



L01БиоМеры Биологическая метрология

П.И. Белобров

Сибирский федеральный университет, Красноярск,

<http://molpit.org/>

peter.belobrov@gmail.com

«Нижегородский государственный педагогический
университет имени Козьмы Минина», 25/9/2019



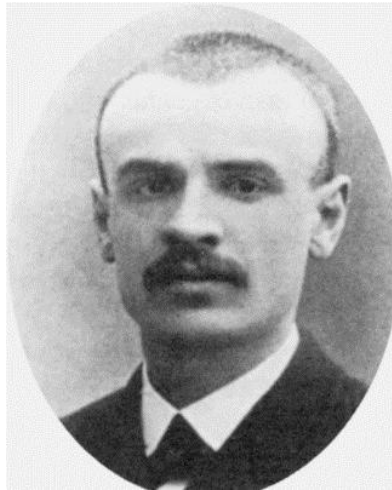
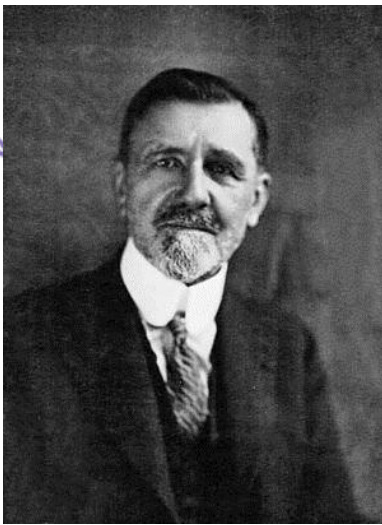
Аннотация

- Великая метрологическая революция завершилась созданием квантовой системы единиц Природы и переопределением Международной системы единиц СИ 20 мая 2019.
- Тем самым количественные единицы измерения физической природы перестали зависеть от артефактов.
- В лекции рассмотрены не количественные меры, позволяющие изучать и сравнивать качественные характеристики исследуемых объектов.
- Акцент сделан на методы биологической метрологии, где невозможно создавать живые эталоны для сравнения.



План лекции

- Прелюдия – экспромт (вместо введения)
- Теория меры после Метрической конвенции 1875 г.
- Виктор Гюго: великая Аксиома
 - Ключи разума: число, буква, нота. Знай, думай, мечтай.
- Не количественные переменные
 - буквы, ноты, ключевые слова, образы и т. д. и т.п.
 - есть не количественные р-адические числа
- Примеры множества не количественных мер
 - Строгий отбор примеров с учётом диалога с аудиторией
- Рождение истинной биологической метрологии
- Выводы – меры и миры смысла



- *Международное бюро мер и весов (BIPM).*
- BIPM было создано 20 Мая **1875** вместе с подписанием Метрической конвенции.

Эмиль **Борель** (7.1.**1871**-3.2.1956),

История

Рене-Луи **Бэр** (21.1.**1874**-5.7.1932) &

Анри Леон **Лебег** (28.6.**1875**-26.7.1941)

создали теорию меры. Т.к. они «с молоком матери»
впитали «Свободу, Равенство, Братство» и ...
чувство меры (после многих революций!).



Виктор Гюго (26.2.1802 – 22.5.1885)

- «L'esprit de l'homme a trois clefs qui ouvrent tout : le chiffre, la lettre, la note. Savoir, penser, rêver. Tout est là.»
- “The mind of man has three keys which open everything: the **number**, the **letter**, the **note**. Know, think, dream. Everything is here.”
- «Разум человеческий владеет тремя ключами, открывающими все: цифрой, буквой, нотой. Знать, думать, мечтать. Все в этом».



