



# European Journal of Molecular Biotechnology

Issued since 2013

E-ISSN 2409-1332  
2025. 13(1). Issued once a year

## EDITORIAL BOARD

**Novochadov Valerii** – Volgograd State University, Russian Federation (Editor in Chief)  
**Goncharova Nadezhda** – Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation  
**Garbuzova Victoriia** – Sumy State University, Ukraine  
**Ignatov Ignat** – Scientific Research Center of Medical Biophysics, Sofia, Bulgaria  
**Malcevschi Alessio** – University of Parma, Italy  
**Nefedeva Elena** – Volgograd State Technological University, Russian Federation  
**Kestutis Baltakys** – Kaunas University of Technology, Lithuania  
**Tarantseva Klara** – Penza State Technological University, Russian Federation  
**Venkappa S. Mantur** – USM-KLE International Medical College, Karnatak, India

Journal is indexed by: **Chemical Abstracts Service** (USA), **CiteFactor** – Directory of International Research Journals (Canada), **Cross Ref** (UK), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (USA), **Global Impact Factor** (Australia), **Journal Index** (USA), **Electronic scientific library** (Russian Federation), **Open Academic Journals Index** (USA), **Sherpa Romeo** (Spain), **ULRICH's WEB** (USA).

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Postal Address: 13906, Polarstone Ct., Houston, TX, USA 77044

Release date 15.12.25

Format 21 × 29,7/4.

Website: <https://ejmb.cherkasgu.press>  
E-mail: [office@cherkasgu.press](mailto:office@cherkasgu.press)

Headset Georgia.

Founder and Editor: Cherkas Global University

Order № 26.

European Journal of Molecular Biotechnology

2025

Is.

1

## C O N T E N T S

**Articles**

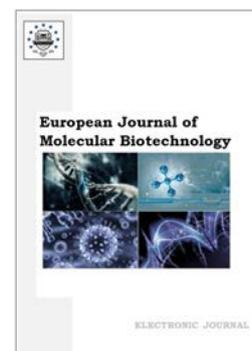
Molecular Paleodentronics and Atomic Paleodentronics Using Electron Microprobe, X-Ray Microprobe, Nuclear Microprobe and Robotic Mass Spectrometric Analysis P.L. Alexandrov, M.K. Filippov, Th.K. Orekhov .....	3
Towards Vectrorscopic Visualization Techniques in Spectrozonal and Multispectral Sequencing Methods: From Spectrozonal CMOS-Sensor-Based On-Chip Sequencing Instruments to Pseudocolor TEM-Assisted Gene Mapping Protocols O.V. Gradov, Th.K. Orekhov .....	20
Starch Aggregation and Aggregometry: From the Molecular to the Microstructural Level, from Physical Chemistry to Molecular Biology and Taxonomy (Tutorial Review/Lecture) L.A. Wasserman, O.V. Gradov .....	44

Copyright © 2025 by Cherkas Global University



Published in the USA  
 European Journal of Molecular Biotechnology  
 Issued since 2013.  
 E-ISSN: 2409-1332  
 2025. 13(1): 3-19

DOI: 10.13187/ejmb.2025.1.3  
<https://ejmb.cherkasgu.press>



## Articles

### Molecular Paleodentronics and Atomic Paleodentronics Using Electron Microprobe, X-Ray Microprobe, Nuclear Microprobe and Robotic Mass Spectrometric Analysis

Pavel L. Alexandrov <sup>a, b, \*</sup>, Mikhail K. Filippov <sup>c</sup>, Theodor K. Orekhov <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Semenov Institute of Chemical Physics, RAS (ICP RAS), Moscow, Russian Federation

#### Abstract

The article explores the concepts of molecular dentronics (including molecular palaeodentronics and molecular archaeodentronics), which refers to the integration of robotic microanalysis and artificial intelligence into dental analysis. It also discusses molecular and atomic approaches used for analyzing tooth tissues at various levels—from molecular fingerprinting to isotope analysis (atomic dentronics, isotopic dentronics). Historical references are made to earlier uses of similar terms related to image processing but clarify that current applications focus on medicine rather than comparative morphology or molecular biology. In the conceptual framework of “molecular dentronics” various methods such as molecular profiling, imaging techniques (including mass spectrometric imaging). These methodologies allow for detailed examination of teeth structure down to individual atoms. Isotope-based analyses provide insights into archaeological, paleontological, and climatological contexts. Emphasis is placed on automated systems like automatic/robotic electron microscopy and microprobe analysis, where robots assist with sample preparation and data collection. Modern technologies enable precise manipulation within robotized scanning electron microscopes, paving the way for new fields like elasmobranch tooth research. Also robotic mass spectrometry techniques demonstrate the potential for fully automated systems capable of handling biological samples efficiently. Open-source software and low-cost hardware solutions further enhance accessibility and scalability. Automation and robotics offer practical solutions through open-source protocols and affordable technology platforms like Arduino. The paper concludes that there are significant opportunities for developing new interdisciplinary sciences based on advanced analytical techniques applied to fossilized teeth. Molecular, atomic, and isotopic dentronics could contribute valuable comparative morphological data for evolutionary analysis and embryological or paleoembryological studies.

**Keywords:** dentronics, paleodentronics, archaeodentronics, molecular fingerprinting, molecular profiling, molecular imaging, robotic mass-spectrometry, microprobe analysis, robotic atom tomography, robotic FIB setups, SEM automation.

#### 1. Введение. Значение термина «дентроника».

Термин «дентроника», как правило, обозначает внедрение в стоматологию/одонтологию (в том числе в протезирование, автоматизированное проектирование и

\* Corresponding author

E-mail addresses: [geochemicalphysics@gmail.com](mailto:geochemicalphysics@gmail.com) (P.L. Alexandrov)

изготовление персонализированных имплантатов) элементов роботизации и искусственного интеллекта/машинного обучения (Grischke et al., 2019, 2020; Jayaweera et al., 2021; Zerón, 2023; Mayta-Tovalino et al., 2023; Mönnink et al., 2023). Более ранний период (начало 1990-х) гг. ознаменовался появлением нескольких работ, в которых тот же термин применялся к анализу изображений, в том числе с использованием фрактальных подходов (Hanusse, Guillataud, 1992). Однако это было лишь орфографической ошибкой немецкоязычного издания *Beiträge zur Graphischen Datenverarbeitung*, так как там же (Hanusse, Guillataud, 1992) читаем: «In this work we present a hierarchical geometric analysis, named *Dendronic Analysis*, designed to extract the semantic content of complex structures». Современная дендроника также базируется на использовании анализа изображений, машинного обучения и распознавания образов в ходе манипуляций, однако не это делает её «дендроникой». «Тронные» элементы в её развитии представлены электроникой и мехатроникой, в то время как компаративная морфология и молекулярная биология находят себе место в других отраслях науки.

## 2. Возможны ли «молекулярная дендроника» и «атомная дендроника»?

Между тем, молекулярные методы в анализе тканей зубов крайне важны, хотя и мало распространены в реальной клинической практике (в силу проблем с пробоподготовкой и дороговизной или недоступностью оборудования), а являются прерогативой чистых лабораторных исследований. В качестве примеров таких подходов в анализе зубных и челюстных элементов можно назвать:

1. Молекулярное профилирование (molecular profiling (Bansal et al., 2012; Wang et al., 2020; Koidou et al., 2022; Henriquez et al., 2025));
2. Молекулярный фингерпринтинг (Pisano et al., 2003; Mukhopadhyay et al., 2006; Montagner et al., 2010; Nóbrega et al., 2016; Mitsakakis, 2021);
3. И молекулярный футпринтинг (Enault, 2015; Haitina, Debais-Thibaud, 2023);
4. Молекулярная визуализация/молекулярный имэджинг, начиная с ЯМР методов, заканчивая масс-спектрометрическим имэджингом тканей зубов (Reumann, 2010; Syamchand, Sony, 2015; Strome et al., 2018; Zhang et al., 2021; Arefnia et al., 2024);

В то же время, так как, согласно классическим, но прорывным идеям акад. Л.А. Пирузяна (основателя НИИ по биологическим испытаниям химических соединений и первооснователя российской или советской школы молекулярного скрининга), основы патологии и лечения нужно искать интегрально на основе атомного и молекулярного подхода (Piruzian, 2007, 2012a, 2012b), можно перечислить также методики анализа зубов на атомном уровне.

Обычно, говоря о них, начинают с атомно-зондовой томографии (АЗТ), основанной на испарении атомов с поверхности иглообразного образца под действием электрического поля и их последующем масс-спектрометрическом анализе (Chen et al., 2014; Gordon et al., 2015; Perez-Huerta et al., 2024). Однако это – современный метод, а классика исследований атомного уровня в тканях зубов заложена не менее, чем полвека назад в классических работах, сделанных на высоком интеллектуальном, но поражающе примитивном инструментальном уровне (по рассмотрению которого мы можем винить себя в недоиспользовании любых ресурсов экспериментального исследования, представленных нам в скудной постсоветской реальности). Так, ещё в 1960-е гг. была обнаружена наработка атомов водорода при рентгеновском облучении зубов (Cole, Silver, 1963), а в 1970-е г. Исследована рекомбинация этих атомов в эмали (Cevc et al., 1974). В 1980-е гг. выявлены закономерности распределения атомов в неорганических полимерах в минерализуемых зубных тканях: выявлены повторяющиеся атомы в цепях и закономерности периодичности (Hirabayashi et al., 1988).

## 3. Изотопная дендроника: путь от обычной дендроники к археодендронике и палеодендронике.

Частным случаем «атомной дендроники» можно считать изотопные методы в анализе тканей зубов и окружающих тканей. Примерами этого можно считать:

1. Изотопный анализ коллагена зубов для археологических целей (Ambrose, 1990) и изотопный анализ дентина для тех же целей (Balasse, 2002; Díez-Canseco et al., 2022);

2. Анализ изотопии кислорода в ископаемых зубах (Bryant et al., 1994; Chillón et al., 1994) для задач палеоклиматологии; нередко – анализ изотопии углерода и кислорода одновременно для этих целей (Wiedemann et al., 1999; Wang et al., 2008; Julien et al., 2012; Kovács et al., 2012; Makarewicz, Pederzani, 2017; Makarewicz et al., 2017), а также анализ изотопии азота (Balasse et al., 2001; Díez-Canseco et al., 2022) (строго говоря, изотопный анализ зубов – один из мощных инструментов и источников данных палеогеографии, палеоэкологии, палеоклиматологии (Gadbury et al., 2000; Hoppe et al., 2004; Nelson, 2005; Bendrey et al., 2015; Briatico et al., 2024));

3. Анализ изотопии кислорода в зубах для криминалистики (Johnson et al., 2025);

4. Изотопный анализ процессов биоминерализации и тафономии (Passey, Cerling, 2002) и т. д.

Поэтому, по существу, можно отметить, базируясь на принципах танатологии и тафономии, что изотопный анализ в анализе тканей и минерализации зубов в большей части работ относится к архелогическим и палеонтологическим темам – следовательно, можно строго говорить об изотопной палеодентронике и изотопной археодентронике. Однако для этого нужно перейти к теме создания устройств для механизированного и автоматизированного анализа соответствующих образцов на атомном и молекулярном уровне.

#### **4. Устройства для механизированного и автоматизированного анализа**

##### **4.1. Электронная микроскопия и микрозондовый анализ как инструмент анализа атомного состава.**

Согласно аналитической записке, подготовленной по просьбе одного из авторов организатором инфраструктуры времяразрешенной электронной микроскопии ФИЦ ХФ РАН (<https://timeresolvedelectronmicroscopy.com/about/>), «роботизированные приборы для электронной микроскопии известны с 1980-х годов (Franceschi et al., 1987). Они используются для роботизированного исследования наноструктур и пластин внутри сканирующего электронного микроскопа (Gong et al., 2014; Haddadi et al., 2015). Общеизвестные роботизированные системы для подготовки образцов включают роботизированные системы подготовки витрифицированных образцов для 2D и 3D криоэлектронной микроскопии и роботизированные сборочные станции для микрокартриджей внутри сканирующего электронного микроскопа (Frederik, Storms, 2005; Bartenwerfer et al., 2014). Известны автоматизированные системы загрузки и управления внутри колонн (например, автосамплеры) для сканирующих электронных микроскопов (Potter et al., 2004). ... Однако наиболее интересная работа посвящена роботизированному манипулированию микрочастицами внутри сканирующего электронного микроскопа, включая биологические внутриклеточные структуры или метки внутри клетки, а также нанороботы (Zimmermann et al., 2015; Liang, 2019)» (машинный перевод с английского из препринта готовящейся к печати работы). Вполне очевидно, что практически все приложения роботизации в сфере электронной микроскопии могут быть перенесены в область волнодисперсионной и энергодисперсионной спектроскопии, реализуемой при электронной микроскопии, или микрозондового анализа. Можно также предположить возможность (частное сообщение) роботизации трехосных и пятиосных столов электронных микроскопов, наподобие того, как это делается для трехосных и пятиосных столов Фёдорова в других аналитических методах (Notchenko, Gradov, 2013; Notchenko, 2015).

Нами впервые в этом году опубликованы начальные результаты (Alexandrov et al., 2025a, 2025b) работ по исследованию зубов ископаемых эласмобранхий электронно-микроскопическими и микрозондовыми методами с использованием разработанной ещё в 2018 году системы автоматизации (а также коллегами опубликована статья, где речь идёт о возможности установки аналогичной системы автоматизации на анализатор на базе JEOL JSM35, аналогичный показанному на странице <https://ignm.ru/elektronnaya-mikroskopiya/rem-jms-35c/> (Gradov et al., 2025)). По просьбе коллег, мы не приводим здесь незавершенные результаты по автоматизации рентгеноспектрального анализа для системы на базе ещё одного СЭМ JEOL, на котором производились исследования зубов эласмобранхий и человека, а также материалов имплантатов для остеорегенерации или зубных имплантатов с использованием гидроксиапатита. Однако уже из изложенного вполне ясно, что дентроника под пучком электронного микроскопа или микрозондового

анализатора может иметь право на существование как новая медико-техническая наука или отрасль биомедицинского приборостроения.

Отметим, что физические предпосылки для становления отрасли давно и хорошо известны не только в микроаналитической сфере. Радиобиологические исследования и радиационно-материаловедческие исследования изменений зубов и материалов зубных имплантатов после воздействия электронным и ионным пучком, а также УФ-излучением известны с 1980-х гг. (Suzuki, 1983; Zschau et al., 1990; Tiznado-Orozco et al., 2015; Bahreyni Toossi et al., 2016). Методы воздействия ионным пучком на зубы и материалы имплантов как в аспекте пробоподготовки (например, утонения поверхностного слоя), так и в ходе исследования (в том числе FIB-SEM) известны с начала 1980-х гг. (Palamara et al., 1981; Zschau et al., 1990; Glauche et al., 2011; Sezen, Bakan, 2017; Sezen et al., 2018). Поэтому можно считать, что электронно-пучковая и ионно-пучковая дендроника имеют прочное основание для развития в истории науки и техники.

#### 4.2. Роботизированная масс-спектрометрия как инструмент молекулярного профилирования и изотопного анализа в палеодендронике.

С 1990-х гг. активно развивается роботизированная масс-спектрометрия, также как и роботизированная пробоподготовка в протоколах масс-спектрометрии, в том числе хромато-масс-спектрометрии, таких как:

1. ГХ-МС (Bengtsson, Lehotay, 1996; McCambly et al., 1997; Wu et al., 2024; Shinde et al., 2025) и ЖХ-МС, включая методы микроэкстракции (Bocelli et al., 2022, 2023);
2. изотопная масс-спектрометрия (вплоть до плутония (Surugaya et al., 2008; Liu et al., 2025));
3. RoPPI-MS – Robotic Plasma Probe Ionization Mass Spectrometry (Bennett et al., 2014);
4. RoSA-MS – Robotic Surface Analysis Mass Spectrometry (Li et al., 2018);
5. MIMS – Multi-Ionization Mass Spectrometry (Karki et al., 2021);
6. DESI-MS – Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry (Brown, Fedick, 2023);
7. IR-MALDESI – Infrared Matrix-Assisted Laser Desorption Electrospray Ionization (Shanley et al., 2024);
8. sfPESI/MS – Robotic Sheath-Flow Probe Electrospray Ionization/Mass Spectrometry (Hiraoka et al., 2020).

В некоторых случаях они напрямую заточены для исследования биологических и медицински или фармацевтически релевантных объектов, например:

1. Автоматизация эксперимента для задач протеомики (Ashman et al., 1997; Constans, 2003);
2. Фитохимический анализ для нужд фитотерапии и т.д. (Greene et al., 2007; Schwartz et al., 2007);
3. Анализ мочи (Zhang et al., 2016);
4. Токсико-экологический, в том числе эндокринологический анализ вод – новейшее направление в роботизированной масс-спектрометрии, равно как и в массовом экотоксикологическом анализе (Bocelli et al., 2023);
5. Анализ фармацевтических субстанций и таблеток (Pereira dos Santos et al., 2023);
6. Интраоперационная масс-спектрометрия (Manoli et al., 2024);
7. Анализ на уровне одиночных клеток, в том числе роботизированный МС-патч-кламп (Chen et al., 2021; Jia, Nemes, 2024; Gradov, 2024).

В настоящее время доступны системы с открытым кодом для разработки таких средств для мехатроники/механизации и автоматизации масс-спектрометрических измерений (Chiu, Urban, 2015). Активно распространяются системы автоматизации и робототехники для масс-спектрометрии на основе микроконтроллеров Arduino (Chen et al. 2017). Поэтому можно считать, что за такими системами – будущее. А разнообразие вышеперечисленных (и оставленных за рамками повествования) МС-техник, совместимых с роботизацией, говорит о том, что фактически любой образец в потенциальном поле зрения молекулярной и изотопной дендроники может быть пробоподготовлен и исследован данными инструментальными средствами.

## 5. Заключение

Существуют предпосылки для разработки новых направлений науки на базе инструментального анализа ископаемых зубов – молекулярная, атомная и изотопная палеодентроника, а также молекулярная, атомная и изотопная...-дентроника. Они могут служить источниками компаративно-морфологических данных также и для ветеринарных и медицинских приложений. Инструментальное оснащение науки в большинстве цивилизованных неподсанкционных стран позволяет ставить и решать задачи данных новых направлений. Автоматизация и роботизация молекулярной, атомной и изотопной археодентроники является доступной в рамках протоколов открытого программного обеспечения, а в некоторых случаях может быть доведена до совершенства с использованием дешевых и доступных микроконтроллеров типа Arduino.

## 6. Благодарности

Авторы выражают признательность организаторам безвозмездной общедоступной инфраструктуры просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии в ИХФ РАН и в ИБХФ РАН (<https://timeresolvedelectronmicroscopy.com/>; <https://www.electronmicroscopy.tech/>) за коллаборацию и обсуждение возможностей электронно-микроскопического и микрорентгеновского исследования зубов ископаемых эласмобранхий.

## Литература

**Alexandrov et al., 2025a** – Alexandrov P.L., Filippov M.K., Orekhov T.K. Technical notes on the applicability of SEM and EPMA (microprobe analysis) for reconstructing biogeographical and paleoclimatic factors of taphonomic alterations of elasmobranch teeth // *European Geographical Studies*. 2025. 12(1): 9-25.

**Alexandrov et al., 2025b** – Alexandrov P.L., Filippov M.K., Orekhov T.K. Methodological Notes on the Possibility of Electron Microscopic Study of Fossil Elasmobranch Teeth in Ultra-Low-Budget Laboratories // *Russian Journal of Biological Research*. 2025. 12(1): 34-59.

**Ambrose, 1990** – Ambrose S.H. Preparation and characterization of bone and tooth collagen for isotopic analysis // *Journal of archaeological science*. 1990. 17(4): 431-451.

**Arefnia et al., 2024** – Arefnia B., Horina A., Nazerani-Zemann T., Seinost G., Rieder M., Wimmer G. Nuclear imaging to visualize periodontal inflammation: Findings of a randomized controlled trial // *Oral Diseases*. 2024. 30(7): 4630-4638.

**Ashman et al., 1997** – Ashman K., Houthaeve T., Clayton J., Wilm M., Podtelejnikov A., Jensen O.N., Mann M. The application of robotics and mass spectrometry to the characterisation of the *Drosophila melanogaster* indirect flight muscle proteome // *Letters in Peptide Science*. 1997. 4(2): 57-65.

**Bahreyni Toossi et al., 2016** – Bahreyni Toossi M.T., Ghorbani M., Akbari F., Mehrpouyan M., Sobhkhiz Sabet L. Evaluation of the effect of tooth and dental restoration material on electron dose distribution and production of photon contamination in electron beam radiotherapy // *Australasian physical & engineering sciences in medicine*. 2016. 39(1): 113-122.

**Balasse et al., 2001** – Balasse M., Bocherens H., Mariotti A., Ambrose S.H. Detection of dietary changes by intra-tooth carbon and nitrogen isotopic analysis: an experimental study of dentine collagen of cattle (*Bos taurus*) // *Journal of archaeological Science*. 2001. 28(3): 235-245.

**Balasse, 2002** – Balasse M. Reconstructing dietary and environmental history from enamel isotopic analysis: time resolution of intra-tooth sequential sampling // *International Journal of Osteoarchaeology*. 2002. 12(3): 155-165.

**Bansal et al., 2012** – Bansal A.K., Shetty D.C., Bindal R., Pathak A. Amelogenin: A novel protein with diverse applications in genetic and molecular profiling // *Journal of oral and maxillofacial pathology*. 2012. 16(3): 395-399.

**Bartenwerfer et al., 2014** – Bartenwerfer M., Diederichs C., Fatikow S. Automated robotic assembly for a micro-cartridge system inside the scanning electron microscope / *2014 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. 2014, May. Pp. 5197-5202. IEEE.

**Bendrey et al., 2015** – Bendrey R., Vella D., Zazzo A., Balasse M., Lepetz S. Exponentially decreasing tooth growth rate in horse teeth: implications for isotopic analyses // *Archaeometry*. 2015. 57(6): 1104-1124.

**Bengtsson, Lehotay, 1996** – Bengtsson I.M., Lehotay D.C. Sample preparation with an automated robotic workstation for organic acid analysis by gas chromatography-mass spectrometry // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1996. 685(1): 1-7.

**Bennett et al., 2014** – Bennett R.V., Morzan E.M., Huckaby J.O., Monge M.E., Christensen H.I., Fernández F.M. Robotic plasma probe ionization mass spectrometry (RoPPI-MS) of non-planar surfaces // *Analyst*. 2014. 139(11): 2658-2662.

**Bocelli et al., 2022** – Bocelli M.D., Vargas Medina D.A., Rodriguez J.P.G., Lanças F.M., Santos-Neto Á.J. Determination of parabens in wastewater samples via robot-assisted dynamic single-drop microextraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Electrophoresis*. 2022. 43(15): 1567-1576.

**Bocelli et al., 2023** – Bocelli M.D., Medina D.A.V., Lanças F.M., dos Santos-Neto A.J. Automated microextraction by packed sorbent of endocrine disruptors in wastewater using a high-throughput robotic platform followed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2023. 415(25): 6165-6176.

**Briatico et al., 2024** – Briatico G., Mussi M., Melis R.T., Geraads D., Bocherens H. Intra-tooth isotopic analysis shows seasonal variability in the high-elevation context of Melka Kunture (Upper Awash Valley, Ethiopia) during the Early Pleistocene // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2024. 655: 112555.

**Brown, Fedick, 2023** – Brown H.M., Fedick P.W. Low-cost, automated reaction screening for energetic precursor cage compounds by a benchtop liquid handling robot and desorption electrospray ionization mass spectrometry // *Reaction Chemistry & Engineering*. 2023. 8(3): 556-562.

**Bryant et al., 1994** – Bryant, J.D., Luz, B., Froelich, P.N. (1994). Oxygen isotopic composition of fossil horse tooth phosphate as a record of continental paleoclimate // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 1994. 107(3-4): 303-316.

**Cevc et al., 1974** – Cevc P., Schara M., Funduk N. H-atom recombination kinetics in tooth enamel // *Periodicum Biologorum*. 1974. 76(1): 41.

**Chen et al., 2017** – Chen C.L., Chen T.R., Chiu S.H., Urban P.L. Dual robotic arm “production line” mass spectrometry assay guided by multiple Arduino-type microcontrollers // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2017. 239: 608-616.

**Chen et al., 2014** – Chen C., Wang Z., Saito M., Tohei T., Takano Y., Ikuhara Y. Fluorine in shark teeth: Its direct atomic-resolution imaging and strengthening function // *Angewandte Chemie*. 2014. 126(6): 1569-1573.

**Chen et al., 2021** – Chen A., Yan M., Feng J., Bi L., Chen L., Hu S., Hong H., Shi L., Li G., Jin B., Zhang X. (2021). Single cell mass spectrometry with a robotic micromanipulation system for cell metabolite analysis // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021. 69(1): 325-333.

**Chillón et al., 1994** – Chillón B.S., Alberdi M.T., Leone G., Bonadonna F.P., Stenni B., Longinelli A. Oxygen isotopic composition of fossil equid tooth and bone phosphate: an archive of difficult interpretation // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 1994. 107(3-4): 317-328.

**Chiu, Urban, 2015** – Chiu S.H., Urban P.L. Robotics-assisted mass spectrometry assay platform enabled by open-source electronics // *Biosensors and Bioelectronics*. 2015. 64: 260-268.

**Cole, Silver, 1963** – Cole T., Silver A.H. Production of hydrogen atoms in teeth by X-irradiation // *Nature*. 1963. 200(4907): 700-701.

**Constans, 2003** – Constans A. Automation advances in proteomics: robotics and the incorporation of mass spectrometry equipment increase the choices available to researchers // *The Scientist*. 2003. 17(16): 47-50.

**Diez-Canseco et al., 2022** – Díez-Canseco C., Aguilera M., Tornero C. Intra-tooth isotopic analysis ( $\delta^{13}\text{C}$  and  $\delta^{15}\text{N}$ ) of dentine collagen in high-crowned teeth: A new experimental study with modern sheep specimens // *International Journal of Osteoarchaeology*. 2022. 32(5): 962-975.

**Enault, 2015** – Enault S. Évolution et diversité des structures minéralisées chez les séliaciens: approche paléo-développementale (Doctoral dissertation, Université Montpellier). 2015.

**Franceschi et al., 1987** – Franceschi J., Tiefenbach P., Trinquier J., Jouffrey B. Robotic electron-microscope for nondestructive monitoring of a flexible production line // *Journal de Microscopie et de Spectroscopie Electroniques*. 1987. 12(3): A20.

**Frederik, Storms, 2005** – Frederik P.M., Storms M.M. Automated, robotic preparation of vitrified samples for 2D and 3D cryo electron microscopy // *Microscopy today*. 2005. 13(6): 32-39.

Gadbury et al., 2000 – Gadbury C., Todd L., Jahren A.H., Amundson R. Spatial and temporal variations in the isotopic composition of bison tooth enamel from the Early Holocene Hudson–Meng Bone Bed, Nebraska // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2000. 157(1-2): 79-93.

Glauche et al., 2011 – Glauche V., Röhrich J., Bohne W., Radlanski R.J., Atar M., Honda Y., Yoshida W., Maeda H., Finke C.H. Analysis of tooth surface elements by ion beam analysis // *Journal of Hard Tissue Biology*. 2011. 20(2): 99-106.

Gong et al., 2014 – Gong Z., Chen B.K., Liu J., Sun Y. Robotic probing of nanostructures inside scanning electron microscopy // *IEEE Transactions on Robotics*. 2014. 30(3): 758-765.

Gordon et al., 2015 – Gordon L.M., Derocher K.A., Cohen M.J., Joester D. Atom probe of apatites-from single crystals to interphases in tooth enamel // *Microscopy and Microanalysis*. 2015. 21(S3): 519-520.

Gradov et al., 2025 – Gradov O.V., Zhulanov Yu.V., Makaveev P.Yu., Filippov M.K. The Plastisphere as an Evolutionarily New Geospheric Shell and a“Biogeochemical Reactor” of the Technosphere (Introductory Methodological Review) // *European Geographical Studies*. 2025. 12(1): 26-56.

Gradov, 2024 – Gradov O.V. The history of MS-patch-clamp techniques development: Integration of mass-spectrometry and membrane electrophysiology // *Research Reports in Molecular Biology*. 2024. 2(2): 17-20.

Greene et al., 2007 – Greene L.A., Isaac I., Gray D.E., Schwartz S.A. Streamlining plant sample preparation: The use of high-throughput robotics to process Echinacea samples for biomarker profiling by MALDI-TOF mass spectrometry // *Journal of biomolecular techniques: JBT*. 2007. 18(4): 238.

Grischke et al., 2019 – Grischke J., Johannsmeier L., Eich L., Haddadin S. (Dentronics: review, first concepts and pilot study of a new application domain for collaborative robots in dental assistance / *2019 International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. 2019, May. Pp. 6525-6532. IEEE.

Grischke et al., 2020 – Grischke J., Johannsmeier L., Eich L., Griga L., Haddadin S. Dentronics: Towards robotics and artificial intelligence in dentistry // *Dental Materials*. 2020. 36(6): 765-778.

Haddadi et al., 2015 – Haddadi K., El Fellahi A., Marzouk J., Arscott S., Boyaval C., Lasri T., Dambrine G. Robotic on-wafer probe station for microwave characterization in a scanning electron microscope / *2015 IEEE MTT-S International Microwave Symposium*. 2015, May. Pp. 1-3. IEEE.

Haitina, Debiais-Thibaud, 2023 – Haitina T., Debiais-Thibaud M. (2023). Evolutionary genomics of Odontode tissues // *Odontodes*. 2023. Pp. 100-140. CRC Press.

Hanusse, Guillataud, 1992 – Hanusse P., Guillataud P. Dentronic Analysis of Pictures, Fractals and other Complex Structures. In: Encarnaç o, J.L., Sakas, G., Peitgen, HO., Englert, G. (eds) *Fractal Geometry and Computer Graphics. Beitr age zur Graphischen Datenverarbeitung*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1992. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-95678-2\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-95678-2_16)

Henriquez et al., 2025 – Henriquez, J.I., Flibotte, S., Fu, K., Richman, J.M. (2025). Molecular Profiling of Odontoclasts during Physiological Tooth Replacement. *Journal of Dental Research*. 104(5): 561-571.

Hirabayashi et al., 1988 – Hirabayashi T., Kasabou K., Yokota K. More widely spaced comb-like polymers of which teeth appear on every 15, 19, 23, and 26 repeating main-chain atoms // *Polymer journal*. 1988. 20(10): 911-917.

Hiraoka et al., 2020 – Hiraoka K., Ariyada O., Sekine R., Ninomiya S., Usmanov D.T., Wada H., Nonami H. Robotic sheath-flow probe electrospray ionization/mass spectrometry (sfPESI/MS): Development of a touch sensor for samples in a multiwell plastic plate // *Analytical Methods*. 2020. 12(22): 2812-2819.

Hoppe et al., 2004 – Hoppe K.A., Amundson R., Vavra M., McClaran M.P., Anderson D.L. Isotopic analysis of tooth enamel carbonate from modern North American feral horses: implications for paleoenvironmental reconstructions // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2004. 203(3-4): 299-311.

Jayaweera et al, 2021 – Jayaweera M., Amarasinghe H., Johnson N.W. Reshaping dental practice in the face of the COVID-19 pandemic: Leapfrogging to Dentronics // *Oral Diseases*. 2021. Pp. 10-1111.

Jia, Nemes, 2024 – Jia D., Nemes P. Development and validation of RoboCap, a robotic capillary platform to automate capillary electrophoresis mass spectrometry en route to high-throughput single-cell proteomics // *Analytical chemistry*. 2024. 96(42): 16985-16993.

Johnson et al, 2025 – Johnson D.L., Chau T.H., Chesson L.A. The oxygen isotopic composition of tooth enamel carbonate: A review of measurement methods & forensic applications // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2025. 183: 118084.

Julien et al., 2012 – Julien M.A., Bocherens H., Burke A., Drucker D.G., Patou-Mathis M., Krotova O., Péan S. Were European steppe bison migratory?  $^{18}\text{O}$ ,  $^{13}\text{C}$  and Sr intra-tooth isotopic variations applied to a palaeoethological reconstruction // *Quaternary International*. 2012. 271: 106-119.

Karki et al., 2021 – Karki S., Meher A.K., Inutan E.D., Pophristic M., Marshall D.D., Rackers K., Trimpin S., McEwen C.N. Development of a robotics platform for automated multi-ionization mass spectrometry // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2021. 35: e8449.

