

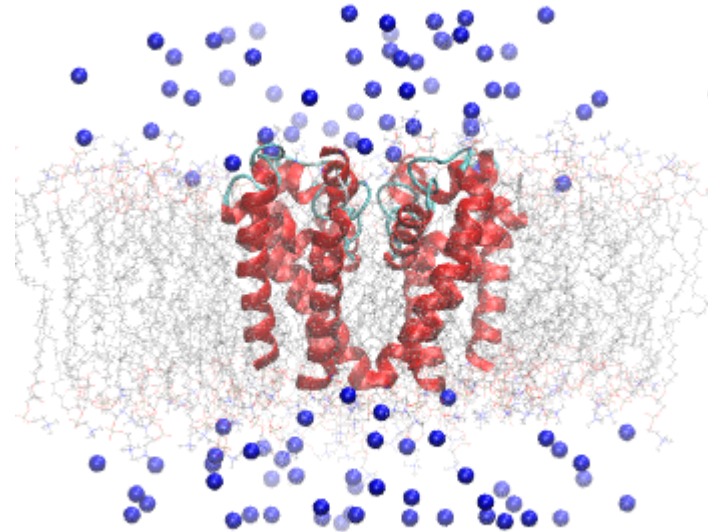
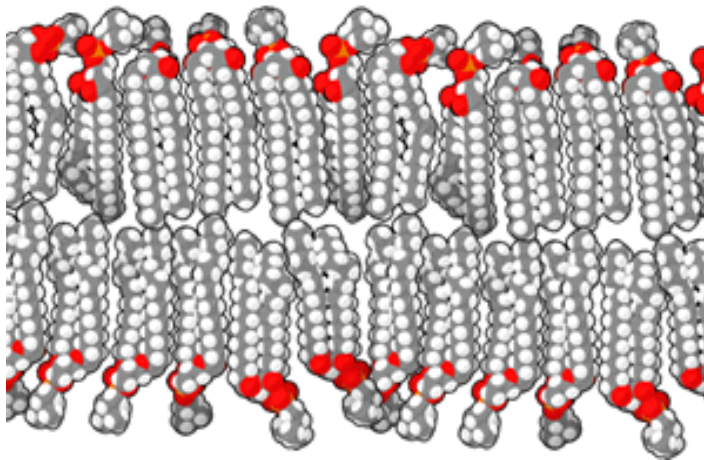
Роль ионных каналов в биогеохимической
эволюции таксонов и фенетическая
систематика с использованием библиотеки
ключей, основанной на фингерпринтинге баз
регистрограмм патч-кламп-спектроскопии в
условиях, моделирующих геохимическую среду

Основные тезисы

- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.

Основные тезисы

- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.
- Контактное действие геохимических агентов на клетки опосредовано мембранными структурами, содержащими необходимые для обмена со средой ионные каналы, рецепторы и транспортеры.



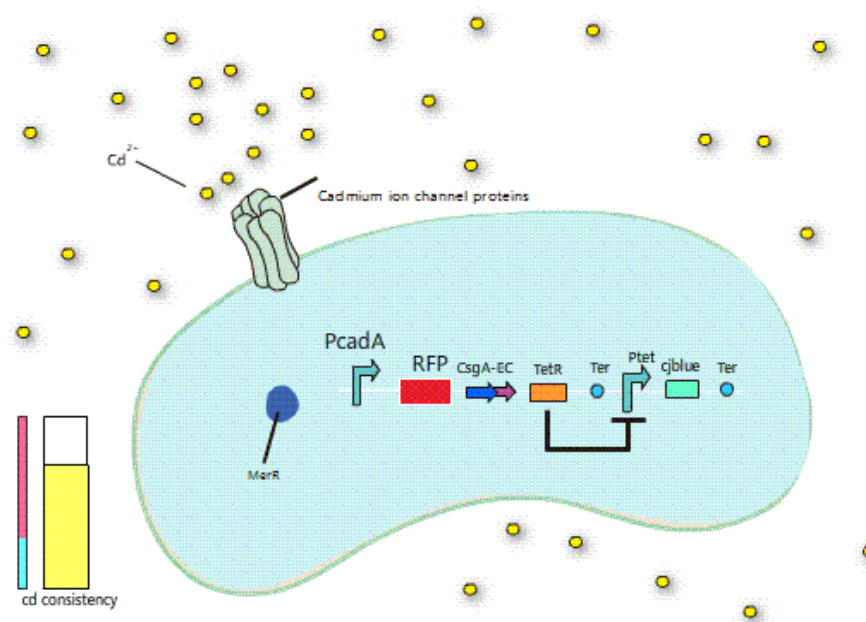
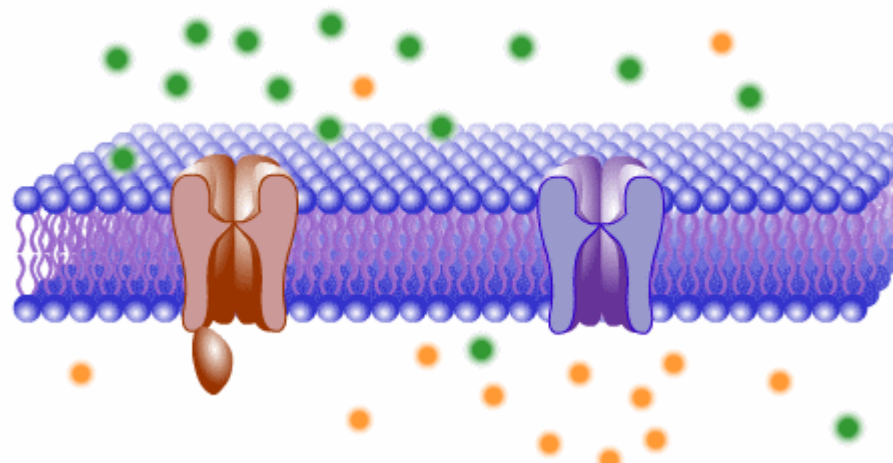
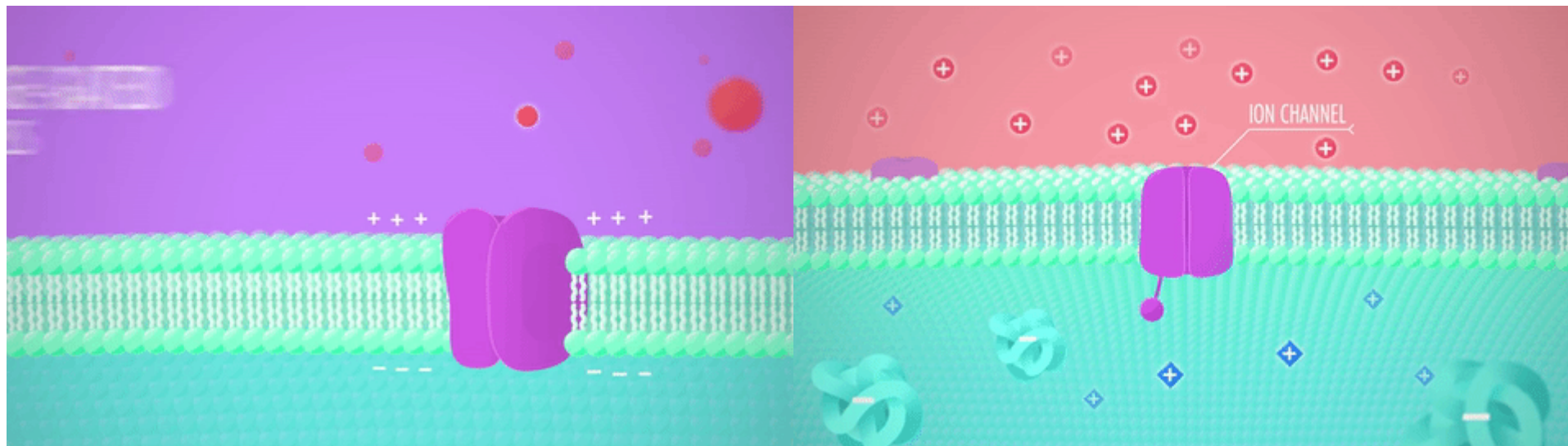
Основные тезисы

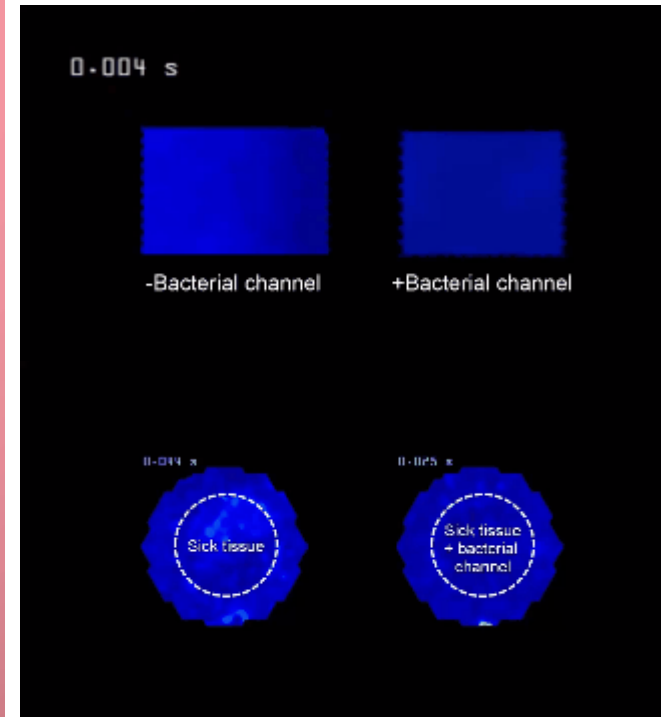
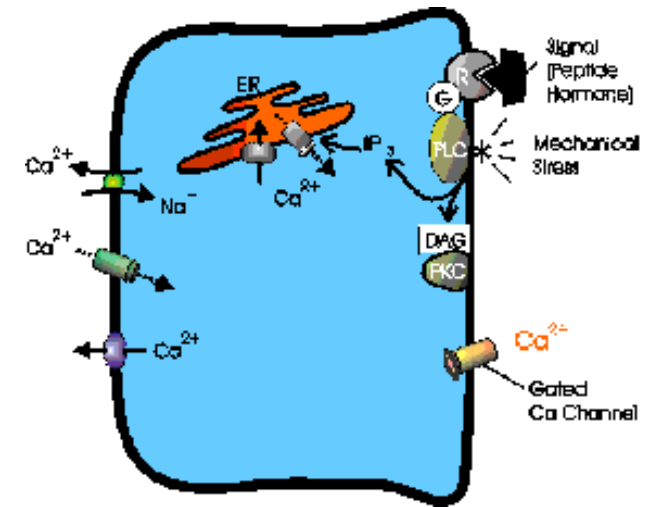
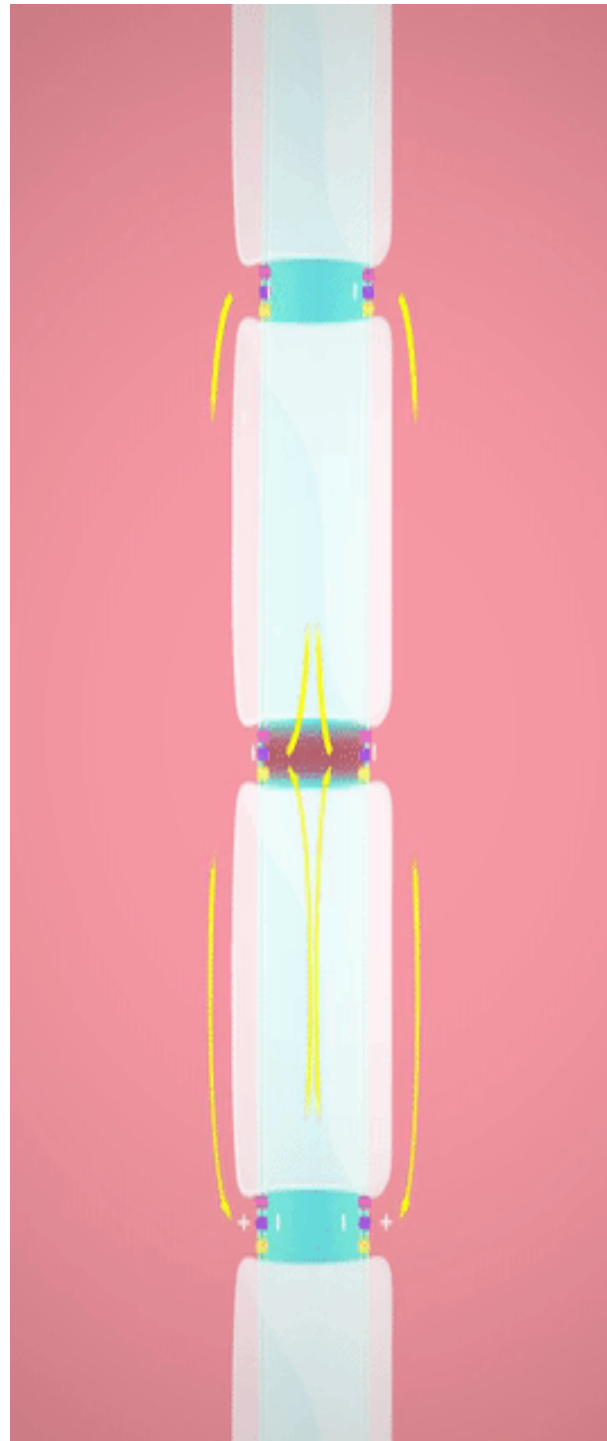
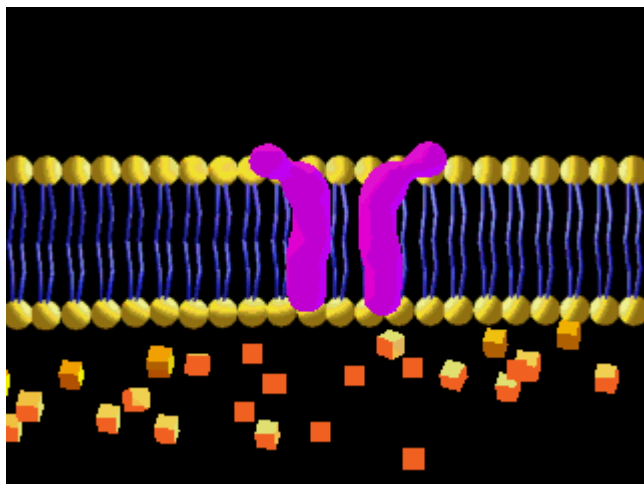
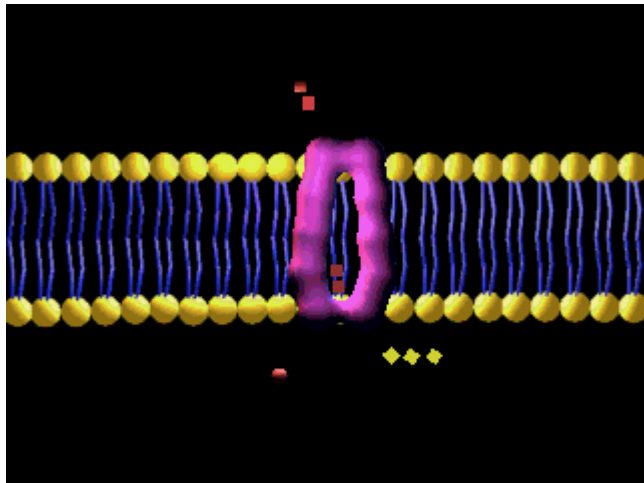
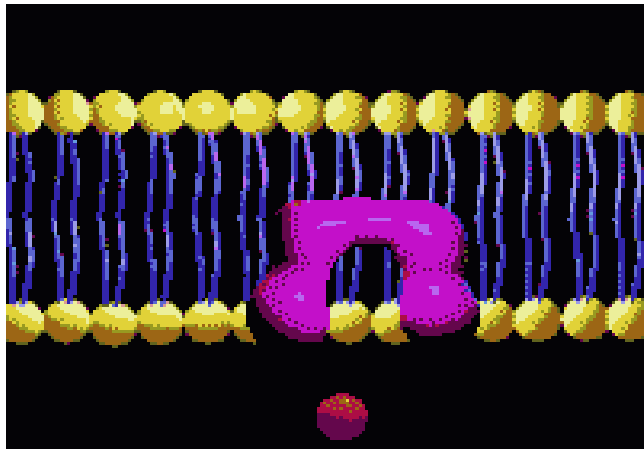
- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.
- Контактное действие геохимических агентов на клетки опосредовано мембранными структурами, содержащими необходимые для обмена со средой ионные каналы, рецепторы и транспортеры.
- С точки зрения биохимической физики (и, в частности, биологической кинетики), механизмы, реализующиеся на границе раздела фаз или в её диффузионной окрестности, включая «биогеоэлектрохимические», сорбционные и др. являются определяющими в таких случаях.

Основные тезисы

- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.
- Контактное действие геохимических агентов на клетки опосредовано мембранными структурами, содержащими необходимые для обмена со средой ионные каналы, рецепторы и транспортеры.
- С точки зрения биохимической физики (и, в частности, биологической кинетики), механизмы, реализующиеся на границе раздела фаз или в её диффузионной окрестности, включая «биогеоэлектрохимические», сорбционные и др. являются определяющими в таких случаях.
- Структурными единицами механики клеточного транспорта являются ионные каналы клетки, их совокупность – т.н. каналом (channelome).

Как работают ионные каналы





Основные тезисы

- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.
- Контактное действие геохимических агентов на клетки опосредовано мембранными структурами, содержащими необходимые для обмена со средой ионные каналы, рецепторы и транспортеры.
- С точки зрения биохимической физики (и, в частности, биологической кинетики), механизмы, реализующиеся на границе раздела фаз или в её диффузионной окрестности, включая «биогеоэлектрохимические», сорбционные и др. являются определяющими в таких случаях.
- Структурными единицами механики клеточного транспорта являются ионные каналы клетки, их совокупность – т.н. каналом (channelome).
- В связи с этим, рассмотрение биогеохимической эволюции таксонов биосферы должно, в качестве условия необходимой и достаточной полноты, содержать реконструкцию эволюции структур мембранных ионных каналов и механизмов действия канала в целом.

ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ

- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.
- Контактное действие геохимических агентов на клетки опосредовано мембранными структурами, содержащими необходимые для обмена со средой ионные каналы, рецепторы и транспортеры.
- С точки зрения биохимической физики (и, в частности, биологической кинетики), механизмы, реализующиеся на границе раздела фаз или в её диффузионной окрестности, включая «биогеоэлектрохимические», сорбционные и др. являются определяющими в таких случаях.
- Структурными единицами механики клеточного транспорта являются ионные каналы клетки, их совокупность – т.н. каналом (channelome).
- В связи с этим, рассмотрение биогеохимической эволюции таксонов биосферы должно, в качестве условия необходимой и достаточной полноты, содержать реконструкцию эволюции структур мембранных ионных каналов и механизмов действия каналомы в целом.
- Контактное взаимодействие живого и косного вещества при эволюции структур гиперсферы в процессе образования биокосных гипергенных комплексов также может рассматриваться в контексте каналомики.

ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ

- Эволюционируя в геохимической среде, представители таксонов не являются свободными от взаимодействия с ней как с управляющим фактором, действующим при непосредственном контакте организма и среды.
- Контактное действие геохимических агентов на клетки опосредовано мембранными структурами, содержащими необходимые для обмена со средой ионные каналы, рецепторы и транспортеры.
- С точки зрения биохимической физики (и, в частности, биологической кинетики), механизмы, реализующиеся на границе раздела фаз или в её диффузионной окрестности, включая «биогеоэлектрохимические», сорбционные и др. являются определяющими в таких случаях.
- Структурными единицами механики клеточного транспорта являются ионные каналы клетки, их совокупность – т.н. каналом (channelome).
- В связи с этим, рассмотрение биогеохимической эволюции таксонов биосферы должно, в качестве условия необходимой и достаточной полноты, содержать реконструкцию эволюции структур мембранных ионных каналов и механизмов действия каналомы в целом.
- Контактное взаимодействие живого и косного вещества при эволюции структур гиперсферы в процессе образования биокосных гипергенных комплексов также может рассматриваться в контексте каналомики.
- Соответственно, необходим количественный критерий модификаций в каналоме, имеющих корреляцию с изменениями геохимической среды.

ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ

Следует анализировать не только продукт адаптивности мембран как интерфейсных структур к ионному составу геохимической среды

- генетическое или эпигенетическое управление экспрессией ионных каналов [1];
- эпигенетическое управление стабильностью структур и комбинаторной номенклатуры мембранных металлоферментов [2];
- сайт-специфично-активируемый мутагенез, сопряженный с дисфункцией отдельных ионных каналов [3],

НО И

- эффекты воздействия ионов металлов геохимической среды на активность ионных каналов [4] /
- эффекты воздействия ионов металлов геохимической среды на аллостерическую регуляцию ионных каналов как динамических металлоорганических структур взаимодействующими с ними ионами (пример – Zn [5])

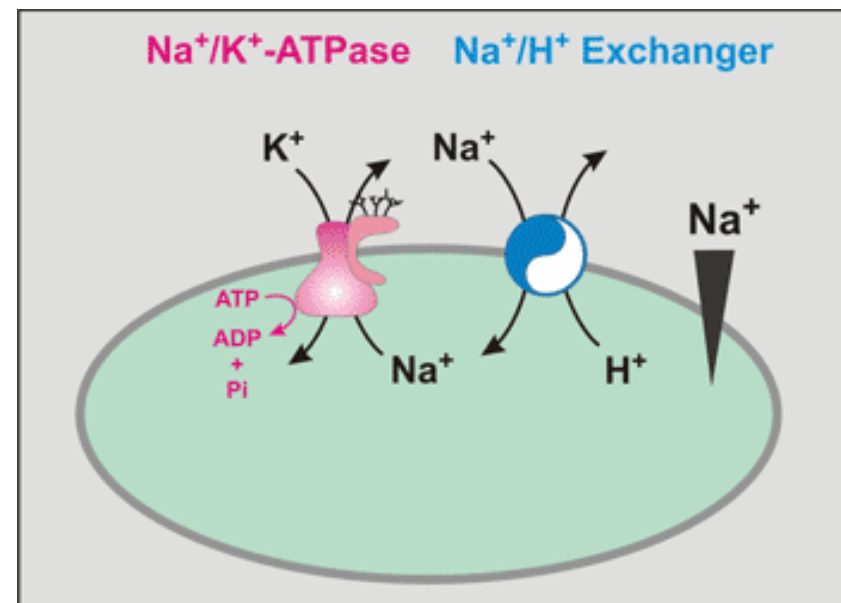
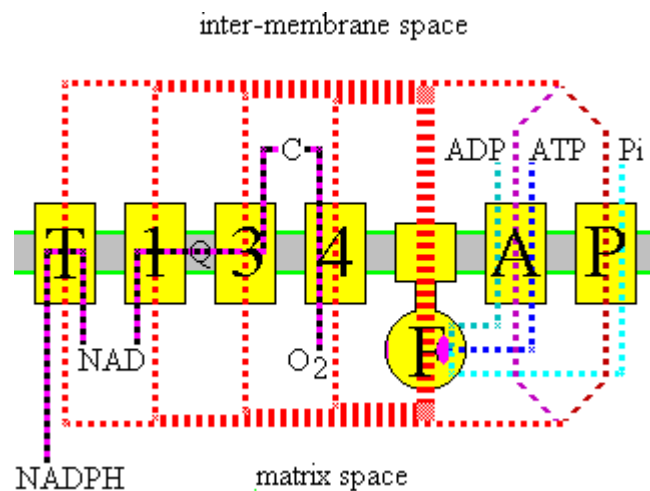
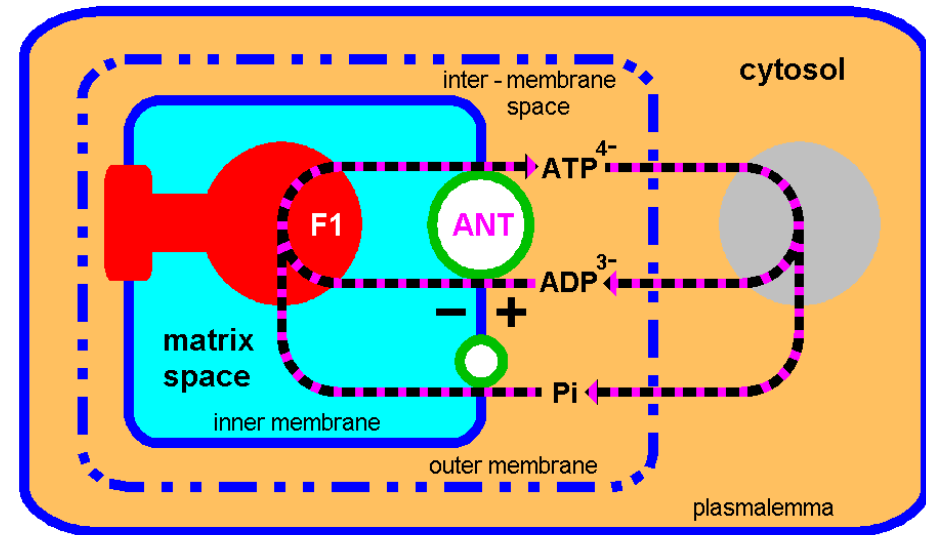
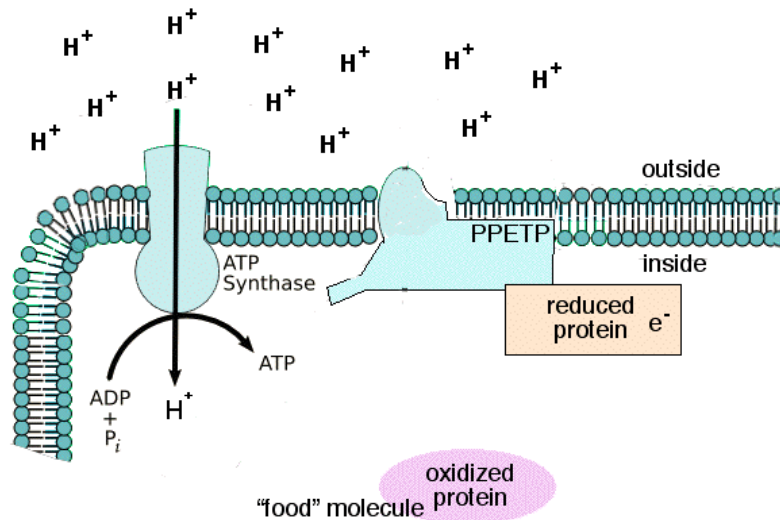
и, как следствие:

- роль ионных каналов как эпигенетических регуляторов [6], опосредующих влияние среды на эволюционный процесс.

-
1. Gautron S., Gruszczynski C., Koulakoff A., Poiraud E., Lopez S., Cambier H., Dos Santos G., Berwald-Netter Y. Genetic and epigenetic control of the Na-G ion channel expression in glia // *Glia*. 2001. Vol. 33. No. 3. P. 230-40.
 2. Feng Z., Wang L., Sun Y., Jiang Z., Domsic J., An C., Xing B., Tian J., Liu X., Metz D.C., Yang X., Marmorstein R., Ma X., Hua X. Menin and Daxx Interact to Suppress Neuroendocrine Tumors through Epigenetic Control of the Membrane Metallo-Endopeptidase // *Cancer Res*. 2017. Vol. 77, N 2. P. 401-411.
 3. Hinrichsen R, Wilson E, Lukas T, Craig T, Schultz J, Watterson DM. Analysis of the molecular basis of calmodulin defects that affect ion channel-mediated cellular responses: site-specific mutagenesis and microinjection // *J. Cell Biol*. 1990. Vol. 111. N. 6. Pt. 1. P. 2537-2542.
 4. Elinder F., Arhem P. Metal ion effects on ion channel gating // *Q. Rev. Biophys*. 2003. Vol. 36. N. 4. P. 373-427.
 5. Peralta F.A., Huidobro-Toro J.P. Zinc as Allosteric Ion Channel Modulator: Ionotropic Receptors as Metalloproteins // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. Vol. 17. N. 7. PII: E1059, P. 1-27.
 6. Jiang X., Zhang J.T., Chan H.C. Ion channels/transporters as epigenetic regulators? -a microRNA perspective // *Sci. China Life Sci*. 2012. Vol. 55. N. 9. P. 753-760.

АТФ-зависимые механизмы в филэмбриогенезе не могут работать без компартментализации и мембран

Начиная с хемиосмотической теории Митчелла и её модификаций, роль ионных каналов и пор неоспорима.



Основные тезисы

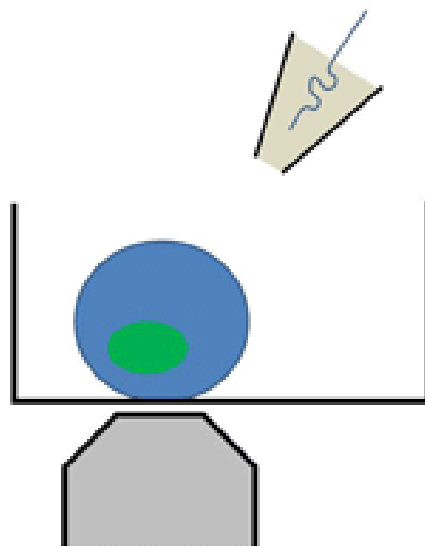
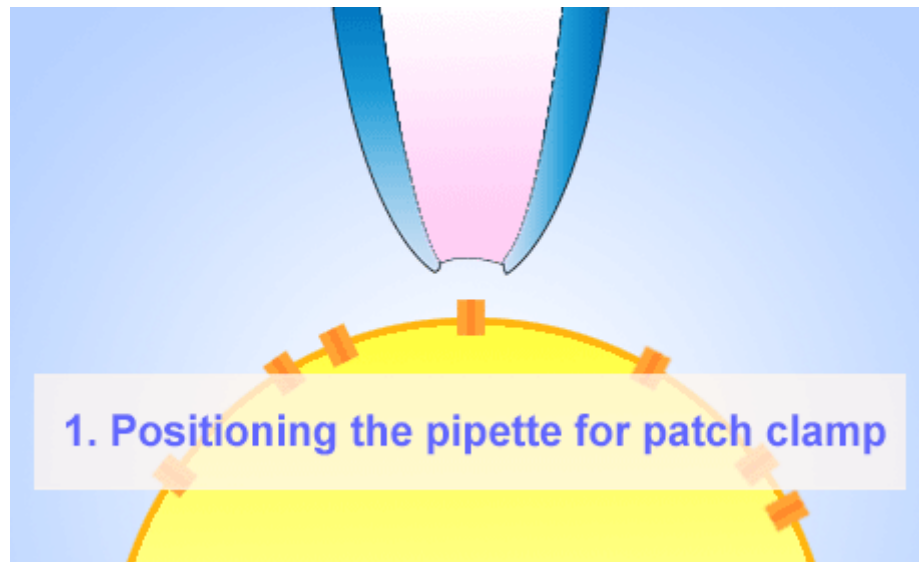
Хорошо развиты представления о роли ионных каналов в происхождении и эволюции жизни. Из отечественных работ и коллективов можно назвать работы Наточина с соавт.:

- **ROLE OF SALT COMPOSITION (K/NA) OF AQUEOUS ENVIRONMENTS IN BIOLOGICAL EVOLUTION**
Natochin Y.V., Ryzhenko B.N., Galimov E.M.
В книге: Problems of Biosphere Origin and Evolution 2013. С. 147-157.
- **K⁺/NA⁺ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ ЖИВОТНЫХ, ПРИ ВЫВЕТРИВАНИИ ГРАНИТОИДОВ И ПРОБЛЕМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖИЗНИ**
Наточин Ю.В., Фелицын С.Б., Климова Е.В., Шахматова Е.И.
Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2012. Т. 48. № 4. С. 409-416.
- **CHEMICAL COMPOSITION OF THE PRIMARY AQUEOUS PHASE OF THE EARTH AND ORIGIN OF LIFE**
Galimov E.M., Ryzhenko B.N., Cherkasova E.V., Natochin Y.V.
Geochemistry International. 2012. Т. 50. № 13. С. 1048-1068.
- **THE ORIGIN OF MEMBRANES**
Natochin Y.V.
Paleontological Journal. 2010. Т. 44. № 7. С. 860-869.
- **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАЛЕОГЕОХИМИЧЕСКИЕ АРГУМЕНТЫ НОВОЙ ГИПОТЕЗЫ СТИМУЛА ЭВОЛЮЦИИ ЭУКАРИОТ И МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ**
Наточин Ю.В., Ахмедов А.М.
Доклады Академии наук. 2005. Т. 400. № 6. С. 836-839.
- **РОЛЬ ИОНОВ НАТРИЯ КАК СТИМУЛА В ЭВОЛЮЦИИ КЛЕТОК И МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ**
Наточин Ю.В.
Палеонтологический журнал. 2005. № 4. С. 19-24.

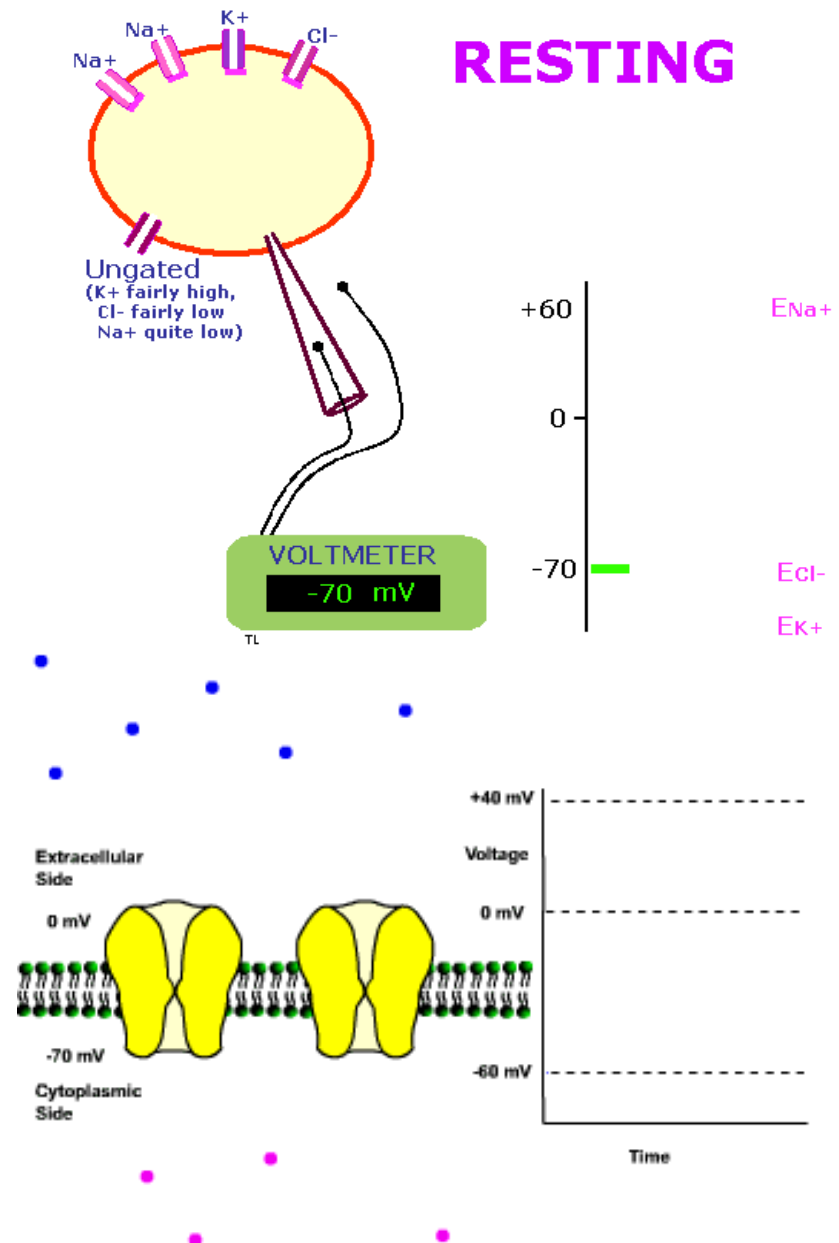
Основные тезисы

- Соответственно, необходим количественный критерий модификаций в каналоме, имеющих корреляцию с изменениями геохимической среды.
- Необходим метод, позволяющий получать эти данные количественно – метод измерения функций ионных каналов, специфичных к конкретным ионам, при изменении условий геохимической среды или её модельной репрезентации, дающий возможность без выделения ионных каналов в режиме реального времени или *in situ* характеризовать сигналы разных каналов в их мембранной популяции.
- Такой техникой являются методы локальной фиксации потенциалов на мембране – patch-clamp, voltage-clamp, в том числе – специфичные для групп ионов по химизму или заряду (пример – anion clamp). Разделение patch-clamp и voltage-clamp адекватно различиям потенциостатических и гальваностатических режимов в электрохимии.

