

24–26 ноября 2023

**МЕЖДУНАРОДНАЯ  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
УНИВЕРСИАДА**

**Письменный тур**

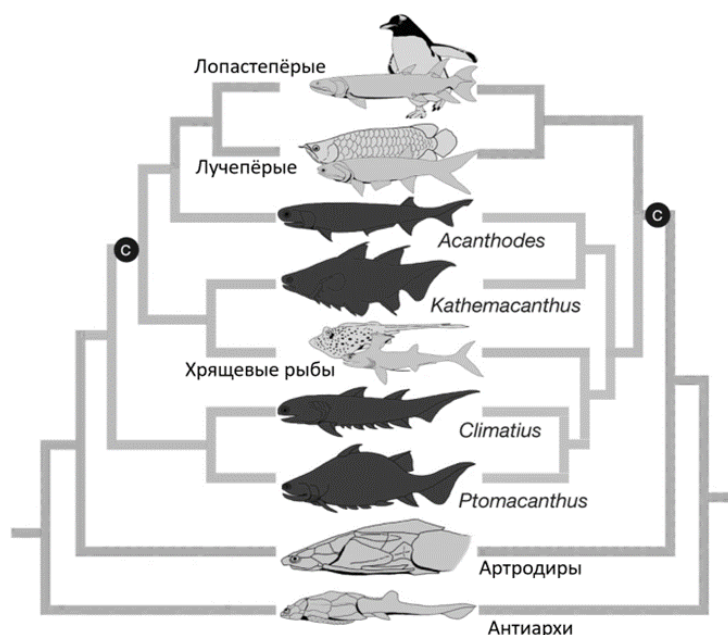
**Не открывайте задания до сигнала**

**Время выполнения — 210 минут**

**Сумма баллов — 90**

## Часть I. Тестовые задания с несколькими правильными ответами (42 балла)

1. Современная систематика основывается на представлениях о родственных связях организмов, которые можно изобразить в виде филогенетических деревьев. Таксоном (единицей в систематике) может быть только монофилетическая группа, то есть такая, которая объединяет всех потомков общего предка (фактически, это одна ветвь дерева целиком). Перед вами два гипотетических варианта дерева челюстноротых позвоночных животных. Отмечены две группы панцирных рыб (антиархи и артродиры), четыре представителя рыб-акантод (*Acanthodes*, *Kathemacanthus*, *Climatius*, *Ptomacanthus*, их рисунки выделены чёрным), хрящевые рыбы, лучепёрые рыбы (к ним относится большинство костных рыб) и лопастепёрые (некоторые костные рыбы, а также все амфибии, рептилии, птицы и млекопитающие). Выберите утверждения, которые следуют из представленных данных.



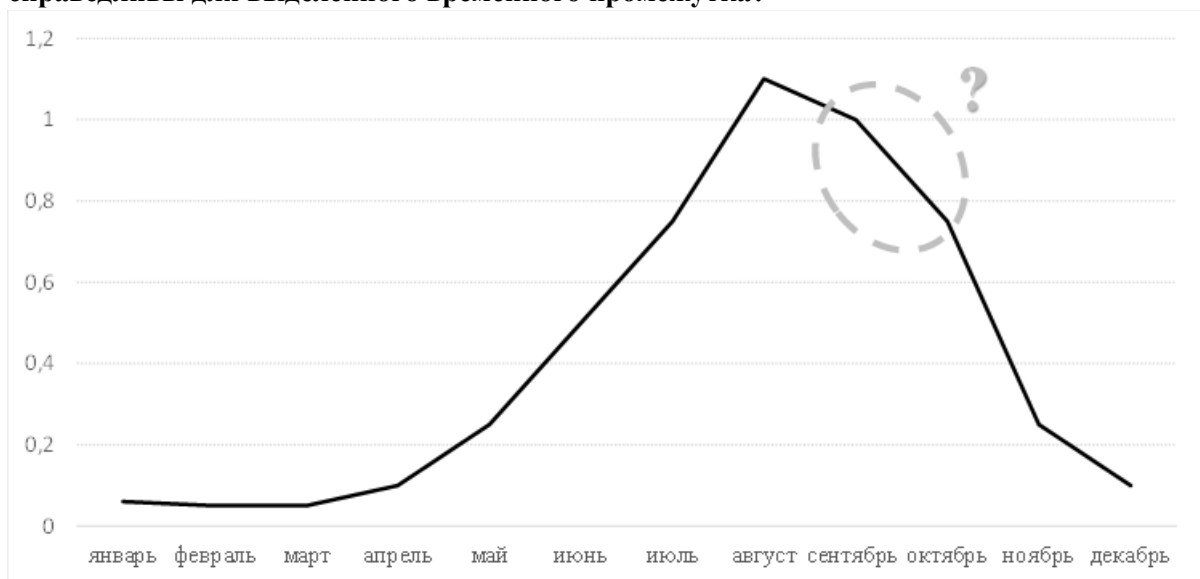
- А. Названия полностью вымерших таксонов написаны на дереве справа, а названия таксонов с современными представителями – слева;
- Б. Акантоды не являются монофилетической группой ни на одном из двух деревьев;
- В. Из представленных групп ближайшими родственниками артродир являются антиархи;
- Г. Все рыбы в их классическом понимании (включая акантод, панцирных, хрящевых и костных, исключая амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих) составляют таксон;
- Д. Согласно обеим гипотезам, лучепёрые и лопастепёрые приходятся друг другу ближайшими родственниками;
- Е. Ближайшим родственником хрящевых рыб является представитель акантод.

2. Муха цеце (*Glossina*) – живородящее насекомое, представитель так называемых куклородных мух. Самка вынашивает личинок вплоть до их полного созревания, а после рождения они попадают в почву, где окукливаются, не получая дополнительного питания. За свою жизнь самка рождает 8-10 личинок. Взрослая муха, вышедшая из куколки, питается кровью крупных млекопитающих, в первую очередь различных полорогих, бородавочников, кистеухих свиней. В кишечнике цеце живёт бактерия *Wigglesworthia glossinidia*, синтезирующая необходимые мухе витамины группы В, которые насекомое не может получать из крови. С кровью цеце переносит трипаносом – возбудителей сонной болезни и других опасных заболеваний. Выберите верные утверждения.

- А. Как и большинство насекомых, муха цеце – r-стратег;

- Б. По-видимому, бактерия *W.glossinidia* и муха цеце – мутуалисты;
- В. Если ввести бородавочникам, обитающим в ареале цеце, некоторую метку (например, с тяжёлыми изотопами), то её через некоторое время можно будет обнаружить в куколках цеце в почве;
- Г. Для борьбы с сонной болезнью может быть эффективно внесение в почву кишечных инсектицидов;
- Д. В популяциях цеце низкая смертность на личиночной стадии по сравнению с мухами, откладывающими яйца;
- Е. В случае резкого сокращения популяции муха цеце способна восстановить численность быстрее, чем яйцекладущие мухи.

**3. На рисунке представлено изменение численности обыкновенной бурозубки (*Sorex araneus*) на модельном полигоне в течение года (по оси Y – число поимок на 100 ловушко-суток). Выделенная на графике пунктиром область соответствует данным по численности в сентябре-октябре. Внимательно ознакомьтесь с утверждениями ниже. Какие из них будут справедливы для выделенного временного промежутка?**



- А. В ловушки при отлове попадают, в основном, взрослые половозрелые особи бурозубок;
- Б. Основная часть пойманных зверьков – молодые особи, не достигшие половозрелости;
- В. По данным индивидуального мечения и прослеживания перемещений, в популяции основная часть особей – нетерриториальный расселяющийся молодняк;
- Г. На модельном полигоне в этот период отмечается большое число территориальных конфликтов между особями;
- Д. На модельном полигоне в этот период остаются, преимущественно, осёдлые взрослые особи;
- Е. В этот временной отрезок, скорее всего, не удастся отловить ни одной взрослой самки, размножавшейся в этом сезоне.

**4. Лабораторный биолог, благополучно пропустивший мимо ушей на первом курсе университета всю зоологию позвоночных вместе с разнообразием млекопитающих, был приглашён в продвинутую биошколу прочитать лекцию по работе рибосомальных белков для старшеклассников. И раскладывая на столе в кабинете биологии свой ноутбук с презентацией, он случайно толкнул шкаф с коллекцией разных тушек млекопитающих. Несколько коробок с тушками упали, раскрылись, хранившиеся в них экземпляры рассыпались и перемешались. Лабораторный биолог честно попытался исправить содеянное и разложить тушки обратно по их коробкам. Но вот беда – в коробке с надписью «Млекопитающие пустынь» ещё есть несколько пустых мест, а перед лабораторным биологом лежат 6 непонятных, абсолютно ему незнакомых тушек. Помогите биологу выбрать из этого набора пустынных жителей.**

- А. Маленький пушистый шарик с большими кожистыми ушами, мохнатыми лапками и утолщенным в основании хвостом;
- Б. Зверюга с туповатой мордочкой, короткими ушами и длинным, практически лысым, сплюсненным с боков хвостом;
- В. Очень глазастое и ушастое создание с лапками с очень длинными кожистыми цепкими пальцами;
- Г. Непропорционально длинная мохнатая сосиска на коротких лапках и с коротким хвостом;
- Д. Небольшой короткоухий зверёк с обликом среднестатистического грызуна, с довольно облезлым шёрстным покровом, но с густым опушением пальцев длинных задних конечностей;
- Е. Нечто копытное, небольшое, на изящных длинных ножках, но с торчащими из пасти клыками.

