

# Пространство и время эпохи Будкера

**А.А. Вазина**

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино*



ИТЭБ РАН, ИБК РАН, Пущино, Россия  
Мемориал академика Г.М. Франка



Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера  
СО РАН, Новосибирск



Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский институт», Москва, Россия

# SR Apostles

*... quem honoris causa nomino*

А.И. Алиханян  
A.I. Alikhanyan



Г.И. Будкер  
G.I. Budker



В.С.Герасимов  
V.S. Gerasimov



Н.И. Комяк  
N.I. Komyak



В.А. Сидоров  
V.A. Sidorov



Г.М. Франк  
G.M. Frank



А.Г.Хабашпашев  
A.G.Habahpashev



«В период реконструкции кадры решают всё»

Иосиф Сталин

**Наука без России невозможна,  
Россия без науки немыслима!**

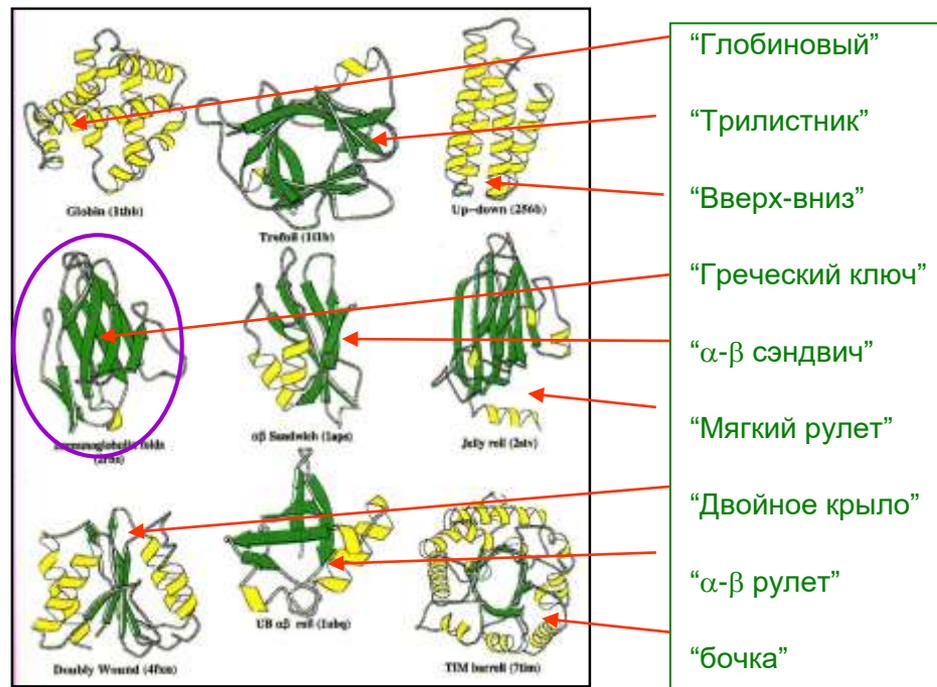


**Этапы  
большого  
пути**



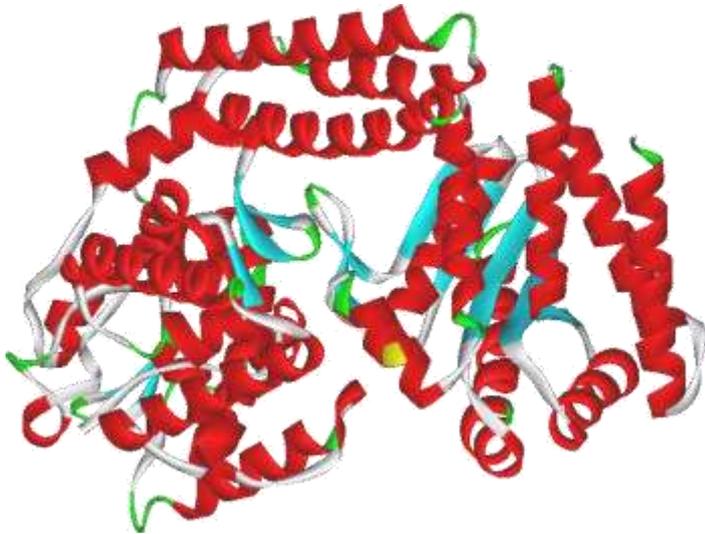
Живая природа «отгораживается» от кристаллического типа упорядочения в трехмерном евклидовом пространстве переходом от инвариантности относительно бесконечной трансляционной решетки к локальной наноструктурной периодичности живых систем, определяемой инвариантностью относительно конструкций алгебраической геометрии

**Девять основных мотивов сворачивания глобулярных белков**  
(Orengo et. al., 1994, *Nature*)

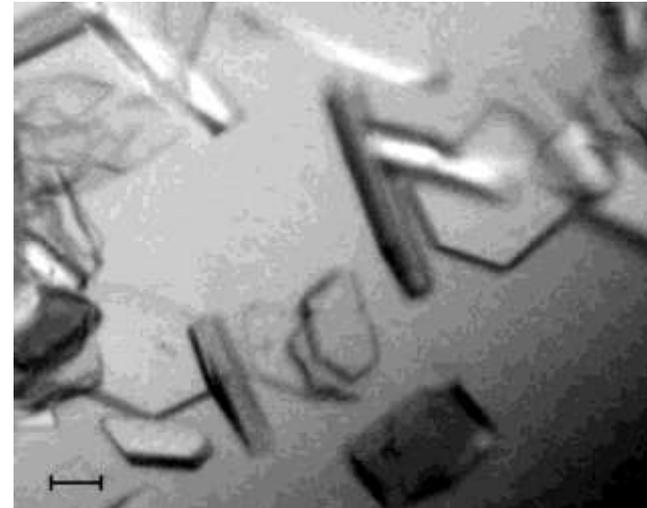


3D молекулярная структура, определенная методами рентгеновской кристаллографии, не дает полной информации о возможной локальной периодичности для живых клеточных подструктур, без чего структурные особенности молекулы могут иметь такое же отношение к реальными живым системам, как давно и хорошо изученные структуры льда к структуре воды, до сих пор неустановленной.

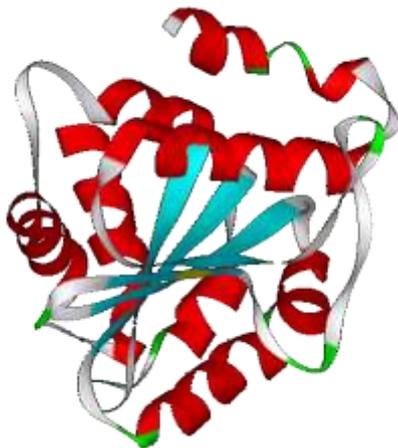
# ***Study of protein crystals: spatial structure of the two subunits endonuclease R.BspD6I***



**Structure of a large subunit at 1.8 Å resolution**



**Crystals of a large subunit of endonuclease R.BspD6I**



**Structure of a small subunit at 1.5 Å resolution**

G.S. Kachalova, E.A. Rogulin, R.I. Artyukh, T.A. Perevyazova, L.A. Zheleznaya, N.I. Matvienko and H.D. Bartunik. *Acta Crystallography*, 2005, **F61**, 332-334

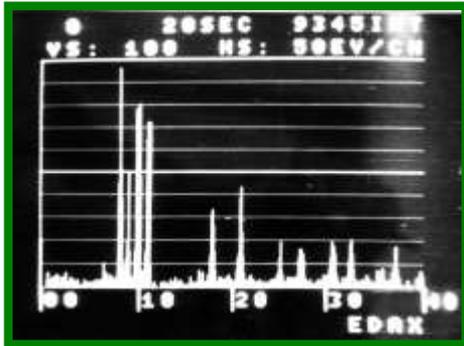
G.S. Kachalova, E.A. Rogulin, A.K. Yunusova, R.I. Artyukh, T.A. Perevyazova, N.I. Matvienko, L.A. Zheleznaya, and H.D. Bartunik. *J. Mol. Biol.*, 2008, **384**, 489-502

# Beyond crystals: the marriage of inert and living structure

**"In 1976 we have developed and created the method of high-speed diffractometry of biological objects on VEPP-3"**

*A.N. Skrinsky*

## *X-ray pattern of crystal powder*

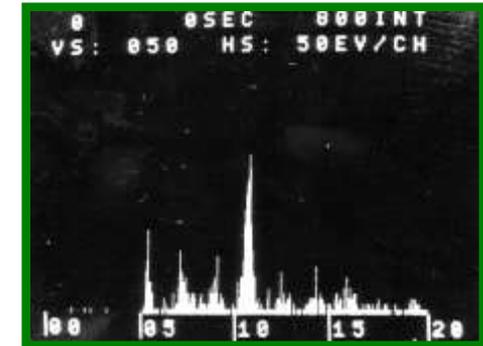


Ge powder,  $t = 20$  sec,  $\sin \theta = 1.744$

## *X-ray patterns of collagen*



$\theta = 0.0014$  rad,  $t = 12.5$  msec, reflection at spacing of 66 nm

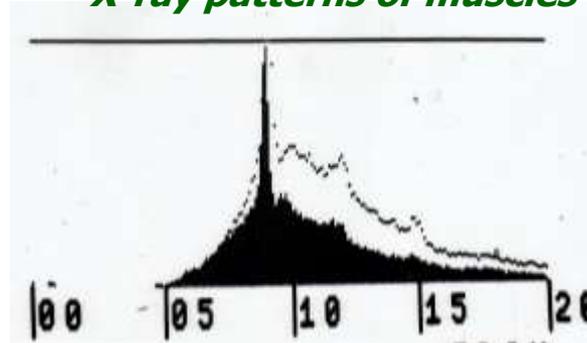


$\theta = 0.0052$  rad,  $t = 100$  msec, observed about twelve reflections

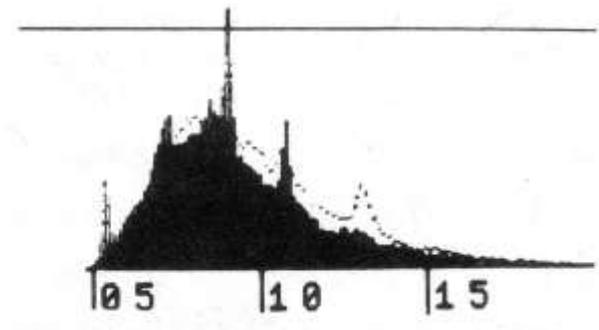
## *X-ray patterns of muscles*



at rest (points) and tetanus  
( $\theta = 0.0072$  rad)



at rest (points) and during  $K^+$  contracture  
( $\theta = 0.005$  rad)



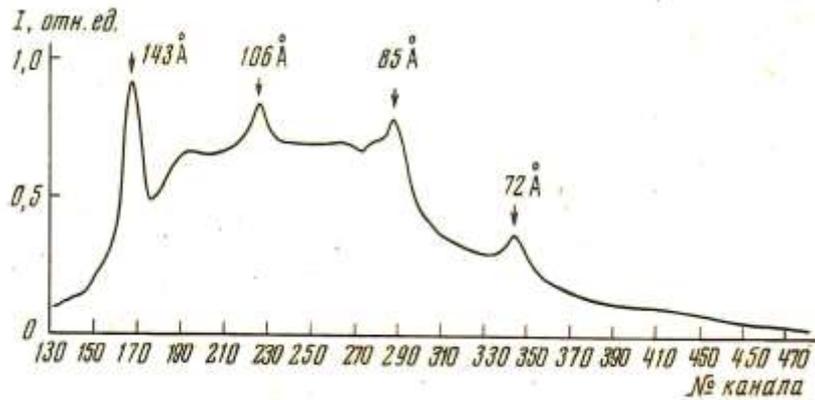
at rest (points) and rigor  
( $\theta = 0.0072$  rad)

In energy diffractometry ( $\Theta = \text{const}$  method) experiments on SR of VEPP-3 storage ring were conducted using semiconductor spectrometer with high energy resolution (170 eV at 5.9 keV) combined with multichannel analyzer EDAX

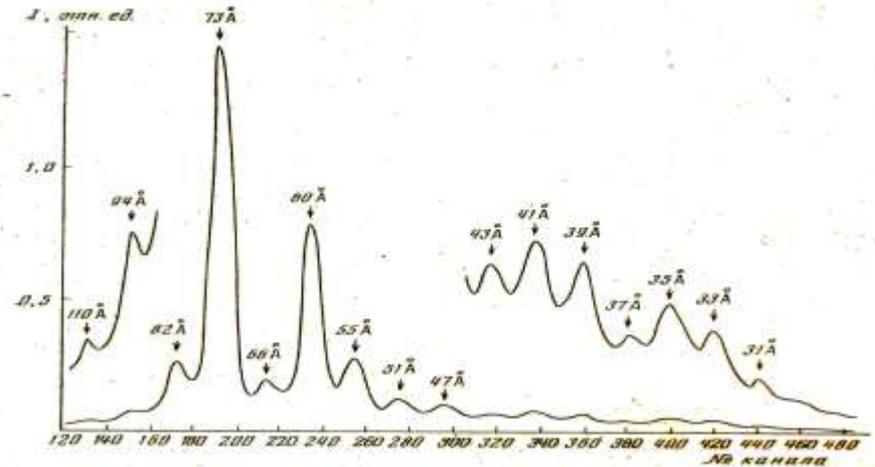
Vazina A.A., Gerasimov V.S., Zheleznyaya L.A., Matyushin A.M., Saveliev V.B., Sergienko P.M., Srebnitskaya L.K., Frank G.M., Kulipanov G.N., Sidorov V.A., Skrinsky A.N., Feldman I.G., Khabakhpashev A.G., Khlestov V.B. High speed diffractometry at radiographic study of structure and dynamics of structural transformation of biopolymers. Preprint, Pushchino, 1978.

