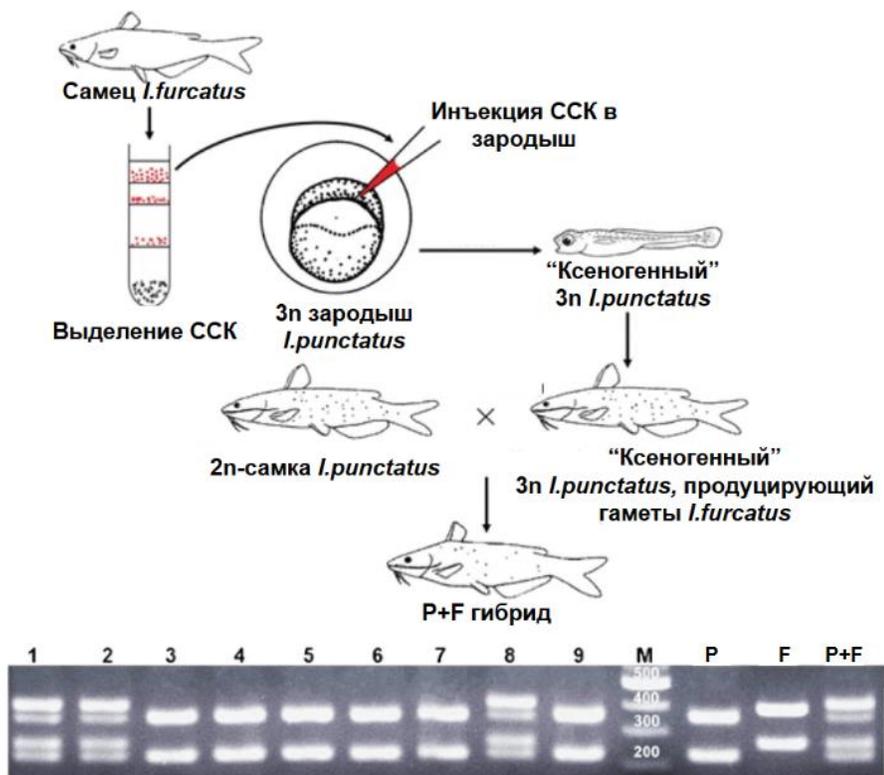
7.1 Изучив положение новоописанных мутаций в структуре комплекса U4-U6 мяРНК, предположите, как эти мутации поодиночке будут влиять на длину стеблей дцРНК (stem) и размер тройной петли (петля, которая ограничена тремя стеблями дцРНК одновременно). В ответе укажите, какие конкретно части двойного комплекса U4-U6 будут затронуты мутацией. В **Листе ответов** приведите подробное решение и аргументацию. [5 баллов]

7.2 U4 мяРНК в геноме человека кодируется двумя паралогами RNU4-1 и RNU4-2 с одинаковой функцией, причем описанные выше мутации наблюдаются только в паралоге RNU4-2. Чтобы учесть эти паралоги, исследователи определили уровень их экспрессии с помощью РНК-секвенирования, а также общий уровень экспрессии U6 (RNU6 total) в трех тканях глаза здорового человека - сосудистой оболочке (choroid), нейронах сетчатки без пигментных клеток (NSR) и пигментном эпителии (RPE).



Вы узнали, что результаты выше были получены для человека с пигментным ретинитом, вызванным мутацией p.18_19insA. Оцените среднюю теоретическую долю U4-U6 комплексов с мутацией относительно всех U4-U6 комплексов в пигментном эпителии этого человека. Размер библиотеки для секвенирования составлял ~25 миллионов транскриптов. Считайте, что гены мРНК экспрессируются одинаково с обеих хромосом и данная мутация не влияет на уровень экспрессии. В **Листе ответов** приведите подробное решение и ответ в виде десятичной дроби, округленной до тысячных. **[5 баллов]**

