

Квантование нелокальных гравитационных и биологических полей в клетке

П И Белобров, 27/2/2015

обсуждение с биологами:

Л И Патрушев и А Г Малыгин, 30/3/2015

От Дайсона → до дробных мер

- **Stability of matter**

- FJ Dyson, A Lenard. I. J Math Phys 8 (3), 423-434 (1967).
- A Lenard, FJ Dyson. II. J Math Phys 9 (5), 698-711 (1968).

- **Ф Дайсон. Устойчивость вещества**, с.18-91.

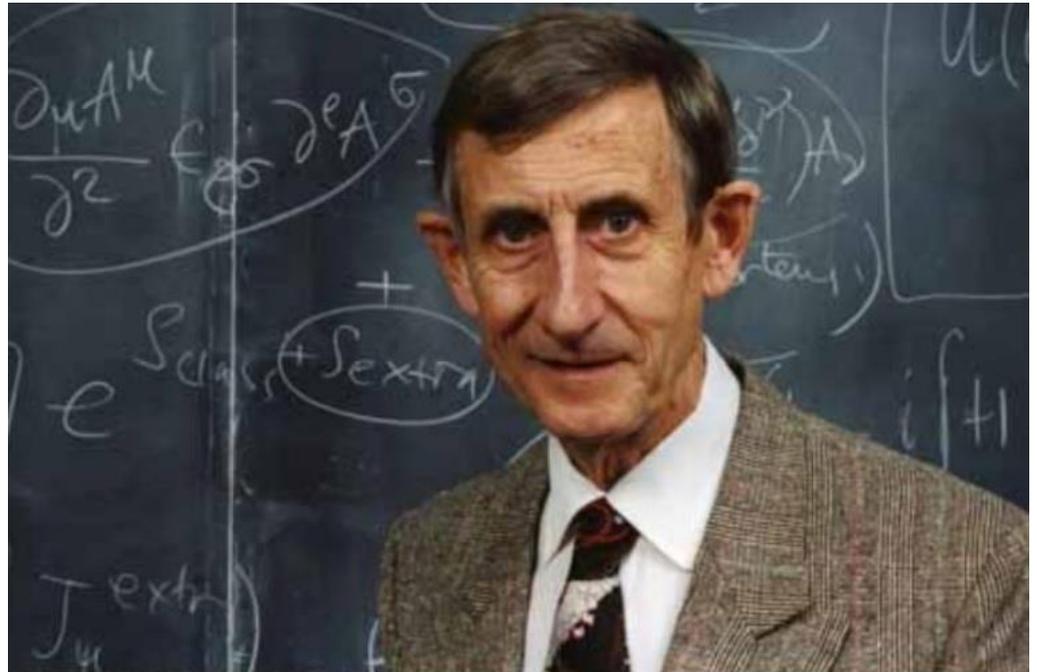
- **Устойчивость и фазовые переходы.** «Мир», М, 1973

- Дайсон Ф. Птицы и лягушки в математике и физике
 - УФН 180, 859–870 (2010).

- Fractional Hardy-Lieb-Thirring and related inequalities for interacting systems

- D Lundholm, PT Nam, F Portmann. arXiv:1501.04570 (2015).
- Доказаны неравенства Харди-Либа-Тирринга для квантовых систем многих тел с **дробными кинетическими операторами** и однородными потенциалами взаимодействия, где не предполагается никакой антисимметрии волновых функций.

«Новые направления в науке **гораздо чаще** создаются с помощью новых методов, а не новых концепций. Новые концепции объясняют известные явления по-новому. Новые методы открывают новые явления, которые необходимо объяснить». *Freeman J. Dyson*



Квантование полей: гравитация и биология

продолжение беседы

Некодирующие белки РНК →

Принципы биологии клетки [ПБК по нашему](#)

Физическая биология клетки

Занятие 12. 25/3/2015 + 30/3/2015

Экспрессия клеток: от ППЛ до ППБ

К точным законам живой природы

P I Belobrov 25/12/2014 → 25/3/2015

Ф. Дайсон «Птицы и лягушки в математике и физике» // УФН, 180, 859–870 (2010).

- Бывают учёные-птицы, а бывают и учёные-лягушки. Птицы парят в вышине и обозревают обширные пространства биологии, сколько видит глаз. Наслаждение им доставляют понятия, которые сводят наши размышления воедино и позволяют совместно рассматривать задачи, возникающие в разнообразных элементах пейзажа. Лягушки же копошатся далеко внизу в грязи и видят только растущие поблизости цветы. Для них наслаждение — внимательно разглядывать конкретные объекты; задачи они решают последовательно, одну за другой.
- Сам я — лягушка, а среди моих близких друзей немало птиц. Отсюда и основная тема моей сегодняшней лекции: биологии необходимы и птицы, и лягушки. Биология сложна и прекрасна потому, что птицы привносят в неё широкий взгляд, а лягушки — замысловатые детали. Биология сочетает в себе общность принципов и глубину структур, что делает её и великим искусством, и важной наукой. Было бы глупо утверждать, что птицы лучше лягушек, ибо видят дальше, или что лягушки лучше птиц, ибо проникают глубже. Мир биологии широк и глубок, и для его изучения нужны и птицы, и лягушки.
- Выше была сделана замена: математика → биология

Ф Дж Дайсон (р. 15/12/1923) говорил:

- «Новые направления в науке гораздо чаще создаются с помощью новых методов, а не новых концепций. Новые концепции объясняют известные явления по-новому. Новые методы открывают новые явления, которые необходимо объяснить».
- “New directions in science are launched by new tools much more often than by new concepts. The effect of a concept-driven revolution is to explain old things in new ways. The effect of a tool-driven revolution is to discover new things that have to be explained.”
- Freeman Dyson «Imagined Worlds». 1997.

Freeman Dyson «Imagined Worlds»

- There are two kinds of scientific revolutions, those driven by new tools and those driven by new concepts.
- Есть два вида научных революций, благодаря новым инструментам и благодаря новым концепциям.
- The effect of a concept-driven revolution is to explain old things in new ways. The effect of a tool-driven revolution is to discover new things that have to be explained. In almost every branch of science, and especially in biology and astronomy, there has been a preponderance of tool-driven revolutions. We have been more successful in discovering new things than in explaining old ones. In recent times my own field of physics has had great success in creating new tools that have started revolutions in biology and astronomy. Physics has been less successful in creating new concepts with which to understand its own discoveries.

Почему и гравитация и биология?

- Гравитация
 - Уже 80 лет нет **теории** квантовой гравитации
 - Проблема **нелокальности поля** не решается
 - Необходимость теории в **высоких размерностях**
 - Нет соответствующих **квантовых чисел**
- Биология
 - До сих пор **нет теории** биологических полей
 - **Нелокальность** биологических взаимодействий
 - **Многомерность** биологических сил и действия
 - Налю, но ... нет пока **квантовых чисел**

Кто, что и как скажет?

[Выпуски](#) / [2005](#) / [Октябрь](#) / [2015](#) / К 80-летию .?.

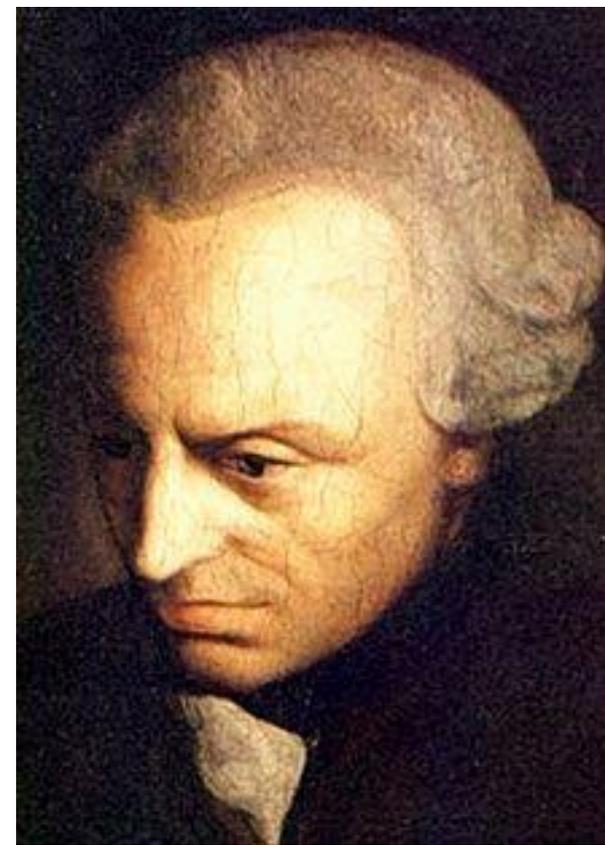
Матвей Бронштейн и квантовая гравитация.

[Г.Е. Горелик](#) К 70-летию нерешенной проблемы

- "Что, собственно, произошло в 1935 г.? Разве никто до того не соединял слова «квант» и «гравитация» и не писал формул, содержащих одновременно фундаментальные константы c , G и h (скорость света, гравитационная константа и постоянная Планка)?" Было и первое, и второе, а второе — даже раньше первого.
- Однако *проблема квантовой гравитации* во всей ее глубине была осознана именно в 1935 г. Произошло это осознание в голове Матвея Петровича Бронштейна, а публично и исторически зафиксированным фактом стало в ноябре 1935 г. во время защиты в Ленинградском физико-техническом институте (ЛФТИ) его докторской диссертации.
- Спустя 70 (**уже 80**) лет глубина проблемы особенно очевидна, поскольку проблема так и не решена, став, вероятно, самым "проклятым" вопросом фундаментальной физики.

