

# ПРОБЛЕМЫ В БИОЛОГИИ

*Сборник статей под редакцией*

Р. БЕЛЛМАНА

*Перевод с английского  
под редакцией*

С. В. ФОМИНА

**ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»**

**Москва • 1966**

Книга содержит материалы 14-го симпозиума по прикладной математике, проведенного Американским математическим обществом. Гарантней высокого научного уровня книги является не только подбор авторов докладов (Мур, Голомб, Ледли, Калаба, Улам и др.), но и имя ее редактора Р. Беллмана, известного своими выдающимися исследованиями по динамическому программированию. Используемый математический аппарат весьма разнообразен — от элементов математической статистики до математической логики, динамического программирования, теории конечных и бесконечных автоматов, теории случайных процессов, исследований операций и т. д. Широка и биологическая тематика: процессы, происходящие в центральной нервной системе, передача генетической информации, вопросы медицинской диагностики и пр.

Книга, несомненно, будет интересна как биологам, так и математикам различных специальностей, включая студентов старших курсов соответствующих учебных заведений.

## ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

На протяжении столетий астрономия и физика были основными источниками математических проблем и основными областями применения вновь возникавших математических методов. Небесная механика, аэро- и гидродинамика, теория упругости, статистическая физика развивались в тесном контакте с теорией дифференциальных уравнений, теорией аналитических функций, теорией вероятностей и т. д., а развитие более новых областей физики — квантовой механики, теории элементарных частиц — было важным стимулом для прогресса во многих вопросах функционального анализа.

Однако за последние 15—20 лет положение во многом изменилось. Возникли новые, подчас неожиданные, но тем не менее прочные и плодотворные связи между математикой и такими казалось бы далекими от нее дисциплинами, как лингвистика, экономика, психология и т. д.

Такое расширение сферы применения математических методов по-разному воспринимается самими математиками и представителями других специальностей. Для этих последних проникновение математики в их области означает возможность пользоваться новыми орудиями исследования, подчас весьма мощными, хотя и требующими, как правило, немало труда для того, чтобы овладеть ими. А для математиков каждое такое проникновение в новую область — это нечто вроде обнаружения мореплавателем новой, еще не освоенной суши, суши, которая может впоследствии оказаться целым новым континентом, обширным и плодородным, хотя, быть может, и нелегким для освоения.

Несомненно, что биологические науки — это один из таких новых континентов, мало изученный, но много обещающий будущим исследователям.

Нельзя, конечно, сказать, что идея о важности применения математических методов в биологии является чем-то новым. Так, например, уже давно была понята необходимость правильной статистической обработки данных биологических экспериментов или биологических наблюдений. Более того, многие понятия и методы математической статистики возникли и развивались (скажем, в работах Р. Фишера и др.) именно под влиянием потребностей биологии и медицины. Можно также упомянуть о достаточно старых работах Вольтерра по математической теории популяций и т. д. Однако широкое проникновение математических методов в биологию ограничивалось тем, что сами эти методы, развитые в основном «по заказу» различных областей физики, часто оказывались плохо приспособленными к исследованию таких сложных объектов, как живые организмы.

Как показывает опыт, серьезные успехи в применении математики в каких-либо новых областях обычно достигались не путем перенесения в них аппарата, сложившегося ранее для других целей, а путем создания новых понятий и методов. Так, например, математический аппарат физики элементарных частиц существенно отличается от математических методов классической физики, задачи теории связи потребовали для своего решения создания соответствующего им математического аппарата — теории информации и т. д.

За последние 15—20 лет в математике возник ряд новых направлений и методов, связанных с исследованием сложных систем и их эволюции, — теория игр и теория автоматов, методы оптимального регулирования и т. д. Кроме того, возможности применения математических методов к исследованию сложных систем, в частности биологических, сильно возросли благодаря появлению современной вычислительной техники, которая не только безмерно увеличила скорость проведения тех или иных расчетов, но и открыла принципиально новые возможности исследования, например путем моделирования тех или иных объектов на универсальных вычислительных машинах.

Но несмотря на все успехи математики за последнее время, применение математических методов в биологии

находится еще в начальной стадии. Поэтому представляют несомненный интерес указания, пусть даже не всегда достаточно четкие, на те или иные математические задачи, возникающие в биологии и медицине, или на возможности математического подхода к исследованию тех или иных явлений в живой природе.

Именно рассмотрению таких проблем и был посвящен симпозиум, состоявшийся в апреле 1961 г. в США. Доклады, прочитанные на этом симпозиуме и изданные в виде сборника в США в 1962 г., довольно разнообразны по своей тематике и по характеру изложения. В числе докладчиков здесь были как математики, в том числе такие известные ученые, как Р. Беллман, С. Улам и др., так и представители «заказчика» — специалисты-биологи. Однако общей чертой всех этих докладов было желание указать на возможности тех или иных новых математических подходов к проблемам биологии и медицины.

По сравнению с американским изданием из сборника исключено 6 статей, в основном связанных с проблемами биохимии и генетического кода. Эти вопросы представляют несомненный интерес для математиков, однако они достаточно хорошо освещены в вышедшей за последнее время литературе. Мы сохранили все же в русском переводе доклад Голомба, относящийся к этой тематике, поскольку значительная его часть посвящена проблемам, представляющим для математиков и самостоятельный интерес.

Включенные в сборник доклады не требуют, как правило, от читателя большой математической подготовки, но требуют умения и желания вдумываться в новые постановки задач и нестандартные методы подхода к их решению.

*С. В. Фомин*

## ПРЕДИСЛОВИЕ К АМЕРИКАНСКОМУ ИЗДАНИЮ

Биология и медицина стали новыми областями применения математики. Постепенное освоение этих областей математиками уже привело к ряду достижений, основанных на применении известных методов в сочетании с использованием вычислительных машин. Однако для математика важнее то, что биология и медицина представляют собой рог изобилия нерешенных проблем. Математика не является исключением из того правила, согласно которому любое направление культурного прогресса не может существовать и развиваться без непрерывного притока новых идей.