Локальная фиксация потенциалов (патч-кламп)

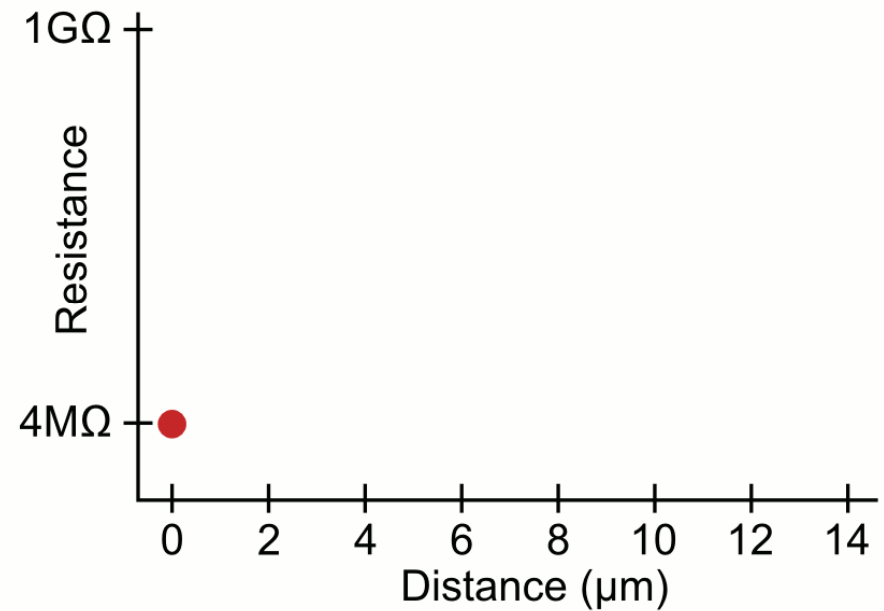
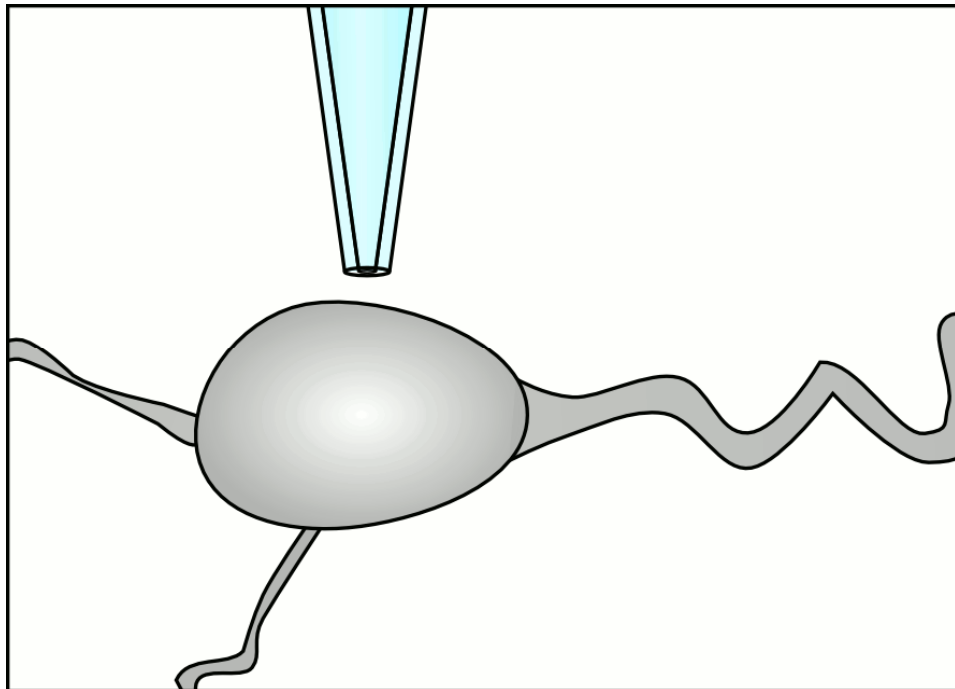
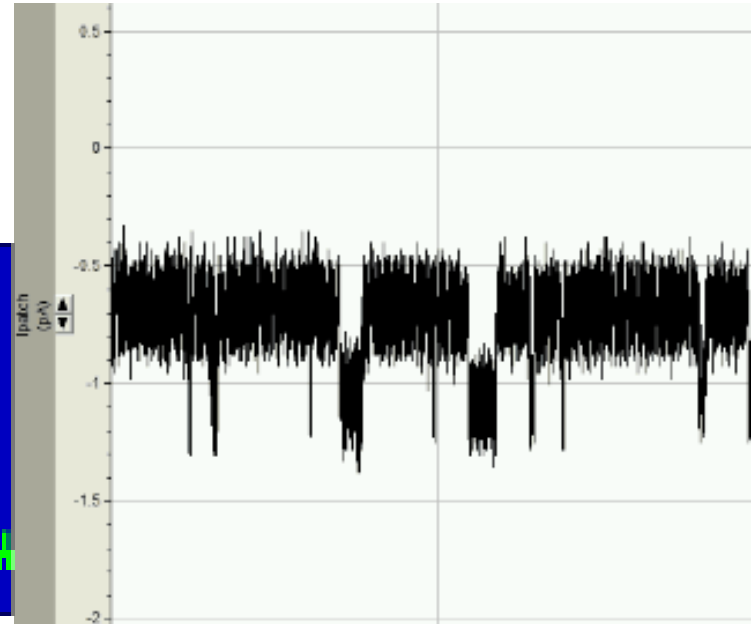
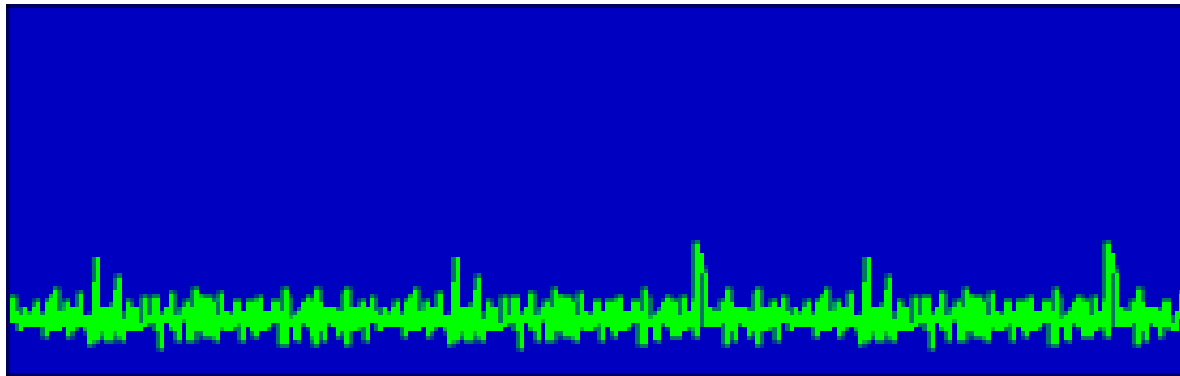


Whole-cell voltage clamp recording

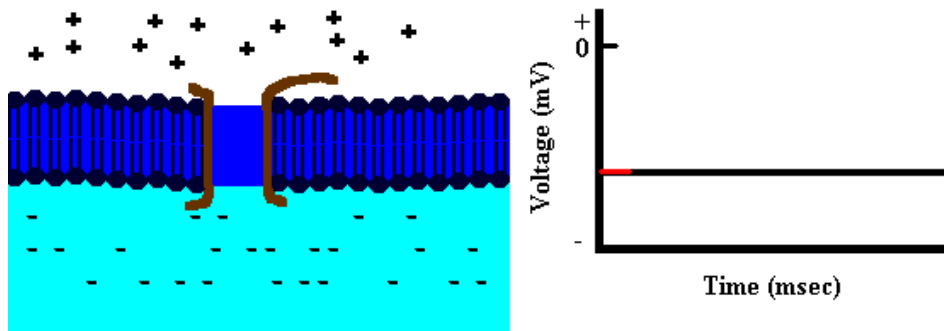
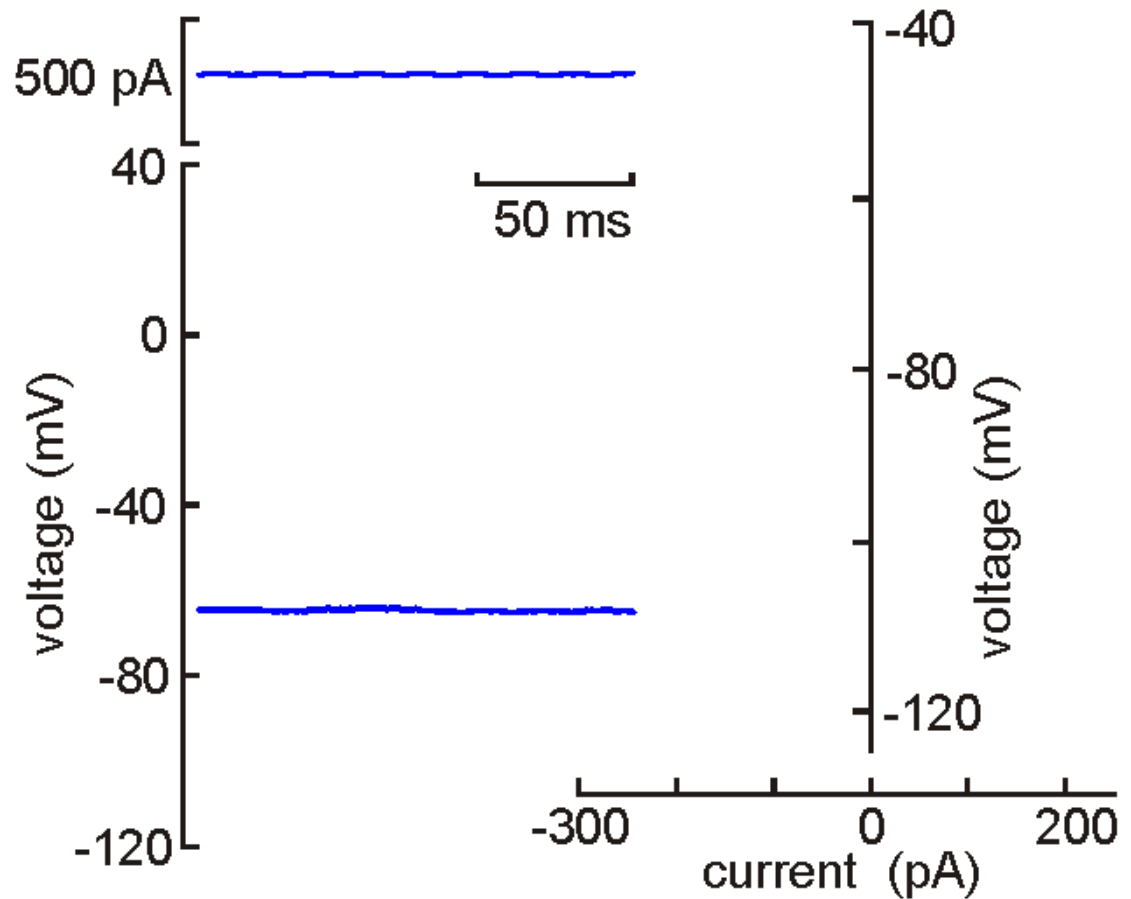
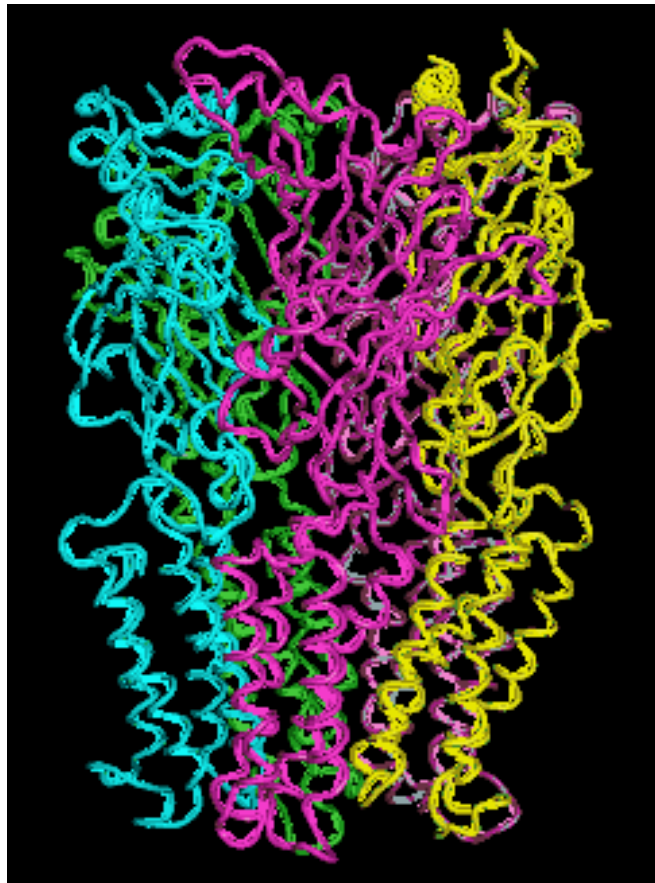


Локальная фиксация потенциалов (патч-кламп)

closed —————
1 open - - - - -
2 open - - - - -



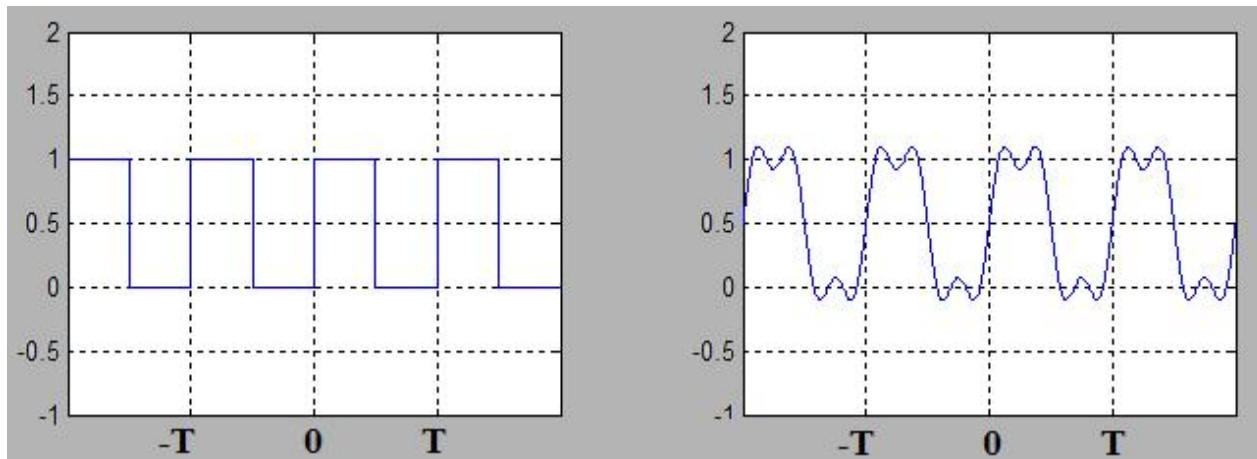
Локальная фиксация потенциалов (патч-кламп)



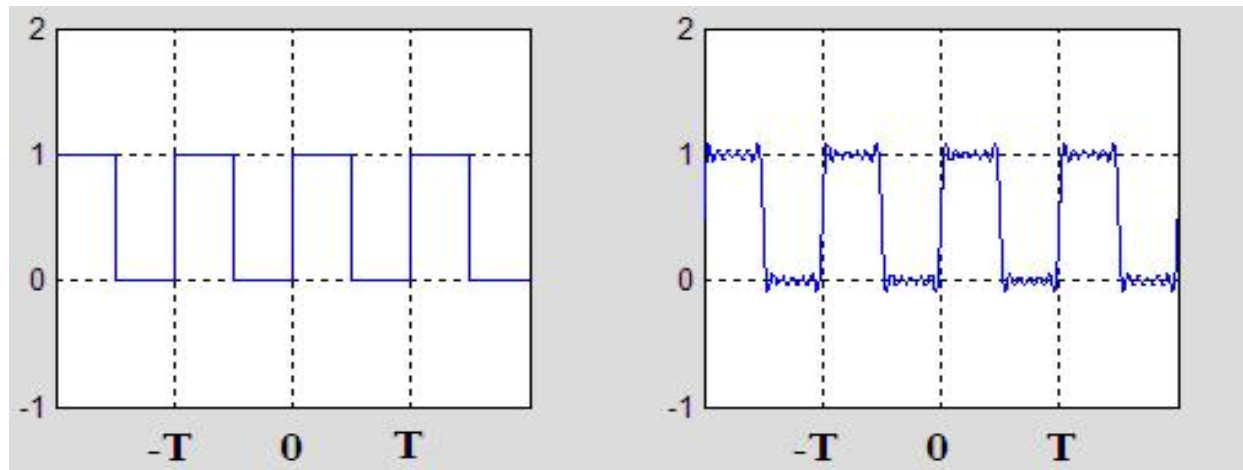
ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ

- Соответственно, необходим количественный критерий модификаций в каналоме, имеющих корреляцию с изменениями геохимической среды.
- Необходим метод, позволяющий получать эти данные количественно – метод измерения функций ионных каналов, специфичных к конкретным ионам, при изменении условий геохимической среды или её модельной репрезентации, дающий возможность без выделения ионных каналов в режиме реального времени или *in situ* характеризовать сигналы разных каналов в их мембранной популяции.
- Такой техникой являются методы локальной фиксации потенциалов на мембране – patch-clamp, voltage-clamp, в том числе – специфичные для групп ионов по химизму или заряду (пример – anion clamp). Разделение patch-clamp и voltage-clamp адекватно различиям потенциостатических и гальваностатических режимов в электрохимии.
- Однако массивы многоканальных патч-кламп-регистрограмм, имеющие объем от до сотен мегабайт и, с последнее время, гигабайт (big data), в принципе не могут являться полезным эвристическим сигналом без тех методов, которые позволяют компактифицировать и извлечь полезную информацию (KDD – data mining) из аналитического сигнала.
- Необходимо использование общих аддитивных признаков сигнала, для которых можно произвести быстрый аналог статистической обработки.
- Таким средством является спектральный анализ сигналов, дающий на выходе информацию о характеристических частотах срабатывания тех или иных каналов (пример – ломбовские периодограммы), скважности, фазе срабатывания и кооперативных эффектах, Re и Im компонентах и т.д. В гибридизации с методами индикации собственных значений, этот блок комплементарных дескрипторов применим для классификации.

Принципы патч-кламп-спектроскопии.



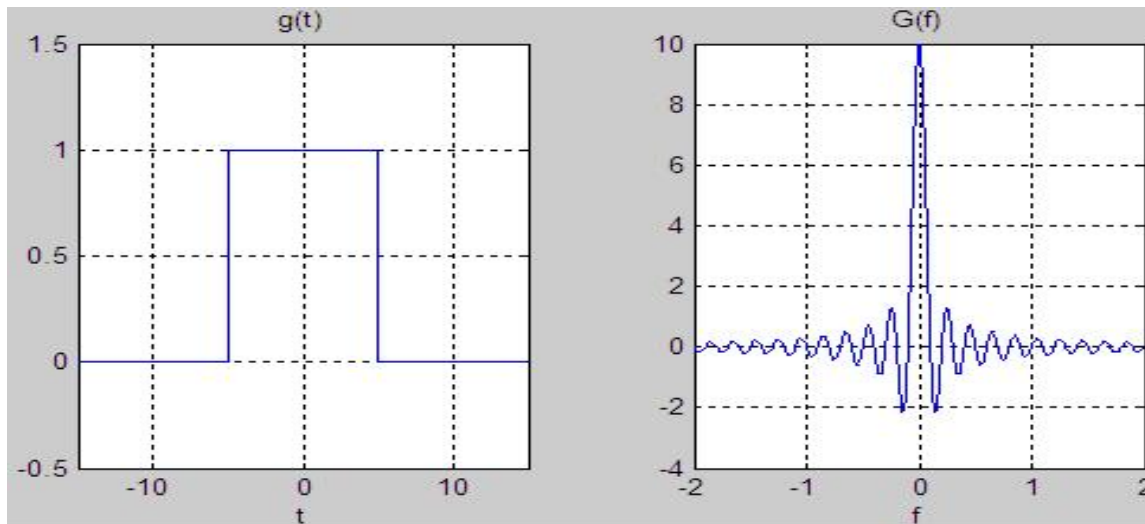
The square waveform and the three term expansion.