Иммануил Кант

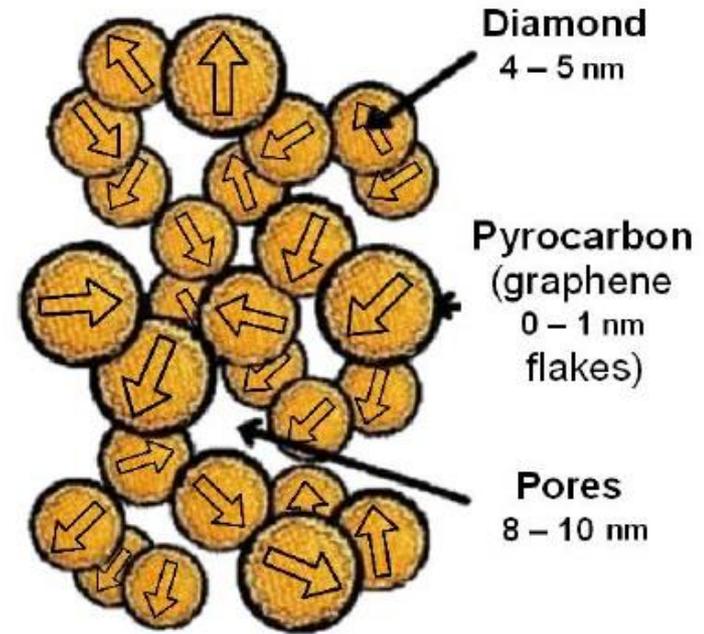
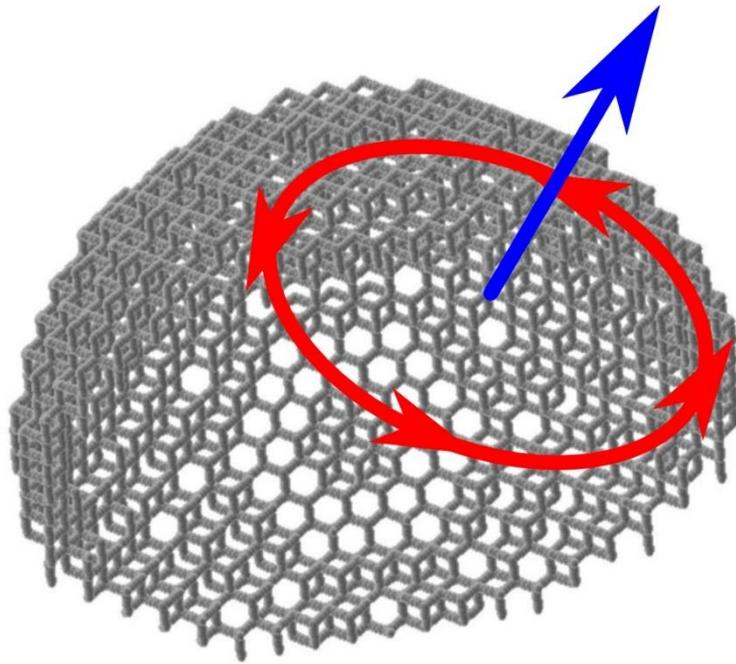
- (нем. *Immanuel Kant* [ɪˈmaːnu̯eːl ˈkant]);
- 22 апреля 1724, Кёнигсберг, Пруссия — 12 февраля 1804, там же) — немецкий философ, родоначальник немецкой классической философии, стоящий на грани эпох Просвещения и романтизма.
- Через несколько лет после появления во Франции гипотезы Бюффона, а точнее в 1755-м году, в Германии известный философ Иммануил Кант, будучи ещё молодым домашним учителем, выпустил книгу «**Всеобщая естественная история и теория неба**, или исследование о составе и механическом происхождении всего мироздания, построенное на основе принципов Ньютона».



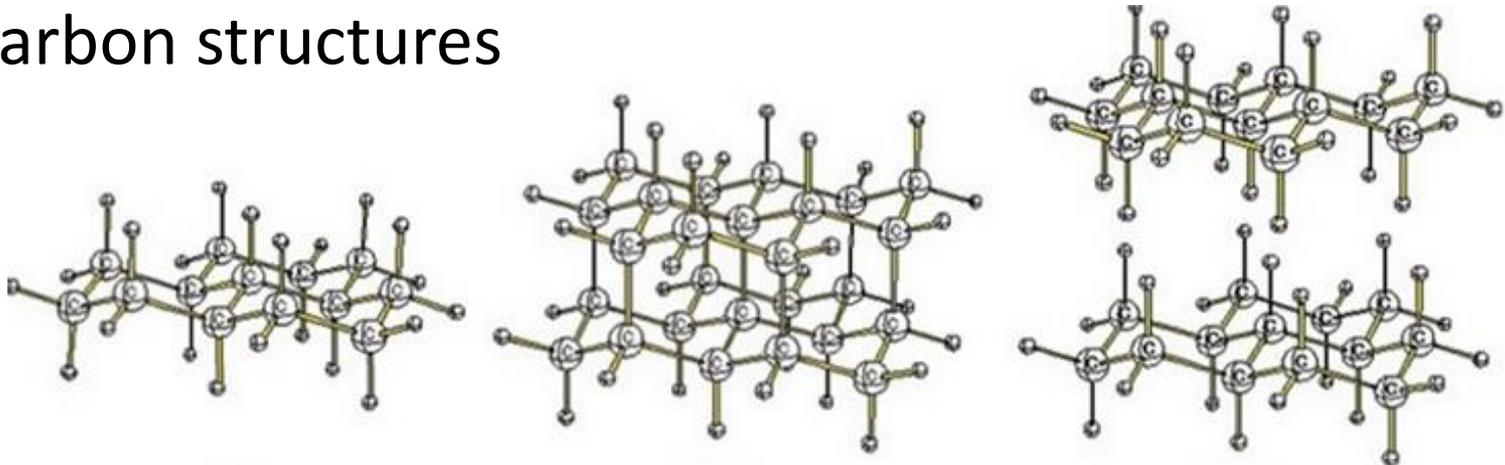
До 1791-го года книга оставалась неизвестной, тем более, Кант не поставил своего имени на титульном листе, оставив сочинение анонимным.

<http://www.students.chemport.ru/veiitn.shtml>

Fractional dimensions of electron density

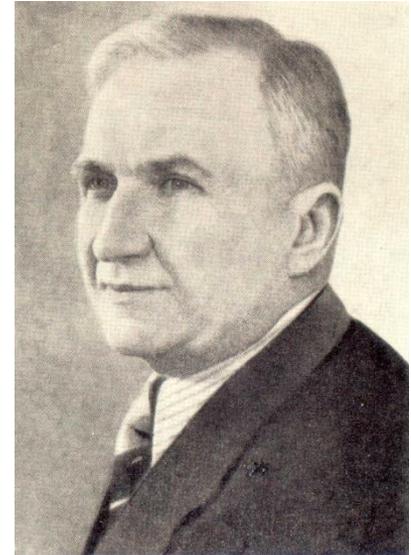


Strong curvature & incommensurate of nearest layers in carbon structures



Electronic-vibrational Tamm surface state of 5 nm diamond ball

- 1925 – Quantum theory of paramagnetism – **contribution of the orbital moment**
- 1929 – The concept of vibrational quanta in solid (later called **phonons** by Frenkel) \Rightarrow *Idea of quantum of sound at ND*
- 1933 – «**Tamm levels**» - certain electron states were due to the existence of the surface \Rightarrow *1D & 2D ϵ states at ND*
- 1934 – Any system with **virtual separated charges** should have **magnetic moment** \Rightarrow *Nature of free spin at ND*
 - In 1934, Altshuler and Tamm predicted the existence of the magnetic moment of neutron and correctly estimated its value and sign. This idea was so unusual then that even Niels Bohr who visited Moscow in 1934 could not accept it.



Igor Evgen'evich **Tamm**
(8/07/1895 – 12/04/1971)
1958 – Nobel Prize for the
Vavilov-Cherenkov effect

Classical papers of Tamm

- I. G. Tamm. Zur Quantentheorie des Paramagnetismus. *Z. Phys.* **32** (1), 582-595 (1925). *the orbital moment*
- I. G. Tamm. Über die Quantentheorie der molekularen Lichtzerstreuung in festen Körpern. *Z. Phys.* **60**(5-6), 345-363 (1930). *quantum of sound*
- I. G. Tamm. Über eine mögliche Art der Elektronenbindung an Kristalloberflächen *Z. Phys.* **76** (11-12), 849 -850 (1932). *Tamm levels (abs)*
- I. E. Tamm, Über eine mögliche Art der Electronenbildung an Kristalloberflächen *Z. Phys. Sowjetunion.* **1**, 733-746 (1932). *Tamm levels (paper)*
- C.A. Altshuler, I. E. Tamm. Magnetic moment of neutron // *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **8**, 455 (1934). *Quantum Nature of free spin*

Теории спина, нелокальность

- Гинзбург В Л, Тамм И Е. К теории спина // ЖЭТФ, 17 (3), 227-237 (1947).
- Васильев М А "В.Л. Гинзбург и поля высших спинов" УФН 181 (6), 665–672 (2011).
- Приложение «Статьи В.Л. Гинзбурга по высшим спинам»
- А. О. Barvinsky. **Aspects of nonlocality** in quantum field theory, **quantum gravity** and cosmology // Modern Physics Letters A, 30 (3), 1540003 (2015).