Рассмотрим вкратце некоторые из тех медико-биологических проблем, к которым применимы известные математические методы. Во-первых, имеется схематически простая задача описания поведения физиологической системы во времени. Здесь встают те же проблемы, что и в математической физике, — определение переменных, описывающих состояние системы, выяснение локальных причинных соотношений, с эффектами последствия или без них, а также аналитические и вычислительные трудности, обусловленные большим числом степеней свободы. Кроме того, в живых системах возникают свои специфические затруднения, связанные с тем, что некоторые существенные параметры такой системы нельзя измерить, не внося в нее необратимых изменений.

Далее мы встречаемся с обычными обратными задачами определения степени достоверности различных гипотез на основе сравнения теоретических и экспериментальных результатов. Данные анализа результатов могут быть использованы для того, чтобы направлять дальнейший ход эксперимента. Во всех этих случаях матема-

тику открываются новые возможности для экспериментов, в которых могут быть использованы электронные вычислительные машины.

От этих описательных процессов, детерминированных или случайных, мы переходим к процессам регулирования. Как реагируют живые системы на химические воздействия и облучение? Здесь, конечно, одна из главных задач — это усовершенствование методов лечения рака с помощью радиационной терапии и химиотерапии. Определить, до какой степени управляемы ситуации, об основных механизмах которых мы знаем очень мало, — очень заманчивая математическая проблема. По-видимому, здесь важна теория адаптивного регулирования.

Проблемы медицинской диагностики и лечения заключаются в том, чтобы как можно раньше обнаружить и как можно быстрее ликвидировать отклонения от равновесия в сложной системе. Здесь мы встречаемся с интересными случайными процессами и процессами регулирования. Да и трудности медицинской «бухгалтерии» сами по себе представляют в сущности новые проблемы.

Переходя от изучения макропроцессов к изучению микропроцессов, мы коснемся вопроса размножения клеток. Как объяснить ту невероятную точность, с которой происходит этот процесс из поколения в поколение? Для исследования рассматриваемых здесь вопросов используется сложный алгебраический и топологический аппарат. Эти исследования находятся в таком состоянии, что трудно предвидеть, какую окончательную форму примет теория. Здесь есть над чем потрудиться любителям разгадывания шифров. При изучении передачи информации от родителей к потомству мы сталкиваемся с рядом фундаментальных проблем связи и управления. Разрешение некоторых из них может коренным образом повлиять на разработку технических систем и вычислительных машин.

Изучение сигналов и их распознавание тесно связано с проблемами поведения центральной нервной системы и мозга, памяти и обучения и самих процессов принятия решений. Попытки понять или хотя бы смоделировать эти явления привели к изучению автоматов, машин,

способных принимать решения, и, конечно, к абстрактному исследованию постановки и решения задач.

Эти и многие другие проблемы обсуждаются в статьях настоящего сборника. Некоторые найденные решения являются просто ступеньками для постановки более сложных и точнее отражающих реальные явления вопросов. Надо ясно понимать, что биологические проблемы существенно более сложны, чем те научные проблемы, из которых вырос классический анализ, и что они требуют соответственно более обширной научной подготовки. Но математик, который стремится овладеть необходимыми основами биологии, химии и физики и той смесью алгебры, анализа и топологии, которая здесь представляется необходимой, будет сполна вознагражден новыми и захватывающими вопросами, которые он тут встретит на каждом шагу. К тому же сознание, что его труд служит счастью и здоровью человека, принесет ему еще большее удовлетворение.

*Ричард Беллман*

Корпорация РЭНД



# **МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

*Г. Д. Ландаль*

**Чикагский университет, Чикаго, Иллинойс**

Нам представляется уместным обсудить здесь некоторые из применений математики к исследованию центральной нервной системы. С этой целью мы выберем ряд различных проблем; некоторые из них были исследованы несколькими способами. Для того чтобы осветить достаточное число вопросов, ограничимся лишь рассмотрением того, как математически формулировать конкретную модель. Здесь мы сможем только указать требуемое решение и обратить внимание на те вопросы, ответы на которые дает эта модель, а также на успехи, достигнутые с ее помощью в объяснении известных фактов и в развитии новых представлений.

Выбор применяемого математического аппарата будет определяться, естественно, характером исследуемого явления. Существует ряд явлений, в которых проявляются свойства «полей». Некоторые из этих явлений могут быть описаны с помощью специальных определений, которые подсказывают применение того или иного математического метода. В то же время многие явления более естественно описываются на основе понятия нервных сетей, свойства элементов которых приближаются к свойствам изолированных нейронов. Даже сравнительно простые сети позволяют описывать случаи весьма сложного поведения. Поэтому обычно использовался именно этот подход. Кроме того, определенные свойства полей выявляются здесь вполне естественно.

Электрический импульс после возникновения в нейроне *A* распространяется по аксону этого нейрона и достигает синапса, т. е. окончания аксона на нейроне *B*. Здесь импульс исчезает, но вызывает при этом изменения в нейроне *B*. Если эти изменения достаточно кратко-

временны, то к моменту прихода второго импульса из аксона  $A$  на нейрон  $B$  не остается никакого следового возбуждения. Может оказаться, что в этом случае не произойдет суммирования возбуждения во времени. Поэтому если первый импульс не способен вызывать ответный импульс в нейроне  $B$ , то два или более последовательных импульсов также не смогут сделать это. Но если при этом одновременно с импульсом от нейрона  $A$  приходит импульс от другого нейрона  $A'$ , то нейрон  $B$  может дать разряд, т. е. генерировать импульс. Но здесь будет иметь место генерирование лишь одного импульса и только при условии, что импульсы от  $A$  и  $A'$  приходят почти одновременно. Однако если остаточное возбуждение в нейроне  $B$  сохраняется дольше, то станет возможным суммирование возбуждений, и один входной импульс вызовет несколько ответных. Очевидно, эти два случая можно рассматривать отдельно [22].