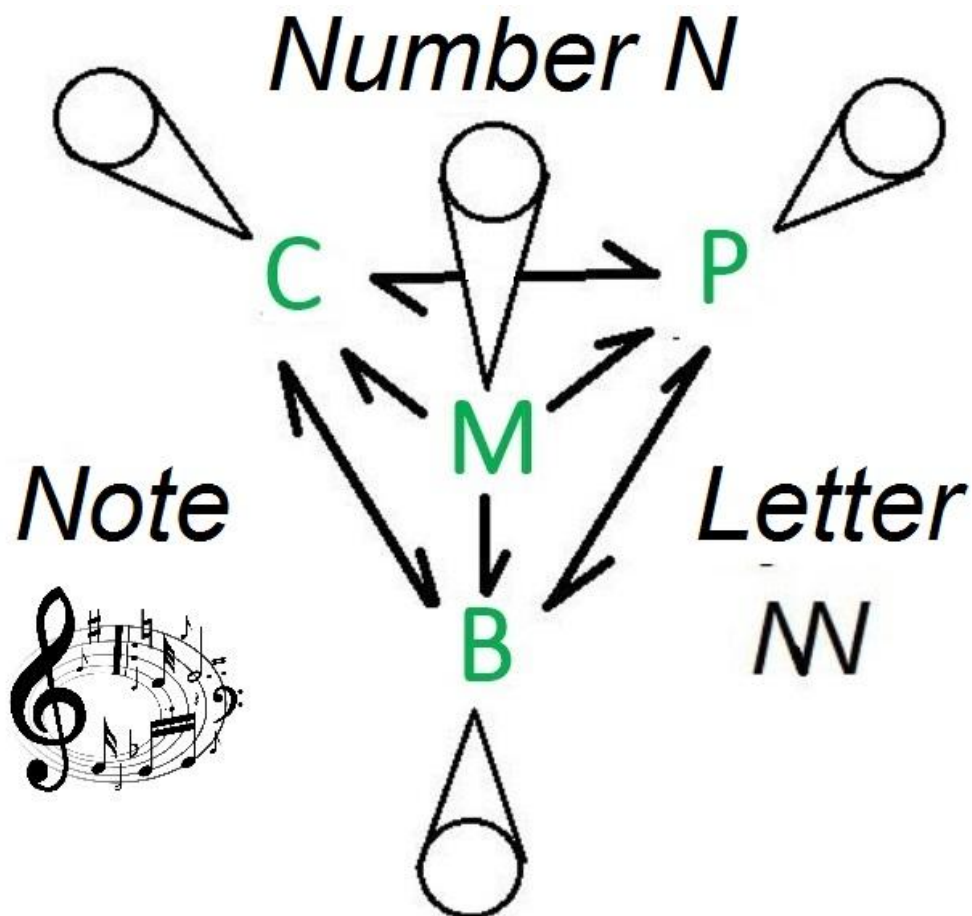
Переменные, значения etc.



- числа и не количественные величины:
 - буквы,
 - ноты,
 - ключевые слова,
 - образы ...
- Значения функций
 - числа и не количественные величины:
 - буквы,
 - ноты,
 - ключевые слова,
 - образы ...
 - But why only **quantity** with **nominal properties**?
- Но почему только количественные переменные с номинальными свойствами?



Не количественные значения





Возникает вопрос

- Можно ли создать общую теорию меры для любых не количественных переменных?
- Ответ тривиален: нет, никто и никогда. **NNN**

NNN – нечисловая запись

- Почему?
 - Человек мыслит в большом числе измерений в поле континуума.
- Вот почему английское слово dimension имеет два значения на русском:
 - фактическое количество измерений пространства и
 - сам процесс измерения.



Г. Биркгоф (19/1/1911 – 22/11/1996)

Математика и психология М., «Сов. радио» 1977.

- «Первым методом **дискретной** математики был *счет* (например, овец в стаде), **континуальная** же математика — математика непрерывного — занималась **измерением** разных величин, как расстояние, площадь, время, вес и объем».
- Наш разум может преобразовать текст в мысленный образ (воображение), но туповатый суперкомпьютер этого никогда не сумеет делать.
- «Мыслящие машины (роботы)» невозможны!
- «Мы можем предвидеть все более растущий **симбиоз человека и машины**, в котором каждый партнер выполняет задачи, наиболее для него подходящие».