Tamm, T-spin & Topological materials

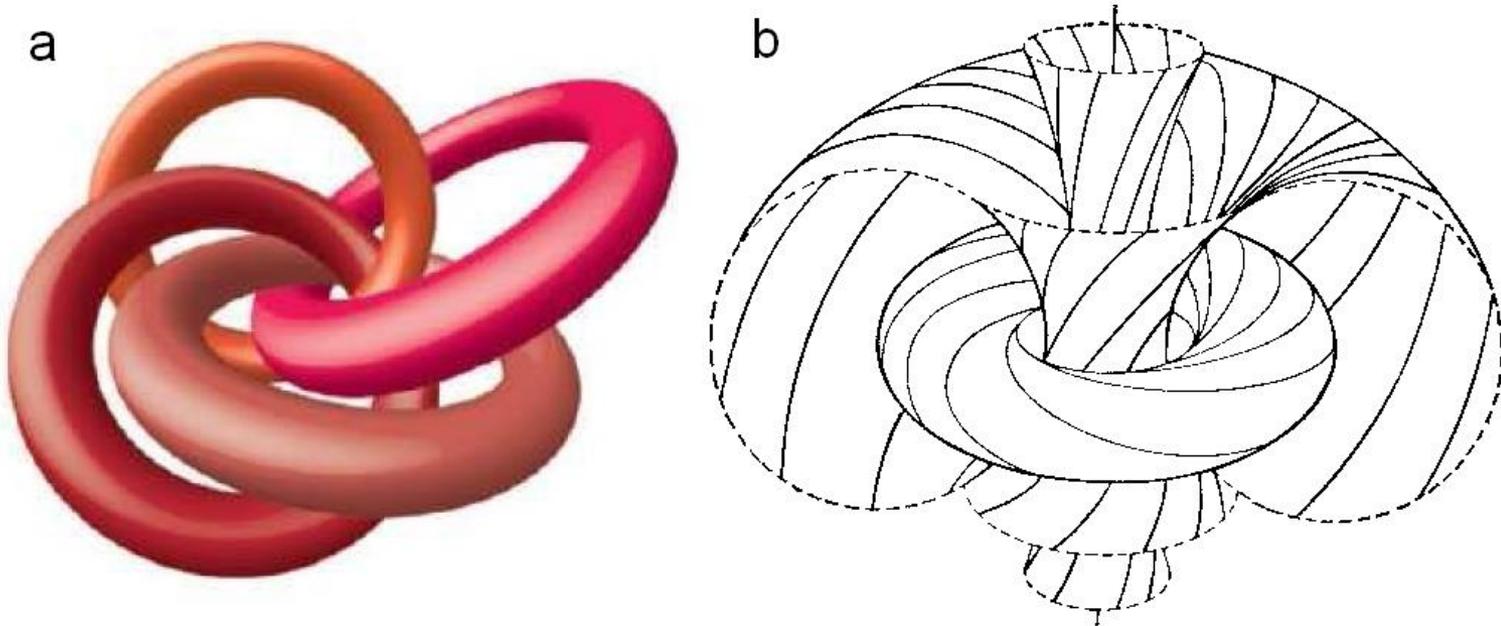
“Surface electronic states of insulator can be metallic” *I E Tamm 1932*

“If the topological invariants are always defined for an insulator, then the surface must be metallic.” *J Moore 2010*

Y Ando, L Fu. Topological Crystalline Insulators and Topological Superconductors: From Concepts to Materials // arXiv:1501.00531 [cond-mat.mtrl-sci] (3 Jan 2015).

Topological insulators

Topological insulators – insulator inside, conducting on the surface.



Hopf map $R^3 \subset S^3 \rightarrow S^2$

a. Moore, J. E. (2010). **The birth of topological insulators.**

Nature, 464(7286), 194-8. doi: 10.1038/nature08916

b. Белобров, П. И. (2001, 2003). Природа наноалмазного состояния и новые применения алмазных нанотехнологий. Высокие технологии в промышленности России (с. 235-256).

A Model of T-Spin – Hopf Soliton

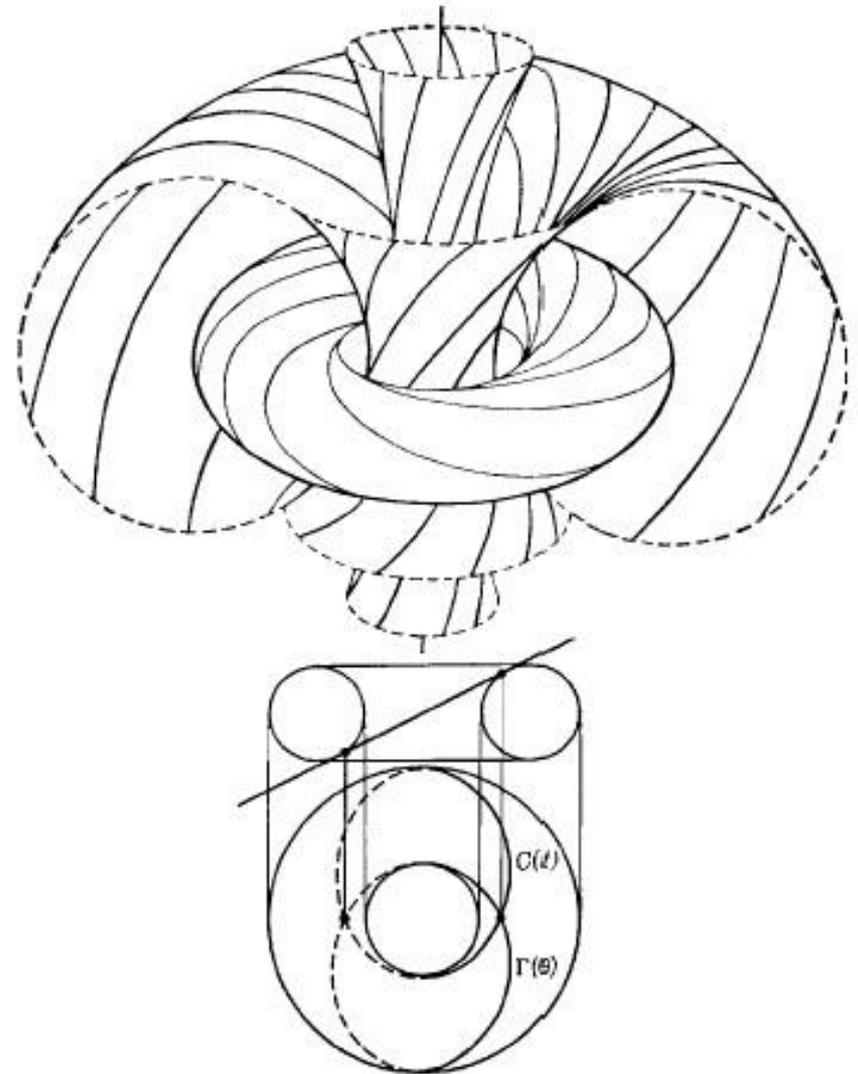
$m(x, y, z)$

$$m_1(x, y, z) = \left(\frac{2}{1+r^2} \right)^2 [-y - 2xz + yr^2],$$

$$m_2(x, y, z) = \left(\frac{2}{1+r^2} \right)^2 [x - 2yz - xr^2],$$

$$m_3(x, y, z) = -1 + \left(\frac{2}{1+r^2} \right)^2 [2x^2 + 2y^2].$$

$$\mu = \frac{2}{1+r^2}$$



А А Веденов:

«Вам не кажется, что объяснять
надо почему не все материалы
сверхпроводники?», –

- спрашивал В Л Гинзбурга

Задача Ильмеха:

Связь между энтропией и бинарной функцией распределения

Квантование полей вместе с описанием многомерности взаимодействия

в гравитации и в биологии – три непонятых кита Природы.

Несыгранная пьеса

понята возможность (25-30/3/2015)

- Партитуры биологических взаимодействий
- Симметрии, поля, силы, калибровки
- Free style, полёт без крыльев
- Мицеллы, микроэмульсии, микрофлюидика
- Капли, клетки, кляксы
- Фотон и квант магнитного потока
- Терагерц, волновод и один квант света (звука)
- Объяснить близость гравитации и биологии

Попытки определений квантов

- Р Б Хесин

- «ДНК, со всей заключенной в ней генетической информацией, без РНК-полимеразы мертва. **Жизнь начинается с транскрипции!**»

- Л И Патрушев

- «ДНК + РНК, как инструменты и как объекты взаимодействий, могут играть симфонию клетки. **Жизнь реализуется в экспрессии!**»

А Г Малыгин

- **Structural symmetry** of the metabolic reaction network. I. Carboxylic acid metabolism // Journal of molecular medicine **78** (2) , 66-73 (2000).
- Structure—chemical approach to **organization** of information on metabolic charts // Biochemistry **69** (12), 1379-1385 (2004).
- H Li, D de Ridder, M JL de Groot, M JT Reinders. Metabolic pathway alignment between species using a comprehensive and **flexible similarity measure** // BMC Systems Biology **2** (1), 111 (2008).

PIT00183 Экспрессия генов (класс Патрушева)

<http://molpit.org/?post=PIT00183>

- Лев Иванович Патрушев (см. его обзор [4]) читает для 4-го курса лекции "Основы генетической инженерии" (Каф физ-хим био и биотех ФМБФ МФТИ) <http://ibch.fizteh.ru/study/kursy/kurs03.html>.
- Если посм. <http://www.youtube.com/watch?v=WgjttWu-rqo> 100 минутную лекцию "Генетическая инженерия сегодня", то у Вас откроется второе дыхание в изучении биологии. Рекомендую слушать лекцию и смотреть 128 слайдов к ней [Patrushev2012L \(pdf, 7860КБ\)](#)

Книги и основные обзоры + лекции 2014:

1. Л.И.Патрушев. Экспрессия генов. 2000. [Patrushev2000 \(pdf, 6987КБ\)](#)
2. Патрушев Л.И. Искусственные генетические системы Том 1: Генная и белковая инженерия. 2004. [Patrushev2004 \(djvu, 5657КБ\)](#)
3. Л.И.Патрушев, И.Г.Минкевич. Проблема размера геномов эукариот // Усп биол химии, т.47, 293–370, 2007. [Patrushev2007 \(pdf, 1713КБ\)](#)
4. Л.И.Патрушев, Т.Ф.Коваленко. Функции некодирующих белки последовательностей генома млекопитающих // Усп. биол. химии, т. 54, 2014, с. 39-102. [Patrushev2014 \(pdf, 847КБ\)](#)

РІТ00095 Логика случая

- Дайсон – теоретик. Создал теорию случайных матриц, но логика биологического случая осталась тайной, т.к. кроме случайных матриц есть ещё экспрессия, эмбриогенез, иерархия кодов и ...
- Рекомендую прочитать внимательно глубокую и вдохновляющую книгу по биологической эволюции
 - ЕВ Кунин: Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. 2014. 527 с. [Koonin2014rus \(file, 8608КБ\)](#)
 - EV Koonin. The Logic of Chance: The Nature and Origin of Biological Evolution. 2012. 529 p. [Koonin2012 \(pdf, 4936КБ\)](#)
- Логика случая это логика биологических событий, т.е. экспрессии, морфогенеза, ...
- Многоуровневая физическая логика биологических событий, как эволюционных в Логике Случая, так и коллективных эффектов при многоуровневой самоорганизации, суть **родословная клеток** CellBook

Биологические события

- Деление клеток.
 - Cell Division : Thinking Inside and Out
- Дифференцировка. **CDs**
- Логика экспериментов *ex vivo* (*in vivo* ÷ *in vitro*) – «нельзя в пробирке жизнь изобразить»
- Реальная экспрессия родословной генов
- Поля репликации, трансляции, транскрипции, короче, ДНК + РНК + белки + липиды +... , т.е. молекулярные поля + их б/х активности + ...?