# Application of the semiconductor spectrometer with SiLi detector (energy resolution 150 eV) to X-ray diffractometry of biological objects by $\Theta=\text{const}$ method

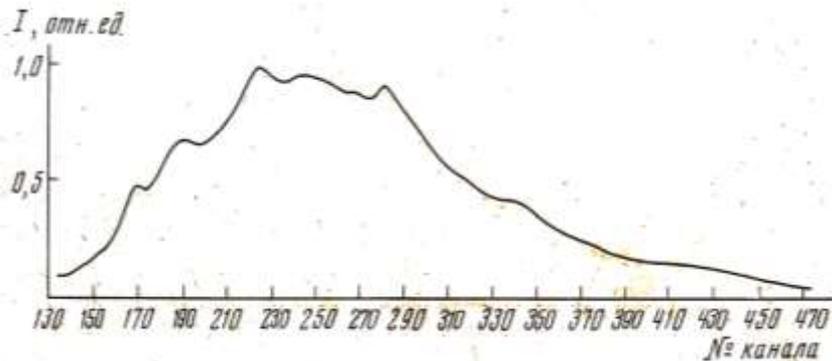
SR of the storage ring VEPP-3 was used as a source of polychromatic radiation. The preliminary measurements have shown structural changes in muscle functioning.



living muscle at rest,  $\theta = 0.007$  rad



Collagen,  $\theta = 0.0115$  rad



Muscle during  $K^+$  contracture,  $\theta = 0.007$  rad

Gimanov V.P., Goganov D.A., Kosyankov A.P., Vazina A.A., Matushin A.M., Shelestov V.M., Kulipanov G.N. J. Biophysics, XXIII, 2, 1978, 393. (in Russian)

Gimanov V.P., Goganov D.A., Kosyankov A.P., Vazina A.A., Matushin A.M., Shelestov V.M., Kulipanov G.N. J. Equipment and methods for X-ray analysis X, 1978, 21, 134. (in Russian).

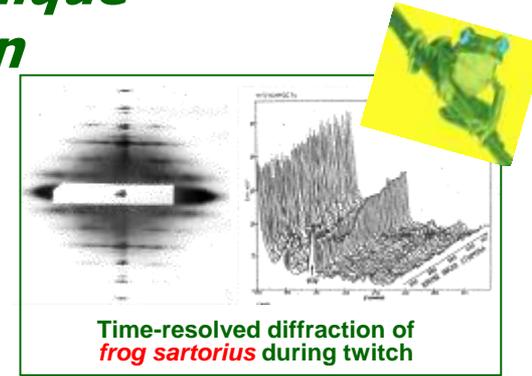
# X-ray diffraction and fluorescent technique with using of synchrotron radiation



Novosibirsk, Russia

The time-resolved small-angle station at 5B beamline of the storage ring VEPP-3:  $\lambda = 0.151$  nm; one-coordinate proportional detector OD-3 and Image Plate; sample-detector distance 300 – 2000 mm

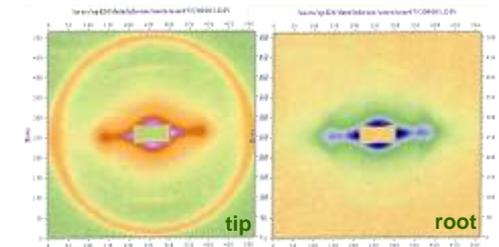
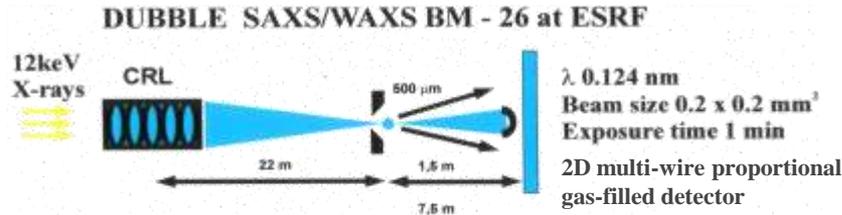
Aul'chenko V.M., Vazina A.A et al., *NIM* (1995) **A359**, 216.



Time-resolved diffraction of *frog sartorius* during twitch



Grenoble, France



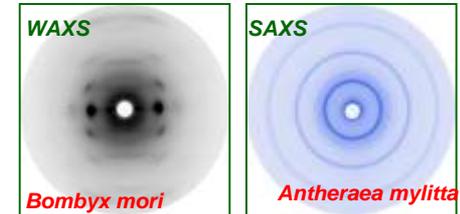
Hair tissue of human



Moscow, Russia

The small-angle station of 'diffraction cinema' DICSI of "Siberia-2" storage ring (NRC "Kurchatov Institute") is improved version of small-angle station at VEPP-3.

$I = 70-100$  mA;  $\lambda = 0.162$  nm; Image Plate and free-parallax detector OD-3 with a count rate of 10 MHz at spatial resolution of 160  $\mu\text{m}$ ; sample-detector - 270 and 510 mm



X-ray diffractions of silk

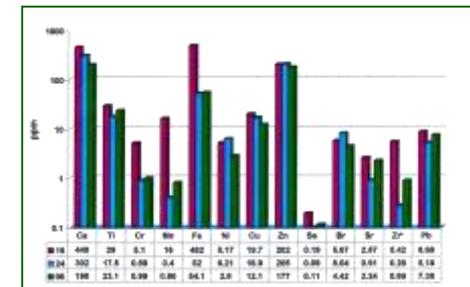


Novosibirsk, Russia

X-ray fluorescence was carried out on XRF-SR station of VEPP-3 storage ring : exciting radiation energy from 18 to 25 keV, monochromator Si (111), a semi-conducting Si(Li) detector with a resolution of 170 eV at the energy of 5.9 keV , exposure time 10-15 min.

X-ray fluorescent spectra of the samples studied allowed us to determine the relative content of the following elements:

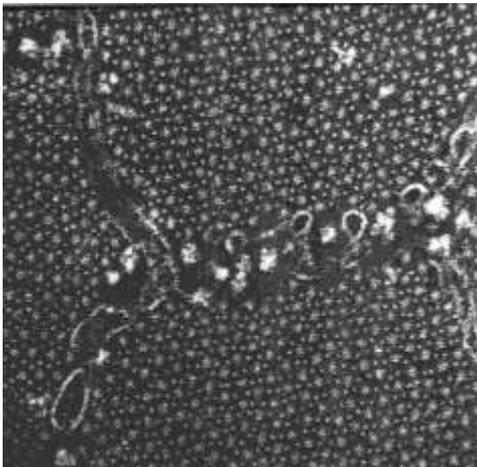
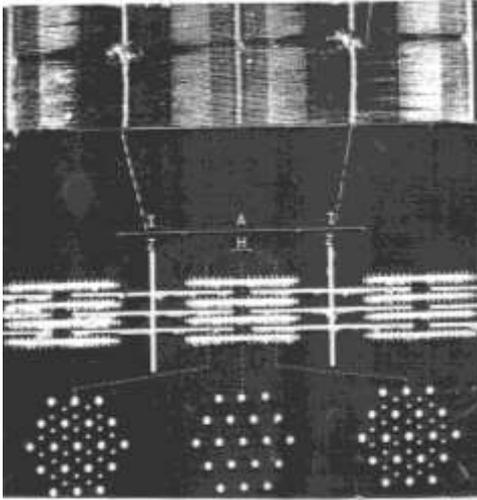
*K, Ca, Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Se, Br, Co, Mo, Ni, V, Sr, Rb, Y, Sc, Ti, Ga, Zr, Nb, I, Sn, Sb, Ba, La, Ce, Nd, As, Pr, and Pb.*



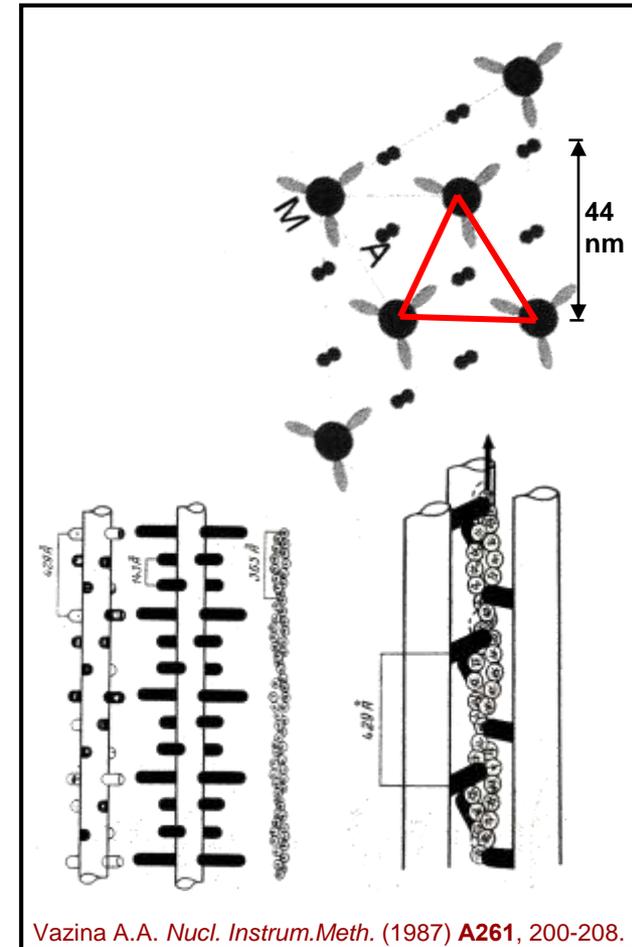
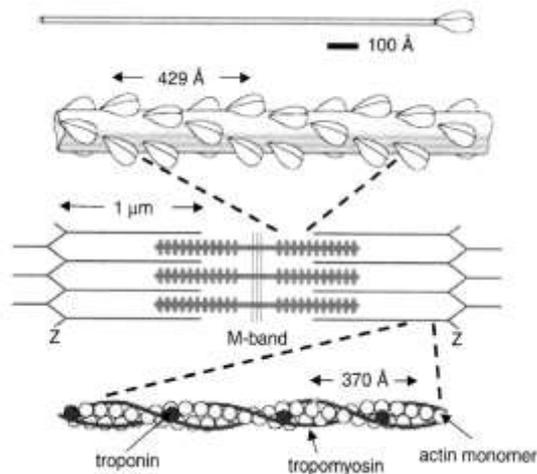
X-ray fluorescent spectra



# ***The principle of dynamic correspondence of symmetries is crucial for the understanding of all types of biological motion***



Different symmetry and **incommensurable** periodicities of muscle filaments  
Myosin filament:  $3_1$  42.9 nm  
Actin filament:  $\sim 2_1$  ( $15/7$ ) 36.5 nm



Vazina A.A. Nucl. Instrum.Meth. (1987) **A261**, 200-208.

We postulate the general rule of structural organization of muscle contractile system: there are no equivalently symmetric points along the trigonal channel of hexagonal lattice of muscle sarcomere due to the specific morphology of tubular anisotropic neighbourhood formed by myosin and actin fibrils modulated by minor proteins and having the different symmetry and incommensurable periodicities.

# **«Дифракционное кино»**

## **Структурная динамика мышцы**

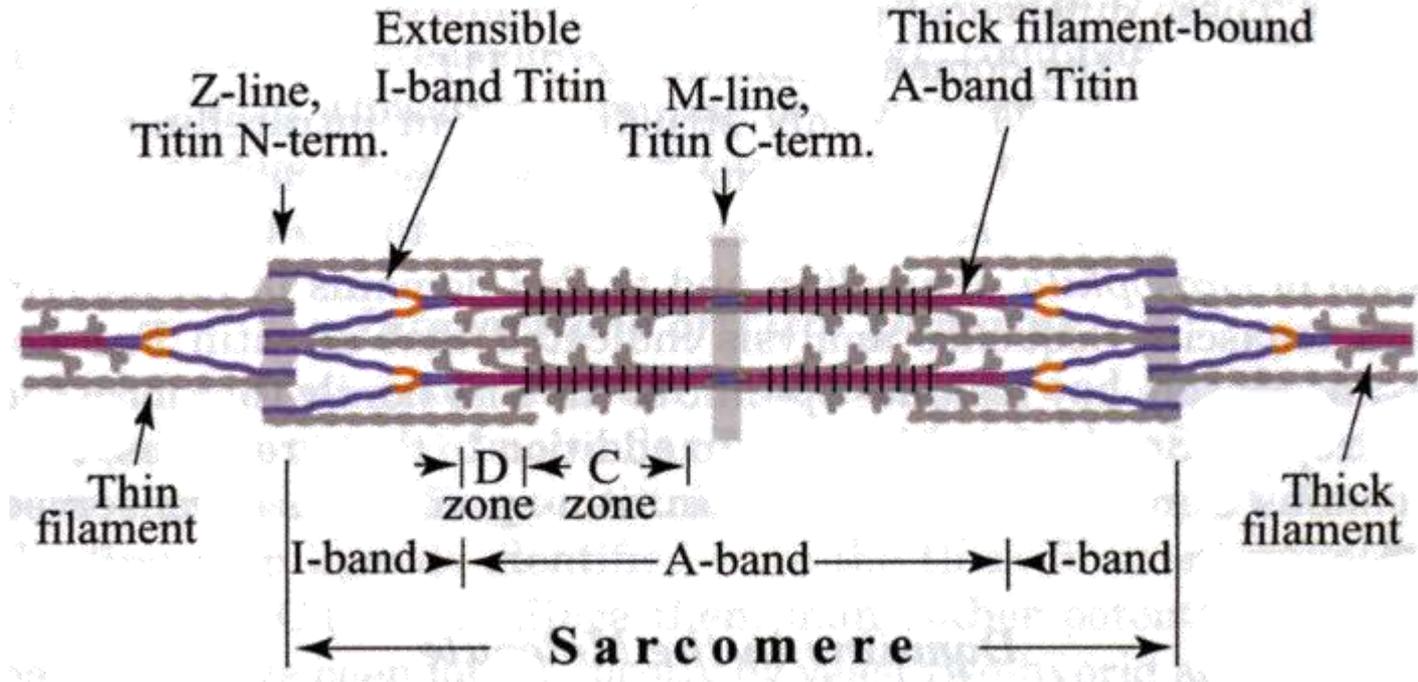
**В активной поперечно-полосатой мышце зарегистрировано короткоживущее (около 40 мс) наноструктурное состояние, сформированное мостиками трех миозиновых нитей около актиновой, однако период динамической миозиновой структуры несоизмерим с периодом актиновой.**

**Выдвинута оригинальная гипотеза механизма генерации силы на основе принципа динамического сопряжения симметрий миозиновых и актиновых нитей.**

В тридцатые годы **Уильям Астбери**, крупный британский ученый, анализируя богатые рентгендифракционные картины *ткани волоса*, предложил для структурных исследований биологических молекул сакраментальный термин **«молекулярная биология»**.