Рассмотрим первый из них и допустим, что время может быть квантовано в единицах, наиболее удобных для описания скорости протекания процессов возбуждения. Для удобства допустим также, что импульсы от нейронов  $A$ ,  $A'$ , ... оказывают одинаковое влияние на нейрон  $B$ . Назовем порогом возбуждения  $\theta$  нейрона  $B$  число одновременно приходящих импульсов, необходимых для возбуждения этого нейрона. Если  $\theta=1$  и на нейроне  $B$  оканчивается только аксон нейрона  $A$ , то мы можем утверждать, что нейрон  $B$  будет давать разряд в момент  $t+1$  тогда и только тогда, когда нейрон  $A$  дает разряд в момент  $t$ . Если же  $\theta=1$ , а на нейроне  $B$  оканчиваются аксоны нейронов  $A$  и  $A'$ , то мы можем утверждать, что нейрон  $B$  даст разряд в момент  $t+1$  тогда и только тогда, когда нейроны  $A$  или  $A'$  или оба вместе дают разряды в момент  $t$ . При  $\theta=2$  мы можем утверждать, что нейрон  $B$  даст разряд в момент  $t+1$  тогда и только тогда, когда нейроны  $A$  и  $A'$  одновременно дают разряды в момент  $t$ . Если допустимы тормозные влияния и если нейрон  $A'$  оказывает тормозное влияние при  $\theta=1$ , то утверждение «нейрон  $B$  дает разряд в момент  $t+1$ » будет истинным, если утверждения «нейрон  $A$  дает разряд в момент  $t$ » и «нейрон  $A'$  не дает разряда в мо-

мент  $t$ » оба истинны. Таким образом может быть установлено соответствие между некоторой нейронной сетью и множеством логических высказываний. Справедливо и обратное утверждение: по заданному множеству высказываний может оказаться возможным построить соответствующую нервную сеть, и тогда возникает ряд вопросов. Например, что произойдет, если в сети окажутся замкнутые контуры? При каких условиях может быть определена сеть, соответствующая данному множеству логических высказываний, и при каких условиях может быть дана ее каноническая форма, если решение существует? К чему приведет отказ от предположения о дискретности времени? Для более детального ознакомления с перечисленными выше и связанными с ними проблемами читатель отсылается к статьям [29, 23, 24, 5, 14, 50, 48]. Некоторые попытки применить результаты указанных работ к проблемам психологии были сделаны Рашевским (см. [40]), который рассматривал, например, проблему логического обоснования, исходя из моделей нервных сетей. Ряд вопросов, связанных с решением проблемы устойчивости, затрагивается в работе [53].

Помимо ограниченных сетей, интерес для исследования представляют также сети со случайными связями [46]. Если группа растущих нейронов посылает аксоны беспорядочным образом (если не учитывать смещений или небольших ограничений), то образовавшуюся сеть можно количественно охарактеризовать вероятностью возникновения замкнутых контуров и цепей различной длины. Можно попытаться вычислить эти вероятности, рассчитать состояние системы при заданных уровнях беспорядочных входов или определить условия, при которых такие сети могут приходить в состояние возбуждения [39]. Можно также найти условия, при которых возможно распространение импульсов в некоторой совокупности нейронов со скоростью, которая может быть вычислена как функция параметров системы [1].

Можно учесть вероятность образования функциональных групп клеток в пределах беспорядочной нейронной сети при определенных условиях [31, 51]. Естественно допустить, что возбуждение, возникшее в точке  $x'$  сети, окажет влияние на нейроны в точке  $x$ , которое можно

описать убывающей функцией расстояния между точками  $x'$  и  $x$ , т. е.  $\theta(x, x')$ . В устойчивом состоянии возбуждение в точке  $x$ , а именно  $\varepsilon(x)$ , может быть выражено суммой внешнего воздействия  $f(x)$  и воздействия от всех других областей самой сети. Последнее выражается интегралом выходов других областей, взвешенных посредством функции  $\theta$ . Но выход в точке  $x$  можно рассматривать как заданную функцию  $\varphi[\varepsilon(x')]$  возбуждения  $\varepsilon$  в точке  $x'$ , зависящую от свойств нейронов.

Следовательно, мы имеем

$$\varepsilon(x) = f(x) + \int \varphi[\varepsilon(x')] \theta(x, x') dx'. \quad (1)$$

Если функция  $\theta(x, x')$  зависит также от числа случаев одновременного возбуждения нейронов в точках  $x$  и  $x'$ , происшедших в прошлом, т. е. от степени предварительного обучения, то становится возможным локальное развитие функциональных групп. Две такие группы могут иметь некоторые общие элементы. Эти группы могут периодически становиться автономно активными, образуя при этом пути для временной памяти. Сначала, в процессе формирования, такие группы трудно собрать, но потом трудно вызвать их распад. Соседние группы стремятся тормозить друг друга [51].

