УДК 664

РЕШЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ УРАВНЕНИЙ КАК ПРЕДЕЛЬНАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ КОМПЬЮТЕРНО-ОПОСРЕДОВАННОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ (AB INITIO) МОЛЕКУЛЯРНО-БИОМЕДИЦИНСКОЙ, СУБМОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КАЧЕСТВА ПИЩЕПРОДУКТОВ И МЕТАЛЛОРГАНИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Орехов Ф.К.

ИХФ РАН, e-mail: theorehov@gmail.com

Сравнительно недавно (2013 год) нами начаты работы по данной тематике. Создается принципиально новая идеология сбора-анализа данных пищевого структурно-химического анализа в широком диапазоне длин волн, позволяющая получать данные о биохимической (+ фармакологической и токсикологической) эффективности малых компонентных молекул, доступных для расчета, исходя из физически-детерминируемых параметров и значений, на базе известных систем машинного квантово-химического моделирования. Более того, форматирование типов данных в соответствии с квантовыми (и молекулярно-механическими – со второй версии) принципами, равно как и опыт квантификации в дескрипторах, дает эффект получения нового метрологического средства без смены характера измерений и моделирования. В 2016 году данные работы были остановлены, так как отсутствие средств и штатных единиц заставило автора, работающего ранее на внештатных основаниях, искать возможности работы вне науки. Настоящая статья является одной из последних, в которых автор излагает заделы, подходы и эвристические представления, наработанные за прошедшие годы, включая опыт первой стажировки. Автор благодарит коллег из ИХФ РАН и ИНЭПХФ РАН за плодотворные обсуждения и частичную литературную корректуру текста.

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ

Как правило, производя «мультиспектральное» [1,2] или гиперспектральное [2-9] исследование, картирование и классификацию в UV, Vis, NIR, MIR и пр. диапазонах, аналитик-пищевик задается целью получения спектральных данных лишь как промежуточным результатом, исходя из чего считаются концентрации тех или иных веществ в аналите, ищется соответствие пиков известным агентам / производится спектральная классификация [10-14] (в том числе – в имэджинге, то есть в картировании свойств продукта [15,16]) и т.д. Однако любой результат такого рода имеет смысл только для макроскопического анализа. В то же время до середины 1990-х гг практически не шла речь о процессах на молекулярном уровне «фудомики», определяемых:

1) молекулярной информацией на уровне комплементарных взаимодействий пищевого агента (нутриента или активной добавки, металлорганического носителя эссенциального элемента, токсина) с молекулами его консумента, специфично (комплементарно) таргетируемыми при метаболизации [17-19];

2) численно-моделируемой молекулярной динамикой взаимодействия агента с биомакромолекулами [20-22], том числе – на генном уровне, что может вести к канцерогенезу [20];

3) структурным подобием добавок или иных агентов фармакологическим или токсичным веществам, определяемым методами QSAR – количественного соотношения структуры и свойств [23-26], применимыми как к белковым, в т.ч. аллостерическим воздействиям [27], так и к генетическим (мутагенез-индуцирующим) [28,29] эффектам;

4) молекулярно-биологическими / молекулярно-биофизическими эффектами, определяемых местом данной молекулы в метаболических путях (metabolic pathways) / на метаболических картах в целом [30-36];

5) молекулярными конформационными эффектами, вызываемыми агентами и добавками разного плана как на эписемантиды полимерома организма [37-39], так и на способные к индуцируемой агентами мутации семантиды [40-43] (надо сказать, данное разделение эффектов эволюционно закреплено с периода полной дифференциации / дивергенции клеточных пулов первых и вторых (семантид и эписемантид) на ранних филогенетических этапах, в условиях простоты пищевых и метаболических цепей [44]);

6) количественно-определяемыми молекулярно-биологическими эффектами пищевой матрицы [45];

7) супрамолекулярными эффектами и надмолекулярными взаимодействиями в пищевой системе с добавкой и / или организме, метаболизирующем её в ходе алиментарного акта [46-49].

Иначе говоря: эффектами молекулярной биологии, супрамолекулярной биологии [50] и, в пределе, субмолекулярной биологии Сент-Дьердьи [51-54] (в несколько более абстрактном смысле, чем закладывали в это значение журналы «Journal of Supramolecular and Cellular Biochemistry» и «Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry»).

Однако известно, что любая целевая молекула, определяемая в дескрипторах QSAR

и QSPR в рамках компьютерно-опосредованной аналитики типа COBAC [55-58], может быть охарактеризована через перечисление решений её уравнения состояния в рамках молекулярной термодинамики её метаболизации (molecular thermodynamics of metabolism [59]) либо напрямую через решение уравнений Шредингера, применяемых в настоящее время уже для анализа белков [60] (в т.ч. пищевых – по определению) и супрамолекулярных структур типа ферментов или иных комплементарно-взаимодействующих агентов с нековалентными связями в системе рецептор-субстрат [61], а также молекулярных кластеров [62], не говоря уж о более простых агентах типа гидратированного протона (отвечающего за pH пищепродукта или добавки, вплоть до рассмотрения его самого как добавки в процессах пищевого производства, фармакопеи, связанных с закислением среды) [63], который может воздействовать на уравнение состояния молекулярных (или, более физически точно – молекулярно-динамических, так как речь идёт о методе моделирования) ансамблей [64].