Koidou et al., 2022 – Koidou V.P., Hagi-Pavli E., Cross S., Nibali L., Donos N. Molecular profiling of intrabony defects' gingival crevicular fluid // *Journal of Periodontal Research*. 2022. 57(1): 152-161.

Kovács et al., 2012 – Kovács J., Moravcová M., Újvári G., Pintér A.G. Reconstructing the paleoenvironment of East Central Europe in the Late Pleistocene using the oxygen and carbon isotopic signal of tooth in large mammal remains // *Quaternary International*. 2012. 276: 145-154.

Li et al, 2018 – Li A., Paine M.R., Zambrzycki S., Stryffeler R.B., Wu J., Bouza M., Huckaby J., Chang C.Y., Kumar M., Mukhija P., Fernández F.M. Robotic surface analysis mass spectrometry (RoSA-MS) of three-dimensional objects // *Analytical chemistry*. 2018. 90(6): 3981-3986.

Liang, 2019 – Liang S. Contribution to Localization and Motion Control of Inertial Actuated NanoRobotic Systems Inside Electron Microscopy (Doctoral dissertation, Sorbonne Université). 2019.

Liu et al., 2024 – Liu X., Huang Q., Deng J., Liu X., Hu B. Portable mass spectrometry for on-site detection of hazardous volatile organic compounds via robotic extractive sampling // *Analytical Chemistry*. 2024. 96(23): 9325-9331.

Liu et al., 2025 – Liu X., Liu X., Li B., Zhang X., Hu B. Lab-on-robot: Unmanned mass spectrometry robot for direct sample analysis in hazardous and radioactive environments // *Analytical Chemistry*. 2025. 97(17): 9126-9130.

Makarewicz, Pederzani, 2017 – Makarewicz C.A., Pederzani S. Oxygen ( $\delta^{18}\text{O}$ ) and carbon ( $\delta^{13}\text{C}$ ) isotopic distinction in sequentially sampled tooth enamel of co-localized wild and domesticated caprines: Complications to establishing seasonality and mobility in herbivores // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2017. 485: 1-15.

Makarewicz et al., 2017 – Makarewicz C.A., Arbuckle B.S., Öztan A. Vertical transhumance of sheep and goats identified by intra-tooth sequential carbon ( $\delta^{13}\text{C}$ ) and oxygen ( $\delta^{18}\text{O}$ ) isotopic analyses: Evidence from Chalcolithic Köşk Höyük, central Turkey // *Journal of Archaeological Science*. 2017. 86: 68-80.

Manoli et al., 2024 – Manoli E., Higginson J., Tolley, N., Darzi, A., Kinross, J., Temelkuran, B., Takats, Z. (2024). Human robotic surgery with intraoperative tissue identification using rapid evaporation ionisation mass spectrometry // *Scientific Reports*. 2024. 14(1): 1027.

Mayta-Tovalino et al., 2023 – Mayta-Tovalino F., Munive-Degregori A., Luza S., Cárdenas-Mariño F.C., Guerrero M.E., Barja-Ore J. Applications and perspectives of artificial intelligence, machine learning and “dentronics” in dentistry: a literature review // *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2023. 13(1): 1-8.

McCambly et al., 1997 – McCambly K., Kelly R.C., Johnson T., Johnson J.E., Brown W.C. Robotic solid-phase extraction of amphetamines from urine for analysis by gas chromatography-mass spectrometry // *Journal of analytical toxicology*. 1997. 21(6): 438-444.

Mitsakakis, 2021 – Mitsakakis K. Novel lab-on-a-disk platforms: A powerful tool for molecular fingerprinting of oral and respiratory tract infections // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021. 21(6): 523-526.

Mönnink et al., 2023 – Mönnink C., Eich L., Haddadin S., Stiesch M., Grischke J. Dentronics: tooth cleaning with a tactile collaborative robot-an in vitro proof of concept // *International journal of computerized dentistry*. 2023. 26(2): 167-174.

[Montagner et al., 2010](#) – Montagner F., Gomes B.P., Kumar P.S. Molecular fingerprinting reveals the presence of unique communities associated with paired samples of root canals and acute apical abscesses // *Journal of endodontics*. 2010. 36(9): 1475-1479.

[Mukhopadhyay et al., 2006](#) – Mukhopadhyay P., Singh S., Greene R.M., Pisano M.M. Molecular fingerprinting of BMP2-and BMP4-treated embryonic maxillary mesenchymal cells // *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2006. 9(2): 93-110.

[Nelson, 2005](#) – Nelson S.V. Paleoseasonality inferred from equid teeth and intra-tooth isotopic variability // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2005. 222(1-2): 122-144.

[Nóbrega et al., 2016](#) – Nóbrega L.M., Montagner F., Ribeiro A.C., Mayer M.A., Gomes B.P. Molecular identification of cultivable bacteria from infected root canals associated with acute apical abscess // *Brazilian dental journal*. 2016. 27(3): 318-324.

[Notchenko, Gradov, 2013](#) – Notchenko A.V., Gradov O.V. A five-axis arm-manipulator laser system & an algorithm for digital processing of output data for recording and morpho-topological identification of cells and tissue structures // *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2013. 2(1): 2013005967.

[Notchenko et al., 2015](#) – Notchenko A.V., Oganessian V.A., Gradov O.V. A novel tunable laser diode microrefractometric and goniometric spectrotomography based on multi-axis robotized feodorov stage and the multi-wavelength spectrorefractometric technology of the data analysis / *II Int. Conf. PhysTech-Med 2015: Physics of Living Systems*. 2015. Pp. 10-11. MIPT.

[Palamara et al., 1981](#) – Palamara J., Phakey P.P., Rachinger W.A., Orams H.J. Electron-microscope study of the dentine-enamel junction of kangaroo (*Macropus giganteus*) teeth using selected-area argon-ion-beam thinning // *Cell and Tissue Research*. 1981. 221(2): 405-419.

[Passey, Cerling, 2002](#) – Passey B.H., Cerling T.E. Tooth enamel mineralization in ungulates: implications for recovering a primary isotopic time-series // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 2002. 66(18): 3225-3234.

[Pereira dos Santos et al., 2023](#) – Pereira dos Santos N.G., Medina D.A.V., Lanças F.M. Microextraction by packed sorbent of N-nitrosamines from Losartan tablets using a high-throughput robot platform followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Journal of Separation Science*. 2023. 46(17): 2300214.

[Perez-Huerta et al., 2024](#) – Perez-Huerta A., Alvarez-Lloret P., Yamauti M., Samajpati E., Dias Lanza L., Cappelli C. Characterization of tooth with amelogenesis imperfecta (AI) by atom probe tomography: A. Perez-Huerta et al. // *Mrs Advances*. 2024. 9(12): 950-961.

[Piruzian, 2007](#) – Piruzyan L.A. The possible use of new technologies for treating some diseases at the atomic-molecular level // *Human Physiology*. 2007. 33(5): 647-649.

[Piruzian, 2012a](#) – Piruzyan L.A. Atomic molecular medicine // *Neurochemical Journal*. 2012. 6(2): 153-161.

[Piruzian, 2012b](#) – Piruzyan L.A. Feasibility of novel atomic-molecular resuscitation tools // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012. 152(5): 646-652.

[Pisano et al., 2003](#) – Pisano M.M., Mukhopadhyay P., Greene R.M. Molecular fingerprinting of TGFβ-treated embryonic maxillary mesenchymal cells // *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2003. 6(4): 194-209.

[Potter et al., 2004](#) – Potter C.S., Pulokas J., Smith P., Suloway C., Carragher B. Robotic grid loading system for a transmission electron microscope // *Journal of structural biology*. 2004. 146(3): 431-440.

[Reumann, 2010](#) – Reumann M.K., Weiser M.C., Mayer-Kuckuk P. Musculoskeletal molecular imaging: a comprehensive overview // *Trends in biotechnology*. 2010. 28(2): 93-101.

[Schwartz et al., 2007](#) – Schwartz S.A., Issac I., Greene L.A., Guthrie J.R., Gray D. P33-T Streamlining Plant Sample Preparation: The Use of High-Throughput Robotics to Process Echinacea Samples for Biomarker Profiling by MALDI-TOF Mass Spectrometry // *Journal of Biomolecular Techniques: JBT*. 2007. 18(1): 12.

[Sezen, Bakan, 2017](#) – Sezen M., Bakan F. Micro/nano analysis of tooth microstructures by Focused Ion Beam (FIB) cross-sectioning // *Sakarya University Journal of Science*. 2017. 21(2): 232-235.

[Sezen et al., 2018](#) – Sezen M., Ow-Yang C., Karahan Ö., Kıtıki B. Micro and nanostructural analysis of a human tooth using correlated focused ion beam (FIB) and transmission Electron microscopy (TEM) investigations // *Micron*. 2018. 115: 17-24.

[Shanley et al., 2024](#) – Shanley J., Pu F., Williams J.D., Elsen N.L., Gopalakrishnan S.M., Pan J.Y., Radosevich A.J. Collaborative robotics to enable ultra-high-throughput IR-MALDESI // *SLAS technology*. 2024. 29(4): 100163.

[Shinde et al., 2025](#) – Shinde D., Dhagat U., Murugan V., Gupta P., Tadala R., Karubothula B., Devireddy C., Stanislaus E., Salem S.B., Elamin W., Brudecki G. Automated Analysis of Pollutants in Wastewater Using Atmospheric Pressure Gas Chromatography-Tandem Quadrupole Mass Spectrometer With Robotic Autosampler and Solid Phase Micro Extraction // *Journal of Separation Science*. 2025. 48(11): e70328.

[Strome et al., 2018](#) – Strome A., Kossatz S., Zanoni D.K., Rajadhyaksha M., Patel S., Reiner T. Current practice and emerging molecular imaging technologies in oral cancer screening // *Molecular imaging*. 2018. 17: 1536012118808644.

[Surugaya et al., 2008](#) – Surugaya N., Hiyama T., Watahiki M. Automated gravimetric sample pretreatment using an industrial robot for the high-precision determination of plutonium by isotope dilution mass spectrometry // *Analytical Sciences*. 2008. 24(6): 739-744.

[Suzuki, 1983](#) – Suzuki A. Study on the effects of electron beam irradiation on tooth extraction wound healing in rats. With special reference to irradiation after extraction // *Nichidai Shigaku*. 1983. 57(6): 1142-1150.

[Syamchand, Sony, 2015](#) – Syamchand S.S., Sony G. Multifunctional hydroxyapatite nanoparticles for drug delivery and multimodal molecular imaging // *Microchimica Acta*. 2015. 182(9): 1567-1589.

[Tiznado-Orozco et al., 2015](#) – Tiznado-Orozco G.E., Reyes-Gasga J., Elefterie F., Beyens C., Maschke U., Brès E.F. Wettability modification of human tooth surface by water and UV and electron-beam radiation // *Materials Science and Engineering: C*. 2015. 57: 133-146.

[Wang et al., 2008](#) – Wang Y., Kromhout E., Zhang C., Xu Y., Parker W., Deng T., Qiu Z. Stable isotopic variations in modern herbivore tooth enamel, plants and water on the Tibetan Plateau: Implications for paleoclimate and paleoelevation reconstructions // *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2008. 260(3-4): 359-374.

[Wang et al., 2020](#) – Wang J., Qi G., Qu X., Ling X., Zhang Z., Jin Y. Molecular profiling of dental pulp stem cells during cell differentiation by surface enhanced Raman spectroscopy // *Analytical Chemistry*. 2020. 92(5): 3735-3741.

[Wiedemann et al., 1999](#) – Wiedemann F.B., Bocherens H., Mariotti A., von den Driesch A., Grupe G. Methodological and archaeological implications of intra-tooth isotopic variations ( $\delta^{13}\text{C}$ ,  $\delta^{18}\text{O}$ ) in herbivores from Ain Ghazal (Jordan, Neolithic) // *Journal of archaeological science*. 1999. 26(6): 697-704.

[Wu et al., 2024](#) – Wu M., Ma Q., Li M., Zhou Z., Xu J., Waterhouse G.I., Song N., Zhao W.W., Chen G. Online sequential analysis of volatile and semivolatile organic compounds in water matrices by double robotic sample preparations and dual-channel mono and comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry system // *Journal of Chromatography A*. 2024. 1726: 464963.

[Zerón, 2023](#) – Zerón A. Inteligencia artificial y charlas robotizadas por ChatGPT // *Revista ADM Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana*. 2023. 80(2): 66-69.

[Zhang et al., 2016](#) – Zhang L., Xia Y., Xia B., Nicodemus K.J., McGuffey J., McGahee E., Blount B., Wang L. High-throughput and sensitive analysis of urinary heterocyclic aromatic amines using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry and robotic sample preparation system // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2016. 408(28): 8149-8161.

[Zhang et al., 2021](#) – Zhang C., Yan K., Fu C., Peng H., Hawker C.J., Whittaker A.K. Biological utility of fluorinated compounds: from materials design to molecular imaging, therapeutics and environmental remediation // *Chemical reviews*. 2021. 122(1): 167-208.

[Zimmermann et al., 2015](#) – Zimmermann S., Tiemerding T., Haenssler O.C., Fatikow S. Automated robotic manipulation of individual sub-micro particles using a dual probe setup inside the scanning electron microscope / *2015 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. 2015, May. Pp. 950-955. IEEE.

[Zschau et al., 1990](#) – Zschau H.E., Plier F., Otto G., Rentsch H., Wuerz S., Merte K. Nachweis von De- und Remineralisationsvorgängen an Zahnschmelz- und Hydroxylapatitproben mit Ionenstrahlverfahren (Detection of de- and remineralization processes in samples from the surface of

tooth enamel and hydroxyl apatite, using ion beam methods). *Wissenschaftliche Zeitschrift – Karl-Marx-Universität Leipzig // Mathematisch-Naturwissenschaftliche Reihe*. 1990. 39(1): 34-40.

## References

- [Alexandrov et al., 2025a](#) – Alexandrov, P.L., Filippov, M.K., Orekhov, T.K. (2025). Technical notes on the applicability of SEM and EPMA (microprobe analysis) for reconstructing biogeographical and paleoclimatic factors of taphonomic alterations of elasmobranch teeth. *European Geographical Studies*. 12(1): 9-25.
- [Alexandrov et al., 2025b](#) – Alexandrov, P.L., Filippov, M.K., Orekhov, T.K. (2025). Methodological Notes on the Possibility of Electron Microscopic Study of Fossil Elasmobranch Teeth in Ultra-Low-Budget Laboratories. *Russian Journal of Biological Research*. 12(1): 34-59.
- [Ambrose, 1990](#) – Ambrose, S.H. (1990). Preparation and characterization of bone and tooth collagen for isotopic analysis. *Journal of archaeological science*. 17(4): 431-451.
- [Arefnia et al., 2024](#) – Arefnia, B., Horina, A., Nazerani-Zemann, T., Seinost, G., Rieder, M., Wimmer, G. (2024). Nuclear imaging to visualize periodontal inflammation: Findings of a randomized controlled trial. *Oral Diseases*. 30(7): 4630-4638.
- [Ashman et al., 1997](#) – Ashman, K., Houthaave, T., Clayton, J., Wilm, M., Podtelejnikov, A., Jensen, O.N., Mann, M. (1997). The application of robotics and mass spectrometry to the characterisation of the *Drosophila melanogaster* indirect flight muscle proteome. *Letters in Peptide Science*. 4(2): 57-65.
- [Bahreyni Toossi et al., 2016](#) – Bahreyni Toossi, M.T., Ghorbani, M., Akbari, F., Mehrpouyan, M., Sobhkhiz Sabet, L. (2016). Evaluation of the effect of tooth and dental restoration material on electron dose distribution and production of photon contamination in electron beam radiotherapy. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*. 39(1): 113-122.
- [Balasse et al., 2001](#) – Balasse, M., Bocherens, H., Mariotti, A., Ambrose, S.H. (2001). Detection of dietary changes by intra-tooth carbon and nitrogen isotopic analysis: an experimental study of dentine collagen of cattle (*Bos taurus*). *Journal of archaeological Science*. 28(3): 235-245.
- [Balasse, 2002](#) – Balasse, M. (2002). Reconstructing dietary and environmental history from enamel isotopic analysis: time resolution of intra-tooth sequential sampling. *International Journal of Osteoarchaeology*. 12(3): 155-165.
- [Bansal et al., 2012](#) – Bansal, A.K., Shetty, D.C., Bindal, R., Pathak, A. (2012). Amelogenin: A novel protein with diverse applications in genetic and molecular profiling. *Journal of oral and maxillofacial pathology*. 16(3): 395-399.
- [Bartenwerfer et al., 2014](#) – Bartenwerfer, M., Diederichs, C., Fatikow, S. (2014, May). Automated robotic assembly for a micro-cartridge system inside the scanning electron microscope. *2014 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. Pp. 5197-5202. IEEE.
- [Bendrey et al., 2015](#) – Bendrey, R., Vella, D., Zazzo, A., Balasse, M., Lepetz, S. (2015). Exponentially decreasing tooth growth rate in horse teeth: implications for isotopic analyses. *Archaeometry*. 57(6): 1104-1124.
- [Bengtsson, Lehotay, 1996](#) – Bengtsson, I.M., Lehotay, D.C. (1996). Sample preparation with an automated robotic workstation for organic acid analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 685(1): 1-7.
- [Bennett et al., 2014](#) – Bennett, R.V., Morzan, E.M., Huckaby, J.O., Monge, M.E., Christensen, H.I., Fernández, F.M. (2014). Robotic plasma probe ionization mass spectrometry (RoPPI-MS) of non-planar surfaces. *Analyst*. 139(11): 2658-2662.
- [Bocelli et al., 2022](#) – Bocelli, M.D., Vargas Medina, D.A., Rodriguez, J.P.G., Lanças, F.M., Santos-Neto, Á.J. (2022). Determination of parabens in wastewater samples via robot-assisted dynamic single-drop microextraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Electrophoresis*. 43(15): 1567-1576.
- [Bocelli et al., 2023](#) – Bocelli, M.D., Medina, D.A.V., Lanças, F.M., dos Santos-Neto, A.J. (2023). Automated microextraction by packed sorbent of endocrine disruptors in wastewater using a high-throughput robotic platform followed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 415(25): 6165-6176.
- [Briatico et al., 2024](#) – Briatico, G., Mussi, M., Melis, R.T., Geraads, D., Bocherens, H. (2024). Intra-tooth isotopic analysis shows seasonal variability in the high-elevation context of

Melka Kunture (Upper Awash Valley, Ethiopia) during the Early Pleistocene. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 655: 112555.

[Brown, Fedick, 2023](#) – *Brown, H.M., Fedick, P.W.* (2023). Low-cost, automated reaction screening for energetic precursor cage compounds by a benchtop liquid handling robot and desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Reaction Chemistry & Engineering*. 8(3): 556-562.

[Bryant et al., 1994](#) – *Bryant, J.D., Luz, B., Froelich, P.N.* (1994). Oxygen isotopic composition of fossil horse tooth phosphate as a record of continental paleoclimate. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 107(3-4): 303-316.

[Cevc et al., 1974](#) – *Cevc, P., Schara, M., Funduk, N.* (1974). H-atom recombination kinetics in tooth enamel. *Periodicum Biologorum*. 76(1): 41.

[Chen et al., 2017](#) – *Chen, C.L., Chen, T.R., Chiu, S.H., Urban, P.L.* (2017). Dual robotic arm “production line” mass spectrometry assay guided by multiple Arduino-type microcontrollers. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 239: 608-616.

[Chen et al., 2014](#) – *Chen, C., Wang, Z., Saito, M., Tohei, T., Takano, Y., Ikuhara, Y.* (2014). Fluorine in shark teeth: Its direct atomic-resolution imaging and strengthening function. *Angewandte Chemie*. 126(6): 1569-1573.

[Chen et al., 2021](#) – *Chen, A., Yan, M., Feng, J., Bi, L., Chen, L., Hu, S., Hong, H., Shi, L., Li, G., Jin, B., Zhang, X.* (2021). Single cell mass spectrometry with a robotic micromanipulation system for cell metabolite analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 69(1): 325-333.

[Chillón et al., 1994](#) – *Chillón, B.S., Alberdi, M.T., Leone, G., Bonadonna, F.P., Stenni, B., Longinelli, A.* (1994). Oxygen isotopic composition of fossil equid tooth and bone phosphate: an archive of difficult interpretation. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 107(3-4): 317-328.

[Chiu, Urban, 2015](#) – *Chiu, S.H., Urban, P.L.* (2015). Robotics-assisted mass spectrometry assay platform enabled by open-source electronics. *Biosensors and Bioelectronics*. 64: 260-268.

[Cole, Silver, 1963](#) – *Cole, T., Silver, A.H.* (1963). Production of hydrogen atoms in teeth by X-irradiation. *Nature*. 200(4907): 700-701.

[Constans, 2003](#) – *Constans, A.* (2003). Automation advances in proteomics: robotics and the incorporation of mass spectrometry equipment increase the choices available to researchers. *The Scientist*. 17(16): 47-50.

[Díez-Canseco et al., 2022](#) – *Díez-Canseco, C., Aguilera, M., Tornero, C.* (2022). Intra-tooth isotopic analysis ( $\delta^{13}\text{C}$  and  $\delta^{15}\text{N}$ ) of dentine collagen in high-crowned teeth: A new experimental study with modern sheep specimens. *International Journal of Osteoarchaeology*. 32(5): 962-975.

[Enault, 2015](#) – *Enault, S.* (2015). Évolution et diversité des structures minéralisées chez les sélaciens: approche paléo-développementale (Doctoral dissertation, Université Montpellier).

[Franceschi et al., 1987](#) – *Franceschi, J., Tiefenbach, P., Trinquier, J., Jouffrey, B.* (1987). Robotic electron-microscope for nondestructive monitoring of a flexible production line. *Journal de Microscopie et de Spectroscopie Electroniques*. 12(3): A20.

[Frederik, Storms, 2005](#) – *Frederik, P.M., Storms, M.M.* (2005). Automated, robotic preparation of vitrified samples for 2D and 3D cryo electron microscopy. *Microscopy today*. 13(6): 32-39.

[Gadbury et al., 2000](#) – *Gadbury, C., Todd, L., Jahren, A.H., Amundson, R.* (2000). Spatial and temporal variations in the isotopic composition of bison tooth enamel from the Early Holocene Hudson–Meng Bone Bed, Nebraska. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 157(1-2): 79-93.

[Glauche et al., 2011](#) – *Glauche, V., Röhrich, J., Bohne, W., Radlanski, R.J., Atar, M., Honda, Y., Yoshida, W., Maeda, H., Finke, C.H.* (2011). Analysis of tooth surface elements by ion beam analysis. *Journal of Hard Tissue Biology*. 20(2): 99-106.

[Gong et al., 2014](#) – *Gong, Z., Chen, B.K., Liu, J., Sun, Y.* (2014). Robotic probing of nanostructures inside scanning electron microscopy. *IEEE Transactions on Robotics*. 30(3): 758-765.

[Gordon et al., 2015](#) – *Gordon, L.M., Derocher, K.A., Cohen, M.J., Joester, D.* (2015). Atom probe of apatites-from single crystals to interphases in tooth enamel. *Microscopy and Microanalysis*. 21(S3): 519-520.

- Gradov et al., 2025** – Gradov, O.V., Zhulanov, Yu.V., Makaveev, P.Yu., Filippov, M.K. (2025). The Plastisphere as an Evolutionarily New Geospheric Shell and a “Biogeochemical Reactor” of the Technosphere (Introductory Methodological Review). *European Geographical Studies*. 12(1): 26-56.
- Gradov, 2024** – Gradov, O.V. (2024). The history of MS-patch-clamp techniques development: Integration of mass-spectrometry and membrane electrophysiology. *Research Reports in Molecular Biology*. 2(2): 17-20.
- Greene et al., 2007** – Greene, L.A., Isaac, I., Gray, D.E., Schwartz, S.A. (2007). Streamlining plant sample preparation: The use of high-throughput robotics to process Echinacea samples for biomarker profiling by MALDI-TOF mass spectrometry. *Journal of biomolecular techniques: JBT*. 18(4): 238.
- Grischke et al., 2019** – Grischke, J., Johannsmeier, L., Eich, L., Haddadin, S. (2019, May). Dentronics: review, first concepts and pilot study of a new application domain for collaborative robots in dental assistance. *2019 International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. Pp. 6525-6532. IEEE.
- Grischke et al., 2020** – Grischke, J., Johannsmeier, L., Eich, L., Griga, L., Haddadin, S. (2020). Dentronics: Towards robotics and artificial intelligence in dentistry. *Dental Materials*. 36(6): 765-778.
- Haddadi et al., 2015** – Haddadi, K., El Fellahi, A., Marzouk, J., Arscott, S., Boyaval, C., Lasri, T., Dambrine, G. (2015, May). Robotic on-wafer probe station for microwave characterization in a scanning electron microscope. *2015 IEEE MTT-S International Microwave Symposium*. Pp. 1-3. IEEE.
- Haitina, Debiais-Thibaud, 2023** – Haitina, T., Debiais-Thibaud, M. (2023). Evolutionary genomics of Odontode tissues. *Odontodes*. Pp. 100-140. CRC Press.
- Hanusse, Guillataud, 1992** – Hanusse, P., Guillataud, P. (1992). Dentronic Analysis of Pictures, Fractals and other Complex Structures. In: Encarnação, J.L., Sakas, G., Peitgen, HO., Englert, G. (eds) *Fractal Geometry and Computer Graphics. Beiträge zur Graphischen Datenverarbeitung*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-95678-2\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-95678-2_16)
- Henriquez et al., 2025** – Henriquez, J.I., Flibotte, S., Fu, K., Richman, J.M. (2025). Molecular Profiling of Odontoclasts during Physiological Tooth Replacement. *Journal of Dental Research*. 104(5): 561-571.
- Hirabayashi et al., 1988** – Hirabayashi, T., Kasabou, K., Yokota, K. (1988). More widely spaced comb-like polymers of which teeth appear on every 15, 19, 23, and 26 repeating main-chain atoms. *Polymer journal*. 20(10): 911-917.
- Hiraoka et al., 2020** – Hiraoka, K., Ariyada, O., Sekine, R., Ninomiya, S., Usmanov, D.T., Wada, H., Nonami, H. (2020). Robotic sheath-flow probe electrospray ionization/mass spectrometry (sfPESI/MS): Development of a touch sensor for samples in a multiwell plastic plate. *Analytical Methods*. 12(22): 2812-2819.
- Hoppe et al., 2004** – Hoppe, K.A., Amundson, R., Vavra, M., McClaran, M.P., Anderson, D.L. (2004). Isotopic analysis of tooth enamel carbonate from modern North American feral horses: implications for paleoenvironmental reconstructions. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 203(3-4): 299-311.
- Jayaweera et al, 2021** – Jayaweera, M., Amarasinghe, H., Johnson, N.W. (2021). Reshaping dental practice in the face of the COVID-19 pandemic: Leapfrogging to Dentronics. *Oral Diseases*. Pp. 10-1111.
- Jia, Nemes, 2024** – Jia, D., Nemes, P. (2024). Development and validation of RoboCap, a robotic capillary platform to automate capillary electrophoresis mass spectrometry en route to high-throughput single-cell proteomics. *Analytical chemistry*. 96(42): 16985-16993.
- Johnson et al, 2025** – Johnson, D.L., Chau, T.H., Chesson, L.A. (2025). The oxygen isotopic composition of tooth enamel carbonate: A review of measurement methods & forensic applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 183: 118084.
- Julien et al., 2012** – Julien, M.A., Bocherens, H., Burke, A., Drucker, D.G., Patou-Mathis, M., Krotova, O., Péan, S. (2012). Were European steppe bison migratory?  $^{18}\text{O}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  intra-tooth isotopic variations applied to a palaeoethological reconstruction. *Quaternary International*. 271: 106-119.

[Karki et al., 2021](#) – Karki, S., Meher, A.K., Inutan, E.D., Pophristic, M., Marshall, D.D., Rackers, K., Trimpin, S., McEwen, C.N. (2021). Development of a robotics platform for automated multi-ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 35: e8449.

[Koidou et al., 2022](#) – Koidou, V.P., Hagi-Pavli, E., Cross, S., Nibali, L., Donos, N. (2022). Molecular profiling of intrabony defects' gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*. 57(1): 152-161.

[Kovács et al., 2012](#) – Kovács, J., Moravcová, M., Újvári, G., Pintér, A.G. (2012). Reconstructing the paleoenvironment of East Central Europe in the Late Pleistocene using the oxygen and carbon isotopic signal of tooth in large mammal remains. *Quaternary International*. 276: 145-154.

[Li et al., 2018](#) – Li, A., Paine, M.R., Zambrzycki, S., Stryffeler, R.B., Wu, J., Bouza, M., Huckaby, J., Chang, C.Y., Kumar, M., Mukhija, P., Fernández, F.M. (2018). Robotic surface analysis mass spectrometry (RoSA-MS) of three-dimensional objects. *Analytical chemistry*. 90(6): 3981-3986.

[Liang, 2019](#) – Liang, S. (2019). Contribution to Localization and Motion Control of Inertial Actuated NanoRobotic Systems Inside Electron Microscopy (Doctoral dissertation, Sorbonne Université).

[Liu et al., 2024](#) – Liu, X., Huang, Q., Deng, J., Liu, X., Hu, B. (2024). Portable mass spectrometry for on-site detection of hazardous volatile organic compounds via robotic extractive sampling. *Analytical Chemistry*. 96(23): 9325-9331.

[Liu et al., 2025](#) – Liu, X., Liu, X., Li, B., Zhang, X., Hu, B. (2025). Lab-on-robot: Unmanned mass spectrometry robot for direct sample analysis in hazardous and radioactive environments. *Analytical Chemistry*. 97(17): 9126-9130.

[Makarewicz, Pederzani, 2017](#) – Makarewicz, C.A., Pederzani, S. (2017). Oxygen ( $\delta^{18}\text{O}$ ) and carbon ( $\delta^{13}\text{C}$ ) isotopic distinction in sequentially sampled tooth enamel of co-localized wild and domesticated caprines: Complications to establishing seasonality and mobility in herbivores. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 485: 1-15.

[Makarewicz et al., 2017](#) – Makarewicz, C.A., Arbuckle, B.S., Öztan, A. (2017). Vertical transhumance of sheep and goats identified by intra-tooth sequential carbon ( $\delta^{13}\text{C}$ ) and oxygen ( $\delta^{18}\text{O}$ ) isotopic analyses: Evidence from Chalcolithic Köşk Höyük, central Turkey. *Journal of Archaeological Science*. 86: 68-80.

[Manoli et al., 2024](#) – Manoli, E., Higginson, J., Tolley, N., Darzi, A., Kinross, J., Temelkuran, B., Takats, Z. (2024). Human robotic surgery with intraoperative tissue identification using rapid evaporation ionisation mass spectrometry. *Scientific Reports*. 14(1): 1027.

[Mayta-Tovalino et al., 2023](#) – Mayta-Tovalino, F., Munive-Degregori, A., Luza, S., Cárdenas-Mariño, F.C., Guerrero, M.E., Barja-Ore, J. (2023). Applications and perspectives of artificial intelligence, machine learning and “dentronics” in dentistry: a literature review. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 13(1): 1-8.

[McCambly et al., 1997](#) – McCambly, K., Kelly, R.C., Johnson, T., Johnson, J.E., Brown, W.C. (1997). Robotic solid-phase extraction of amphetamines from urine for analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*. 21(6): 438-444.

[Mitsakakis, 2021](#) – Mitsakakis, K. (2021). Novel lab-on-a-disk platforms: A powerful tool for molecular fingerprinting of oral and respiratory tract infections. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 21(6): 523-526.

[Mönnink et al., 2023](#) – Mönnink, C., Eich, L., Haddadin, S., Stiesch, M., Grischke, J. (2023). Dentronics: tooth cleaning with a tactile collaborative robot-an in vitro proof of concept. *International journal of computerized dentistry*. 26(2): 167-174.

[Montagner et al., 2010](#) – Montagner, F., Gomes, B.P., Kumar, P.S. (2010). Molecular fingerprinting reveals the presence of unique communities associated with paired samples of root canals and acute apical abscesses. *Journal of endodontics*. 36(9): 1475-1479.

[Mukhopadhyay et al., 2006](#) – Mukhopadhyay, P., Singh, S., Greene, R.M., Pisano, M.M. (2006). Molecular fingerprinting of BMP2- and BMP4-treated embryonic maxillary mesenchymal cells. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 9(2): 93-110.