Towards biological mathematics and physics

- Chapter 1. Act life is action & development (беспокойство)
- Chapter 2. Biological bonds are multidimensional nature (взаимодействие)
- Chapter 3. Cell is cantor continuum (гармония непрерывности и дискретности)
- Chapter 4. Diversity as biological law (биологическое разнообразие)
- Chapter 5. Emergence is created by life (принцип созидания)
- Chapter 6. Function & functional signals (биологические сигналы)
- Chapter 7. Gene: genial complexity, organization and hierarchy (сложность)
- Chapter 8. Heredity is law of mixed lineage (наследственность и родословная клетки)
- Chapter 9. Integrity & individuality (индивидуальность и целостность)
- Chapter 10. Jokes of measures & gauges (биологические меры и калибровки)
- Chapter 11. Kolmogorov: the legacy of A.N. Kolmogorov in cell biology (иерархия кодов)
- Chapter 12. Logic of Bio Chance & Event (логика случая как логика биологических событий)

Точные *ab initio* биологические принципы, которые любая математическая и/или физическая теория обязана учитывать

- Глава 1. Действие и развитие — это законы жизни
- Глава 2. Многомерная природа биологических связей
- Глава 3. Клетки и ткани как канторовы континуумы
- Глава 4. Биологическое разнообразие как закон жизни
- Глава 5. Способность создавать и есть жизнь
- Глава 6. Биологические функции и сигналы
- Глава 7. Понимание иерархии, организации и сложности генов
- Глава 8. Закон перемешивания клеточных линий при наследовании
- Глава 9. Гармония индивидуальности и целостности
- Глава 10. Биологические измерения, меры и калибровки
- Глава 11. Наследие Колмогорова в биологии клетки
- Глава 12. Логика биологических событий

Варианты новых принципов

- А Г Гурвич. Принципы аналитической биологии и теории клеточных полей. 1991. 290 с.
- Добавим по ходу обсуждения [btp150330](#)
 - Симметрии метаболизма
 - Музыка РНК + ДНК в экспрессии, метод: RNA-seq = a revolutionary tool for transcriptomics (Wang2009)
 - Меры, калибровки, «правильные поля» в клетке

Развёртки Черданцева

- Черданцев В.Г. Морфогенез и эволюция. 2003. 360 с.
- Singh H. Embryology of gymnosperms. Berlin-Stuttgart. 1978. 302 pp.
- Уоддингтон
- На пути к теоретической биологии

Эмбриология и поля развёрток

- Ludwig von Bertalanffy. Modern theories of development: an introduction to theoretical biology. OUP. 1933. 214 p. In English. Ludwig von Bertalanffy. Kritische Theorie der Formbildung. Borntraeger. 1928.
- Э.С. Бауэр Теоретическая биология. ВИЭМ. 1935. 151 с.
- А. Г. Гурвич. Теория биологического поля. 1944. 156 с.



Мультфильм «Летучий корабль»
Союзмультфильм, 1979

Эх, жизнь моя - жестянка, Да ну её в болото, Живу я, как поганка,
А мне летать, а мне летать, А мне летать охота.

Наш полёт <http://molpit.com/blog/PIT00174>

Принципы биологии клетки *ab initio*

ab initio принципы биологии, которые любой математик и физик обязан учитывать:

1. Действие и развитие — это законы жизни
2. Многомерная природа биологических связей
3. Клетки и ткани как канторовы континуумы

Towards biological mathematics and physics

1. Act life is action & development (беспокойство)
2. Biological bonds are multidimensional nature (биологическое взаимодействие)
3. Cell is cantor continuum (гармония непрерывности и дискретности)

Принципы биологии клетки *ab initio*

4. Биологическое разнообразие как закон жизни
5. Способность создавать и есть жизнь
6. Биологические функции и сигналы
7. Понимание иерархии, организации и сложности генов
8. Закон перемешивания клеточных линий при наследовании

Towards biological mathematics and physics

4. Diversity as biological law (биологическое разнообразие)
5. Emergence is created by life (принцип созидания)
6. Function & functional signals (биологические сигналы)
7. Gene: genial complexity, organization and hierarchy (сложность)
8. Heredity is law of mixed lineage (наследственность и родословная клетки)

Принципы биологии клетки *ab initio*

- 9. Гармония индивидуальности и целостности
- 10. Биологические измерения, меры и калибровки
- 11. Наследие Колмогорова в биологии клетки
- 12. Логика биологических событий

Towards biological mathematics and physics

- 9. Integrity & individuality (индивидуальность и целостность)
- 10. Jokes of measures & gauges (биологические меры и калибровки)
- 11. Kolmogorov: the legacy of A.N. Kolmogorov in cell biology (иерархия кодов)
- 12. Logic of Bio Chance & Event (логика случая как логика биологических событий)

Какие же кванты будут и почему?

- Уже те, что есть в физике $\frac{1}{2}, \frac{3}{2}, 2, 3, \dots n$
 - \hbar : квант действия
 - Квант фон Клитцинга
 - Квант Джозефсона
 - ...
- Полевые кванты в переменных состояния клетки
- Структурные кванты
- Функциональные единицы, в долях которых легко будет обсуждать жизнь клеток

Переопределение системы СИ

Рождение квантовых единиц Природы



Переопределение системы единиц СИ 2014 → 2018

Relative uncertainty of various physical measurements and associated base units				
Unit	Constant used as reference	Symbol	Current definitions	Proposed definitions
kg	Mass of International prototype kilogram	$m(K)$	exact	4.4×10^{-8}
	Planck constant	h	4.4×10^{-8}	exact
A	magnetic constant	μ_0	exact	6.8×10^{-10}
	Elementary charge	e	2.2×10^{-8}	exact
K	Temperature of triple point of water	T_{TPW}	exact	9.1×10^{-7}
	Boltzmann constant	k	9.1×10^{-7}	exact
mol	Molar mass ^{12}C	$M(^{12}\text{C})$	exact	4.4×10^{-8}
	Avogadro constant	N_A	4.4×10^{-8}	exact