С позиций пищевой хемометрики, базирующейся на спектральном или масс-спектрометрическом анализе [65-71], и спектрального фингерпринтинга на базе этих данных [72] (с географической привязкой данных [73] или без – в данном случае не имеет значения), учитывая распространение квантово-химических или квантово-хемометрических подходов в COBAC-опосредованной аналитике пищи и её поллютантов (например – гербицидов [74]), не составляет труда создание средств получения решений (спектральной кластеризации по прогнозируемым типам решения уравнений состояния и уравнений Шредингера), базирующихся на суперкомпьютерной / кластерной или распределенной вычислительной базе, и порождающих методами автоматизированного порождения и проверки гипотез и смежными алгоритмами (типа GSM-методов) ответы на вопросы о патогенности, токсичности, резистентности или сенситивности (в рамках баз субмолекулярной биохимии), адекватно идеям, высказывавшимся и реализовывавшимся в 1970-е – 1980-е гг. в НИИ БИХС акад. Л.А. Пирузяном.

РАБОТЫ ШКОЛЫ АКАД. ПИРУЗЯНА

В частности, речь в перспективе идёт о гибридной «атомно-молекулярной медицине» и, в частности, по аналогии, «атмно-молекулярной фармакологии» [75-78], по определению, базирующейся / обязанной базироваться на понимании атомных и молекулярных механизмов, по определению, в пределе сводящихся к решению фундаментальных уравнений на каждом из этих уровней для каждого из действующих химических агентов или преобразующихся под их действием биологических (биохимических) агентов. На данный момент, с позиций школы акад. Пирузяна, рассматривавшей нарушения молекулярной динамики, определяемой техникой колебательной и вращательной спектроскопии, как одну из составляющих причин молекулярных патологий [79, 80], является возможным детектирование данных патологий и, по крайней мере, частичное опознание их причин вышеуказанными спектроскопическими (а ныне – и «спектрально-фингерпринтинговыми») методами. Аналогичное верно также и для ряда фармакологических, иммунологических и аллергологических агентов, биологически-активных пищевых добавок / нутриентов. Их введение в клетки и ткани, сопровождающееся биологическими или биомолекулярными эффектами, может быть детектировано тем же путем, так как сводится к тем же основным принципам молекулярных движений.

Нековалентные / координационные взаимодейтсвия, определяющие аспекты действия комплементарно и аллостерически взаимодействующих с биосистемой агентов, могут быть, с точки зрения школы акад. Пирузяна, рассмотрены только в рамках концептуального подхода т.н. «лигандной патологии» и предиктивной к ней «хелатной фармакологии» [81]. Так как биологически активные добавки, по существу, являются фармакологическими агентами, к ним также применимы эти концептуальные подходы. Вопросы стехиометрии и количественного анализа их воздействия на биомолекулярные субстраты организма, принимающего их, есть, в сущности, вопросы о соотношении «фармакологической метрологии» [82] с «физиологической метрологией» [83] (о соотношении SBGN, QSAR и QSPR [55-58]). Прогностический фактор в данных случаях основывается на полиморфизме (молекулярном полиморфизме) агентов, участвующих в метаболизации тех либо иных ксенобиотиков [84], а скрининг имеет многофакторный характер, так как в основе феноменов воздействия и элиминации лежат «мультифакториальные», по природе, процессы (и заболевания [85,86]). Применимость данного подхода, если говорить о пищевой технологии, доказывается также работами коллектива акад. Пирузяна, в частности – опубликованными уже после его смерти (по пищевым факторам разви-

тия онкологии см.: [87]). Систематические подходы к анализу и прогнозированию биологической активности химических соединений, известные с 1970-х гг. [88] в фармакологической / фармако-химической периодике, имеют право быть интегрированными в современные протоколы тестирования добавок и нутриентов (а, по существу, обязаны быть интегрированными в них, исходя из соображений биомедицинской безопасности). Первые банки данных по QSAR и QSPR (хотя сами эти направления на тот момент ещё не сформировались) были запущены в СССР коллективом Л.А. Пирузяна [89]. Один из наиболее активных в использовании подходов – прогнозирование биоактивности «подструктурным анализом» [90] – целиком соответствует и ныне применяющимся методам QSAR.