Затронем теперь проблемы, возникающие при изучении сетей из элементов, к которым можно применить непрерывную модель [40]. При определенных условиях, когда второй нейрон имеет достаточно большую постоянную времени (период остаточного возбуждения), мы можем считать, что изменения в состоянии возбуждения  $\varepsilon$  данного нейрона  $B$ , например изменения поляризации, происходят со средней частотой  $\nu$  поступления импульсов от его соседей. Это состояние возбуждения в свою очередь определяет частоту на выходе, которую для заданной модели можно вычислить. С этой точки зрения достаточное приближение дается уравнением

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = a\varphi - a\varepsilon, \quad (2)$$

где  $a$  обозначает постоянную скорости восстановления состояния, а  $\varphi$  пропорциональна сумме частот  $\nu_i$  всех

входных импульсов до момента достижения порога возбуждения  $h$ . Элемент сети может представлять собой также сенсорное (чувствительное) окончание, если  $\varphi$  есть функция, относящая интенсивность  $S$  внешнего раздражения к изменению электрических свойств данного элемента. В общем случае по ряду причин надо полагать, что выход определяет не величина  $\varepsilon$ , а  $\varepsilon - j$ , где  $j$  — тормозное влияние или явление адаптации. В простейшем случае значение  $j$  определяется аналогично значению  $\varepsilon$  в приведенном выше уравнении, т. е.

$$\frac{dj}{dt} = bR\varphi - bj, \quad (3)$$

где  $b$  и  $R\varphi$  соответствуют  $a$  и  $\varphi$ .

Уравнение (2) объясняет большинство экспериментальных результатов, полученных при изучении слухового порога. Для тестовых тонов относительно небольших частот полоса последних должна выбираться достаточно узкой. Пороги для периодически изменяющихся тонов исследовались в работе [2].

Рассмотренные выше модели даже простейших сетей могут объяснить достаточно много явлений. Например, рассмотрим цепь из двух элементов  $A$  и  $A'$ , причем пусть  $A$  представляет чувствительный элемент, подчиняющийся приведенной выше паре уравнений, в которых  $\varphi$  есть монотонно возрастающая функция от  $S$ , и пусть  $A'$  — реагирующий элемент. Для простоты примем, что элемент  $A'$  имеет параметры  $R'=0$ ,  $a' \gg a$ ,  $b$  и порог  $h'$  и реагирует просто на превышение порога  $h'$ , вызываемое выходом первого элемента. Если теперь к элементу  $A$ , имеющему параметры  $R < 1$  и  $a > b$ , внезапно приложить раздражение постоянной силы, то, как видно из этих уравнений, интенсивность ответной реакции, начавшейся после короткой задержки, сначала увеличится, а затем упадет до некоторого постоянного уровня, зависящего от интенсивности  $S$  приложенного раздражения. Этот тип реакции подобен реакции «непрерывно функционирующих» зрительных элементов. Однако при  $R=1$  и  $b > a$  во время раздражения никаких ответов обнаружено не будет, но при внезапном прекращении раздражения появится кратковременный ответ. Подобным образом ведут себя

в глазу элементы, реагирующие на выключение. В обоих случаях возможно рассчитать время, необходимое для возникновения реакции после нанесения или после прекращения раздражения. Это время будет зависеть от  $S$ , причем между интенсивностью раздражения и временем до начала реакции имеется простая зависимость, совпадающая с экспериментальными данными [13].

Вычисление отношения  $\theta$  интенсивности реакции в конце периода освещения при данной частоте  $f$  смены света и темноты к интенсивности ответа при  $f = \infty$  дает соотношение

$$\theta = \frac{1}{1-R} \left[ \frac{1-e^{-arT}}{1-e^{-aT}} - R \frac{1-e^{-brT}}{1-e^{-bT}} \right], \quad (4)$$

где  $T = 1/f$ , а  $r$  — часть периода  $T$ , приходящаяся на фазу «освещения». Приведенное выражение довольно хорошо совпадает с экспериментально определенными зависимостями  $\theta$  от  $r$  и  $T$  (см. [13]).

Аналогичным образом в случае  $R=1$  и  $a \gg b$  получается выражение для условий, при которых реакция просто не происходит. Уменьшение частоты будет приводить к возникновению ритмической реакции. Таким образом, мы можем говорить о частоте, которая уже не вызывает реакции, как о критической частоте мерцаний и определить эту частоту как функцию экспериментальных параметров  $r$  и  $S$ . Этот результат совпадает также со многими экспериментальными данными [13, 17].

Если на элемент, имеющий параметры  $R=1$  и  $a > b$ , мы подаем раздражение  $S(t)$ , интенсивность которого за время  $1/b$  изменяется незначительно, то из уравнений (2) и (3) следует, что через время  $t \gg 1/b$  результирующий выход будет приближаться к

$$\sigma(t) = \frac{a-b}{ab} \Phi[S(t)]. \quad (5)$$

Следовательно, выход за пределы весьма короткого интервала времени, следующего за резким изменением, зависит от скорости изменения интенсивности входного раздражения, если эта скорость не слишком велика.

Легко показать, что если два элемента образуют замкнутую цепь, то достаточно интенсивное раздражение

при определенных условиях может вызвать длительно сохраняющееся состояние активности. Такие пары элементов полезны при моделировании механизма адаптации. При некоторых условиях вместо постоянной активности возникает осциллирующая активность, похожая на физиологический процесс, связанный с чесательным и дрожательным рефлексам.

Если мы рассмотрим две цепи из двух нейронов, одна из которых или обе могут получать коллатераль от другой, то мы увидим, что такие простые сети обладают свойствами, напоминающими ряд физиологических явлений. Если, например, мы рассмотрим симметричное положение, в котором первый нейрон каждой цепи посылает тормозную коллатераль ко второму элементу другой цепи, то мы можем получить ситуацию, в которой возникает только одна реакция, обусловленная цепью, получающей более сильное раздражение. Поскольку степень возбуждения представляется частотой следования импульсов, здесь будут флуктуации стохастической природы. В установившемся режиме они будут иметь дисперсию, пропорциональную квадратному корню из этой частоты. Могут быть и дополнительные флуктуации, которые не зависят от интенсивности раздражения. Мы можем использовать эту простую сеть для моделирования того случая, когда имеет место различие интенсивности раздражения. В этих случаях человек или животное делает выбор между двумя или несколькими раздражителями. Если порогом раздражения вторых нейронов можно пренебречь, то результат будет похож на тот, который имел место в случае различения двух категорий раздражителей, в то время как при равенстве порогов ими нельзя пренебречь; мы имеем случай различения трех категорий раздражителей, при котором допускается невозможность выбора. Сравнение предсказаний поведения на основе такой модели с экспериментальными данными указывает на то, что эта модель вполне удовлетворительна в данном диапазоне интенсивности раздражения. И хотя в случае зрительных раздражений результаты можно объяснить для нескольких порядков величины, эта модель оказывается плохой, если попытаться

с ее помощью объяснить результаты во всем диапазоне физиологических явлений.