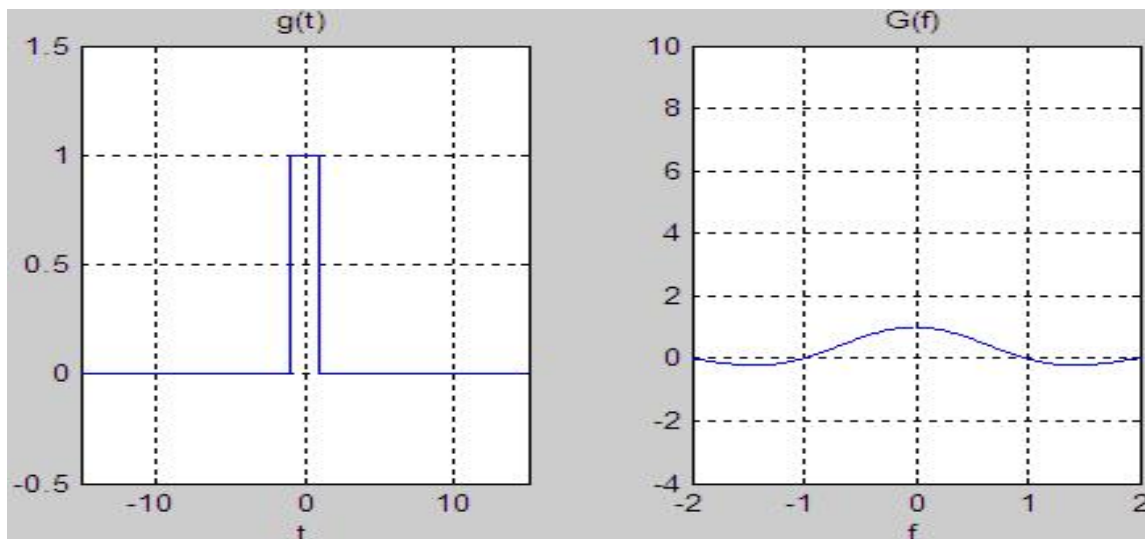
The square waveform and the seven term expansion.

В методах патч-кламп с двумя электродами специальное устройство — генератор сигнала — задаёт командный потенциал, которому должен быть равен трансмембранный потенциал. Измеренный трансмембранный потенциал подаётся на вход устройства сравнения, которое вычитает измеренный потенциал из командного и, в зависимости от величины разности, подаёт ток на токовый электрод так, чтобы скомпенсировать эту разницу. Монитор тока, в свою очередь, постоянно измеряет величину тока, которая для этого необходима. Но метод с двумя электродами можно реализовать только в крупных клетках.

Принципы патч-кламп-спектроскопии.



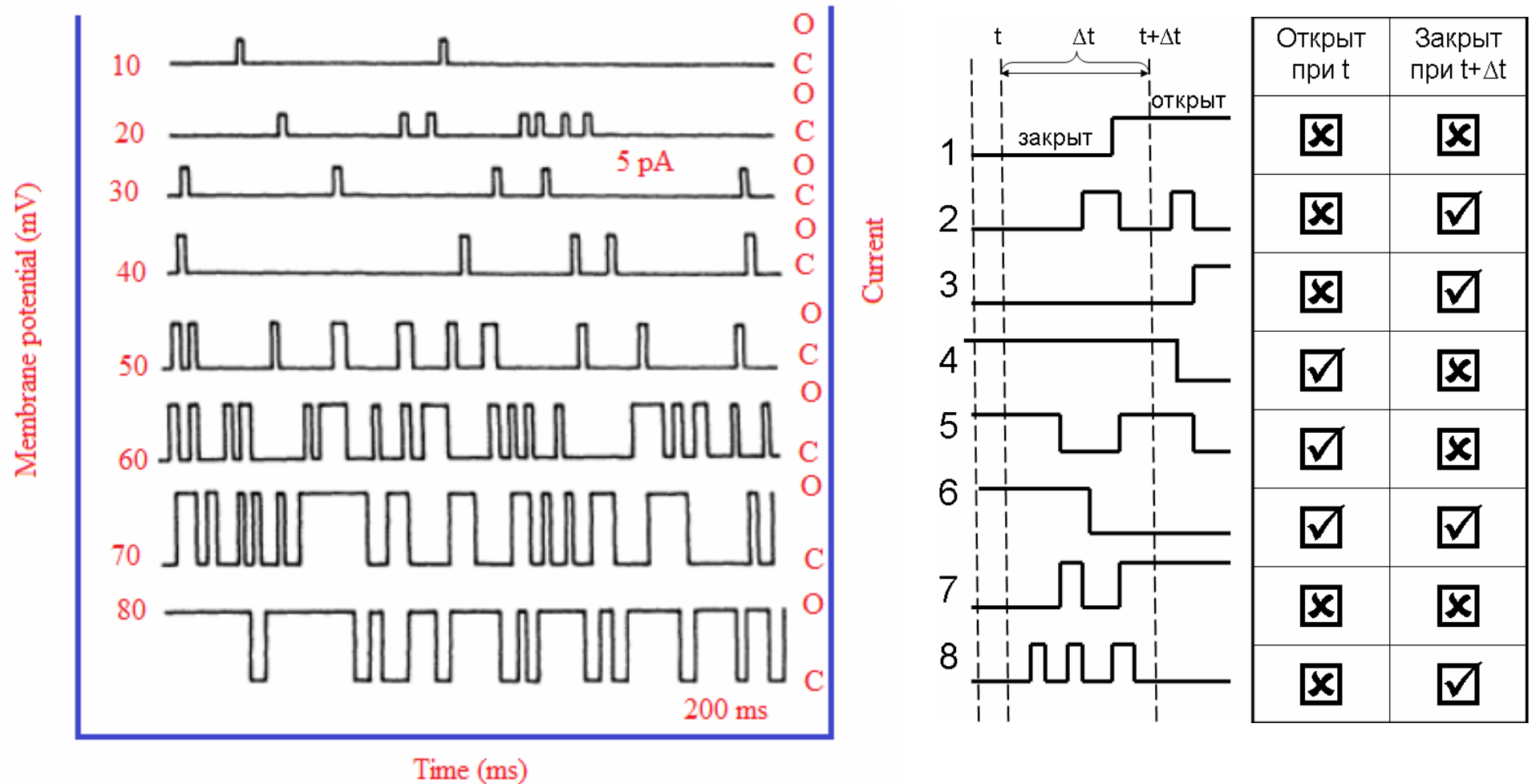
The Box Function with $T=10$, and its Fourier Transform.



The Box Function with $T=1$, and its Fourier Transform.

В методах патч-кламп с двумя электродами специальное устройство — генератор сигнала — задаёт командный потенциал, которому должен быть равен трансмембранный потенциал. Измеренный трансмембранный потенциал подаётся на вход устройства сравнения, которое вычитает измеренный потенциал из командного и, в зависимости от величины разности, подаёт ток на токовый электрод так, чтобы скомпенсировать эту разницу. Монитор тока, в свою очередь, постоянно измеряет величину тока, которая для этого необходима. Но метод с двумя электродами можно реализовать только в крупных клетках.

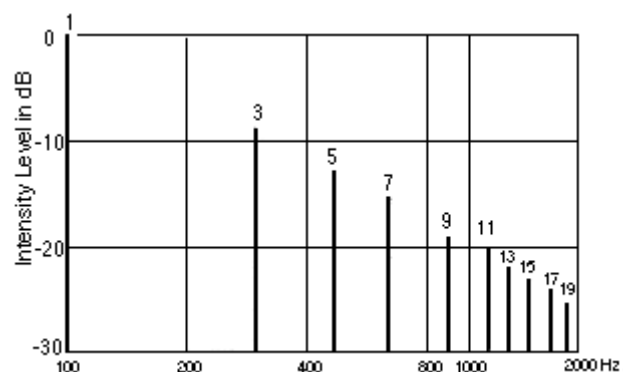
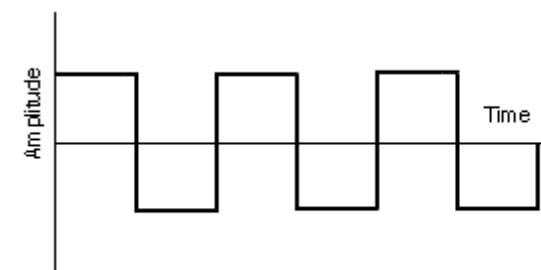
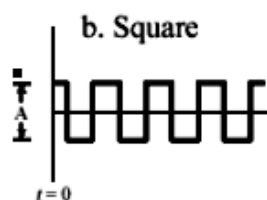
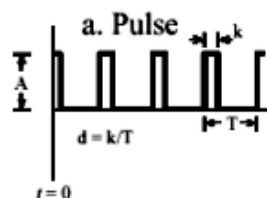
Принципы патч-кламп-спектроскопии.



Времена гейтинга, периоды латентности и скважность у разных каналов при разных типах сигналов на входе различны. Частота также отлична. Так натрий-калиевый насос, используя энергию АТФ, за цикл выводит из клетки 3 иона Na^+ и вводит в неё 2 иона K^+ , однако молекула этого транспортера совершает около 10^3 циклов в секунду, что можно рассматривать как частоту на спектре или периодограмме / циклограмме. В случае обработки патч-кламп-сигналов как импульсно-кодовой модуляции, важна также и фаза.

Принципы патч-кламп-спектроскопии.

Time Domain



Frequency Domain

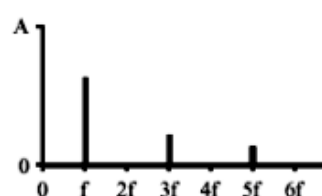
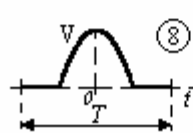
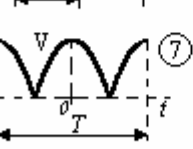
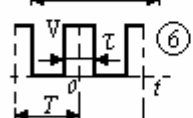
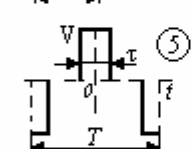
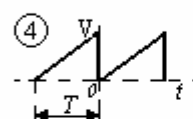
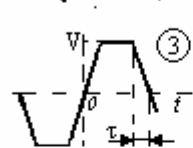
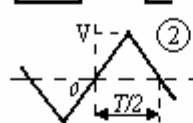
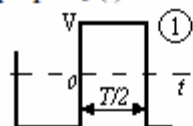


График $f(t)$



Ряд Фурье функции $f(t)$

$$f(t) = \frac{4V}{\pi} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\sin k\omega t}{k}$$

$$f(t) = \frac{8V}{\pi^2} \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{\frac{k-1}{2}} \frac{\sin k\omega t}{k^2}$$

$$f(t) = \frac{4V}{\omega \tau \pi} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\sin k\omega \tau}{k^2} \sin k\omega t$$

$$f(t) = \frac{V}{2} - \frac{V}{\pi} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \sin k\omega t$$

$$f(t) = \frac{4V}{\pi} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \sin \frac{k\omega \tau}{2} \cos k\omega t$$

$$f(t) = V \left[\frac{\tau}{T} + \frac{2}{\pi} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \sin \frac{k\omega \tau}{2} \cos k\omega t \right]$$

$$f(t) = \frac{4V}{\pi} \left[\frac{1}{2} + \sum_{s=1}^{\infty} \frac{(-1)^{s+1}}{(2s)^2 - 1} \cos 2S\omega t \right]$$

$$f(t) = \frac{2V}{\pi} \left(\frac{1}{2} + \frac{\pi}{4} \cos \omega t + \frac{1}{1 \cdot 3} \cos 3\omega t - \frac{1}{3 \cdot 5} \cos 5\omega t + \frac{1}{5 \cdot 7} \cos 7\omega t - \dots \right)$$

Примечание

$k=1,3,5,\dots$

$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

$k=1,3,5,\dots$

$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

$k=1,3,5,\dots$

$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

$k=1,2,3,4,5 \quad \omega = \frac{2\pi}{T}$

$k=1,3,5,\dots$

$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

$k=1,2,3,4,5 \quad \omega = \frac{2\pi}{T}$

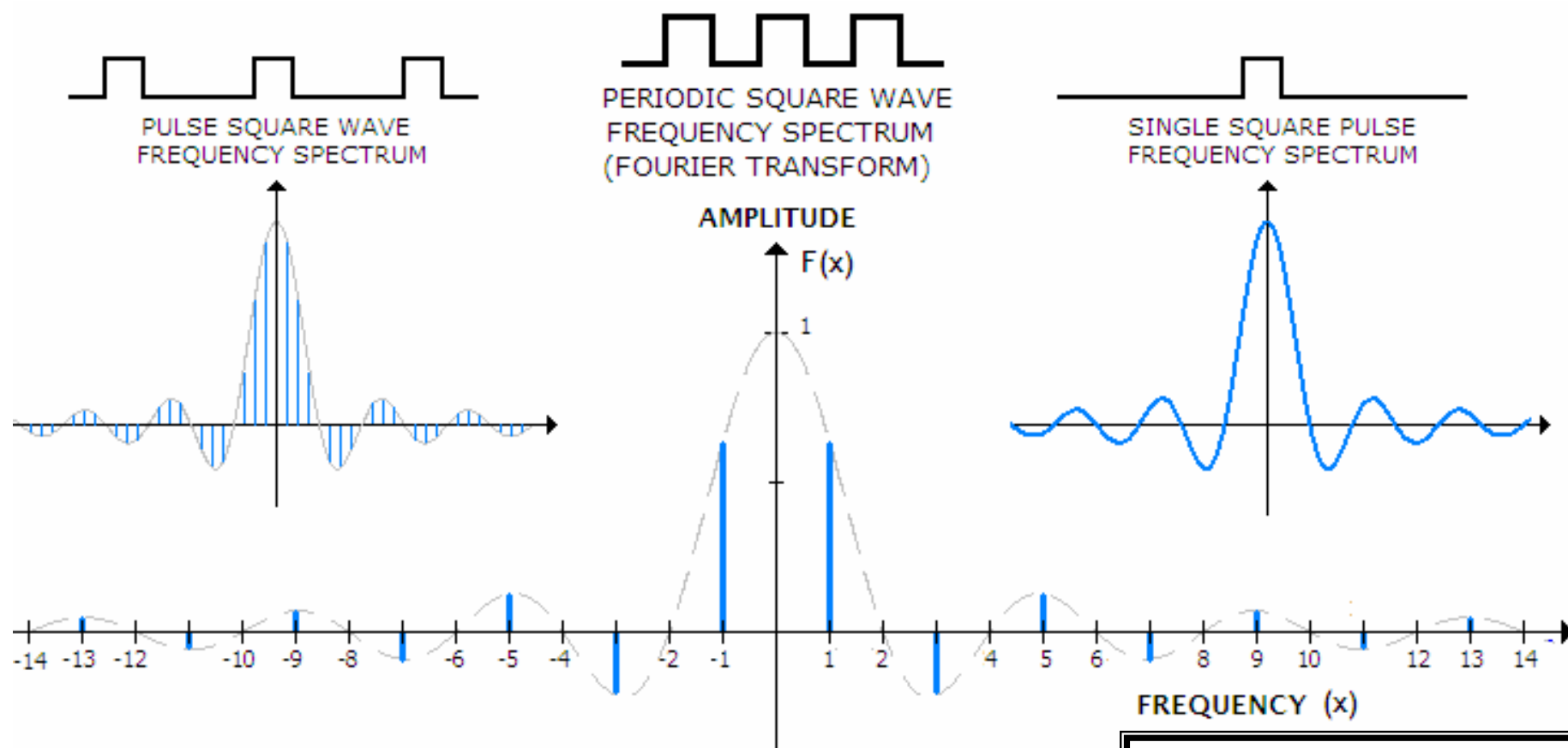
$S=1,2,3,4,\dots$

$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

$k=1,2,4,6,\dots$

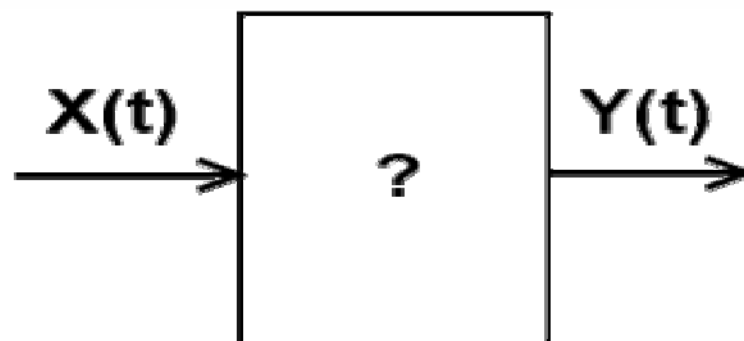
$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

Принципы патч-кламп-спектроскопии.



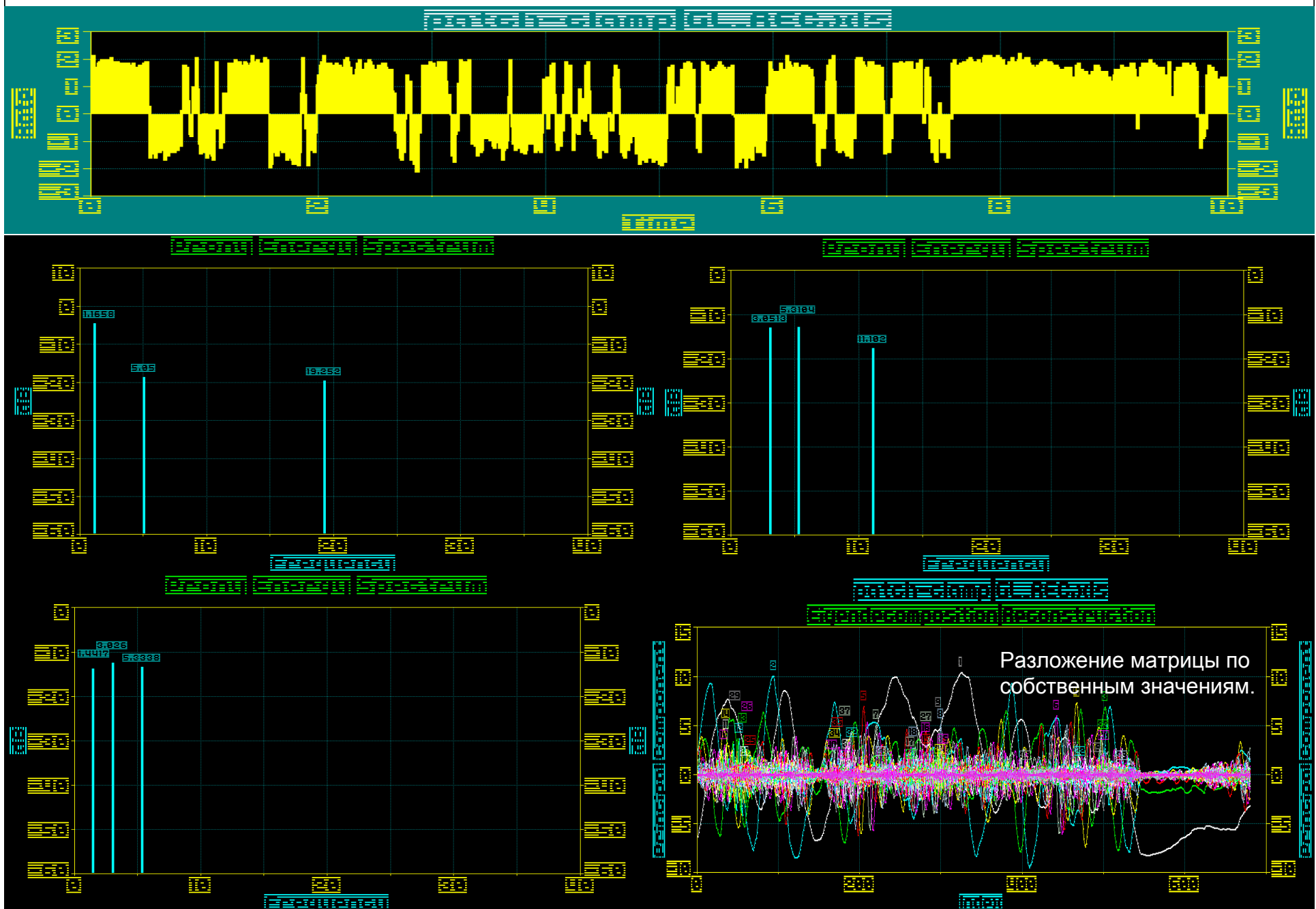
Можно определить:

1. скважность;
2. периодичность / аperiodичность;
3. частоты гейтинга; {и т.д.}.