Мембранный скрининг по биологической проницаемости биоактивных структур предполагал исследование как специфических, так и неспецифических эффектов [91,92], однако, учитывая, что на мембраны оказывают влияние электронные и ядерные спины, влияющие на скорость рекомбинации свободных радикалов в биологических модельных фосфолипиды-содержащих средах и нативных тканях [93,94], а спиновая химия эффективно исследуется техникой ЭПР-спектроскопии / ЭПР-спектрометрии, то соответствующие вращательные движения, входящие в уравнения, описывающие атомную и основанную на ней молекулярную систему, могут быть и «фингерпринтируемы» по данным анализа спектров ЭПР, а соответствующие переменные введены в указанные уравнения. Спиновые компоненты, как известно, присутствуют и в уравнениях Шредингера [95-101], и в некоторых записях различных уравнений состояния [102-104] (хотя в ряде случаев в некоторых уравнениях состояния используется зависимость от момента [105-107]). Поэтому интегрировать в качестве источников опорных данных для уравнений можно практически полный спектр устройств для сбора и анализа спектральной информации.

МАСШТАБНЫЙ МУЛЬТИ- И ГИПЕР- СПЕКТРАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

На данный момент вычислительные мощности портативных устройств достигают уже того уровня, когда решение подобных задач не является затруднительным. Для этого требуется только достаточно полный набор спектральных данных, описывающий различные типы интрамолекулярных конформационных и т.п. движений. Соответственно, можно создать программно-аппаратный комплекс – «фабрику данных для фингерпринтинга» – с серийным широкодиапазонным (не только от радиочастот или IR до UV, но максимально полная номенклатура по всему спектру по всем возможным критериям анализа) конвейерным устройством «спектрохимической» диагностики, который будет давать возможность характеризации типов или мод колебательной динамики, “патогномоничных” диагностически-значимых термов для молекулярной, супра- и суб-молекулярной диагностики (если речь идёт о поиске во вращательных и колебательных спектрах, в рамках поздних задумок школы акад. Пирузяна). Не требует дополнительных пояснений тот факт, что разные длины волн относятся к описанию разных типов движений: колебательные, вращательные, электронные переходы – в зависимости от диапазона спектроскопии. Поэтому гамильтонианы тестируемых соединений могут быть изучены максимально полно. Точно такую же систему без использования ЦКП можно внедрить при эмпирическом поиске решения ключевых уравнений встречающихся в пищевой промышленности или в синтезе фармакофоров.

Разработаны технологии структурного анализа, основанные на применении различных термов. Если для полноты данных добавить спектрополяриметрию / спектроскопию магнитного кругового дихроизма и т.п. методы, связанные с поляризацией и иной анизотропией молекулярных сред, то объём переменных критически возрастет до состояния табулированного описания полных решений соответствующих уравнений (систем уравнений) с графической визуализацией в экстремально большом количестве переменных.

Таким образом, агент-аналит представляет собой действующий фактор в той мере, в какой он представляет собой набор мод соответствующих переменных и зависимостей. То есть, иначе говоря, приоритетной задачей аналитика данных в области пищевого контроля является получение комплексных данных об этих значениях и простейших решениях из спектральных измерений с последующей интерпретацией их в рамках химико-физического теоретического формализма. Это требует применения развитой вычислительной химии, реализуемой только с применением достаточно робастной и параметрически-развитой компьютерной техники.

ТЕХНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Вполне очевидно, однако, что ни один пищевик-биоаналитик или лаборант-клини-

цист (и даже, в наивысшем случае, бионформатик-практик) не преследует такой задачи и не смог бы её решить в адекватные проблеме сроки, тем более – on-line, синхронно с получением спектральных, структурых данных на приборе. Поэтому, в идеальном случае, в практику должны быть внедрены программные пакеты, а лучше – программно-аппаратный комплекс, гибридизуемый с большим количеством оборудования, прямой задачей работы которого будет являться получение данных такого рода.

Естественно, однако, что в таком случае удобство редукции переменных до обеспеченного скоростью операций минимума, должно быть утеряно, поэтому, с целью увеличения репрезентативности подобных данных потребуется создание систем «data mining» – расшифровки данных, их визуализации и интерпретации. В таком случае возникнет потребность в объемлющем все аспекты молекулярной статики и динамики (во всех областях частотной иерархии) результате, которым может являться только полноценное численное решение указанных уравнений.

Список литературы

1. Tsakanikas P, Pavlidis D, Nychas GJ. High Throughput Multispectral Image Processing with Applications in Food Science. PLoS One. 2015 Oct 14;10(10):e0140122. doi: 10.1371/journal.pone.0140122.

2. Chao K, Yang CC, Chen YR, Kim MS, Chan DE. Hyperspectral-multispectral line-scan imaging system for automated poultry carcass inspection applications for food safety. Poult Sci. 2007 Nov;86(11):2450-60.

3. Nansen C, Kolomiets M, Gao X. Considerations regarding the use of hyperspectral imaging data in classifications of food products, exemplified by analysis of maize kernels. J Agric Food Chem. 2008 May 14;56(9):2933-8. doi: 10.1021/jf073237o.