**5. Для некоторой водоросли характерен следующий жизненный цикл. В начале формируется небольшая клетка с одним диплоидным ядром. Эта клетка живет в течение нескольких месяцев, увеличивается в размерах, но при этом ядро не делится. Когда размер клетки достигает определенных значений, в клетке происходит мейоз, а затем множественные митозы. В результате образуется огромное количество ядер, которые отправляются в верхнюю часть клетки. Спустя еще несколько месяцев, вокруг каждого ядра обособляется оболочка и формируются жгутиконосные гаметы, которые выходят наружу, попарно сливаются и образуют подвижную диплоидную зиготу, которая оседает на дно и без периода покоя прорастает в небольшую диплоидную клетку. Таким образом, жизненный цикл водоросли замыкается. Выберите правильные утверждения:**

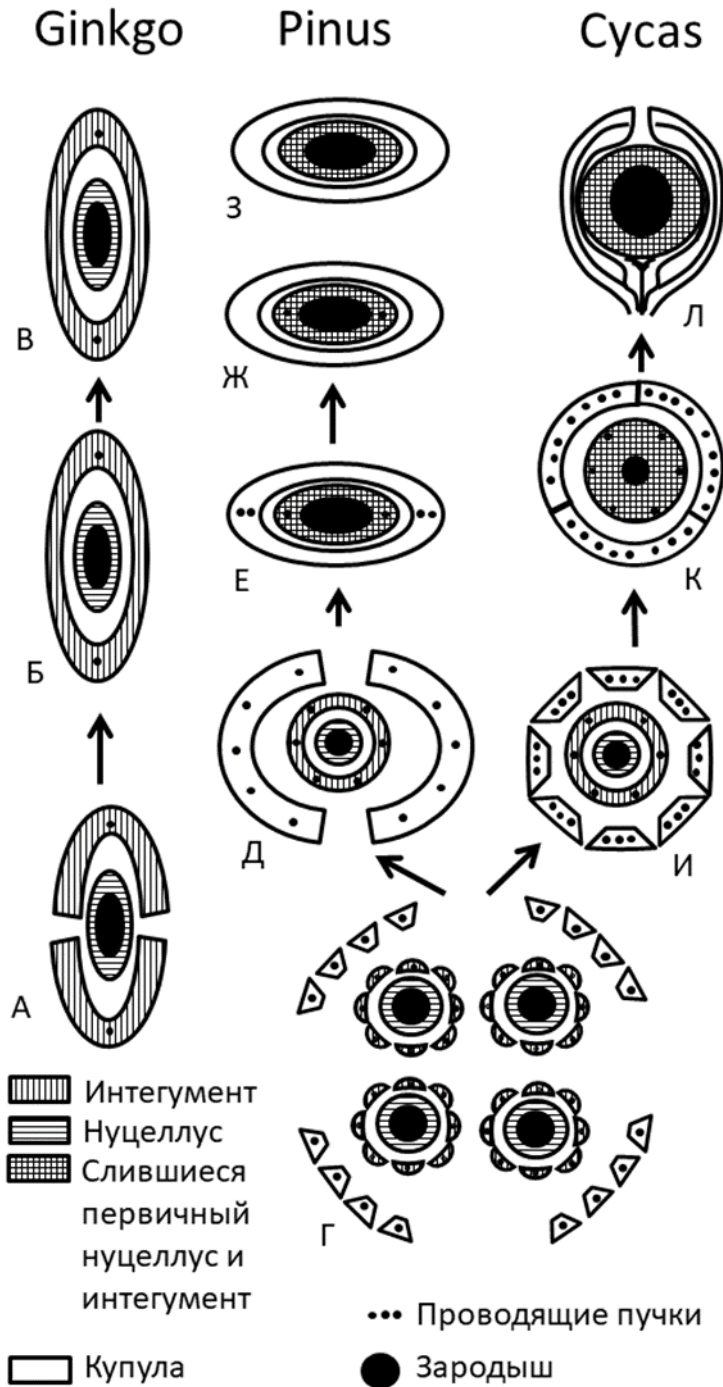
- А. В некоторых случаях эту водоросль можно охарактеризовать как обладающую сифональным типом дифференциации таллома;
- Б. Эта водоросль, скорее всего, живет в морях, а не в пресных водоемах средней полосы России;
- В. Жизненный цикл этой водоросли можно рассматривать как гаплодиплобионтный с соматической редукцией;
- Г. Жизненный цикл этой водоросли можно рассматривать как диплобионтный с гаметической редукцией;
- Д. Жизненный цикл этой водоросли можно рассматривать как гапобионтный с зиготической редукцией;
- Е. Жизненный цикл этой водоросли можно рассматривать как гаплодиплобионтный со спорической редукцией и гетероморфной сменой поколений.

**6. При приготовлении подкисленных твердых питательных сред лимонную кислоту стерилизуют отдельно и добавляют уже в стерильную, слегка охлажденную питательную среду с температурой 60-80 °С. Почему так делают?**

- А. Если лимонную кислоту добавлять сразу, на питательной среде образуется контаминация чужеродных микроорганизмов;
- Б. Если лимонную кислоту добавлять сразу, будет невозможно оценить кислотность полученной среды и добиться повторяемости эксперимента;
- В. Если лимонную кислоту добавлять сразу, питательная среда не застынет;
- Г. Если лимонную кислоту добавлять сразу, на питательной среде не будут расти никакие микроорганизмы;
- Д. Если лимонную кислоту добавлять сразу, при повышении температуры среда вскипит, выбьет пробку и разольется по автоклаву;
- Е. Если лимонную кислоту добавлять сразу, она не растворится в колбе.

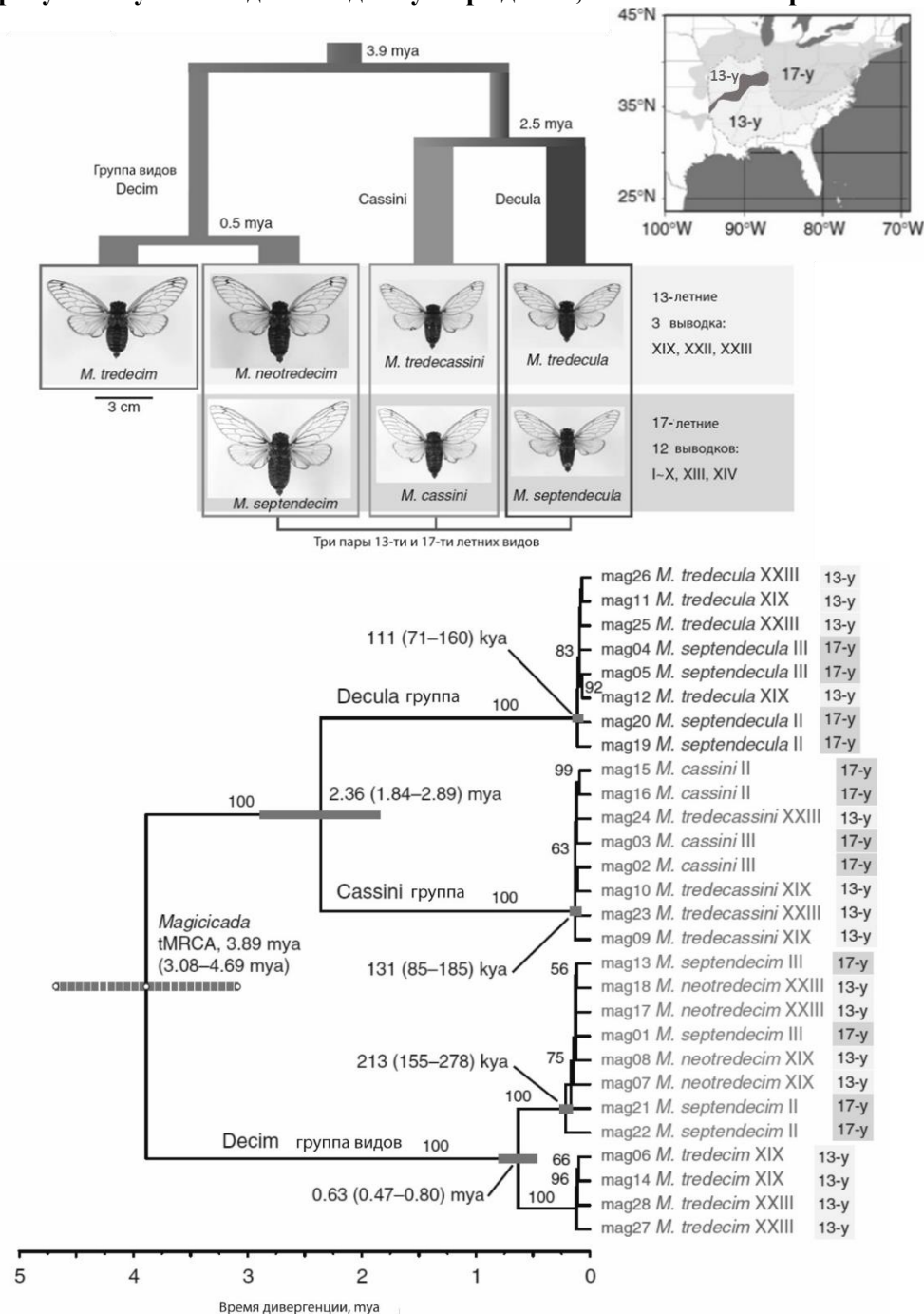
**7. Рассмотрите реконструкцию эволюции семян голосеменных растений, разработанную Сергеем Викторовичем Мейеном (1935–1987). На рисунке изображены семена ископаемых и современных представителей классов *Ginkgoopsida*, *Pinopsida* и *Cycadopsida*. Семена показаны в поперечном (А–К) и продольном (Л) разрезах, где видны проводящие пучки, нуцеллус, интегумент и купула (ортотропное вместилище семязачатков). На основе данной**