Меры Аллена



- μ_{AI2} – Allen Institute for Artificial Intelligence
- μ_{AB} – Allen Institute for Brain Science
 - NW Gouwens et al. // *Nature neuroscience* **22**, 1182 (2019)
 - H Choi, S Mihalas // *PLoS comp biology* **15**, e1006978 (2019)
- μ_{AC} – Allen Institute for Cell Science
 - Integrated Mitotic Stem Cell <https://imsc.allencell.org/>

Меры Scholar Google

- μ_{SG} – поиск документов с использованием многих размерностей

Меры искусственного интеллекта

- $\mu_{ИИ}$ – ИИ не думает, только копирует и вставляет!
 - Но эти меры помогают нам думать!



БиоЧисловые меры – μ_{BN}

- μ_{BN} – by Ron Milo (Bio Phys), Rob Phillips (Phys Bio) and Nigel Orme (Image measures)



- Ron Milo, Rob Phillips. Illustrated by Nigel Orme. Cell biology by the numbers. 2016. 395 p.
- <https://bionumbers.hms.harvard.edu/search.aspx>

B10NUMB3R5
THE DATABASE OF USEFUL BIOLOGICAL NUMBERS

Home Index Book About Us Misc. ▼

e.g. "ribosome coli"; "p53 human"; "transcription"



Popular BioNumbers

Recent BioNumbers

Key BioNumbers



Физиологические меры



- Claude Bernard. Principe de médecine expérimentale. Paris: Baillière (1847).
 - Клод Бернар. Классики биологии и медицины. Лекции по экспериментальной патологии. Биомедгиз. 1937. 588 с.
- Клод Бернар (12.7.1813 – 10.2.1878) μ_{CB}
- Иван Михайлович Сеченов (13.8.1829 – 15.11.1905) μ_{IS}
- Иван Петрович Павлов (26.9.1849 – 27.2.1936) μ_{IP}
- Илья Ильич Мечников (15.5.1845 – 15.7.1916) μ_{IM}
- Владимир Михайлович Бехтерев (20.1.1857 – 24.12.1927) μ_{VB}
 - Denis Noble. Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology // *Experimental Physiology* **93** (1), 16-26 (2008). ➔ несколько мер Дениса Нобла ниже



1^я мера Дениса Нобла



- Denis Noble. **The music of life**: biology beyond genome. Oxford University Press, 2006. 168 p.

2nd measure

- Denis Noble. **Dance to the Tune of Life**: Biological Relativity. Cambridge University Press. 2016. 302 p.

3rd measure

- **Exosomes: A Clinical Compendium**. Eds: Lawrence Edelstein, John Smythies, Peter Quesenberry, Denis Noble. 1st Ed. Academic Press. 2020. 450 p.
- 2014 Theme Issue 'Epigenetic information-processing mechanisms in the brain' compiled and edited by Lawrence Edelstein, John Smythies and Denis Noble // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **369** (1652), all issue (2014).



4th μ_{DN} – принципы биологии



1. Био функциональность – много уровней.
2. Передача информации – много способов.
3. ДНК – не единственный передатчик признаков.
4. Биологическая теория относительности: главного уровня организации не существует.
5. Онтология генов требует понимания процессов на более высоких уровнях.
6. Генетической программы не существует.
7. Нет программ и на каком-либо другом уровне.
8. Не существует программы в мозге.
9. Собственная личность не является объектом.
10. Многое надо изучать; «биологической теории» пока не существует.



Принципы биологии – μ_{PB}



1. Действие – это закон жизни
2. Многомерная природа биологических связей
3. Клетки и ткани – канторовы континуумы
4. Биологическое разнообразие – закон жизни
5. Способность создавать и есть жизнь
6. Гармония биологических функций и сигналов
7. Сложность иерархии и организации генов
8. Перемешивание клеточных линий = наследование
9. Гармония индивидуальности и целостности
10. Совместные условные биологические меры



Биологическая лемма

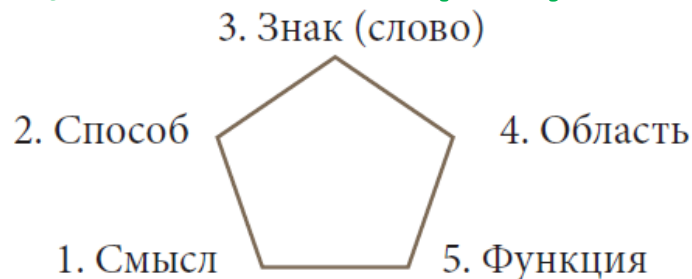
- Био действие никогда не равно био противодействию, их отличие является движущей силой развития.
- «Покой нам только снится».