[Nelson, 2005](#) – Nelson, S.V. (2005). Paleoseasonality inferred from equid teeth and intra-tooth isotopic variability. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 222(1-2): 122-144.

[Nóbrega et al., 2016](#) – Nóbrega, L.M., Montagner, F., Ribeiro, A.C., Mayer, M.A., Gomes, B.P. (2016). Molecular identification of cultivable bacteria from infected root canals associated with acute apical abscess. *Brazilian dental journal*. 27(3): 318-324.

[Notchenko, Gradov, 2013](#) – Notchenko, A.V., Gradov, O.V. (2013). A five-axis arm-manipulator laser system & an algorithm for digital processing of output data for recording and morpho-topological identification of cells and tissue structures. *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2(1): 2013005967.

[Notchenko et al., 2015](#) – Notchenko, A.V., Oganessian, V.A., Gradov, O.V. (2015). A novel tunable laser diode microrefractometric and goniometric spectrotomography based on multiaxis robotized feodorov stage and the multi-wavelength spectrorefractometric technology of the data analysis. *II Int. Conf. PhysTech-Med 2015: Physics of Living Systems*. Pp. 10-11. MIPT.

[Palamara et al., 1981](#) – Palamara, J., Phakey, P.P., Rachinger, W.A., Orams, H.J. (1981). Electron-microscope study of the dentine-enamel junction of kangaroo (*Macropus giganteus*) teeth using selected-area argon-ion-beam thinning. *Cell and Tissue Research*. 221(2): 405-419.

[Passey, Cerling, 2002](#) – Passey, B.H., Cerling, T.E. (2002). Tooth enamel mineralization in ungulates: implications for recovering a primary isotopic time-series. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 66(18): 3225-3234.

[Pereira dos Santos et al., 2023](#) – Pereira dos Santos, N.G., Medina, D.A.V., Lanças, F.M. (2023). Microextraction by packed sorbent of N-nitrosamines from Losartan tablets using a high-throughput robot platform followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*. 46(17): 2300214.

[Perez-Huerta et al., 2024](#) – Perez-Huerta, A., Alvarez-Lloret, P., Yamauti, M., Samajpati, E., Dias Lanza, L., Cappelli, C. (2024). Characterization of tooth with amelogenesis imperfecta (AI) by atom probe tomography: A. Perez-Huerta et al. *Mrs Advances*. 9(12): 950-961.

[Piruzian, 2007](#) – Piruzyan, L.A. (2007). The possible use of new technologies for treating some diseases at the atomic-molecular level. *Human Physiology*. 33(5): 647-649.

[Piruzian, 2012a](#) – Piruzyan, L.A. (2012). Atomic molecular medicine. *Neurochemical Journal*. 6(2): 153-161.

[Piruzian, 2012b](#) – Piruzyan, L.A. (2012). Feasibility of novel atomic-molecular resuscitation tools. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 152(5): 646-652.

[Pisano et al., 2003](#) – Pisano, M.M., Mukhopadhyay, P., Greene, R.M. (2003). Molecular fingerprinting of TGFβ-treated embryonic maxillary mesenchymal cells. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 6(4): 194-209.

[Potter et al., 2004](#) – Potter, C.S., Pulokas, J., Smith, P., Suloway, C., Carragher, B. (2004). Robotic grid loading system for a transmission electron microscope. *Journal of structural biology*. 146(3): 431-440.

[Reumann, 2010](#) – Reumann, M.K., Weiser, M.C., Mayer-Kuckuk, P. (2010). Musculoskeletal molecular imaging: a comprehensive overview. *Trends in biotechnology*. 28(2): 93-101.

[Schwartz et al., 2007](#) – Schwartz, S.A., Issac, I., Greene, L.A., Guthrie, J.R., Gray, D. (2007). P33-T Streamlining Plant Sample Preparation: The Use of High-Throughput Robotics to Process Echinacea Samples for Biomarker Profiling by MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Journal of Biomolecular Techniques: JBT*. 18(1): 12.

[Sezen, Bakan, 2017](#) – Sezen, M., Bakan, F. (2017). Micro/nano analysis of tooth microstructures by Focused Ion Beam (FIB) cross-sectioning. *Sakarya University Journal of Science*. 21(2): 232-235.

[Sezen et al., 2018](#) – Sezen, M., Ow-Yang, C., Karahan, Ö., Kitki, B. (2018). Micro and nanostructural analysis of a human tooth using correlated focused ion beam (FIB) and transmission Electron microscopy (TEM) investigations. *Micron*. 115: 17-24.

[Shanley et al., 2024](#) – Shanley, J., Pu, F., Williams, J.D., Elsen, N.L., Gopalakrishnan, S.M., Pan, J.Y., Radosevich, A.J. (2024). Collaborative robotics to enable ultra-high-throughput IR-MALDESI. *SLAS technology*. 29(4): 100163.

[Shinde et al., 2025](#) – Shinde, D., Dhagat, U., Murugan, V., Gupta, P., Tadala, R., Karubothula, B., Devireddy, C., Stanislaus, E., Salem, S.B., Elamin, W., Brudecki, G. (2025). Automated Analysis of Pollutants in Wastewater Using Atmospheric Pressure Gas Chromatography-Tandem Quadrupole Mass Spectrometer With Robotic Autosampler and Solid Phase Micro Extraction. *Journal of Separation Science*. 48(11): e70328.

**Strome et al., 2018** – Strome, A., Kossatz, S., Zanoni, D.K., Rajadhyaksha, M., Patel, S., Reiner, T. (2018). Current practice and emerging molecular imaging technologies in oral cancer screening. *Molecular imaging*. 17: 1536012118808644.

**Surugaya et al., 2008** – Surugaya, N., Hiyama, T., Watahiki, M. (2008). Automated gravimetric sample pretreatment using an industrial robot for the high-precision determination of plutonium by isotope dilution mass spectrometry. *Analytical Sciences*. 24(6): 739-744.

**Suzuki, 1983** – Suzuki, A. (1983). Study on the effects of electron beam irradiation on tooth extraction wound healing in rats. With special reference to irradiation after extraction. *Nichidai Shigaku*. 57(6): 1142-1150.

**Syamchand, Sony, 2015** – Syamchand, S.S., Sony, G. (2015). Multifunctional hydroxyapatite nanoparticles for drug delivery and multimodal molecular imaging. *Microchimica Acta*. 182(9): 1567-1589.

**Tiznado-Orozco et al., 2015** – Tiznado-Orozco, G.E., Reyes-Gasga, J., Elefterie, F., Beyens, C., Maschke, U., Brès, E.F. (2015). Wettability modification of human tooth surface by water and UV and electron-beam radiation. *Materials Science and Engineering: C*. 57: 133-146.

**Wang et al., 2008** – Wang, Y., Kromhout, E., Zhang, C., Xu, Y., Parker, W., Deng, T., Qiu, Z. (2008). Stable isotopic variations in modern herbivore tooth enamel, plants and water on the Tibetan Plateau: Implications for paleoclimate and paleoelevation reconstructions. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 260(3-4): 359-374.

**Wang et al., 2020** – Wang, J., Qi, G., Qu, X., Ling, X., Zhang, Z., Jin, Y. (2020). Molecular profiling of dental pulp stem cells during cell differentiation by surface enhanced Raman spectroscopy. *Analytical Chemistry*. 92(5): 3735-3741.

**Wiedemann et al., 1999** – Wiedemann, F.B., Bocherens, H., Mariotti, A., von den Driesch, A., Grupe, G. (1999). Methodological and archaeological implications of intra-tooth isotopic variations ( $\delta^{13}\text{C}$ ,  $\delta^{18}\text{O}$ ) in herbivores from Ain Ghazal (Jordan, Neolithic). *Journal of archaeological science*. 26(6): 697-704.

**Wu et al., 2024** – Wu, M., Ma, Q., Li, M., Zhou, Z., Xu, J., Waterhouse, G.I., Song, N., Zhao, W.W., Chen, G. (2024). Online sequential analysis of volatile and semivolatile organic compounds in water matrices by double robotic sample preparations and dual-channel mono and comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry system. *Journal of Chromatography A*. 1726: 464963.

**Zerón, 2023** – Zerón, A. (2023). Inteligencia artificial y charlas robotizadas por ChatGPT. *Revista ADM Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana*. 80(2): 66-69.

**Zhang et al., 2016** – Zhang, L., Xia, Y., Xia, B., Nicodemus, K.J., McGuffey, J., McGahee, E., Blount, B., Wang, L. (2016). High-throughput and sensitive analysis of urinary heterocyclic aromatic amines using isotope-dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry and robotic sample preparation system. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 408(28): 8149-8161.

**Zhang et al., 2021** – Zhang, C., Yan, K., Fu, C., Peng, H., Hawker, C.J., Whittaker, A.K. (2021). Biological utility of fluorinated compounds: from materials design to molecular imaging, therapeutics and environmental remediation. *Chemical reviews*. 122(1): 167-208.

**Zimmermann et al., 2015** – Zimmermann, S., Tiemerding, T., Haessler, O.C., Fatikow, S. (2015, May). Automated robotic manipulation of individual sub-micro particles using a dual probe setup inside the scanning electron microscope. *2015 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*. Pp. 950-955. IEEE.

**Zschau et al., 1990** – Zschau, H.E., Plier, F., Otto, G., Rentsch, H., Wuerz, S., Merte, K. (1990). Nachweis von De- und Remineralisationsvorgängen an Zahnschmelz- und Hydroxylapatitproben mit Ionenstrahlverfahren (Detection of de- and remineralization processes in samples from the surface of tooth enamel and hydroxyl apatite, using ion beam methods). *Wissenschaftliche Zeitschrift – Karl-Marx-Universität Leipzig. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Reihe*. 39(1): 34-40.

## Молекулярная палеодентроника и атомная палеодентроника с использованием электронного микрозонда, рентгеновского микрозонда, ядерного микрозонда и роботизированного масс-спектрометрического анализа

Павел Леонидович Александров <sup>a, b, \*</sup>, Михаил Константинович Филиппов <sup>c</sup>,  
Фёдор Константинович Орехов <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>b</sup> Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>c</sup> Институт Химической Физики им Н.Н. Семенова РАН, Российская Федерация

**Аннотация.** В статье рассматривается концепция молекулярной дентроники (а также прямо следующие из неё подразделы – молекулярная палеодентроника и молекулярная археодентроника) которая подразумевает интеграцию методов роботизированного микроанализа и искусственного интеллекта в анализ зубов. Также обсуждаются молекулярные и атомные подходы, используемые для анализа тканей зубов на различных уровнях – от молекулярной идентификации до изотопного анализа (атомная дентроника, изотопная дентроника; соответственные палеодентроника и археодентроника). В рамках подхода «молекулярной дентроники» рассматриваются разные методы, такие как молекулярное профилирование и методы молекулярной визуализации (включая масс-спектрометрическую визуализацию). Эти методологии позволяют детально изучать структуру зубов вплоть до уровня отдельных атомов. Изотопный анализ дает представление об археологическом, палеонтологическом и климатологическом контекстах. Особое внимание уделяется автоматизированным системам, таким как автоматическая/роботизированная электронная микроскопия и микрозондовый анализ, где роботы помогают в подготовке и загрузке образцов и в сборе данных. Современные технологии позволяют проводить точные манипуляции в сканирующих электронных микроскопах с FIB, открывая путь для новых областей, таких как исследование зубов хрящевых рыб с ионно-пучковой пробоподготовкой. Также роботизированные методы масс-спектрометрии демонстрируют потенциал исследования с использованием полностью автоматизированных систем, способных эффективно анализировать биологические образцы на молекулярном и изотопном уровне. Программное обеспечение с открытым исходным кодом, как и недорогие аппаратные решения, еще больше повышают доступность и масштабируемость. Автоматизация и робототехника предполагают возможные практические решения для дентроники на базе протоколов с открытым исходным кодом и общедоступных технологических платформ, таких как микроконтроллеры Arduino. В заключение статьи отмечается, что существуют значительные возможности для развития новых междисциплинарных исследований в области молекулярной и атомной дентроники, основанных на методах, применяемых к окаменелым зубам. Молекулярная, атомная и изотопная дентроника могут внести ценный вклад в получение сравнительных молекулярно-биологических и сравнительно-морфологических данных о зубах в эволюционном и онтогенетическом/палеозембриологическом контекстах.

**Ключевые слова:** дентроника, палеодентроника, археодентроника, молекулярный фингерпринтинг, молекулярное профилирование, молекулярная визуализация, роботизированная масс-спектрометрия, роботизированный микрозондовый анализ, роботизированная томография, роботизированные установки сфокусированного ионного пучка, автоматизация СЭМ.

\* Корреспондирующий автор

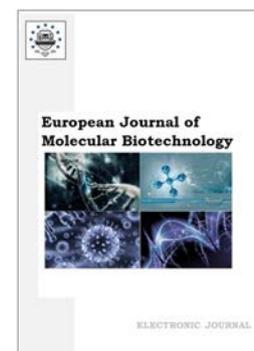
Адреса электронной почты: [geochemicalphysics@gmail.com](mailto:geochemicalphysics@gmail.com) (П.Л. Александров)

Copyright © 2025 by Cherkas Global University



Published in the USA  
 European Journal of Molecular Biotechnology  
 Issued since 2013.  
 E-ISSN: 2409-1332  
 2025. 13(1): 20-43

DOI: 10.13187/ejmb.2025.1.20  
<https://ejmb.cherkasgu.press>



## Towards Vectorscopic Visualization Techniques in Spectrozoal and Multispectral Sequencing Methods: From Spectrozoal CMOS-Sensor-Based On-Chip Sequencing Instruments to Pseudocolor TEM-Assisted Gene Mapping Protocols

Oleg V. Gradov <sup>a, \*</sup>, Theodor K. Orekhov <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Semenov Institute of Chemical Physics, RAS (ICP RAS), Moscow, Russian Federation

### Abstract

The article addresses the classification of modern DNA sequencing methods that utilize fluorescent labels for spectrozoal and multispectral visualization and differentiation of analytical signals. It focuses particularly on multicolour (spectral) labelling techniques applied in cytometry, fluorescence-based nucleotide mapping, and other biological research protocols. The text reviews historical developments from the late 1980s onwards, emphasizing the introduction of multispectral registration technologies such as those implemented by early second-generation sequencers like ABI 373. Furthermore, it discusses the relevance of analogue and digital signal processing methodologies (including vectorscope-based and waveform monitor assisted ones) in extracting meaningful information from chromatic data captured using photodetectors or CMOS sensors, highlighting their importance not only in visualisation but also in statistical analysis of genomic data. Finally, the article examines the potential application of less common yet promising techniques such as TEM-assisted sequencing and waveform/vectorscope monitoring, suggesting novel directions for future exploration in biophysical instrumentation for molecular biology.

**Keywords:** multispectral-multiplex DNA sequencing, multispectral labeling, vectorscope, waveform monitor, signal processing based bioinformatics, DNA sequence mapping using electron microscopy, DNA base identification by electron microscopy, low energy electron microscope for DNA sequencing, video recording in electron microscopy.

### 1. Введение: основы мультиспектрального секвенирования.

Номенклатура современных методов секвенирования с применением флуоресцентных меток в преобладающей своей части может квалифицироваться как спектрозональная и мультиспектральная, по принципам визуализации и дифференцирования аналитического сигнала. Это касается также технологий секвенирования на чипе. В технологии Illumina BeadArray используется принцип цветового/спектроколориметрического кодирования микросфер (3 мкм), обладающих адресацией из 23 олигонуклеотидов и пробой длиной в 50 олигонуклеотидов. Формирование отклика кодового массива (после предварительной нивелировки фона (Xie et al., 2009; Chen et al., 2011)) – т.н. «calling» (Teo et al., 2007; Li et al., 2012) – представляет аналитический сигнал микросфер (т.н. «сырые данные» (Smith et al., 2010)), привязанный к ROI (Region-Of-Interest). В системе существует 1520 корректных используемых адресов, 272 корректных, но не используемых адресов и 4769 некорректных адресов. Их декодирующая гибридизация, по определению, должна осуществляться в позиционно-чувствительном режиме, так как стоит задача определения нахождения

\* Corresponding author

E-mail addresses: [gradov.chph.ras@gmail.com](mailto:gradov.chph.ras@gmail.com) (O.V. Gradov)

целевых олигонуклеотидов в заданных координатах ROI с учетом исходного расположения микросфер на расстоянии 5.7 мкм. Флуоресценция метки на бусине при цветовом кодировании, очевидно, спектральнона, то есть – мультиспектральна, но измеряется в целевых областях флуоресценции.

Многие специальные протоколы молекулярно-биологических исследований базируются на использовании мультиспектрального мечения (multispectral labeling). Мультиспектральное мечение антител с полифлуорофорами на ДНК-основе является распространенной техникой в цитометрии и клеточной визуализации (имэджинге) (Guo et al., 2011) и картировании белков (Singh et al., 2013). Техника мультиспектральных измерений лежит в основе протоколов исследования связывания ДНК с ксенобиотиками и их цитотоксической и антиоксидантной активности (Dehkordi et al., 2015). Конъюгаты ДНК-пептид используются в качестве специфичных ферментативных хемосенсоров (Dai et al., 2011). Методы с использованием редкоземельных флуоресцентных зондов (включая т.н. «редкоземельную биохимию» и старую «токсикогенетику редкоземельных элементов») с мультиспектральной регистрацией отклика служат не только непосредственному анализу токсического (либо модифицирующего структуру) воздействия данных зондов на объект исследования, но и анализу опосредования зондом или интермедиатами, образуемыми в ходе его ассимиляции, воздействия ксенобиотиков на ткань или ядерный материал и цитоплазмы области воздействия (Tong et al., 2010).

Первыми работами в данном направлении (хотя это и далеко от темы нашей статьи и, вообще говоря, относится к другому типу секвенирования) являются описания техник для пептидного секвенирования, реализуемого на коротких последовательностях, ди- и трипептидах (Troy, Tran, 2001). Работы по техникам инфракрасного мультиспектрального картирования при секвенировании нуклеиновых кислот авторам неизвестны, хотя лазерное сканирование в инфракрасном диапазоне применяется на практике в секвенировании ДНК на принципах электрофореза с начала 1990-х гг. (Middendorf et al., 1992), ПЦР-продукты измеряются методами прямого ИК-секвенирования со второй половины 1990-х гг. (Zazzi et al., 1998), амплификация длинных повторяющихся палиндромных последовательностей 16s рДНК последовательно совместима с Фурье-ИК-спектроскопией (FTIR/FT-NIRS) как технологией характеристики (Johnsen, Nielsen, 1999), идентификация времен жизни в ближней инфракрасной (NIR) области в техниках секвенирования на базе капиллярного гель-электрофореза становится классическим подходом (Lassiter et al., 2002), также как ДНК-секвенирование с временным разрешением при мечении тяжелыми атомами и модифицированными ими красителями (Flanagan et al., 1998).

Не вызывает сомнения тот факт, что позиционирование отдельных методов как мультиспектральных либо спектральнональных было бы возможным и в ИК-области (за исключением методов МАЛДИ-МС с многофотонной диссоциацией в ИК-диапазоне, где использование лазеров с заданными длинами волн для десорбции-ионизации не позволяет говорить о мультиспектральном сборе данных при секвенировании высокомолекулярных семантид (Little et al., 1994; Bindila et al., 2007; Pikulski et al., 2007)), однако, вероятно, в силу отсутствия спектральнональной визуализации сигнала в инфракрасной зоне и, как следствие, использования либо аддитивного теплового детектирования одиночной метки, либо спектрального регистрирования комплекса меток или собственно семантид как таковых (частным случаем принципа «генетически-кодируемого мультиспектрального мечения» (Singh et al., 2013) является метод кодирования производными ксенонуклеиновых кислот, которые являются как метками ДНК/полифлуорофорами, так и собственно семантидами), данная терминология не используется, хотя уже общеизвестные секвенаторы IR2 использовали двухканальную схему с полупроводниковыми твердотельными лазерами (на  $\lambda = 680$  нм и  $\lambda = 780$  нм) и инфракрасным диапазоном детектирования при регистрации сигнала флуоресценции красителей, которыми метились дидезокси-нуклеотиды, при разделении продуктов терминирующих реакций в гель-электрофорезе.

Мультиспектральный сбор данных может осуществляться не только в видимой, но и в инфракрасной области.

Формирование теоретического базиса систем мультиспектрального секвенирования и спектрального мультиплексирования восходит к концу 1980-х гг. (Yang, Youvan, 1989), когда были впервые, в рамках подходов секвенирования второго поколения, интегрированы

принципы фотохимии флуорофоров, мультиспектральной регистрации, прямого блоттинга или гель-электрофореза, электронного получения изображений (имиджинга) в цифровом формате и мультиплексного секвенирования со специфическим набором зондов и праймеров. Лазерные методы детекции подразумевали наличие специфических красителей с откликом в различных субдиапазонах; в частности, уже ABI 373 использовал 4 красителя видимого диапазона.

Наличие красителей с различным спектроколориметрическим откликом, адекватным каналам аддитивной цветовой модели или каналам компонентного видеосигнала, позволяет использовать дифференциацию и дискриминацию по данным каналам для прямой оценки содержания связавшихся с данным красителем кодирующих агентов в позиционно-чувствительном режиме.

Проблема быстрого (в реальном времени) позиционно-чувствительного оценивания содержания связывающихся с носителем кода красителей может быть решена при условии использования измерительных средств, дифференцирующих и дискриминирующих данные цветовые компоненты сигнала в реальном времени, что соответствует современным трендам RTS (Otto, 2011)] (легендарный real time sequencing – в том числе single molecule real time sequencing, SMRTS) с оптическим детектированием (Faino et al., 2015), в том числе – для модифицированных (например, метилированных (Flusberg et al., 2010)) носителей генетического кода.

Более точно, с биологических позиций, требующих адекватного картирования кода сиквенса *in situ*, можно было бы охарактеризовать потребность в демультимплексировании цветовых каналов в процессе мультиспектрального секвенирования как потребность в регистрации кодирующей последовательности при произвольных воздействиях (типа вышеуказанного метилирования) по всем каналам одновременно с временным разрешением по каждому каналу в отдельности *in situ*. Такая постановка проблематики, апеллирующая к принципам *in situ* секвенирования – ISS (Nawy, 2014) (имплементируемого как на специальном образом отпрепарированных тканях, так и в гель-электрофоретических техниках разделения (Meijerink et al., 2001; Ke et al., 2013); как в секвенировании ДНК, так и в секвенировании РНК), в том числе – с флуоресцентным детектированием (Mitra et al., 2003; Lee et al., 2015), позволяет в случае оптической регистрации реализовать мультиплексирование – демультимплексирование с аналоговым разделением по цвету/ длине волны (WDM – wavelength division multiplexing). Реализация системы, выполняющей перечисленные функции, в том числе – при контактном режиме регистрации на чипе (Gou et al., 2014), и апробация на модельных препаратах является перспективной задачей биофизического приборостроения для нужд молекулярной биологии/молекулярной генетики.

## **2. Вектороскопический (микро)колориметрический анализ результатов регистрации на ПЗС- и КМОП-матрицах.**

При регистрации сигнала ПЗС- или КМОП – детекторами в аналоговом формате (как с помощью простейших камер – в ридерах ранних поколений, так и путём использования контактных чипов с безлинзовыми встроенными ПЗС- и КМОП- детекторами), в том числе безлинзовых ПЗС- и КМОП-детекторов, обычно является возможным извлечение первичных данных в формате компонентного видеосигнала, в котором низкочастотная цветовая поднесущая передается автономно (без миксинга сигнала яркости и цветности), либо в формате композитного видеосигнала, в котором транслируется полный цветной сигнал, содержащий сигналы яркости, цветовой поднесущей, гашения, всех типов синхронизации (аббр. ПЦТС или CVBS), по одному каналу, единому кабелю (согласно ГОСТ 21879-88, оговаривающему содержание сигнала синхронизации в CVS).

Регистрация с использованием кабелей BNC (или RCA с переходником RCA-BNC) может быть проведена с использованием в качестве оконечного приемника не монитора, а комплекса измерительного оборудования, комплексно измеряющего и визуализирующего характеристики сигналов, а по ним – свойства исследуемого объекта. Нами также была апробирована трансляция сигналов, выдававшихся безлинзовым сенсором-КМОП-чипом на стандартной промышленной PCB с первичным RCA-разъёмом по кабелю с оконечным интерфейсом под стандартом SCART (Syndicat des Constructeurs d'Appareils, Radiorecepteurs et Televiseurs), при котором транслировался одновременно спектрозональный сигнал (зеленый/красный), так и Y-канал яркости (как вход, так и выход) композитного

видеосигнала. При отдельной передаче видеосигналов спектральных каналов на визуализирующие и радиометрические приборы в форме компонентного сигнала не используются различные для каждого канала принципы модуляции сигналов, а также преобразование сигнала данных каналов в сигналы яркости и цветности с последующим обратным декодированием, в связи с чем метрологическое качество данного типа аналоговой передачи существенно выше. Этому, в частности, способствует возможность использования расширенной полосы частот, намного большей, чем свойственна стандартному монохроматическому сигналу яркости.

Применяя в качестве прямого регистратора аналоговых данных мультиспектральной регистрации (с цветоделением) записывающий прибор любого формата, хранящего цвет непосредственно по цветовым координатам в цветовом пространстве RGB, можно обеспечить метрологическую, а не только колористическую корректность сохраняемых и передаваемых (на аналитическое/визуализирующее оборудование) данных.

### **3. Перспективность методов биоинформатики, основанных на обработке и анализе сигнала в цифровой (DSP) и аналоговой (ASP) форме.**

Вышеприведенный текст был написан для доклада по «аналоговой биоинформатике» (который был издан «самиздатом» и нигде не индексировался) на локальном семинаре почти десять лет назад. За это время часть авторов того неудавшегося доклада (материалы которых мы здесь не используем и не упоминаем) разочаровалась в самой идее анализа оптоэлектронного сигнала (с позиционно-чувствительных детекторов, приборов с зарядовой связью, видеоконвекторов, КМОП-матриц и т.д.) как источника данных для биоинформатики нового типа, а некоторые коллеги из молодёжи ушли из науки в целом. Поэтому сейчас – самое время, исходя из новейших выбранных временем подходов, оценить, что мы предлагали и насколько это было актуально или могло бы становиться таковым в результате развития данной проблематики.

Во-первых, хотелось бы отметить правомочность и актуальность постановки задачи построения биоинформатики на основе анализа сигналов (как правило, цифрового анализа сигналов). Хотя от первых открытых работ по данной тематике прошло три-четыре десятилетия (Viarl et al., 1990), а разработчики самых первых секвенаторов неизбежно решали эту проблему для своих разработок в коммерчески защищенном плане (свидетельством чему являются полторы сотни патентов США), указанная постановка задачи анализа сигналов оставалась неизменной и в 2000-е гг. (Anastassiou et al., 2002; Gupta et al., 2007; Lorenzo-Ginori et al., 2009), и в 2010-е гг.

В 2010-е гг. основные статьи в этом направлении относятся к «научной школе» Н. Seker (Nwankwo, Seker, 2010; Chrysostomou, Seker, 2013; Chrysostomou, Seker, 2014), но либерализатором направления (впрочем, и опустившим его на уровень не столь репрезентативных журналов, что является неизбежной обратной стороной либерализации в странах третьего мира и развивающихся странах) считается N. Nwankwo (Nwankwo, Seker, 2010; Nwankwo, 2013; Nwankwo, 2015; Nwankwo et al., 2015). В период с начала 2000-х гг. по середину 2010-х гг. во множестве работ использовались не только стандартные методы обработки и анализа сигнала, но и «экзотика» того времени типа вейвлетов (Lio, 2003; Bhosale et al., 2013). Уже к началу 2010-х гг. в десятках работ была показана возможность приложения подобных подходов не только в анализе геномов прокариот, но также и для эукариотических геномов, причём подобные методы обладали и обладают прогностической ценностью для эукариотических ген(ом)ов (eukaryotic gene prediction) (Akhtar et al., 2008).

Привлекательной эпатажностью для всех подобных работ, базирующихся на анализе сигналов, как правило, является следующий из математических соображений универсализм данного подхода на фоне любых частных моделей. Так, в работе (Kumar et al., 2013) можно прочитать: *«Несмотря на кажущееся разнообразие, многие проблемы анализа данных высокопроизводительного секвенирования являются лишь частными случаями двух общих проблем: обнаружения сигнала и оценки сигнала. В данной работе мы адаптируем формально оптимальные решения из теории обработки сигналов для анализа сигналов ДНК-последовательностей, картированных на геном... Математический формализм, лежащий в основе наших инструментов, облегчает комплексный анализ данных практически из любого функционального профиля, полученного на основе секвенирования»*. Действительно, как показывает практика, методы анализа сигнала

оказываются не только «scale-independent» (Viari et al., 1990), но и наиболее робастны, так как исходят из исходных физико-технических предпосылок метода получения данных, а не из вторичных допущений *ad hoc*, вводимых биоинформатиком при написании программы. Элементарность и робастность математических подходов поражает взгляд. Примером этого являются универсальный алгоритм обработки сигналов биологических профилей, использующий только информацию о производных первого порядка (Liu, Lin, 2019). И вот, к концу 2010-х гг. подходы, основанные на анализе сигнала, испытывают второе рождение или расцвет (Liu, Lin, 2019; Lichtblau, 2019; Farkaš et al., 2019). В 2021 году выходит фундаментальный обзор «Signal processing applications in molecular sequencing – A systematic review» (Raju et al., 2021), но в мире уже прогрессирует пандемия COVID-19, а значит – всё внимание вирусологов и генетиков, апробирующих новые методы, переключается на неё. И внезапно методы обработки сигналов в генетике показывают себя блестяще (Naeem et al., 2021). Так, в цитируемой работе (Naeem et al., 2021) описана автоматизированная система для дифференциации эпидемий COVID-19, SARS-CoV и MERS-CoV с использованием их геномных последовательностей из БД NCBI GenBank, «с целью упрощения процесса диагностики и повышения точности выявления заболеваний за меньшее время». «Выбранная база данных содержит 76 генов для каждой эпидемии. Затем извлекаются некоторые признаки, такие как дискретное преобразование Фурье (ДПФ), дискретное косинусное преобразование (ДКП) и семь моментных инвариантов, для двух разных классификаторов. Этими классификаторами являются алгоритм *k*-ближайших соседей... и обучаемая каскадная нейронная сеть с обратным распространением ошибки, которые дают удовлетворительные результаты для сравнения». И далее: «Для оценки производительности классификаторов были рассчитаны некоторые эффективные параметры. Это точность (ACC), F1-мера, частота ошибок и коэффициент корреляции Мэттьюса (MCC), которые составляют 100 %, 100 %, 0 и 1 соответственно для алгоритма KNN (*k*-ближайших соседей) и 98,89 %, 98,34 %, 0,0111, 0,9754 соответственно для каскадной сети» (Naeem et al., 2021). Вряд ли можно желать лучшего подтверждения актуальности техники *signal processing based bioinformatics* и её полезности для здоровья человеческого общества!

Отметим, что именно многоканальные и компаративные методы (как в процитированной работе «для дифференциации эпидемий COVID-19, SARS-CoV и MERS-CoV» (Naeem et al., 2021)) являются особым преимуществом методов на базе программного анализа сигналов. Сравнение геномных последовательностей без выравнивания с использованием обработки сигналов (Lichtblau, 2019) является перспективным методом молекулярной филогенетики и классификации геномных данных вирусов, однако оперирует банальными и общедоступными физико-математическими подходами. Так, в цитированной работе для уменьшения размерности используется преобразование Фурье, а далее – *singular value decomposition* (SVD), которым владеет любой математик и биоинформатик с ранних курсов университета. При этом подчеркивается, что данный подход к сравнению геномных последовательностей без выравнивания с использованием обработки сигналов масштабируем (в работе (Farkaš et al., 2019), описывающей ещё одну версию *alignment-free DNA comparison based on signal processing*, указывается, что подход масштабируем до «десятков процессоров без потери производительности» при передаче данных).