реконструкции можно сформулировать несколько морфологических тенденций и фактов, а именно:



- А. В линии эволюции хвойных происходит редукция проводящей системы в покровах семени;
- Б. Васкуляризованный нуцеллус образуется в результате срастания нуцеллуса и купулы;
- В. Интегумент у древнейших семян в разной степени расчленен, тогда как у более молодых голосеменных доли интегумента срастаются;
- Г. Первичный интегумент в ходе эволюции в разной степени срастается с купулой;
- Д. Эволюция саговниковых шла от многосемянных купул к односемянным;
- Е. Современные голосеменные полностью утратили билатеральную симметрию семян, заменив ее на радиальную.

8. Периодические цикады (*Magicicada*) – насекомые с необычной длительностью жизненного цикла. Личинка развивается 13 или 17, т.е. простое число лет. Периодические цикады классифицируются на 30 так называемых «выводков», начиная с того года, когда они появляются. Выводки пронумерованы с использованием римских цифр. На первом рисунке вы можете видеть дендограмму, включающую семь видов этого рода, образующие три групп видов (Decim, Cassini и Decula). Также приведена оценка времени дивергенции узла в миллионах лет назад («mya»). Сестринские виды в рамках одной группы видов морфологически и по акустическим сигналам крайне слабо различаются между собой. На карте приведены ареалы распространения 13-ти и 17-ти летних цикад. Ареалы 13-ти летних цикад *M. neotredicim* и *M. tredicim* группы Decim пересекаются, образуя зону контакта (темная область на карте внутри ареала 13-ти летних цикад). На втором рисунке представлена филогенетическая реконструкция для отдельных особей, у которых секвенировались транскриптомы. Приведено время дивергенции узлов в миллионах и тысячах лет назад («mya» и «kya») и поддержки (bootstrap) для основных узлов. Рассмотрите предложенные рисунки и укажите для каждого утверждения, является оно верным или неверным:



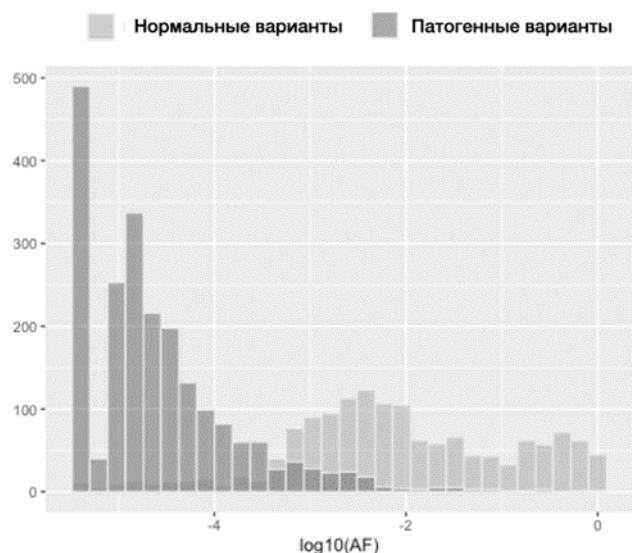
- А. Одной из причин появления длительных жизненных циклов у периодических цикад может быть адаптация к избеганию паразитов и хищников;
- Б. Во всех трех группах видов конвергентно (независимо) происходила дивергенция 13-ти и 17-ти летних видов;
- В. 13-ти и 17-ти летние виды (по крайней мере, некоторые) могут потенциально скрещиваться;
- Г. Виды группы *Decim* являются наиболее близкородственными;
- Д. Виды *M. tredecim* и *M. neotredecim*, вероятно, скрещиваются;
- Е. На представленной реконструкции все обсуждаемые виды образуют монофилетические кластеры.

**9. Явление понижения нуклеотидного разнообразия вокруг положительно отбираемой мутации называется *selective sweep*, что означает «выметание отбором» полиморфизмов из популяции. При этом различают жёсткое выметание отбором (быстрое распространение одного нового адаптивного аллеля в популяции, что приводит к значительному снижению локального нуклеотидного разнообразия) и мягкое выметание отбором (одновременное увеличение частоты нескольких адаптивных аллелей, которые могут присутствовать в популяции до начала отбора или независимо возникать через новые мутации). Выберите верные ответы:**

- А. Быстрые адаптации может обеспечить только жесткое выметание отбором, в то время как мягкое выметание отбором редко встречается в природных популяциях и может приводить к адаптациям только при очень длительном действии отбора по данному признаку;
- Б. Ситуация, когда скорость фиксации мутаций выше скорости возникновения новых адаптивных мутаций, способствует мягкому выметанию отбором;
- В. Если в популяции присутствует множество различных адаптивных аллелей до начала давления отбора, это увеличивает вероятность мягкого выметания отбором;
- Г. При жёстком выметании отбором новые варианты закрепившегося адаптивного гаплотипа, возникающие из-за мутации или рекомбинации, имеют низкие частоты, в то время как при мягком выметании отбором адаптивные гаплотипы обычно имеют схожие частоты;
- Д. Мягкое выметание отбором часто наблюдается в структурированных популяциях, где разные адаптивные аллели могут быть выгодными в разных подпопуляциях;
- Е. В популяциях с низкой численностью более вероятно мягкое выметание отбором, чем жесткое.

**10. Для оценки патогенности различных мутаций у человека зачастую используют не клинические данные, которые трудно получать, а популяционные и эволюционные данные. Так, благодаря большому количеству отсекуенных экзотов (совокупности кодирующих элементов ДНК) человека можно оценить патогенность варианта, анализируя величину  $\log_{10}(AF)$  – десятичный логарифм частоты аллеля в популяции. На изображении А представлена гистограмма распределения частот аллелей большой совокупности разных генов, для которых уже была измерена патогенность. По оси Y отложено количество аллелей с соответствующей частотой. На изображении Б показано множественное выравнивание белковых последовательностей определенного гена человека (строка QUERY). В качестве групп для сравнения в выравнивании показаны некоторые виды приматов. Выберите верные ответы:**

**А**



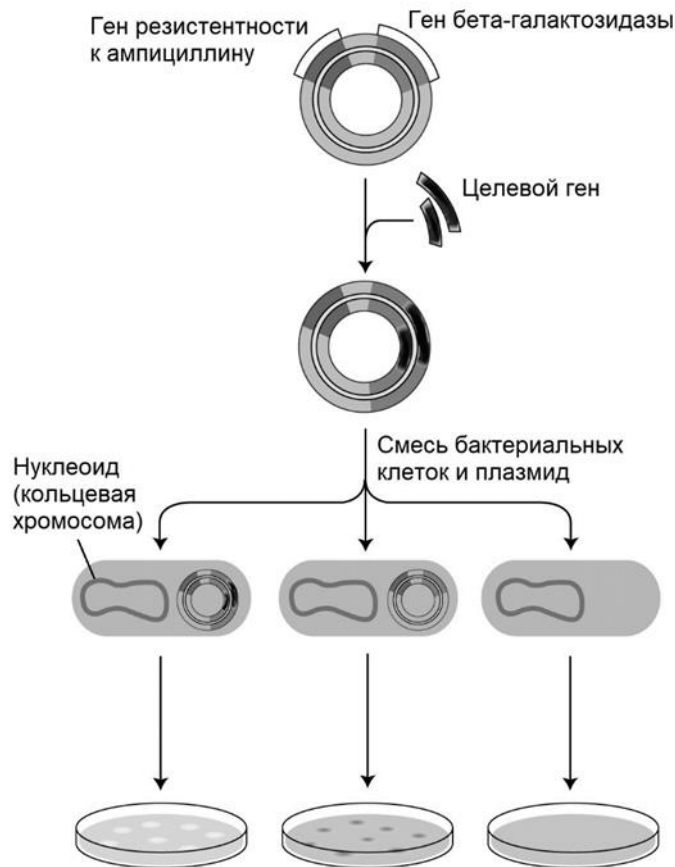
**Б**

QUERY	1	10	20	30	40	50	60	70	80	
sp P28681#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp Q68J47#1	LYTSL	HGYFVFGS	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp Q864C3#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAX
sp P02700#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp Q769E8#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGLVFTW	MALACAAP
sp P02699#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp G58YE3#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp O62791#1	LYTSL	AYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGLVFTW	MALACAAP
sp F7F231#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp Q6W3E1#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAAP
sp O62798#1	LYTSL	AYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGLVFTW	MALACAAA
sp O62792#1	LYTSL	AYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGLVFTW	MALACAAP
sp O62793#1	LYTSL	MAHAYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGLVFTW	MALACAAP
sp A4Z158#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACALP
sp G3WKC6#1	LYTSL	NGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGVAFTW	MALACAVP
sp D2WK14#1	LYTSL	HGYFVFGP	TGCN	EGFFATLGG	EIALWSLVV	A	TERYVVVCK	MSNFRFG	ENHAIMGLVFTW	MALACAAP