Определить свойства передаточной функции канала мембран как черного ящика, введя звенья / цепи обратной связи, для той или иной геохимической среды.

Примеры патч-кламп-спектров



Примеры автоматического fingerprinting

Fourier Frequency Spectrum

Data: patch-clamp GL_REC.xls

X: Time

Y: Rate

Data Source:

Date: May 6, 2017

Algorithm: Best Exact N

Data Size: 719

FFT Size: 719 (719)

SSA Power: 1756.389

MSA Power: 2.442822

TISA Power: 24.36074

Signal Count: 4

Interpolated Spectral Peaks

Frequency	dB
0.3042264249	43.433445902
1.0034773027	48.415309418
1.2491668585	45.755826176
1.9086457085	43.710618741

Frequency Analysis

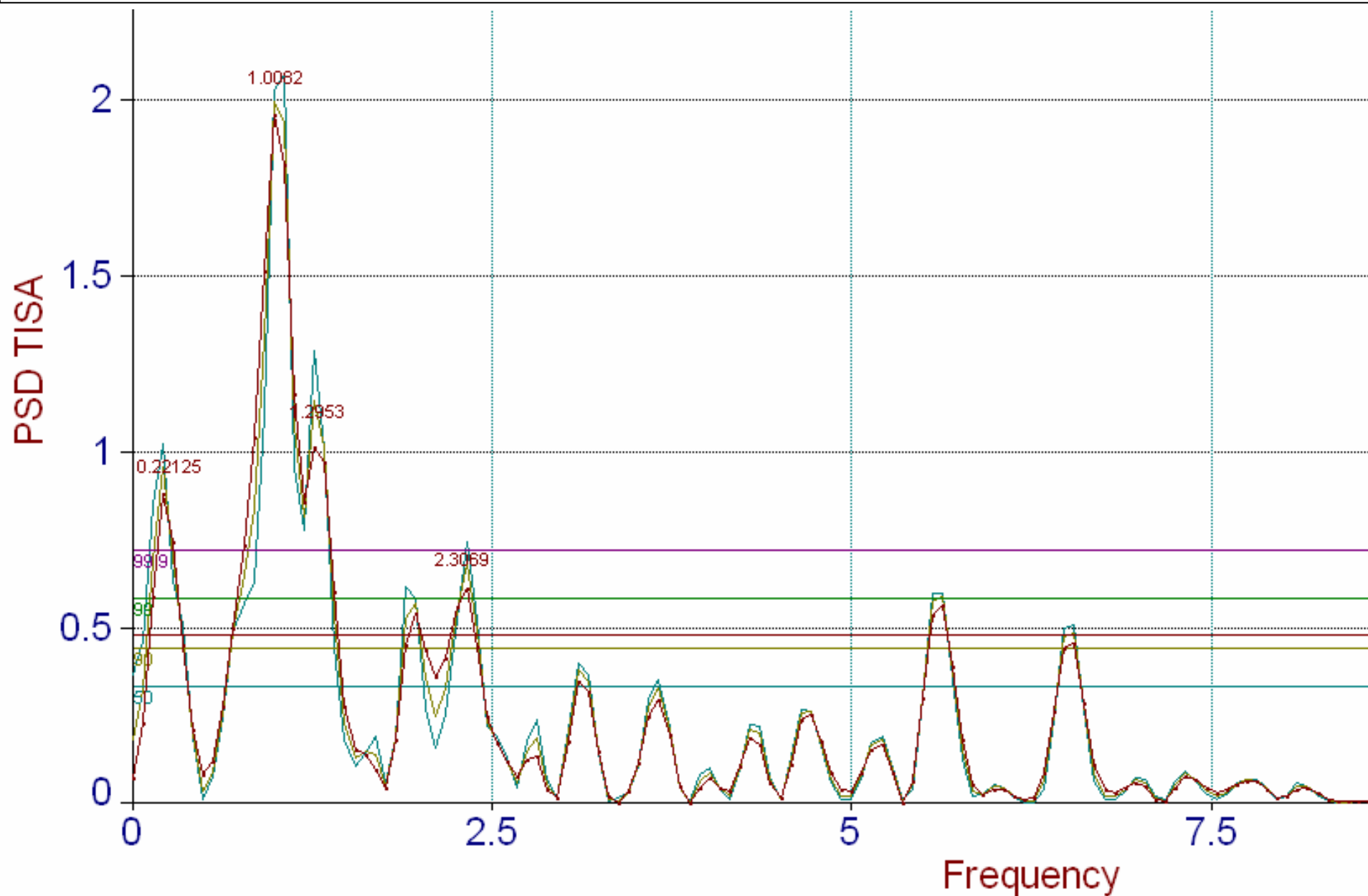
Frequency	Amplitude	Phase	Power	%
0.30422642	0.41541343	3.19191596	0.86045809	15.7294310
1.00347730	0.73278205	0.16789574	2.67743108	48.9442402
1.24916686	0.45492913	2.80992484	1.03194403	18.8642453
1.90864571	0.42497798	3.21863125	0.90053689	16.4620834
			5.47037009	100.000000

Sine Component Fit (Suboptimal)

Frequency	Amplitude	Phase	Power	%
0.30422642	0.42932546	3.03843694	0.90885513	15.9651833
1.00347730	0.76394508	0.10212896	2.90783667	51.0798081
1.24916686	0.44264964	2.89151025	0.97926483	17.2020183
1.90864571	0.42446488	3.02844089	0.89677554	15.7529902
			5.69273217	100.000000

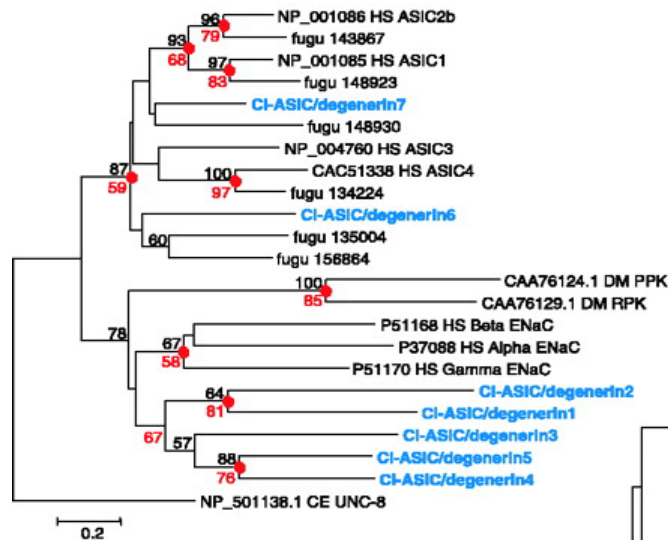
Chnl	Frequency	Magnitude	Amplitude	Wavelength	Phase
0	0.00000000	457.821430	0.63674747	0.00000000	1.57079633
1	0.10027700	284.209270	0.79056821	9.97237603	2.28634388
2	0.20055401	106.260842	0.29557953	4.98618801	4.08266886
3	0.30083101	148.922947	0.41425020	3.32412534	3.26246081
4	0.40110802	85.6508766	0.23825000	2.49309401	1.12945856
5	0.50138502	65.6340792	0.18257046	1.99447521	1.10166675
6	0.60166203	13.4386079	0.03738138	1.66206267	3.01076838
7	0.70193903	116.099069	0.32294595	1.42462515	2.45063635
8	0.80221604	75.6327992	0.21038331	1.24654700	0.39777893
9	0.90249304	90.7540191	0.25244512	1.10804178	1.22012845
10	1.00277005	263.417895	0.73273406	0.99723760	0.15861612
11	1.10304705	114.565256	0.31867943	0.90657964	4.11166400
12	1.20332406	146.938990	0.40873154	0.83103134	4.83295657
13	1.30360106	135.299156	0.37635370	0.76710585	1.37152249
14	1.40387807	14.1616995	0.03939277	0.71231257	4.36416323
15	1.50415507	58.3373763	0.16227365	0.66482507	0.35026998
16	1.60443208	28.5358856	0.07937659	0.62327350	5.65451640
17	1.70470908	121.613674	0.33828560	0.58661035	5.61820787
18	1.80498609	27.7899128	0.07730157	0.55402089	4.84834025
19	1.90526309	152.439722	0.42403261	0.52486190	3.32788304
20	2.00554010	24.1952280	0.06730244	0.49861880	0.41436574
21	2.10581710	21.3110663	0.05927974	0.47487505	2.46454329
22	2.20609411	67.8983135	0.18886874	0.45328982	1.34095605
23	2.30637111	118.484740	0.32958203	0.43358157	2.80590891
24	2.40664812	85.3270498	0.23734923	0.41551567	6.27694132
25	2.50692512	96.2052220	0.26760841	0.39889504	0.94003278
26	2.60720213	29.9854112	0.08340865	0.38355292	3.17216793
27	2.70747913	25.2175938	0.07014630	0.36934726	2.18314886
28	2.80775614	97.2930303	0.27063430	0.35615629	0.02851128
29	2.90803314	2.88231077	0.00801755	0.34387504	3.64608532
30	3.00831015	46.3706173	0.12898642	0.33241253	3.40234801
31	3.10858715	58.0316829	0.16142332	0.32168955	6.16404617
32	3.20886416	73.7533192	0.20515527	0.31163675	3.21824907
33	3.30914116	29.5512200	0.08220089	0.30219321	2.46011405
34	3.40941817	43.6081684	0.12130228	0.29330518	1.11589322
35	3.50969517	33.6193174	0.09351688	0.28492503	2.21189190