Физическая сторона Природы

- 3^й закон Ньютона: действие = противодействию.
- Постоянная Планка – есть квант действия h .
- $h = 6.62607015 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ (точно теперь!)
- Физическое действие $I = \int p \cdot dq = \int q \cdot dp$,
- где q – координата, p – импульс



Ког(мем) Ю.Н. Караулова (2004)



Элементарная единица знания = «фигура знания» – основа структурирования языкового сознания, задает пять размерностей – функциональную (рецепт или ретушь), концептуальную (~100 предметных областей), лексическую (слова - имена когнем в базе и соответственно минимальный словник тезауруса), операционную (~40 способов задания смысла) и дискурсивную (гипертекстовая организация) – базы знаний (построенные от смысла к знаку) работы языкового сознания. Иными словами, метрика языкового сознания складывается из пяти измерений, образуя соответствующее когнитивное пространство.

Лингвистические меры ума - наиболее сложные.

Электрические меры нейронов – много проще:

- C Koch. *Consciousness: Confessions of a Romantic Reductionist*. 2012.



Заметки о новых мерах



- 1984 «Геном – орган клетки»
 - McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge // *Science* **226** (4676), 792-801 (1984).
- 2006 «Когнитивные размерности языкового сознания»,
 - Ю. Н. Караулов. В книге "Славистика: синхрония и диахрония", с. 14-29. 2006.
- 2006 «Музыка жизни: биология вне генома»,
 - Denis Noble. The music of life: biology beyond genome. Oxford University Press, 2006. 168 p.
- 2016 «Танец под мелодию жизни: биологическая относительность»,
 - Denis Noble. Dance to the Tune of Life: Biological Relativity. Cambridge University Press, 2016. 302 p.
- 2020 «Клетка измеряет клетку экзосомами»
 - Exosomes: A Clinical Compendium. Eds: L Edelstein, J Smythies, P Quesenberry, D Noble. Academic Press. 2020. 450 p.



Жизнь – всегда симбиоз



- 1886 «Генетическое почвоведение»
 - Докучаев В.В. Материалы к оценке земель Нижегородской губернии. Вып. 1. СПб., 1886.
 - Вернадский В. И. К оценке земель Нижегородского уезда Нижегородской губернии (1882) // *Отчет Нижегород.губ.Земству СПб* (1885).
 - Сибирцев Н.М. Общая геологическая карта России. Лист 72-й. Владимир, Нижний Новгород, Муром. // *Тр. Геол. Ком.* 15, no. 2 (1896): 282.
- 2010 «Микробиом Земли»
<http://www.earthmicrobiome.org/>
 - Результаты мета-геномного анализа образцов микробных сообществ, собранных сотнями исследователей для проекта «Микробиом Земли».
 - Thompson L. R. at al. (2017). // *Nature*, 551:457-463
 - Gilbert J. A. at al. (2014). // *BMC Biology*, 12(1).
 - Gilbert J. A. at al. (2010). // *Standards in Genomic Sciences*, 3(3), 243–248.
- 2018 «Геном Земли» <https://www.earthgenome.org/>
 - Harris A. Lewin H.A. at al. Precision nomenclature for the new genomics // *GigaScience* 8 (8), giz086 (2019).