Сто лет спустя, актуальным направлением наноструктурных исследований при использовании синхротронного излучения для нас является **«структурная биология ткани»**.

# Three fibrillar structures of contractile system of muscle



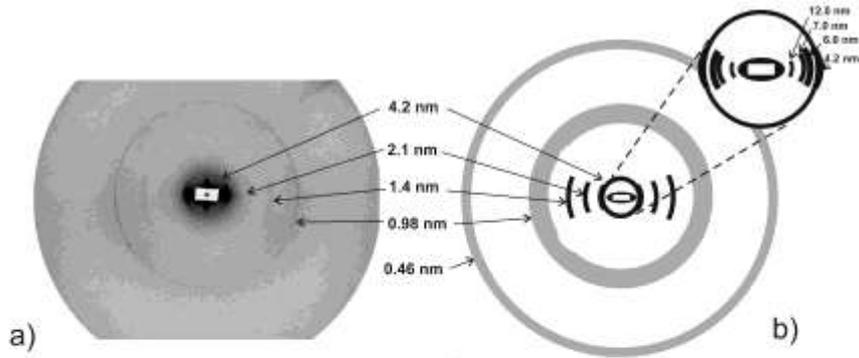
Titin is a giant extraordinarily long, flexible, and slender protein found in the cross-striated muscle. Titin has a highly modular architecture consisting of multiple repeats of two sequence motifs, each about 100 amino acids long, named type I (fibronectin) and type II (immunoglobulin).

The molecular mass of the single titin polypeptide chain is about 3 MDa, and the length of the molecule is about 1  $\mu\text{m}$ .

Elasticity of titin is a key parameter that determines the mechanical properties of the muscle: reversibility, i.e. capacity to vary its length by 100% to 400%, and transduction of passive tension generated by the stretched muscle.

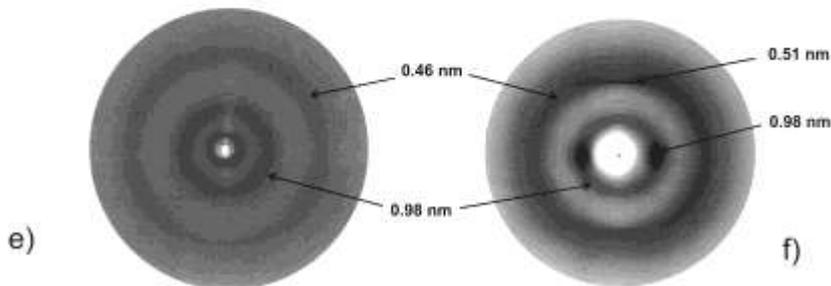
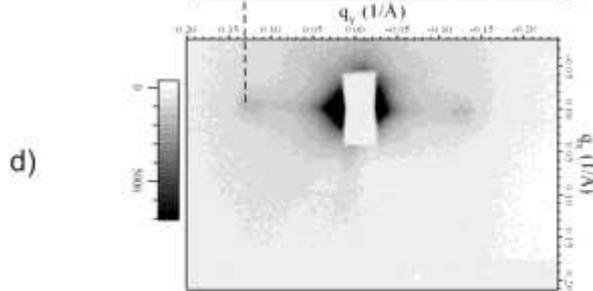
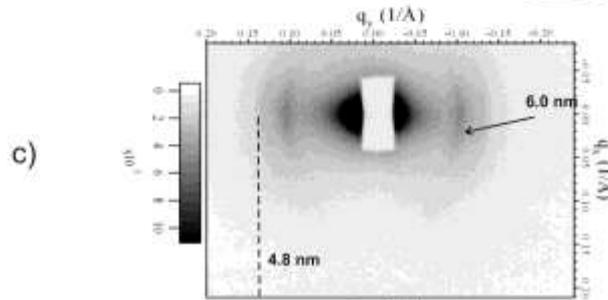
Individual domains or dimers of the immunoglobulin superfamily are capable of crystallizing in solution to form perfect crystalline lattices.

# *SAXS patterns of oriented titin samples have fibre symmetry*



**SAXS/WAXS patterns of oriented titin fibres display three major characteristic features:**

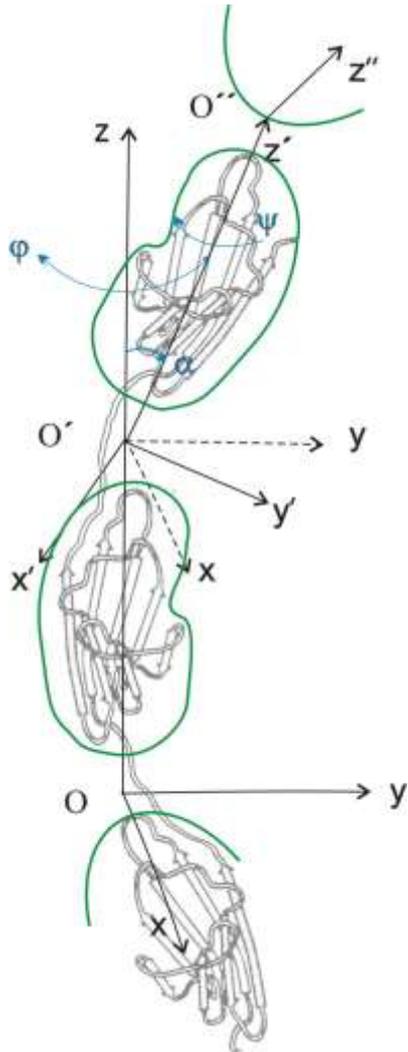
- **the absence of meridional reflections;**
- **the presence of only equatorial reflections;**
- **the presence of only two diffuse rings at spacings of 0.46 and 0.98 nm**



**During the strong stretching of titin fibre:**

- **all equatorial reflections disappear at the neck zone;**
- **the presence of two diffuse rings at spacings of 0.46 and 0.98 nm never depends on stretching degree**

**The structural morphology was modeled from SAXS/WAXS patterns of titin fibre in combination with crystallographic data of homologous domains**



The nanoscale model of a titin molecule consists of an array of rigid domains of Ig- and FNIII-types *covalently-connected* by *conformationally variable short loops* of a polypeptide chain.

The major characteristic feature of morphological model is the presence of non-equivalent positions of domains due to three possible types orientational distortions sensitive to the environments, namely *splay*, *twist* and *bend* of conformationally variable loop.

**The point group of symmetry of the titin molecule can be determined as  $S_M$  with the axial translation  $\tau_\infty$**

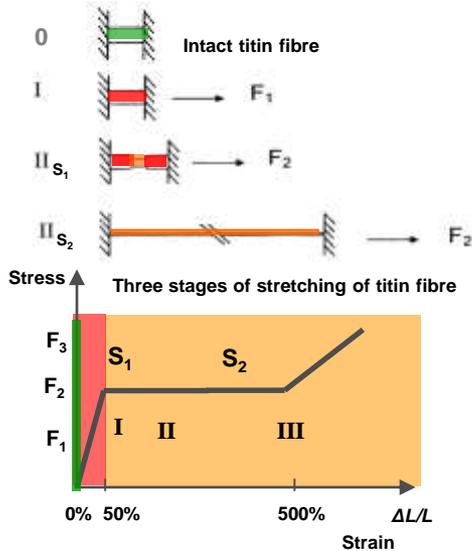
**Структурный механизм бифункциональности природного биополимера тайтина рассматривается нами в рамках физики кристаллических синтетических полимеров, для которых характерен феномен ориентационного мелтинга, а именно, трехстадийность зависимости растяжения от нагрузки.**

**Такой феномен обусловлен хаотическим распределением кристаллитов относительно вектора приложенных сил.**

# Pulling as a determinative factor in formation of the heterophasic structure of multidomain proteins of immunoglobulin superfamily

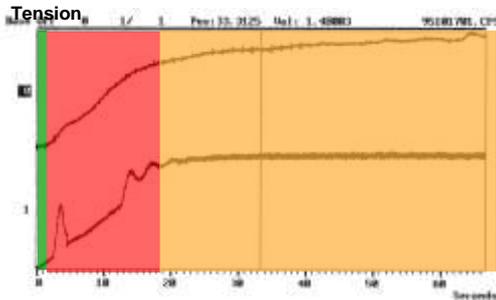
The stress-strain relation of titin fibre clearly displays three-stage behavior similar to that of crystalline polymers

Scheme of neck zone development in course of orientation of titin fibre

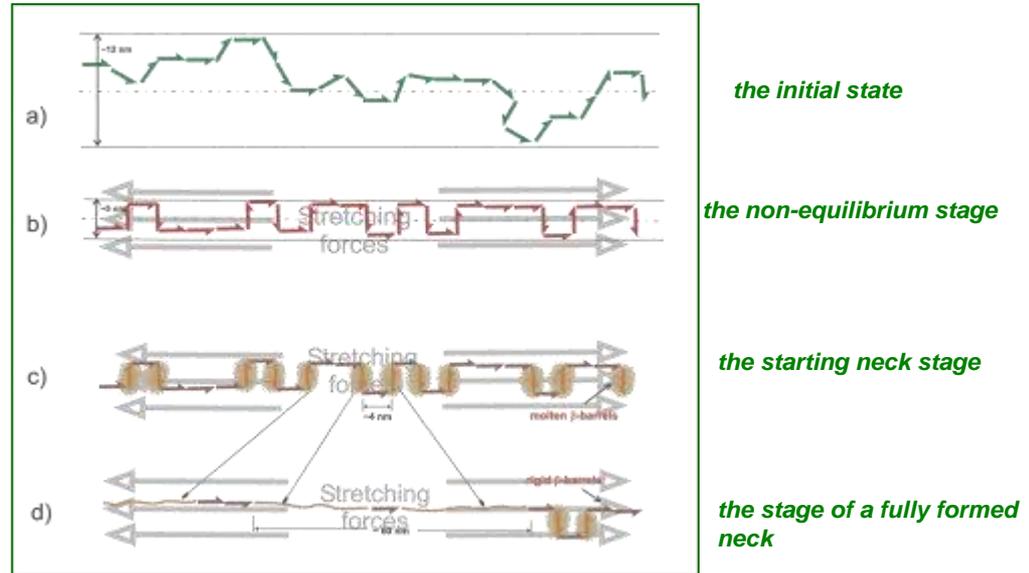


Any synthetic crystalline polymer also shows three stages of stress-strain relation

Mechanical experiments with titin fibres



The idealized one-dimensional schematic representations of the domain arrangement of a titin strand at different stages of stretching



Dynamics of titin domains in nanoscale model

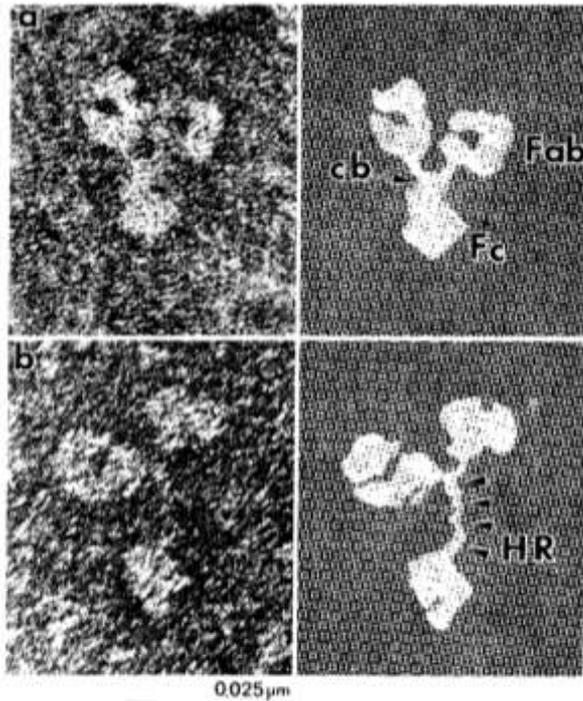
A.A. Vazina, N.F. Lanina, D.G. Alexeev, W. Bras, I.P. Dolbnya.  
Journal of Structural Biology, 2006, 155, 251-262.

This model demonstrates the novel double-phase state of configuration of the polypeptide chain in an individual titin molecule: the highly ordered rigid crystallites ( $\beta$ -barrels) co-exist with a fully melted (unfolded) polypeptide chain

Q.Li, A.Vazina, K.W.Ranatunga, D.Alexeev, A.Soteriou, J.A.Trinick  
Fibre diffraction review, 1996, 5, 49.