4. Zhang R, Ying Y, Rao X, Li J. Quality and safety assessment of food and agricultural products by hyperspectral fluorescence imaging. J Sci Food Agric. 2012 Sep;92(12):2397-408. doi: 10.1002/jsfa.5702.

5. Dai Q, Cheng JH, Sun DW, Zeng XA. Advances in feature selection methods for hyperspectral image processing in food industry applications. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55(10):1368-82. doi: 10.1080/10408398.2013.871692.

6. Huang H, Liu L, Ngadi MO. Recent developments in hyperspectral imaging for assessment of food quality and safety. Sensors. 2014 Apr 22;14(4):7248-76. doi: 10.3390/s140407248.

7. Elmasry G, Kamruzzaman M, Sun DW, Allen P. Principles and applications of hyperspectral imaging in quality evaluation of agro-food products: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(11):999-1023. doi: 10.1080/10408398.2010.543495.

8. Feng YZ, Sun DW. Application of hyperspectral imaging in food safety inspection and control: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(11):1039-58. doi: 10.1080/10408398.2011.651542.

9. Foca G, Ferrari C, Ulrici A, Sciutto G, Prati S, Morandi S, Brasca M, Lavermicocca P, Lanteri S, Oliveri P. The potential of spectral and hyperspectral-imaging techniques for bacterial detection in food: A case study on lactic acid bacteria. Talanta. 2016 Jun 1;153:111-9. doi: 10.1016/j.talanta.2016.02.0

10. Sato H, Higashi N, Ikehata A, Koide N, Ozaki Y. Potential of far-ultraviolet absorption spectroscopy as a highly sensitive qualitative and quantitative analysis method for polymer films, part I: classification of commercial food wrap films. Appl Spectrosc. 2007 Jul;61(7):780-3.

11. Di Anibal CV, Ruisánchez I, Fernández M, Forteza R, Cerdà V, Pilar Callao M. Standardization of UV-visible data in a food adulteration classification problem. Food Chem. 2012 Oct 15;134(4):2326-31. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.03.100.

12. Gan HH, Soukoulis C, Fisk I. Atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry analysis linked with chemometrics forfood classification - a case study: geographical provenance and cultivar classification of monovarietal clarified apple juices. Food Chem. 2014 Mar 1;146:149-56. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.09.024.

13. Unal M, Akkus O. Raman spectral classification of mineral- and collagen-bound water's associations to elastic and post-yield mechanical properties of cortical bone. Bone. 2015 Dec;81:315-26. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.024.

14. Zhao W, Davis CE. Swarm intelligence based wavelet coefficient feature selection for mass spectral classification: an application to proteomics data. Anal Chim Acta. 2009 Sep 28;651(1):15-23. doi: 10.1016/j.aca.2009.08.008.

15. Gelli G, Poggi G. Compression of multispectral images by spectral classification and transform coding. IEEE Trans Image Process. 1999;8(4):476-89. doi: 10.1109/83.753736.

16. Jafarkhani H, Farvardin N. Adaptive image coding using spectral classification. IEEE Trans Image Process. 1998;7(4):605-10. doi: 10.1109/83.663509.

17. Nagao M. A new approach to risk estimation of food-borne carcinogens--heterocyclic amines--based on molecular information. Mutat Res. 1999 Dec 16;431(1):3-12

18. Muellner P, Stärk KD, Dufour S, Zadoks RN. 'Next-Generation' Surveillance: An Epidemiologists' Perspective on the Use of Molecular Information in Food Safety and Animal Health Decision-Making. Zoonoses Public Health. 2016 Aug;63(5):351-7. doi: 10.1111/zph.12230.

19. Wirta HK, Hebert PD, Kaartinen R, Prosser SW, Várkonyi G, Roslin T. Complementary molecular information c hanges our perception of food web structure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Feb 4;111(5):1885-90.

20. Zhang L, Shapiro R, Broyde S. Molecular dynamics of a food carcinogen-DNA adduct in a replicative DNA polymerase suggest hindered nucleotide incorporation and extension. Chem Res Toxicol. 2005 Sep;18(9):1347-63.

21. Turner DC, Yin F, Kindt JT, Zhang H. Understanding pharmacokinetic food effects using molecular dynamics simulation coupled with physiologically based pharmacokinetic modeling. Biopharm Drug Dispos. 2012 Dec;33(9):510-21. doi: 10.1002/bdd.1818.

22. Greiner M, Sonnleitner B, Mailänder M, Briesen H. Modeling complex and multi-component food systems in molecular dynamics simulations on the example of chocolate conching. Food Funct. 2014 Feb;5(2):235-42. doi: 10.1039/c3fo60355e.

23. Rodríguez-Morales S, Compadre RL, Castillo R, Breen PJ, Compadre CM. 3D-QSAR, synthesis, and antimicrobial activity of 1-alkylpyridinium compounds as potential agents to improve food safety. Eur J Med Chem. 2005 Sep;40(9):840-9.