- А. Две случайные величины – частота патогенных и нормальных мутаций – имеют одинаковую функцию распределения;
- Б. Патогенные мутации, в среднем, реже встречаются в популяции, чем нормальные варианты, что может быть обусловлено действием естественного отбора;
- В. Вероятность фиксации патогенной мутации в популяции существенно выше в малой популяции, чем в большой, поэтому зачастую в изолированных человеческих популяциях наблюдается увеличение частот различных заболеваний;
- Г. Исходя из множественного белкового выравнивания можно утверждать, что в данном участке гена отсутствовали мутации, вызывающие сдвиг рамки считывания при трансляции;
- Д. Патогенные аллели будут, в среднем, существовать в человеческой популяции дольше, чем нормальные, так как мутации, происходящие в них, являются драйверными и способствуют сохранению и закреплению в популяции;
- Е. Вероятность возникновения патогенного варианта ниже при замене аминокислоты в позиции 45, чем при замене аминокислоты в 46 позиции.

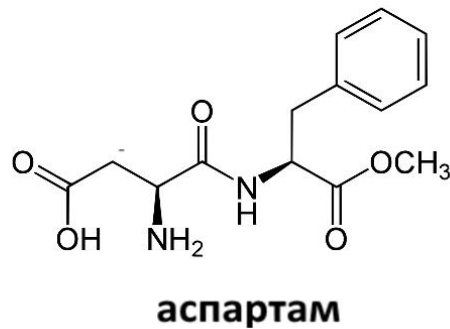
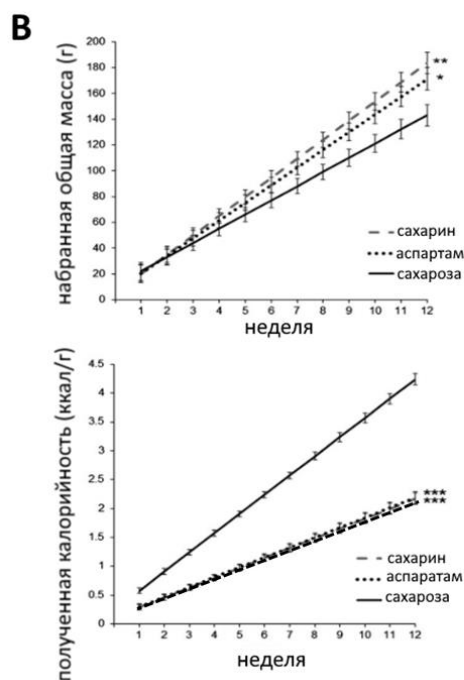
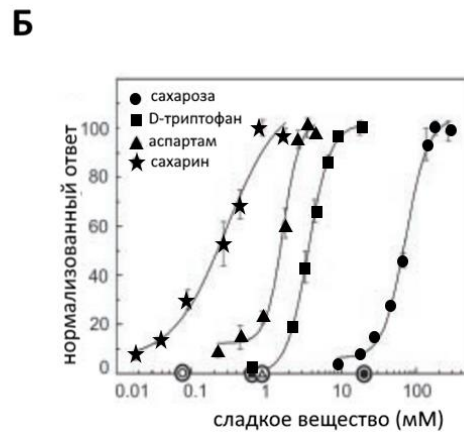
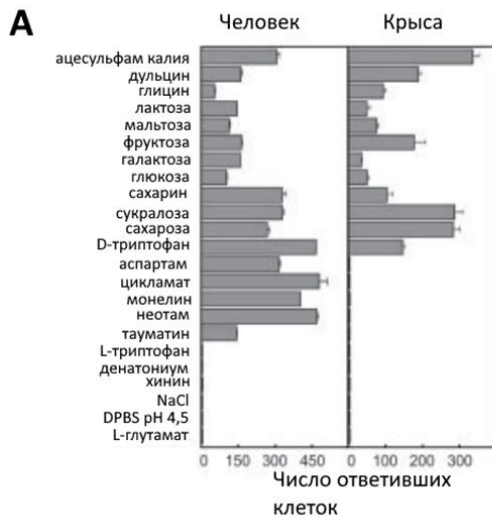
**11. Клонирование генов – процесс, требующий контроля за образуемыми продуктами на каждом этапе: от конструирования вектора до получения генно-модифицированного организма. На рисунке представлена схема бело-голубой селекции, которая позволяет убедиться в получении клеток-трансформантов, содержащих вектор с целевым геном. Среда, используемая для культивирования бактерий, содержит ампициллин и вещество X-gal, являющееся модифицированной галактозой, расщепляющейся под действием бета-галактозидаз с образованием производного индола, окрашенного в голубой цвет. Рассмотрите схему и выберите верные утверждения.**





- А. Использование диких штаммов бактерий для клонирования генов не может привести к ложноположительным или ложноотрицательным результатам бело-голубой селекции;
- Б. Колонии бактерий, окрашенные в синий цвет, состоят из клеток, содержащих вектор с целевым геном;
- В. Неспособность бактерий расти на среде с ампициллином говорит о том, что трансформация (поглощение клеткой ДНК) не прошла;
- Г. Встраивание целевого гена в вектор приводит к неспособности клеток бактерий синтезировать функциональную бета-галактозидазу;
- Д. При подборе культуры клеток для трансформации стоит выбирать те, что содержат ген резистентности к ампициллину в нуклеоиде;
- Е. Для дальнейшей работы исследователи в результате бело-голубой селекции отбирают неокрашенные бактерии, выросшие на среде с ампициллином и X-gal.

**12. На рисунке изображена формула одного известного сахарозаменителя, аспартама. Предполагается, что его вкус, как и вкус других сладостей, таких как сахароза, узнается за счет распознавания рецепторами T1R2/T1R3. Для исследования этого распознавания Ли с соавторами трансфицировали культуры клеток человека или крысы, в норме не имевшие данных рецепторов, генами, кодирующими данные рецепторы того же вида, и анализировали увеличение концентрации внутриклеточного кальция в ответ на добавление в среду сладкой молекулы. На рисунке А представлено число ответивших клеток на присутствие молекул в средних концентрациях, используемых в продуктах. На рисунке Б представлен нормализованный средний ответ таких человеческих клеток в зависимости от концентрации сладкого вещества. Другая группа ученых в течение нескольких недель кормила группы крыс пищей, единственным подсластителем в которой была сахароза, сахарин или аспартам (в эквимолярном количестве). Они измеряли динамику изменения массы животных и полученной калорийности (рисунок В). Исходя из приведенных данных и общих знаний биохимии, выберите верные утверждения:**

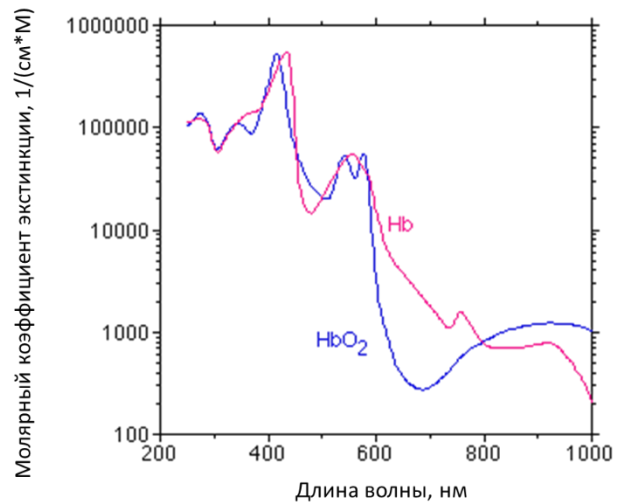
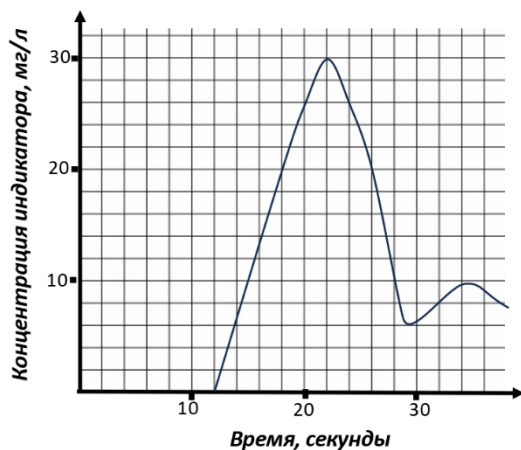


- А. Молярная масса аспартама меньше, чем сахарозы;
- Б. В отличие от сахарозы, частью катаболизма аспартама в клетках печени является цикл мочевинообразования;
- В. Аспартам не рекомендуется употреблять лицам с фенилкетонурией;
- Г. Для человека аспартам приблизительно на два порядка (в 100 раз) слаще в сравнении с сахарозой (под сладостью понимается отношение нормализованного ответа клетки к количеству сладкого вещества);
- Д. Результаты, полученные на крысах, можно полноценно экстраполировать на человека, так как ввиду их близкого родства можно ожидать, что все аспекты рецепции и метаболизма аспартама у них одинаковые;
- Е. Хотя калорийность, полученная при потреблении аспартама, меньше, чем у сахарозы, замена в диете сахарозы на аспартам не обязательно приведет к потере веса.