A.A. Vazina, N.P. Gorbunova, N.F. Lanina, I.P. Dolbnya, W. Bras, I. Snigireva  
NIM, 2005, A543, 148-152

# ***Nanophase separation of structure can develop in any biological covalently-connected multidomain macromolecules***



*Electron micrographs of human immunoglobulin IgG3 Kuc bring to light the nanophase separation of molecule structure with characteristic lengths in the nanometer scale.*

*High-ordered rigid crystallites ( $\beta$ -barrels) co-exist with a fully melted (unfolded) polypeptide chain.*

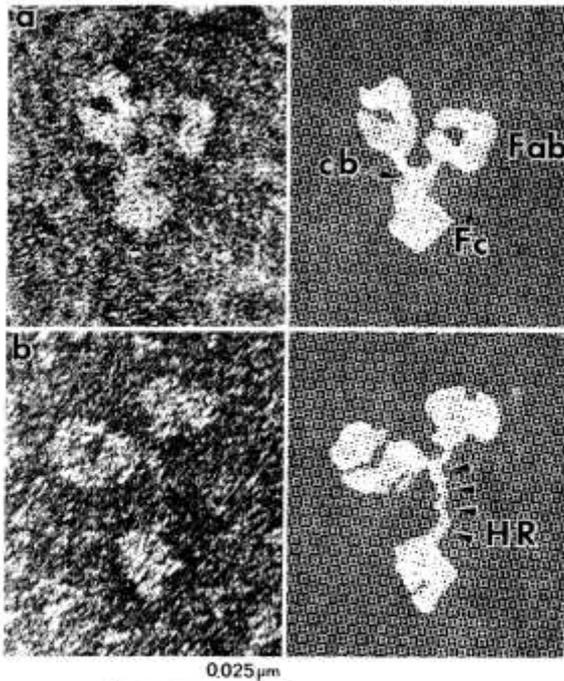
- a) electron micrographs of intact molecule IG 3 and its schematic representation;  
b) IG 3 molecule after heating at 65°C and its schematic representation;

*Multidomain proteins, where the domains are usually formed as modules covalently 'strung together' in a single polypeptide chain, have potential capacity to produce adequate response to stimulation in any direction of force field of any kind.*

*Such a macromolecular structure can automatically become an *ad hoc* molecular set-up for carrying out its natural biological function.*

# Нано-фазное разделение структуры может развиваться в любых биологических ковалентно связанных мультидоменных макромолекулах

Траекторию цепи в расплавленном домене очень трудно определить экспериментально в макромолекуле



a) electron micrographs of intact molecule IG 3 and its schematic representation;  
b) IG 3 molecule after heating at 65°C and its schematic representation;  
Arrow head cb in (a) and arrowheads HR in (b) indicate the native and unfolded domain in the hinge region (from S.Ryazantsev et al., *Eur.J.Biochem.*, **190**,393-399, 1990).

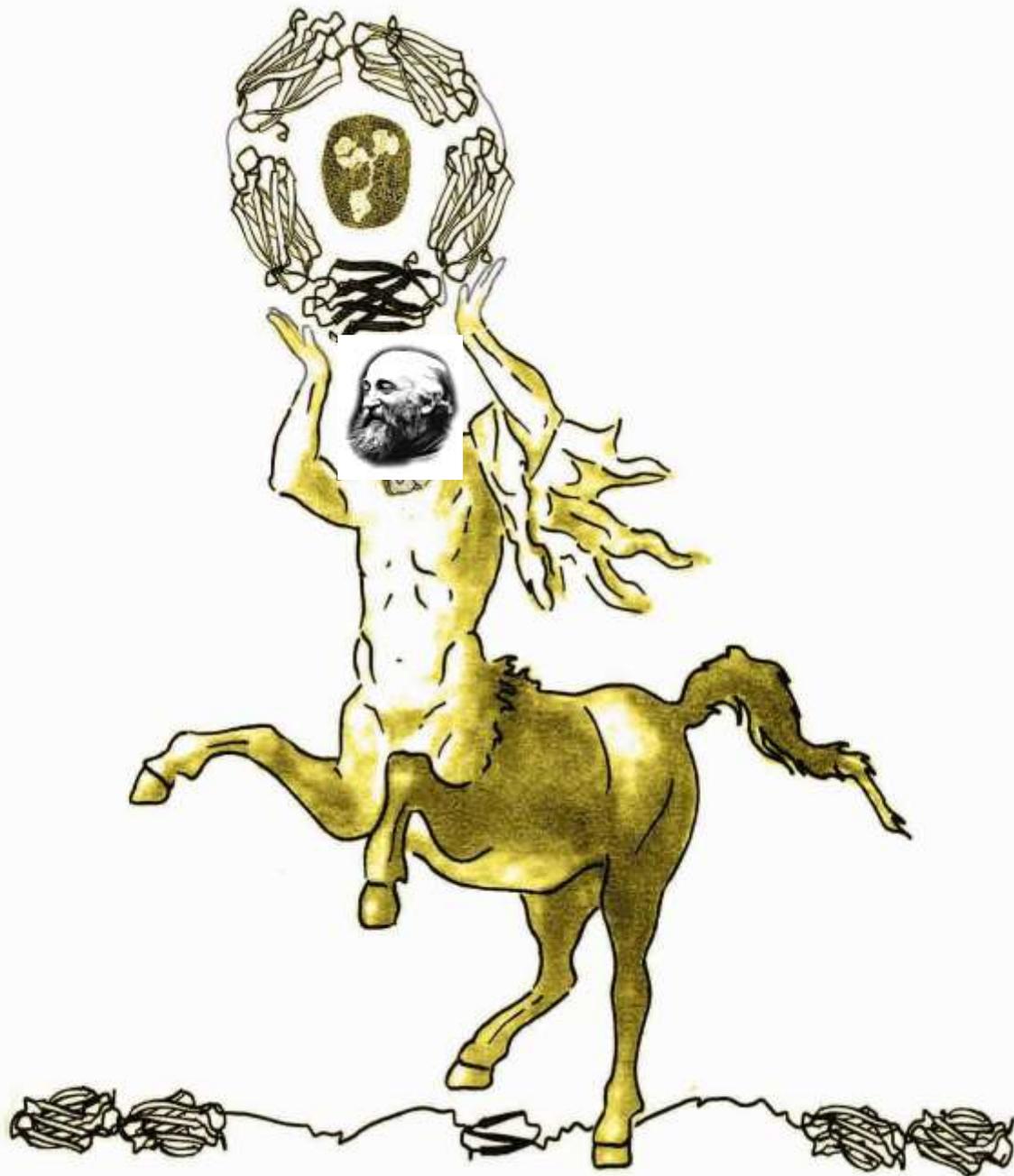
Была визуализирована морфология единой полипептидной цепи в отдельной макромолекуле.

Электронно-микроскопический снимок иммуноглобулина человека IgG3 Кис демонстрирует нано-фазное разделение структуры молекулы с характерными длинами в нанометровой шкале.

Высокоупорядоченные жесткие кристаллиты ( $\beta$ -бочки) сосуществуют с полностью расплавленной (unfolded) полипептидной цепью.

Биологическое значение этого уникального состояния структуры заключается в способности обеспечивать одновременно и высокую эластичность, и жесткость функционирующих систем.

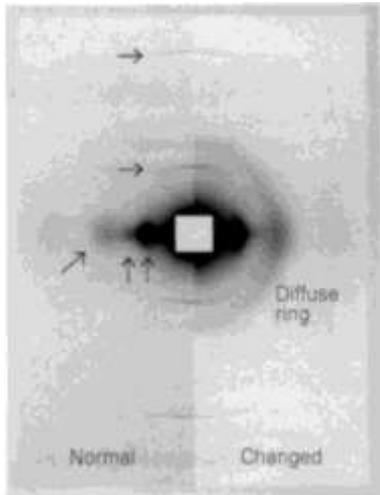
Мультидоменные белки, в которых домены обычно сформированы как ковалентно «сошнурованные вместе» модули на единой полипептидной цепи, имеют потенциальную способность производить адекватный ответ на стимуляцию по любому направлению поля сил различной природы.



**В последние годы бурное развитие структурных методов на основе синхротронного излучения стимулируется вызовом безграничных надежд общества на всемогущество новых инструментальных разработок большой физики для целей медицинской диагностики и терапии**

# X-ray study of Hair tissues

The possibility of using synchrotron fibre diffraction of hair to screen for pathologic conditions such as breast cancer proposed by V. James **was not confirmed**



**"Using hair to screen for breast cancer"**  
Veronica James et al. *Nature*, 1999, 398

Fatma Briki et al. (LURE, France) *Nature*, 1999, 400,  
*Synchrotron Radiation News*, 1999, 12, 31-36:

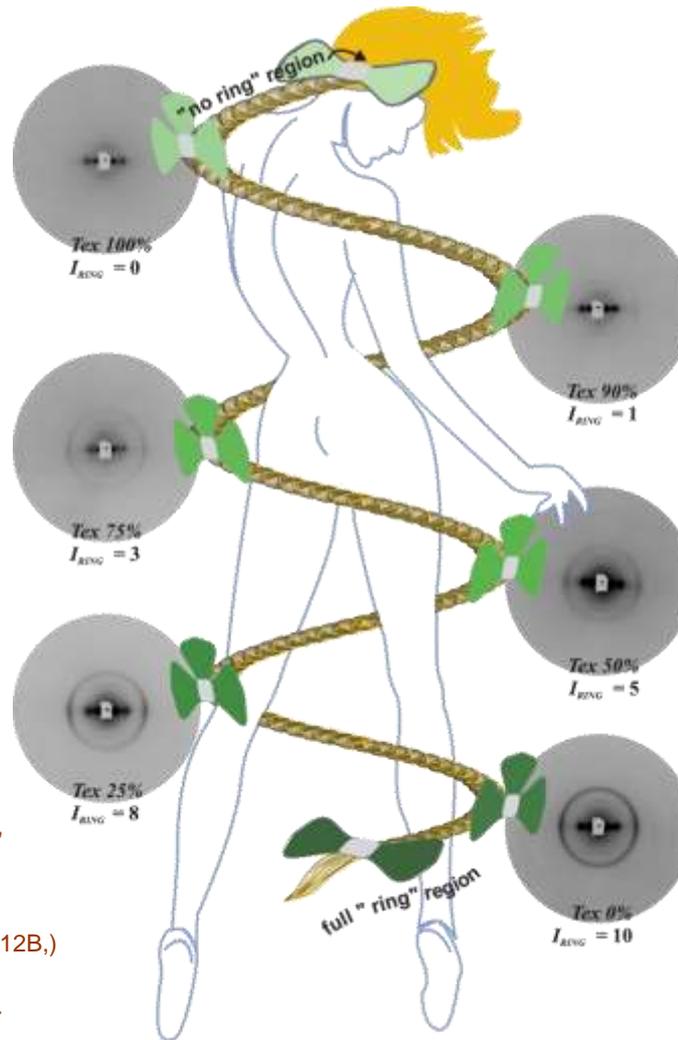
Michael Hart (Brookhaven NSLS, USA)

H. Amenitsch et al. (Synchrotron at Trieste, Italy)

Klans Schroer et al. (Brookhaven NSLS Beam Line X12B,)

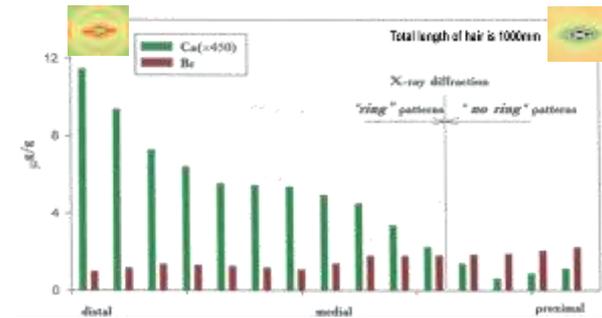
Benjamin Chu et al. (Brookhaven NSLS X27C, USA)

A.A.Vazina et al.,(VEPP-3, Russia) *NIM*, 2001, A-470.

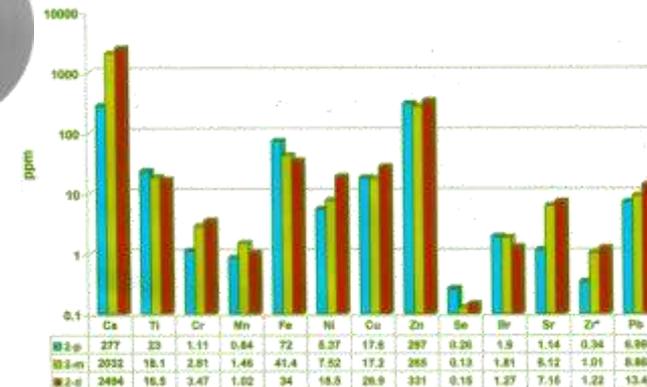


$$\int I_1(s)ds < \int I_n(s)ds$$

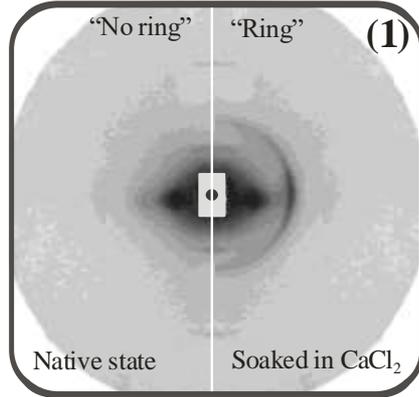
Content of Ca and Br in hairs of individual donor was obtained by scanning along the sample point by point from the root region to the tip at 5-100 mm interval



**The element content increases from the hair root to the tip for most of the minerals**

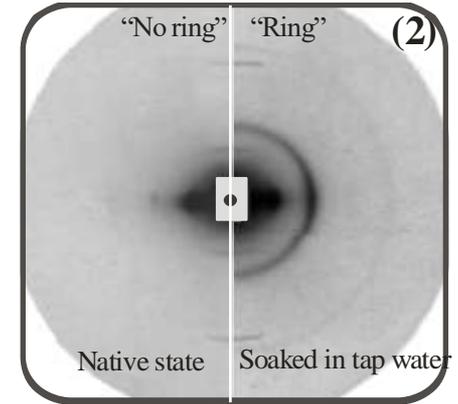


# Структурная динамика ткани волос, подвергнутых действию внешних факторов

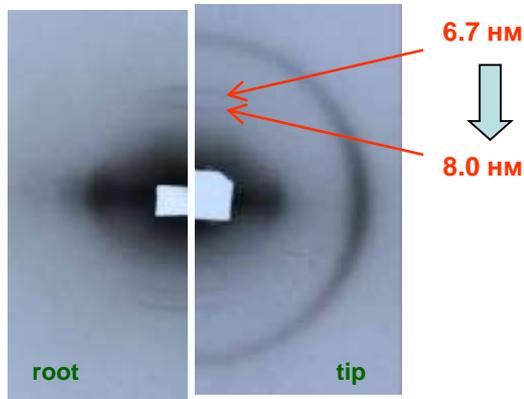


(1) Волосы обработаны хлороформом и вымочены в 1M CaCl<sub>2</sub> при pH 11

(2) Волосы многократно вымыты шампунем "Vichy" и вымочены в течение месяца в водопроводной воде