24. Bailey AB, Chanderbhan R, Collazo-Braier N, Cheeseman MA, Twaroski ML. The use of structure-activity relationship analysis in the food contact notification program. Regul Toxicol Pharmacol. 2005 Jul;42(2):225-35. Erratum in: Regul Toxicol Pharmacol. 2006 Mar;44(2):190.

25. Kiwamoto R, Spenkelink A, Rietjens IM, Punt A. An integrated QSAR-PBK/D modelling approach for predicting detoxification and DNA adduct formation of 18 acyclic food-borne α,β-unsaturated aldehydes. Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Jan 1;282(1):108-17. doi: 10.1016/j.taap.2014.10.014.

26. Sosnovcová J, Rucki M, Bendová H. Estrogen Receptor Binding Affinity of Food Contact Material Components Estimated by QSAR. Cent Eur J Public Health. 2016 Sep;24(3):241-244.

27. Nakai S, Li-Chan E. Recent advances in structure and function of food proteins: QSAR approach. Crit Rev Food Sci Nutr. 1993;33(6):477-99.

28. Hatch FT, Knize MG, Felton JS. Quantitative structure-activity relationships of heterocyclic amine mutagens formed during the cooking of food. Environ Mol Mutagen. 1991;17(1):4-19.

29. Lewis DF, Ioannides C, Walker R, Parke DV. Quantitative structure-activity relationships and COMPACT analysis of a series of food mutagens. Food Addit Contam. 1995 Sep-Oct;12(5):715-23.

30. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 May 1;9(6):345-54. doi: 10.1038/nrgastro.2012.76.

31. Li M, Huang WE, Gibson CM, Fowler PW, Jousset A. Stable isotope probing and Raman spectroscopy for monitoring carbon flow in a food chain and revealing metabolic pathway. Anal Chem. 2013 Feb 5;85(3):1642-9. doi: 10.1021/ac302910x.

32. Hodges RE, Minich DM. Modulation of Metaboli c Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. J Nutr Metab. 2015;2015:760689. doi: 10.1155/2015/760689.

33. Mehla K, Ramana J. Novel Drug Targets for Food-Borne Pathogen Campylobacter jejuni: An Integrated Subtractive Genomics and Comparative Metabolic Pathway Study. OMICS. 2015 Jul;19(7):393-406. doi: 10.1089/omi.2015.0046.

34. Fefelova VV, Fefelova YA, Kazakova TV, Koloskova TP, Sergeeva EY. Effect of Food Load on Activities of Enzymes of the Main Metabolic Pathways in Blood Lymphocytes in Girls with Different Anthropometric Parameters. Bull Exp Biol Med. 2015 Jul;159(3):309-13. doi: 10.1007/s10517-015-2949-y.

35. Shin GH, Kang BC, Jang DJ. Metabolic Pathways Associated with Kimchi, a Traditional Korean Food, Based on In Silico Modeling of Published Data. Genomics Inform. 2016 Dec;14(4):222-229. doi: 10.5808/GI.2016.14.4.222.

36. Jensen K, Ni Y, Panagiotou G, Kouskoumvekaki I. Developing a molecular roadmap of drug-food interactions. PLoS Comput Biol. 2015 Feb 10;11(2):e1004048. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004048.

37. Zhang G, Ma Y. Mechanistic and conformational studies on the interaction of food dye amaranth with human serum albumin by multispectroscopic methods. Food Chem. 2013 Jan 15;136(2):442-9. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.09.026.

38. Baltacıoğlu H, Bayındırlı A, Severcan M, Severcan F. Effect of thermal treatment on secondary structure and conformational change of mushroom polyphenol oxidase (PPO) as food quality related enzyme: A FTIR study. Food Chem. 2015 Nov 15;187:263-9. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.04.097.

39. Müller DM, Carrasco MS, Simonetta AC, Beltramini LM, Tonarelli GG. A synthetic analog of plantaricin 149 inhibiting food-borne pathogenic bacteria:evidence for alpha-helical conformation involved in bacteria-membrane interaction. J Pept Sci. 2007 Mar;13(3):171-8.

40. Wu X, Shapiro R, Broyde S. Conformational analysis of the major DNA adduct derived from the food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline. Chem Res Toxicol. 1999 Oct;12(10):895-905.

41. Gauvin J, Broyde S, Shapiro R. The food mutagen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline: a conformational analysis of its major DNA adduct and comparison with the 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline adduct. Chem Res Toxicol. 2001 May;14(5):476-82.

42. Wang F, Elmquist CE, Stover JS, Rizzo CJ, Stone MP. DNA sequence modulates the conformation of the food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in the recognition sequence of the NarI restriction enzyme. Biochemistry. 2007 Jul 24;46(29):8498-516.

43. Sharma P, Manderville RA, Wetmore SD. Structural and energetic characterization of the major DNA adduct formed from the food mutagen ochratoxin A in the NarI hotspot sequence: influence of adduct ionization on the conformational preferences and implications for the NER propensity. Nucleic Acids Res. 2014 Oct;42(18):11831-45. doi: 10.1093/nar/gku821.