**13.** Одним из методов измерения сердечного выброса является метод разведения индикатора. В периферическую вену одномоментно вводится известное количество флуоресцентного индикатора, при этом проводится непрерывное определение концентрации индикатора в крови в плечевой артерии. Индикатор не способен выходить из сосудистого русла в ткани, физиологически инертен и выводится с желчью. Прибор вычерчивает кривую изменения концентрации индикатора в крови во времени. При анализе полученных результатов стоит

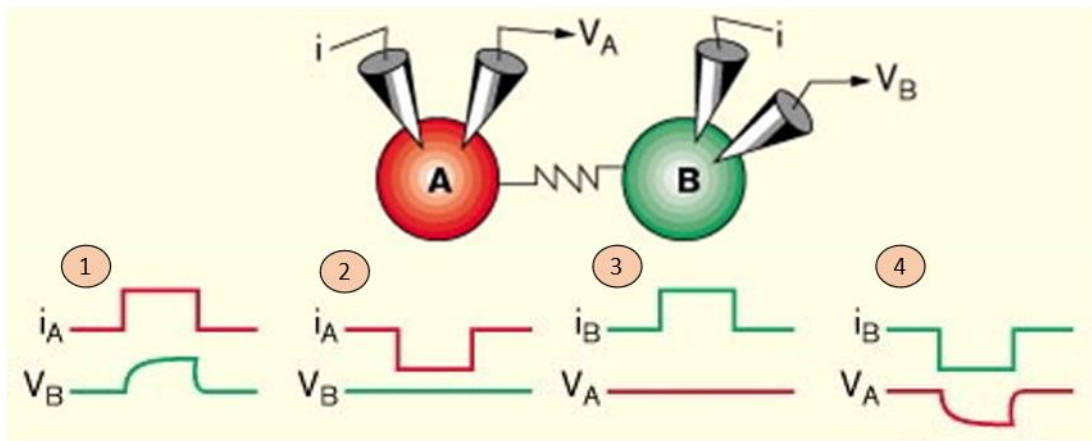
учитывать, что при первом прохождении по сосудистой системе индикатор экскретируется не полностью и какая-то его часть продолжит циркулировать по замкнутой кровеносной системе по второму кругу. Расчет сердечного выброса основан на следующей идее. Допустим, что испытуемому ввели  $x$  мг красителя. С одной стороны, через область детекции индикатора в плечевой артерии при первом прохождении пройдет  $x \cdot k$  мг красителя, где  $x$  нам известно заранее, а  $k$  – доля сердечного выброса, распределенная в плечевую артерию. С другой стороны, это же количество красителя можно посчитать иначе – оно равно  $S \cdot k \cdot$  сердечный выброс, где  $S$  – площадь под графиком. Приравняв эти два выражения, мы сможем найти сердечный выброс.

На рисунке слева представлены данные, полученные при проведении описанного выше исследования на добровольце после введения 12 мг индикатора (начальный момент времени соответствует моменту введения индикатора). На рисунке справа представлены спектры поглощения для окси- ( $\text{HbO}_2$ ) и дезоксигемоглобина ( $\text{Hb}$ ). Выберите верные суждения:



- А. Появление второго, меньшего по амплитуде пика на графике связано с наличием дикротической (отраженной) волны пульса;
- Б. У испытуемого сердечный выброс находится в пределах 2,0-4,0 литров в минуту;
- В. У испытуемого сердечный выброс находится в пределах 4,0-6,0 литров в минуту;
- Г. Из полученных данных можно предположить, что доброволец был тренированным спортсменом;
- Д. В рамках этого исследования при прочих равных предпочтительнее использовать индикатор с максимумом поглощения при длине волны примерно 400 нм;
- Е. Определение сердечного выброса было бы более точным (по сравнению с описанной методикой), если бы индикатор вводили в левое предсердие и непрерывно измеряли бы его концентрацию в правом предсердии, однако, эта методика слишком трудоемкая и поэтому не используется на практике.

14. Исследователи изучали синапс между нейронами А и В. С помощью микропипеток они воздействовали на один из нейронов подпороговым деполяризующим (на рисунке графики №1 и 3) или гиперполяризующим (графики №2 и 4) током, при этом одновременно регистрировались изменения мембранного потенциала в другом нейроне. Результаты исследования представлены ниже ( $I$  – сила тока,  $V$  – мембранный потенциал). Выберите верные суждения:



- А. Изучаемый синапс является химическим, так как после введения тока в один из нейронов мембранный потенциал в другом изменяется не мгновенно, что свидетельствует о наличии синаптической задержки, связанной с диффузией нейромедиатора через синаптическую щель;
- Б. Изучаемый синапс является химическим, так как проведение деполяризующего импульса возможно лишь в одном направлении;
- В. Вероятнее всего, использованное оборудование было неисправным, так как в эксперименте получены результаты, противоречащие современным представлениям о функционировании синапсов;
- Г. Изучаемый синапс является электрическим, так как через химический синапс невозможно проведение подпороговых деполяризующих и гиперполяризующих стимулов ни в каком направлении;
- Д. Если бы были известны лишь данные, представленные под цифрами 1-2-3, то невозможно было бы определить, является ли синапс химическим или электрическим;
- Е. Данный тип синапсов является смешанным, причем химическая передача осуществляется лишь в направлении  $A \rightarrow B$ , а электрический механизм передачи может быть реализован в обоих направлениях.

## Часть II. Задачи с развернутым ответом

### Задача 1 (12 баллов)

На рисунке представлена схема размещения индивидуальных участков обитания шести особей некоего вида крупных хищных млекопитающих. Каждая особь отмечена своей буквой – А, В, С и т.д. На каждом хищнике закреплён спутниковый GPS-передатчик, позволяющий раз в сутки отслеживать положение особи в пространстве. Участки обитания построены методом минимального выпуклого полигона (соединение прямыми линиями крайних точек локаций) по итогам годовых наблюдений за перемещениями этих хищников.

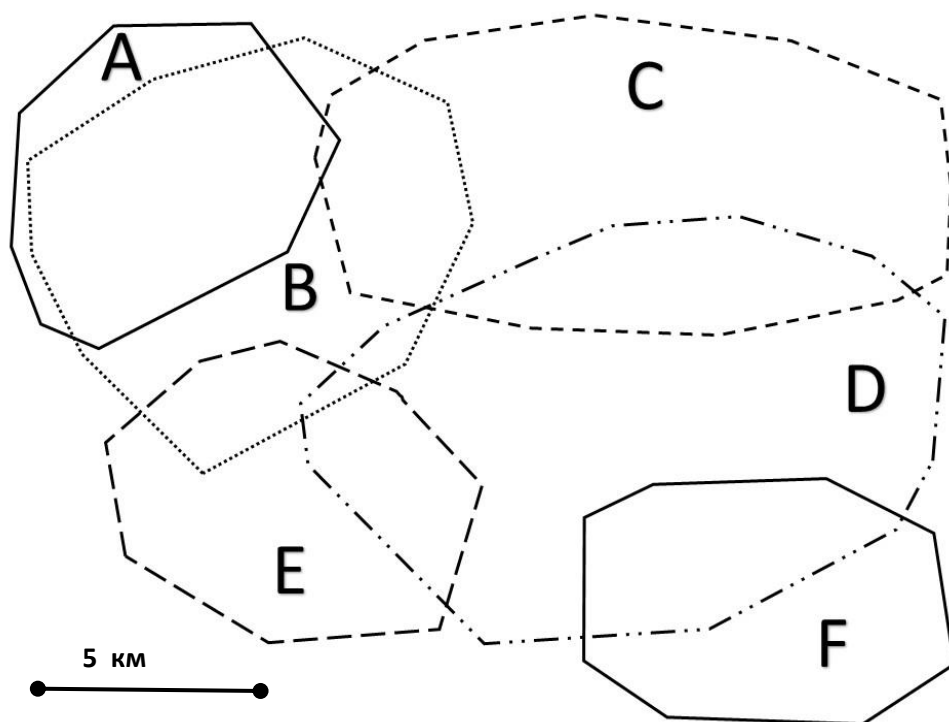


Рисунок. Схема индивидуальных участков обитания модельных особей крупных хищников