В данном контексте предлагавшийся подход с оптоэлектронным детектированием и *waveform monitor*-ингом или вектороскопическим анализом является одним из исходно аналоговых методов, впоследствии переводимых в цифровую форму, то есть находится где-то в общем ряду возможных физически-репрезентативных источников сигнала о последовательности, наряду с общедоступной денситометрией (или микроденситометрией) гель-электрофоретических носителей и фрагментным анализом (Brumley, Luckey, 1996; Noble, 1999; Kinoshita, 2003; Lakha et al., 2016; Pocernich et al., 2019; Zhang et al., 2021), или современным, но недоступным (однако дающим первичные сигналы в форме, легко анализируемой именно методами математического анализа сигнала) исследованием последовательностей ДНК путём протяжки через ионные каналы (Lucas, Harding, 2000; Vercoutere et al., 2001; DeGuzman et al., 2002; DeGuzman et al., 2006; Lee et al., 2004; Zhang, Shklovskii, 2007; An et al., 2012; Wolna et al., 2013).

#### 4. Электронно-микроскопическое секвенирование нуклеиновых кислот

Необходимо отметить применимость вектороскопического и осциллографического секвенирования (на *waveform monitor-ax*) ещё к одному методу получения данных о первичной последовательности – электронно-микроскопическому. Он не столь распространен, в силу сложности и дороговизны инструментального оснащения, однако исторически является более древним и классическим. Ещё с 1960-х гг. делались попытки определения последовательности оснований нуклеиновых кислот с помощью электронного микроскопа и маркеров, метящих ДНК, типа гуанина (Beer, Moudrianakis, 1962; Moudrianakis, Beer, 1965). В 1970-е гг. к этому методологическому направлению добавились гетеродуплексные методы (Davis et al., 1971; Kim, Davidson, 1974), которые были особо полезны для исследования гомологичных последовательностей, а также новые методы контрастирования с использованием белков, кодируемых фагами (связывающих одноцепочечную ДНК и используемых в природных генетических системах для репликации и репарации ДНК бактериофагов), таких, как белок гена 32 фага T4 (Wu, Davidson, 1975).

Во второй половине 1970-х гг. был опубликован ряд фундаментальных работ по электронно-микроскопическому исследованию организации последовательностей ДНК у млекопитающих, в частности – у человека (что представляло интерес для медицинской генетики) и крыс (что представляло интерес для лабораторных исследований, так как крыса – лабораторное животное, на котором делалась значительная часть экспериментальных работ в биомедицинских и генетических целях) (Deininger, Schmid, 1976; Wilkes et al., 1978).

Примером генома растений, для которого осуществлялось исследование организации последовательности ДНК с использованием электронной микроскопии (в тот период), является геном сои (Pellegrini, Goldberg, 1979). Подход электронно-микроскопического картирования последовательностей ДНК оставался актуальным и в 1990-е гг., когда регистрация стала осуществляться на оцифровываемые носители (Narayanswami, Hamkalo, 1991) (как минимум, с использованием сканирования фотоэмульсионных носителей и бумажных отпечатков, а, как максимум, с использованием цифровых детекторов или ПЗС-матриц с оцифровкой сигнала), и в 2010-е гг., когда регистрация осуществлялась практически повсеместно с использованием цифровых носителей (Mankos et al., 2012; Mankos et al., 2014).

Отметим, исходя из резольвометрических представлений, сопоставляющих разрешение прибора с размерами структурных элементов биомакромолекул, подлежащих картированию: при электронно-микроскопическом секвенировании необходимым инструментом является ТЕМ – просвечивающий электронный микроскоп. У большинства молекулярных биологов может возникнуть противоречие, являющееся следствием опыта работы с контрастированными тяжелыми металлами структурами: как соотносится видеоинструментарий типа вектороскопов и мониторов формы волны с методами «статической» просвечивающей электронной микроскопии?

Однако, в действительности, подобное противоречие – мнимое, так как давно известны методы времяразрешенной просвечивающей микроскопии/просвечивающей электронной видеомикроскопии (Bithell et al., 1994; Kim et al., 2010; Ring, de Jonge, 2012; Stevens et al., 2015; Qian et al., 2017; Parent et al., 2018; Reed et al., 2019; Sainju et al., 2022; Liu et al., 2024), для которых существуют как общепринятые средства цифровой регистрации видеопотока (например, на базе VirtualDub (Kim et al., 2010)), так и узкоспециализированные алгоритмы анализа данных и трассирования частиц (например, “DefectTrack” – система на базе машинного обучения для трассирования дефектов в кристаллах (Sainju et al., 2022)).

Игнорирование комплекса методов времяразрешенной просвечивающей электронной микроскопии рядом молекулярных биологов – следствие преимущественного применения данной техники специалистами по физической химии физике твердого тела и физике полупроводников (динамика металлических наночастиц (Ring, de Jonge, 2012); анализ дефектов в твердом теле (Sainju et al., 2022); каталитические наночастицы (Liu et al., 2024)).

В физике частично упорядоченных сред (*soft matter physics*), к которой относятся и биополимеры, включая РНК, понимание необходимости видеомикроскопии сложилось в 1980-е гг., одновременно с внедрением просвечивающей электронной криомикроскопии (известной также в настоящее время под названием «криоэлектронной микроскопии», что является почти рекламой, так как, *sensu stricto*, термин «криоэлектронная микроскопия»

был бы более уместен для методов с использованием охлажденных электронов (XXX), в то время как для микроскопии с охлаждением в большинстве случаев уместен термин «криомикроскопия» (Miller et al., 1987). Однако изначально шла речь лишь о сопряжении методов видеомикроскопии и просвечивающей криомикроскопии, но не о реализации времяразрешенной просвечивающей электронной криомикроскопии (Miller et al., 1987). Первые эксперименты по корреляционной оптической видеомикроскопии и электронной (как низковольтной сканирующей, так и высоковольтной просвечивающей) в биохимии, молекулярной и мембранной биологии были реализованы в конце 1980-х гг. (Albrecht et al., 1989). Для нативной (гидратированной) РНК комбинированные видеомикроскопические и просвечивающие электронно-микроскопические эксперименты были реализованы в тот же период и опубликованы в 1990-м году в статье с инспиративным названием «Towards light microscopic imaging of hydrated 'native' ribosomal RNA genes: A combined video microscopic and transmission electron microscopic analysis» (Spring, Trendelenburg, 1990). Однако долгое время в биологических исследованиях как молекулярного и супрамолекулярного, так и цитологического (в том числе ультраструктурно-цитофизиологического) и гистологического уровня методы просвечивающей электронной видеомикроскопии не были распространены, а корреляционная (коррелятивная) видеомикроскопия обычно не была прижизненной и ассоциировалась с последовательными, а не параллельными методами биоимеджинга. Примером этого является прорывная статья начала 1990-х «Scanning and transmission electron microscopy and high resolution intravital video-microscopy of capillaries in the mouse exocrine pancreas, with special emphasis on endothelial cells» (Aharinejad et al., 1993).

##### **5. Технические основы просвечивающей электронной видеомикроскопии/ «телемикроскопии» и её применимость в исследованиях нуклеиновых кислот и определении последовательностей носителей кода.**

Тем не менее, чисто технологически просвечивающая видеомикроскопия являлась возможной ещё с первой половины 1970-х гг. Так, в легендарной статье (Hale, Brown, 1973) описывается система на базе специально разработанной камеры Ebitron для измерения уровня освещенности на электронном микроскопе с энергией 1 МэВ из Национальной физической лаборатории. Рекордный инженерный характер данной разработки является очевидным, так как её чувствительность была в несколько сотен раз выше, чем у большинства промышленных телекамер, а соотношение между выходной мощностью и освещенностью (обозначаемое  $\gamma$ ) приближалось к единице ( $\gamma \simeq 1$ ), что обеспечивало максимальную детализацию для изображений с низким контрастом. Камера автоматически подстраивалась под яркость изображения (то что сейчас называют автоматической экспонометрией и автобалансом белого), а моторизованная диафрагма камеры расширяла диапазон чувствительности и обеспечивала оптимальное разрешение, что позволяло реализовать запись динамических экспериментов *in situ* для дальнейшего анализа. В немецком оригинале эти достижения описываются превосходным техническим языком (Hale, Brown, 1973):

*Die vor kurzem entwickelte Ebitron Schwachlichtkamera wurde an einem 1MeV Mikroskop des National Physical Laboratory angebracht. Die Empfindlichkeit dieser Kamera ist einige hundert mal größer als jene der normalen Industriekameras. Die Beziehung zwischen Ausgangsleistung und Beleuchtungsstärke ( $\gamma$ ) steht annähernd bei eins ( $\gamma \simeq 1$ ). Dies gewährt eine höchstmögliche Bildfeinheit bei kontrastarmen Bildern. Die Kamera stellt sich automatisch auf die Bildhelligkeit ein, und eine motorisierte Blende vergrößert die Empfindlichkeitsskala und bietet ein optimales Auflösungsvermögen. Für die spätere Verwertung dynamischer in situ Experimente ist diese Erweiterung des Mikroskops besonders wertvoll.*

Во французском переводе (Hale, Brown, 1973) это звучит так:

*Un modèle de caméra développé récemment par Elbitron a été adapté au microscope de 1Mev du National Physical Laboratory. La sensibilité de cette caméra est des centaines de fois supérieure à la plupart des modèles de caméras de télévision industrielles, tandis que la relation entre le rendement et l'illumination (représenté par  $\gamma$ ) approche l'unité ( $\gamma \simeq 1$ ) et fournit le maximum de détails pour des images à faible contraste. La caméra s'ajuste automatiquement à l'intensité d'éclairage de l'image et un diaphragme mécanique complémente le domaine de sensibilité, offrant ainsi un degré de résolution optimal. Cette caméra s'est prouvée être une addition de grande valeur pour l'enregistrement des échantillons in situ en vue d'analyses ultérieures.*

Более доступные системы телемикроскопии для просвечивающих электронных микроскопов были созданы во второй половине 1970-х гг. (Hermann et al., 1978). Название «телемикроскопия» в таких случаях устоялось к началу 1980-х гг. (например, на многих электронных микроскопах JEOL были специальные системы регистрации с выводом на видеомагнитофон через BNC, обозначавшиеся кнопкой TV – впрочем, это более верно для сканирующих электронных микроскопов типа JEOL JSM и STEM – комбинированных просвечивающих и сканирующих электронных микроскопов). Вполне очевидно, что именно такой подход/технологический режим позволял говорить об использовании waveform monitors и vectorscopes/vector monitors. Поэтому электронная микроскопия нуклеиновых кислот с анализом профилей формы волны в ходе «секвенирования» могла бы быть развита только тогда, когда эти технологические приспособления были широко внедрены в практику. В то же время, при использовании различных уровней контрастирования препарата (в зависимости от концентрации), в условиях трансформации сигнала в спектрональные каналы (режим псевдоцвета/pseudocolor mode), можно также применять вектороскопы, работающие в колориметрических координатах или координатах каналов «яркость-цветность».

Мы использовали режим TV с последующей оцифровкой через видеокарту и визуализацией форм волны на waveform monitor-е при работе со сканирующим электронным микроскопом JEOL JSM, на котором можно было также установить детектор проходящих электронов (TED), при работе с рибонуклеиновой кислотой (Gradov et al., 2022; Александров и др., 2025; Alexandrov et al., 2025), однако мы работали на малых масштабах увеличений, несравнимых с результатами просвечивающей электронной микроскопии, и не ставили (и технически не могли ставить) задачи, связанные с секвенированием РНК.

#### **6. С какого времени стали доступными технологии вектороскопического секвенирования и секвенирования с использованием waveform monitor-ов?**

Для ответа на вопрос, поставленный в заголовок данного подраздела, необходимо углубиться как в историю вектороскопов, так и в историю мониторов формы волны (которые, очевидно, созданы ранее, так как являлись производными обычных осциллографов). Первые упоминания мониторов формы волны, используемых в телевизионных целях, появляются едва ли не с начала победного шествия телевидения в Соединенных Штатах Америки (и лишь в меньшей степени – в Европе, так как после второй мировой войны немногие страны могли состязаться с Соединенными Штатами в области телевизионного приборостроения) (Hurford et al., 1951). Широкое вхождение их в практику видеоинженерии/телеинженерии наблюдается в начале 1970-х гг. (Zwick, 1972). К сожалению, как минимум, из-за текущих санкций, мы не смогли получить все требуемые для завершения обзора полнотекстовые версии технических документов по мониторам формы волны 1980-х гг. от коллег из США. Поэтому мы ограничиваемся вторичными ссылками на некоторые принципиально важные работы для понимания номенклатуры и модельного ряда мониторов формы волны того периода (Elliot, 1983; Wahlberg, 1983; Andersen, Hejberg, 1983; Rader, 1983; Trevelyan, 1983; Horn, 1985). По состоянию на середину 1990-х гг. многообразие производителей мониторов формы волны уходит в историю, а метрологические свойства мониторов формы волны стандартизируются; одновременно происходит внедрение обучения пользованию ими на средне-техническом уровне образования (от курсов видеоинженеров до колледжей соответствующей телевизионной или видео специализации) (McGinty, 1995a; McGinty, 1995b; McGinty, 1995c; Cox, 1997). Таким образом, секвенирование с использованием «waveform monitor»-ов являются возможным, по крайней мере, всё время существования методов с оптоэлектронным и видеографическим детектированием, независимо от характера сигнала (флуориметрический или денситометрический и колориметрический; либо кадровый сигнал электронной видеомикроскопии, исходящий от контрастированного образца с неоднородной электронной плотностью).

С вектороскопами дело обстоит примерно аналогичным образом. Вводные статьи по применению вектороскопов известны с последней четверти прошлого века (McClain, Waldman, 1982; Matney, Baker, 1986; McGinty, 1995b). В первом десятилетии нового века использование вектороскопов было повсеместным, так же как и использование обычных мониторов формы волны (Cappels, 2004; Birt, 2005; Schlesinger, 2008). В начале 2020-х гг.

в период активного развития технологий машинного обучения появились первые работы (и даже диссертации (Kleist, 2023)) о классификации цветковых пространств с использованием методов машинного обучения/нейросетей и вектороскопов (такие работы иногда имели характер обучения нейросетей с использованием данных с вектороскопов, а иногда – сопоставления и «соревнования» метрологических возможностей независимой настройки и самокалибровки нейросетевых систем в режиме обучения без учителя в сопоставлении с вводом объективных данных с оцифровываемых или исходно цифровых вектороскопов). Отметим, однако, что векторные мониторы длительное время достаточно дорогостоящими (например, в известной старой книге *Computer Techniques in Neuroanatomy* указывается «a vector monitor costing about \$10,000 is required» (Capowski, 1989)), поэтому не могли быть использованы в повседневных исследованиях. Длинная история вектороскопов (十束, & 坂田晴夫., 1957) также не сделала их настолько простыми и дешевыми, как обычные осциллографы и мониторы формы волны общего назначения, а концепт совмещения вектороскопов и мониторов формы волны (а нередко также и многих дополнительных устройств) в одном инструменте сделал невозможным широкое внедрение данной технологии, как минимум, до второй половины 1990-х гг., когда множество функций анализа видеосигнала (формы волны и векторограммы, как минимум, в том числе) стали выполняться цифровыми программными средствами (Zovko-Cihlar et al., 1991; Weigold, Rohde, 1994; Sugiura et al., 2002) (так, в последнем цитированном источнике читаем: «Received packets are regenerated to NTSC video signals and sends back to wave/vector monitor. Evaluation were done with all models of note PCs under plain FreeBSD 4»). Итого, технологически использование вектороскопов для анализа в процессах секвенирования было возможным ещё в последней четверти XX века, а технико-экономически стало рентабельным в эпоху цифровых вектороскопов первой четверти текущего века. В настоящее время большинство профессиональных программ анализа видео имеет встроенные вектороскопы и (и/или) мониторы формы волны (Adobe Premier Pro, vMix, Davinci Resolve, Vegas, VMA, VSDC 8.2 и другие).

Начиная с 1997 года, когда при наличии ещё наиболее ранних средств сетевого общения в сети Интернет и телемостов проводился Transatlantic Telemedicine Summit всем стало ясно, что данные вектороскопического и «осциллоскопического» (waveform monitor based) биомедицинского исследования можно передать средствами телекоммуникации или же передать исходный видеосигнал, который будет «на другом конце провода» проанализирован с помощью стандартизованных и калиброванных вектороскопов и мониторов формы волны, что приведет к консенсусу медиков или лабораторных техников, став заменой или частью международного телемедицинского консилиума. Примерно с того же времени (с конца 1990-х по начало 2000-х гг.), если ориентироваться на частные сообщения молекулярных биологов, для которых интернет стал оазисом открытого обмена машиночитаемыми данными (что было затруднено, а в ряде систем невозможно при использовании ранних передающих устройств, начиная с телетайпов, данные с которых приходилось вновь вводить в машину после получения в аналоговой форме), имели место попытки передачи исходных данных электрофореза и сиквенсов, которые далее анализировались на идентичном устройстве или программном обеспечении, но уже на принимающей стороне. К сожалению, о наличии или отсутствии (в то время) попыток вектороскопического или «осциллоскопического» (waveform monitor based) секвенирования в то время история умалчивает.

В настоящее время банальные опыты с аналоговыми вектороскопами и мониторами формы волны в биофизических и молекулярных лабораториях являются доступными, так как давно списываемые и распродаваемые телестудиями и киностудиями вектороскопы и мониторы формы волны на eBay стоят порядка сотни – нескольких сотен долларов (отметим, что в период до закрытия ввоза в РФ товаров с eBay один из авторов данной статьи – О.В. Градов – прибегал к данному источнику получения приборов в катастрофически недофинансированные российские лаборатории, спонсировавшиеся им: от whole cell patch-clamp amplifier-ов до термографических анализаторов и инфракрасных микроскопов, вся списываемая аппаратура за несколько сотен долларов, находившаяся в пределах беспошлинного ввоза, необходимая для исследований, закупалась автором с eBay за счет собственной зарплаты, завозилась и безвозмездно распределялась по инфраструктуре

исследовательских институтов бывших РАН и РАМН). Они настолько общедоступны, что использование аналоговых вектроскопов перешло из области профессиональной видеоинженерии и профессиональной науки (например, в 1980-е – 1990-е гг. вектроскопы использовались в физиологии восприятия и офтальмологических тестах (Noble, 1987; Roberts et al., 1991; Roberts, Ondrejko, 1994; Westheimer, 1998; Holzer, 2025) и даже в космических исследованиях (Wessling, Singh, 1995)) в область гуманитарных, культурных и историко-культурологических изысканий (Hyde, 2020; Holzer, 2022; Holzer, 2025; Danciewicz-Pawlik, 2025).

### **7. Заключение: общедоступные вектроскопические системы и мониторы формы волны как вспомогательный инструмент картирующих исследований в молекулярной биологии.**

Поэтому внедрение вектроскопических систем спектрального контроля становится доступно для молекулярных биологов, начиная с уровня DIY science/civil science (или «bio-hacking»), завершая высокопрофессиональными исследованиями, проводимыми специалистами, способными придать получаемым с использованием данной техники данным метрологический характер. Можно сказать, что экспериментальные молекулярные/молекулярно-генетические исследования в очередной раз получают фору и шанс нового взгляда на собственные методы исследования с использованием высвобождающегося при апгрейде технического оснащения видеостудий колориметрического, фотометрического и контрастметрического оборудования.

Наряду с масс-спектрометрическими методами секвенирования в рамках трендов «полимеромики» (см., например, обзор: (Градов и др., 2016)), методы спектрального, мультиспектрального секвенирования на чипе и электронно-микроскопические методы секвенирования являются методами будущего или же, по крайней мере, перспективными методами настоящего этапа развития науки. При этом, с точки зрения универсальности анализа видеосигналов средствами радиоэлектроники, в частности, такими, как вектроскопы и мониторы формы волны, использование данных точных инструментов в качестве, как минимум, вспомогательных, а, как максимум, ведущих аналитических сигналов при реализации указанных технологий секвенирования является полезным нововведением, внедрение которого может тормозиться лишь требованиями к высокой инженерной квалификации техников и лаборантов, реализующих данные методы, и экзотичностью вектроскопов и waveform monitor-ов для данных специалистов (в особенности, «чистых» молекулярных биологов, привыкших работать в рамках хорошо валидированных и широко известных в науке коммерческих kit-ов и протоколов). Вклад в дальнейшее внедрение подобной инструментальной техники со стороны биоинформатиков может выражаться в создании простых и доступных цифровых эмуляторов вектроскопов, работающих в режиме реального времени и выдающих машинно-интерпретированный сигнал, пригодный далее к использованию в системах машинного обучения и распознавания образов, соотносимых с какими-либо конкретными последовательностями и метками.

### **8. Финансовая поддержка**

Российский фонд фундаментальных исследований, проект 16-32-00914 (2016 г.); по завершении проекта и до закрытия/реорганизации – за счёт средств одного из авторов.

### **Литература**

Александров и др., 2025 – Александров П.Л., Бибииков С.Б., Градов О.В., Градова М.А., Маклакова И.А., Мальцев А.А., Нагановский Ю.К., Ратновская А.В., Сергеев А.И. На пути к биомолекулярной электронике и ионике на основе РНК с различными противоионами / *Электронная обработка материалов*. 61(2): 50-70.

Градов и др., 2022 – Градов О.В., Крюковских В.В., Орехов Ф.К. Полимеромика: метод секвенирования биополимеров и протобиополимеров с произвольной структурой кода. Часть I. Полимеромика семантид и эписемантид – путь к исследованию механизмов эволюции носителей кода. {Приглашенный аналитический обзор} // *Биомика*. 2022. 8(3): 246-265.

Aharinejad et al., 1993 – Aharinejad S., MacDonald I.C., Schmidt E.E., Böck P., Hagen D., Groom, A.C. (1993). Scanning and transmission electron microscopy and high resolution intravital

video-microscopy of capillaries in the mouse exocrine pancreas, with special emphasis on endothelial cells // *The Anatomical Record*. 1993. 237(2): 163-177.

[Akhtar et al., 2008](#) – Akhtar M., Epps J., Ambikairajah E. Signal processing in sequence analysis: advances in eukaryotic gene prediction // *IEEE journal of selected topics in signal processing*. 2008. 2(3): 310-321.

[Albrecht et al., 1989](#) – Albrecht R.M., Goodman S.L., Simmons S.R. Distribution and movement of membrane-associated platelet glycoproteins: Use of colloidal gold with correlative video-enhanced light microscopy, low-voltage high-resolution scanning electron microscopy, and high-voltage transmission electron microscopy // *American journal of anatomy*. 1989. 185(2-3): 149-164.

[Aleksandrov et al., 2025](#) – Aleksandrov P.L., Bibikov S.B., Gradov O.V., Gradova M.A., Maklakova I.A., Mal'tsev A.A., Naganovskii Y.K., Ratnovskaya A.V., Sergeev A.I. Toward biomolecular electronics and ionics based on RNA with various counterions // *Surface Engineering and Applied Electrochemistry*. 2025. 61(5): 637-654.

[An et al., 2012](#) – An N., Fleming A.M., White H.S., Burrows C.J. Single-Molecule Kinetics and Thermodynamics Analysis of DNA-Bound Crown Ether/Cation Interactions within the Alpha-Hemolysin Ion Channel // *Biophysical Journal*. 2012. 102(3): 728a.

[Anastassiou et al., 2002](#) – Anastassiou D. Genomic signal processing // *IEEE signal processing magazine*. 2002. 18(4): 8-20.

[Andersen, Hejberg, 1983](#) – Andersen S., Hejberg P. Waveform and vector monitors: the PM 5565 and PM 5567-low cost professional units from Philips // *International Broadcast Engineer*. 1983. 14: 48.

[Beer, Moudrianakis, 1962](#) – Beer M., Moudrianakis E.N. Determination of Base Sequence in Nucleic Acids with the Electron Microscope: Visibility of a Marker / *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1962. 48(3): 409-416.

[Bell et al., 2012](#) – Bell D.C., Thomas W.K., Murtagh K.M., Dionne C.A., Graham A.C., Anderson J.E., Glover W.R. DNA base identification by electron microscopy // *Microscopy and Microanalysis*. 2012. 18(5): 1049-1053.

[Bhosale et al., 2013](#) – Bhosale B., Ahmed B. S., Biswas A. Wavelet based analysis in bioinformatics // *Life Science Journal*. 2013. 10(2): 853-859.

[Bindila et al., 2007](#) – Bindila L., Steiner K., Schäffer C., Messner P., Mormann M., Peter-Katalinić J. Sequencing of O-glycopeptides derived from an S-layer glycoprotein of *Geobacillus stearothermophilus* NRS 2004/3a containing up to 51 monosaccharide residues at a single glycosylation site by Fourier transform ion cyclotron resonance infrared multiphoton dissociation mass spectrometry // *Analytical chemistry*. 2007. 79(9): 3271-3279.

[Birt, 2005](#) – Birt A. Tektronix WFM700 Waveform Monitor // *Electronics world+ wireless world*. 2005. 111(1829): 40-43.

[Bithell et al., 1994](#) – Bithell E.G., Doole R.C., Goringe M.J. On the extraction of high quality data from real-time transmission electron microscopy experiments // *Ultramicroscopy*. 1994. 56(1-3): 172-183.

[Brumley, Luckey, 1996](#) – Brumley Jr R.L., Luckey J.A. Improved high-throughput DNA fragment analyzer employing horizontal ultrathin gel electrophoresis / *Proc. SPIE*. 1996. 2680: 349-361.

[Capowski, 1989](#) – Capowski J.J. Three-Dimensional Displays and Plots of Anatomic Structures / *Computer Techniques in Neuroanatomy* (pp. 165-192). Boston, MA: Springer US. 1989.

[Cappels, 2004](#) – Cappels D. Triple AVR Waveform Capture and Display Three Controllers Make a Waveform Monitor // *CIRCUIT CELLAR*. 2004. Pp. 42-55.

[Chen et al., 2011](#) – Chen M., Xie Y., Story M. An exponential-gamma convolution model for background correction of Illumina BeadArray data // *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 2011. 40(17): 3055-3069.

[Chrysostomou, Seker, 2013](#) – Chrysostomou C., Seker H. Signal-processing-based bioinformatics approach for the identification of influenza A virus subtypes in Neuraminidase genes / *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3066-3069). IEEE. 2013, July.

**Chrysostomou, Seker, 2014** – Chrysostomou C., Seker H. Prediction of protein allergenicity based on signal-processing bioinformatics approach / *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 808-811). IEEE. 2014, August.

**Cox, 1997** – Cox M. The "other" manufacturers story [TV broadcasting] / *IEE Colloquium on UK Broadcast Manufacturerers-The Pioneering Years (Digest No: 1997/106)* (pp. 6-1). IET. 1997, March.

**Dai et al., 2011** – Dai N., Guo J., Teo Y.N., Kool E.T. Protease probes built from DNA: multispectral fluorescent DNA-peptide conjugates as caspase chemosensors // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 2011. 50(22): 5105.

**Dancewicz-Pawlik, 2025** – Dancewicz-Pawlik M. Videosyntezy. Cartographies of the Analog Turn Exemplified by the Tribute to Stan Ostoja-Kotkowski Project // *Przegląd Kulturoznawczy*. 2025. 63(1): 44-59.

**Davis et al., 1971** – Davis R.W., Simon M., Davidson N. [31] Electron microscope heteroduplex methods for mapping regions of base sequence homology in nucleic acids // *Methods in enzymology*. 1971. 21: 413-428.

**DeGuzman et al., 2002** – DeGuzman V.S., Winters-Hilt S., Vercoutere W.A., Deamer D.W., Akeson M. Use of an ion channel to detect internal, single base-pair mismatches within individual DNA hairpins // *Biophysical Journal*. 2002. 82(1): 51A-52A.

**DeGuzman et al., 2006** – DeGuzman V.S., Lee C.C., Deamer D.W., Vercoutere W.A. Sequence-dependent gating of an ion channel by DNA hairpin molecules // *Nucleic acids research*. 2006. 34(22): 6425-6437.

**Dehkordi et al., 2015** – Dehkordi M.F., Dehghan G., Mahdavi M., Feizi M.A.H. Multispectral studies of DNA binding, antioxidant and cytotoxic activities of a new pyranochromene derivative // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015. 145: 353-359.

**Deininger, Schmid, 1976** – Deininger P.L., Schmid C.W. An electron microscope study of the DNA sequence organization of the human genome // *Journal of molecular biology*. 1976. 106(3): 773-790.

**Elliot, 1983** – Elliot B. Waveform and vector monitors: the EV 4060 colour signal monitor // *International Broadcast Engineer*. 1983. 14: 62-63.

**Faino et al., 2015** – Faino L., Seidl M.F., Datema E., van den Berg G.C., Janssen A., Wittenberg A.H., Thomma B.P. Single-molecule real-time sequencing combined with optical mapping yields completely finished fungal genome // *MBio*. 2015. 6(4): 10-1128.

**Farkaš et al., 2019** – Farkaš T., Sitarčík J., Brejová B., Lucká M. SWSPM: A novel alignment-free DNA comparison method based on signal processing approaches // *Evolutionary Bioinformatics*. 2019. 15: 1176934319849071.

**Flanagan et al., 1998** – Flanagan J.H., Owens C.V., Romero S.E., Waddell E., Kahn S.H., Hammer R.P., Soper S.A. Near-infrared heavy-atom-modified fluorescent dyes for base-calling in DNA-sequencing applications using temporal discrimination // *Analytical chemistry*. 1998. 70(13): 2676-2684.

**Flusberg et al., 2010** – Flusberg B.A., Webster D.R., Lee J.H., Travers K.J., Olivares E.C., Clark T.A., Korlach J., Turner S.W. Direct detection of DNA methylation during single-molecule, real-time sequencing // *Nature methods*. 2010. 7(6): 461-465.

**Gou et al., 2014** – Guo N., Cheung K.W., Wong H.T., Ho D. CMOS time-resolved, contact, and multispectral fluorescence imaging for DNA molecular diagnostics // *Sensors*. 2014. 14(11): 20602-20619.

**Gradov et al., 2022** – Gradov O.V., Gradova M.A., Maklakova I.A., Alexandrov P.L., Ratnovskaya A.V. RNA charging effect registration under the SEM electron beam: Novel multi-angle techniques based on vectorscopes or waveform monitors / *Rossiiskaya konferentsiya po elektronnoi mikroskopii Sovremennye metody elektronnoi, zondovoi mikroskopii i komplementarnykh metodov issledovaniyakh nanostruktur i nanomaterialov. g. Moskva, 29–31 avgusta 2022*, pp. 214-217, FNITS Kristallografiya i fotonika RAN. 2022.

**Guo et al., 2011** – Guo J., Wang S., Dai N., Teo Y.N., Kool E.T. Multispectral labeling of antibodies with polyfluorophores on a DNA backbone and application in cellular imaging / *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. 108(9): 3493-3498.