*Изменение содержания катионов металлов в ткани волоса влияет на форму и интенсивность протеогликанового рефлекса 4.5 нм, при этом меридиональные и экваториальные кератиновые рефлексы существенно не меняются*

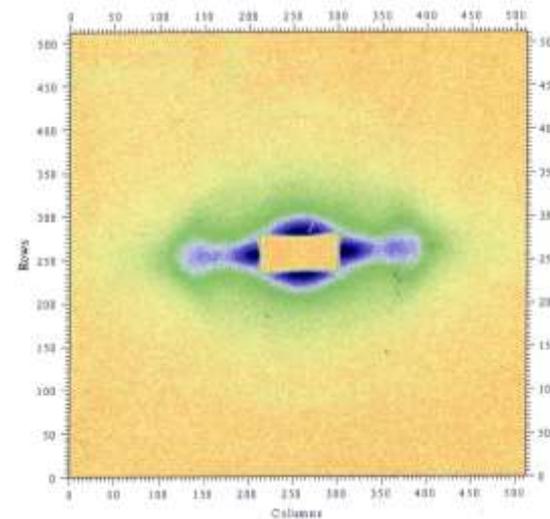
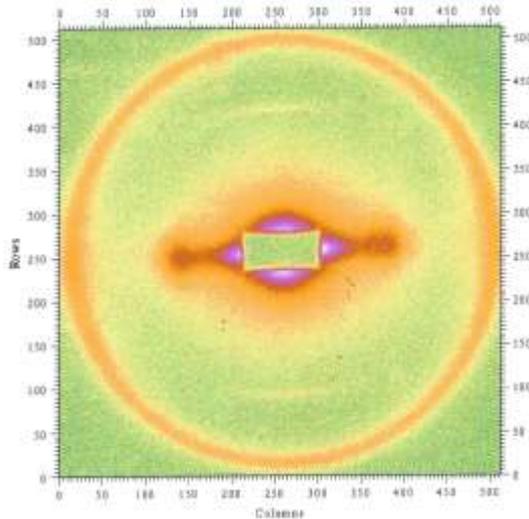


При растяжении ткани волоса до 50% нам удалось зарегистрировать на одной пленке значительное смещение меридиональных внутриклеточных кератиновых рефлексов в сторону малых углов дифракции (от 6.7 до 8.0 нм). Было показано, что величина сдвига остается постоянной вдоль всей длины от корня к кончикам даже очень длинных волос (около 1 м).

Необходимо подчеркнуть, что при таких значительных сдвигах меридиональных кератиновых рефлексов при растяжении волоса положение рефлекса 4.5 нм остается неизменным.

Экспериментально зарегистрирован **наноинвариант** дифракционных картин от разнообразных биологических систем (тканей и слизей, взаимодействующих с внешней средой) в различных функциональных состояниях: регистрируется серия дебаевских колец с основным периодом **4.65 ( $\pm 0.15$ ) нм** со специфическим распределением интенсивностей.

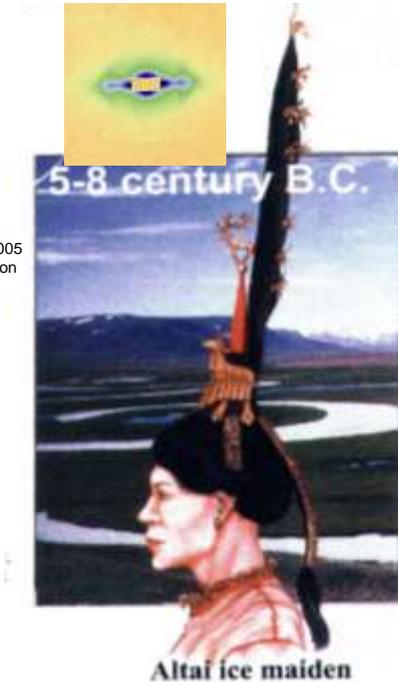
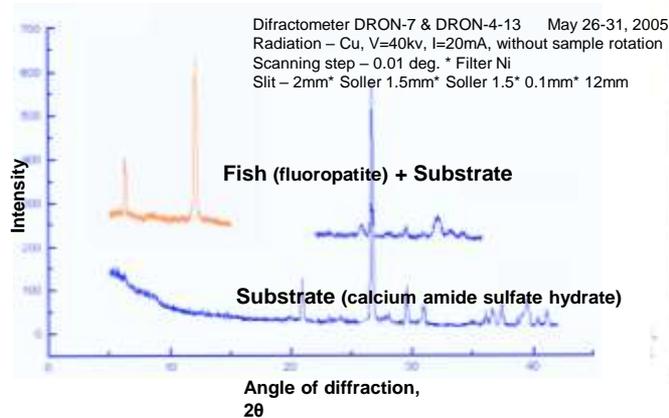
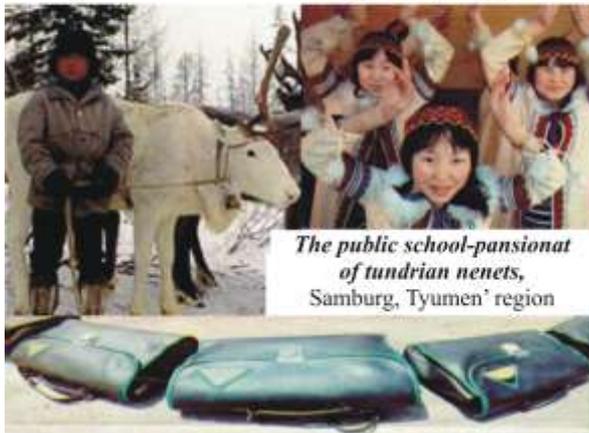
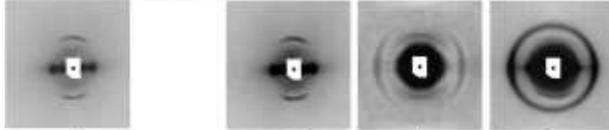
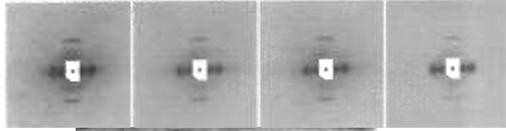
Характер упорядоченности рентгенограммы обусловлен физико-химическими параметрами внешней среды (рН, ионная сила, температура, влажность, концентрация биологически активных компонентов, ВЧ-сварка) и обратимо меняется в широких пределах, вплоть до *полного исчезновения* дифракционной картины.



Получены рентгенограммы различных биологических систем:  
слизь ЖКТ позвоночных и беспозвоночных (кальмар),  
ткани молочной железы и дыхательных путей в норме и патологии вплоть до онкологии;  
ороговевшие кератиноциты кожи и невусы;  
покровные ткани – волосы человека и шерсть животных, ткани глаза, чешуя и петрификаты рыб,  
различные природные конструкции шелка; бактериальные пленки; сыры.

# Чем структура живого отличается от структуры неживого?

Г.М. Франк, 1954 г.

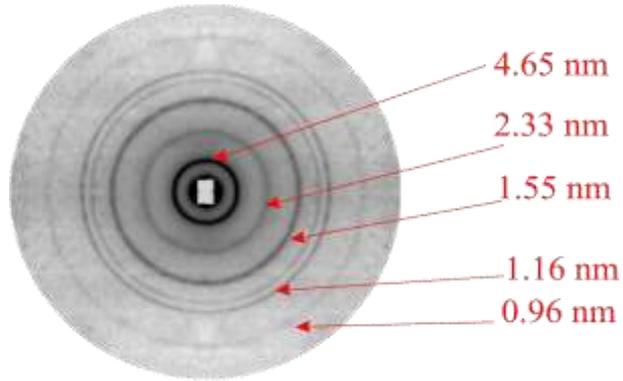


100 hair samples were collected from two donor groups of tundrian nenets (Samburg, Tyumen region):

- (1) adult men and women who used traditional methods for hair care.
- (2) children living in public hostel school and using modern means, especially girls which used cosmetic shampoo.

Archeological samples from the Pazyryk mound of Altai mountainous

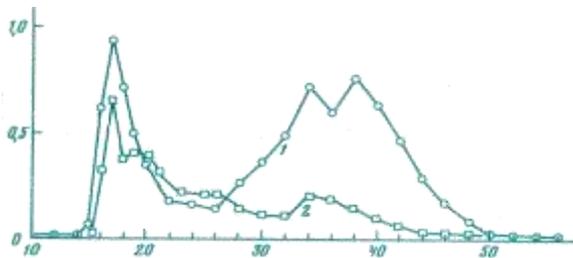
## Рентгенограмма 10% дуоденального сока собаки



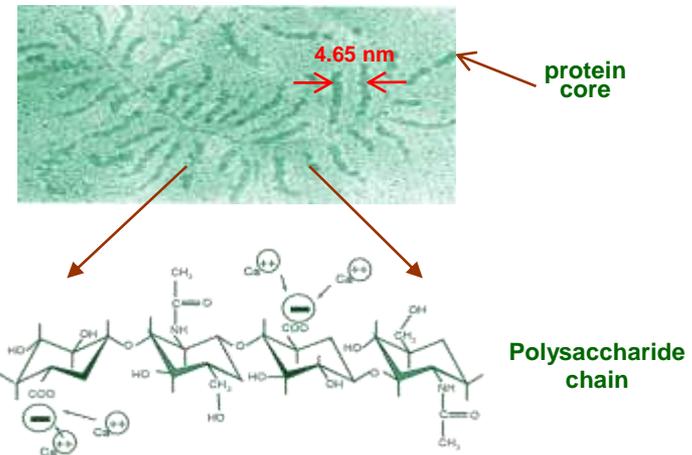
Рентгенограмма демонстрирует серию острых Дебаевских колец. Рефлексы с периодами идентичности 4.65, 2.33, 1.55, 1.16 и 0.93 нм локализованы в позиционном отношении 5:4:3:2:1, что характерно для линейной периодичности.

Характер распределения интенсивностей позволяет моделировать молекулу протеогликана в виде спиральной структуры с осью третьего порядка ( $3_1$ ) и основным периодом 4.65 нм.

**Протеогликановые макромолекулы формируются в процессе посттрансляционной модификации в аппарате Гольджи в результате гликозилирования белкового кора олигосахаридными цепями**



Sephacrose 4b column chromatography of duodenal juice shows **the absence of lipids and the presence of proteoglycans** in that fractions from which the X-ray diffraction pattern was obtained

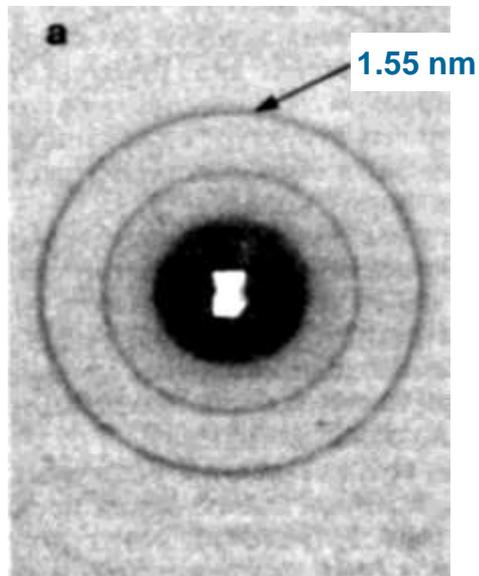


Electron micrograph of proteoglycan aggregate shadowed with platinum (L.Rosenberg).

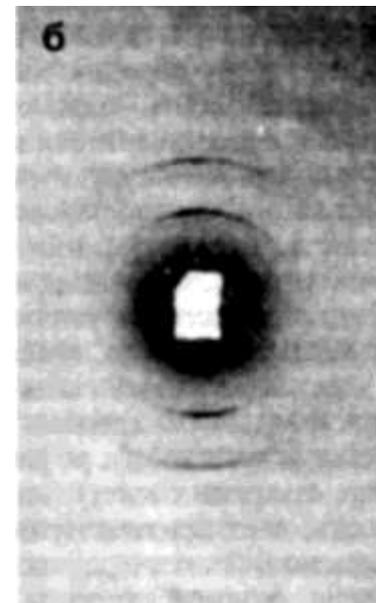
Природа кольцевого рефлекса 4.65 нм атрибутирована нами как обусловленная структурой **протеогликановых макромолекул** межклеточного матрикса

Период 4.65 ( $\pm 0.15$ ) нм является **наноструктурным инвариантом** гигантских протеогликановых молекул многочисленных типов тканей и муцинов в широком эволюционном ряду – от млекопитающих до беспозвоночных, насекомых и **бактериальных систем**

Бесчисленные функциональные возможности протеогликановых систем реализуется как синергическим воздействием среды, так и уникальной эволюционно отработанной **технологией физиологического зализывания** - универсальным патентом **синергического отклика организма, обеспечивающего модификационную адаптацию.**



Неориентированный гель



Ориентированный гель



James D. Watson

## Согласно Дж. Уотсону:

**Эпителиальный слой ткани является своего рода тюрьмой для своих собственных клеток и их потомства и может служить также для обособления других клеток.**

... **90%** of researchers ask the question:

**«Why cancer happens?»**

... **10%** of researchers want the answer to the question:

**«Why cancer does not happen?»**

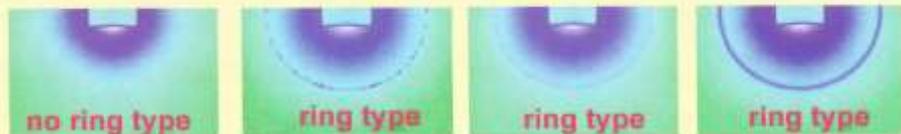
**Мутантные клетки эпителия станут опасными лишь в том случае, если они преодолеют территориальные барьеры, которые удерживают нормальные клетки в надлежащих местах.**

**Раковая опухоль становится злокачественной, если размножение и расселение ее клеток уже не находится под контролем нормальных регулирующих факторов.**

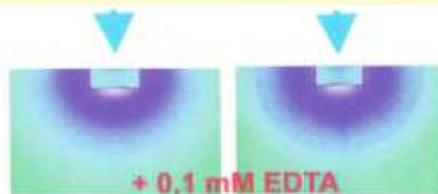
**Мутантные клетки в этом случае будут способны к инвазивному росту или метастазированию.**

# *X-ray diffraction of tissues from different types and stages of tumor of respiratory tract of liquidators of the Chernobyl A-plant disaster*

We observed two types of X-ray patterns 'no ring' and 'ring' with spacing 4.5 nm.