Мы можем обобщить эту модель на раздражители более чем одной модальности. Возникают два возможных направления эксперимента. В первом из них может быть достигнуто предпочтение, причем выбор определяется тем, как испытуемый оценивает значения модальностей. В этом случае такая простая модель предсказывает, что экспериментальные результаты должны определять плоскость в многомерном евклидовом пространстве. Во втором направлении эксперимента при предъявлении двух пар раздражителей испытуемому предлагается решить, которая из этих двух пар содержит элементы, более отличные друг от друга. В этом случае можно ожидать, что полученные результаты дадут возможность определить геометрию изучаемого таким способом психологического пространства. Если мы имеем дело с такой простейшей моделью, где нет никакого взаимодействия между модальностями, то мы обнаруживаем, что «расстояние» между двумя раздражениями  $(S_1, S'_1)$  и  $(S_2, S'_2)$  будет задаваться выражением вида  $a|S_1 - S'_1| + b|S_2 - S'_2|$  для случая, когда имеются только две модальности. Есть данные, указывающие, что это соответствует действительности, по крайней мере в некоторых случаях. Например, полученное пространство будет евклидовым только для специальных сетей. В этом случае можно установить методы оценки размерности пространства, соответствующего некоторой совокупности данных [54]. Здесь следует обратиться к работе [30] о вероятностной геометрии, которая возникла отчасти при изучении явлений различения предъявляемых раздражений.

Вернемся снова к взаимосвязанной паре нейронных цепей. Теперь будем считать, что у первого элемента каждой цепи  $a > b$ ,  $R = 1$ , и эти элементы одинаковы. Пусть для перекрестных связей, обозначаемых штрихами,  $a' < b'$ ,  $R' = 1$ , и пусть  $a = b'$ ,  $b = a'$ . Если к обоим цепям одновременно прикладывать одинаковое раздражение, то никакой реакции не последует. Но если одно раздражение приложено после другого, то реакция по-



явится, причем раздражение «передвигается» от одной цепи к другой, и в данный момент возбуждает только одну цепь. Этот тип поведения цепей подсказывает возможность использования подобных элементов в моделях, объясняющих восприятие истинного или кажущегося движения.

В формальной модели реакции на движение в работе [42] вводится принцип автокорреляции. Там рассматривается два параллельных канала связи между парой рецепторов и парой эффекторов. Каждый канал состоит из дифференцирующего, инерционного и перемножающего элементов, причем от каждого дифференцирующего элемента идет связь к перемножающему элементу противоположного канала. Когда возбуждение движется таким образом, что сначала возбуждается один канал, а затем другой, то сильно коррелированными могут быть только те сигналы, которые появляются на выходе первого. Выход рассчитывается последовательным преобразованием входного сигнала последовательными операторами. Величина реакции может быть вычислена как функция скорости движения возбуждения. Она имеет максимум и стремится к нулю, когда эта скорость стремится к нулю или к бесконечности.

Аналогичные соотношения между выходом и скоростью движения возбуждения очень просто могут быть получены в результате анализа подобных нейронных сетей, обладающих свойствами, которые мы рассмотрели выше [48]. Кроме того, эту модель естественно обобщить на линейную или двумерную совокупность элементов, в которой число связей у взаимодействующих коллатералей уменьшается с расстоянием. Мы можем рассмотреть, что произойдет, если небольшое раздражение приложить на короткое время к одной области, а после определенной задержки — к другой области, расположенной на некотором расстоянии. Такой характер возбуждения имеет место, когда возникает явление «кажущегося движения». Показано, что некоторые стороны этого явления при количественном рассмотрении близко соответствуют результатам, полученным на модели [19]. Таким образом, мы видим, что можно ожидать появления

достаточно сложных эффектов даже при таких простых схемах соединений, какие могут наблюдаться в сетчатке глаза [26].

Небольшая модификация описанной выше сети позволяет перейти к механизму для обнаружения кривизны траектории движения. Имеются указания на то, что хотя глаз и не следует за воспринимаемой контурной линией, но наблюдаемые движения глаз могут быть совокупностью следящих движений и более или менее случайных движений [41, гл. 16]. Представленные ниже результаты, полученные в данном случае, вероятно, можно применить к зрительному восприятию контуров.

Для простоты предположим, что движение глаза осуществляется парами мышц, которые действуют в горизонтальном и вертикальном направлениях. Пусть составляющая раздражения, вызывающая горизонтальное движение (обозначим ее  $\dot{x} = dx/dt$ ), возбуждает элемент  $H$ , т. е.  $S = \dot{x}$ . Пусть  $H$  посылает коллатерали, образующие синаптические контакты с  $H_y$  и  $H'$ . Аналогично пусть вертикальное движение  $\dot{y}$  вызывает возбуждение элемента  $V$ , который образует контакты с элементами  $V_x \times V'$ . Пусть далее  $H_x$  связан с  $V'$ , а  $V_y$  связан с  $H'$ . Допустим, имеется симметрия, т. е.  $H$  и  $V$  эквивалентны, и т. д. Допустим, что элементы  $H$  и  $V$  таковы, что мы можем пренебречь аккомодацией и что  $\phi(S) = \alpha'S$  и  $\alpha$  очень велико, причем  $S$  есть раздражение  $\dot{x}$  или  $\dot{y}$ . Пусть для  $H_y$  и  $V_x$  выполняются условия  $a > b$  и  $R = 1$ , такие, что  $b$  достаточно велико, чтобы можно было воспользоваться приближением (5). Пусть  $H'$  и  $V'$  — нейроны, реагирующие по закону «все или ничего», с порогом  $\theta = 2$ . Пусть, наконец,  $H'$  и  $V'$  воздействуют на  $H''$  и  $V''$  через такие перекрестные тормозные связи, как в рассмотренном выше случае простого различения двух категорий. Можно видеть, что для не слишком быстрого движения выходы  $\varepsilon_{H''}$  или  $\varepsilon_{V''}$  приближаются к значениям