- Gupta et al., 2007 – Gupta R., Sarthi D., Mittal A., Singh K. A novel signal processing measure to identify exact and inexact tandem repeat patterns in DNA sequences // *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*. 2007. 2007(1): 43596.
- Hale, Brown, 1973 – Hale K.F., Brown M.H. Video recording in electron microscopy // *Micron*. 1973. 4(4): 434-444.
- Hermann et al., 1978 – Herrmann K.H., Krahl D., Rust H.P. A TV system for image recording and processing in conventional transmission electron microscopy // *Ultramicroscopy*. 1978. 3: 227-235.
- Holzer, 2022 – Holzer D. In Search of the Plastic Image: A Media Archaeology of Scan Processing / *Proceedings of the ACM on Computer Graphics and Interactive Techniques*. 2022. 5(4): 1-8.
- Holzer, 2025 – Holzer D. Reenactments: Engaging with Historical Audio/Visual Instruments (Doctoral dissertation, KTH Royal Institute of Technology). 2025.
- Horn, 1985 – Horn J. Signal monitoring: measuring and monitoring s. c. h. [SubCarrier to Horizontal] phase with the 1751 waveform/vector monitor // *International Broadcast Engineer*. 1985. 16: 23-5.
- Hurford et al., 1951 – Hurford W. Notes on TV waveform monitor frequency response / *Proceedings of the institute of radio engineers*. 1951. 39(5): 562-563.
- Hyde, 2020 – Hyde J. The new analogue: media archaeology as creative practice in 21st-century audiovisual art. In *Sound and Image* (pp. 188-205). Focal Press. 2020.
- Johnsen, Nielsen, 1999 – Johnsen K., Nielsen P. Diversity of *Pseudomonas* strains isolated with King's B and Gould's S1 agar determined by repetitive extragenic palindromic-polymerase chain reaction, 16S rDNA sequencing and Fourier transform infrared spectroscopy characterization // *FEMS microbiology letters*. 1999. 173(1): 155-162.
- Ke et al., 2013 – Ke R., Mignardi M., Pacureanu A., Svedlund J., Botling J., Wählby C., Nilsson M. In situ sequencing for RNA analysis in preserved tissue and cells // *Nature methods*. 2013. 10(9): 857-860.
- Kim, Davidson, 1974 – Kim J.S., Davidson N. Electron microscope heteroduplex study of sequence relations of T2, T4, and T6 bacteriophage DNAs // *Virology*. 1974. 57(1): 93-111.
- Kim et al., 2010 – Kim J.G., Oh S.H., Song K., Yoo S.J., Kim Y.M. VirtualDub as a Useful Program for Video Recording in Real-time TEM Analysis // *Applied Microscopy*. 2010. 40(1): 47-51.
- Kinoshita, 2003 – Kinoshita S. Amendment of Guideline for Administration of Forensic DNA-Typing Introduction of A New Short Tandem Repeat DNA Typing Method by means of A DNA Fragment Analyzer // *Journal of Police Science*. 2003. 56(9): 35-50.
- Kleist, 2023 – Kleist K. Machine Learning & Cinema: Color grading style classification through Vectorscopes and CNNs (Doctoral dissertation, Politecnico di Torino). 2023.
- Kumar et al., 2013 – Kumar V., Muratani M., Rayan N.A., Kraus P., Lufkin T., Ng H.H., Prabhakar S. Uniform, optimal signal processing of mapped deep-sequencing data // *Nature biotechnology*. 2013. 31(7): 615-622.
- Lakha et al., 2016 – Lakha W., Panteleeva I., Squazzo S., Saxena R., Kroonen J., Siembieda S., Tilmes M., Hagopian J. DNA fragmentation and quality control analysis using diagenode shearing systems and fragment analyzer // *Nature Methods*. 2016. 13(10): III-IV.
- Lassiter et al., 2002 – Lassiter S.J., Stryjewski W., Owens C.V., Flanagan Jr J.H., Hammer R.P., Khan S., Soper S.A. (2002). Optimization of sequencing conditions using near-infrared lifetime identification methods in capillary gel electrophoresis // *Electrophoresis*. 2002. 23(10): 1480-1489.
- Lee et al., 2004 – Lee C.C., Vercountere W., DeGuzman V., Shugrue W., Winters-Hilt S., Deamer D.W., Akeson M. A model for sequence-dependent gating of an ion channel by DNA hairpins // *Biophysical Journal*. 2004. 86(1): 602A-603A.
- Lee et al., 2015 – Lee J.H., Daugharthy E.R., Scheiman J., Kalhor R., Ferrante T.C., Terry R., Turczyk B.M., Yang J.L., Lee H.S., Aach J., Zhang K., Church G.M. Fluorescent in situ sequencing (FISSEQ) of RNA for gene expression profiling in intact cells and tissues // *Nature protocols*. 2015. 10(3): 442-458.
- Li et al., 2012 – Li G., Gelernter J., Kranzler H.R., Zhao H. M3: an improved SNP calling algorithm for Illumina BeadArray data // *Bioinformatics*. 2012. 28(3): 358-365.

- [Lichtblau, 2019](#) – *Lichtblau D.* Alignment-free genomic sequence comparison using FCGR and signal processing // *BMC Bioinformatics*. 2019. 20(1): 742.
- [Lio, 2003](#) – *Lio P.* Wavelets in bioinformatics and computational biology: state of art and perspectives // *Bioinformatics*. 2003. 19(1): 2-9.
- [Little et al., 1994](#) – *Little D.P., Speir J.P., Senko M.W., O'Connor P.B., McLafferty F.W.* Infrared multiphoton dissociation of large multiply charged ions for biomolecule sequencing // *Analytical Chemistry*. 1994. 66(18): 2809-2815.
- [Liu, Lin, 2019](#) – *Liu Y., Lin J.* A general-purpose signal processing algorithm for biological profiles using only first-order derivative information // *BMC bioinformatics*. 2019. 20(1): 611.
- [Liu et al., 2024](#) – *Liu S., Zhao Q., Han S., Jia Z., Hong X., Liu W.* Dynamics of catalyst nanoparticles quantified from in situ TEM video // *Nano Today*. 2024. 59: 102505.
- [Lorenzo-Ginori et al., 2009](#) – *Lorenzo-Ginori J.V., Rodríguez-Fuentes A., Abalo R.G., Rodríguez R.S.* Digital signal processing in the analysis of genomic sequences // *Current Bioinformatics*. 2009. 4(1): 28-40.
- [Lucas, Harding, 2000](#) – *Lucas S.W., Harding M.M.* Detection of DNA via an ion channel switch biosensor // *Analytical biochemistry*. 2000. 28(1): 70-79.
- [Mankos et al., 2012](#) – *Mankos M., Shadman K., Schmid A.K., Persson H.H., Davis R.W.* Progress toward an aberration-corrected low energy electron microscope for DNA sequencing and surface analysis // *Journal of Vacuum Science & Technology B*. 2012. 30(6).
- [Mankos et al., 2014](#) – *Mankos M., Shadman K., Persson H.H.J., N'Diaye A.T., Schmid A.K., Davis R.W.* A novel low energy electron microscope for DNA sequencing and surface analysis // *Ultramicroscopy*. 2014. 145: 36-49.
- [Matney, Baker, 1986](#) – *Matney E., Baker D.* Determining valid component analog video signals with a 3-D vector representation // *SMPTE journal*. 1986. 95(5): 550-556.
- [McClain, Waldman, 1982](#) – *McClain B.F., Waldman H.J.* A primer on how to use a vectorscope // *Educational & Industrial Television*. 1982. 14(10): 39-45.
- [McGinty, 1995a](#) – *McGinty G.* Tutorial: Video Measurements Plain and Simple: Part Two Controlling the Waveform Monitor // *International Broadcast Engineer*. 1995. 270: 38-43.
- [McGinty, 1995b](#) – *McGinty G.* Tutorial: Video Measurements Plain and Simple Part 4: The Vectorscope // *International Broadcast Engineer*. 1995. 272: 66-73.
- [McGinty, 1995c](#) – *McGinty G.* Tutorial: Video Measurements Plain and Simple: Part Two Controlling the Waveform Monitor // *International Broadcast Engineer*. 1995. 270: 38-43.
- [Meijerink et al., 2001](#) – *Meijerink E., Kozulic B., Stranzinger G., Neuenschwander S.* Picogram cloning and direct in situ sequencing of DNA from gel pieces // *Biotechniques*. 2001. 31(4): 802-4.
- [Middendorf et al., 1992](#) – *Middendorf L.R., Bruce J.C., Bruce R.C., Eckles R.D., Grone D.L., Roemer S.C., Sloniker G.D., Steffens D.L., Sutter S.L., Brumbaugh J.A., Patonay G.* Continuous, on-line DNA sequencing using a versatile infrared laser scanner / electrophoresis apparatus // *Electrophoresis*. 1992. 13(1): 487-494.
- [Miller et al., 1987](#) – *Miller D.D., Bellare J.R., Evans D.F., Talmon Y., Ninham B.W.* Meaning and structure of amphiphilic phases: inferences from video-enhanced microscopy and cryotransmission electron microscopy // *Journal of Physical Chemistry*. 1987. 91(3): 674-685.
- [Mitra et al., 2003](#) – *Mitra R.D., Shendure J., Olejnik J., Church G.M.* Fluorescent in situ sequencing on polymerase colonies // *Analytical biochemistry*. 2003. 320(1): 55-65.
- [Moudrianakis, Beer, 1965](#) – *Moudrianakis E.N., Beer M.* Base sequence determination in nucleic acids with the electron microscope, III. Chemistry and microscopy of guanine-labeled DNA / *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1965. 53(3): 564-571.
- [Naeem et al., 2021](#) – *Naeem S.M., Mabrouk M.S., Marzouk S.Y., Eldosoky M.A.* A diagnostic genomic signal processing (GSP)-based system for automatic feature analysis and detection of COVID-19 // *Briefings in bioinformatics*. 2021. 22(2): 1197-1205.
- [Narayanswami, Hamkalo, 1991](#) – *Narayanswami S., Hamkalo B.A.* DNA sequence mapping using electron microscopy // *Genetic Analysis: Biomolecular Engineering*. 1991. 8(1): 14-23.
- [Nawy, 2014](#) – *Nawy T.* In situ sequencing // *Nature Methods*. 2014. 11(1): 29-29.
- [Noble, 1987](#) – *Noble L.* Use of lenses to enhance depth perception / *Proc. SPIE*. 1987, June. 761: 126-128.

**Noble, 1999** – Noble D. Short-fragment savvy-NucleoScan 2000 (TM) DNA fragment analyzer brings flexibility to real-time digital gel imaging // *Scientist*. 1999. 13(9): 17-17.

**Nwankwo, Seker, 2010** – Nwankwo N., Seker H. A signal processing-based Bioinformatics approach to assessing drug resistance: human Immunodeficiency Virus as a case study / *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology* (pp. 1836-1839). IEEE. 2010, August.

**Nwankwo et al., 2015** – Nwankwo N., Adikwu M., Okafor I. HIV Tropism Prediction: Digital Signal Processing-Based Bioinformatics Approach is Non-Sequence Alignment Dependent // *Computational Biology and Bioinformatics*. 2015. 3: 21-30.

**Nwankwo, 2013** – Nwankwo N. A digital signal processing-based bioinformatics approach to identifying the origins of HIV-1 non B subtypes infecting US Army personnel serving abroad // *Current HIV Research*. 2013. 11(4): 271-280.

**Nwankwo, 2015** – Nwankwo N.I. Direct Computerized Translation of Biological data into Biological Information is now feasible: the Gains of Digital Signal Processing-based Bioinformatics Techniques // *Virol-mycol*. 2015. 4: 52.

**Otto, 2011** – Otto T.D. Real-time sequencing // *Nature Reviews Microbiology*. 2011. 9(9): 633-633.

**Parent et al., 2018** – Parent L.R., Bakalis E., Proetto M., Li Y., Park C., Zerbetto F., Gianneschi N.C. Tackling the challenges of dynamic experiments using liquid-cell transmission electron microscopy // *Accounts of chemical research*. 2018. 51(1): 3-11.

**Pellegrini, Goldberg, 1979** – Pellegrini M., Goldberg R.B.. DNA sequence organization in soybean investigated by electron microscopy // *Chromosoma*. 1979. 75(3): 309-326.

**Pikulski et al., 2007** – Pikulski M., Hargrove A., Shabbir S.H., Anslyn E.V., Brodbelt J.S. Sequencing and characterization of oligosaccharides using infrared multiphoton dissociation and boronic acid derivatization in a quadrupole ion trap // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2007. 18(12): 2094-2106.

**Pocernich et al., 2019** – Pocernich C., Borg S., Lutgeharm K., Siembieda S. Assessment of Long IVT mRNA Fragments with the Fragment Analyzer System // *Journal of Molecular Diagnostics*. 2019. 21(6): 1126-1126.

**Qian et al., 2017** – Qian Y., Huang J. Z., Ding Y. Identifying multi-stage nanocrystal growth using in situ TEM video data // *IISE Transactions*. 2017. 49(5): 532-543.

**Rader, 1983** – Rader N. Waveform and vector monitors: 381 test monitor // *International Broadcast Engineer*. 1983. 14: 59-61.

**Raju et al., 2021** – Raju C., Koduru S.K., Yasaswini G. Signal processing applications in molecular sequencing – A systematic review // *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry*. 2021. Pp. 105-111.

**Reed et al., 2019** – Reed B.W., Moghadam A.A., Bloom R.S., Park S.T., Monterrosa A.M., Price P.M., Barr C.M., Briggs S.A., Hattar K., McKeown J.T., Masiel D.J. Electrostatic subframing and compressive-sensing video in transmission electron microscopy // *Structural Dynamics*. 2019. 6(5): 054303.

**Ring, de Jonge, 2012** – Ring E.A., de Jonge N. Video-frequency scanning transmission electron microscopy of moving gold nanoparticles in liquid // *Micron*. 2012. 43(11): 1078-1084.

**Roberts, Ondrejko, 1994** – Roberts Jr J.R., Ondrejko M. Perception, action, and skill / *The development of future-oriented processes*. University of Chicago Press, Chicago. 1994. Pp. 87-117.

**Roberts et al., 1991** – Roberts R.J., Brown D., Wiebke S., Haith M.M. A computer-automated laboratory for studying complex perception-action skills // *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 1991. 23(4): 493-504.

**Sainju et al., 2022** – Sainju R., Chen W.Y., Schaefer S., Yang Q., Ding C., Li M., Zhu Y. DefectTrack: a deep learning-based multi-object tracking algorithm for quantitative defect analysis of in-situ TEM videos in real-time // *Scientific reports*. 2022. 12(1): 15705.

**Schlesinger, 2008** – Schlesinger K. The Vectorscope and its Applications in Color Tv, Fm and Radio Navigation // *Transactions of the IRE Professional Group on Broadcast and Television Receivers*. 2008. 1: 1-13.

**Singh et al., 2013** – Singh V., Wang S., Kool E.T. Genetically encoded multispectral labeling of proteins with polyfluorophores on a DNA backbone // *Journal of the American Chemical Society*. 2013. 135(16): 6184-6191.

Smith et al., 2010 – Smith M.L., Lynch A.G. BeadDataPackR: a tool to facilitate the sharing of raw data from Illumina BeadArray studies // *Cancer informatics*. 2010. 9: 117693511000900001.

Spring, Trendelenburg, 1990 – Spring H., Trendelenburg M.F. Towards light microscopic imaging of hydrated 'native' ribosomal RNA genes: A combined video microscopic and transmission electron microscopic analysis // *Journal of microscopy*. 1990. 158(3): 323-333.

Stevens et al., 2015 – Stevens A., Kovarik L., Abellan P., Yuan X., Carin L., Browning N.D. Applying compressive sensing to TEM video: a substantial frame rate increase on any camera // *Advanced Structural and Chemical Imaging*. 2015. 1(1): 10.

Sugiura et al., 2002 – Sugiura K., Ogawa A., Nakamura O., Murai J. Practical resource adaptation for broadband application using portable computers // *IEICE transactions on Information and Systems*. 2002. 85(8): 1258-1268.

Teo et al., 2007 – Teo Y.Y., Inouye M., Small K.S., Gwilliam R., Deloukas P., Kwiatkowski D.P., Clark T.G. A genotype calling algorithm for the Illumina BeadArray platform // *Bioinformatics*. 2007. 23(20): 2741-2746.

Tong et al., 2010 – Tong C., Xiang G., Bai Y. Interaction of paraquat with calf thymus DNA: a terbium (III) luminescent probe and multispectral study // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010. 58(9): 5257-5262.

Trevelyan, 1983 – Trevelyan B. Waveform and vector monitors: the 1250 series // *International Broadcast Engineer*. 1983. 14: 41.

Troy, Tran, 2001 – Troy A., Tran, C.D. Near-infrared multispectral imaging technique for visualizing sequences of di- and tripeptides synthesized by solid phase combinatorial method // *Applied Spectroscopy*. 2001. 55(7): 939-945.

Vercoutere et al., 2001 – Vercoutere W., Winters-Hilt S., Olsen H., Deamer D., Haussler D., Akeson M. Rapid discrimination among individual DNA hairpin molecules at single-nucleotide resolution using an ion channel // *Nature biotechnology*. 2001. 19(3): 248-252.

Viarl et al., 1990 – Viarl A., Soldano H., Ollivier E. A scale-independent signal processing method for sequence analysis // *Bioinformatics*. 1990. 6(2): 71-80.

Wahlberg, 1983 – Wahlberg E. Waveform and vector monitors: the TSM-5 A/P and VSM-5 A/P from Videotek // *International Broadcast Engineer*. 1983. 14: 64.

Weigold, Rohde, 1994 – Weigold H., Rohde W. Digital Video Component Analyzer VCA: Waveform monitor and signal analyzer for digital video signals to CCIR 601 // *News-Rohde and Schwarz*. 1994. Pp. 8-8.

Wessling, Singh, 1995 – Wessling III F.C., Singh S.P. ASTRO-2 Spacelab Instrument Pointing System mission performance. In *AIAA 1995 Space Programs and Technologies Conference* (No. NAS 1.26: 200148). Wessling, is C, I, F., & IISingh, S. (1995, September). Astro-2 Spacelab Instrument Pointing System mission performance / *Space Programs and Technologies Conference*. 1995, September. P. 3686.

Westheimer, 1998 – Westheimer G. Lines and Gabor functions compared as spatial visual stimuli // *Vision Research*. 1998. 38(4): 487-491.

Wilkes et al., 1978 – Wilkes M.M., Pearson W.R., Wu J.R., Bonner J. Sequence organization of the rat genome by electron microscopy // *Biochemistry*. 1978. 17(1): 60-69.

Wolna et al., 2013 – Wolna A.H., Fleming A.M., An N., He L., White H.S., Burrows C.J. Electrical current signatures of DNA base modifications in single molecules immobilized in the  $\alpha$ -hemolysin ion channel // *Israel journal of chemistry*. 2013. 53(6-7): 417-430.

Wu, Davidson, 1975 – Wu M., Davidson N. Use of gene 32 protein staining of single-strand polynucleotides for gene mapping by electron microscopy: application to the phi80d3ilvsu+7 system / *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1975. 72(11): 4506-4510.

Xie et al., 2009 – Xie Y., Wang X., Story M. Statistical methods of background correction for Illumina BeadArray data // *Bioinformatics*. 2009. 25(6): 751-757.

Yang, Youvan, 1989 – Yang M.M., Youvan D.C. A prospectus for multispectral-multiplex DNA sequencing // *Bio/technology*. 1989. 7(6): 576-580.

Zazzi et al., 1998 – Zazzi M., Riccio M.L., Venturi G., Catucci M., Romano L., De Milito A., Valensin P.E. Long-read direct infrared sequencing of crude PCR products for prediction of resistance to HIV-1 reverse transcriptase and protease inhibitors // *Molecular biotechnology*. 1998. 10(1): 1-8.

Zhang et al., 2021 – Zhang B., Gao H., Yang J., He L. A Hexaplex PCR Assay Developed for Microsatellite Instability Detection Using Qsep100 DNA Fragment Analyzer // *Laboratory Investigation*. 2021. 101(Suppl. 1): 490-491.

Zhang, Shklovskii, 2007 – Zhang J., Shklovskii B.I. Effective charge and free energy of DNA inside an ion channel // *Physical Review E*. 2007. 75(2): 021906.

Zovko-Cihlar et al., 1991 – Zovko-Cihlar B., Matanic I., Kisan B. Aliasing effect on CCD professional TV cameras. / *Fourth International Conference on Television Measurements 1991* (pp. 20-23). IET. 1991, June.

Zwick, 1972 – Zwick D. Use of a Waveform Monitor in the Television Film Preview Room // *Journal of the SMPTE*. 1972. 81(12): 921-923.

十束, & 坂田晴夫., 1957 – 十束, & 坂田晴夫. ベクトル・スコープ THE VECTORSCOPE FOR PROVING COLOUR TELEVISION SIGNALS by NN PARKER SMITH & CJ MATLEY (Electronics & Radio Engineer. June. 1957, p. 198~ 206). *テレビジョン*. 11(12): 571-572.

## References

Aharinejad et al., 1993 – Aharinejad, S., MacDonald, I.C., Schmidt, E.E., Böck, P., Hagen, D., Groom, A.C. (1993). Scanning and transmission electron microscopy and high resolution intravital video-microscopy of capillaries in the mouse exocrine pancreas, with special emphasis on endothelial cells. *The Anatomical Record*. 237(2): 163-177.

Akhtar et al., 2008 – Akhtar, M., Epps, J., Ambikairajah, E. (2008). Signal processing in sequence analysis: advances in eukaryotic gene prediction. *IEEE journal of selected topics in signal processing*. 2(3): 310-321.

Albrecht et al., 1989 – Albrecht, R.M., Goodman, S.L., Simmons, S.R. (1989). Distribution and movement of membrane-associated platelet glycoproteins: Use of colloidal gold with correlative video-enhanced light microscopy, low-voltage high-resolution scanning electron microscopy, and high-voltage transmission electron microscopy. *American journal of anatomy*. 185(2-3): 149-164.

Aleksandrov et al., 2025 – Aleksandrov, P.L., Bibikov, S.B., Gradov, O.V., Gradova, M.A., Maklakova, I.A., Mal'tsev, A.A., Naganovskii, Y.K., Ratnovskaya, A.V., Sergeev, A.I. (2025). Toward biomolecular electronics and ionics based on RNA with various counterions. *Surface Engineering and Applied Electrochemistry*. 61(5): 637-654.

Aleksandrov i dr., 2025 – Aleksandrov, P.L., Bibikov, S.B., Gradov, O.V., Gradova, M.A., Maklakova, I.A., Mal'tsev, A.A., Naganovskii, Yu.K., Ratnovskaya, A.V., Sergeev, A.I. (2025). Na puti k biomolekulyarnoi elektronike i ionike na osnove RNK s razlichnymi protivioionami [Towards biomolecular electronics and ionics based on RNA with various counterions]. *Elektronnaya obrabotka materialov*. 61(2): 50-70. [in Russian]

An et al., 2012 – An, N., Fleming, A.M., White, H.S., Burrows, C.J. (2012). Single-Molecule Kinetics and Thermodynamics Analysis of DNA-Bound Crown Ether/Cation Interactions within the Alpha-Hemolysin Ion Channel. *Biophysical Journal*. 102(3): 728a.

Anastassiou et al., 2002 – Anastassiou, D. (2002). Genomic signal processing. *IEEE signal processing magazine*. 18(4): 8-20.

Andersen, Hejberg, 1983 – Andersen, S., Hejberg, P. (1983). Waveform and vector monitors: the PM 5565 and PM 5567-low cost professional units from Philips. *International Broadcast Engineer*. 14: 48.

Beer, Moudrianakis, 1962 – Beer, M., Moudrianakis, E.N. (1962). Determination of Base Sequence in Nucleic Acids with the Electron Microscope: Visibility of a Marker. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 48(3): 409-416.

Bell et al., 2012 – Bell, D.C., Thomas, W.K., Murtagh, K.M., Dionne, C.A., Graham, A.C., Anderson, J.E., Glover, W.R. (2012). DNA base identification by electron microscopy. *Microscopy and Microanalysis*. 18(5): 1049-1053.

Bhosale et al., 2013 – Bhosale, B., Ahmed, B. S., Biswas, A. (2013). Wavelet based analysis in bio-informatics. *Life Science Journal*. 10(2): 853-859.

Bindila et al., 2007 – Bindila, L., Steiner, K., Schäffer, C., Messner, P., Mormann, M., Peter-Katalinić, J. (2007). Sequencing of O-glycopeptides derived from an S-layer glycoprotein of *Geobacillus stearothermophilus* NRS 2004/3a containing up to 51 monosaccharide residues at a

single glycosylation site by Fourier transform ion cyclotron resonance infrared multiphoton dissociation mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 79(9): 3271-3279.

**Birt, 2005** – Birt, A. (2005). Tektronix WFM700 Waveform Monitor. *Electronics world+ wireless world*. 111(1829): 40-43.

**Bithell et al., 1994** – Bithell, E.G., Doole, R.C., Goringe, M.J. (1994). On the extraction of high quality data from real-time transmission electron microscopy experiments. *Ultramicroscopy*. 56(1-3): 172-183.

**Brumley, Luckey, 1996** – Brumley Jr, R.L., Luckey, J.A. (1996). Improved high-throughput DNA fragment analyzer employing horizontal ultrathin gel electrophoresis. *Proc. SPIE*. 2680: 349-361.

**Capowski, 1989** – Capowski, J.J. (1989). Three-Dimensional Displays and Plots of Anatomic Structures. In *Computer Techniques in Neuroanatomy* (pp. 165-192). Boston, MA: Springer US.

**Cappels, 2004** – Cappels, D. (2004). Triple AVR Waveform Capture and Display Three Controllers Make a Waveform Monitor. *CIRCUIT CELLAR*. Pp. 42-55.

**Chen et al., 2011** – Chen, M., Xie, Y., Story, M. (2011). An exponential-gamma convolution model for background correction of Illumina BeadArray data. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 40(17): 3055-3069.

**Chrysostomou, Seker, 2013** – Chrysostomou, C., Seker, H. (2013, July). Signal-processing-based bioinformatics approach for the identification of influenza A virus subtypes in Neuraminidase genes. *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3066-3069). IEEE.

**Chrysostomou, Seker, 2014** – Chrysostomou, C., Seker, H. (2014, August). Prediction of protein allergenicity based on signal-processing bioinformatics approach. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 808-811). IEEE.

**Cox, 1997** – Cox, M. (1997, March). The "other" manufacturers story [TV broadcasting]. *IEE Colloquium on UK Broadcast Manufacturerers-The Pioneering Years (Digest No: 1997/106)* (pp. 6-1). IET.

**Dai et al., 2011** – Dai, N., Guo, J., Teo, Y.N., Kool, E.T. (2011). Protease probes built from DNA: multispectral fluorescent DNA-peptide conjugates as caspase chemosensors. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 50(22): 5105.

**Dancewicz-Pawlik, 2025** – Dancewicz-Pawlik, M. (2025). Videosyntezy. Cartographies of the Analog Turn Exemplified by the Tribute to Stan Ostojka-Kotkowski Project. *Przegląd Kulturoznawczy*. 63(1): 44-59.

**Davis et al., 1971** – Davis, R.W., Simon, M., Davidson, N. (1971). [31] Electron microscope heteroduplex methods for mapping regions of base sequence homology in nucleic acids. *Methods in enzymology*. 21: 413-428.

**DeGuzman et al., 2002** – DeGuzman, V.S., Winters-Hilt, S., Vercoutere, W.A., Deamer, D.W., Akeson, M. (2002). Use of an ion channel to detect internal, single base-pair mismatches within individual DNA hairpins. *Biophysical Journal*. 82(1): 51A-52A.

**DeGuzman et al., 2006** – DeGuzman, V.S., Lee, C.C., Deamer, D.W., Vercoutere, W.A. (2006). Sequence-dependent gating of an ion channel by DNA hairpin molecules. *Nucleic acids research*. 34(22): 6425-6437.

**Dehkordi et al., 2015** – Dehkordi, M.F., Dehghan, G., Mahdavi, M., Feizi, M.A.H. (2015). Multispectral studies of DNA binding, antioxidant and cytotoxic activities of a new pyranochromene derivative. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 145: 353-359.

**Deininger, Schmid, 1976** – Deininger, P.L., Schmid, C.W. (1976). An electron microscope study of the DNA sequence organization of the human genome. *Journal of molecular biology*. 106(3): 773-790.

**Elliot, 1983** – Elliot, B. (1983). Waveform and vector monitors: the EV 4060 colour signal monitor. *International Broadcast Engineer*. 14: 62-63.

**Faino et al., 2015** – Faino, L., Seidl, M.F., Datema, E., van den Berg, G.C., Janssen, A., Wittenberg, A.H., Thomma, B.P. (2015). Single-molecule real-time sequencing combined with optical mapping yields completely finished fungal genome. *MBio*. 6(4): 10-1128.

**Farkaš et al., 2019** – Farkaš, T., Sitarčík, J., Brejová, B., Lucká, M. (2019). SWSPM: A novel alignment-free DNA comparison method based on signal processing approaches. *Evolutionary Bioinformatics*. 15: 1176934319849071.

**Flanagan et al., 1998** – Flanagan, J.H., Owens, C.V., Romero, S.E., Waddell, E., Kahn, S.H., Hammer, R.P., Soper, S.A. (1998). Near-infrared heavy-atom-modified fluorescent dyes for base-calling in DNA-sequencing applications using temporal discrimination. *Analytical chemistry*. 70(13): 2676-2684.

**Flusberg et al., 2010** – Flusberg, B.A., Webster, D.R., Lee, J.H., Travers, K.J., Olivares, E.C., Clark, T.A., Korlach, J., Turner, S.W. (2010). Direct detection of DNA methylation during single-molecule, real-time sequencing. *Nature methods*. 7(6): 461-465.

**Gou et al., 2014** – Guo, N., Cheung, K.W., Wong, H.T., Ho, D. (2014). CMOS time-resolved, contact, and multispectral fluorescence imaging for DNA molecular diagnostics. *Sensors*. 14(11): 20602-20619.

**Gradov et al., 2022** – Gradov, O.V., Gradova, M.A., Maklakova, I.A., Alexandrov, P.L., Ratnovskaya, A.V. (2022). RNA charging effect registration under the SEM electron beam: Novel multi-angle techniques based on vectorscopes or waveform monitors. *Rossiiskaya konferentsiya po elektronnoi mikroskopii Sovremennye metody elektronnoi, zondovoi mikroskopii i komplementarnykh metodov issledovaniyakh nanostruktur i nanomaterialov. g. Moskva, 29–31 avgusta 2022, pp. 214-217, FNITS Kristallografiya i fotonika RAN*.

**Gradov i dr., 2022** – Gradov, O.V., Kryukovskikh, V.V., Orekhov, F.K. (2016). Polimeromika: metod sekvenirovaniya biopolimerov i protobiopolimerov s proizvol'noi strukturoi koda. Chast' I. Polimeromika semantid i episemantid – put' k issledovaniyu mekhanizmov evolyutsii nositelei koda. {Priglashennyi analiticheskii obzor} [Polymeromics: a method for sequencing biopolymers and protobiopolymers with arbitrary code structure. Part I. Polymeromics of semantides and episemantides – a path to studying the mechanisms of code carrier evolution. {Invited Review}]. *Biomika*. 8(3): 246-265. [in Russian]

**Guo et al., 2011** – Guo, J., Wang, S., Dai, N., Teo, Y.N., Kool, E.T. (2011). Multispectral labeling of antibodies with polyfluorophores on a DNA backbone and application in cellular imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 108(9): 3493-3498.

**Gupta et al., 2007** – Gupta, R., Sarthi, D., Mittal, A., Singh, K. (2007). A novel signal processing measure to identify exact and inexact tandem repeat patterns in DNA sequences. *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*. 2007(1): 43596.

**Hale, Brown, 1973** – Hale, K.F., Brown, M.H. (1973). Video recording in electron microscopy. *Micron*. 4(4): 434-444.

**Hermann et al., 1978** – Herrmann, K.H., Krahl, D., Rust, H.P. (1978). A TV system for image recording and processing in conventional transmission electron microscopy. *Ultramicroscopy*. 3: 227-235.

**Holzer, 2022** – Holzer, D. (2022). In Search of the Plastic Image: A Media Archaeology of Scan Processing. *Proceedings of the ACM on Computer Graphics and Interactive Techniques*. 5(4): 1-8.

**Holzer, 2025** – Holzer, D. (2025). Reenactments: Engaging with Historical Audio/Visual Instruments (Doctoral dissertation, KTH Royal Institute of Technology).

**Horn, 1985** – Horn, J. (1985). Signal monitoring: measuring and monitoring s. c. h. [SubCarrier to Horizontal] phase with the 1751 waveform/vector monitor. *International Broadcast Engineer*. 16: 23-5.

**Hurford et al., 1951** – Hurford, W. (1951). Notes on TV waveform monitor frequency response. *Proceedings of the institute of radio engineers*. 39(5): 562-563.

**Hyde, 2020** – Hyde, J. (2020). The new analogue: media archaeology as creative practice in 21st-century audiovisual art. In *Sound and Image* (pp. 188-205). Focal Press.

**Johnsen, Nielsen, 1999** – Johnsen, K., Nielsen, P. (1999). Diversity of *Pseudomonas* strains isolated with King's B and Gould's S1 agar determined by repetitive extragenic palindromic-polymerase chain reaction, 16S rDNA sequencing and Fourier transform infrared spectroscopy characterisation. *FEMS microbiology letters*. 173(1): 155-162.

**Ke et al., 2013** – Ke, R., Mignardi, M., Pacureanu, A., Svedlund, J., Botling, J., Wählby, C., Nilsson, M. (2013). In situ sequencing for RNA analysis in preserved tissue and cells. *Nature methods*. 10(9): 857-860.