В.И. Вернадский

(12/3/1863 – 6/1/1945)

- В ноосфере решающим и определяющим фактором является духовная жизнь личности в ее специальном выражении...
- *Нет ничего более ценного в мире и ничего, требующего большего сохранения и уважения, чем свободная человеческая личность.*



Созидание – это жизнь = аутопоэзис



- Francisco G. Varela, Humberto R. Maturana, and Ricardo Uribe. Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model // Biosystems 5 (4), 187-196 (1974).
- Матурана У., Варела Ф. Древо познания. Биологические корни человеческого понимания. 2 изд., доп. 2019. 320 с.
- Никлас Луман. Эволюция науки // Эпистемология и философия науки. 51 (1), 215-233 (2017).
 - «... когнитивные аппараты выживают не благодаря достижениям в репрезентациях внешнего мира. Они выживают, поскольку способны воспроизводить самих себя».
 - «*Механизм изменчивости* касается лишь отдельных операций, т. е. коммуникативных *событий*».
 - «... стабилизация заключена в континуальности аутопоэзиса системы».



Биосемантика

Марчелло Барбьери

- M Barbieri. The Semantic Theory of Evolution. 1985.
- M Barbieri. The organic codes: The birth of semantic biology. 2001. 2003.
- M Barbieri. Code Biology: A New Science of Life. 2015.
- M Barbieri. What is code biology? // BioSystems 164, 1-10 (2018).
- M Barbieri. Code Biology, Peircean Biosemiotics, and Rosen's Relational Biology // Biological Theory 14 (1), 21-29 (2019).
- Marcello Barbieri. A general model on the origin of biological codes // Biosystems 181, 11-19 (2019).



20 мая 2019 года родилась Квантовая СИ Природы!!!



<https://www.bipm.org/en/publications/si-brochure/>

- Извините, но это только **цифры**, т.е. количественная, физическая сторона Природы!
- Как насчет музыки жизни (**ноты**) и смысла слов моего доктора (**буквы**)?
- Как измерить значения и ценность тех многих нечисловых переменных, которые определяют качество нашей жизни?
- Конец Великой Метрологической Революции (20 мая 2019 г.) по сути дела является величайшим началом ... только чего?

THE DEFINING CONSTANTS OF THE INTERNATIONAL SYSTEM OF UNITS

Defining constant	Symbol	Numerical value	Unit
hyperfine transition frequency of Cs	$\Delta\nu_{\text{Cs}}$	9 192 631 770	Hz
speed of light in vacuum	c	299 792 458	m s^{-1}
Planck constant*	h	$6.626\,070\,15 \times 10^{-34}$	J Hz^{-1}
elementary charge*	e	$1.602\,176\,634 \times 10^{-19}$	C
Boltzmann constant*	k	$1.380\,649 \times 10^{-23}$	J K^{-1}
Avogadro constant*	N_{A}	$6.022\,140\,76 \times 10^{23}$	mol^{-1}
luminous efficacy	K_{cd}	683	lm W^{-1}

*These numbers are from the CODATA 2017 special adjustment. They were calculated from data available before the 1st of July 2017.

SI WC – *Wallet Card*



Towards biological quantity theory for nominal property metrology in polyenzymatic devices with living cells

P I Belobrov¹, A A Evstrapov², E N Esimbekova^{1,3}, I A Denisov^{1,4},
K A Lukyanenko^{1,4}, E D Osipova⁵, A S Yakimov⁵