Relative uncertainty of various physical measurements

Relationship to basic constants of nature

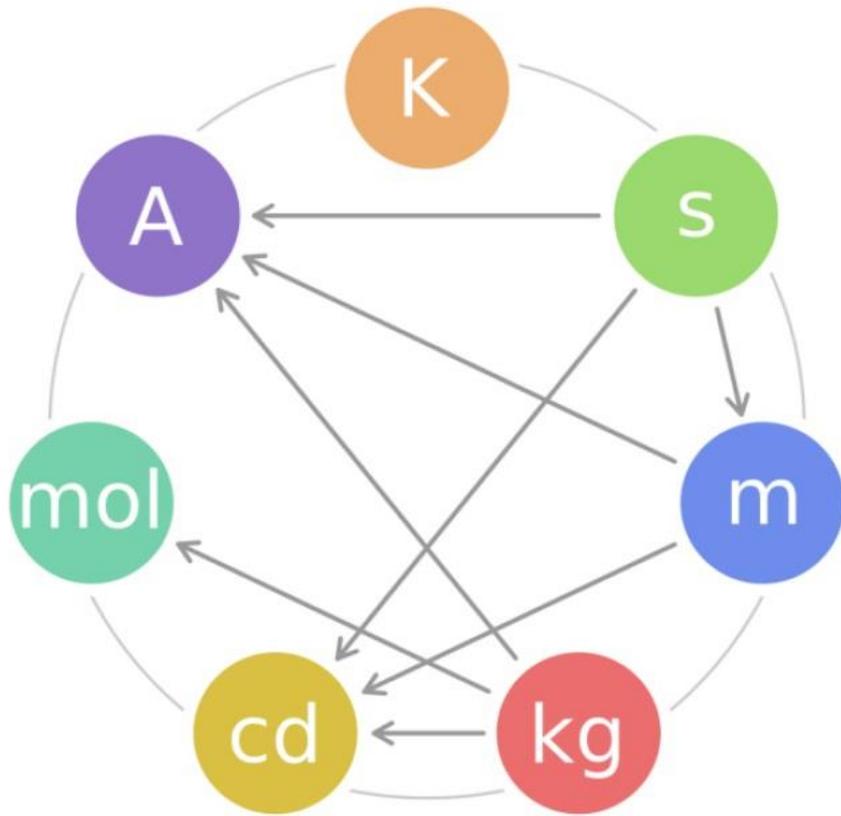
Constant used as reference

Symbol

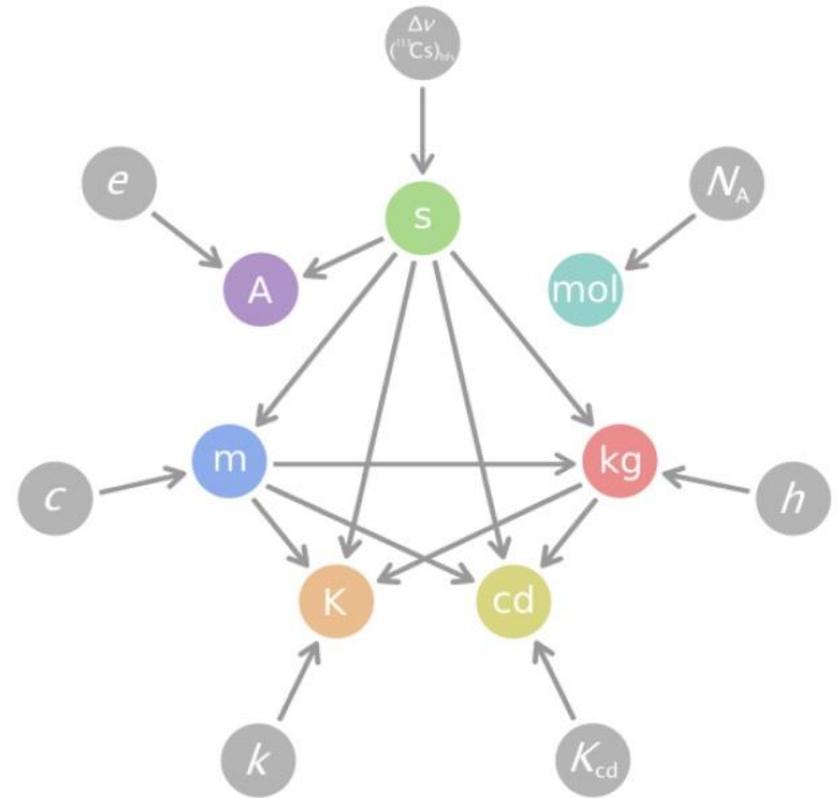
Current definitions

Proposed definitions

Constant used as reference	Symbol	Current definitions	Proposed definitions	Relationship to basic constants of nature
electron mass	m_e	5.0×10^{-8}	1.4×10^{-9}	N/A
unified atomic mass unit or dalton	m_u	5.0×10^{-8}	1.4×10^{-9}	
carbon 12 atomic mass	$m(^{12}\text{C})$	5.0×10^{-8}	1.4×10^{-9}	
magnetic constant	μ_0	exact	6.8×10^{-10}	N/A
vacuum permittivity	ϵ_0	exact	6.8×10^{-10}	
impedance of free space	Z_0	exact	6.8×10^{-10}	
fine-structure constant	α	6.8×10^{-10}	6.8×10^{-10}	N/A
von Klitzing constant	R_K	6.8×10^{-10}	exact	h/e^2
temperature of triple point of water	T_{TPW}	exact	1.7×10^{-6}	N/A
Molar gas constant	R	1.7×10^{-6}	exact	$N_A k$
Stefan–Boltzmann constant	σ	3.6×10^{-6}	exact	$2\pi^5 k^4 / 15 h^3 c^2$
Faraday constant	F	2.2×10^{-8}	exact	$N_A e$
Josephson constant	K_J	2.2×10^{-8}	exact	$2e/h$



Current (2013) SI System: Dependence of base unit definitions on other base units (for example, the **metre** is defined in terms of the distance traveled by **light** in a specific fraction of a **second**)



Proposed SI System: Dependence of base unit definitions on **physical constants** with fixed numerical values and on other base units that are derived from the same set of constants.

SI International System of Units



Биологическая метрология

- Собственные меры
- Измеримость
- Новые системы биологических констант
 - фундаментальных постоянных!!!
- ...
- Да, но почему не биочисла (BioNumbers) ?

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

B10NUMB3R5

THE DATABASE OF USEFUL BIOLOGICAL NUMBERS

Home \ Search

Browse

Resources

BioNumber of The Month

About Us

Login \ Submit

Popular BioNumbers | Recent BioNumbers | Key BioNumbers | Amazing BioNumbers



Find Terms

search



e.g., [ribosome coli](#), [p53 human](#), [transcription](#), [OD](#)

Did you ever need to look up a number like the volume of a cell or the cellular concentration of ATP, only to find yourself spending much more time than you wanted on the Internet or flipping through textbooks - all without much success?

Well, it didn't happen only to you. It is often surprising how difficult it can be to find concrete biological numbers, even for properties that have been measured numerous times. To help solve this for one and all, BioNumbers (the database of key numbers in molecular biology) was created. Along with the numbers, you'll find the relevant references to the original literature, useful comments, and related numbers.

Though we have made an honest first try at simplifying the process of finding useful biological numbers, there is still much work to be done. A key challenge is filling in the large number of missing items. Please [email us](#) more useful references. Another challenge involves setting up a reliable and discriminating search engine which on a first try yields the numbers a user is actually interested in finding.

-> **To cite BioNumbers** please refer to: Milo et al. Nucl. Acids Res. (2010) 38: D750-D753. When using a specific entry from the database it is highly recommended that you also specify the BioNumbers 6 digit ID, e.g. "BNID 100986, Milo et al 2010".

Key Numbers for Cell Biologists

Cell sizes:

1. Bacteria (*E. coli*): $\approx 0.7\text{-}1.4\ \mu\text{m}$ diameter, $\approx 2\text{-}4\ \mu\text{m}$ length, $\approx 0.5\text{-}5\ \mu\text{m}^3$ in volume; $10^8\text{-}10^9$ cell/ml for culture with $\text{OD}_{600}\approx 1$
2. Yeast (*S. cerevisiae*): $\approx 3\text{-}6\ \mu\text{m}$ diameter, $\approx 20\text{-}160\ \mu\text{m}^3$ in volume
3. Mammalian cell volume: $100\text{-}10000\ \mu\text{m}^3$; HeLa: $500\text{-}5000\ \mu\text{m}^3$ (adherent on slide $\approx 15\text{-}30\ \mu\text{m}$ diameter)

Length Scales Inside Cells

4. Nucleus volume $\approx 10\%$ of cell volume
5. Cell membrane thickness $\approx 4\text{-}10\ \text{nm}$
6. "Average" protein diameter $\approx 3\text{-}6\ \text{nm}$
7. Base pair: $2\ \text{nm}$ (D) x $0.34\ \text{nm}$ (H)
8. Water molecule diameter $\approx 0.3\ \text{nm}$

Division, Replication, Transcription, Translation & Degradation Rates

at 37°C with a temperature dependence Q_{10} of $\approx 2\text{-}3$

9. Cell cycle time (exponential growth in rich media): *E. coli* $\approx 20\text{-}40\ \text{min}$; yeast $70\text{-}140\ \text{min}$; human cell line (HeLa): $15\text{-}30\ \text{hours}$
10. Rate of replication by DNA polymerase *E. coli* $\approx 200\text{-}1000\ \text{bases/s}$; human $\approx 40\ \text{bases/s}$. Transcription by RNA polymerase $10\text{-}100\ \text{bases/s}$
11. Translation rate by ribosome $10\text{-}20\ \text{aa/s}$
12. Degradation rates (proliferating cells): mRNA half life $<$ cell cycle time; protein half life \geq cell cycle time

Concentrations

13. Concentration of $1\ \text{nM}$ in: *E. coli* is ≈ 1 molecule/cell; HeLa $\approx 1,000$ molecules/cell
14. Characteristic concentration for a signaling protein $\approx 10\ \text{nM}\text{-}1\ \mu\text{M}$
15. Water content: $\approx 70\%$ by mass; General elemental composition (dry weight) of *E. coli*: $\approx \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_1$; Yeast $\approx \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_1$
16. Composition of *E. coli* (dry weight): $\approx 55\%$ protein, 20% RNA, 10% lipids, 15% others
17. Protein conc. $\approx 100\ \text{mg/ml} = 3\ \text{mM}$. $10^6\text{-}10^7$ per *E. coli* (depending on growth rate); Total metabolites (MW $< 1\ \text{kD}$) $\approx 300\ \text{mM}$

Energetics

18. Membrane potential $\approx 70\text{-}200\ \text{mV}$ \rightarrow $2\text{-}6\ k_B T$ per electron ($k_B T =$ thermal energy)
19. Free energy (ΔG) of ATP hydrolysis under physiological conditions $\approx 40\text{-}60\ \text{kJ/mole}$ $\rightarrow \approx 20k_B T$ /molecule ATP; ATP molecules required to make an *E. coli* cell $\approx 10\text{-}50 \times 10^9$
20. ΔG° resulting in order of magnitude ratio between products and reactants concentrations: $\approx 6\ \text{kJ/mol} = \approx 60\ \text{meV} = \approx 2\ k_B T$

Click on a number to see full description and reference:
www.BioNumbers.org

Diffusion and Catalysis Rate

21. Diffusion coefficient for an "average" protein: in cytoplasm $D \approx 5\text{-}15\ \mu\text{m}^2/\text{s}$ $\rightarrow \approx 10$ millisecond to traverse an *E. coli* $\rightarrow \approx 10\ \text{s}$ to traverse a mammalian (HeLa) cell; small metabolite in water $D \approx 500\ \mu\text{m}^2/\text{s}$
22. Diffusion limited on-rate for characteristic protein $\approx 10^8\text{-}10^9\ \text{s}^{-1}\text{M}^{-1}$ \rightarrow for a protein substrate of concentration $\approx 1\ \mu\text{M}$ the diffusion limited on-rate is $\approx 10\text{-}100\ \text{s}^{-1}$ thus limiting the catalytic rate k_{cat}

Genomes, Mutation & Error Rates

23. Genome size: *E. coli* $\approx 4 \times 10^6\ \text{bp}$; *S. cerevisiae* (yeast) $\approx 12 \times 10^6\ \text{bp}$; *C. elegans* (nematode) $\approx 100 \times 10^6\ \text{bp}$; *D. melanogaster* (fruit fly) $\approx 120 \times 10^6\ \text{bp}$; *A. thaliana* (arabidopsis) $\approx 160 \times 10^6\ \text{bp}$; *M. musculus* (mouse) $\approx 3,000 \times 10^6\ \text{bp}$; *H. sapiens* (human) $\approx 3,000 \times 10^6\ \text{bp}$; *T. aestivum* (wheat) $\approx 17,000 \times 10^6\ \text{bp}$
24. Mutation rate in DNA replication $\approx 10^{-10}$ per bp
25. Misincorporation rate: transcription $\approx 10^{-4}$ per nucleotide; translation $\approx 10^{-3}\text{-}10^{-4}$ per amino-acid

Useful biological numbers extracted from the literature. Numbers and ranges should only serve as "rule of thumb" values. References are in the online annotated version at the BioNumbers website. Consult website and original references to learn about the details of the system under study including growth conditions, method of measurement, etc.