$$\begin{aligned} \varepsilon_{H''} &= \alpha(\dot{x}\ddot{y} - \dot{y}\ddot{x}) \quad \text{и} \quad \varepsilon_{V''} = 0 \quad \text{при} \quad \dot{x}\ddot{y} > \dot{y}\ddot{x}, \\ \varepsilon_{V''} &= \alpha(\dot{y}\ddot{x} - \dot{x}\ddot{y}) \quad \text{и} \quad \varepsilon_{H''} = 0 \quad \text{при} \quad \dot{x}\ddot{y} < \dot{y}\ddot{x}, \end{aligned} \quad (6)$$

где  $\alpha$  — константа. Если движение происходит примерно с постоянной скоростью, то значение выхода пропорционально кривизне траектории движения.

Далее мы рассмотрим по существу ту же самую структуру, которая использовалась выше для описания механизма различения, но теперь элементы нервной сети будут иметь различные параметры. Чтобы упростить дело, рассмотрим лишь устойчивое состояние. В частности, положим, что каждый из элементов некоторой двумерной совокупности слоя I образует взаимно однозначные возбуждающие контакты на элементах слоя II. Пусть каждый элемент слоя I образует такие тормозные контакты на соседних элементах, что вероятность контакта с некоторым ближайшим соседом достаточно велика, но она снижается для элементов, удаленных на расстояние, превышающее заданное расстояние  $\delta$ . Пусть, например, возбуждаются элементы слоя I, лежащие внутри квадрата со стороной  $x \gg \delta$ . Если имеется достаточно большое число взаимных тормозных влияний, то хотя данный элемент слоя II, расположенный вблизи центра квадрата, и возбуждается от соответствующего элемента слоя I, он может не дать ответа вследствие получения большого числа тормозных импульсов от соседних элементов. Однако элементы, расположенные близко к краю контура, будут получать вдвое меньше тормозных импульсов от элементов, расположенных внутри квадрата. Следовательно, элементы слоя II, близкие к границе квадрата, могут давать реакцию, если даже элементы, которые расположены не так близко от границы, т. е. на расстоянии порядка величины  $\delta$ , реакции давать не будут. Если вместо элементов внутри квадрата возбуждать элементы, лежащие вне его, то картина состояния слоя II останется в основном без изменений, хотя будет несколько более выражена. Совершенно аналогичная картина состояния слоя II может быть получена также при возбуждении только тех элементов в слое I, которые расположены очень близко к границе. Во всех этих случаях картины возбуждения слоя I различны, а соответствующие картины в слое II получаются по существу одними и теми же. Если теперь мы рассмотрим третий слой, имеющий такие же связи со слоем II, как слой II

со слоем I, и в котором это взаимодействие достаточно сильно и характеризуется расстоянием  $\delta$  такого же порядка, как и в других слоях, то от этого ничего нового не добавится. Но если это взаимодействие осуществляется на большом расстоянии и задается функцией  $K(s, s')$ , количественно определяющей эффективность влияния нейронов в точке  $s'$  на нейроны в точке  $s$  для каждой единицы возбуждения  $\sigma$  в  $s'$ , то возбуждение  $\sigma$  в точке  $s$  будет задано уравнением

$$\sigma(s) = I(s) + \int \sigma(s') K(s, s') ds', \quad (7)$$

где  $I(s)$  обозначает выход слоя II вдоль контура предъявляемого образа, а  $ds'$  обозначает элемент вдоль этого контура. Для образов, размеры которых превышают расстояние  $\delta$ , функция  $\sigma(s)$  для трех рассматриваемых образов приближенно будет одной и той же с точностью до слагаемого  $I$ . Если бы мы имели дело с произвольными образами, то зависимость функции  $\sigma(s)$  от формы контура выражалась бы через  $K(s, s')$ , причем  $\sigma(s)$  для разных форм была бы различной. Возникает вопрос об определении таких функций, как  $K(s, s')$ , чтобы разные контуры можно было легко различать с помощью некоторой функции от  $\sigma(s)$ , например ее интеграла по контуру или ее интеграла, взвешенного функцией от  $s$  и  $r$ , где  $r$  — расстояние между  $s$  и центром тяжести образа.

На приведенном примере мы лишь проиллюстрировали, каким образом предъявляемый образ может быть разложен нервной сетью на его составные части. Рассматривались также другие механизмы, обеспечивающие инвариантность реакции по отношению к размеру, расположению образа и т. д. [40, 38]. В работах [38, 52] описан метод, которым при определенных условиях из неинвариантных свойств можно получить инвариантные. Это достигается усреднением по целой группе образов, имеющих одинаковое значение при заданном преобразовании. Здесь привлекает внимание исследование вероятностных сетей, обученных распознавать некоторые образы [6]. Такие сети будут распознавать любые другие образы только в том случае, если последние имеют какие-то общие элементы с применявшимися в процессе

обучения. Проблема распознавания «общности» между различными образами, в один из которых может быть преобразован некоторый предъявленный образ, рассмотрена в работе [43].

Если на сеть (которая может содержать больше слоев) описанного выше типа воздействовать дискретными раздражителями при условии, что расстояние  $\delta$  достаточно велико, то эта сеть может избирательно пропускать только самые сильные из приложенных раздражений. Если происходят случайные флуктуации, то вероятность ответа на данное раздражение будет зависеть от интенсивности остальных раздражений. Такой механизм может служить основой для различения большого числа различных раздражителей.