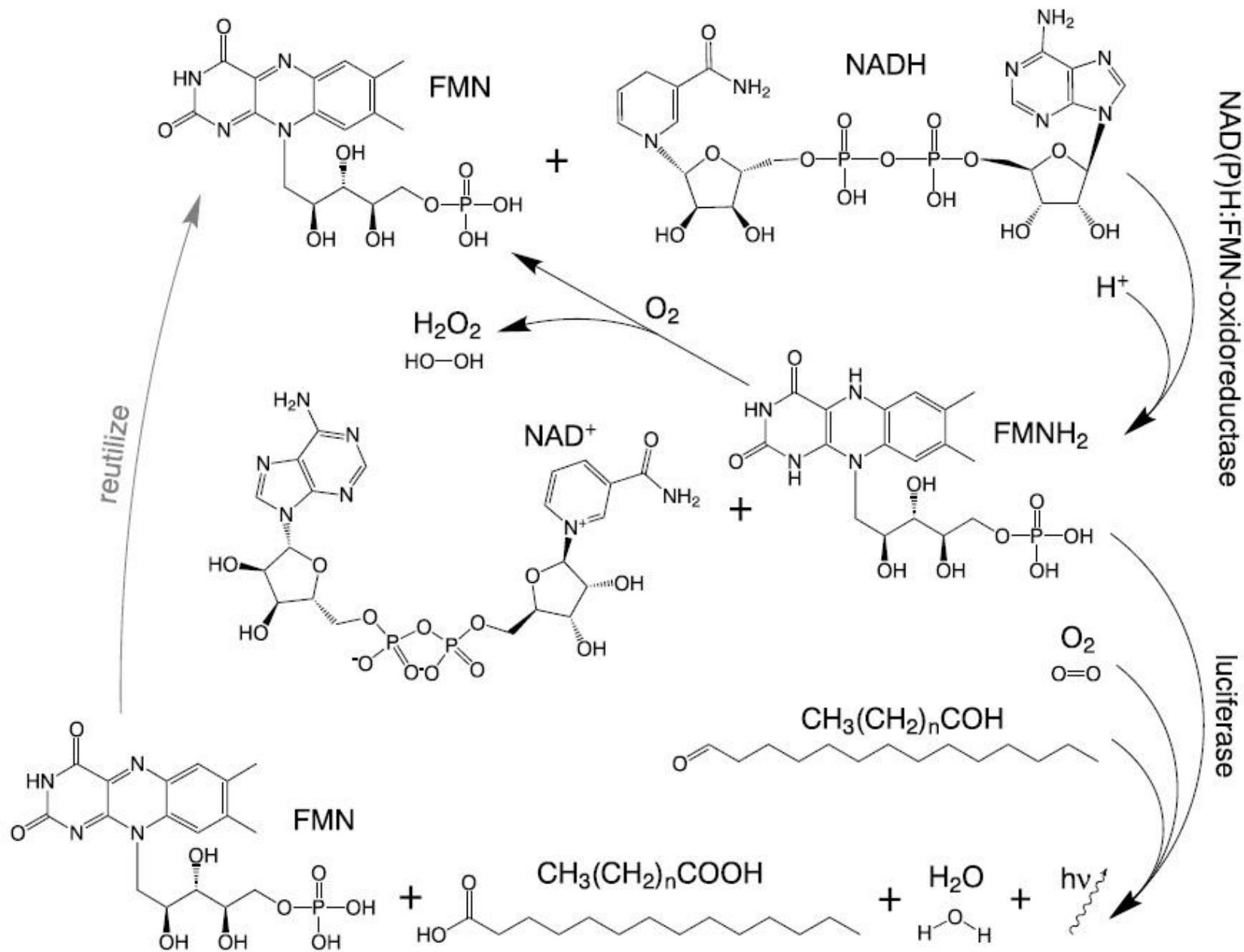
¹School of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University,
Krasnoyarsk, 660041, Russia

²Institute for Analytical Instrumentation RAS, St. Petersburg, 190103, Russia

³Laboratory of photobiology, Institute of Biophysics SB RAS, Krasnoyarsk,
660036, Russia