Задание 8. [5 баллов] В рыбоводстве, особое внимание уделяется проблеме получения триплоидных особей, которые отличаются лучшими показателями роста, массы и не имеют проблемы бесконтрольного размножения. За вышеописанные характеристики в аквакультуре сомов лучшим для разведения считается гибрид (“P+F”), получаемый искусственным спариванием самок канальных сомов (*Ictalurus punctatus*) с самцами голубого сома (*Ictalurus furcatus*). К сожалению, репродуктивные барьеры и сложность процесса искусственного размножения препятствует широкому использованию их на практике. Чтобы создать систему получения таких гибридов, в одном исследовании предлагается использовать технологию пересадки стволовых сперматогенных клеток (рис.). В результате эксперимента было отобрано 9 взрослых самцов (1-9), из молок которых выделили ДНК и провели диагностическую ПЦР на видоспецифичные полиморфизмы. Результаты агарозного гель-электрофореза приведены на рисунке ниже (P - канальный сом, F - голубой сом, P+F - гибрид).

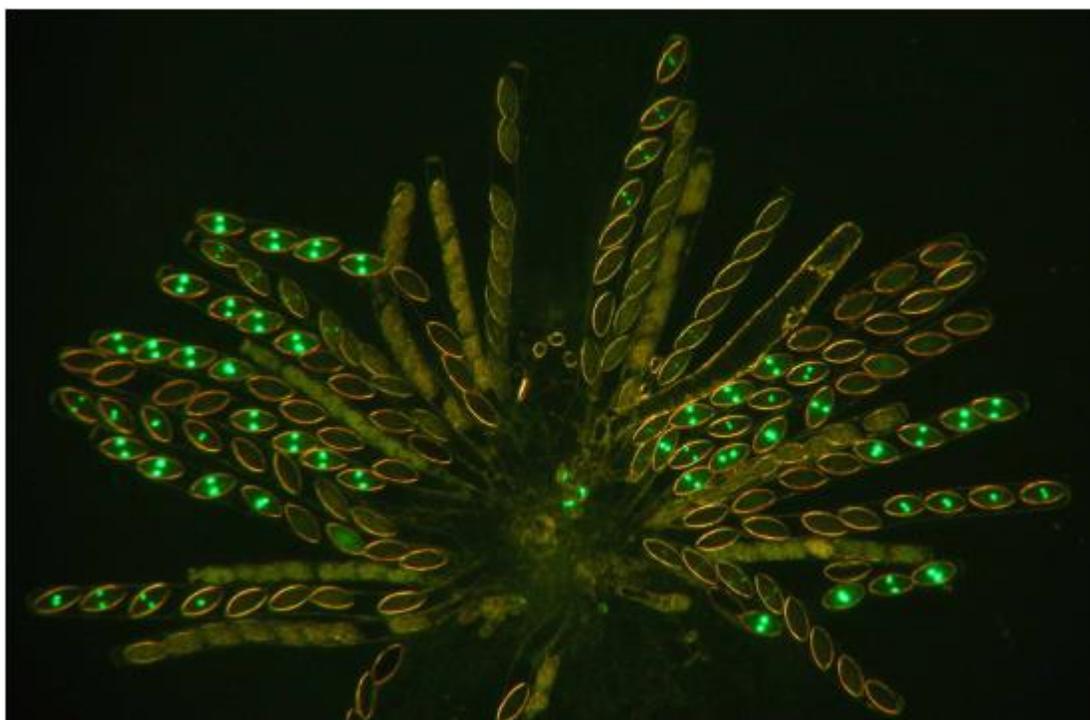


8.1 Получились ли у исследователей гибриды “P+F”? Если да, то какие номера этих гибридов? В **Листе ответов** приведите аргументацию. [1.5 балла]

8.2 При изучении репродуктивной функции у триплоидных сомов (отр. *Siluriformes*) было замечено, что количество и качество зрелых гамет снижается независимо от пола. С этим согласуется дефект развития и уменьшенные размеры яичников у триплоидных самок. Однако у самцов-триплоидов, наоборот, описаны более крупные и анатомически развитые семенники. Чем объясняются наблюдаемые различия между полами? В **Листе ответов** приведите аргументацию. [3.5 балла]