Теперь перейдем к рассмотрению попыток анализа некоторых явлений восприятия цвета с помощью нейронных сетей. Сначала построим цепь, которая при небольшом числе типов рецепторов обеспечивает большое число типов реакций. Предположим, например, что имеется три типа рецепторов. Пусть рецепторы первого типа посылают волокна к точке  $C_1$  некоторой двумерной области  $C$ , причем волокна из точки  $C_1$  распространяются по всей области  $C$ . Пусть окончания волокон на нейронах расположены в этой области случайным образом, с тем лишь ограничением, что вероятность того, что окончание лежит в любой области, уменьшается с расстоянием от точки  $C_1$ . Допустим наличие симметрии, так что рецепторы других типов имеют коллатерали, расходящиеся от точек  $C_2$  и  $C_3$ , причем точки  $C_1$ ,  $C_2$  и  $C_3$  являются вершинами равностороннего треугольника.

Пусть  $S(\lambda)$  — распределение энергии в зависимости от длины волны, соответствующей данному цвету. Пусть  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$  — интенсивности раздражения, необходимые для возбуждения каждого из трех типов рецепторов. Если  $S_1 \gg S_2 \gg S_3$ , то максимум возбуждения лежит вблизи точки  $C_1$ , тогда как при  $S_1 = S_2 \gg S_3$  максимум при весьма общих условиях будет лежать посередине между точками  $C_1$  и  $C_2$ . Пусть имеется второй слой  $C'$ , нейроны которого получают возбуждающие импульсы только от соответствующих нейронов из слоя  $C$ , тогда как тормозные импульсы приходят к ним и от далеко расположенных

нейронов слоя  $C$ . Тогда мы можем ожидать, как и в рассмотренных выше случаях, что возбуждение в слое  $C'$  появится только вблизи той точки, которая соответствует максимально возбужденной точке в слое  $C$ . Таким образом, может существовать поверхность, различные области которой могут возбуждаться разными цветами. При наличии самого простого типа взаимодействия и приближительного распределения можно получить классические уравнения смещения цветов. При наложении небольших ограничений с помощью смещения трех разных цветов можно получить любой другой цвет. Надо отметить, что этот результат, который согласуется со многими экспериментальными данными, зависит не от предположения о трех типах первичных рецепторов, а от того предположения, что область  $C$  двумерна [15].

Если между фоном и рассматриваемой областью вводится взаимодействие, то можно получить результаты, совпадающие с данными эксперимента в отношении постоянства цвета. Здесь изменение наблюдаемого цвета вызывает сравнительно небольшое изменение воспринимаемого [18].

Дальнейшие интересные результаты можно получить при анализе переходных явлений. Так, например, исходя из этой модели, можно объяснить целый ряд возможных довольно заметных изменений воспринимаемого цвета [16].

Для малых интенсивностей света важную роль играет его квантовая природа. Интересно отметить, что ряд пороговых явлений можно объяснить, полагая, что глаз имеет механизмы, позволяющие ему функционировать в области максимума эффективности в соответствии с вероятностным характером этого процесса [2].

Перейдем к рассмотрению некоторых приложений вышеизложенного к проблемам обучения. Необходимой составной частью любой модели обучения является механизм, с помощью которого определенные события вызывают в ней более или менее долговременные изменения. Мы уже указывали, что сети с замкнутыми контурами можно использовать для сохранения состояния возбуждения на значительные периоды времени. Но ряд наблюдений говорит о том, что долговременные изменения

должны быть совершенно стабильными, что может иметь место, если увеличить размеры области синаптических контактов или сделать их более эффективными в результате каких-либо физико-химических изменений [12, 32, 21]. В одной физико-химической модели дается естественное объяснение результата пространственных исследований, а постоянная времени связывается со скоростью обмена веществ в нейронах [21].

• При выработке классического условного рефлекса животное получает некоторый раздражитель  $S_c$ , вслед за которым подается другой раздражитель  $S_u$ , например пища. После нескольких таких сочетаний условный раздражитель  $S_c$  начинает вызывать безусловную реакцию  $R_u$  (слюноотделение) даже до подачи безусловного раздражителя  $S_u$  (пища). Раздражитель  $S_c$  в результате такого процесса приобретает новое значение. Рассмотрим случай, когда при обучении требуется делать выбор. Положим, что выбор делается по-прежнему, но только теперь между двумя безусловными раздражителями, а интенсивность их воздействия изменяется в результате обучения. Будем считать, что по мере выработки условного рефлекса значение поощряемого раздражителя возрастает вместе с возрастанием числа правильных ответов. Введем некоторые допущения относительно этого процесса, добавим возможность поощрения или наказания. Тогда мы можем рассчитать вероятности того или иного ответа исходя из понятия механизма различения, аналогично тому, как мы делали это выше. Затем можно рассчитать суммарное число ошибок в зависимости от числа испытаний. Если вместо двух имеется  $N$  возможных выборов, то число  $N$  становится переменным параметром эксперимента.

Когда вероятность «правильного» ответа становится достаточно большой, она мало возрастает в ходе дальнейших испытаний, хотя интенсивность раздражителя может продолжать увеличиваться. Если испытание проводится спустя какое-то время, за которое условный рефлекс до некоторой степени угасает, то могут оказаться ценными повторные испытания, так как добавочное возбуждение может проявляться в увеличении вероятности правильного ответа и при меньших вероятностях.

Значит, естественным следствием такого подхода будет явление вспоминания [13].

Можно показать, что если исходная вероятность ответа мала, то график вероятности правильного ответа может иметь перегиб, как чаще всего и бывает на практике. Это согласуется с тем фактом, что у животного труднее вырабатывается тот рефлекс, который имеет малую вероятность спонтанного проявления [47].