Мультиалгоритмическая воспроизводимость

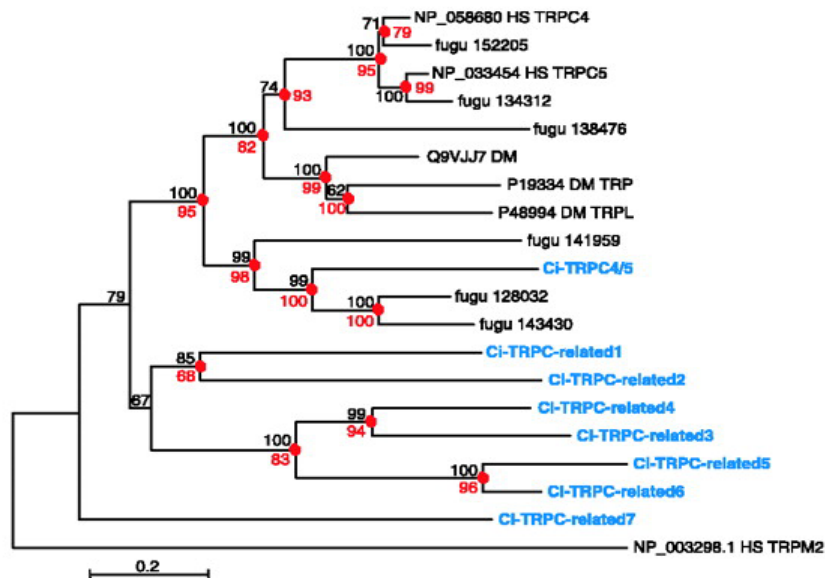


Каналомная филогенетическая реконструкция

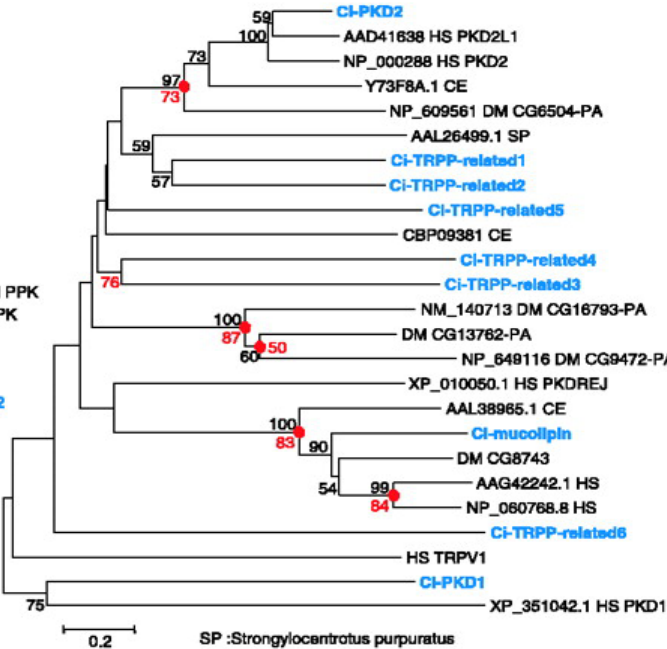
A Amiloride-sensitive channels



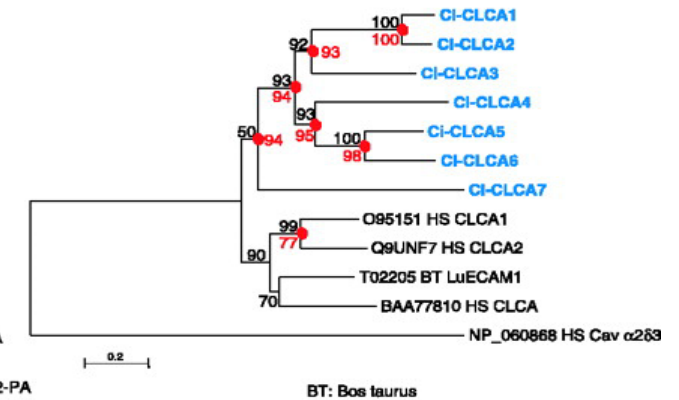
B TRPC channel



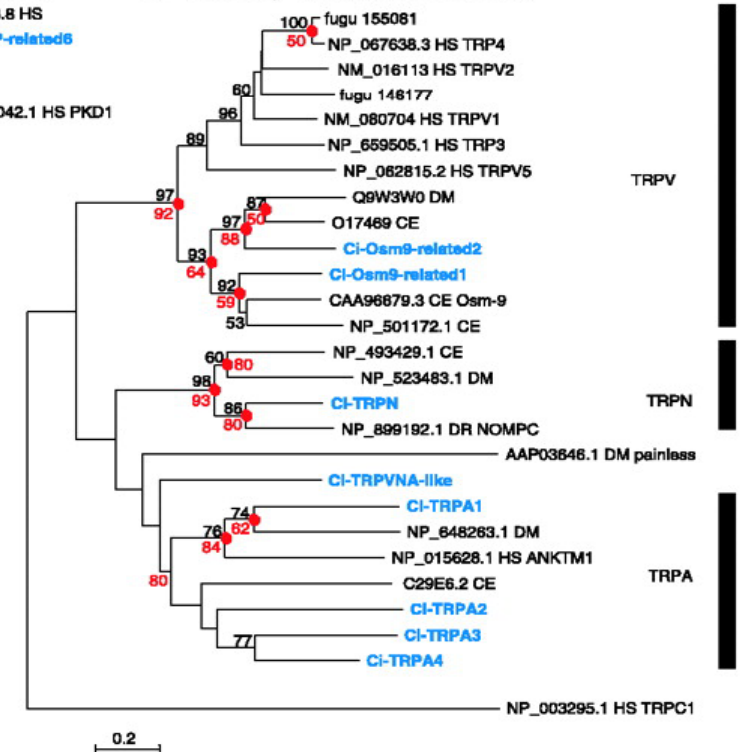
C PKD (TRPP) related channel



E CLCA channel



D TRPV, TRPN/A channel

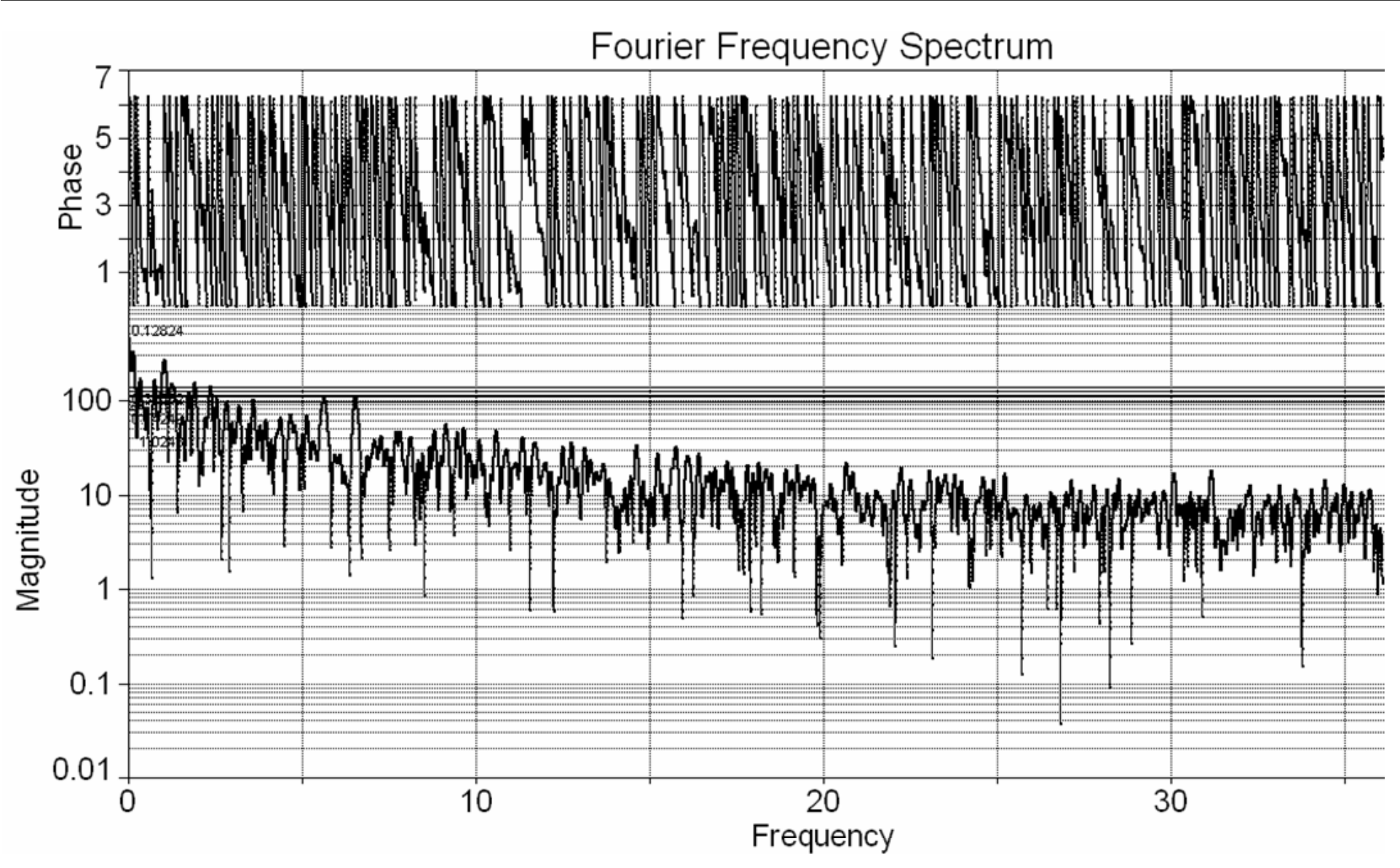


Каналомная филогенетическая реконструкция



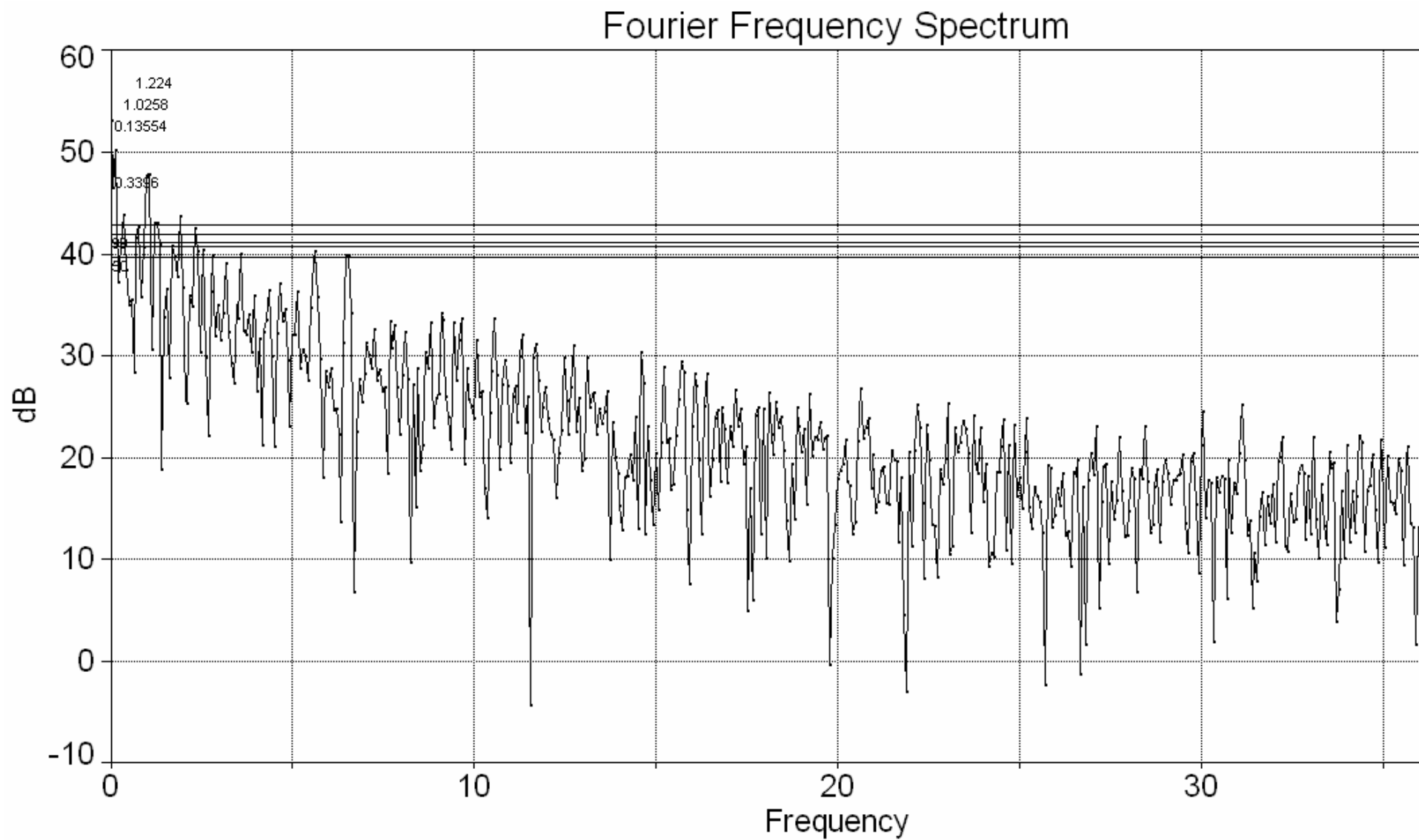
Indx	Index	Evec 1	Evec 2	Evec 3	Evec 4	Evec 5	Evec 6	Evec 7
1	1.00000000	-0.0826001	0.15358327	-0.1994520	0.21263298	-0.2374841	0.02016869	-0.0098992
2	2.00000000	-0.0920887	0.16956527	-0.2148717	0.23063595	-0.2518779	0.01927239	0.02922398
3	3.00000000	-0.1011040	0.18249338	-0.2214098	0.22972278	-0.2237064	-0.0021641	0.06692128
4	4.00000000	-0.1101563	0.19199432	-0.2191191	0.20848319	-0.1547754	-0.0405994	0.08822968
5	5.00000000	-0.1192102	0.19813810	-0.2089983	0.16864792	-0.0576108	-0.0855539	0.08173597
6	6.00000000	-0.1277546	0.20125897	-0.1913724	0.11562036	0.05048878	-0.1216970	0.04200724
7	7.00000000	-0.1359074	0.20172142	-0.1675526	0.05451773	0.14985127	-0.1342469	-0.0243509
8	8.00000000	-0.1436457	0.19978131	-0.1387214	-0.0088994	0.22229154	-0.1129198	-0.1023470
9	9.00000000	-0.1510836	0.19553591	-0.1062544	-0.0697427	0.25571474	-0.0561215	-0.1710559
10	10.00000000	-0.1581470	0.18892925	-0.0714094	-0.1234989	0.24527419	0.02835835	-0.2101570
11	11.00000000	-0.1648199	0.17985238	-0.0354748	-0.1668088	0.19561420	0.12379645	-0.2045309
12	12.00000000	-0.1708845	0.16870264	0.00071625	-0.1957428	0.11953573	0.20834455	-0.1491645

Расширенный вариант фингерпринтинга

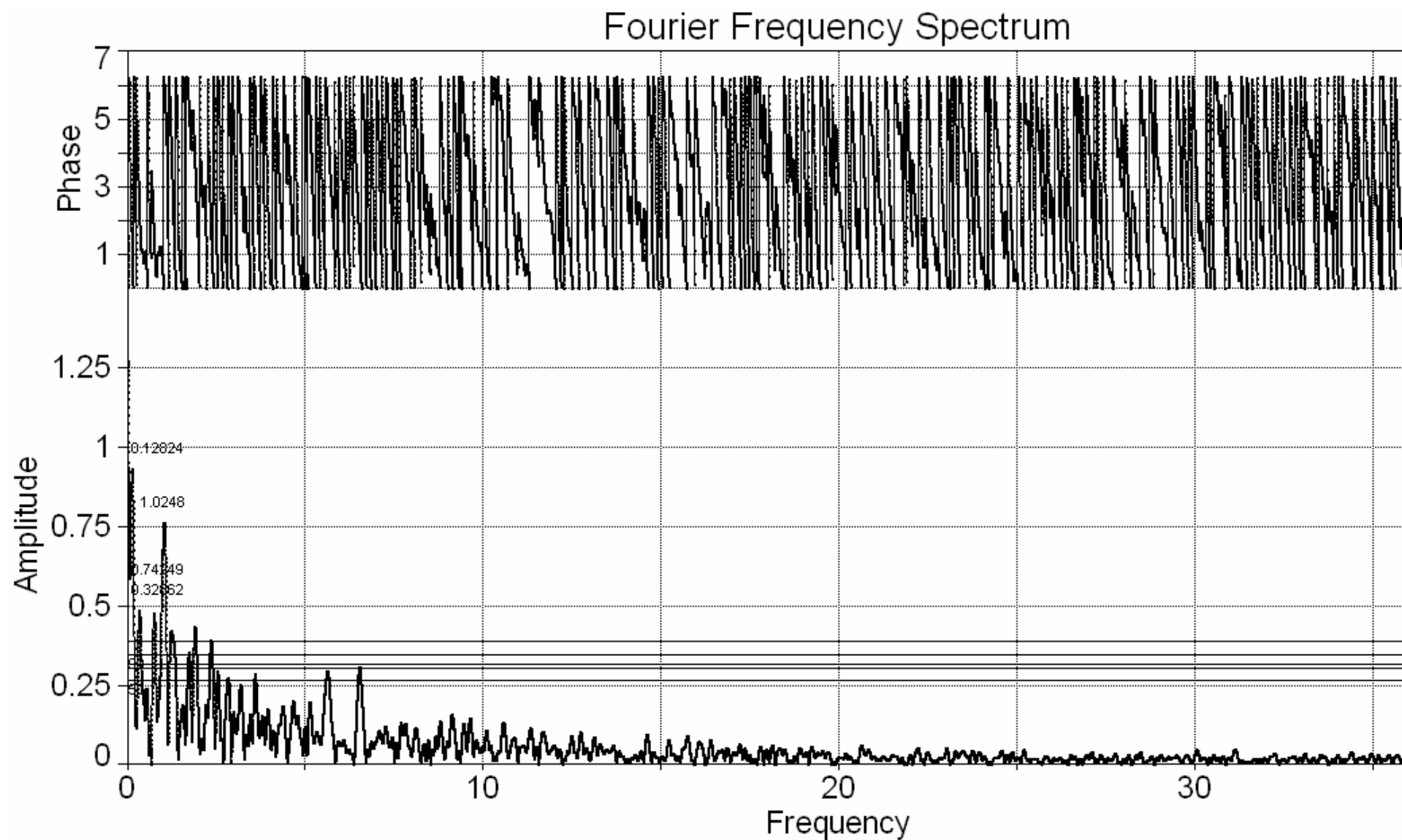


Магнитудный анализ не применим, т.к. выдает много паразитных пиков.

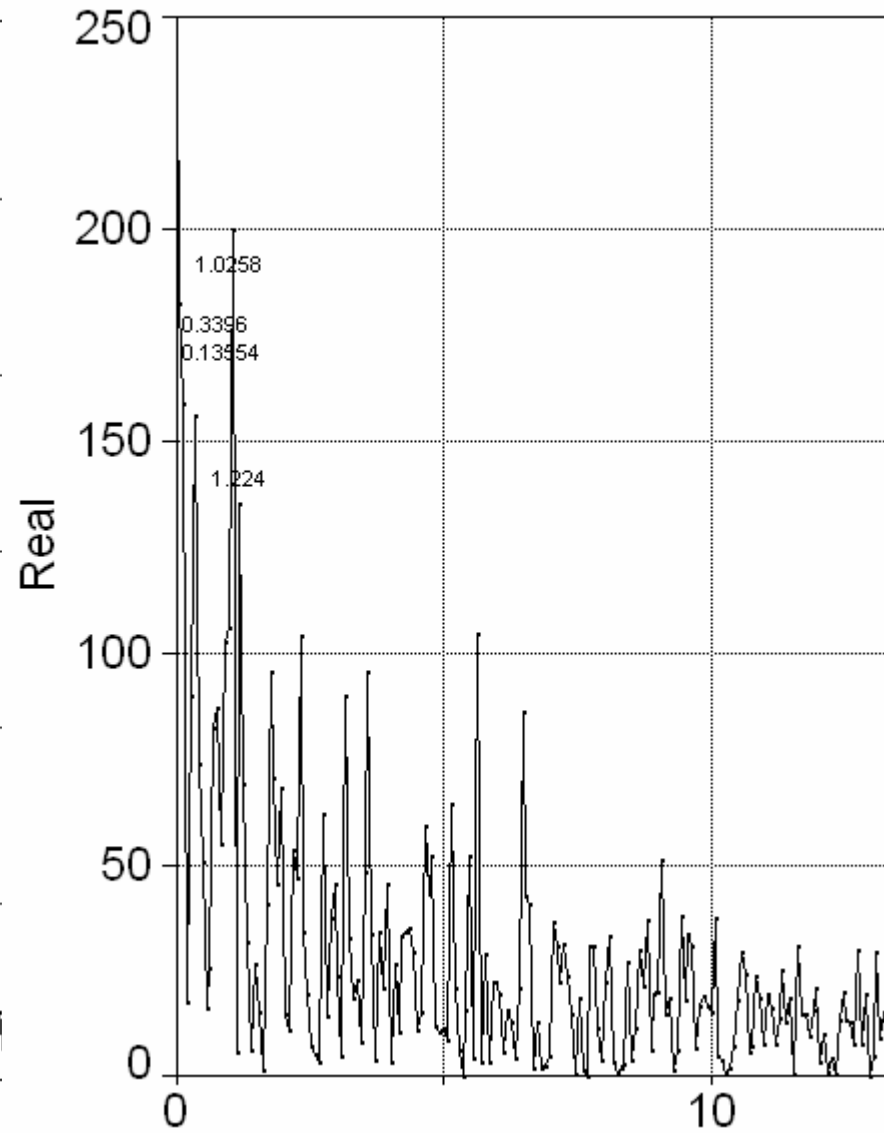
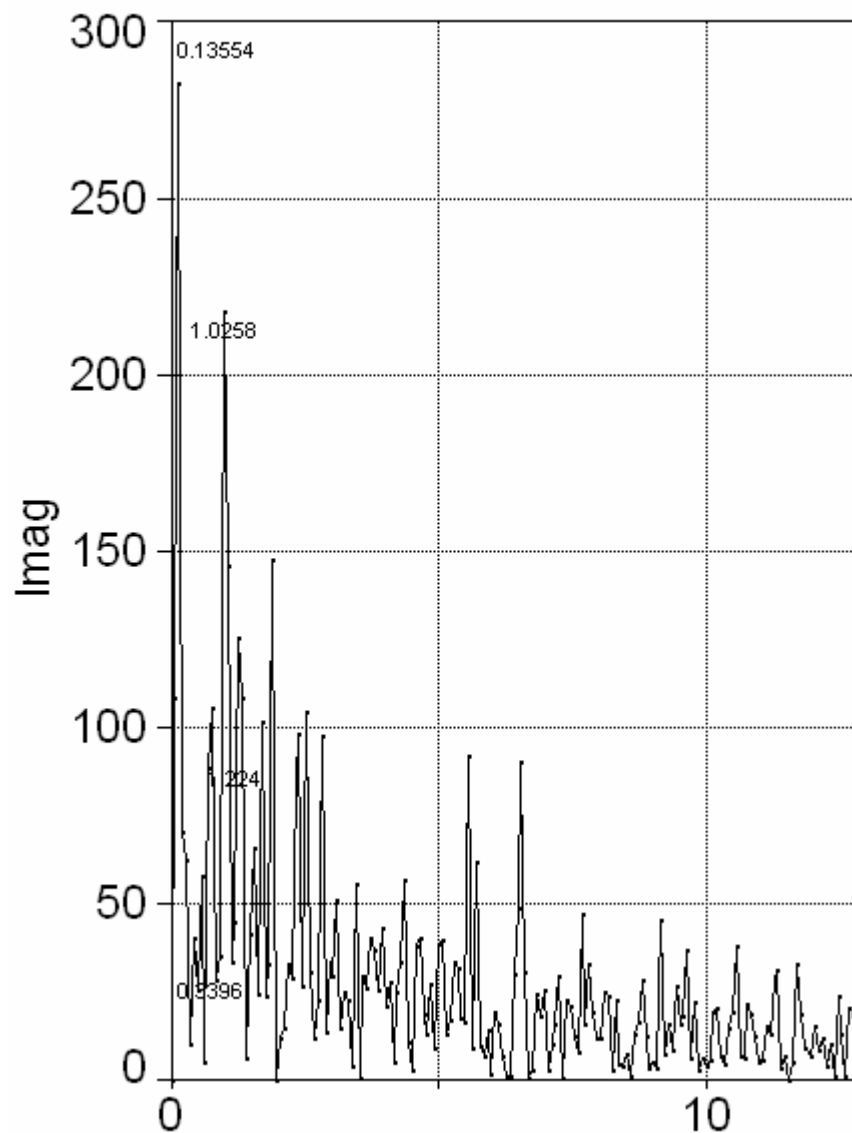
Расширенный вариант фингепринтинга