Experiments with soaking a tissue in detergent solutions *EDTA* and *EGTA* showed a regulatory role of metal content in ECM structure of epithelial tissue of respiratory tract



Intensities of diffraction rings at spacing 4.5 nm and diffuse scattering vary in wide intervals and correlate to changing Ca-content of tissue.

*The X-ray patterns of tissues affected by chelating agents can be used as a marker of irreversibility of the structural transformation of proteoglycans in the tissue*



X-ray patterns can reversibly be transformed by the action of CaCl<sub>2</sub> and EDTA.

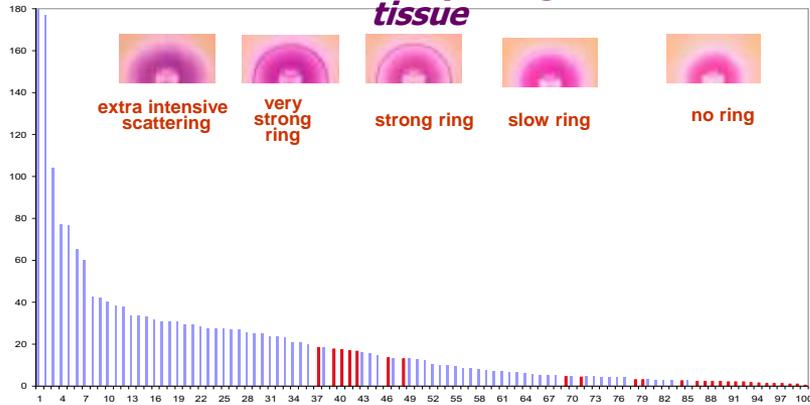
Ca- content is changed tenfold.

In X-ray patterns of extra mammary malignant tissue no discrete reflections are observed, increasing of intensity of diffuse small-angle scattering is displayed.

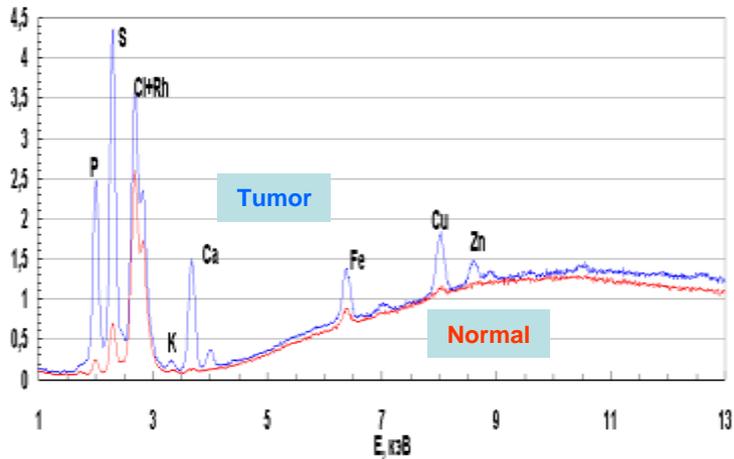
Ca- content is increased by hundreds of times.  
Specific density and rigidity of tissue increase

# X-ray fluorescence of tumor transformed tissues

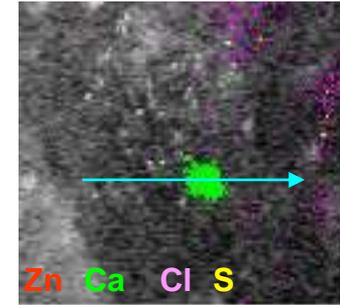
Correlation of X-ray fluorescence and diffraction data from extra mammary malignant to normal tissue



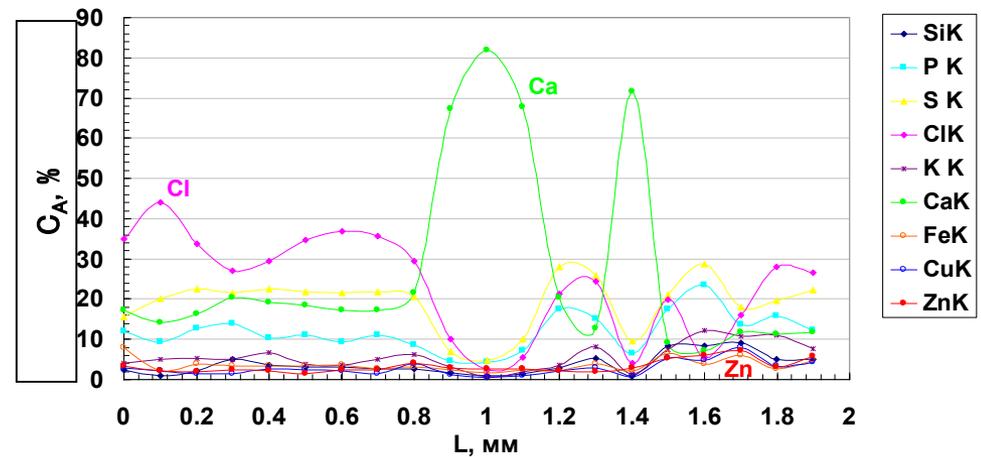
Distribution of intensity of Ca fluorescence from normal and malignant tissues (100 species of breast and lung tumor)



Average of 78 spectra of breast cancer and 43 spectra of control tissue samples



Local Ca crystallization in breast cancer tissue



Element content distributions in breast cancer tissue

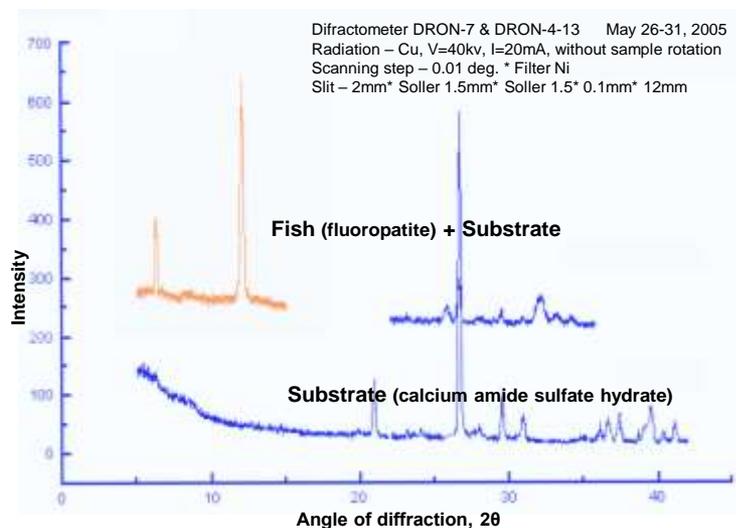
Local X-ray fluorescent analysis of the elements of tissue samples from Na up to U were carried out using EAGLE III  $\mu$ -probe XRF elemental micro analyzer (Moscow): Rh-anode, U = 40 kV, I = 500 or 1000 mA.

Numerous changes of physicochemical parameters inside an organism can cause a significant increase in Ca content at local sites of biological tissues by hundreds of times

***The irreversible nature of Ca-bridge formation between proteoglycan fibrils can result in total hyper-mineralization of Ca salts, with the subsequent total petrification of tissue or the whole organism - fossils***



The specificity of crystallization of inorganic salts in biological tissues is demonstrated by imaging of fish fossil which are completely mineralized.



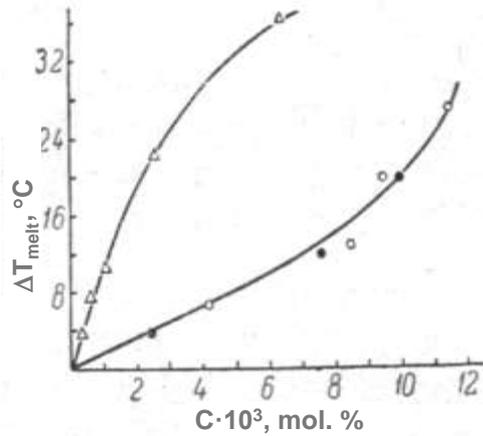
The X-ray patterns of fish fossils display a set of sharp diffraction reflections: spacing of 1.5 nm is characteristic for biological structures and is attributed to proteoglycan periodicity along the protein core due to packing of neighboring oligosaccharide chains.

**Ткань** - эволюционно более зрелая, чем клетка, система, обладающая глубокой внутренней симметрией, которая не похожа на симметрию простых физических систем.

В ткани имеет место уникальное сопряжение трансляционной симметрии упаковки клеток со спиральными симметриями фибриллярных структур цитоскелета и межклеточного матрикса.

Особенности структурной динамики протеогликанового каркаса следует рассматривать в рамках **статистической физики сетчатых полимеров**, связанных поперечными сшивками. Гигантские фибриллярные молекулы протеогликанов могут формировать колоссальное многообразие сетчатых наноструктур на основе обратимого формирования устойчивых хелатных комплексов за счет **кальциевых** мостиков между анионными группами полисахаридных цепей протеогликанов, меняющих термодинамические параметры статистически связанных систем. Обратимые структурные переходы в трехмерных сетках обусловлены **квазистохастическим** характером взаимодействия с метаболитами и могут обеспечить огромный потенциал для **модификационной адаптации** биологических систем.

# The thermodynamic properties of proteoglycan scaffolding can be interpreted in the terms of **statistical physics of network polymers**



Thermodynamic properties of statistically linked polymers are defined not so much by the **chemical nature of the links**, but by their **number**

**Biological technology is more effective!**

The melting temperature of mesh polymers is extremely sensitive to **insignificant changes in the number of cross-links**

*Nobel Prize-Winning Idea of polymeric physics brilliantly realized in technology of automobile tire production*

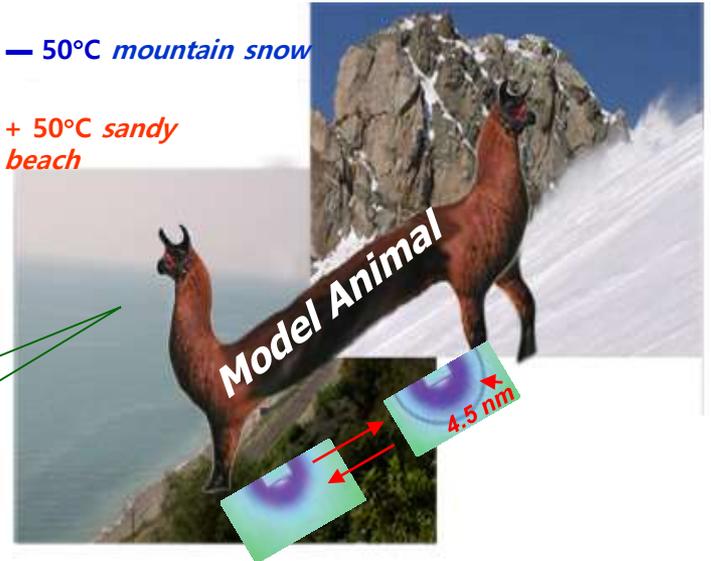


GOING NORTH OR SOUTH,  
I CHANGE TIRES !!!  
AND WHAT ABOUT  
YOUR HOOVES,  
PUSHMI-PULLYU ?!

I DON'T CHANGE  
MY HOOVES!!!  
I HAVE THE  
IDENTIFICATION MODEL  
CONCEPT!!!

— 50°C mountain snow

+ 50°C sandy beach



The thermodynamic properties of hoof tissue reversibly change due to the varying number of statistical links. Cross-links can be formed by chelation of calcium cations by polydentant ligands (carboxylate and sulphate groups) of proteoglycan molecules. Changes of calcium content in tissues are metabolically regulated.

The ability of mesh polymers to change mechanical properties caused by formation of statistic cross-links is demonstrated in the production method of summer and winter automobile tires. Rigidity of rubber is determined by the degree of vulcanization, which increases the cross-link density.

P.J. Flory, 1954

# The experimental tandem method of silkworm *Antheraea mylitta* and *Homo sapiens*



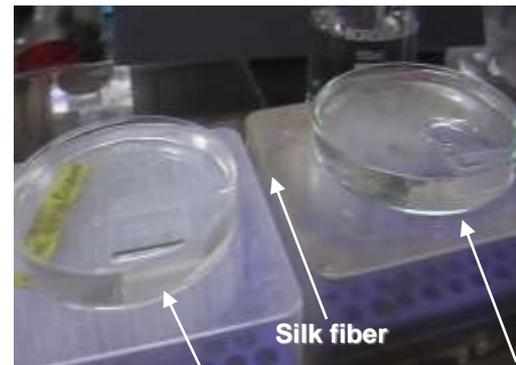
It was our special success to obtain oriented samples of silk fibers on by applying a gentle pulling force, which provided the experimental tandem of the silkworm and experimenter. Silk thread diameter is about 40 mkm.



A silkworm plays the lead role in such tandem, setting pace and rate of spinning at different stages of cocooning.