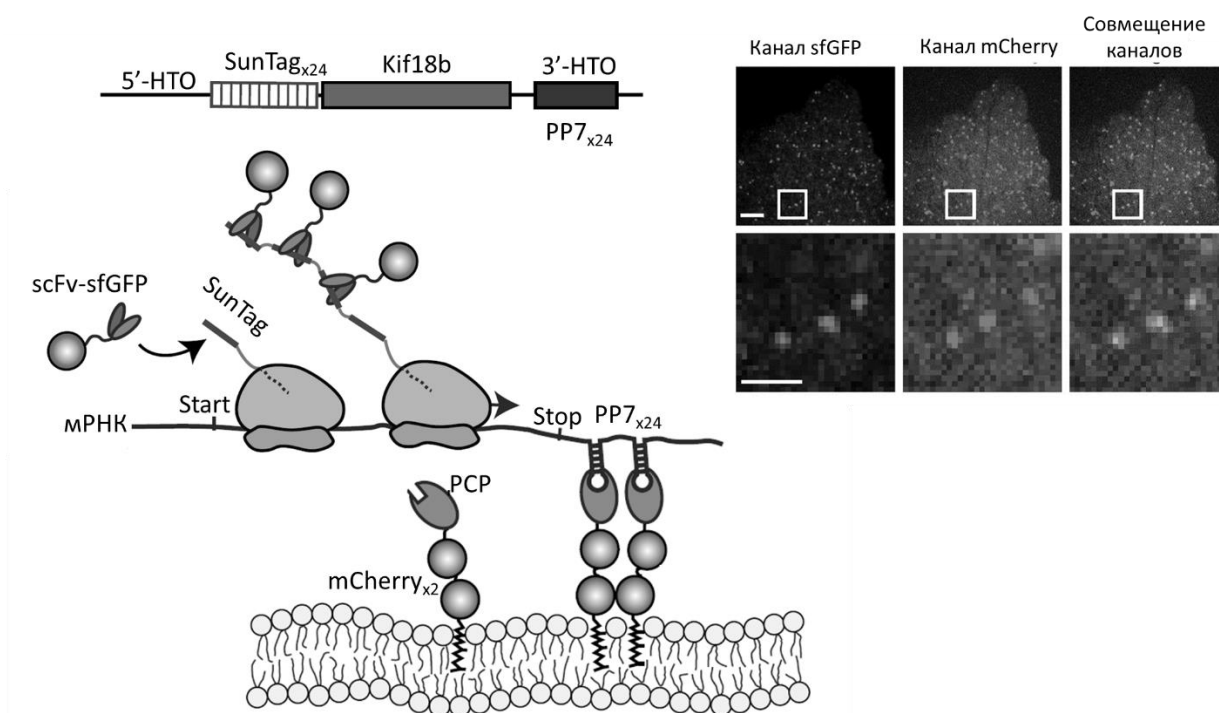
#### Вопросы:

- 1.1 Как вы думаете, что может удерживать хозяев участков от дальнейшего расширения их границ? Приведите хотя бы 2 сдерживающих фактора.
- 1.2 Исходя из схемы расположения участков обитания предположите, кто из этих хищников самец, а кто – самка.
- 1.3 На схеме видно, что участки обитания разных особей перекрываются. Предположите, какая форма поведения (ориентировочное, охотничье, маркировочное, комфортное, половое) может превалировать у особей в пересечениях А-В, В-С, С-D, В-D, D-E, D-F.
- 1.4 Давайте представим, что в результате какого-то несчастного случая (недобрая добыча заехала копытом по голове или пришли злые зоологи, отловили и увезли в неизвестном направлении) особь С исчезает. Как вы думаете, что изменится в расположении участков обитания остальных 5 особей?
- 1.5 И кстати, а как остальные 5 особей смогут понять, что с хищником С что-то случилось?

## Задача 2 (12 баллов)

Для изучения кинетики трансляции ученые ввели в клетки культуры U2OS (линия остеосаркомы человека) плазмидные векторы с тремя генами:

1. **SunTag<sub>x24</sub>-Kif18b-PP7<sub>x24</sub>** – репортерный ген, который представляет собой ген кинезина Kif18b, к N-концу которого добавлено 24 копии пептидного повтора, называемого SunTag. Размер одного SunTag повтора – 24 аминокислоты. Перед массивом SunTag-повторов на N-конце расположено 23 аминокислоты. Между SunTag повторами нет дополнительных аминокислот. Размер всей репортерной рамки считывания (от старт-кодона до стоп-кодона, включая последний) – 1462 кодона. В 3'-нетранслируемой области (3'-НТО) этого репортерного гена содержится 24 копии PP7-повтора, образующего шпильку в РНК.
2. **scFv-sfGFP** – ген одноцепочечного варибельного участка антитела (single-chain variable fragment), специфично узнающего SunTag-повтор. К такому фрагменту антитела добавлен зеленый флуоресцентный белок sfGFP (superfolderGFP).
3. **PCP-mCherry<sub>x2</sub>-CAAX** – ген белка PCP, специфично узнающего PP7-повтор в РНК, слитый с двумя копиями красного флуоресцентного белка mCherry. К С-концу этого белка добавлен CAAX-сайт, который в клетке подвергается пренилированию, что приводит к закреплению белка на внутренней стороне плазматической мембраны.



Экспрессию описанных генов в клетках анализировали с помощью конфокального микроскопа, оснащенного детектором флуоресценции с вращающимся диском, что позволяло производить съемку с высокой частотой кадров и высоким разрешением. Таким образом, описанная система позволяет визуализировать в клетках флуоресцентные точечные сигналы, содержащие молекулы мРНК репортерного гена (по флуоресценции mCherry), и следить за синтезом белка с этих мРНК (по флуоресценции sfGFP). Кроме того, используемый микроскоп позволял анализировать флуоресценцию scFv-sfGFP от отдельных, полностью синтезированных, белков SunTag<sub>x24</sub>-Kif18b.

**Вопрос 2.1** Для чего в описываемом эксперименте закрепляли белок PCP на мембране?

Для анализа кинетики трансляции необходимо построить модель, описывающую интенсивность зеленой флуоресценции в точке трансляции. Интенсивность зеленой флуоресценции отдельной транслирующей рибосомы (точнее, флуоресценции scFv-sfGFP, связанных с SunTag-повторами в растущем белке,  $f$ ), зависит от позиции рибосомы в рамке считывания ( $x$ ). Хотя по своей природе

такая зависимость носит дискретный характер, для удобства расчетов ее можно аппроксимировать следующей системой уравнений, содержащей непрерывные функции:

$$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{при } x \in [0, L_0) \\ g(x) & \text{при } x \in [L_0, L_1) \\ I_{Sun} & \text{при } x \in [L_1, L] \end{cases}, \text{ где:}$$

$L_0$  – кодон, начиная с которого начинает расти флуоресценция, связанная с рибосомой

$L_1$  – кодон, начиная с которого флуоресценция, связанная с рибосомой, достигает максимального значения  $I_{Sun}$  (синтезирован весь массив SunTag-повторов)

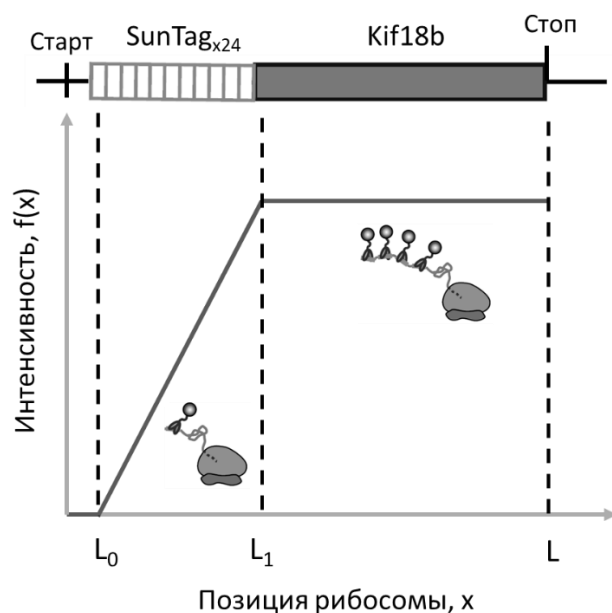
$L$  – последний кодон в рамке считывания (стоп-кодон)

$g(x)$  – функция, описывающая рост флуоресценции рибосомы, синтезирующей массив SunTag-повторов. В простейшем случае представляет собой линейную зависимость.

$x$  – позиция (кодон) рибосомы в рамке считывания. За 0 принят старт-кодон.

Для вычисления  $L_0$  необходимо добавить к координате первого кодона SunTag-массива еще 36 кодонов (примерно 36 аминокислот скрывается в туннеле рибосомы, через который движется растущий белок). Аналогично, для вычисления  $L_1$  необходимо добавить к координате первого кодона Kif18b еще 36 кодонов.