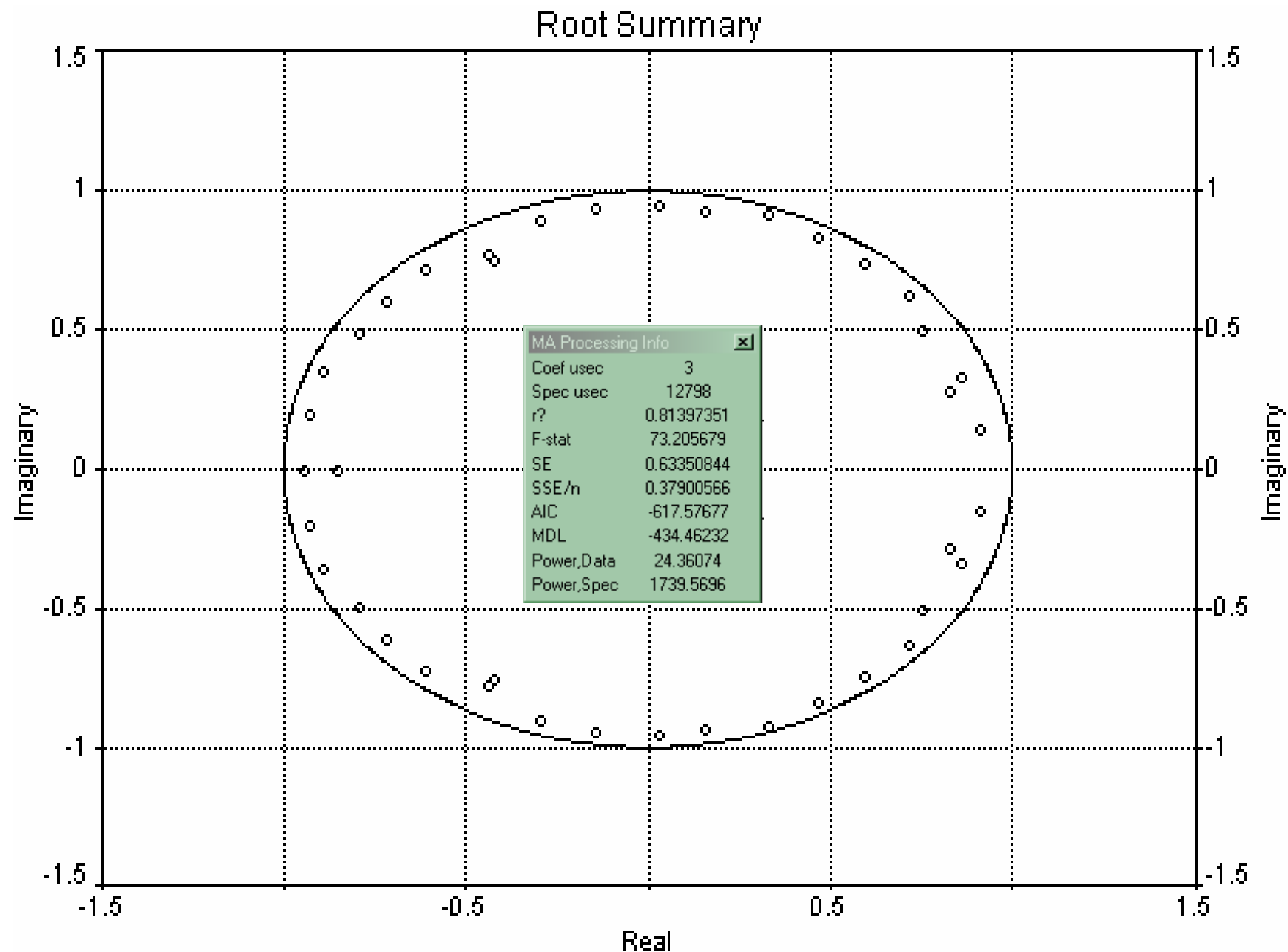
Расширенный вариант фингерпринтинга



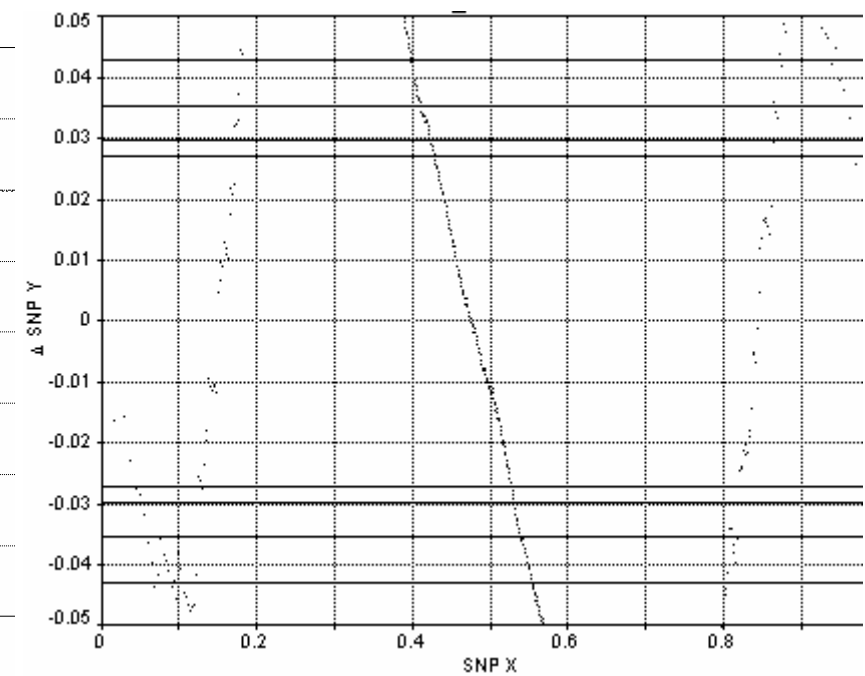
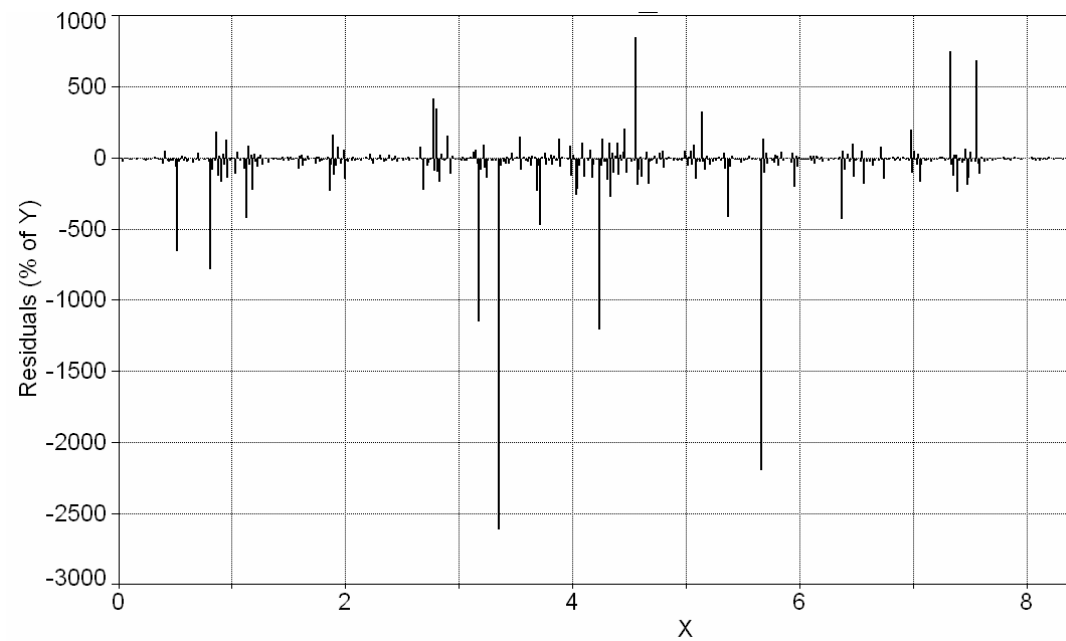
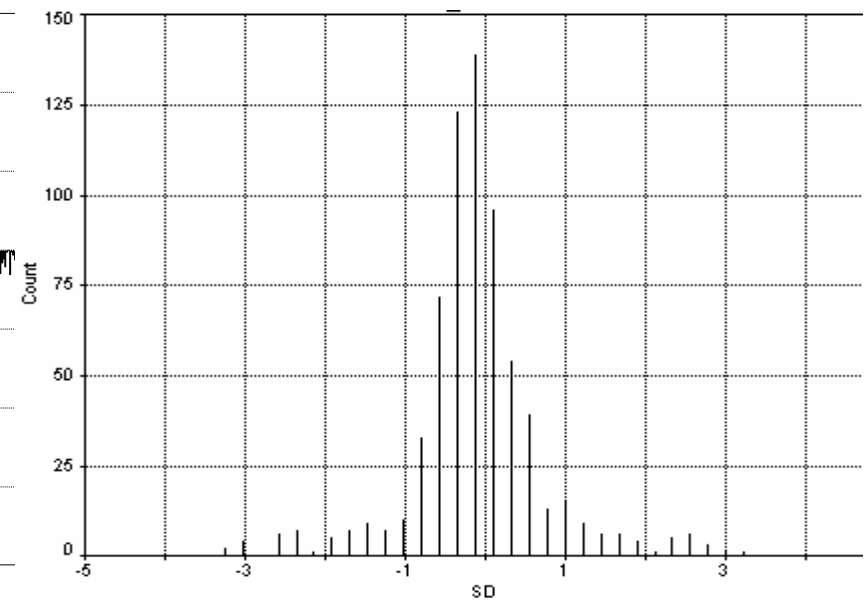
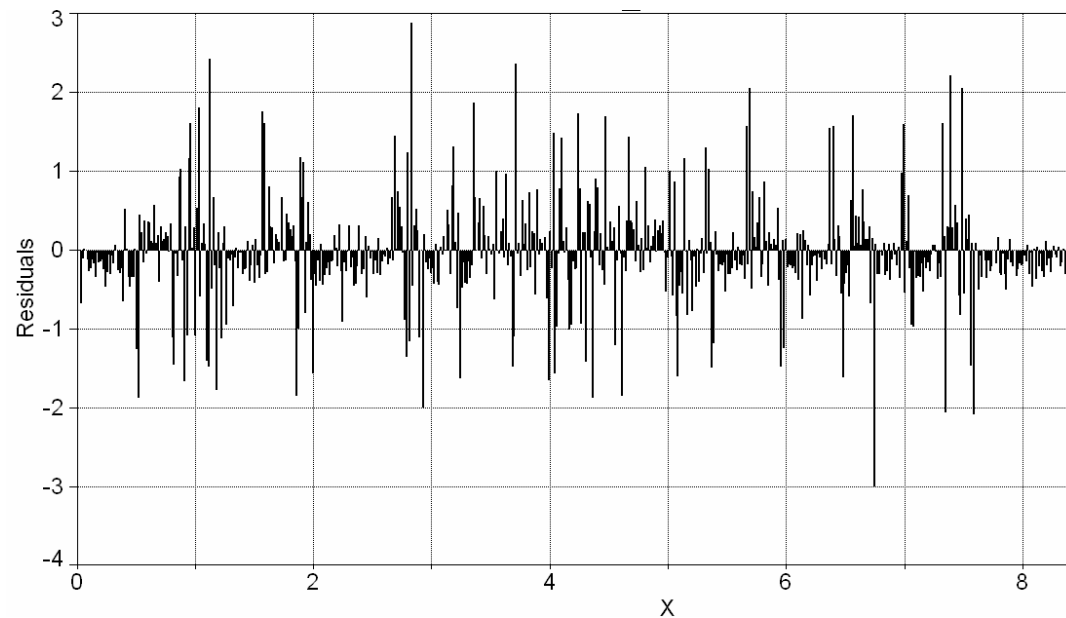
Расширенный вариант фингепринтинга



Расширенный вариант фингерпринтинга



Автоматическая квалиметрия точности привязки



Замена статистическому анализу

Multi-Order AR Spectral Analysis Summary

Data: GL_REC.xls
 X: Time
 Y: Rate
 Data Source:
 Date: Jun 14, 2017
 Algorithm: Data Svd FB
 SVD Signal Space: 6
 Spectra Averaged: 7
 Order Start: 20
 Order Maximum: 50
 Order Increment: 5



Sine Component Fit (Suboptimal)

Frequency	Amplitude	Phase	Power	%	Rel %
5.22789367	0.06944707	0.15990503	0.02401573	76.9752750	100.000000
27.5344534	0.03185215	4.63467367	0.00505434	16.2001919	21.0459682
30.3464265	0.02068329	5.86124610	0.00212921	6.82453305	8.86587680
			0.03119928	100.000000	

r2	DOF r2	Std Err	F-stat
0.0000000000	0.0000000000	1.5718165477	-14.63500309

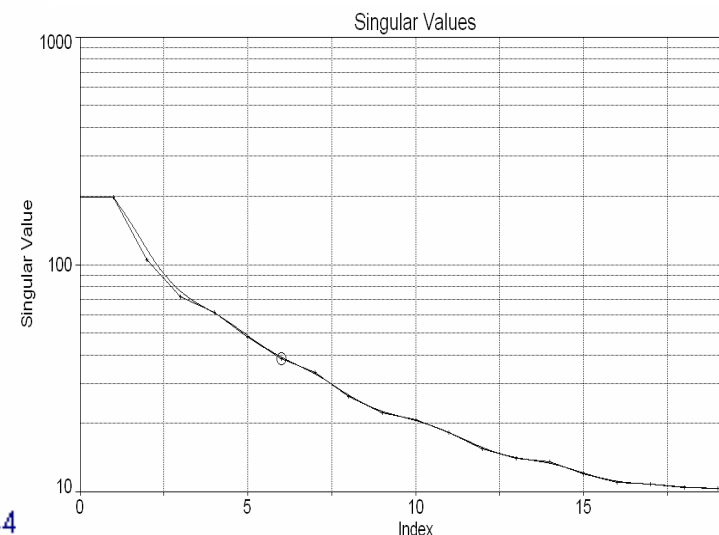
Data Power	Model Power	Error Power	Ratio
20.317466422	0.0313162740	24.329423464	0.0012871770

Sine Component 1

Parm	Value	Std Error	t-value	90% Confidence Limits	P> t
Ampl	0.06944707	0.08289525	0.83776896	-0.0670816 0.20597576	0.40244
Freq	5.22789367	0.06599244	79.2195881	5.11920395 5.33658338	0.00000
Phase	0.15990503	2.39629319	0.06673016	-3.7867961 4.10660615	0.94682

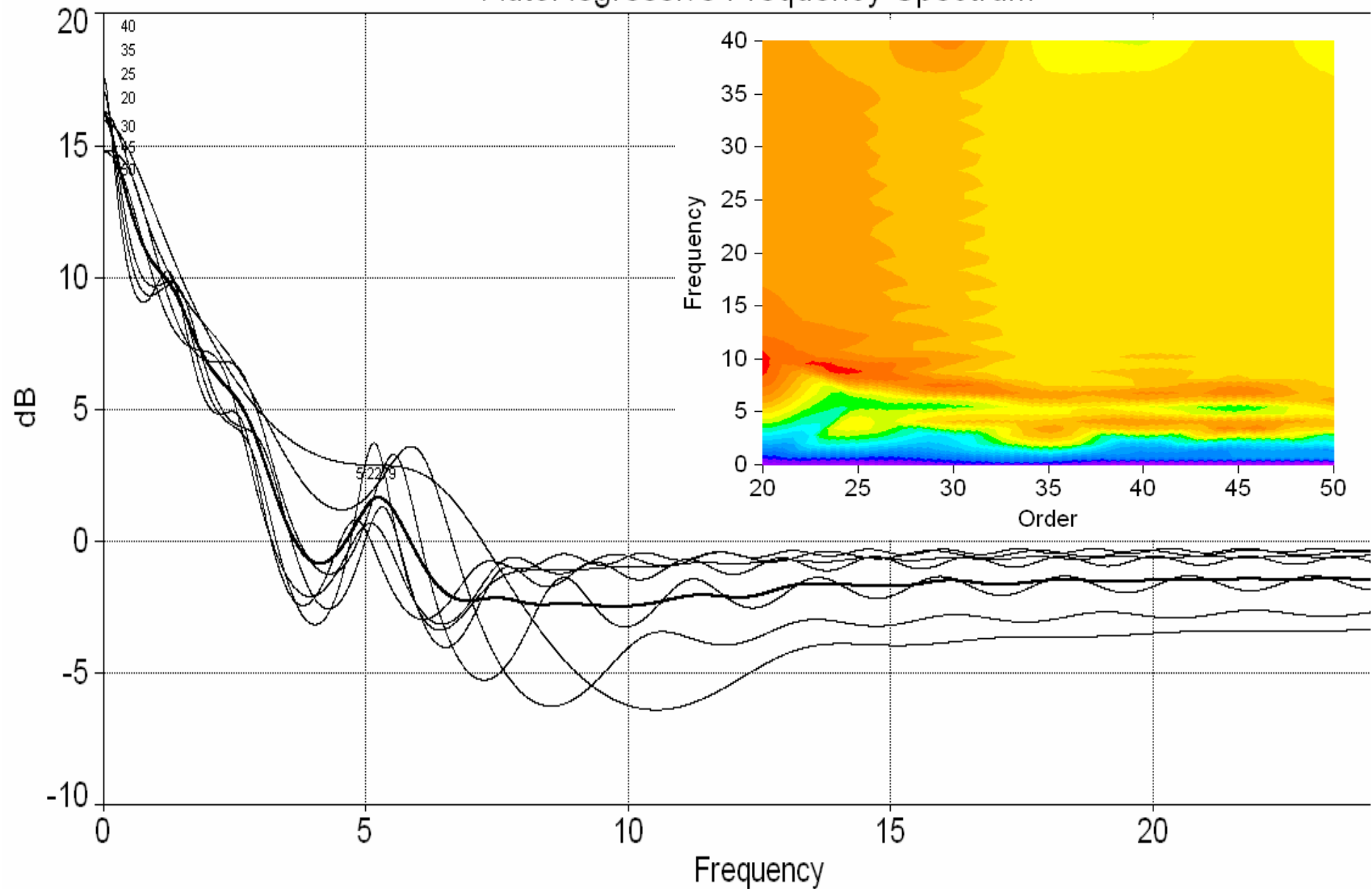
Sine Component 2

Parm	Value	Std Error	t-value	90% Confidence Limits	P> t
Ampl	0.03185215	0.08298951	0.38380931	-0.1048318 0.16853608	0.70123
Freq	27.5344534	0.14361879	191.719024	27.2979129 27.7709939	0.00000
Phase	4.63467367	5.20289362	0.89078770	-3.9345057 13.2038530	0.37334