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Размеры клеток

- Бактерия (*E. coli*): $\approx 0.7-1.4 \mu\text{m}$ диаметр, $\approx 2-4 \mu\text{m}$ длина, $\approx 0.5-5 \mu\text{m}^3$ объём; $10^8-10^9 \text{ cell/ml}$ для культуры с оптической плотностью $\text{OD}_{600} \approx 1$
- Дрожжи (*S. cerevisiae*): $\approx 3-6 \mu\text{m}$ диаметр, $\approx 20-160 \mu\text{m}^3$ объём
- Объём клетки млекопитающих: $100-10000 \mu\text{m}^3$; HeLa: $500-5000 \mu\text{m}^3$ (размер на стекле $\approx 15-30 \mu\text{m}$ диаметр)

Масштабы длин внутри клеток

- Объём ядра $\approx 10\%$ объёма клетки
- Толщина клеточной мембраны $\approx 4-10 \text{ nm}$
- “Средний” диаметр белка $\approx 3-6 \text{ nm}$
- Пара оснований: 2 nm (D) x 0.34 nm (H)
- Диаметр молекулы воды $\approx 0.3 \text{ nm}$

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Скорости деления, репликации, транскрипции, трансляции и деградации

- при 37°C с температурной зависимостью $Q_{10} \approx 2-3$
- Время клеточного цикла (экспоненциальный рост в богатых средах): *E. coli* \approx 20-40 min; дрожжи \approx 70-140 min; линия клеток человека (Hela): \approx 15-30 hours
- Скорость репликации ДНК-полимеразой *E. coli* \approx 200-1000 bases/s; человек \approx 40 bases/s.
- Транскрипция РНК-полимеразой \approx 10-100 bases/s
- Скорость трансляции рибосомой \approx 10-20 aa/s
- Темпы деградации (пролиферирующие клетки): время полураспада mRNA < время клеточного цикла; время полураспада белка $>$ ~ время клеточного цикла

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Концентрация

- Концентрация 1 nM в:
- *E. coli* \approx 1 molecule/cell;
- Hela \approx 1,000 molecules/cell
- Характеристическая концентрация сигнальных белков \approx 10 nM-1 mM
- Содержание воды: \approx 70% массы; общий элементный состав (сухой вес): *E. coli* \approx C₄H₇O₂N₁; дрожжи \approx C₆H₁₀O₃N₁
- Состав *E. coli* (сухой вес): \approx 55% белка, \approx 20% РНК (RNA), \approx 10% липидов, \approx 15% прочих
- Концентрация белка \approx 100 mg/ml = 3 mM. 10^6 - 10^7 на одну клетку *E. coli* (зависит от скорости роста); общие метаболиты (MW < 1kD) \approx 300mM

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Энергетика

- Мембранный потенциал \approx 70-200 mV \rightarrow
- 2-6 $k_B T$ на электрон ($k_B T$ = тепловая энергия)
- Свободная энергия (ΔG) гидролиза АТФ при физиологических условиях
- \approx 40-60 kJ/mole \rightarrow $\approx 20 k_B T$ /molecule АТФ; число молекул АТФ, необходимых для построения клетки *E. coli* \approx 10-50x10⁹
- Результирующая ΔG^0 порядка отношения концентраций продуктов и реагентов:
 \approx 6 kJ/mol ≈ 60 meV $\approx 2 k_B T$

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Диффузия и скорости катализа

- Коэффициенты диффузии для “среднего” белка: в цитоплазме $D \approx \underline{5-15 \text{ mm}^2/\text{s}}$ → проходит за $\approx \underline{10 \text{ millisec}}$ *E. coli* → проходит за $\approx \underline{10 \text{ s}}$ в клетке млекопитающих (Hela); небольшие метаболиты в воде $D \approx \underline{500 \text{ mm}^2/\text{s}}$
- Диффузия ограничена по скорости для характеристического белка $\approx \underline{10^8-10^9 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}}$ → для субстратных белков концентрации $\approx 1 \text{ mM}$ диффузия ограничена по скорости $\approx 100-1000 \text{ s}^{-1}$ ограничивая тем самым каталитическую скорость k_{cat}

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Размеры геномов и скорости накопления ошибок (Error Rates)

- Размер генома: *E. coli* ≈ 5 Mbp;
- *S. cerevisiae* (дрожжи) ≈ 12 Mbp;
- *C. elegans* (нематода) ≈ 100 Mbp;
- *D. melanogaster* (дрозофила) ≈ 120 Mbp;
- *A. thaliana* (арабидопсис) ≈ 120 Mbp;
- *M. musculus* (мышь) ≈ 2.5 Gbp;
- *H. sapiens* (человек) ≈ 2.9 Gbp;
- *T. aestivum* (пшеница) ≈ 16 Gbp

Ключевые числа биологии клетки

<http://bionumbers.hms.harvard.edu/>

Размеры геномов и скорости накопления ошибок (Error Rates)

- Количество белок кодирующих генов:
- *E. coli* \approx 4,000;
- *S. cerevisiae* \approx 6,000;
- *C. elegans*, *A. thaliana*, *M. musculus*, *H. sapiens* \approx 20,000
- Скорость мутаций при репликации ДНК \approx 10^{-8} - 10^{-10} per bp
- Скорость ошибки включения: транскрипция \approx 10^{-4} на нуклеотид; трансляция \approx 10^{-3} - 10^{-4} на аминокислоту

www.BioNumbers.org (перевел ПИ Белобров)

Другие варианты принципов

- Биочисла это не фундаментальные константы!
- Почему?
 - Фундаментальные законы биологии есть, но пока ещё не сформулированы! Скоро будут, надеюсь ...
- Ранние и неполные варианты
- Традиционные «законы» биологии
- Биология с фундаментальными константами
- Био координаты и системы без координат
- Введение полей, сил, векторов, параметров, операций, монад, - в целом, методы описания

The Ten Principles of Cell Biology



George Plopper. *Principles of Cell Biology*, 1e 2013, 2e 2016.

- Principle 1.** Cells are always in motion.
- Principle 2.** Cells within tissues are physically contiguous with their surroundings.
- Principle 3.** DNA integrity is the top priority for all cells.
- Principle 4.** DNA encodes the function of RNAs and proteins.
- Principle 5.** The endomembrane system serves as the cellular import/export machinery for most macromolecules.
- Principle 6.** Chemical bonds and ion gradients are cellular fuel.
- Principle 7.** Signaling networks are the nervous system of a cell.
- Principle 8.** Protein complexes are cellular decision-making devices.
- Principle 9.** Progression through the cell cycle is the most vulnerable period in a cell's life.
- Principle 10.** Tissues form macroscopic equivalents of individual cells.

10 Принципов Джорджа Плоппера

1. Клетки всегда находятся в движении.
2. Клетки в тканях физически смежны с окружением.
3. Целостность ДНК - главный приоритет клеток.
4. ДНК кодирует функции РНК и белков.
5. Эндоплазматическая система - клеточная машина импорта/экспорта для макромолекул.
6. Хим.связи и ионные градиенты - топливо клетки.
7. Сети передачи сигналов - нервная система клетки.
8. Комплексы белков - устройства принятия решений в клетке.
9. Прохождение стадий клеточного цикла - наиболее уязвимые периоды в жизни клетки.
10. Ткани - макроскопические эквиваленты клеток.

Принципы Дениса Нобла

- Denis Noble (Денис Нобл)
 - The Music of Life. Biology beyond the Genome. 2006. 168 p.
 - Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology // Exp Physiol 93 (1), 16–26 (2008).
- Физиология
 - + после 25/3/2015
- Тип выполняемой работы
- Биологическая функция

Принципы системной биологии

1. Биологическая функциональность является многоуровневой.
2. Передача информации идёт не только в одну сторону.
3. ДНК не является основой передачи по наследству.
4. Теория биологической относительности - нет привилегированного уровня причинности.
5. Онтологию генов не удастся понять без более высокого уровня проницательности.
6. Нет генетической программы.
7. Нет программ на любом другом уровне.
8. Не существует никаких программ в головном мозге.
9. "Сам(о)" не является объектом.

Выводы Денис Нобл (Denis Noble), 2008

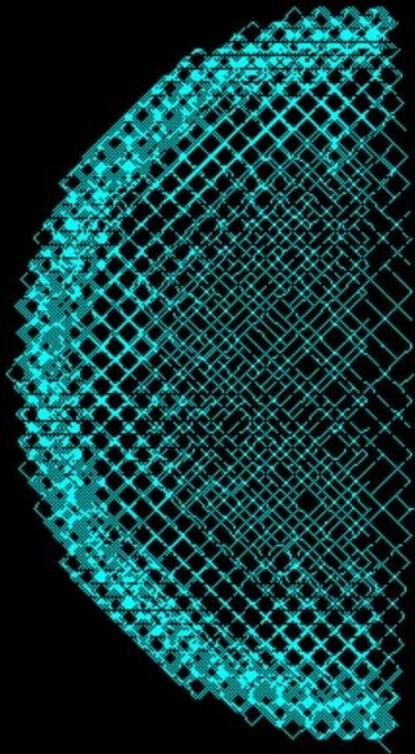
10. Есть еще много чего, что будет обнаружено; подлинной «теории биологии» еще не существует.