Silk fiber



Silk fiber

0.1M NaOH

H<sub>2</sub>O



Silk fiber

**Различные природные конструкции шелка следует рассматривать как КОМПОЗИТНЫЙ МАТЕРИАЛ, в котором одни и те же полипептидные цепи играют роль и матрицы, и армирующего вещества**

**Классический  $\beta$ -складчатый слой - инвариант молекулярной структуры различных природных и биотехнологических конструкций шелка**



**Наноструктурная упорядоченность в природной конструкции шелка - педанкле**

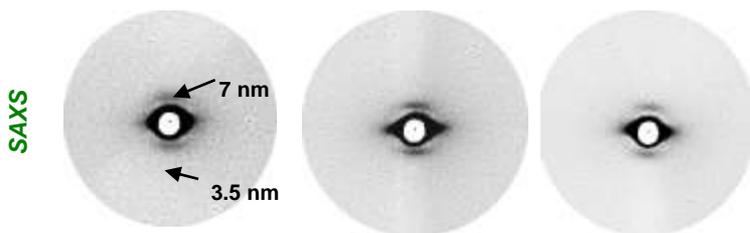


В природе

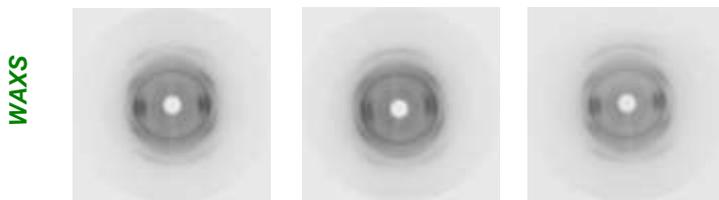


В лаборатории

**Рентгенограммы педанкла в молекулярном (WAXS) и наноструктурном (SAXS) диапазоне**



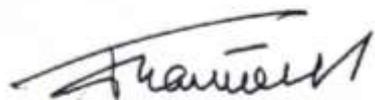
Рентгенограммы педанкла получены в разных точках вдоль образца



Классическая рентгенограмма  $\beta$ -складчатого слоя

Обнаружены значительные различия значений модуля упругости для различных конструкций шелка:  
**сотни ГПа** – педанкл;  
**около 10 ГПа** - нити природного шелка;  
**около 2 ГПа** - нити после технологической обработки.

*Сварочные технологии победно шагают на земле,  
в подводном мире и космосе.  
Сварка начинает свой путь в медицине.  
Она успешно применяется для соединения  
поврежденных тканей человека и восстановления  
жизнедеятельности его органов.*



**Б. Е. Патон**



**В последние годы широкое применение в медицине по инициативе академика Бориса Евгеньевича Патона (Институт электросварки НАН Украины) нашла высокочастотная электрохирургическая сварка (ВЧ-сварка).**



**«ПАТОНМЕД» ЕКВЗ-300**

**ЭЛЕКТРОСВАРОЧНЫЕ АППАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В 56 КЛИНИКАХ УКРАИНЫ**

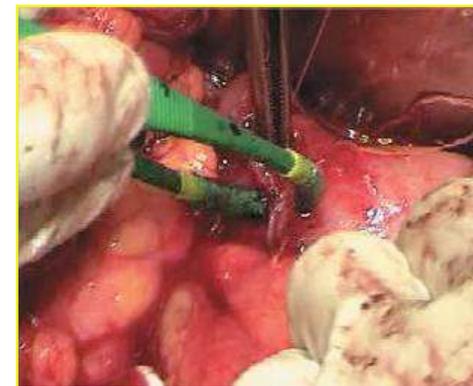
**ВЫПОЛНЕНО ОКОЛО 150000 ОПЕРАЦИЙ**

**ПРОВЕДЕНО БОЛЕЕ 3000 СТЕНДОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ,  
БОЛЕЕ 1800 ЭКСПЕРИМЕНТОВ**

**Техника сварки мягких тканей находится в стадии широкого клинического освоения**

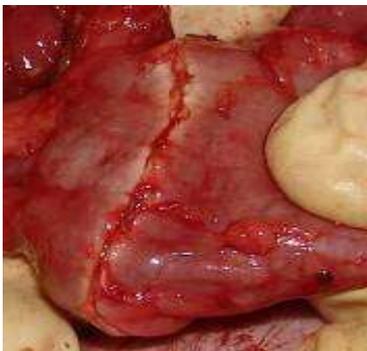


**Краевая резекция легких**



**Операция на печени**  
Соединение живой ткани  
биполярным сварочным пинцетом

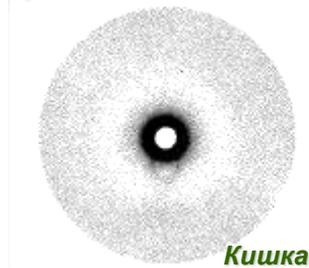
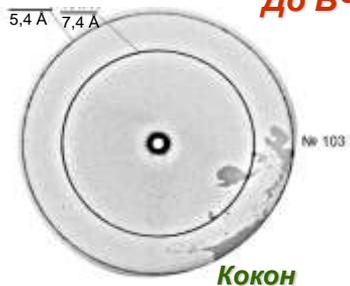
**Одновременный кишечный анастомоз**



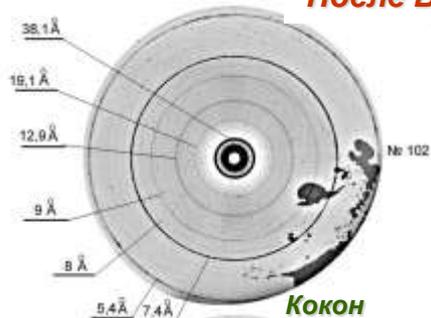
**Электросварка дает возможность наложения надежного герметичного шва без угрозы попадания инфицированного содержимого из просвета кишечника в брюшную полость**

# Проявление наноструктурной упорядоченности в нативных биологических тканях под экстремальным воздействием высокочастотной электрохирургической сварки

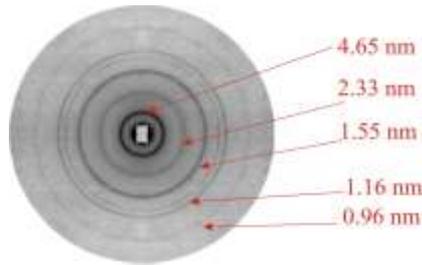
До ВЧ-сварки



После ВЧ-сварки



Аналогичные рентгенограммы характерны для:



Рентгенограммы различных интактных образцов кокона шелка и ткани кишки мало информативны, они характеризуются интенсивным малоугловым диффузным рассеянием, индикатриса которого имеет радиальную симметрию; дифракционные линии в области наноструктурной упорядоченности практически не выявляются.

После ВЧ-воздействия рентгенограмма в области малых углов буквально «набита» острыми дифракционными кольцами

Подобные дифракционные картины были получены нами ранее от различных слизей и эпителиальных тканей человека и животных.

Наноструктурный инвариант  $4.65(\pm 0.15)$  нм атрибутирован нами как период идентичности, обусловленный регулярным прикреплением полисахаридных цепей к белковому кору гигантской молекулы протеогликанов слизи и межклеточного матрикса тканей.

Под **синергетическим** влиянием ВЧ-сварки формируется высокоупорядоченный протеогликановый каркас межклеточного матрикса, обеспечивающий функциональную организацию клеток в процессе репарации ткани.

На сегодня наше понимание молекулярной организации **протеогликанов** еще очень фрагментарно, однако мы можем постулировать, что взаимодействие этого класса полимеров с лигандами является **стохастическим процессом**, в то время как узнавание метаболитов стереоспецифическими центрами **белков** и **нуклеиновых кислот** является **стехиометрическим процессом**.

Гликобиологию можно сравнить со «спящим, но просыпающимся гигантом биотехнологии». Потенциальные возможности формирования различных структур у углеводов намного выше, чем у белков и нуклеиновых кислот.

**«И дней минувших анекдоты – от Будкера до наших дней  
– храним мы в памяти своей»»**

***Нильс Хенрик Давид Бор:***  
*принцип дополнительности о  
непознаваемости живого: «изучая  
живое физико-химическими  
методами, экспериментатор  
теряет живое»»*

***Илья Романович Пригожин:***  
*«... мы так преуспели в  
искусстве расчленения, что  
забываем собрать разъятые  
части в то единое целое,  
которое они составляли»»*

*Пессимизм физиков преодолевается оптимизмом развития молекулярных и наноструктурных методов исследования биологических тканей с высоким временным разрешением на основе **синхротронного излучения**, а также развитием методов синергического воздействия без расчленения целостности.*

*Использование ВЧ-электросварочных технологий **Б.Е. Патона** гарантирует возможность **функционального воскресения** биологических систем на хирургическом столе современной медицины.*

# МЫ ВСЕ : время-пространство эпохи Будкера

## **ИТЭБ РАН**

Р.И. Артюх  
Д.Г. Алексеев  
А.А. Вазина  
А.А. Васильева  
В.С. Герасимов  
Н.П. Горбунова  
Л.А. Железная  
А.Ф. Корыстова  
Н.Ф. Ланина  
В.И. Лукина  
Г.С. Качалова  
Е.И. Маевский  
Н.Г. Мевх  
А.М. Матюшин  
Т.А. Перевязова  
Е.А. Рогулин  
П.М. Сергиенко  
В.Б. Савельев  
Н.Б. Симонова  
Б.Я. Сонькин  
Л.К. Сребницкая  
Г.М. Франк  
В.М. Шелестов  
В.А. Шлектарев  
А.К. Юнусова

## **ИБК РАН**

Н.И. Арискин  
В.В. Жиромский  
В.П. Горин  
В.Н. Корнеев  
Е.И. Литвинов  
А.М. Шамаров  
В.И. Шишков

## **ИОНХ РАН**

Т.А. Куприянова

## **НИЦ «Курчатовский институт»**

А.В. Забелин  
В.Г. Кон  
В.Н. Корчуганов  
А.А. Манушкин  
О.В. Найда  
К.М. Подурец  
Д.К. Погорельый  
В.Г. Станкевич  
В.В. Степанова  
В.А. Соменков  
С.Ш. Шильштейн  
Л.И. Юдин  
К.В. Губарь  
А.Ю. Грузинов  
Г.С. Петерс  
И.А. Старосельский

## **ИБХ РАН**

А.Г. Малыгин  
**ЦНИТИ «Техномаш»**  
М.И. Самойлович  
А.Л. Талис

## **РОНЦ им. Блохина**

В.П. Летагин  
Д.А. Буров  
**Ин-т Пульмонологии**

А.Л. Черняев  
М.В. Самсонова

## **МСХА им. Тимирязева**

Е.П. Полякова  
**МГУ, физфак**  
В.В. Михайлин  
А.М. Дзарасова

## **БПНЦ**

М.В. Никитин  
А.А. Федюшин

## **ИЯФ СО РАН**

В.М. Аульченко  
А.И. Анчаров  
С.Е. Бару  
В.Б. Барышев  
Г.И. Будкер  
М.А. Букин  
В.К. Золотарев  
Г.Н. Кулипанов  
Н.И. Кондратьев  
А.А. Легкодымов  
В.В. Лях  
Н.А. Мезенцев  
В.Ф. Пиндюрин  
В.А. Сидоров  
А.Н. Скринский  
Г.А. Савинов  
В.М. Титов  
Ю.В. Усов  
И.Г. Фельдман  
В.Б. Хлестов  
А.Г. Хабахпашев  
М.А. Шеромов  
Б.Н. Шувалов  
М.Б. Ясенев

## **ИНХ СО РАН**

В.А. Трунова  
Ф.В. Тузиков  
Н.А. Тузикова  
Т.И. Савченко  
Л.П. Осипова  
**12 б-ца, Новосибирск**

А.Н.

## **Папантонопуло**

## **ИФ НАН**

**Азербайджана**  
А.М. Гаджиев

## **ИХТТ СО РАН**

А.Б. Бессергенов  
Ю.А. Гапонов  
О.В. Евдоков  
Б.П. Толочко  
М.Р. Шарафутдинов

## **ИК СО РАН**

Д.И. Кочубей  
М.А. Козлов  
И.А. Овсянникова

## **ОАО НПП**

## **«Буревестник»**

И.А. Брытов  
Е.В. Векшин  
Е.Н. Владимиров  
Д.А. Гоганов  
В.П. Гиманов  
М.Т. Коган  
Н.И. Комяк  
Ю.Г. Мясников  
В.Г. Мальков  
Н.С. Мотора  
А.Ф. Панов  
М.Б. Соловейчик  
Ю.Н. Финкельштейн  
В.С. Фундаменский

## **ИМПБ РАН**

С.Е. Вернослов  
П.И. Лазарев  
В.Ю. Лунин  
А.М. Молчанов

## **ИБ РАН**

В.Д. Васильев  
Н.С. Катина  
Н.И. Матвиенко

## **ЕрФИ, Армения**

Ц.М. Авакян  
А.И. Алиханян  
Р. Карабеков  
**ИЭС НАН Украины**

С.Г. Гичка  
Г.С. Маринский  
Б.Е. Патон  
С.Е. Подпрятков  
С.С. Подпрятков  
В.А. Васильченко  
А.В. Чернец  
К.Г. Лопаткина  
А.В. Макаров

## **А.В. Линчевский**

## **КНУ Украины**

С.П. Сенчуров  
**Ин-т нейрохирургии**  
М.С. Кваша

## **ИГБиТТ, Одесса**

Р.И. Чаланова  
Н.Н. Уманец  
Е.П. Чеботарев  
Н.В. Пасечникова

## **ESRF, Франция**

В. Брас  
И.П. Долбня  
И.И. Снигирева  
А.А. Снигирев

## **EMBL-DESY, ФРГ**

Н.Д. Бартуник  
Н. Кунст  
Г. Рапп  
**ИИТ, Индия**  
С.Ч. Кунду  
М. Мандал

***Наука XXI века без синхротронов невозможна,  
синхротроны без Сибири – немыслимы!***

***1-я Будкеровская премия по СИ в биологии и медицине***

***«Использование СИ  
для выяснения наноструктурного механизма  
эволюционно отработанной технологии зализывания  
как адаптации живых систем к синергическому воздействию космоса»***

***Номинанты***

Белецкий И.П., ИТЭБ РАН

Васильева А.А., ИТЭБ РАН

Велигжанин А.А., НИЦ «КИ»

Золотарев К.В., ИЯФ СО РАН

Кваша М.С., ИНХ НАМН Украины

Куликов Д.А., МОНИКИ

Легкодымов А.А., ИЯФ СО РАН

Логачев П.В., ИЯФ СО РАН

Старосельский И.А., НИЦ «КИ»

....