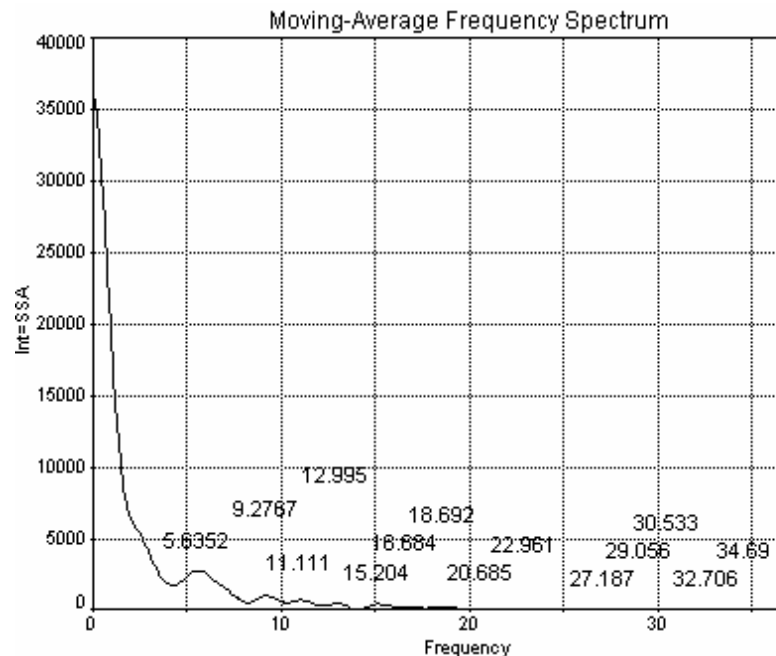


Замена статистическому анализу

AutoRegressive Frequency Spectrum



Замена статистическому анализу



ARMA Spectral Analysis Summary

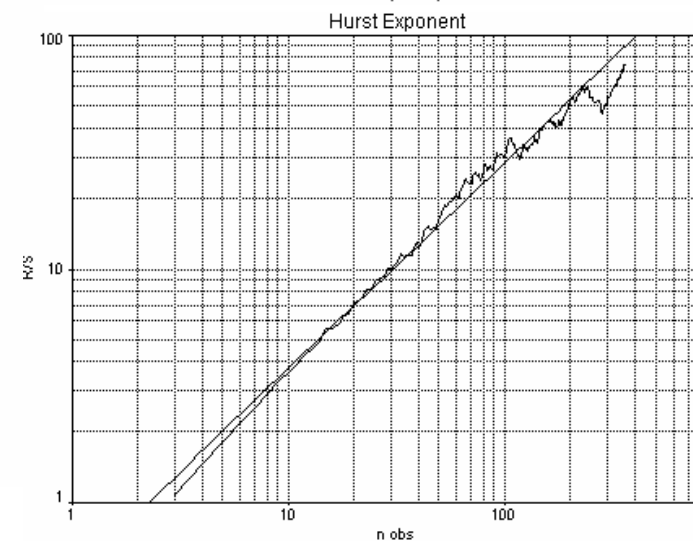
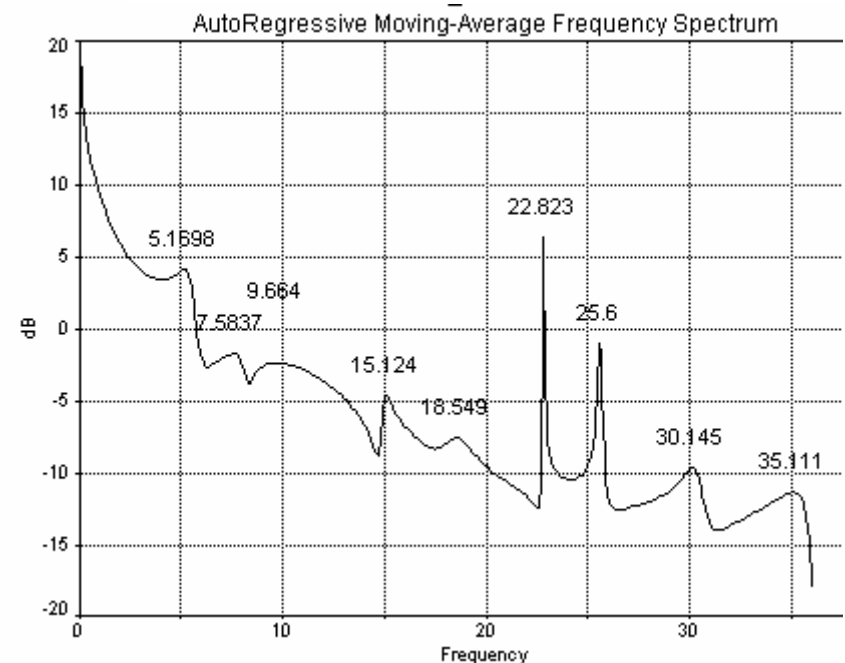
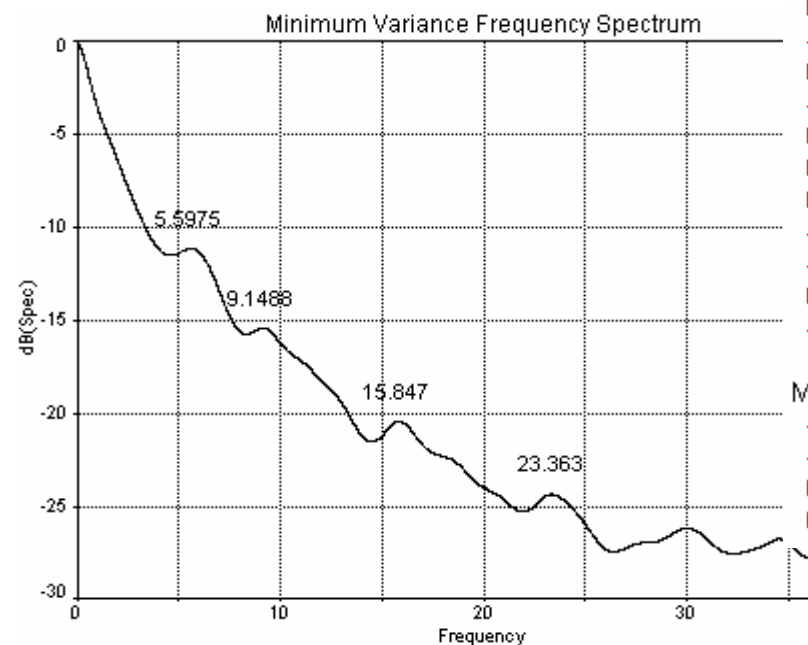
Data: GL_REC.xls
 X:
 Y:
 Data Source:
 Date: Jun 14, 2017
 Algorithm: Lsmywe,MA
 AR Order: 20
 MA Order: 20

AR Coefficients

0.77774722071099
 -0.3324724182603
 0.49407412094708
 -0.0007704847440
 -0.5454999425717
 0.19009496077383
 -0.3278642290176
 0.94791066109656
 0.00534088877783
 0.00179641964163
 -0.2084755860984
 0.15182044344970
 -0.5249940280606
 0.50845549713724
 0.10638118045980
 0.48408746147625
 -0.5271584807900
 -0.3681902852861
 0.48134499878595
 -0.2799681313733

MA Coefficients

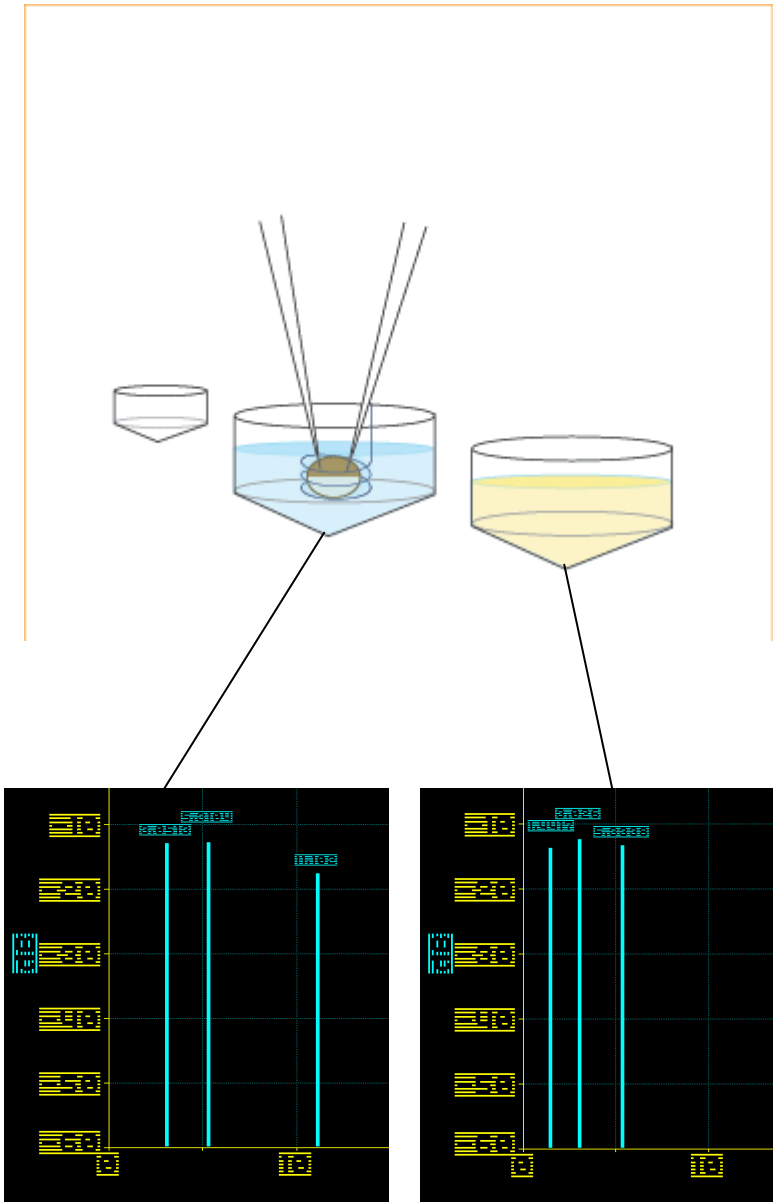
-0.2177583047951
 -0.1672102642865
 0.22237618985523
 0.00990822982867



Локальная фиксация потенциалов (патч-кламп)

ПАТЧ-КЛАМП-СПЕКТРОСКОПИЯ В УСЛОВИХ, МОДЕЛИРУЮЩИХ ГЕОХИМИЧЕСКУЮ СРЕДУ И В ПЕРЕМЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

На подобной основе возможна реализация прогностических “evo-devo” на базе предикторов функций канала в условиях перехода организма в новую геохимическую среду (с отличным от нормального составом ионов, включая редкие и рассеянные элементы), активирующую эпигенетические эффекты, смещающие норму реакции и изменяющие ход эволюции по модулируемым каналам (формируя тем самым гетеробатмию / гетерохронию признаков и эпигенетически-детерминированные, в «уоддингтоновском» ключе, мультифуркации на эволюционном древе, колокализуемые с градиентами состава геохимической среды).

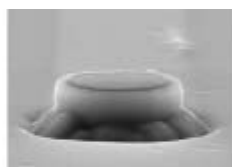




PECVD silicon dioxide 'pipette'

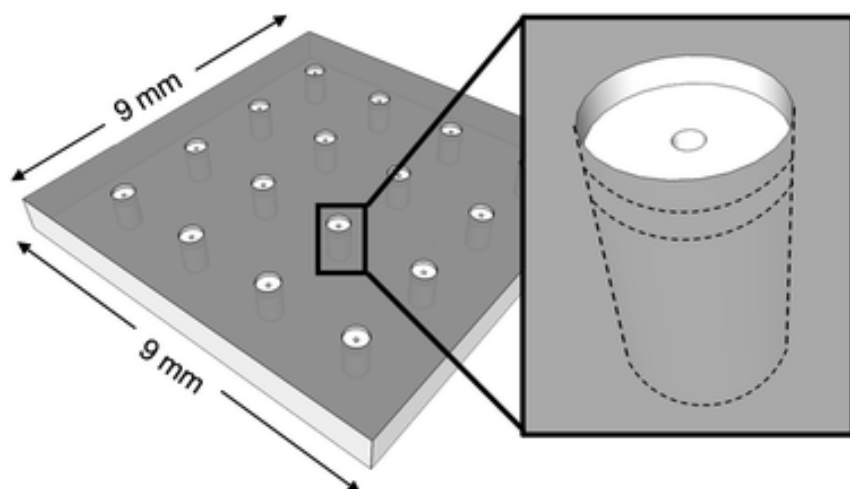


Thermal silicon dioxide 'pipette'

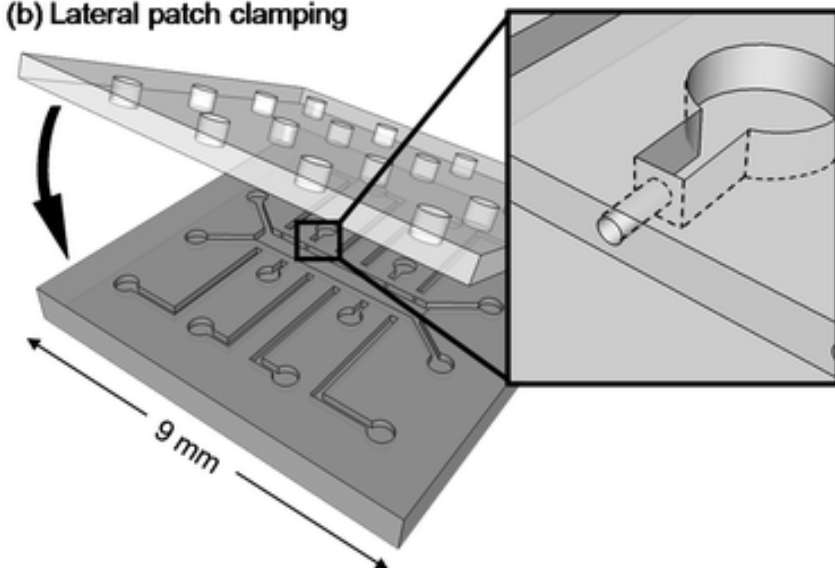


Thermal silicon dioxide nozzle

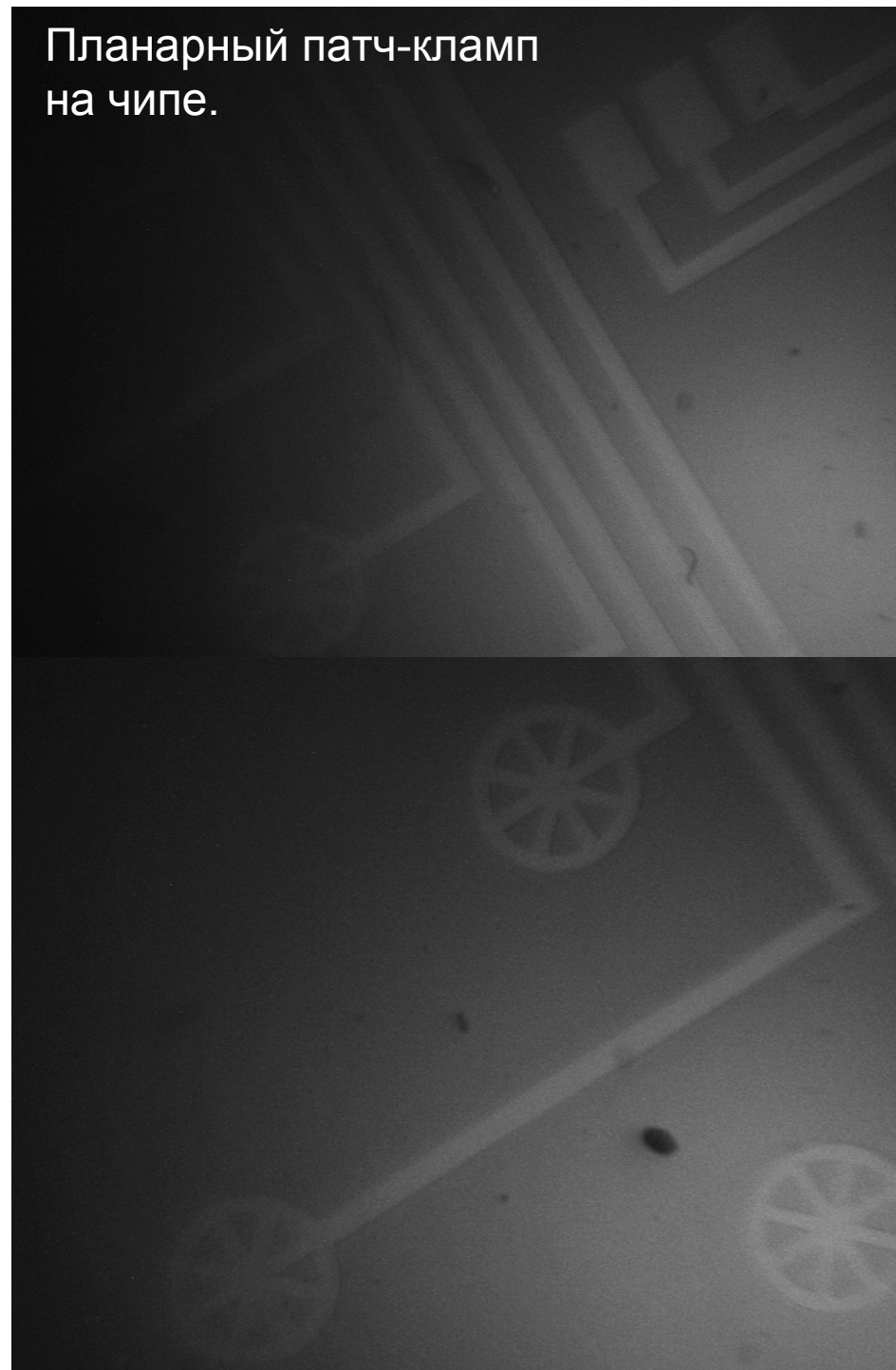
(a) Planar patch clamping



(b) Lateral patch clamping



Планарный патч-кламп
на чипе.

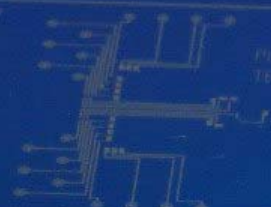




Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



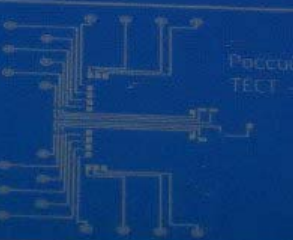
Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



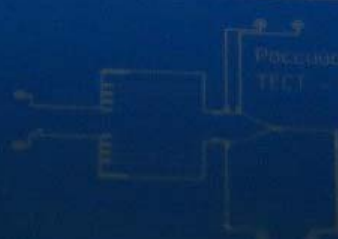
Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ



Российская Академия Наук
ТЕСТ - ЛАБОРАТОРИЯ НА ЧИПЕ

Публикации

- Градов О. В. "Многофакторная патч-кламп-спектроскопия" как метод анализа процессов сигнализации и регуляции клеточных функций ионными каналами // *Цитология*. — 2015. — Т. 57, № 9. — С. 625–626.
- Градов О. В., Орехов Ф. К. Корреляционная патч-кламп-спектрометрия ионных каналов – сочетание спектрального анализа электрофизиологического отклика канала в нежестком реальном времени и методов спектроскопии ионных каналов как координационных (комплексных) структур // *Биомедицинская инженерия и электроника*. — 2016. — № 2(13). — С. 5–28.
- Градов О. В. Инструменты ядерной электрофизиологии в анализе фаз кинетики локальной упаковки хроматина // *Хромосома* 2015. — Новосибирск, 2015. — С. 80–81.
- Градов О. В. Совмещение ядерно-каналомной патч-кламп-спектроскопии и молекулярной цитогенетики на чипе – программный подход // *Молекулярная диагностика*. — Т. 2. — 2017. — С. 447–448.
- Градов О. В. Радиоавтографически-детектирующий локальный патч-кламп как метод онкоцитологического анализа // *Евразийский онкологический журнал*. — 2016. — Т. 4, № 2. — С. 637.
- Pankratov S. K. Isotopic mass-dependent MS-patch-clamp and isotopic mass-independent ESR-patch-clamp // *Advances in Biochemistry*. — 2015. — no. 6. — P. 96–112.
- Pankratov S. K. Is it possible to design isotopic mass-dependent MS-patch-clamp and isotopic mass-independent ESR-patch-clamp? // *Journal of Biomedical Technologies*. — 2015. — no. 2(2015). — P. 1–27.
- Gradov O., Gradova M. "MS-patch-clamp" or the possibility of mass spectrometry hybridization with patch-clamp setups for single cell metabolomics and channelomics // *Advances in Biochemistry*. — 2015. — Vol. 3. — P. 66–71.
- Adamovich E. D., Alexandrov P. L., Gradov O. V. Lock-in/phase-sensitive spectral nanovoltmetric patch-clamp with frequency discrimination (ϕ - ω -patch-clamp) as simple technology for single ion channel registration in cellular biomedicine // *Eur. J. Med., Ser. B*. — 2017. — (in press).
- Gradov O. V. Patch-clamp-spectroscopy of ROS effects and role of the redox-patchclamp-spectroscopy in the aging and age-related disease diagnostics // International Conference "Biomembranes 2016: Mechanisms of Aging and Age-related Diseases" [Book of Abstracts]. — MIPT, 2016. — P. 98.
- Градов О. В. Многофакторная патч-кламп-спектроскопия как метод характеристики сигнальных систем растений и источник комплементарных систематических дескрипторов для биохимической таксономии с привязкой к биогеографическим картам и феноспектральной ауксанометрии // *Сигнальные системы растений: от рецептора до ответной реакции организма*. — Изд-во Санкт-Петербургского государственного университета СПб, 2016. — С. 79–81.
- Градов О. В. Изотопная каналомика хемоавтотрофов и ее роль в изотопной геохимии как регулятора формирования месторождений металлов и фактора выветривания // XXI симпозиум по геохимии изотопов имени академика А.П. Виноградова (15–17 ноября 2016 г.) Тезисы докладов. — ГЕОХИ РАН - Акварель М, 2016. — С. 194–197.
- Градов О. В. Количественная оценка воздействия неорганических элементов на клетки рака толстой кишки путем анализа отклика ионных каналов методами патч-кламп-спектроскопии в реальном времени // Сборник тезисов III Конгресса ОСОК (19 – 21 октября 2016 г.). — ФГБУ Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина Минздрава России Москва, 2016.

Спасибо за внимание.