Принципы Ефима Либермана

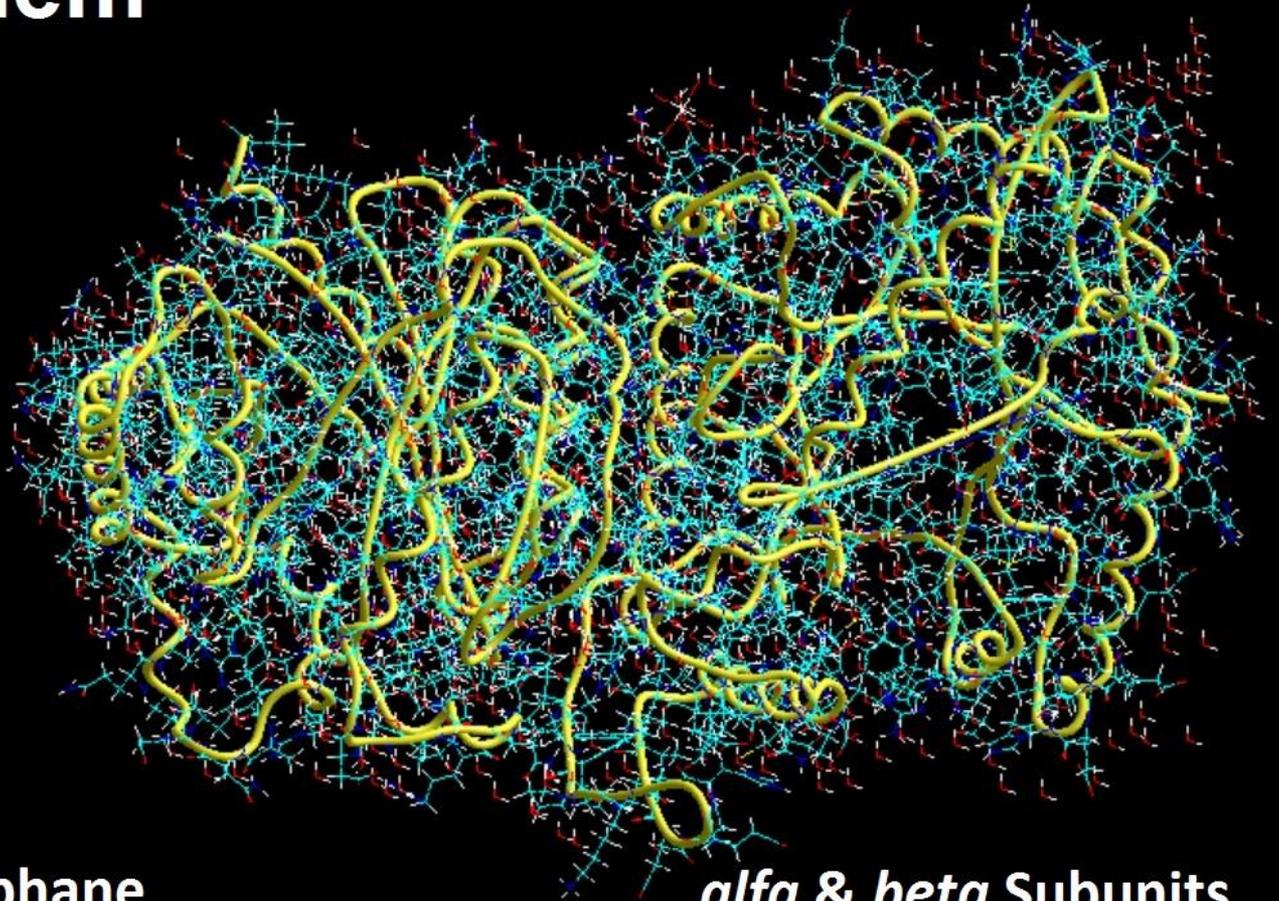
1. Принцип **минимальной цены действия** за измерение и расчет.
 2. Принцип **оптимальности** заменяющий общий принцип относительности Эйнштейна.
 3. **Необратимость законов природы** не связанная с решением управляющих систем **вызывается только влиянием измерения и вычисления.**
 4. **Причиной регулярных событий являются решения управляющих систем.**
- <http://intellect-video.com/1436/Gordon-Kvantovyy-regulyator-kletki-online/>
 - Квантовый регулятор клетки онлайн. Эфир 16/9/2002. Опубл. 29/7/2012

The Problem is ...

The Problem



**1/2 Surface Graphane
of Diamond Ball ~ 5 nm**



***alpha* & *beta* Subunits
of Bacterial Luciferase**

Точная постановка проблем

- Переменные состояния
- Кукушкин лён ([лат.](#) *Polýtrichum commúne*)
- Образ
- Смысл
- Звук
- Свет
- Словарь, буква, язык, музыка
- Спектр, распределение
- Преобразование

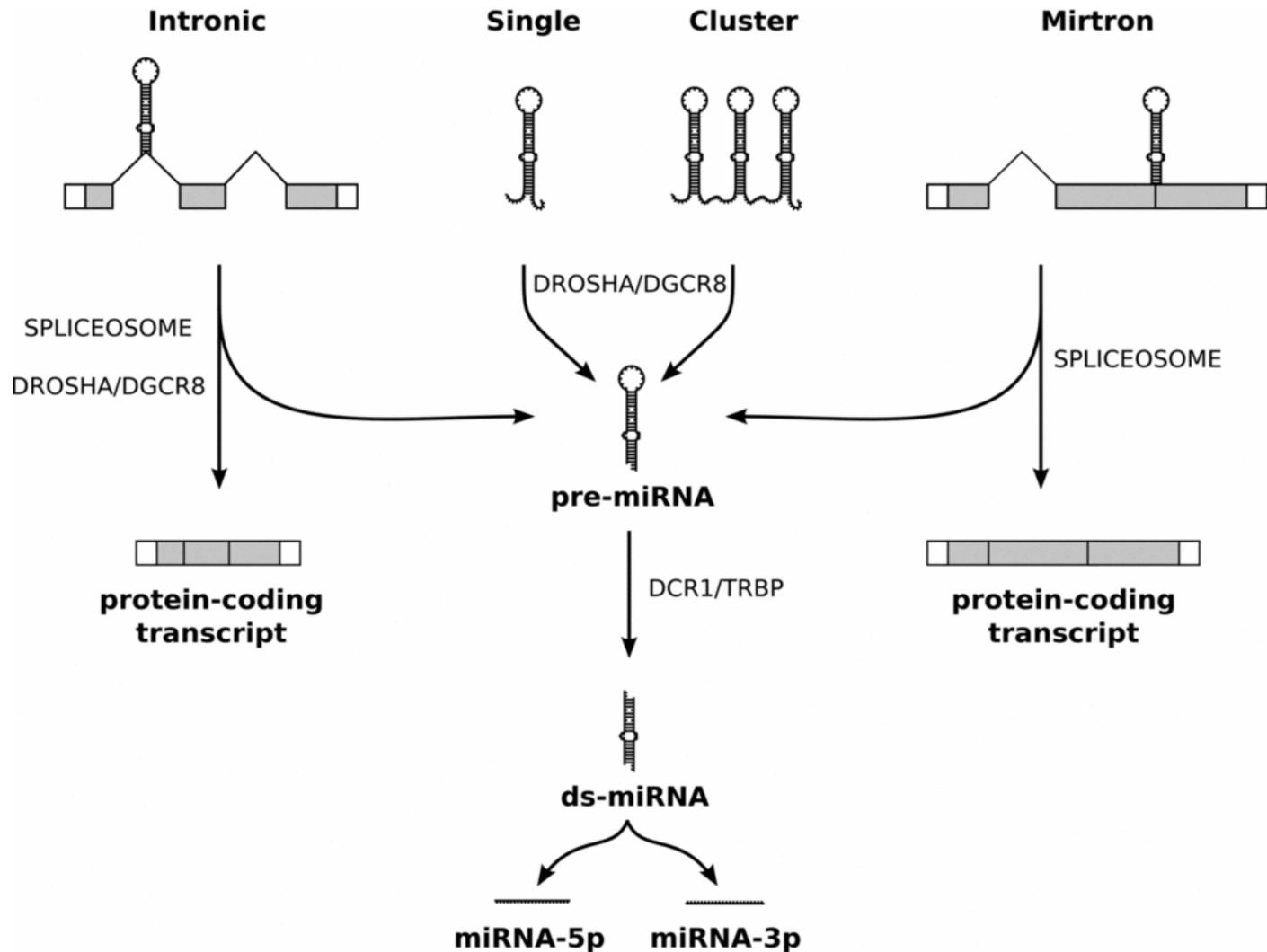
Точные законы живой
природы. **Есть или нет ?**
Exact Laws of Nature ?