44. Градов ОВ, Крюковских ВВ, Орехов ФК. 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. 2016. 8(3): 246–265.

45. Burns M, Wiseman G, Knight A, Bramley P, Foster L, Rollinson S, Damant A, Primrose S. Measurement issues associated with quantitative molecular biology analysis of complex food matrices for the detection of food fraud. Analyst. 2016 Jan 7;141(1):45-61. doi: 10.1039/c5an01392e.

46. Cardeñosa V, Lunar ML, Rubio S. Generalized and rapid supramolecular solvent-based sample treatment for the determination of annatto in food. J Chromatogr A. 2011 Dec 16;1218(50):8996-9002. doi: 10.1016/j.chroma.2011.10.041.

47. López-Jiménez FJ, Ballesteros-Gómez A, Rubio S. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH4) in food by vesicular supramolecularsolvent-based microextraction and LC-fluorescence detection. Food Chem. 2014 Jan 15;143:341-7. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.07.136.

48. Caballero-Casero N, Ocak M, Ocak Ü, Rubio S. Quick supramolecular solvent-based microextraction for quantification of low curcuminoid content infood. Anal Bioanal Chem. 2014 Mar;406(8):2179-87. doi: 10.1007/s00216-013-7409-9.

49. García-Fonseca S, Ballesteros-Gómez A, Rubio S. Restricted access supramolecular solvents for sample treatment in enzyme-linked immuno-sorbent assay of mycotoxins in food. Anal Chim Acta. 2016 Sep 7;935:129-35. doi: 10.1016/j.aca.2016.06.042.

50. Cope FW. Supramolecular biology. Ann N Y Acad Sci. 1973 Mar 30;204:416-33.

51. Szent-Györgyi, A. Submolecular biology. Rad. Res. Suppl., 1960. 2: 4-18.

52. Szent-Gyorgyi A. Introduction to a Submolecular Biology, "Acad. Press", New York – London, 1964.

53. Reslova-Vasilukova S, Williams RJ. A note on cancer and possible relationships to submolecular biology. Ciba Found Symp. 1978;(67):19-31. {см. цел. сб.: Submolecular biology and cancer. Ciba Foundation Symposium 67 (new series) in honour of Albert Szent-Györgyi on the occasion of his 85th birthday; Ciba Found Symp. 1978;(67):1-349}.

54. Hegde BM. Sub-molecular Biology. JIACM 2012; 13(3): 178-9

55. Орехов ФК, Градов ОВ. Гибридизация COBAC, QSPR/QSAR и SBGN: единство теории и практики в анализе данных и проектировании спектрально-биохимического лабораторно - диагностического и биомедицинского оборудования. Биотехносфера. 2014. 33(3):29-31.

56. Orehov FC, Gradov OV. On-line/real time compatibility of COBAC analysis, QSPR, QSAR and SBGN big data mining as a novel tool for physiochemical prognostics in the biomedicine-assisted screening and experimental toxicology and allergology. Journal of data mining in genomics & proteomics. 2015. 6(4): 64.

57. Orehov FC, Gradov OV. In situ/real time analysis in frame of COBAC, QSPR, QSAR and SBGN as a novel tool for the biosimilarity studies and physio-chemical prognostics in the biomedicine-assisted screening and experimental toxicology and allergology. Journal of Bioanalysis & Biomedicine. 2015, 7(5): 95.

58. Orehov TC, Gradov OV. Hybridization of COBAC, QSPR / QSAR and SBGN technologies: The unity of theory and practice for biomedical technique design and biochemical diagnostic information analysis. Journ. Med. Bioeng. 2016, 5(2): 128–132.

59. Panayiotou C, Mastrogeorgopoulos S, Ataman M, Hadadi N, Hatzimanikatis V. Molecular thermodynamics of

metabolism: hydration quantities and the equation-of-state approach. Phys Chem Chem Phys. 2016 Nov 30;18(47):32570-32592.

60. Molkenthin N, Hu S, Niemi AJ. Discrete nonlinear Schrödinger equation and polygonal solitons with applications to collapsed proteins. Phys Rev Lett. 2011 Feb 18;106(7):078102.

61. Korth M, Lüchow A, Grimme S. Toward the exact solution of the electronic Schrödinger equation for noncovalent molecular interactions: worldwide distributed quantum monte carlo calculations. J Phys Chem A. 2008 Mar 13;112(10):2104-9. doi: 10.1021/jp077592t.

62. Plehn T, May V. Charge and energy migration in molecular clusters: A stochastic Schrödinger equation approach. J Chem Phys. 2017 Jan 21;146(3):034107. doi: 10.1063/1.4973886.

63. Hijikata Y, Nakashima H, Nakatsuji H. Solving non-Born-Oppenheimer Schrödinger equation for hydrogen molecular ion and its isotopomers using the free complement method. J Chem Phys. 2009 Jan 14;130(2):024102. doi: 10.1063/1.3048986.