- Kim, Davidson, 1974 – Kim, J.S., Davidson, N. (1974). Electron microscope heteroduplex study of sequence relations of T2, T4, and T6 bacteriophage DNAs. *Virology*. 57(1): 93-111.
- Kim et al., 2010 – Kim, J.G., Oh, S.H., Song, K., Yoo, S.J., Kim, Y.M. (2010). VirtualDub as a Useful Program for Video Recording in Real-time TEM Analysis. *Applied Microscopy*. 40(1): 47-51.
- Kinoshita, 2003 – Kinoshita, S. (2003). Amendment of Guideline for Administration of Forensic DNA-Typing Introduction of A New Short Tandem Repeat DNA Typing Method by means of A DNA Fragment Analyzer. *Journal of Police Science*. 56(9): 35-50.
- Kleist, 2023 – Kleist, K. (2023). Machine Learning & Cinema: Color grading style classification through Vectorscopes and CNNs (Doctoral dissertation, Politecnico di Torino).
- Kumar et al., 2013 – Kumar, V., Muratani, M., Rayan, N.A., Kraus, P., Lufkin, T., Ng, H.H., Prabhakar, S. (2013). Uniform, optimal signal processing of mapped deep-sequencing data. *Nature biotechnology*. 31(7): 615-622.
- Lakha et al., 2016 – Lakha, W., Panteleeva, I., Squazzo, S., Saxena, R., Kroonen, J., Siembieda, S., Tilmes, M., Hagopian, J. (2016). DNA fragmentation and quality control analysis using diagenode shearing systems and fragment analyzer. *Nature Methods*. 13(10): III-IV.
- Lassiter et al., 2002 – Lassiter, S.J., Stryjewski, W., Owens, C.V., Flanagan Jr, J.H., Hammer, R.P., Khan, S., Soper, S.A. (2002). Optimization of sequencing conditions using near-infrared lifetime identification methods in capillary gel electrophoresis. *Electrophoresis*. 23(10): 1480-1489.
- Lee et al., 2004 – Lee, C.C., Vercoutere, W., DeGuzman, V., Shugrue, W., Winters-Hilt, S., Deamer, D.W., Akeson, M. (2004). A model for sequence-dependent gating of an ion channel by DNA hairpins. *Biophysical Journal*. 86(1): 602A-603A.
- Lee et al., 2015 – Lee, J.H., Daugharthy, E.R., Scheiman, J., Kalhor, R., Ferrante, T.C., Terry, R., Turczyk, B.M., Yang, J.L., Lee, H.S., Aach, J., Zhang, K., Church, G.M. (2015). Fluorescent in situ sequencing (FISSEQ) of RNA for gene expression profiling in intact cells and tissues. *Nature protocols*. 10(3): 442-458.
- Li et al., 2012 – Li, G., Gelernter, J., Kranzler, H.R., Zhao, H. (2012). M3: an improved SNP calling algorithm for Illumina BeadArray data. *Bioinformatics*. 28(3): 358-365.
- Lichtblau, 2019 – Lichtblau, D. (2019). Alignment-free genomic sequence comparison using FCGR and signal processing. *BMC Bioinformatics*. 20(1): 742.
- Lio, 2003 – Lio, P. (2003). Wavelets in bioinformatics and computational biology: state of art and perspectives. *Bioinformatics*. 19(1): 2-9.
- Little et al., 1994 – Little, D.P., Speir, J.P., Senko, M.W., O'Connor, P.B., McLafferty, F.W. (1994). Infrared multiphoton dissociation of large multiply charged ions for biomolecule sequencing. *Analytical Chemistry*. 66(18): 2809-2815.
- Liu, Lin, 2019 – Liu, Y., Lin, J. (2019). A general-purpose signal processing algorithm for biological profiles using only first-order derivative information. *BMC bioinformatics*. 20(1): 611.
- Liu et al., 2024 – Liu, S., Zhao, Q., Han, S., Jia, Z., Hong, X., Liu, W. (2024). Dynamics of catalyst nanoparticles quantified from in situ TEM video. *Nano Today*. 59: 102505.
- Lorenzo-Ginori et al., 2009 – Lorenzo-Ginori, J.V., Rodríguez-Fuentes, A., Abalo, R.G., Rodríguez, R.S. (2009). Digital signal processing in the analysis of genomic sequences. *Current Bioinformatics*. 4(1): 28-40.
- Lucas, Harding, 2000 – Lucas, S.W., Harding, M.M. (2000). Detection of DNA via an ion channel switch biosensor. *Analytical biochemistry*. 28(1): 70-79.
- Mankos et al., 2012 – Mankos, M., Shadman, K., Schmid, A.K., Persson, H.H., Davis, R.W. (2012). Progress toward an aberration-corrected low energy electron microscope for DNA sequencing and surface analysis. *Journal of Vacuum Science & Technology B*. 30(6).
- Mankos et al., 2014 – Mankos, M., Shadman, K., Persson, H.H.J., N'Diaye, A.T., Schmid, A.K., Davis, R.W. (2014). A novel low energy electron microscope for DNA sequencing and surface analysis. *Ultramicroscopy*. 145: 36-49.
- Matney, Baker, 1986 – Matney, E., Baker, D. (1986). Determining valid component analog video signals with a 3-D vector representation. *SMPTE journal*. 95(5): 550-556.
- McClain, Waldman, 1982 – McClain, B.F., Waldman, H.J. (1982). A primer on how to use a vectorscope. *Educational & Industrial Television*. 14(10): 39-45.
- McGinty, 1995a – McGinty, G. (1995). Tutorial: Video Measurements Plain and Simple: Part Two Controlling the Waveform Monitor. *International Broadcast Engineer*. 270: 38-43.

[McGinty, 1995b](#) – McGinty, G. (1995). Tutorial: Video Measurements Plain and Simple Part 4: The Vectorscope. *International Broadcast Engineer*. 272: 66-73.

[McGinty, 1995c](#) – McGinty, G. (1995). Tutorial: Video Measurements Plain and Simple: Part Two Controlling the Waveform Monitor. *International Broadcast Engineer*. 270: 38-43.

[Meijerink et al., 2001](#) – Meijerink, E., Kozulic, B., Stranzinger, G., Neuenschwander, S. (2001). Picogram cloning and direct in situ sequencing of DNA from gel pieces. *Biotechniques*. 31(4): 802-4.

[Middendorf et al., 1992](#) – Middendorf, L.R., Bruce, J.C., Bruce, R.C., Eckles, R.D., Grone, D.L., Roemer, S.C., Sloniker, G.D., Steffens, D.L., Sutter, S.L., Brumbaugh, J.A., Patonay, G. (1992). Continuous, on-line DNA sequencing using a versatile infrared laser scanner/electrophoresis apparatus. *Electrophoresis*. 13(1): 487-494.

[Miller et al., 1987](#) – Miller, D.D., Bellare, J.R., Evans, D.F., Talmon, Y., Ninham, B.W. (1987). Meaning and structure of amphiphilic phases: inferences from video-enhanced microscopy and cryotransmission electron microscopy. *Journal of Physical Chemistry*. 91(3): 674-685.

[Mitra et al., 2003](#) – Mitra, R.D., Shendure, J., Olejnik, J., Church, G.M. (2003). Fluorescent in situ sequencing on polymerase colonies. *Analytical biochemistry*. 320(1): 55-65.

[Moudrianakis, Beer, 1965](#) – Moudrianakis, E.N., Beer, M. (1965). Base sequence determination in nucleic acids with the electron microscope, III. Chemistry and microscopy of guanine-labeled DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 53(3): 564-571.

[Naeem et al., 2021](#) – Naeem, S.M., Mabrouk, M.S., Marzouk, S.Y., Eldosoky, M.A. (2021). A diagnostic genomic signal processing (GSP)-based system for automatic feature analysis and detection of COVID-19. *Briefings in bioinformatics*. 22(2): 1197-1205.

[Narayanswami, Hamkalo, 1991](#) – Narayanswami, S., Hamkalo, B.A. (1991). DNA sequence mapping using electron microscopy. *Genetic Analysis: Biomolecular Engineering*. 8(1): 14-23.

[Nawy, 2014](#) – Nawy, T. (2014). In situ sequencing. *Nature Methods*. 11(1): 29-29.

[Noble, 1987](#) – Noble, L. (1987, June). Use of lenses to enhance depth perception. *Proc. SPIE*. 761: 126-128.

[Noble, 1999](#) – Noble, D. (1999). Short-fragment savvy-NucleoScan 2000 (TM) DNA fragment analyzer brings flexibility to real-time digital gel imaging. *Scientist*. 13(9): 17-17.

[Nwankwo, Seker, 2010](#) – Nwankwo, N., Seker, H. (2010, August). A signal processing-based Bioinformatics approach to assessing drug resistance: human Immunodeficiency Virus as a case study. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology* (pp. 1836-1839). IEEE.

[Nwankwo et al., 2015](#) – Nwankwo, N., Adikwu, M., Okafor, I. (2015). HIV Tropism Prediction: Digital Signal Processing-Based Bioinformatics Approach is Non-Sequence Alignment Dependent. *Computational Biology and Bioinformatics*. 3: 21-30.

[Nwankwo, 2013](#) – Nwankwo, N. (2013). A digital signal processing-based bioinformatics approach to identifying the origins of HIV-1 non B subtypes infecting US Army personnel serving abroad. *Current HIV Research*. 11(4): 271-280.

[Nwankwo, 2015](#) – Nwankwo, N.I. (2015). Direct Computerized Translation of Biological data into Biological Information is now feasible: the Gains of Digital Signal Processing-based Bioinformatics Techniques. *Virology*. 4: 52.

[Otto, 2011](#) – Otto, T.D. (2011). Real-time sequencing. *Nature Reviews Microbiology*. 9(9): 633-633.

[Parent et al., 2018](#) – Parent, L.R., Bakalis, E., Proetto, M., Li, Y., Park, C., Zerbetto, F., Gianneschi, N.C. (2018). Tackling the challenges of dynamic experiments using liquid-cell transmission electron microscopy. *Accounts of chemical research*. 51(1): 3-11.

[Pellegrini, Goldberg, 1979](#) – Pellegrini, M., Goldberg, R.B. (1979). DNA sequence organization in soybean investigated by electron microscopy. *Chromosoma*. 75(3): 309-326.

[Pikulski et al., 2007](#) – Pikulski, M., Hargrove, A., Shabbir, S.H., Anslyn, E.V., Brodbelt, J.S. (2007). Sequencing and characterization of oligosaccharides using infrared multiphoton dissociation and boronic acid derivatization in a quadrupole ion trap. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 18(12): 2094-2106.

[Pocernich et al., 2019](#) – Pocernich, C., Borg, S., Luttgarm, K., Siembieda, S. (2019). Assessment of Long IVT mRNA Fragments with the Fragment Analyzer System. *Journal of Molecular Diagnostics*. 21(6): 1126-1126.

- Qian et al., 2017 – Qian, Y., Huang, J. Z., Ding, Y. (2017). Identifying multi-stage nanocrystal growth using in situ TEM video data. *IISE Transactions*. 49(5): 532-543.
- Rader, 1983 – Rader, N. (1983). Waveform and vector monitors: 381 test monitor. *International Broadcast Engineer*. 14: 59-61.
- Raju et al., 2021 – Raju, C., Koduru, S.K., Yaraswini, G. (2021). Signal processing applications in molecular sequencing – A systematic review. *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry*. Pp. 105-111.
- Reed et al., 2019 – Reed, B.W., Moghadam, A.A., Bloom, R.S., Park, S.T., Monterrosa, A.M., Price, P.M., Barr, C.M., Briggs, S.A., Hattar, K., McKeown, J.T., Masiel, D.J. (2019). Electrostatic subframing and compressive-sensing video in transmission electron microscopy. *Structural Dynamics*. 6(5): 054303.
- Ring, de Jonge, 2012 – Ring, E.A., de Jonge, N. (2012). Video-frequency scanning transmission electron microscopy of moving gold nanoparticles in liquid. *Micron*. 43(11): 1078-1084.
- Roberts, Ondrejko, 1994 – Roberts Jr, J.R., Ondrejko, M. (1994). Perception, action, and skill. *The development of future-oriented processes*. University of Chicago Press, Chicago. Pp. 87-117.
- Roberts et al., 1991 – Roberts, R.J., Brown, D., Wiebke, S., Haith, M.M. (1991). A computer-automated laboratory for studying complex perception-action skills. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 23(4): 493-504.
- Sainju et al., 2022 – Sainju, R., Chen, W.Y., Schaefer, S., Yang, Q., Ding, C., Li, M., Zhu, Y. (2022). DefectTrack: a deep learning-based multi-object tracking algorithm for quantitative defect analysis of in-situ TEM videos in real-time. *Scientific reports*. 12(1): 15705.
- Schlesinger, 2008 – Schlesinger, K. (2008). The Vectorscope and its Applications in Color Tv, Fm and Radio Navigation. *Transactions of the IRE Professional Group on Broadcast and Television Receivers*. 1: 1-13.
- Singh et al., 2013 – Singh, V., Wang, S., Kool, E.T. (2013). Genetically encoded multispectral labeling of proteins with polyfluorophores on a DNA backbone. *Journal of the American Chemical Society*. 135(16): 6184-6191.
- Smith et al., 2010 – Smith, M.L., Lynch, A.G. (2010). BeadDataPackR: a tool to facilitate the sharing of raw data from Illumina BeadArray studies. *Cancer informatics*. 9: 117693511000900001.
- Spring, Trendelenburg, 1990 – Spring, H., Trendelenburg, M.F. (1990). Towards light microscopic imaging of hydrated 'native' ribosomal RNA genes: A combined video microscopic and transmission electron microscopic analysis. *Journal of microscopy*. 158(3): 323-333.
- Stevens et al., 2015 – Stevens, A., Kovarik, L., Abellan, P., Yuan, X., Carin, L., Browning, N.D. (2015). Applying compressive sensing to TEM video: a substantial frame rate increase on any camera. *Advanced Structural and Chemical Imaging*. 1(1): 10.
- Sugiura et al., 2002 – Sugiura, K., Ogawa, A., Nakamura, O., Murai, J. (2002). Practical resource adaptation for broadband application using portable computers. *IEICE transactions on Information and Systems*. 85(8): 1258-1268.
- Teo et al., 2007 – Teo, Y.Y., Inouye, M., Small, K.S., Gwilliam, R., Deloukas, P., Kwiatkowski, D.P., Clark, T.G. (2007). A genotype calling algorithm for the Illumina BeadArray platform. *Bioinformatics*. 23(20): 2741-2746.
- Tong et al., 2010 – Tong, C., Xiang, G., Bai, Y. (2010). Interaction of paraquat with calf thymus DNA: a terbium (III) luminescent probe and multispectral study. *Journal of agricultural and food chemistry*. 58(9): 5257-5262.
- Trevelyan, 1983 – Trevelyan, B. (1983). Waveform and vector monitors: the 1250 series. *International Broadcast Engineer*. 14: 41.
- Troy, Tran, 2001 – Troy, A., Tran, C.D. (2001). Near-infrared multispectral imaging technique for visualizing sequences of di- and tripeptides synthesized by solid phase combinatorial method. *Applied Spectroscopy*. 55(7): 939-945.
- Vercoutere et al., 2001 – Vercoutere, W., Winters-Hilt, S., Olsen, H., Deamer, D., Haussler, D., Akeson, M. (2001). Rapid discrimination among individual DNA hairpin molecules at single-nucleotide resolution using an ion channel. *Nature biotechnology*. 19(3): 248-252.
- Viarl et al., 1990 – Viarl, A., Soldano, H., Ollivier, E. (1990). A scale-independent signal processing method for sequence analysis. *Bioinformatics*. 6(2): 71-80.
- Wahlberg, 1983 – Wahlberg, E. (1983). Waveform and vector monitors: the TSM-5 A/P and VSM-5 A/P from Videotek. *International Broadcast Engineer*. 14: 64.

**Weigold, Rohde, 1994** – Weigold, H., Rohde, W. (1994). Digital Video Component Analyzer VCA: Waveform monitor and signal analyzer for digital video signals to CCIR 601. *News-Rohde and Schwarz*. Pp. 8-8.

**Wessling, Singh, 1995** – Wessling III, F.C., Singh, S.P. (1995, September). ASTRO-2 Spacelab Instrument Pointing System mission performance. In *AIAA 1995 Space Programs and Technologies Conference* (No. NAS 1.26: 200148). Wessling, is C, I, F., & IISingh, S. (1995, September). Astro-2 Spacelab Instrument Pointing System mission performance. *Space Programs and Technologies Conference*. P. 3686.

**Westheimer, 1998** – Westheimer, G. (1998). Lines and Gabor functions compared as spatial visual stimuli. *Vision Research*. 38(4): 487-491.

**Wilkes et al., 1978** – Wilkes, M.M., Pearson, W.R., Wu, J.R., Bonner, J. (1978). Sequence organization of the rat genome by electron microscopy. *Biochemistry*. 17(1): 60-69.

**Wolna et al., 2013** – Wolna, A.H., Fleming, A.M., An, N., He, L., White, H.S., Burrows, C.J. (2013). Electrical current signatures of DNA base modifications in single molecules immobilized in the  $\alpha$ -hemolysin ion channel. *Israel journal of chemistry*. 53(6-7): 417-430.

**Wu, Davidson, 1975** – Wu, M., Davidson, N. (1975). Use of gene 32 protein staining of single-strand polynucleotides for gene mapping by electron microscopy: application to the phi80d3ilvsu+7 system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 72(11): 4506-4510.

**Xie et al., 2009** – Xie, Y., Wang, X., Story, M. (2009). Statistical methods of background correction for Illumina BeadArray data. *Bioinformatics*. 25(6): 751-757.

**Yang, Youvan, 1989** – Yang, M.M., Youvan, D.C. (1989). A prospectus for multispectral-multiplex DNA sequencing. *Bio/technology*. 7(6): 576-580.

**Zazzi et al., 1998** – Zazzi, M., Riccio, M.L., Venturi, G., Catucci, M., Romano, L., De Milito, A., Valensin, P.E. (1998). Long-read direct infrared sequencing of crude PCR products for prediction of resistance to HIV-1 reverse transcriptase and protease inhibitors. *Molecular biotechnology*. 10(1): 1-8.

**Zhang et al., 2021** – Zhang, B., Gao, H., Yang, J., He, L. (2021). A Hexaplex PCR Assay Developed for Microsatellite Instability Detection Using Qsep100 DNA Fragment Analyzer. *Laboratory Investigation*. 101(Suppl. 1): 490-491.

**Zhang, Shklovskii, 2007** – Zhang, J., Shklovskii, B.I. (2007). Effective charge and free energy of DNA inside an ion channel. *Physical Review E*. 75(2): 021906.

**Zovko-Cihlar et al., 1991** – Zovko-Cihlar, B., Matanic, I., Kisan, B. (1991, June). Aliasing effect on CCD professional TV cameras. *Fourth International Conference on Television Measurements 1991* (pp. 20-23). IET.

**Zwick, 1972** – Zwick, D. (1972). Use of a Waveform Monitor in the Television Film Preview Room. *Journal of the SMPTE*. 81(12): 921-923.

**十束, & 坂田晴夫., 1957** – 十束, & 坂田晴夫. (1957). ベクトル・スコープ The Vectorscope For Proving Colour Television Signals By Nn Parker Smith & Cj Matley (Electronics & Radio Engineer. June. 1957, p. 198~ 206). *テレビジョン*. 11(12): 571-572.

## **О возможности имплементации вектороскопических методов визуализации в спектрально-анализных и мультиспектральных методах секвенирования на чипе и электронно-микроскопических методах секвенирования**

Олег Валерьевич Градов <sup>a, \*</sup>, Фёдор Константинович Орехов <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** В обзорной статье рассматривается классификация современных методов секвенирования ДНК, использующих флуоресцентные и колориметрические метки для спектрально-анализной и мультиспектральной визуализации и дифференциации

\* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: [gradov.chph.ras@gmail.com](mailto:gradov.chph.ras@gmail.com) (О.В. Градов)

аналитических сигналов. Особое внимание уделяется многоцветным (спектральным) методам маркировки, применяемым в флуоресцентном картировании нуклеотидов и т. п. протоколах молекулярно-биологических исследований. В обзоре рассматривается их историческое развитие (с конца 1980-х годов), с акцентом на внедрение технологий мультиспектральной регистрации, таких как те, что были реализованы ещё в ранних секвенаторах второго поколения, например, ABI 373. Кроме того, обсуждается актуальность методов аналоговой и цифровой (DSP) обработки сигналов (включая методы на основе вектороскопов и с использованием мониторов формы волны) для извлечения информации из фотоколориметрических данных, полученных с помощью фотодетекторов типа спектрально-анализирующих и монохроматических приборов с зарядовой связью и КМОП-матриц, включая простые безлинзовые ридеры. Также в статье рассматривается потенциальное применение менее распространенных, но перспективных методов, таких как «секвенирование» с использованием просвечивающих электронных микроскопов, включая времяразрешенные видеографические методы (VE-TEM) и методы с кодированием сигнала (электронной плотности) картами градиента в псевдоцвете (*pseudocolor mode*). Подобные методы могут использоваться в рамках протоколов картирования последовательностей ДНК с использованием электронной микроскопии и идентификация оснований ДНК с помощью электронной микроскопии, а также в создаваемых с начала 2010-х гг. низкоэнергетических/низковольтных электронных микроскопах для секвенирования ДНК.

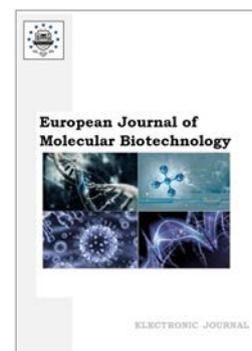
**Ключевые слова:** мультиспектральное секвенирование ДНК, мультиспектральные метки, векторскоп, осциллография, биоинформатика на основе обработки сигналов, картирование последовательностей ДНК с использованием электронной микроскопии, идентификация оснований ДНК с помощью электронной микроскопии, низкоэнергетический электронный микроскоп для секвенирования ДНК, видеозапись в электронной микроскопии.

Copyright © 2025 by Cherkas Global University



Published in the USA  
European Journal of Molecular Biotechnology  
Issued since 2013.  
E-ISSN: 2409-1332  
2025. 13(1): 44-60

DOI: 10.13187/ejmb.2025.1.44  
<https://ejmb.cherkasgu.press>



## Starch Aggregation and Aggregometry: From the Molecular to the Microstructural Level, from Physical Chemistry to Molecular Biology and Taxonomy (Tutorial Review/Lecture)

Lyubov' A. Wasserman <sup>a</sup>, Oleg V. Gradov <sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup> IBCB RAS, Russian Federation

<sup>b</sup> FRC CP RAS (CHEMBIO Dept.), Russian Federation

### Abstract

Starch aggregation is a critical topic of interest for raw material quality assessment and the food industry. The size of starch granules and their surface roughness influence digestion efficiency and processing speed both within organisms and during technological operations. Starch's aggregation structure at supramolecular ultra-microscopic levels determines its assimilation effectiveness across different consumer types, including primary consumers with active microbiota versus secondary or higher-order consumers, as well as ruminants vs non-ruminants among first-order consumers. Digestive processes can involve either molecular transfer mechanisms through enzymatic hydrolysis chains or whole-granule uptake via phagocytosis, which may occur under normal conditions or pathological ones such as peritonitis. Phagocytic events are facilitated by immune system components like calcium-dependent lectins and collagens from glycoprotein superfamily, ensuring physical feasibility of intact granule transport. Furthermore, external factors like rheology and hydrostatic pressure affect starch morphology, leading to correlations between native or processed granule shapes and metabolic performance that impact organoleptic properties and nutritional value. The paper proposes a comprehensive classification framework for analyzing starch aggregation phenomena across various levels: molecular structural, supramolecular, physicochemical, etc. This structured approach aims not only to classify but also predict functional attributes of starch samples based on measurable parameters, leveraging machine learning techniques to ensure accurate identification and correlation analysis without human bias. Ultimately, this methodology could enhance product quality control, improve diagnostic tools, and contribute to broader biophysical insights into life origins, given the historical significance of starch-containing coacervates in pre-biotic evolution studies since the mid-twentieth century.

**Keywords:** starch aggregation, multi-level aggregometry, co-aggregation, phagocytosis, hydrolysis, ML, ultrastructural morphometry.

### 1. Введение

Агрегация гранул крахмала является предметом пристального интереса в квалиметрии сырья для пищевой индустрии (Wang et al., 1994; Herrera-Gómez et al., 2002), поскольку размеры гранул и развитость их поверхности (ультра-шероховатость) влияют на эффективность их переваривания и усвоения в организме, а также на скорость переработки этих гранул в технологических процессах. Агрегационная структура крахмала, как на надмолекулярном ультрамикроскопическом, так и на гранулометрическом

\* Corresponding author

E-mail addresses: [o.v.gradov@gmail.com](mailto:o.v.gradov@gmail.com) (O.V. Gradov)

субмикроскопическом, микроскопическом уровне определяет эффективность его усвоения (Chen et al., 2016). Отличия лежат в области клеточных механизмов переноса и ассимиляции, одним из следствий которых является классическое различие в усвояемости крахмала первичными консументами (с активной микробиотой/микробиомом (Baker, 1942)) и консументами второго и высших порядков, а также – для консументов первого порядка – различие между жвачными и нежвачными животными по критерию ассимиляции крахмала (Gray, 1992; Bauer et al., 1995). Речь идёт о различиях «молекулярного переноса» (с сопутствующими ему цепями реакций расщепления) и захвата цельных гранул с переносом их внутрь клетки без полного расщепления. Если первый механизм, в норме, выполняется цитохимией процесса пищеварения, то вторым характеризуются процессы фагоцитоза крахмала, как в норме, так и при патологии: например, при перитоните (Grant, Davies, 1981), либо в ходе выполнения иммунных функций полиморфно-ядерными лейкоцитами врожденного иммунитета (Baboolal, Powell, 1972). Для усвоения гранул, в рамках второго механизма, неизбежно не только использование иммунных (в частности – супрамолекулярных взаимодействий типа антитело-комплемент) и иных рецептор-субстратных (например, фермент-субстратных) взаимодействий между участниками процесса (Nelson, Lebrun, 1956), но и использование поверхностно-активных агентов, обеспечивающих физико-химическую реализуемость переноса цельных гранул (в частности, сурфактантных белков типа кальций-зависимых лектинов/коллектинов коллагенового суперсемейства гликопротеинов (Erpenbeck et al., 2005)). В общем случае, усвояемость крахмала на ультраструктурном уровне зависит также от реологии среды и от гидростатического давления в ней (Deng et al., 2014; Menon et al., 2015). Это, с одной стороны, апеллирует к очевидным взаимосвязям между морфологией/анизотропией крахмальных зёрен и реологией крахмал-содержащих структур (Singh, Singh, 2003; Singh et al., 2007) (позволяющим рассматривать эти взаимосвязи как видоспецифичные и связанные с пропорциями и способами структурирования крахмала в среде, в том числе, при внедрении в композитную матрицу, сигнатуры или футпринты (Seethamraju et al., 1994; Singh et al., 2003)), а, с другой стороны, говорит о влиянии технологического процесса на морфологию и размер гранул крахмала, что реально наблюдается на практике (в зависимости от давления и микрофлюидизации потоков (Bahrani et al., 2012; Fu et al., 2015; Liu et al., 2016; Kaur et al., 2019), с учётом гидродинамики неньютоновской жидкости при различных скоростях потока). Иными словами, можно установить корреляцию между морфологией, свойственной гранулам крахмала в нативном состоянии (в том числе, при их хранении) либо после технологической обработки, и параметрами их усвоения, определяющими эффективность их метаболизации, отражающуюся не только на органолептических свойствах продукта, но и на его пищевой ценности при интернализации по различным физико-биохимическим путям.

Действительно, давно показано, что условия ферментативного гидролиза, в том числе, наличие сурфактантов, эмульгаторов, содержание солей (удельная электропроводность) или ионная сила среды, определяющим образом влияют на различия в надмолекулярной либо ультраструктурной агрегации крахмала, вплоть до гелеобразования (Richardson et al., 2004; Fa-xing et al., 2013; Li et al., 2020). Однако, корреляции между агрегацией на микроструктурном уровне (гранулы) и ферментативной эффективностью, как при переваривании, так и при технологических операциях, не установлены, в силу элиминирования структуры индивидуальных гранул при переваривании и в технологических операциях. Единичные работы с исследованием эффекта неспецифических агентов воздействия – таких, как ультразвуковая обработка (Hongwei et al., 2019) – только подтверждают это правило. Между тем, в общем случае, очевидны и в частных (дисперсных) состояниях крахмала могут быть проиллюстрированы корреляции между физико-химическими, морфологическими, термическими, реологическими характеристиками, нередко влияющими друг на друга путём обратных связей, которые должны учитываться как при построении техники, реализующей соответствующие процессы (внедрение адекватных датчиков и систем сбора-обработки данных), так и при исследовании эффективности или девиации соответствующих процессов в организме (диагностика, мониторинг и установление мультипараметрических фазовых портретов патологических/девиантных состояний, в которых необходимо применение фармакотерапии/профилактики) (Kaur et al., 2002; Singh et al., 2006). Соответственно, необходимо создание

корреляционной агрегометрии, позволяющей распознавать агрегационное состояние крахмала в зависимости от внешних факторов по унифицированным морфометрическим критериям и обеспечивать качественную идентификацию внешних факторов по этим критериям (исключая возможность интерференции эффектов от различных факторов).

## 2. Обсуждение и результаты

### Возможная классификация уровней агрегометрии крахмала

Для конструктивных целей возможно выделение следующих параметров различия эффектов и соответствующих им методов дифференциальной или компаративной агрегометрии, реализуемой с использованием средств KDD и машинного обучения:

– Структурная: установление роли молекулярной и кристаллической структуры (например, степени разветвленности (*branching/debranching*) полисахаридов, для соответствующих энзиматических условий среды ([Wattebled et al., 2008](#)), или качества молекулярной архитектуры крахмала, определяющей критическую концентрацию, необходимую для его агрегации в данных условиях ([Tizzotti et al., 2013](#)). Конкретным случаем структурного подхода является принцип изотопного стереохимического установления нюансов структуры – в частности – использование ЯМР-спектроскопии при исследовании процессов агрегации (например, использование спектроскопии ЯМР на ядрах  $^{17}\text{O}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также методов протонной ЯМР-релаксометрии для одновременного исследования структурных изменений при гидратации-дегидратации крахмала и соответствующих им процессов агрегации и роста/растворения гранул, в зависимости от химических и реологических параметров среды ([Mora-Gutierrez, Baianu, 1989](#)));

– Физико-химическая: установление зависимости результатов процесса агрегации от параметров среды её протекания, приводящей к различной структуре гранул и морфометрическим показателям, специфично характеризующим гранулярные агрегаты ([Zhang et al., 2011](#)). Пример этого – качественное различие микро-/нано-структуры коллоидных систем, содержащих крахмал и липид/сурфактант, при различных pH ([Wu et al., 2013](#)), а также pH-индуцированная агрегация инкапсулированных форм крахмала, крахмал-содержащих ассоциатов ([Park et al., 2019](#)), обратимость которой зависит от глубины эффектов редокс-процессов в системе. При этом, энзиматическая модификация и кислотная модификация, как правило, качественно отличны по ультраструктурным формам проявления ([Hollinger, Marchessault, 1975](#)). Аналогично доказано воздействие электрохимии и лиотропных рядов солей на процессы агрегации крахмала ([Abedi, Pourmohammadi, 2020](#)). Как правило, влияние электролитов на крахмал не ограничено формой отдельных ультрамикрочастиц, а детерминирует и диффузионным путём лимитирует процессы агрегации, приводя к формированию сложных реакционно-диффузионных структур с нецелочисленной размерностью Хаусдорфа, древовидным фрактальным ветвлением, зависящим от типа подложки и иницируемой кислой средой ([Tiwari et al., 2013](#)).

– Дигестивная и/или фагоцитарная: установление роли белковых и иных агентов (в особенности, внутриклеточных сурфактантов ([Erpenbeck et al., 2005](#))) на разных стадиях фагоцитоза у животных клеток и при ассимиляции/депонировании крахмала в развивающихся растительных клетках ([Mares, Marschner, 1980](#)). Этому подходу может также быть дана молекулярная и эволюционно-физиологическая интерпретация, так как хорошо известна зависимость агрегометрических параметров крахмала от уровня эволюционного развития гликогенового метаболизма, проявляющаяся настолько активно на молекулярном уровне, что можно отследить явления конвергенции биохимических путей у подобных таксономических единиц (на данный момент это наиболее эффективно доказано на цианобактериях ([Kadouche et al., 2016](#))).