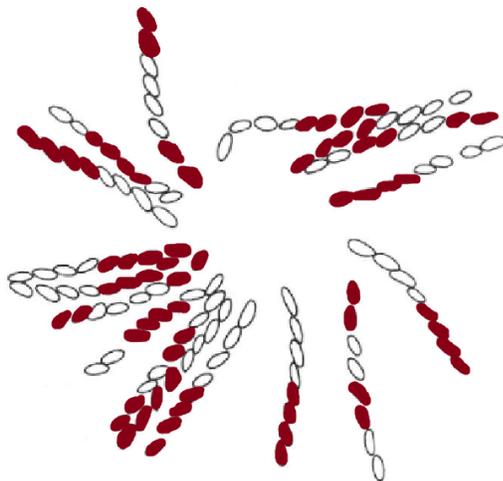
Задание 9. [10 баллов] Сцепленное наследование, согласно хромосомной теории Т.Моргана, позволяет картировать гены, согласно наблюдаемым частотам рекомбинантных аллельных вариантов. Однако в случае аскомицетов, которые формируют линейные сумки (то есть аскоспоры остаются в таком же порядке, в котором хроматиды возникают в результате деления), возможно детектировать кроссинговер между геном и центромерой, а также картировать гены на разных плечах хромосом. Популярным аскомицетом для генетиков стала нейроспора густая (*Neurospora crassa*), линейные сумки которой содержат восемь гаплоидных аскоспор.

Для изучения процесса созревания асков ученые получили гетерозиготного мутанта *N.crassa*, в перичентромерную область одной из хромосомы которого был встроен ген зеленого флуоресцентного белка (EGFP). Внимательно изучив плодовое тело полученного мутанта (рис.), опишите процесс формирования аска у *N.crassa*.



9.1 Какие деления (митотические/мейотические) и в каком порядке претерпевает клетка-предшественница аскоспор у *N.crassa*? В Листе ответов приведите подробную аргументацию. [2 балла]

9.2 Далее, ученые скрестили между собой штамм *N.crassa* с темными аскоспорами и штамм *N.crassa* с белыми аскоспорами. Исходя из полученного в результате скрещивания плодового тела (рис. ниже), определите расстояние в сМ между геном окраски аскоспор и центромерой его хромосомы. Ответ округлите до десятых. В **Листе ответов** приведите подробные решения. [3 балла]



9.3 Далее, вы скрестили штамм с ребристыми аскоспорами (A) черного цвета (B) с штаммом с гладкими аскоспорами (a) желтого цвета (b). Проанализировав полученные аски, вы получили следующее расщепление их по положению аскоспор. Составьте генетическую карту локуса генов ребристости и цвета аскоспор. На этой генетической карте отметьте положение центромеры и расстояние между ней и генами. В **Листе ответов** приведите подробные решения. [5 баллов]

ab	ab	ab	ab	aB	ab
ab	ab	ab	ab	aB	ab
Ab	aB	ab	AB	Ab	AB
Ab	aB	ab	AB	Ab	AB
aB	Ab	AB	ab	aB	aB
aB	Ab	AB	ab	aB	aB
AB	AB	AB	AB	Ab	Ab
AB	AB	AB	AB	Ab	Ab
15	29	47	2	2	5

Задание 10. [5 баллов] В некой популяции попугаев выполняется равновесие Харди-Вайнберга. За окраску оперения отвечает ген А, имеющий 3 аллеля: A_1 - красное оперение, A_2 - синее оперение, A_3 - желтое оперение. Аллель A_1 доминирует над остальными аллелями, A_2 доминирует над A_3 . В популяции численностью 1000 особей, 10 попугаев с желтым оперением и 240 с синим оперением. Чему равна частота аллеля A_1 ? Через некоторое время численность попугаев изменилась из-за влияния хищников. Было съедено 80% желтых птиц и 15% синих птиц. Рассчитайте частоты аллелей и фенотипов в популяции через 5 поколений после воздействия хищниками. В **Листе ответов** приведите подробные решения.