**Точность требует
правильного определения**

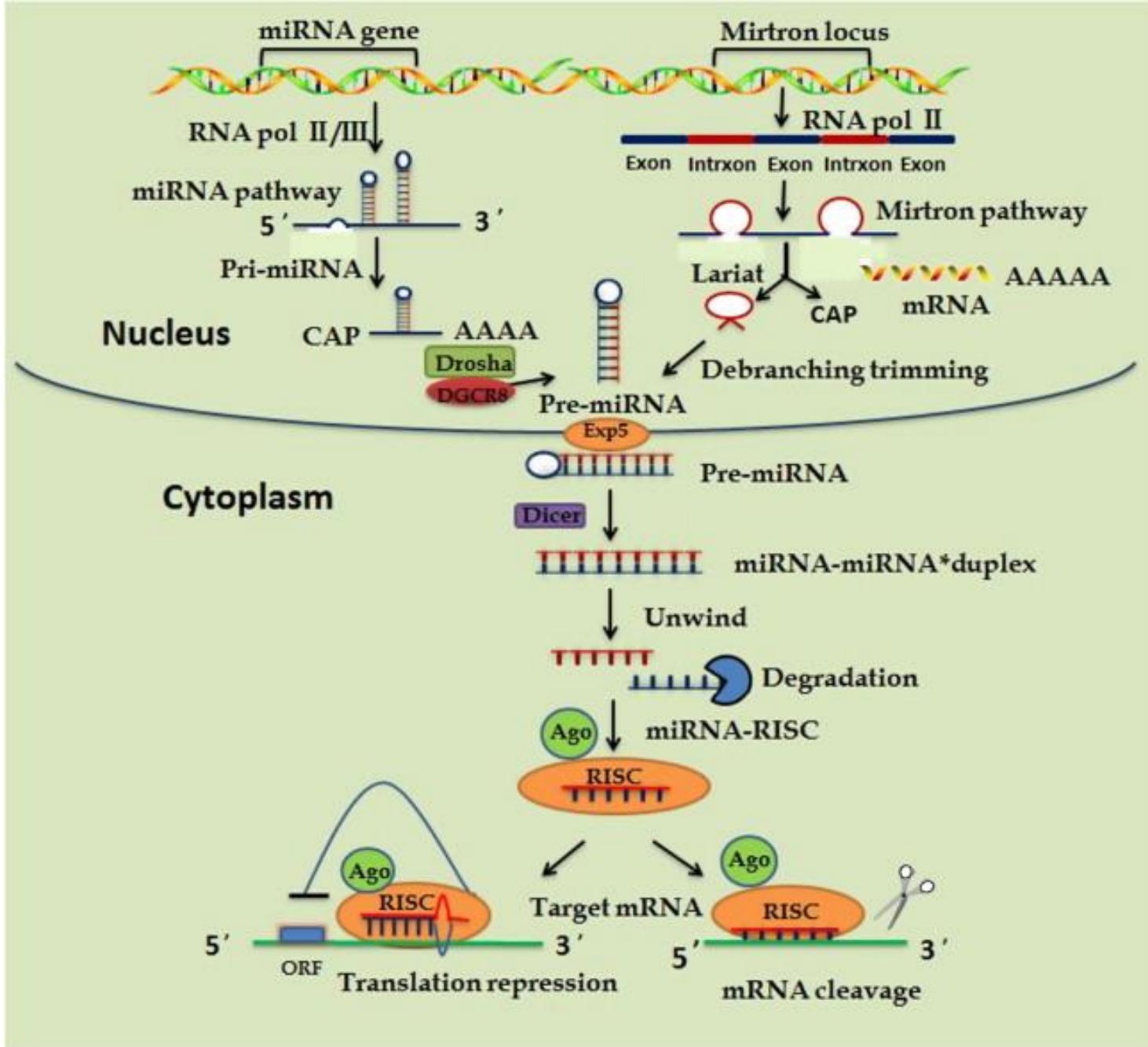
25/12/2014

Продукты из микроРНК-кодирующих транскриптов

Multiple products from a miRNA-encoding transcript

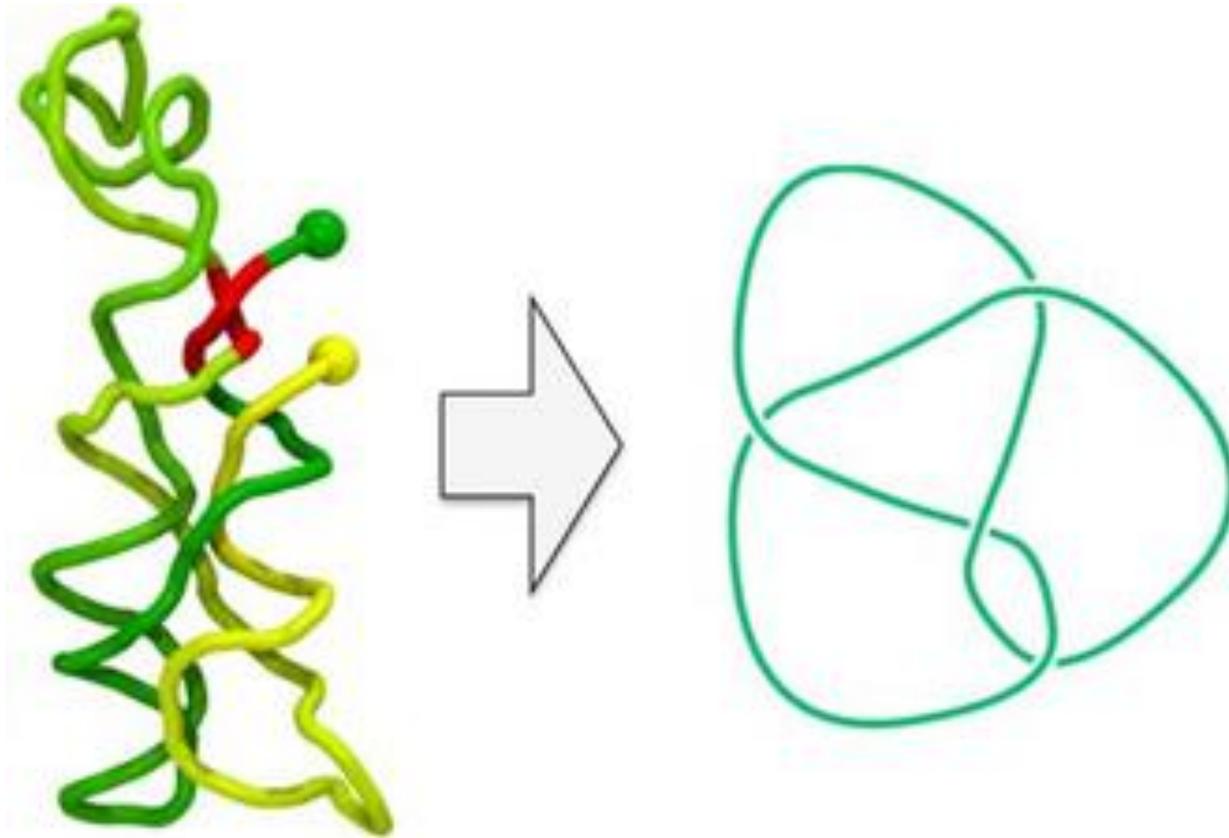


A Marco *et al.*, Biochem Soc Trans. 41 (4), 850-854 (2013).



No Knots in RNA

- *В отличие от белков и вирусной ДНК, молекулы РНК, видимо, без узлов. Почему нет узлов и что это означает для биологии? (Knotted region of 23S rRNA)*



Незаузеленные нити жизни: узлы очень редки в РНК структурах. [arXiv:1410.1549](https://arxiv.org/abs/1410.1549)

Проект РФ

- Аналитическая система для оперативной оценки интегральной токсичности физиологических жидкостей, природных и промышленных вод на основе **микрофлюидных** технологий и методов ферментативного биотестирования
- **Ключевые слова**
 - биотестирование, люцифераза, **микрофлюидные** аналитические системы, капельная микрофлюидика, биосенсор, экологический мониторинг, парамагнитные наночастицы, **наноалмаз**
- **Key words**
 - bioassay, luciferase, lab-on-a-chip, droplet-based **microfluidics**, biosensor, environmental monitoring, paramagnetic nanoparticles, **nanodiamond**

- Сформулирована **концепция биологических штрих-кодов** на основе люциферазы с **усилением сигнала люминесценции наночастицами алмаза**, чтобы объяснить эффект кажущейся специфичности наночастиц алмаза к молекулам белка в клетке, когда за одну операцию можно выделить один белок из тысяч других, которые находятся в клеточном лизате.
- **Коллективные взаимодействия** наночастиц и биомолекул являются физической основой эффекта, требующей нового исследования. Были **открыты парамагнитные свойства наноалмаза**, исследованы электрофизические свойства композита из наноалмаза и пироуглерода, были обнаружены полупроводниковые свойства композита и показано возможность **намагничивания алмазных наночастиц** в композите.
- Доказано сохранение физических характеристик композита при облучении быстрыми нейтронами. Пористая структура композита открывает возможность его применения в **микрофлюидике** как углеродной бумаги.
- Согласование теоретических расчётов с экспериментальными результатами позволило предполагать, что нами обнаружен **новый класс топологических** чисто углеродных пористых полупроводниковых парамагнитных **материалов**, которые могут служить частью **микрофлюидных чипов нового поколения**.

Есть точные законы живой
природы,
Exact Laws of Nature exists,

**Если точность определена
по соответствующей мере**

25/12/2014

Preliminary conclusion

- the exact laws of living nature exist into framework of correct biological measures
- the exact laws of living nature exist for suited (fit) biological measures
- the exact laws of living nature exist if we use the adequate biological measures, the fundamental biological units etc.

Библиография

- George Plopper. Principles of Cell Biology, 2016, 566 p. **10**
Принципов Джорджа Плоппера
- Denis Noble. Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology // Experimental Physiology 93 (1), 16-26 (2008)
- Denis Noble. The Music of Life. Biology beyond the Genome. 2006. 176 p.
- С.В. Разин, А.А. Быстрицкий. Хроматин: упакованный геном.
 - 1-е изд. 2009. 192 с.; 2-е изд. 2012. 176 с.; 3-е изд. 2013. 172 с.
- E.A. Liberman, S.V. Minina. Cell molecular computers and biological information as the foundation of nature's laws // BioSystems 38 (2), 173-177 (1996).
- Liberman, E.A., Biofizika
 - 1972, Cell as molecular computer (MCC). 17, 932-943.
 - 1974, Cell as a molecular computer (MCC). IV. Price of action is a value characterizing the 'diffculty' of the problem solution for the computer. 19, 148-150.
 - 1983, Quantum molecular regulator. 28, 183-186.
 - 1989, Molecular quantum computers. 34, 913-925.
 - 1990, Input and output ionic channels of quantum biocomputer. 35, 132-134.

Методы и принципы биологии клетки

- Бенджамин Льюин - Клетки (2011). Пер. 1-го издания: Benjamin Lewin CELLS. 2007.
- Lewin's CELLS, Third Edition. Includes Navigate Companion Website 2015 [by George Plopper, David Sharp & Eric Sikorski]
- George Plopper. Principles of Cell Biology. 2nd Ed. Includes Navigate 2 Advantage Access. 2016
- James A. Shapiro. How life changes itself: The Read–Write (RW) genome // Physics of Life Reviews, 10 (3), 287–323 (2013).
- R Phillips, J Kondev, J Theriot, H Garcia. Physical Biology of the Cell. 2nd ed. 2013

Литература

- Е В Кунин: Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. 2014
- С.В. Разин, А.А. Быстрицкий. Хроматин: упакованный геном. 3е изд. 2014
- Класс Т Д Колесниковой
 - https://www.dropbox.com/sh/q0518ze17bdqztf/AAD76cA_mnIWxNXFpqSgQP_Ea?dl=0
 - <http://icg.nsc.ru/lectures/files/2014/12/epi.pdf>
- Класс Л И Патрушева
 - <http://www.youtube.com/watch?v=WgijtWu-rqo>
 - Л.И.Патрушев. Экспрессия генов. М., Наука, 2000.
 - лекции "Основы генетической инженерии" (Каф физ-хим био и биотех ФМБФ МФТИ)
 - <http://ibch.fizteh.ru/study/kursy/kurs03.html>
- И Т.Д.

Точные выводы обсуждения

- С каких же мер и симметрий начнём?
- Какие поля и калибровки?
- Какие эксперименты, инструменты и чипы?
- ...