64. Wood WW, Erpenbeck JJ, Baker GA, Johnson JD. Molecular dynamics ensemble, equation of state, and ergodicity. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2001 Jan;63(1 Pt 1):011106.

65. Ni Y, Wang Y, Kokot S. Simultaneous kinetic-spectrophotometric determination of maltol and ethyl maltol in food samples by using chemometrics. Food Chem. 2008 Jul 15;109(2):431-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.12.036.

66. Hennessy S, Downey G, O'Donnell CP. Confirmation of food origin claims by fourier transform infrared spectroscopy and chemometrics: extra virgin olive oil from Liguria. J Agric Food Chem. 2009 Mar 11;57(5):1735-41. doi: 10.1021/jf803714g.

67. Ni Y, Wang Y, Kokot S. Simultaneous kinetic spectrophotometric analysis of five synthetic food colorants with the aid ofchemometrics. Talanta. 2009 Apr 30;78(2):432-41. doi: 10.1016/j.talanta.2008.11.035.

68. Consonni R, Cagliani LR. Nuclear magnetic resonance and chemometrics to assess geographical origin and quality of traditional food products. Adv Food Nutr Res. 2010;59:87-165. doi: 10.1016/S1043-4526(10)59004-1.

69. Karoui R, Downey G, Blecker C. Mid-infrared spectroscopy coupled with chemometrics: a tool for the analysis of intact foodsystems and the exploration of their molecular structure-quality relationships. Chem Rev. 2010 Oct 13;110(10):6144-68. doi: 10.1021/cr100090k.

70. Ni Y, Chen J, Kokot S. Simultaneous spectrophotometric kinetic determination of four flavor enhancers in foods with the aid of chemometrics. J AOAC Int. 2011 Jul-Aug;94(4):1210-6.

71. Lu X, Rasco BA. Determination of antioxidant content and antioxidant activity in foods using infrared spectroscopy and chemometrics. Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(10):853-75. doi: 10.1080/10408398.2010.511322

72. Donno D, Boggia R, Zunin P, Cerutti AK, Guido M, Mellano MG, Prgomet Z, Beccaro GL. Phytochemical fingerprint and chemometrics for natural food preparation pattern recognition: an innovative technique in food supplement quality control. J Food Sci Technol. 2016 Feb;53(2):1071-83. doi: 10.1007/s13197-015-2115-6.

73. Tzouros NE, Arvanitoyannis IS. Agricultural produces: synopsis of employed quality control methods for the authentication of foods and application of chemometrics for the classification of foods according to their variety or geographical origin. Crit Rev Food Sci Nutr. 2001 May;41(4):287-319.

74. Zhang L, Han F, Hu Y, Zheng P, Sheng X, Sun H, Song W, Lv Y. Selective trace analysis of chloroacetamide herbicides in food samples using dummy molecularly imprinted solid phase extraction based on chemometrics and quantum chemistry. Anal Chim Acta. 2012 Jun 4;729:36-44. doi: 10.1016/j.aca.2012.04.008.

75. Piruzyan LA. The possible use of new technologies for treating some diseases at the atomic-molecular level. Human Physiology. 2007, 33(5): 647-649.

76. Пирузян ЛА. Биомолекулярные технологии в диагностике и терапии патологических состояний (атомно-молекулярный уровень). Анестезиология и реаниматология. 2011, 5: 55-58.

77. Piruzyan LA. Atomic molecular medicine. Neurochemical Journal. 2012. 6(2): 153-161.

78. Piruzyan LA. Feasibility of novel atomic-molecular resuscitation tools. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012, 152(5): 646-652.

79. Пирузян ЛА. Нарушение колебательных и вращательных движений в живых системах в инфракрасном диапазоне - один из факторов жизнедеятельности, изменения которых могут приводить к молекулярной патологии. Физиология человека. 2006, 32(3): 142.

80. Piruzyan LA. Disturbance in oscillatory and rotational movements in living systems in the infrared range as a vital activity factor whose changes result in molecular pathology. Human Physiology. 2006, 32(3): 374.

81. Подымов ВК, Гладких СП, Пирузян ЛА. Молекулярные основы лигандной патологии и хелатной фармакологии. Химико-фармацевтический журнал. 1982, (1): 9.

82. Пирузян ЛА. О фармакологической метрологии. Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 1990, (2): 302.

83. Piruzyan LA. Physiological metrology. Doklady Biological Sciences. 2005, 404(1-6): 341-344.

84. Пирузян ЛА, Суханов ВА, Саприн АН. Прогностический фактор риска развития патологических процессов, основанный на полиморфизме ферментов метаболизма ксенобиотиков. Физиология человека. 2000, 26(2): 115-123.

85. Пирузян ЛА, Михайловский ЕМ. Нетрадиционные подходы к биомедицинскому скринингу (мультифакториальные заболевания). Сообщение 1. Физиология человека. 2007. 33(5): 138-148.