– Молекулярная ко-агрегационная: установление роли молекулярных агентов внутриклеточной и внеклеточной природы в ко-агрегации, приводящей к формированию комплексных, мультикомпонентных агрегатов (например, иммобилизация энзиматических агрегатов на крахмалах, приводящая к изменению эффективности их функции с потерей качества/воспроизводимости протоколов, обусловленной стохастической природой результата агрегации – вплоть до полной гетероскедастичности выборок ([Cui et al., 2013](#)); или воздействие молекулярных компонентов иных источников рациона, например – белка

казеина, неизменно присутствующего во многих рецептурах приготовления крахмал-содержащих продуктов, особенно – кондитерских (Azim et al., 2010));

– Клеточно-ко-агрегационная: исследование агрегации крахмала с клеточными структурами и ультраструктурными элементами, усваивающимися вместе с гранулами крахмала (это направление практически не исследовано, так как задачи постпурификационной квалиметрии крахмала на основе представлений импедансной или оптической цитометрии не ставилось, а исследование процессов разложения клеточных структур/субклеточных компонентов внутри органов было бы возможным только при использовании практически запрещенных методов *in vivo* и *in situ* техник вивисекционной микроскопии во вживляемых в тело прижизненных камерах (Иоганнсен, 1980)). Единственными исследованными клетками, на которых были продемонстрированы явления агрегации совместно с крахмалами (методами ЯМР (Caines, Goldstein, 1987) и диэлектрической спектроскопии с временным разрешением (Jaroszyński et al., 2002)), являются релевантные в области диагностики клетки крови – эритроциты (van der Plaats et al., 2002; Henkelman et al., 2012) и тромбоциты (Blaicher et al., 1997; Sossdorf et al., 2008) (в исследовании которых гидроксипроксиэтилкрахмал используется в роли экспандера плазмы крови, известного с 1970-х гг. (Takeyoshi et al., 1971));

– Таксономическая (вплоть до видоспецифической и «культуриварной»/сортовой): известно, что крахмалы различных видов растений для данных условий получения имеют морфометрические различия, по которым можно с определенной вероятностью (при прочих равных условиях) идентифицировать источник их получения. Соответственно этому, учитывая накопленный морфометрический опыт в анализах микро- и ультраструктуры крахмалов различного происхождения и различной биогеографии земледелия (кукурузы (Gallant, Bouchet, 1986; Monma et al., 1990), картофеля (Jagadeesan et al., 2020), моркови (Pérez et al., 1999), ячменя (Li et al., 2003), озимых и яровых сортов пшеницы (Zayas et al., 1994) и т.д. – вплоть до киви (Hallett et al., 1995)), можно, базируясь на представлениях о географической зональности в интродукции культурных растений, начиная с работ Вавилова (Spaar, 1987; Janick, 2015; Cohen, 1991; Cohen, Loskutov, 2016; Levina et al., 2005), сопоставить различным показателям мультипараметрической морфометрии крахмальных гранул разные свойства среды их возникновения и, через это, разные «индикаторные дескрипторы» видов и сортов (см., например, (Coster, Field, 2015));

– Таксономическая клеточно-ко-агрегационная: интегрируя принцип исследования специфической молекулярной агрегации или адгезии крахмала на поверхности клеток и ко-агрегации крахмалов с ними, в зависимости от отнесения этих клеток к различной молекулярной таксономии, можно сопоставить показатели геометрии агрегации и конкретные таксономические группы источников клеток. Известно, что адгезия бактерий к гранулам крахмала (Wang et al., 1987; Ratithammatorn et al., 2012) (пробиотическим, в особенности (Lim, 2006)) существенно отличается в зависимости от того, с каким молекулярным типом поверхности бактерий производится связывание, а в связывании крахмала клеточной стенкой основных групп бактериоидов работают группы мембранных белков (Shipman et al., 2000) (даже у грибов *Aspergillus sp.*, у которых метаболизм устроен не так, как у прокариот, существуют специализированные белки с регионами/фармакофорами связывания крахмала в процессах адсорбции (Luoqing et al., 1991)). Следует отметить, что для целого ряда патогномичных бактерий агрегация крахмала со второй половины XX века используется как «презумптивный тест» (Hafiz et al., 1982).

– Генетическая (в том числе, в мутагенезах): молекулярная природа таксономически специфичной агрегации и ко-агрегации крахмала, как правило, подтверждается генетическими тестами экспрессии и может быть сопоставлена отдельным её девиациям (в особенности – посттрансляционной модификации участвующих в агрегации, а также в адгезии и в адсорбции, специфических белков). Так, транспорт мальтозы и связывание крахмала при фагорезистентных мутациях, обеспечивающих дисфункцию мальтопоринов, являются прямыми генетическими индикаторами наличия соответствующей мутации, не требующими секвенирования и анализа транскриптома (Charbit et al., 1988). Как показывает практика, это проявляется и в агрегации крахмалов растений: морфометрические данные агрегации нативных и генно-модифицированных крахмалов качественно отличны.

### От классификации к машинному обучению и автоматизированной морфометрии

Все указанные единицы рубрикатора или аналогичные им по уровню сложности/ уровню организации и функциональной актуальности тех или иных видов агрегации могут быть использованы при построении баз данных для систематизации процессов и механизмов агрегации крахмала, а также для построения систем на основе искусственного интеллекта и машинного обучения для их человеконезависимого распознавания на базе известных дескрипторов.

Принципиальной задачей является, как минимум, создание и апробация таких методов на любой компаративной выборке зёрен крахмала, а, как максимум, закладывание основ агрегометрии крахмала, пригодной не только для качественной характеристики образца, но и для биологически и физико-химически корректного установления функций и/или причин соответствующих морфологических изменений, определяемых, независимо от человека, автоматическим или полуавтоматическим методом с использованием глубинного анализа данных – KDD («обучение без учителя», в идеале, автоматического подхода, или «обучение с учителем» в упрощенной и более алгоритмически доступной полуавтоматической модификации). Этот подход, работая не только со сферическими агрегированными частицами (как это часто бывает, *ad hoc*, в исследованиях крахмала (Vernon-Carter et al., 2019)), в перспективе может быть распространен на агрегацию целого ряда метаболически релевантных (крахмалу) структур – сахарозы, изомальта и мальтодекстрина, амилопектина, а также объёмных наполнителей-миметиков (типа карбоксиметилцеллюлозы (Liu et al., 2016)) и т. д. (Blennow et al., 2001; Pourmohammadi, Abedi, 2020), являясь как средством дифференциальной агрегометрии, так и инструментом морфометрической идентификации компонентов и выбраковки артефактов и нерепрезентативных иррелевантных составляющих в образце. С другой стороны, для ряда механических и реологических тестов продукции, в которых морфология гранул изменяется и происходят процессы растяжения/сжатия с распадом и агрегацией гранул (Kim et al., 1999), предлагаемый нами подход может являться средством микромеханического и микрореологического контроля на разных стадиях данных процессов. Также этот подход может служить простым средством исследования, мониторинга коалесценции и флокуляции крахмалсодержащих частично упорядоченных сред (*soft matter*) либо гидроколлоидов пищевого назначения (Ye et al., 2004), включая среды, регистрируемые в процессах растяжения/сжатия и экструзии (являющихся частью пищевой технологии крахмала (Emin et al., 2013; Emin, Schuchmann, 2013) и ряда иных использующих его индустриальных приложений).

В общем случае, представляется возможным распространить вышеописанный общий подход на самосборку или самоорганизацию зёрен крахмала в произвольных физических условиях, если морфометрическая информация, регистрируемая в динамике химических или биологических процессов самосборки и самоорганизации крахмала способна являться мерой процессов самоорганизации и молекулярной коалесценции (о чём писал ещё Г. Рейни в ранних работах по формированию гранул крахмала в XIX веке (Rainey, 1860)).

### 3. Заключение

Таким образом, в рамках предложенного динамического агрегометрического подхода, все явления формообразования в агрегирующих и в деградирующих ансамблях гранул крахмала, в том числе – проходящие через «пластическую» стадию (Donald, 2001) и начинающиеся со сферических ультрамикрочастиц, сферулитов (Kiatpongarp et al., 2016; Luo et al., 2019) или изначально сферических мицелл и липосомальных и везикулярных структур (Besheer et al., 2007) – могут быть исследованы (в рамках морфометрического подхода при использовании «сферических» структур в качестве референсных, нулевых по дополнительной кривизне объектов схемы измерений). Это вводит автоматически в круг рассмотрения нашего подхода и коацерваты (как классические крахмальные, известные с 1940-х гг. (MacMasters, 1946) и доработанные на промышленном уровне в серии классических работ 1960-х гг. (Schulze et al., 1964; Yu, MacMasters, 1965; Chung, Macmasters, 1966; Baker, Macmasters, 1967, 1968; Chung, 1966), так и современные их микроинкапсулированные версии (Korus, 2001; Liu et al., 2011; Srifiana et al., 2014; Dam et al., 2018)), и другие полиэлектролитные комплексы на основе крахмала и с его включениями

(Zaharia, 2012). Таким образом, агрегометрия крахмала может пролить свет не только на проблемы улучшения качества жизни за счёт улучшения пищеварения, но также и на проблемы происхождения жизни, роль крахмал-содержащих коацерватов в котором известна ещё с 1950-х гг., со времён акад. А.И. Опарина, и не оспаривается до сих пор (Oparin et al., 1955, Oparin et al., 1962, Oparin et al., 1964; Liebl et al., 1984; Mason et al., 2017).

### Литература

Иоганнсен, 1980 – Иоганнсен М.Г. Микроскопия тканей в камерах. Наука, Ленинградское отд-ние, 1980. 143 с.

Abedi, Pourmohammadi, 2020 – Abedi E., Pourmohammadi K. Aggregation behaviors of sonicated tapioca starch with various strengths of Hofmeister salts under pre-and post-ultrasonic treatment // *Food Hydrocolloids*. 2020. 105826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105826>

Azim et al., 2010 – Azim Z., Alexander M., Koxholt M., Corredig M. Influence of cross-linked waxy maize starch on the aggregation behavior of casein micelles during acid-induced gelation // *Food biophysics*. 2010. 5(3): 227-237. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11483-010-9164-1>

Baboolal, Powell, 1972 – Baboolal R., Powell R.N. The effect of oral microbial endotoxins on phagocytosis of 14C-labelled starch granules by rabbit polymorphonuclear leukocytes // *Archives of Oral Biology*. 1972. 17(2): 249-251. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(72\)90207-5](https://doi.org/10.1016/0003-9969(72)90207-5)

Bahrani et al., 2012 – Bahrani S.A., Loisel C., Rezzoug S.A., Doublier J.L., Maache-Rezzoug Z. Role of vacuum steps added before and after steaming treatment of maize starch. Impact on pasting, morphological and rheological properties // *Carbohydrate polymers*. 2012. 89(3): 810-820. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.04.015>

Baker, Macmasters, 1967 – Baker R.E., MacMasters M.M. Coacervation of Starch IV. Effect of Added Salts or Furfural on Stability of Coacervated Starch-Chloral Hydrate Systems // *Starch-Stärke*. 1967. 19(12): 399-402. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19670191203>

Baker, Macmasters, 1968 – Baker R.E., MacMasters M.M. Coacervation of Starch. Part V. Electrophoresis of Starch Coacervates // *Starch-Stärke*. 1968. 20(1): 11-16. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19680200105>

Baker, 1942 – Baker F. Microbial factors in the digestive assimilation of starch and cellulose in herbivore // *Nature*. 1942. 150(3808): 479-481. DOI: <https://doi.org/10.1038/150479a0>

Bauer et al., 1995 – Bauer M.L., Harmon D.L., McLeod K.R., Huntington G.B. Adaptation to small intestinal starch assimilation and glucose transport in ruminants // *Journal of animal science*. 1995. 73(6): 1828-1838. DOI: <https://doi.org/10.2527/1995.7361828x>

Besheer et al., 2007 – Besheer A., Hause G., Kressler J., Mäder K. Hydrophobically modified hydroxyethyl starch: synthesis, characterization, and aqueous self-assembly into nano-sized polymeric micelles and vesicles // *Biomacromolecules*. 2007. 8(2): 359-367. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm0609487>

Blaicher et al., 1997 – Blaicher A., Reiter W., Blaicher W., Felfernig M., Zimpfer M., Mueller C. Effect of hydroxyethyl-starch on platelet aggregation in vitro // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997. 41.

Blennow et al., 2001 – Blennow A., Mette Bay-Smidt A., Bauer R. Amylopectin aggregation as a function of starch phosphate content studied by size exclusion chromatography and on-line refractive index and light scattering // *Int. J. Biol. Macromol.* 2001. 28: 409-420. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0141-8130\(01\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S0141-8130(01)00133-7)

Caines, Goldstein, 1987 – Caines G.H., Goldstein J.H. NMR investigation of hydroxyethyl starch-induced aggregation of human erythrocytes // *Magnetic resonance in medicine*. 1987. 5(1): 67-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910050108>

Charbit et al., 1988 – Charbit A., Gehring K., Nikaido H., Ferenci T., Hofnung M. Maltose transport and starch binding in phage-resistant point mutants of maltoporin: functional and topological implications // *Journal of molecular biology*. 1988. 201(3): 487-493.

Chen et al., 2016 – Chen P., Wang K., Kuang Q., Zhou S., Wang D., Liu X. Understanding how the aggregation structure of starch affects its gastrointestinal digestion rate and extent // *International journal of biological macromolecules*. 2016. 87: 28-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.119>

**Chung, Macmasters, 1966** – Chung H.Y., Macmasters M.M. Coacervation of Starch) Part III. Complex Coacervation of Starch with Gelatin // *Starch-Stärke*. 1966. 18(12): 377-382. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.2810181203>

**Chung, 1966** – Chung F.H. Complex Coacervation of Starch and Gelatin // *Die Stärke*. 1966. 12: 377.

**Cohen, Loskutov, 2016** – Cohen J.I., Loskutov I.G. Exploring the nature of science through courage and purpose: a case study of Nikolai Vavilov and plant biodiversity // *SpringerPlus*. 2016. 5: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2795-z>

**Cohen, 1991** – Cohen B.M. Nikolai Ivanovich Vavilov: The explorer and plant collector a. // *Economic Botany*. 1991. 45(1): 38-46. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02860048>

**Coster, Field, 2015** – Coster A.C., Field J.H. What starch grain is that? – A geometric morphometric approach to determining plant species origin // *Journal of Archaeological Science*. 2015. 58: 9-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jas.2015.03.014>

**Cui et al., 2013** – Cui J.D., Sun L.M., Li L.L. A simple technique of preparing stable CLEAs of phenylalanine ammonia lyase using co-aggregation with starch and bovine serum albumin // *Applied biochemistry and biotechnology*. 2013. 170(8): 1827-1837. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0317-9>

**Dam et al., 2018** – Dam X.T., Nguyen N.T., Le K.N., Nguyen T.K. Effect of starch and glycerol on the properties of alginate-microcapsules creating by phase separation coacervation method // *Pharm Sci Asia*. 2018. 45(1): 22-28. DOI: <https://doi.org/10.29090/psa.2018.01.022>

**Deng et al., 2014** – Deng Y., Jin Y., Luo Y., Zhong Y., Yue J., Song X., Zhao Y. Impact of continuous or cycle high hydrostatic pressure on the ultrastructure and digestibility of rice starch granules // *Journal of Cereal Science*. 2014. 60(2): 302-310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2014.06.005>

**Donald, 2001** – Donald A.M. Plasticization and self assembly in the starch granule // *Cereal chemistry*. 2001. 78(3): 307-314. DOI: <https://doi.org/10.1094/CCHEM.2001.78.3.307>

**Emin, Schuchmann, 2013** – Emin M.A., Schuchmann H.P. Droplet breakup and coalescence in a twin-screw extrusion processing of starch based matrix // *Journal of Food Engineering*. 2013. 116(1): 118-129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.12.010>

**Emin et al., 2013** – Emin M.A., Schmidt U., Van Der Goot A.J., Schuchmann H.P. Coalescence of oil droplets in plasticized starch matrix in simple shear flow // *Journal of food engineering*. 2013. 113(3): 453-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.06.015>

**Erpenbeck et al., 2005** – Erpenbeck V.J., Malherbe D.C., Sommer S., Schmiedl A., Steinhilber W., Ghio A.J., Krug N., Wright J.R., Hohlfeld J.M. Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-allergen starch granules // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005. 288(4): L692-L698. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00362.2004>

**Fa-xing et al., 2013** – Fa-xing L., Xiu-ying W., Qiang H., Chao L. Influences of Enzymatic Hydrolysis Conditions on Aggregation Structure of Starch Granules // *Journal of South China University of Technology (Natural Science Edition)*. 2013. 41(10): 66-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1000-565X.2013.10.011>

**Fu et al., 2015** – Fu Z., Luo S.J., BeMiller J.N., Liu W., Liu C.M. Influence of high-speed jet on solubility, rheological properties, morphology and crystalline structure of rice starch // *Starch (Stärke)*. 2015. 67(7-8): 595-603. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.201400256>

**Gallant, Bouchet, 1986** – Gallant D.J., Bouchet B. Ultrastructure of maize starch granules. A review. *Food microstructure*. 1986. 5: 141-155.

**Grant, Davies, 1981** – Grant J.B., Davies J.D. Ascitic starch phagocytosis in experimental guinea-pig peritonitis // *British journal of experimental pathology*. 1981. 62(4): 407.

**Gray, 1992** – Gray G.M. Starch digestion and absorption in nonruminants // *The Journal of nutrition*. 1992. 122(1): 172-177. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/122.1.172>

**Hafiz et al., 1982** – Hafiz S., Kinghorn G.R., McEntegart M.G. Starch aggregation as a presumptive test for *Haemophilus ducreyi* // *Lancet (London, England)*. 1982. 2(8303): 872. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90830-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90830-3)

**Hallett et al., 1995** – Hallett I.C., Wegrzyn T.F., MacRae E.A. Starch degradation in kiwifruit: in vivo and in vitro ultrastructural studies // *International Journal of Plant Sciences*. 1995. 156(4): 471-480. DOI: <https://doi.org/10.1086/297269>

Henkelman et al., 2012 – Henkelman S., Rakhorst G., van der Mei H.C., Busscher H.J. Use of hydroxyethyl starch for inducing red blood cell aggregation // *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2012. 52(1): 27-35. DOI: <https://doi.org/10.3233/ch-2012-1542>

Herrera-Gómez et al., 2002 – Herrera-Gómez A., Canónico-Franco M., Ramos G., Pless R.C. Aggregation in cooked maize starch // *Carbohydrate Polymers*. 2002. 50(4): 387-392. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(02\)00054-1](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(02)00054-1)

Hollinger, Marchessault, 1975 – Hollinger G., Marchessault R.H. Ultrastructure of acid-and enzyme-modified cross-linked potato starch // *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*. 1975. 14(2): 265-276. DOI: <https://doi.org/10.1002/bip.1975.360140203>

Hongwei et al., 2019 – Hongwei W., Naiyong X., Ying M. Effect of ultrasonic treatment time on aggregation structure and physicochemical properties of wheat starch // *Journal of Light Industry*. 2019. 34(5): 10. DOI: 10.3969/j.issn.2096-1553.2019.05.001

Jagadeesan et al., 2020 – Jagadeesan S., Govindaraju I., Mazumder N. An Insight into the Ultrastructural and Physicochemical Characterization of Potato Starch: a Review // *American Journal of Potato Research*. 2020. 97: 464-476. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12230-020-09798-w>

Janick, 2015 – Janick J. Nikolai Ivanovich Vavilov: Plant geographer, geneticist, martyr of science // *HortScience*. 2015. 50(6): 772-776. DOI: <https://doi.org/10.21273/HORTSCI.50.6.772>

Jaroszyński et al., 2002 – Jaroszyński W., Keslinka E., Wujtewicz M., Suchorzewska J., Kwiatkowski B. Effect of hydroxyethyl starch (HAES) on degree and kinetics of erythrocyte aggregation studied with dielectric spectroscopy method // *Medical Science Monitor*. 2002. 8(7): BR272-BR278.

Kadouche et al., 2016 – Kadouche D., Ducatez M., Cenci U., Tirtiaux C., Suzuki E., Nakamura Y., Putaux J.L., Terrasson A.D., Diaz-Troya S., Florencio F.J. Arias M.C. Characterization of function of the GlgA2 glycogen/starch synthase in *Cyanobacterium* sp. Clg1 highlights convergent evolution of glycogen metabolism into starch granule aggregation // *Plant physiology*. 2016. 171(3): 1879-1892. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.16.00049>

Kaur et al., 2002 – Kaur L., Singh N., Sodhi N.S. Some properties of potatoes and their starches II. Morphological, thermal and rheological properties of starches // *Food chemistry*. 2002. 79(2): 183-192. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00130-9)

Kaur et al., 2019 – Kaur M., Punia S., Sandhu K.S., Ahmed J. Impact of high pressure processing on the rheological, thermal and morphological characteristics of mango kernel starch // *International journal of biological macromolecules*. 2019. 140: 149-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.132>

Kiatpongarp et al., 2016 – Kiatpongarp W., Rugmai S., Rolland-Sabaté A., Buléon A., Tongta S. Spherulitic self-assembly of debranched starch from aqueous solution and its effect on enzyme digestibility // *Food Hydrocolloids*. 2016. 55: 235-243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.11.027>

Kim et al., 1999 – Kim S., Willett J., Carriere C. Shear-induced aggregation in starch solutions // *American Chemical Society Abstracts*. 1999, August. [Electronic resource]. URL: <https://www.ars.usda.gov/research/publications/publication/?seqNo115=101894>

Korus, 2001 – Korus J. Microencapsulation of flavours in starch matrix by coacervation method // *Polish journal of food and nutrition sciences*. 2001. 51(1): 17-23.

Levina et al., 2005 – Levina E.S., Yesakov V.D., Kisselev L.L. Nikolai Vavilov: Life in the cause of science or science at a cost of life // *Comprehensive biochemistry*. 2005. 44: 345-410. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0069-8032\(05\)44006-1](https://doi.org/10.1016/S0069-8032(05)44006-1)

Li et al., 2003 – Li J.H., Vasanthan T., Hoover R., Rossnagel B.G.. Starch from hull-less barley: Ultrastructure and distribution of granule-bound proteins // *Cereal chemistry*. 2003. 80(5): 524-532. DOI: <https://doi.org/10.1094/CCHEM.2003.80.5.524>

Li et al., 2020 – Li Y., Liu P., Ma C., Zhang N., Shang X., Wang, L., Xie F. Structural Disorganization and Chain Aggregation of High-Amylose Starch in Different Chloride Salt Solutions // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2020. 8(12): 4838-4847. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b07726>

Liebl et al., 1984 – Liebl V., Novák V.J.A., Masinovsky Z., Pacltova B., Bejšovcová L. The evolution of prebiological self-organization: Probable colloid-chemical evolution of first prokaryotic cells // *Origins of life*. 1984. 14(1-4): 323-334. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00933674>

**Lim, 2006** – *Lim T.S.* The Effect of Hydrolysis on Adhesion of Probiotic Cells to Starch Granules (Doctoral dissertation, Universiti Malaysia Sabah), 2006.

**Liu et al., 2011** – *Liu Z.L., Cao Y.F., Ma X.J., Liu X.D.* A Technology of Self-Emulsification Coacervation to Prepare Starch Sodium Octenyl Succinate (SSOS) Microcapsules Consisting of Evening Primrose Oil (EPO) // *Advanced Materials Research*. 2011. 335: 1293-1298. DOI: <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.335-336.1293>

**Liu et al., 2016** – *Liu W., Zhao X., Cai Z., Han B., Zhao D.* Aggregation and stabilization of multiwalled carbon nanotubes in aqueous suspensions: influences of carboxymethyl cellulose, starch and humic acid // *Rsc Advances*. 2016. 6(71): 67260-67270. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6RA10500A>

**Liu et al., 2016** – *Liu C.M., Liang R.H., Dai T.T., Ye J.P., Zeng Z.C., Luo S.J., Chen J.* Effect of dynamic high pressure microfluidization modified insoluble dietary fiber on gelatinization and rheology of rice starch // *Food Hydrocolloids*. 2016. 57: 55-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.01.015>

**Luo et al., 2019** – *Luo K., Park K.H., Lee D.H., Hong C.E., Song Y.W., Yoo S.H., Kim Y.R.* Self-assembly kinetics of debranched short-chain glucans from waxy maize starch to form spherical microparticles and its applications // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019. 176: 352-359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.01.002>

**Luoqing et al., 1991** – *Luoqing C., Ford C., Nikolov Z.* Adsorption to starch of a  $\beta$ -galactosidase fusion protein containing the starch-binding region of *Aspergillus glucoamylase* // *Gene*. 1991. 99(1): 121-126. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(91\)90043-B](https://doi.org/10.1016/0378-1119(91)90043-B)

**MacMasters et al., 1946** – *MacMasters M.M., Cox M.J., Eck J.W., Bice C.W.* Coacervation of starch. Manuscript presented at the Annual Meeting of AACC in Niagara Falls, Ontario, Canada. 1946, May.

**Mares, Marschner, 1980** – *Mares D.J., Marschner H.* Assimilate conversion in potato tubers in relation to starch deposition and cell growth // *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft*. 1980. 93(1): 299-313. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.1980.tb03341.x>

**Mason et al., 2017** – *Mason A.F., Buddingh' B.C., Williams D.S., van Hest J.C.* Hierarchical self-assembly of a copolymer-stabilized coacervate protocell // *Journal of the American Chemical Society*. 2017. 139(48): 17309-17312. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.7b10846>

**Menon et al., 2015** – *Menon R., Padmaja G., Sajeev M.S.* Ultrastructural and starch digestibility characteristics of sweet potato spaghetti: effects of edible gums and fibers // *International Journal of Food Properties*. 2015. 18(6): 1231-1247. DOI: <https://doi.org/10.1080/10942912.2014.903263>

**Monma et al., 1990** – *Monma M., Yamamoto Y., Kainuma K.* Ultrastructure of corn starch-granules digested by *Chalara paradoxa glucoamylase* // *Journal of the Japanese Society of Starch Science*. 1990. 37(1): 13-19. DOI: <https://doi.org/10.5458/jag1972.37.13>

**Mora-Gutierrez, Baianu, 1989** – *Mora-Gutierrez A., Baianu I.C.* Proton NMR relaxation and viscosity measurements on solutions and suspensions of carbohydrates and starch from corn: the investigation of carbohydrate hydration and stereochemical and aggregation effects in relation to oxygen-17 and carbon-13 NMR data for carbohydrate solutions // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1989. 37(6): 1459-1465. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf00090a002>

**Nelson, Lebrun, 1956** – *Nelson R.A., Lebrun J.* The requirement for antibody and complement for in vitro phagocytosis of starch granules // *Epidemiology & Infection*. 1956. 54(1): 8-19. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022172400044259>

**Oparin et al., 1955** – *Oparin A.I., Yevreinova T., Shubert T., Nestyuk M.* Coacervates and enzymes. Protein-carbohydrate coacervates and alpha-amylase / *Doklady biochemistry: proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biochemistry section*. 1955. 104(4): 581-583.

**Oparin et al., 1962** – *Oparin A.I., Evreinova T.N., Larionova T.I., Davydova I.M.* Synthesis and disintegration of starch in coacervate drops / *Doklady biochemistry: proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biochemistry section*. 1962. 143(4): 980-983.

**Oparin et al., 1964** – *Evreinova T.N., Shurygina N.N., Oparin A.I.* Synthesis of starch in coacervate drops. *Biokhimiia (Moscow, Russia)*. 1964. 29: 1035-1041. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14320810/>

**Park et al., 2019** – *Park H.R., Rho S.J., Kim Y.R.* Solubility, stability, and bioaccessibility improvement of curcumin encapsulated using 4- $\alpha$ -glucanotransferase-modified rice starch with

reversible pH-induced aggregation property // *Food Hydrocolloids*. 2019. 95: 19-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.04.012>

**Pérez et al., 1999** – Pérez E.E., Borneo R., Melito C.G., Tovar J. Chemical, physical and morphometric properties of Peruvian carrot (*Arracacia xanthorrhiza* B.) starch // *Acta científica venezolana*. 1999. 50(4): 240.

**Pourmohammadi, Abedi, 2020** – Pourmohammadi K., Abedi E.. The effect of pre and post-ultrasonication on the aggregation structure and physicochemical characteristics of tapioca starch containing sucrose, isomalt and maltodextrin // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. 163: 485-496. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.205>

**Rainey, 1860** – Rainey G. Original Communications: On the Structure and Mode of Formation of Starch Granules, according to the Principle of "Molecular Coalescence" // *Quarterly Journal of Microscopical Science*. 1860. 1(29): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.s1-8.29.1>

**Ratithammatorn et al., 2012** – Ratithammatorn T., Thongwai N., Yotsawimonwat S., Sirithunyalug B., Sirithunyalug J. Adhesion and Utilization of Native Starch Granules by *Lactobacillus amylovorus* // *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*. 2012. 11: 29-42. DOI: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20133022269>

**Richardson et al., 2004** – Richardson G., Kidman S., Langton M., Hermansson A.M. Differences in amylose aggregation and starch gel formation with emulsifiers. *Carbohydrate Polymers*. 2004. 58(1): 7-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2004.06.013>

**Schulze et al., 1964** – Schulze W.E., Yu D.T., Macmasters M.M. Coacervation of starch I. By freezing // *Starch (Stärke)*. 1964. 16(2): 41-44. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19640160202>

**Seethamraju et al., 1994** – Seethamraju K., Bhattacharya M., Vaidya U.R., Fulcher R.G. Rheology and morphology of starch/synthetic polymer blends // *Rheologica acta*. 1994. 33(6): 553-567. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00366339>

**Shipman et al., 2000** – Shipman J.A., Berleman J.E., Salyers A.A. Characterization of Four Outer Membrane Proteins Involved in Binding Starch to the Cell Surface of *Bacteroides thetaiotaomicron* // *Journal of bacteriology*. 2000. 182(19): 5365-5372. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.182.19.5365-5372.2000>

**Singh, Singh, 2003** – Singh J., Singh N. Studies on the morphological and rheological properties of granular cold water soluble corn and potato starches // *Food hydrocolloids*. 2003. 17(1): 63-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(02\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(02)00036-X)

**Singh et al., 2003** – Singh N., Singh J., Kaur L., Sodhi N.S., Gill B.S. Morphological, thermal and rheological properties of starches from different botanical sources // *Food chemistry*. 2003. 81(2): 219-231. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00416-8](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00416-8)

**Singh et al., 2006** – Singh N., Kaur L., Sandhu K.S., Kaur J., Nishinari K. Relationships between physicochemical, morphological, thermal, rheological properties of rice starches // *Food hydrocolloids*. 2006. 20(4): 532-542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2005.05.003>

**Singh et al., 2007** – Singh J., Kaur L., McCarthy O.J. Factors influencing the physicochemical, morphological, thermal and rheological properties of some chemically modified starches for food applications – A review // *Food hydrocolloids*. 2007. 21(1): 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2006.02.006>

**Sossdorf et al., 2008** – Sossdorf M., Appelt A., Schaarschmidt B., Döring S., Claus R.A., Hartog C., Lösche W. Hydroxyethyl starch solutions impair clot formation and platelet aggregation but enhance platelet surface receptor expression // *Hämatologie*. 2008. 28: A82.

**Spaar, 1987** – Spaar D. Zum 100. Geburtstag von Nikolai Ivanovič Vavilov // *Archives of Phytopathology & Plant Protection*. 1987. 23(6): 423-426. DOI: <https://doi.org/10.1080/03235408709437746>

**Srifiana et al., 2014** – Srifiana Y., Surini S., Yanuar A. Encapsulation of Ketoprofen with Coacervation and Spray Drying Methods Using Pregelatinized Cassava Starch Phthalate as Film-Forming Excipient // *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2014. 12(2): 162-169. [Electronic resource]. URL: <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/141>

**Takeyoshi et al., 1971** – Takeyoshi S., Yamauchi N., Hiyoshi K., Ikeda Y., Sato T. Effects of a new plasma expander, hydroxyethyl starch (HES) on circulatory dynamics, blood coagulation and erythrocyte aggregation. 1. Studies on volunteers // *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*. 1971. 20(7): 648.

**Tiwari et al., 2013** – Tiwari T., Kumar M., Pandey K., Srivastava N., Srivastava P.C. Diffusion-limited aggregation in potato starch and hydrogen borate electrolyte system. *Advances in Condensed Matter Physics*. 2013. ID781058. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/781058>

**Tizzotti et al., 2013** – Tizzotti M.J., Sweedman M.C., Schäfer C., Gilbert R.G. The influence of macromolecular architecture on the critical aggregation concentration of large amphiphilic starch derivatives // *Food Hydrocolloids*. 2013. 31(2): 365-374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.11.023>

**van der Plaats et al., 2002** – van der Plaats A., Verkerke G., Leuvenink H., Ploeg R., Rakhorst G. UV induced red blood cell aggregation; influence of hydroxy ethyl starch *American Journal of Transplantation Supplement*. 2002. 2: 304-305.