График зависимости  $f(x)$  показан на рисунке ниже:



Общая зеленая флуоресценция всех рибосом ( $F$ ), ассоциированных с молекулой мРНК, вычисляется по формуле:

$$F(t) = \int_0^L f(x)R(x,t)dx$$

Здесь была введена функция  $R(x,t)$ , отражающая вероятность встретить рибосому в позиции  $x$  в момент времени  $t$ . Данная формула применима при анализе множества точек трансляции в клетке и отражает среднюю интенсивность флуоресценции в точке трансляции. В стационарном состоянии  $R(x,t)$  является постоянной величиной ( $R_s$ ), которая представляет собой отношение среднего числа рибосом на молекуле РНК ( $n_r$ ) к длине рамки считывания ( $L_{ORF}$ ):

$$R_S = \frac{n_r}{L_{ORF}}$$

Таким образом, средняя стационарная флуоресценция  $F_s$ , ассоциированная с транслируемой мРНК, может быть вычислена по формуле:

$$F_s = R_s \int_0^L f(x) dx = R_s C_1 \quad , \text{ где } C_1 = \int_0^L f(x) dx$$

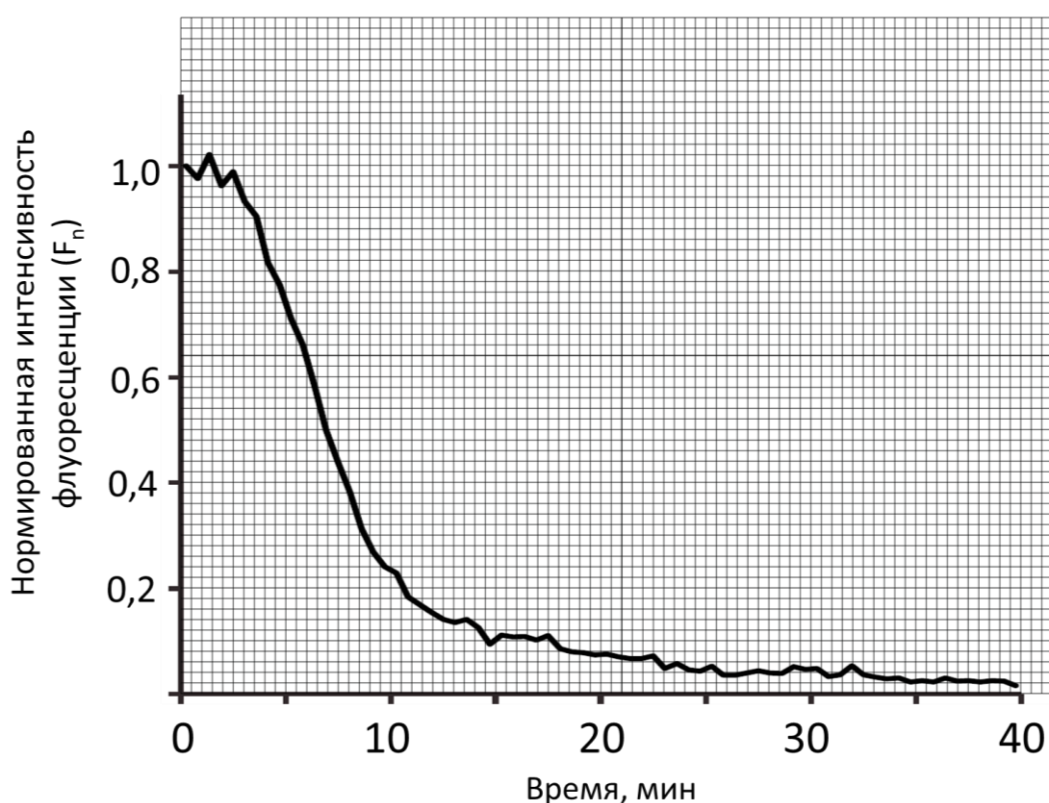
Определенный интеграл (константа  $C_1$ ) можно вычислить через площадь под графиком  $f(x)$ .

Для вычисления среднего числа рибосом на молекуле мРНК, ученые измерили среднюю интенсивность зеленой флуоресценции точек трансляции в стационарном состоянии ( $F_s$ ), которая составила 3431 условных единиц, а также среднюю интенсивность зеленой флуоресценции свободных полностью синтезированных молекул белка SunTag<sub>x24</sub>-Kif18b ( $I_{Sun}$ ), которая составила 223 условных единиц.

**Вопрос 2.2.** Рассчитайте среднее число рибосом на молекуле РНК. Округлите до десятых. Приведите расчеты и краткие пояснения.

**Вопрос 2.3.** Рассчитайте среднее расстояние (в нуклеотидах) между движущимися по мРНК рибосомами, при равномерном покрытии кодирующей последовательности мРНК рибосомами. Округлите до десятых. Приведите расчеты и краткие пояснения.

Для вычисления средней скорости движения рибосом по мРНК ученые добавляли к клеткам ингибитор инициации трансляции харрингтонин, и следили за угасанием зеленой флуоресценции в точках трансляции. На графике ниже показана кривая, отражающая снижение нормированной флуоресценции ( $F_n$ ) в точках трансляции, усредненная по 536 точкам трансляции. Для построения графика интенсивность флуоресценции была нормирована на среднюю стационарную интенсивность флуоресценции ( $F_s$ ) до добавления ингибитора. Момент времени  $t=0$  соответствует добавлению харрингтонина.





При добавлении харрингтонина плотность рибосом на мРНК  $R(x,t)$  перестает быть постоянной величиной и, в простейшем случае, может быть описана следующей системой:

$$R(x,t) = \begin{cases} 0 & \text{при } x \in [0, v_e t) \\ R_s & \text{при } x \in [v_e t, L] \end{cases}, \text{ где } v_e - \text{средняя скорость движения рибосомы по мРНК.}$$

Опуская вывод, линейный участок зависимости среднего значения зеленой флуоресценции точек трансляции  $F(t)$  в этом случае описывается уравнением:

$$F(t) = R_s I_{Sun} (L - v_e t),$$

а нормированное на стационарное значение флуоресценции будет описываться уравнением:

$$F_n(t) = \frac{F(t)}{F_s} = \frac{I_{Sun}(L - v_e t)}{C_1}$$

**Вопрос 2.4.** Вычислите тангенс угла наклона линейного участка графика  $F_n(t)$ . Примите за линейный участок от 0,8 до 0,4 единиц  $F_n$ .

**Вопрос 2.5.** Найдите среднюю скорость движения рибосомы по мРНК. Выразите ее в кодонах в секунду. Округлите до десятых. Приведите расчеты и краткие пояснение.

**Вопрос 2.6.** Рассчитайте среднюю частоту инициации трансляции на молекулах мРНК репортера (в герцах). Округлите до тысячных. Приведите расчеты и краткое пояснение.

**Вопрос 2.7.** Рядом с графиком  $F_n(t)$  при добавлении харрингтонина (построен на листе ответов в пункте 2.7) изобразите пунктирной линией, как будет выглядеть график при добавлении пурамицина (без добавления харрингтонина). Пурамицин – ингибитор элонгации трансляции, который связывается с рибосомой и высвобождает недосинтезированный белок с рибосомы.

Как можно видеть по графику  $F_n(t)$ , значение флуоресценции не убывает до нуля после линейного участка, а довольно длительное время сохраняется при низких значениях, постепенно снижаясь. Такой эффект связан с тем, что в клетках присутствуют отдельные немногочисленные точки трансляции, длительно сохраняющие свою яркую зеленую флуоресценцию после добавления харрингтонина, что связано с застреванием рибосом на поврежденных молекулах мРНК (например, содержащих окисленные азотистые основания).

**Вопрос 2.8.** Принимая во внимание, что некоторые рибосомы застревают на поврежденных молекулах мРНК, укажите, является ли рассчитанное вами значение средней скорости трансляции (пункт 2.5) завышенным или заниженным относительно реального значения средней скорости трансляции на неповрежденных молекулах мРНК?

**Вопрос 2.9.** На графике  $F_n(t)$  из пункта 2.7 изобразите волнистой линией, как будет выглядеть график при добавлении к клеткам 4NQO – окислителя, приводящего к образованию 8-оксогуанина в РНК и застреванию рибосом, и последующей блокировки инициации трансляции харрингтонином.

**Ответьте на вопросы 2.1 – 2.9 в листе ответов.**

P.S. При построении описанной выше математической модели был сделан ряд допущений:

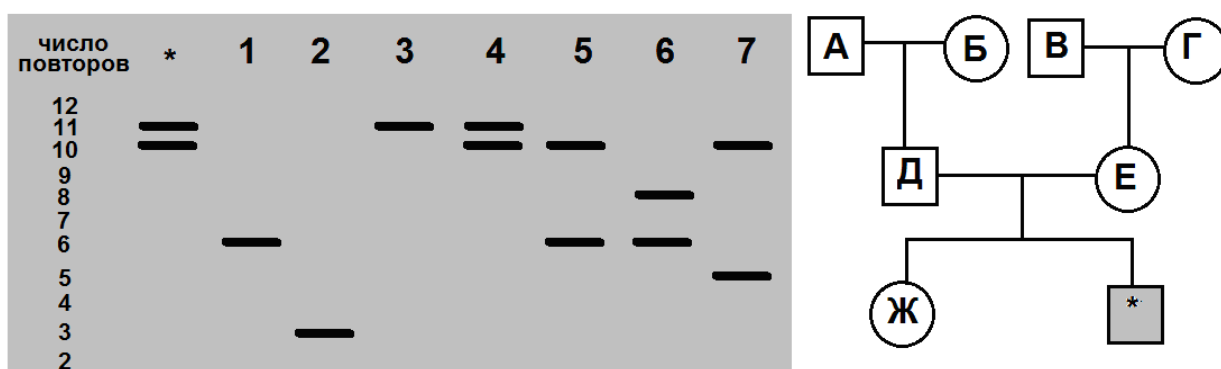
- Связывание scFv-sfGFP с SunTag происходит мгновенно. Это достигается благодаря избытку молекул scFv-sfGFP в клетке и благодаря высокой аффинности scFv-sfGFP к SunTag-пептиду.
- В каждой точке с красной флуоресценцией содержится только одна молекула мРНК.
- Фотовыгорание флуорофоров пренебрежимо мало за время эксперимента.