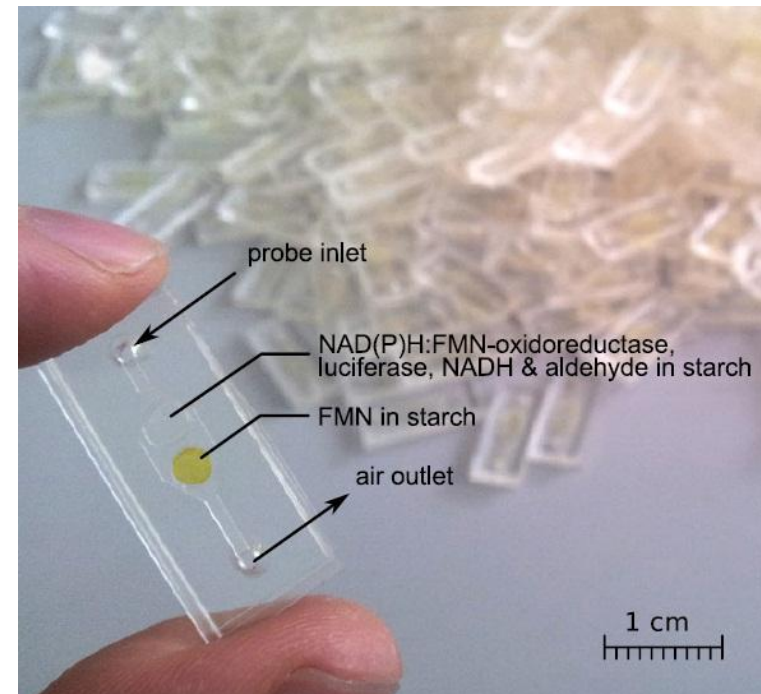
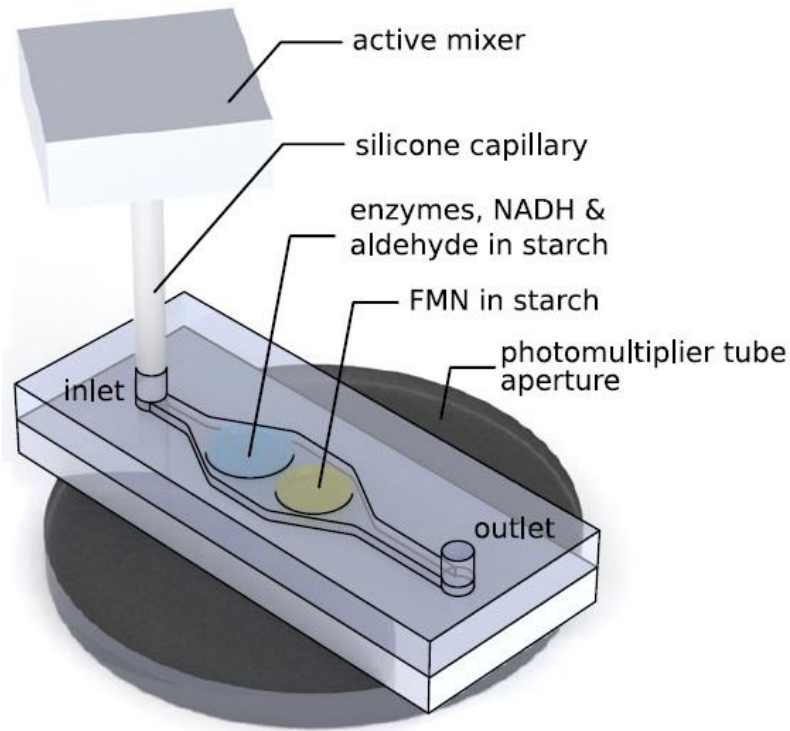
⁴Laboratory for Digital Controlled Drugs and Theranostics, Federal Research
Center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS", Krasnoyarsk, 660036, Russia

⁵Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk
State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk
660022, Russia