86. Пирузян ЛА, Михайловский ЕМ. Нетрадиционные подходы к биомедицинскому скринингу (мультифакториальные заболевания). Сообщение 2 // Физиология человека. 2008. 34(2): 104-117.

87. Радкевич ЛА, Пирузян ЛА, Кабанкин АС, Синцов АВ, Николаева ИС, Радкевич АД. Пищевые факторы риска онкологических заболеваний. Технологии живых систем. 2015, 12(4): 51-56.

88. Piruzyan LA, Rudzit EA. Systematic approaches to the study of biological activity in chemical compounds. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1976, 10(8): 1009-1014.

89. Piruzyan L.A., Avidon V.V., Rozenblum A.B., Arolovich V.S., Golender V.E., Kozlova S.P., Mikhailovskii E.M., Gavrishchuk E.G. Statistical investigation of an information file on biologically active compounds - structure-activity data bank for chemical compounds. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1977, 11(5): 621-625.

90. Авидон ВВ, Аролович ВС, Козлова СП, Пирузян ЛА. Статистическое исследование информационного массива по биологически активным соединениям. 2. Прогнозирование биологической активности методом подструктурного анализа. Химико-фармацевтический журнал. 1978, (5): 88.

91. Kats MM, Nizhnii SV, Piruzyan LA. Use of bimolecular lipid membeanes for the screening of biologically active compounds - I. Nonspecific action of drug substances on the permeability of bimolecular lipid membranes. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1977, 11(8): 1021-1025.

92. Kats MM, Nizhnii SV, Piruzyan LA. Use of bimolecular lipid membranes for screening biologically active compounds - II. Specific action of a series of drugs on the permeability of modified bimolecular lipid membranes. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1977. 11(9): 1191-1195.

93. Пирузян ЛА, Аристархов ВМ. Спиновые и магнитные эффекты в биосистемах - привилегия мембранных фосфолипидов. Доклады Академии наук. 2005. 401(4): 560-562.

94. Piruzyan L.A., Aristarkhov V.M. Spin and magnetic effects in biological systems are the privilege of membrane

phospholipids. Doklady Biochemistry and Biophysics. 2005. 401(1-6): 139-141.

95. Zhao B, Kerridge MC, Huse DA. Three species of Schrödinger cat states in an infinite-range spin model. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2014 Aug;90(2):022104.

96. Henrich MJ, Michel M, Hartmann M, Mahler G, Gemmer J. Global and local relaxation of a spin chain under exact Schrödinger and master-equation dynamics. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2005 Aug;72(2 Pt 2):026104.

97. de Vega I, Alonso D, Gaspard P, Strunz WT. Non-Markovian stochastic Schrödinger equations in different temperature regimes: a study of the spin-boson model. J Chem Phys. 2005 Mar 22;122(12):124106.

98. Barnes SE. Intermediate spin, Schrödinger cat states, and nanomagnets. Phys Rev Lett. 2001 Oct 15;87(16):167201.

99. Raghavan S, Kenkre VM, Bishop AR, Salkola MI. Validity of the discrete nonlinear Schrödinger equation in the context of the fluorescence depolarization of a spin-boson system. Phys Rev B Condens Matter. 1996 Apr 1;53(13):8457-8463. No abstract available.

100. de Vries P, De Raedt H. Solution of the time-dependent Schrödinger equation for two-dimensional spin-1/2 Heisenberg systems. Phys Rev B Condens Matter. 1993 Apr 1;47(13):7929-7937.

101. Coker WR, Ray L. Comparison of Dirac and Schrödinger descriptions of spin observables for proton-nucleus elastic scattering at 650 and 800 MeV. Phys Rev C Nucl Phys. 1990 Aug;42(2):659-666.

102. Li BA. Neutron-proton differential flow as a probe of isospin-dependence of the nuclear equation of state. Phys Rev Lett. 2000 Nov 13;85(20):4221-4.

103. Zhuge X, Centrella JM, McMillan SL. Gravitational radiation from the coalescence of binary neutron stars: Effects due to the equation of state, spin, and mass ratio. Phys Rev D Part Fields. 1996 Dec 15;54(12):7261-7277.

104. Weichman PB, Kim K. Spin-wave singularities: Free energy and equation of state in O(n) spin models near Tc. Phys Rev B Condens Matter. 1990 Dec 1;42(16):10505-10522.

105. Tang A, Norbury JW. Nystrom plus correction method for solving bound-state equations in momentum space. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2001 Jun;63(6 Pt 2):066703.

106. Csernai LP, Fai G, Gale C, Osnes E. Nuclear equation of state with momentum-dependent interactions. Phys Rev C Nucl Phys. 1992 Aug;46(2):736-747.

107. Ho TL, Diener RB. Fermion superfluids of nonzero orbital angular momentum near resonance. Phys Rev Lett. 2005 Mar 11;94(9):090402.