

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 ^{a, *}, Theodor K. Orekhov ^a

^aSemenov 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 (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; Pocerich 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 биомолекул, 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 γ) 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 (γ) 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 γ) 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, спонсировавшие им: от whole cell patch-clamp amplifier-ов до термографических анализаторов и инфракрасных микроскопов, вся списываемая аппаратура за несколько сотен долларов, находившаяся в пределах беспощинного 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 Manufactureres-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 α -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 α -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 ^{a, *}, Фёдор Константинович Орехов ^a

^a 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 (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 спектральнональных 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.