**Vernon-Carter et al., 2019** – Vernon-Carter E.J., Alvarez-Ramirez J., Bello-Perez L.A., Hernandez-Jaimes C., Reyes I. Role of Endogenous Protein in the Spherical Aggregation of Taro Starch Granules upon Spray-Drying and in In Vitro Digestibility // *Starch Stärke*. 2019: 1900087. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.201900087>

**Wang et al., 1987** – Wang H.H., Chiou T.W., Hsu J.P. Anaerobic saccharolytic bacterial adhesion to raw starch granules // *Biotechnology and bioengineering*. 1987. 29(9): 1122-1126. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.260290912>

**Wang et al., 1994** – Wang S.S., Qu D., Chiew Y.C. A study of starch granular aggregation // *Starch – Stärke*. 1994. 46(9): 337-341. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19940460905>

**Wattebled et al., 2008** – Wattebled F., Planchot V., Dong Y., Szydłowski N., Pontoire B., Devin A., Ball S., d'Hulst C. Further evidence for the mandatory nature of polysaccharide debranching for the aggregation of semicrystalline starch and for overlapping functions of debranching enzymes in Arabidopsis leaves // *Plant physiology*. 2008. 148(3): 1309-1323. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.108.129379>

**Wu et al., 2013** – Wu B., Degner B., McClements D.J. Microstructure & rheology of mixed colloidal dispersions: Influence of pH-induced droplet aggregation on starch granule–fat droplet mixtures // *Journal of Food Engineering*. 2013. 116(2): 462-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.12.020>

**Ye et al., 2004** – Ye A., Hemar Y., Singh H. Flocculation and coalescence of droplets in oil-in-water emulsions formed with highly hydrolysed whey proteins as influenced by starch // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2004. 38(1-2): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2004.07.011>

**Yu, MacMasters, 1965** – Yu D.T., MacMasters M.M. Coacervation of Starch. Part. II. Some Instances // *Starch (Stärke)*. 1965. 17(3): 75-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19650170303>

**Zaharia, 2012** – Zaharia C. Performances of natural polyelectrolytes based on starch in aggregation and stabilization of aqueous coal-containing systems // *Bul. Inst. Polit. Iasi, series: Chemistry and Chemical Engineering*. 2012. 58: 29-39.

**Zayas et al., 1994** – Zayas I.Y., Bechtel D.B., Wilson J.D., Dempster R.E. Distinguishing selected hard and soft red winter wheats by image analysis of starch granules // *Cereal chemistry*. 1994. 71(1): 82-86. DOI: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19951602715>

**Zhang et al., 2011** – Zhang B., Huang Q., Luo F., Wang K. Review on Aggregation State Structures of Starch Granule // *Polymer Materials Science & Engineering*. 2011. 27(4): 167-170.

## References

**Abedi, Pourmohammadi, 2020** – Abedi, E., Pourmohammadi, K. (2020). Aggregation behaviors of sonicated tapioca starch with various strengths of Hofmeister salts under pre-and post-ultrasonic treatment. *Food Hydrocolloids*. 105826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105826>

**Azim et al., 2010** – Azim, Z., Alexander, M., Koxholt, M., Corredig, M. (2010). Influence of cross-linked waxy maize starch on the aggregation behavior of casein micelles during acid-induced gelation. *Food biophysics*. 5(3): 227-237. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11483-010-9164-1>

**Baboolal, Powell, 1972** – Baboolal, R., Powell, R.N. (1972). The effect of oral microbial endotoxins on phagocytosis of <sup>14</sup>C-labelled starch granules by rabbit polymorphonuclear leukocytes. *Archives of Oral Biology*. 17(2): 249-IN1. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(72\)90207-5](https://doi.org/10.1016/0003-9969(72)90207-5)

**Bahrani et al., 2012** – Bahrani, S.A., Loisel, C., Rezzoug, S.A., Doublier, J.L., Maache-Rezzoug, Z. (2012). Role of vacuum steps added before and after steaming treatment of maize starch. Impact on pasting, morphological and rheological properties. *Carbohydrate polymers*. 89(3): 810-820. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.04.015>

- Baker, 1942** – Baker, F. (1942). Microbial factors in the digestive assimilation of starch and cellulose in herbivora. *Nature*. 150(3808): 479-481. DOI: <https://doi.org/10.1038/150479a0>
- Baker, Macmasters, 1967** – Baker, R.E., MacMasters, M.M. (1967). Coacervation of Starch IV. Effect of Added Salts or Furfural on Stability of Coacervated Starch-Chloral Hydrate Systems. *Starch-Stärke*. 19(12): 399-402. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19670191203>
- Baker, Macmasters, 1968** – Baker, R.E., Macmasters, M.M. (1968). Coacervation of Starch. Part. V. Electrophoresis of Starch Coacervates. *Starch-Stärke*. 20(1): 11-16. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19680200105>
- Bauer et al., 1995** – Bauer, M.L., Harmon, D.L., McLeod, K.R., Huntington, G.B. (1995). Adaptation to small intestinal starch assimilation and glucose transport in ruminants. *Journal of animal science*. 73(6): 1828-1838. DOI: <https://doi.org/10.2527/1995.7361828x>
- Besheer et al., 2007** – Besheer, A., Hause, G., Kressler, J., Mäder, K. (2007). Hydrophobically modified hydroxyethyl starch: synthesis, characterization, and aqueous self-assembly into nano-sized polymeric micelles and vesicles. *Biomacromolecules*. 8(2): 359-367. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm0609487>
- Blaicher et al., 1997** – Blaicher, A., Reiter, W., Blaicher, W., Felfernig, M., Zimpfer, M., Mueller, C. (1997). Effect of hydroxyethyl-starch on platelet aggregation in vitro. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 41.
- Blennow et al., 2001** – Blennow, A., Mette Bay-Smidt, A., Bauer, R. (2001). Amylopectin aggregation as a function of starch phosphate content studied by size exclusion chromatography and on-line refractive index and light scattering. *Int. J. Biol. Macromol.* 28: 409-420. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0141-8130\(01\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S0141-8130(01)00133-7)
- Caines, Goldstein, 1987** – Caines, G.H., Goldstein, J.H. (1987). NMR investigation of hydroxyethyl starch-induced aggregation of human erythrocytes. *Magnetic resonance in medicine*. 5(1): 67-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910050108>
- Charbit et al., 1988** – Charbit, A., Gehring, K., Nikaido, H., Ferenci, T., Hofnung, M. (1988). Maltose transport and starch binding in phage-resistant point mutants of maltoporin: functional and topological implications. *Journal of molecular biology*. 201(3): 487-493.
- Chen et al., 2016** – Chen, P., Wang, K., Kuang, Q., Zhou, S., Wang, D., Liu, X. (2016). Understanding how the aggregation structure of starch affects its gastrointestinal digestion rate and extent. *International journal of biological macromolecules*. 87: 28-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.119>
- Chung, 1966** – Chung, F.H. (1966). Complex Coacervation of Starch and Gelatin. *Die Stärke*. 12: 377.
- Chung, Macmasters, 1966** – Chung, H.Y., Macmasters, M.M. (1966). Coacervation of Starch Part III. Complex Coacervation of Starch with Gelatin. *Starch-Stärke*. 18(12): 377-382. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.2810181203>
- Cohen, 1991** – Cohen, B.M. (1991). Nikolai Ivanovich Vavilov: The explorer and plant collector a. *Economic Botany*. 45(1): 38-46. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02860048>
- Cohen, Loskutov, 2016** – Cohen, J.I., Loskutov, I.G. (2016). Exploring the nature of science through courage and purpose: a case study of Nikolai Vavilov and plant biodiversity. *SpringerPlus*. 5: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2795-z>
- Coster, Field, 2015** – Coster, A.C., Field, J.H. (2015). What starch grain is that? – A geometric morphometric approach to determining plant species origin. *Journal of Archaeological Science*. 58: 9-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jas.2015.03.014>
- Cui et al., 2013** – Cui, J.D., Sun, L.M., Li, L.L. (2013). A simple technique of preparing stable CLEAs of phenylalanine ammonia lyase using co-aggregation with starch and bovine serum albumin. *Applied biochemistry and biotechnology*. 170(8): 1827-1837. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0317-9>
- Dam et al., 2018** – Dam, X.T., Nguyen, N.T., Le, K.N., Nguyen, T.K. (2017). Effect of starch and glycerol on the properties of alginate-microcapsules creating by phase separation coacervation method. *Pharm Sci Asia*. 45(1): 22-28. DOI: <https://doi.org/10.29090/psa.2018.01.022>
- Deng et al., 2014** – Deng, Y., Jin, Y., Luo, Y., Zhong, Y., Yue, J., Song, X., Zhao, Y. (2014). Impact of continuous or cycle high hydrostatic pressure on the ultrastructure and digestibility of rice starch granules. *Journal of Cereal Science*. 60(2): 302-310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2014.06.005>

- Donald, 2001 – Donald, A.M. (2001). Plasticization and self assembly in the starch granule. *Cereal chemistry*. 78(3): 307-314. DOI: <https://doi.org/10.1094/CCHEM.2001.78.3.307>
- Emin et al., 2013 – Emin, M.A., Schmidt, U., Van Der Goot, A.J., Schuchmann, H.P. (2012). Coalescence of oil droplets in plasticized starch matrix in simple shear flow. *Journal of food engineering*. 113(3): 453-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.06.015>
- Emin, Schuchmann, 2013 – Emin, M.A., Schuchmann, H.P. (2013). Droplet breakup and coalescence in a twin-screw extrusion processing of starch based matrix. *Journal of Food Engineering*. 116(1): 118-129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.12.010>
- Erpenbeck et al., 2005 – Erpenbeck, V.J., Malherbe, D.C., Sommer, S., Schmiedl, A., Steinhilber, W., Ghio, A.J., Krug, N., Wright, J.R., Hohlfeld, J.M. (2005). Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-allergen starch granules. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 288(4): L692-L698. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00362.2004>
- Fa-xing et al., 2013 – Fa-xing, L., Xiu-ying, W., Qiang, H., Chao, L. (2013). Influences of Enzymatic Hydrolysis Conditions on Aggregation Structure of Starch Granules. *Journal of South China University of Technology (Natural Science Edition)*. 41(10): 66-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1000-565X.2013.10.011>
- Fu et al., 2015 – Fu, Z., Luo, S.J., BeMiller, J.N., Liu, W., Liu, C.M. (2015). Influence of high-speed jet on solubility, rheological properties, morphology and crystalline structure of rice starch. *Starch (Stärke)*. 67(7-8): 595-603. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.201400256>
- Gallant, Bouchet, 1986 – Gallant, D.J., Bouchet, B. (1986). Ultrastructure of maize starch granules. A review. *Food microstructure*. 5: 141-155.
- Grant, Davies, 1981 – Grant, J.B., Davies, J.D. (1981). Ascitic starch phagocytosis in experimental guinea-pig peritonitis. *British journal of experimental pathology*. 62(4): 407.
- Gray, 1992 – Gray, G.M. (1992). Starch digestion and absorption in nonruminants. *The Journal of nutrition*. 122(1): 172-177. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/122.1.172>
- Hafiz et al., 1982 – Hafiz, S., Kinghorn, G.R., McEntegart, M.G. (1982). Starch aggregation as a presumptive test for *Haemophilus ducreyi*. *Lancet (London, England)*. 2(8303): 872. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90830-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90830-3)
- Hallett et al., 1995 – Hallett, I.C., Wegrzyn, T.F., MacRae, E.A. (1995). Starch degradation in kiwifruit: in vivo and in vitro ultrastructural studies. *International Journal of Plant Sciences*. 156(4): 471-480. DOI: <https://doi.org/10.1086/297269>
- Henkelman et al., 2012 – Henkelman, S., Rakhorst, G., van der Mei, H.C., Busscher, H.J. (2012). Use of hydroxyethyl starch for inducing red blood cell aggregation. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 52(1): 27-35. DOI: <https://doi.org/10.3233/ch-2012-1542>
- Herrera-Gómez et al., 2002 – Herrera-Gómez, A., Canónico-Franco, M., Ramos, G., Pless, R.C. (2002). Aggregation in cooked maize starch. *Carbohydrate Polymers*. 50(4): 387-392. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(02\)00054-1](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(02)00054-1)
- Hollinger, Marchessault, 1975 – Hollinger, G., Marchessault, R.H. (1975). Ultrastructure of acid-and enzyme-modified cross-linked potato starch. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*. 14(2): 265-276. DOI: <https://doi.org/10.1002/bip.1975.360140203>
- Hongwei et al., 2019 – Hongwei, W., Naiyong, X., Ying, M. (2019). Effect of ultrasonic treatment time on aggregation structure and physicochemical properties of wheat starch. *Journal of Light Industry*. 34(5): 10. DOI: 10.3969/j.issn.2096-1553.2019.05.001
- Iogannsen, 1980 – Iogannsen, M.G. (1980). Mikroskopiya tkanei v kamerakh [Tissue microscopy in chambers]. Nauka. Leningradskoe otd-nie. 43 p. [in Russian]
- Jagadeesan et al., 2020 – Jagadeesan, S., Govindaraju, I., Mazumder, N. (2020). An Insight into the Ultrastructural and Physicochemical Characterization of Potato Starch: a Review. *American Journal of Potato Research*. 97: 464-476. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12230-020-09798-w>
- Janick, 2015 – Janick, J. (2015). Nikolai Ivanovich Vavilov: Plant geographer, geneticist, martyr of science. *HortScience*. 50(6): 772-776. DOI: <https://doi.org/10.21273/HORTSCI.50.6.772>
- Jaroszyński et al., 2002 – Jaroszyński, W., Keslinka, E., Wujtewicz, M., Suchorzewska, J., Kwiatkowski, B. (2002). Effect of hydroxyethyl starch (HAES) on degree and kinetics of erythrocyte aggregation studied with dielectric spectroscopy method. *Medical Science Monitor*. 8(7): BR272-BR278.

**Kadouche et al., 2016** – Kadouche, D., Ducatez, M., Cenci, U., Tirtiaux, C., Suzuki, E., Nakamura, Y., Putaux, J.L., Terrasson, A.D., Diaz-Troya, S., Florencio, F.J. Arias, M.C. (2016). Characterization of function of the GlgA2 glycogen/starch synthase in *Cyanobacterium* sp. Clg1 highlights convergent evolution of glycogen metabolism into starch granule aggregation. *Plant physiology*. 171(3): 1879-1892. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.16.00049>

**Kaur et al., 2002** – Kaur, L., Singh, N., Sodhi, N.S. (2002). Some properties of potatoes and their starches II. Morphological, thermal and rheological properties of starches. *Food chemistry*. 79(2): 183-192. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00130-9)

**Kaur et al., 2019** – Kaur, M., Punia, S., Sandhu, K.S., Ahmed, J. (2019). Impact of high pressure processing on the rheological, thermal and morphological characteristics of mango kernel starch. *International journal of biological macromolecules*. 140: 149-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.132>

**Kiatpongarp et al., 2016** – Kiatpongarp, W., Rugmai, S., Rolland-Sabaté, A., Buléon, A., Tongta, S. (2016). Spherulitic self-assembly of debranched starch from aqueous solution and its effect on enzyme digestibility. *Food Hydrocolloids*. 55: 235-243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.11.027>

**Kim et al., 1999** – Kim, S., Willett, J., Carriere, C. (1999, August). Shear-induced aggregation in starch solutions. *American Chemical Society Abstracts*. [Electronic resource]. URL: <https://www.ars.usda.gov/research/publications/publication/?seqNo115=101894>

**Korus, 2001** – Korus, J. (2001). Microencapsulation of flavours in starch matrix by coacervation method. *Polish journal of food and nutrition sciences*. 51(1): 17-23.

**Levina et al., 2005** – Levina, E.S., Yesakov, V.D., Kisselev, L.L. (2005). Nikolai Vavilov: Life in the cause of science or science at a cost of life. *Comprehensive biochemistry*. 44: 345-410. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0069-8032\(05\)44006-1](https://doi.org/10.1016/S0069-8032(05)44006-1)

**Li et al., 2003** – Li, J.H., Vasanthan, T., Hoover, R., Rossnagel, B.G. (2003). Starch from hull-less barley: Ultrastructure and distribution of granule-bound proteins. *Cereal chemistry*. 80(5): 524-532. DOI: <https://doi.org/10.1094/CCHEM.2003.80.5.524>

**Li et al., 2020** – Li, Y., Liu, P., Ma, C., Zhang, N., Shang, X., Wang, L., Xie, F. (2020). Structural Disorganization and Chain Aggregation of High-Amylose Starch in Different Chloride Salt Solutions. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 8(12): 4838-4847. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b07726>

**Liebl et al., 1984** – Liebl, V., Novák, V.J.A., Masinovský, Z., Pacltova, B., Bejšovcová, L. (1984). The evolution of prebiological self-organization: Probable colloid-chemical evolution of first prokaryotic cells. *Origins of life*. 14(1-4): 323-334. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00933674>

**Lim, 2006** – Lim, T.S. (2006). The Effect of Hydrolysis on Adhesion of Probiotic Cells to Starch Granules (Doctoral dissertation, Universiti Malaysia Sabah).

**Liu et al., 2011** – Liu, Z.L., Cao, Y.F., Ma, X.J., Liu, X.D. (2011). A Technology of Self-Emulsification Coacervation to Prepare Starch Sodium Octenyl Succinate (SSOS) Microcapsules Consisting of Evening Primrose Oil (EPO). *Advanced Materials Research*. 335: 1293-1298. DOI: <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.335-336.1293>

**Liu et al., 2016** – Liu, C.M., Liang, R.H., Dai, T.T., Ye, J.P., Zeng, Z.C., Luo, S.J., Chen, J. (2016). Effect of dynamic high pressure microfluidization modified insoluble dietary fiber on gelatinization and rheology of rice starch. *Food Hydrocolloids*. 57: 55-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.01.015>

**Liu et al., 2016** – Liu, W., Zhao, X., Cai, Z., Han, B., Zhao, D. (2016). Aggregation and stabilization of multiwalled carbon nanotubes in aqueous suspensions: influences of carboxymethyl cellulose, starch and humic acid. *Rsc Advances*. 6(71): 67260-67270. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6RA10500A>

**Luo et al., 2019** – Luo, K., Park, K.H., Lee, D.H., Hong, C.E., Song, Y.W., Yoo, S.H., Kim, Y.R. (2019). Self-assembly kinetics of debranched short-chain glucans from waxy maize starch to form spherical microparticles and its applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 176: 352-359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.01.002>

**Luojing et al., 1991** – Luojing, C., Ford, C., Nikolov, Z. (1991). Adsorption to starch of a  $\beta$ -galactosidase fusion protein containing the starch-binding region of *Aspergillus glucoamylase*. *Gene*. 99(1): 121-126. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(91\)90043-B](https://doi.org/10.1016/0378-1119(91)90043-B)

**MacMasters et al., 1946** – MacMasters, M.M., Cox, M.J., Eck, J.W., Bice, C.W. (1946, May). Coacervation of starch. Manuscript presented at the Annual Meeting of AACC in Niagara Falls, Ontario, Canada.

**Mares, Marschner, 1980** – Mares, D.J., Marschner, H. (1980). Assimilate conversion in potato tubers in relation to starch deposition and cell growth. *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft*. 93(1): 299-313. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.1980.tb03341.x>

**Mason et al., 2017** – Mason, A.F., Buddingh', B.C., Williams, D.S., van Hest, J.C. (2017). Hierarchical self-assembly of a copolymer-stabilized coacervate protocell. *Journal of the American Chemical Society*. 139(48): 17309-17312. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.7b10846>

**Menon et al., 2015** – Menon, R., Padmaja, G., Sajeev, M.S. (2015). Ultrastructural and starch digestibility characteristics of sweet potato spaghetti: effects of edible gums and fibers. *International Journal of Food Properties*. 18(6): 1231-1247. DOI: <https://doi.org/10.1080/10942912.2014.903263>

**Monma et al., 1990** – Monma, M., Yamamoto, Y., Kainuma, K. (1990). Ultrastructure of corn starch-granules digested by *Chalara paradoxa* glucoamylase. *Journal of the Japanese Society of Starch Science*. 37(1): 13-19. DOI: <https://doi.org/10.5458/jag1972.37.13>

**Mora-Gutierrez, Baianu, 1989** – Mora-Gutierrez, A., Baianu, I.C. (1989). Proton NMR relaxation and viscosity measurements on solutions and suspensions of carbohydrates and starch from corn: the investigation of carbohydrate hydration and stereochemical and aggregation effects in relation to oxygen-17 and carbon-13 NMR data for carbohydrate solutions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 37(6): 1459-1465. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf00090a002>

**Nelson, Lebrun, 1956** – Nelson, R.A., Lebrun, J. (1956). The requirement for antibody and complement for in vitro phagocytosis of starch granules. *Epidemiology & Infection*. 54(1): 8-19. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022172400044259>

**Oparin et al., 1955** – Oparin, A.I., Yevreinova, T., Shubert, T., Nestyuk, M. (1955). Coacervates and enzymes. Protein-carbohydrate coacervates and alpha-amylase. *Doklady biochemistry: proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biochemistry section*. 104(4): 581-583.

**Oparin et al., 1962** – Oparin A.I., Evreinova T.N., Larionova T.I., Davydova I.M. (1962). Synthesis and disintegration of starch in coacervate drops. *Doklady biochemistry: proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biochemistry section*. 143(4): 980-983.

**Oparin et al., 1964** – Evreinova, T.N., Shurygina, N.N., Oparin, A.I. (1964). Synthesis of starch in coacervate drops. *Biokhimiia (Moscow, Russia)*. 29: 1035-1041. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14320810/>

**Park et al., 2019** – Park, H.R., Rho, S.J., Kim, Y.R. (2019). Solubility, stability, and bioaccessibility improvement of curcumin encapsulated using 4- $\alpha$ -glucanotransferase-modified rice starch with reversible pH-induced aggregation property. *Food Hydrocolloids*. 95: 19-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.04.012>

**Pérez et al., 1999** – Pérez, E.E., Borneo, R., Melito, C.G., Tovar, J. (1999). Chemical, physical and morphometric properties of Peruvian carrot (*Arracacia xanthorrhiza* B.) starch. *Acta científica venezolana*. 50(4): 240.

**Pourmohammadi, Abedi, 2020** – Pourmohammadi, K., Abedi, E. (2020). The effect of pre and post-ultrasonication on the aggregation structure and physicochemical characteristics of tapioca starch containing sucrose, isomalt and maltodextrin. *International Journal of Biological Macromolecules*. 163: 485-496. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.205>

**Rainey, 1860** – Rainey, G. (1860). Original Communications: On the Structure and Mode of Formation of Starch Granules, according to the Principle of "Molecular Coalescence". *Quarterly Journal of Microscopical Science*. 1(29): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.s1-8.29.1>

**Ratithammatorn et al., 2012** – Ratithammatorn, T., Thongwai, N., Yotsawimonwat, S., Sirithunyalug, B., Sirithunyalug, J. (2012). Adhesion and Utilization of Native Starch Granules by *Lactobacillus amylovorus*. *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*. 11: 29-42. DOI: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20133022269>

**Richardson et al., 2004** – Richardson, G., Kidman, S., Langton, M., Hermansson, A.M. (2004). Differences in amylose aggregation and starch gel formation with emulsifiers. *Carbohydrate Polymers*. 58(1): 7-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2004.06.013>

**Schulze et al., 1964** – Schulze, W.E., Yu, D.T., Macmasters, M.M. (1964). Coacervation of starch I. By freezing. *Starch (Stärke)*. 16(2): 41-44. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19640160202>

**Seethamraju et al., 1994** – Seethamraju, K., Bhattacharya, M., Vaidya, U.R., Fulcher, R.G. (1994). Rheology and morphology of starch/synthetic polymer blends. *Rheologica acta*. 33(6): 553-567. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00366339>

**Shipman et al., 2000** – Shipman, J.A., Berleman, J.E., Salyers, A.A. (2000). Characterization of Four Outer Membrane Proteins Involved in Binding Starch to the Cell Surface of *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Journal of bacteriology*. 182(19): 5365-5372. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.182.19.5365-5372.2000>

**Singh et al., 2003** – Singh, N., Singh, J., Kaur, L., Sodhi, N.S., Gill, B.S. (2003). Morphological, thermal and rheological properties of starches from different botanical sources. *Food chemistry*. 81(2): 219-231. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00416-8](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00416-8)

**Singh et al., 2006** – Singh, N., Kaur, L., Sandhu, K.S., Kaur, J., Nishinari, K. (2006). Relationships between physicochemical, morphological, thermal, rheological properties of rice starches. *Food hydrocolloids*. 20(4): 532-542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2005.05.003>

**Singh et al., 2007** – Singh, J., Kaur, L., McCarthy, O.J. (2007). Factors influencing the physico-chemical, morphological, thermal and rheological properties of some chemically modified starches for food applications – A review. *Food hydrocolloids*. 21(1): 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2006.02.006>

**Singh, Singh, 2003** – Singh, J., Singh, N. (2003). Studies on the morphological and rheological properties of granular cold water soluble corn and potato starches. *Food hydrocolloids*. 17(1): 63-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(02\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(02)00036-X)

**Sossdorf et al., 2008** – Sossdorf, M., Appelt, A., Schaarschmidt, B., Döring, S., Claus, R.A., Hartog, C., Lösche, W. (2008). Hydroxyethyl starch solutions impair clot formation and platelet aggregation but enhance platelet surface receptor expression. *Hämatologie*. 28: A82.

**Spaar, 1987** – Spaar, D. (1987). Zum 100. Geburtstag von Nikolai Ivanovič Vavilov. *Archives of Phytopathology & Plant Protection*. 23(6): 423-426. DOI: <https://doi.org/10.1080/03235408709437746>

**Srifiana et al., 2014** – Srifiana, Y., Surini, S., Yanuar, A. (2014). Encapsulation of Ketoprofen with Coacervation and Spray Drying Methods Using Pregelatinized Cassava Starch Phthalate as Film-Forming Excipient. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 12(2): 162-169. [Electronic resource]. URL: <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/141>

**Takeyoshi et al., 1971** – Takeyoshi, S., Yamauchi, N., Hiyoshi, K., Ikeda, Y., Sato, T. (1971). Effects of a new plasma expander, hydroxyethyl starch (HES) on circulatory dynamics, blood coagulation and erythrocyte aggregation. 1. Studies on volunteers. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*. 20(7): 648.

**Tiwari et al., 2013** – Tiwari, T., Kumar, M., Pandey, K., Srivastava, N., Srivastava, P.C. (2013). Diffusion-limited aggregation in potato starch and hydrogen borate electrolyte system. *Advances in Condensed Matter Physics*. ID781058. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/781058>

**Tizzotti et al., 2013** – Tizzotti, M.J., Sweedman, M.C., Schäfer, C., Gilbert, R.G. (2013). The influence of macromolecular architecture on the critical aggregation concentration of large amphiphilic starch derivatives. *Food Hydrocolloids*. 31(2): 365-374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.11.023>

**van der Plaats et al., 2002** – van der Plaats, A., Verkerke, G., Leuvenink, H., Ploeg, R., Rakhorst, G. (2002). UV induced red blood cell aggregation; influence of hydroxy ethyl starch. *American Journal of Transplantation Supplement*. 2: 304-305.

**Vernon-Carter et al., 2019** – Vernon-Carter, E.J., Alvarez-Ramirez, J., Bello-Perez, L.A., Hernandez-Jaimes, C., Reyes, I. (2019). Role of Endogenous Protein in the Spherical Aggregation of Taro Starch Granules upon Spray-Drying and in In Vitro Digestibility. *Starch Stärke*, 1900087. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.201900087>

**Wang et al., 1987** – Wang, H.H., Chiou, T.W., Hsu, J.P. (1987). Anaerobic saccharolytic bacterial adhesion to raw starch granules. *Biotechnology and bioengineering*. 29(9): 1122-1126. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.260290912>

**Wang et al., 1994** – Wang, S.S., Qu, D., Chiew, Y.C. (1994). A study of starch granular aggregation. *Starch – Stärke*. 46(9): 337-341. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19940460905>

**Wattebled et al., 2008** – Wattebled, F., Planchot, V., Dong, Y., Szydłowski, N., Pontoire, B., Devin, A., Ball, S., d'Hulst, C. (2008). Further evidence for the mandatory nature of polysaccharide debranching for the aggregation of semicrystalline starch and for overlapping functions of

debranching enzymes in Arabidopsis leaves. *Plant physiology*. 148(3): 1309-1323. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.108.129379>

Wu et al., 2013 – Wu, B., Degner, B., McClements, D.J. (2013). Microstructure & rheology of mixed colloidal dispersions: Influence of pH-induced droplet aggregation on starch granule-fat droplet mixtures. *Journal of Food Engineering*. 116(2): 462-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.12.020>

Ye et al., 2004 – Ye, A., Hemar, Y., Singh, H. (2004). Flocculation and coalescence of droplets in oil-in-water emulsions formed with highly hydrolysed whey proteins as influenced by starch. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 38(1-2): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2004.07.011>

Yu, MacMasters, 1965 – Yu, D.T., MacMasters, M.M. (1965). Coacervation of Starch. Part. II. Some Instances. *Starch (Stärke)*. 17(3): 75-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/star.19650170303>

Zaharia, 2012 – Zaharia, C. (2012). Performances of natural polyelectrolytes based on starch in aggregation and stabilization of aqueous coal-containing systems. *Bul. Inst. Polit. Iasi, series: Chemistry and Chemical Engineering*. 58: 29-39.

Zayas et al., 1994 – Zayas, I.Y., Bechtel, D.B., Wilson, J.D., Dempster, R.E. (1994). Distinguishing selected hard and soft red winter wheats by image analysis of starch granules. *Cereal chemistry*. 71(1): 82-86. DOI: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19951602715>

Zhang et al., 2011 – Zhang, B., Huang, Q., Luo, F., Wang, K. (2011). Review on Aggregation State Structures of Starch Granule. *Polymer Materials Science & Engineering*. 27(4): 167-170.

## Агрегация и агрегометрия крахмала: от молекулярного до микроструктурного уровня, от физической химии до молекулярной биологии и таксономии (Вводный обзор/Лекционный материал)

Любовь Александровна Вассерман <sup>a</sup>, Олег Валерьевич Градов <sup>b</sup> \*

<sup>a</sup> ИБХФ РАН, Российская Федерация

<sup>b</sup> ОДХБП ФИЦ ХФ РАН, Российская Федерация

**Аннотация.** Агрегация крахмала на разных уровнях является критически важной тематикой как для оценки качества сырья, так и для пищевой промышленности. Размер крахмальных гранул и шероховатость их поверхности влияют на эффективность переваривания и скорость обработки как внутри организмов, так и в процессе технологических операций. Агрегационная структура крахмала на супрамолекулярном ультрамикроскопическом уровне определяет эффективность его усвоения организмами. Кроме того, внешние факторы, такие как реология и гидростатическое давление, влияют на морфологию крахмала, что приводит к корреляциям между формой естественных или обработанных гранул и метаболической активностью, коррелирующих с органолептическими свойствами и пищевой ценностью. В этой статье предлагается комплексная классификационная структура для анализа явлений агрегации крахмала на различных уровнях: структурном, физико-химическом, пищеварительном/фагоцитарном, молекулярно-клеточном (коагрегация), таксономическом/видоспецифическом/селекционном или генетическом/молекулярно-генетическом и морфометрическом. Этот структурный подход направлен не только на классификацию, но и на прогнозирование функциональных характеристик образцов крахмала на основе измеримых параметров, с использованием методов машинного обучения для обеспечения более точной идентификации и корреляционного анализа без артефактов/человеческого фактора. В конечном итоге, эта методология может улучшить контроль качества продукции, усовершенствовать диагностические инструменты и внести вклад в более широкое понимание биофизики происхождения жизни, учитывая историческую значимость крахмалсодержащих коацерватов в исследованиях пребиотической эволюции с середины XX века.

**Ключевые слова:** агрегация крахмала, агрегометрия, коагрегация, фагоцитоз, гидролиз, машинное обучение, ультраструктурная морфометрия.

\* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: [o.v.gradov@gmail.com](mailto:o.v.gradov@gmail.com) (О.В. Градов)