В описываемом исследовании справедливость таких допущений доказывалась экспериментально, но для упрощения условия задачи эти эксперименты не описаны.

### Задача 3 (12 баллов)

Полиморфизм длины коротких tandemных повторов (STR) широко используется в генетике при установлении родственных отношений и идентификации личности. На рисунке ниже приведены результаты STR-анализа (ПЦР с последующим гель-электрофорезом) одного X-сцепленного локуса у членов одной семьи, в которой родился ребенок с синдромом Клайнфельтера (отмечен на родословной и на геле знаком "\*").

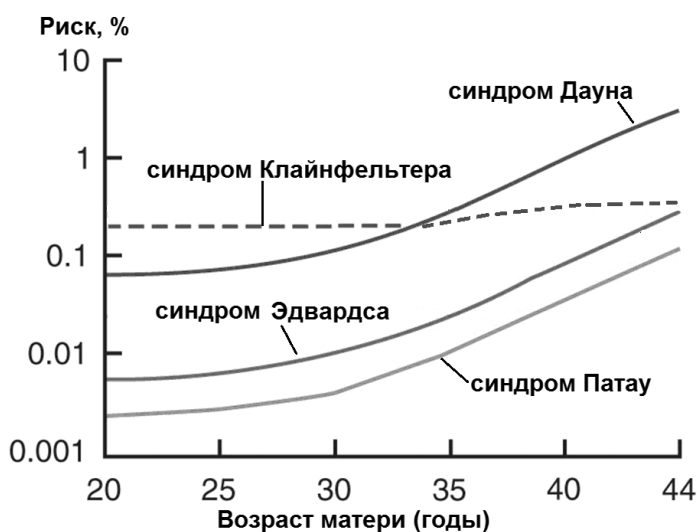
3.1 Соотнесите дорожки на гель-электрофорезе (1-7) и родственников этого больного ребенка (А-Ж) на рисунке ниже. Запишите на **Листе Ответов** эти соответствия, поясняя с указанием числа повторов STR, почему Вы пришли к такому выводу (в том порядке, в котором Вы определяли соответствия).



3.2 Объясните подробно, какое событие стало причиной рождения ребенка с синдромом Клайнфельтера в этой семье, запишите кариотип этого ребенка.

3.3 Среднепопуляционная частота рождения детей с синдром Клайнфельтера – 1 больной мальчик на 500 здоровых. Рассчитайте вероятность, с которой третий ребенок в семье родителей Д и Е может оказаться с синдромом Клайнфельтера.

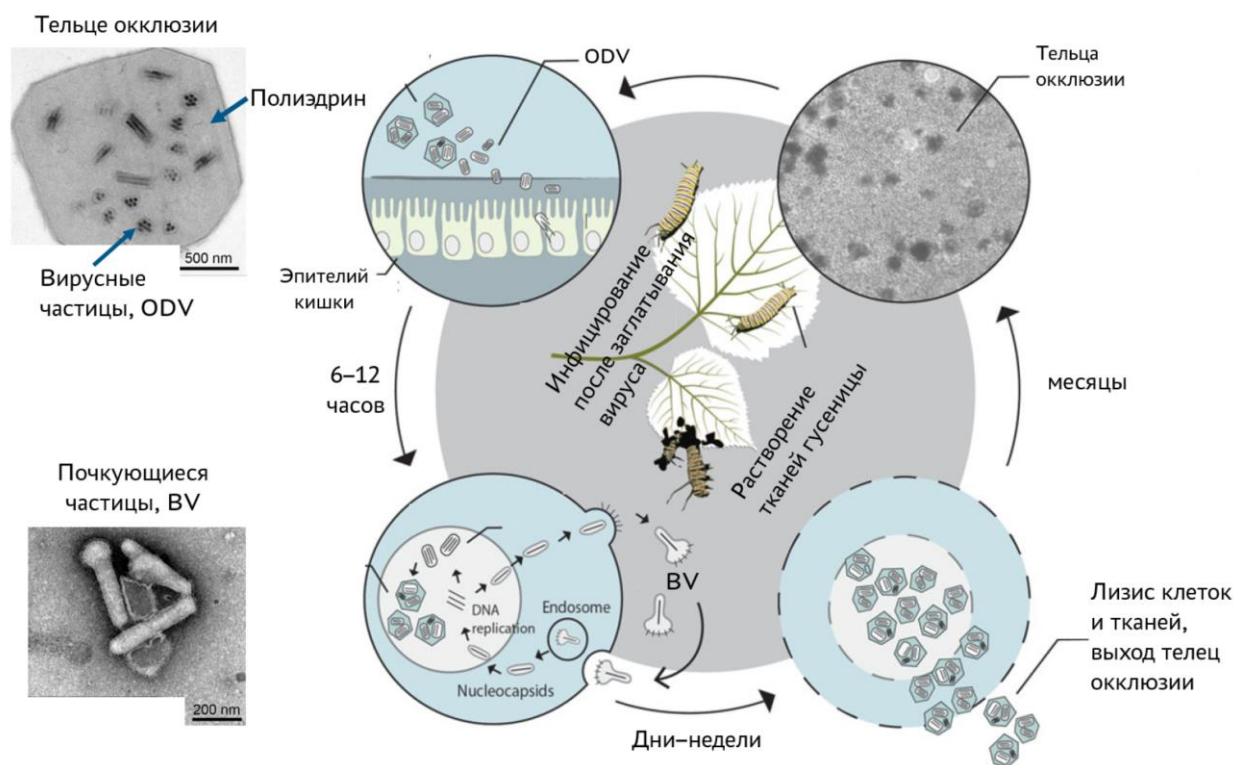
3.4 В отличие от некоторых других наследственных заболеваний, у риска рождения детей с синдромом Клайнфельтера зависимость от возраста матери выражена довольно слабо (рисунок ниже).



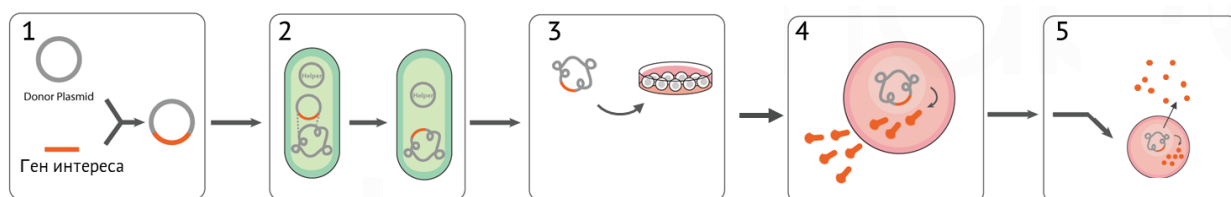
Объясните причины этой зависимости для тех заболеваний, у которых она есть, а также предположите, у каких заболеваний со сходным механизмом патогенеза ее вообще не будет и почему.

#### Задача 4 (12 баллов)

Взрослые гусеницы, готовые к окукливанию, ползут в укромные места ближе к земле. Однако гусеницы, зараженные бакуловирусом, демонстрируют обратное поведение — когда они дорастают до максимальных размеров, они ползут вверх. Затем ткани гусениц начинают растворяться изнутри, и из останков гусеницы высвобождаются так называемые тельца окклюзии. Эти тельца не разрушаются месяцами: они состоят из белка полиэдрина, в толщу которого инкрустированы вирусные частицы (ODV). Если такие тельца проглатываются гусеницами, то полиэдрин растворяется в кишке, и вирусные частицы заражают клетки эпителия. Зараженные клетки начинают выделять в полость тела насекомого так называемые почкующиеся частицы (BV) — вирусные частицы, распространяющиеся по гемолимфе и заражающие остальные клетки организма. Спустя несколько дней или даже недель зараженные клетки перестают выделять почкующиеся частицы, в них накапливается полиэдрин и вирусные частицы типа ODV — формируются тельца окклюзии. Схема жизненного цикла этого бакуловируса представлена на рисунке.



Геном бакуловирусов представлен кольцевой молекулой ДНК размером более 100 тыс.п.н. и содержит множество генов. Среди них ген РНК-полимеразы вируса, гены белков репликации, ген УДФ-гликозилтрансферазы эйдистероидов (эйдистероиды — гормоны, отвечающие за линьку и окукливание), гены полиэдрина, хитиназы, катепсина (протеазы), гены, необходимые для регуляции репликации и экспрессии генома вируса. Бакуловирусы используют в генной инженерии для гетерологичной экспрессии белков в культуре клеток насекомых. Для этого на основе генома вируса создается генетическая конструкция (бакмида), содержащая трансген и все необходимые для репликации вируса гены. Отметим, что в культуре клеток сохраняется жизненный цикл бакуловируса. Схема наработки рекомбинантного белка следующая:



1. Получение рекомбинантной донорной плазмиды (5–7 тыс.п.н.).
2. Трансформация донорной плазмидой *E.coli*, содержащих бакмиду (около 100 тыс.п.н.); сайт-специфическая рекомбинация.
3. Трансфекция культуры клеток насекомого рекомбинантной бакмидой.
4. Нарботка вирусных частиц, заражающих другие клетки культуры.
5. Получение рекомбинантного белка.

**Ответьте на вопросы в листе ответов, коротко аргументировав ответы.**