***Предложения принимаются!***

***«...Здравствуй, племя молодое, незнакомое!»***

От автора

**Спасибо за внимание....**

***И вновь продолжается бой,  
И сердцу тревожно в груди,  
И Будкер такой молодой,  
И мой синхротрон впереди....***



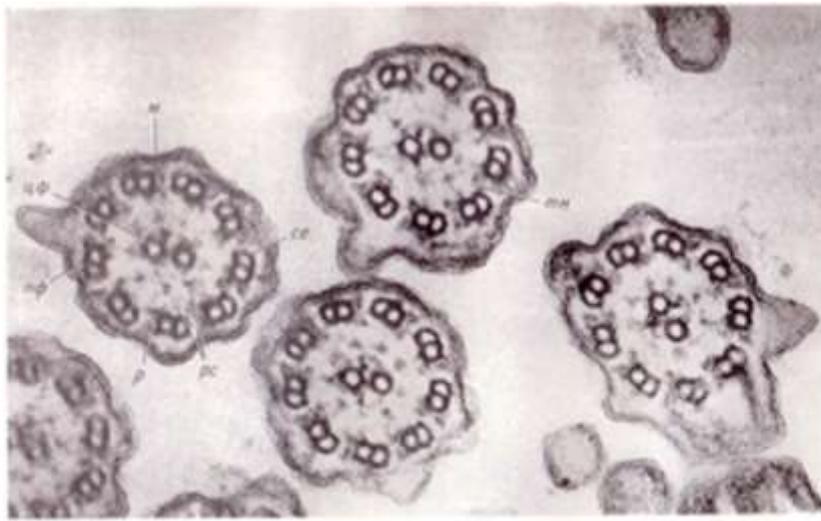
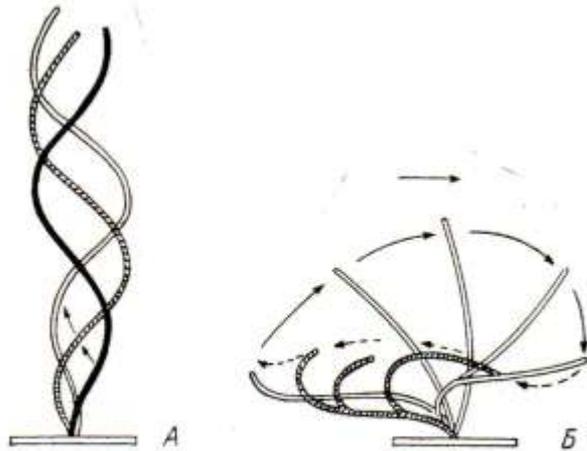


Рис. 1. Электронмикротографы поперечного среза реснички *Y. rupestris*.

а — мембрана, р — рудим, р' — радиальные связи, м — субфибриллы, н — каналы связи, к — центральная и к' — субфибриллярная фибрилла, х 225 000.



Рис. 1 (продольный).



Схематическое изображение движения жгутика (А) и биения реснички (В).

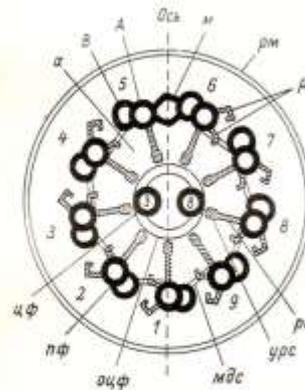
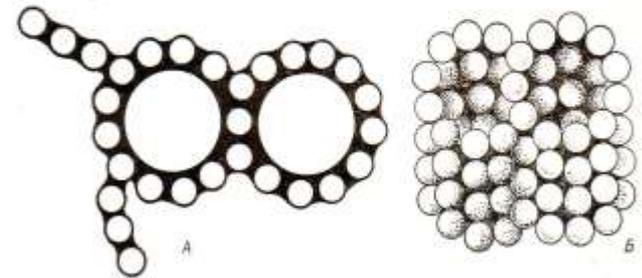


Рис. 3. Схематическое изображение поперечного среза реснички.

В центре (а) видны: центральные (урс) и 9 пар периферических (оф, 1—9) фибрилл, состоящих из субфибрилл А и В, ручки (р), радиальные связи (рс), утолщения радиальных связей (урс), мостки между периферическими фибриллами 5 и 6 (ж), оболочка центральных фибрилл (обф), ресничная



Схематическое расположение сферических субъединиц периферических фибрилл, видимое на поперечных (А) и продольных (В) срезах жгутиков и ресничек.

Фото III. Структура фага T4.

Вверху — электронная микрофотография бактериофага T4,  $\times 375\ 000$ . Внизу — схема строения фаговой частицы и ее элементов на увеличении.

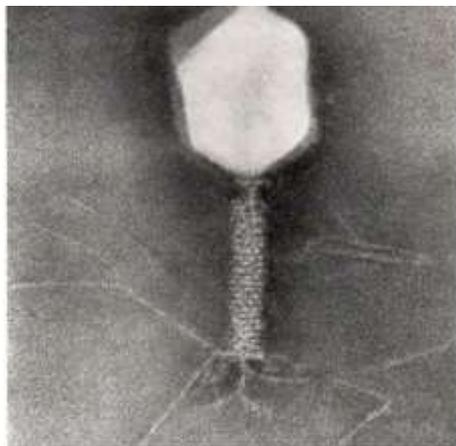


Фото II. Микрофотография листоватого глубоководного осадка, относящегося к среднему мезозою и состоящего главным образом из дискообразных панцирей и дискоксеров,  $\times 1150$ .

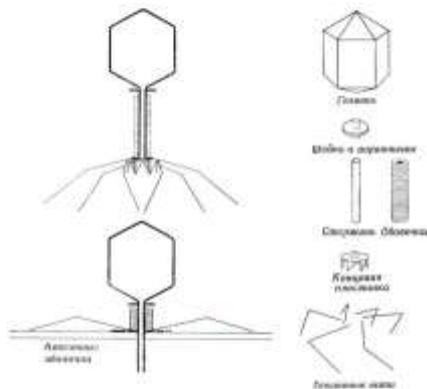


Рис. 225

Распределение электронной плотности по радиусу БТМ (сплошная линия) и рентгеновской белковой структуры, не содержащей РНК (пунктирная линия). Максимумы при 40 Å на кривой БТМ показывают положение РНК (Франклин, Кларк, Холмс, 1958)

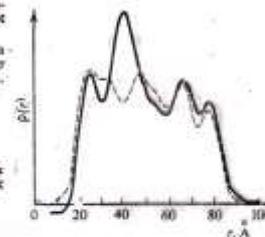


Рис. 226

Рис. 228

Модель укладки белковых субъединиц и молекулы РНК в вирус табачной мозаики

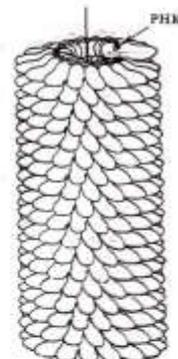
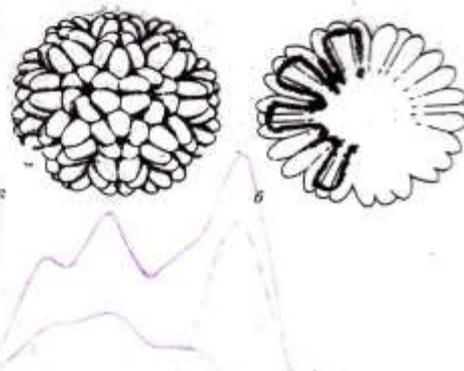


Рис. 227

Рис. 229

Схема строения вируса животной клетки рети (СЯМР)

а — оболочка и поверхность вируса; 180 структурных единиц образуют пентамеры и гексамеры (Finch, Klug, 1965);  
б — схема, иллюстрирующая расположение РНК вируса во внутренней полости оболочки и нуклеокапсид (Klug, Lasker, Lebermann, 1964)



Фаж M13  
ssDNA 7000 н.о.

Фаж T4  
ssDNA 170000 н.о.

головка (икосаэдр)

хвостик

DNA фага

бактериальная клетка 30 нм

**1. Бактериофаги**  
**А. Примеры вирусов**

оболочка

вирус гриппа  
ssRNA (8 молекул)  
13600 н.о.  
нуклеокапсид окружен оболочкой

вирус табачной мозаики  
ssRNA 6400 н.о.  
структура спиралевидная

полио-вирус  
ssRNA 7000 н.о.  
икосаэдрический капсид

**2. Патогенные вирусы растений и животных**

**1. Строение вируса**

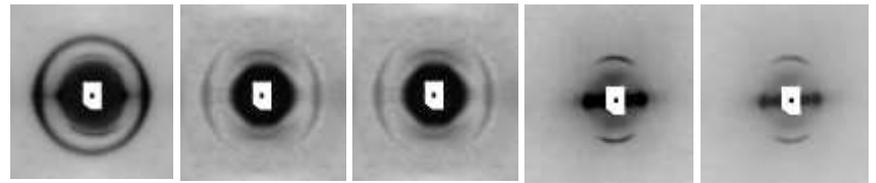
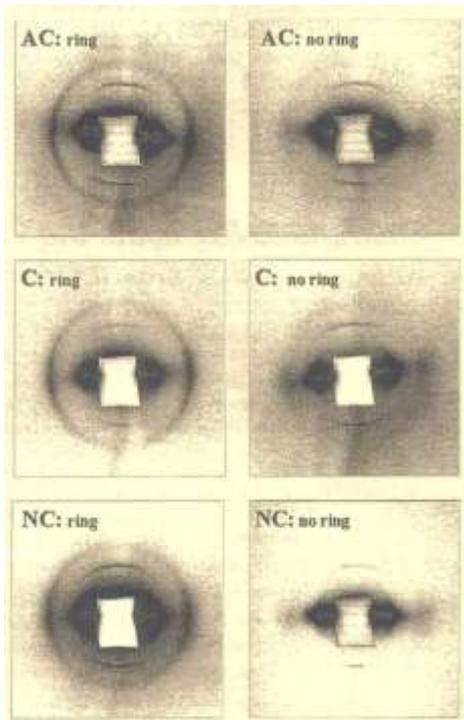
пентамер

гексамер

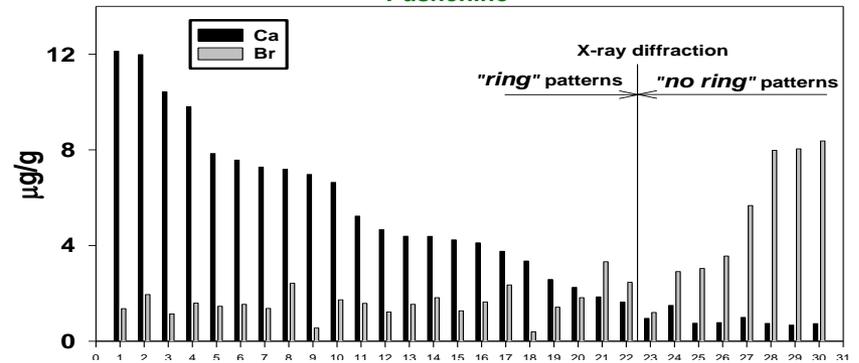
капсид

икосаэдр из 180 мономеров

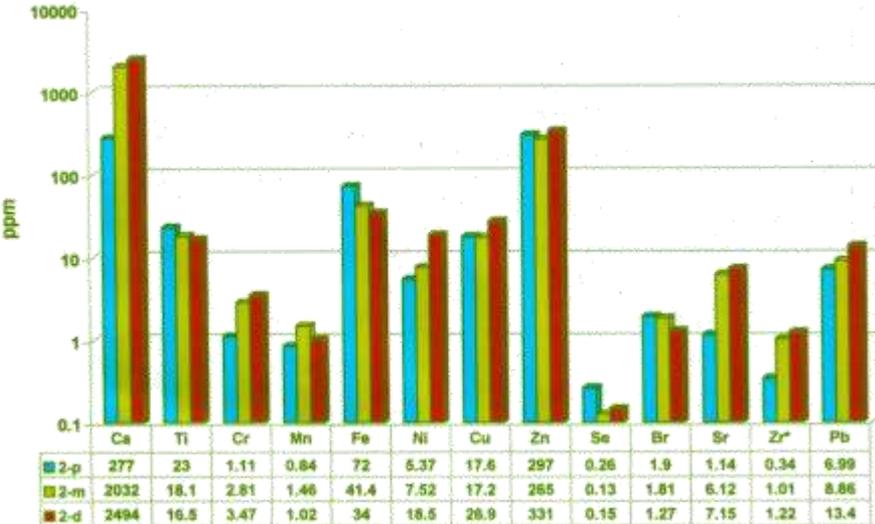
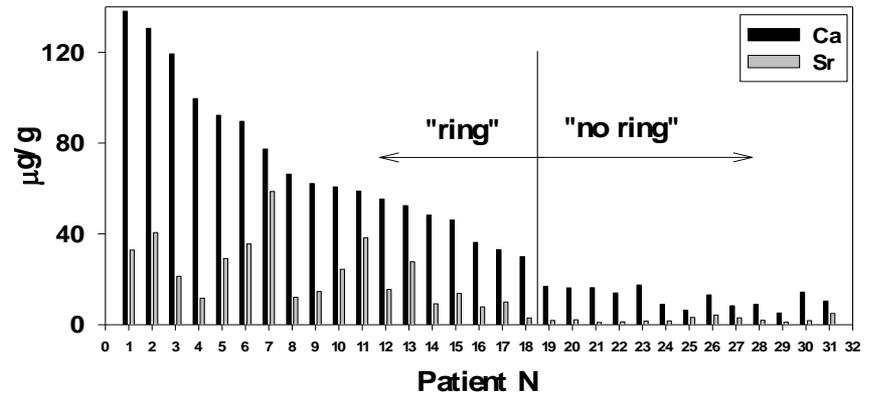
**2. Модель вируса**  
**Б. Капсид риновируса**



Content of Ca( $\times 450$ ) & Br in hairs of 30 donors from Novosibirsk & Pushchino



Content of Ca ( $\times 20$ ) & Sr in hairs of breast cancer patients



V.A.Trounova, A.A.Vazina, N.F.Lanina, P.M.Sergienko, V.I.Kondratyev  
 "Correlation between element concentrations and X-ray diffraction patterns in hair" *X-ray Spectrometry*, 2002, 31, p. 314-318.