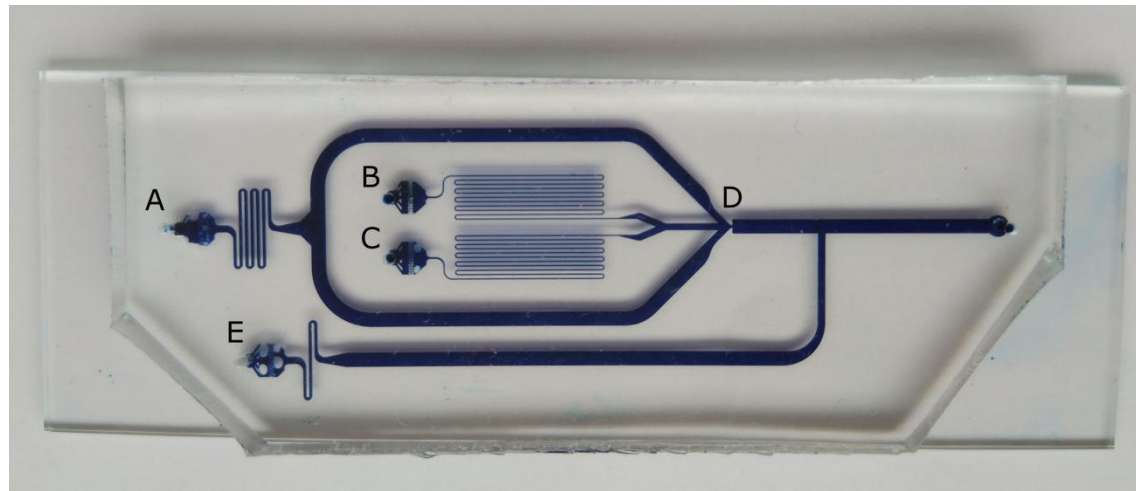
Преобразование био в $h\nu$



- Наш чип преобразует био сигнал в физический $h\nu$
 - Ivan Denisov et al. // *Luminescence* **33**, 1054 (2018).



PDMS чип с системой Red + Luc основан на капельной микрофлюидной платформе.



Система Red + Luc подавалась в чип двумя путями: один раствор (B) содержал ферменты и NADH, другой раствор (C) содержал альдегид, FMN и анализируемый образец. После объединения B и C поток сжимается масляной фазой (A) в точке гидродинамической фокусировки (D), образуя эмульсию вода-в-масле.

- Подробнее в статье IMEKO 2019



Обучение математическим мерам с нечисловыми значениями

- Paul R. Halmos. Measure Theory. 1950.
Google Book [URL Cited by 7598](#) (18/9/2019)
- Халмош П. Теория меры / Пер. с англ. под ред. проф. С.В. Фомина. 1953.
- Felix Hausdorff. Grundzüge der Mengenlehre. 1914. Mengenlehre. 1927.
- Google Book [URL Cited by 1670](#) (18/9/2019)
- Хаусдорф Ф. Теория множеств. / Пер. с нем. под ред. и с доп. П.С. Александрова и А.Н. Колмогорова. 1937.

<https://sites.google.com/site/nnvmeasures/>



Выводы

- **Суть биологической метрологии:**

- Нельзя создать живой эталон в принципе.
- Мы преобразуем биологический сигнал в физический, используя полиферментные цепи в чипе с люциферазой.
- Так люциферазная микрофлюидная платформа помогает создать биологическую метрологию.

Пока всё это – очень просто.

- Основными проблемами являются значения нечисловых биологических переменных и понимание того, «что мы измеряем».
- Надежда только на новые биологические меры.



«Как начинался язык»

- Д.Л. Эверетт. Как начинался язык. История величайшего изобретения. 2019
 - оригинальная, развернутая историю языка как человеческого изобретения – от возникновения нашего вида до появления более 7000 современных языков.
- Н. Хомский - врожденный языковой инстинкт у Homo sapience.
- Д.Л. Эверетт – речь развивалась исторически постепенно в процессе коммуникации.
 - *Daniel L. Everett. How Language Began: The Story of Humanity's Greatest Invention. 2017*
- Наше предположение – путём развития биомер, в частности, мер для измерения цвета, формы, смысла!



Благодарности

- Благодарю Г.А. Амелину и М.В. Амелина за поддержку всей моей жизни и моего разума.
- Благодарю также А.С. Якимова, И.А. Денисова, К.А. Лукьяненко за множество полезных обсуждений, комментариев и предложений.
- Хочу поблагодарить Институт Аллена и Передовую группу Пола Г. Аллена за видение, создание и поддержку открытой науки.
- Посылаю наилучшие пожелания всем моим друзьям, которые испытывают мою искреннюю благодарность за плодотворные беседы.



Знай, думай,
мечтай ...



- 
- Нота
 - Охота
 - Буква
 - Фото
 - Страсть
 - Число
 - ..., ∞ etc.

Виктор Гюго
и мой Босс

Босс помог
мне понять:

Молчание –
это Свобода



Босс