Был сделан ряд интересных попыток объяснить явление обучения на основе формальных моделей [3, 4]. Например, для случая с двумя возможными исходами, вероятность одного из которых равна  $p$ , а другого  $(1-p)$ , после события  $E_i$  эта вероятность становится равной

$$Q_i p = p + a_i(1-p) + b_i p, \quad (8)$$

где оператор  $Q_i$  и постоянные  $a_i$  и  $b_i$  зависят от характера этого события, т. е. от того, поощрялось это событие или нет. А это событие может полностью определяться либо действиями испытуемого, либо только решениями экспериментатора, либо некоторой комбинацией этих двух возможностей. В данном случае задача состоит в том, чтобы не только определить возможный исход распределения вероятностей ответов и длительность отдельных испытаний, но и другие интересные стороны эксперимента. Этот метод можно обобщить на случай  $r$  возможных исходов путем введения матричного оператора  $Q_i$ , который применяется к вектор-столбцу, образованному из элементов  $p_1, \dots, p_r$ , представляющих собой разные вероятности. Этот формальный метод был с большим успехом использован для анализа ряда экспериментов. (В связи с этим интересно отметить, что теоретикомножественный подход [3] помогает связать между собой чисто формальный метод и метод, применяемый в практике психологических исследований.) Поскольку между выводами, полученными этим методом, и выводами, приведенными выше, имеются различия, интересно сравнить их лучшие стороны [22]. Интересные результаты получаются при исследовании обучения, происходящего в случайных сетях [33]. В более конструктивных моделях типа «перцептрон» способность к обучению обеспечивает возможность обобщающего восприятия [43, 44].



Далее рассмотрим механизм, входная функция которого  $S(t)$ , определенная для  $t > 0$  и равная нулю при  $t \geq T$ , является функцией некоторого другого параметра, а выходная функция  $R(t)$  такова, что может иметь место равенство  $R(t) = a'S(a''t - t')$ , т. е. здесь выход подобен входу, но появляется с задержкой и, возможно, имеет другой масштаб времени. Это соответствует тому, что последовательность событий на входе вызывает похожую последовательность событий на выходе, запаздывающую во времени и, возможно, идущую с другой скоростью. Один из таких механизмов может быть воспроизведен следующим образом. Пусть данный входной элемент посылает коллатераль к каждому элементу ряда, состоящего из элементов  $\Gamma_i$  с  $\theta=2$ , каждый из которых принимает одну коллатераль также и из центра  $C$ . Пусть  $C$  при возбуждении посылает импульсы в  $\Gamma_i$ , начиная с элемента  $i=0$  и кончая  $i=n$ , последним элементом ряда. Пусть  $\Gamma'_i$  есть совокупность элементов возбуждающего типа с постоянной времени  $a^{-1} \gg T$ , которые однозначно соответствуют элементам  $\Gamma$  и возбуждаются ими. Если теперь подается раздражение  $S(t)$ , интенсивность которого равна нулю при  $t > T$ , одновременно возбуждающее и  $C$ , то выход от  $\Gamma'$  будет определяться формулой  $\Gamma'_i = a'S(t)$ , если после момента  $t=T$  выполняется равенство  $vi=t$  и  $un > T$ , а значение  $\Gamma'_i$  будет очень медленно изменяться во времени. Пусть каждый элемент из совокупности  $\Gamma'$  имеет единственную коллатераль, ведущую к соответствующему элементу в совокупности  $\Gamma''$ . Пусть элементы в совокупности  $\Gamma''$  работают согласно закону «все или ничего» с  $\theta=2$ . Пусть центр  $C''$  имеет такую же связь с совокупностью  $\Gamma''$ , как  $C$  — с совокупностью  $\Gamma$ . Если  $C''$  возбуждается в момент времени  $t' \ll 1/a$  после подачи  $S(t)$ , то выход из  $\Gamma''$  будет примерно пропорционален  $S(t - t')$ . Но если скорость прохождения импульсов по  $\Gamma''$  регулируется другими факторами, то выход будет пропорционален  $S(\beta t - t')$ . Заметим, что  $T$  — длительность предъявляемого образа — не должна быть слишком большой, а время  $t'$  не может быть слишком большим, если выход хотя бы приблизительно соответствует входу.

Несмотря на то что и описанный механизм может служить определенным целям, естественно рассмотреть такие механизмы, элементы которых имеют параметры, распределенные в некоторых диапазонах. Рассмотрим механизм, аналогичный только что описанному, но допустим теперь, что центр  $C$  посылает импульсы элементам в совокупности  $\Gamma$  одновременно, причем этот процесс поддерживается в течение некоторого времени. Пусть между центром  $C$  и элементами из  $\Gamma$  имеются промежуточные элементы, и пусть для конкретности эти элементы будут непрерывной природы с  $R=1$ ,  $a \gg b$ , и пусть  $a$  будет достаточно велико. Пусть величины  $b$  этих элементов имеют распределение в широком диапазоне с функцией распределения  $h(b)$ . Тогда при подаче возбуждения выход из  $\Gamma'$  будет зависеть от значений  $b$  для данного элемента из  $\Gamma'$ . Следовательно, выход из элементов в  $\Gamma'$ , контактирующих с элементами, у которых постоянная скорости имеет величину  $b$ , определяется формулой

$$\Gamma'(b) = \int_0^T h(b) e^{-bt} S(t) dt. \quad (9)$$

Так как по условию  $S(t)=0$  при  $t>T$ , то по крайней мере в определенных ситуациях этот временно сохраняющийся след может быть преобразованием Лапласа входа. Мы не будем здесь рассматривать задачу получения для выхода такой функции, которая соответствовала бы входу. Однако можно отметить, что нет необходимости в чем-то большем, чем приблизительное воспроизведение входа. Если произвольно ввести резонансные элементы, то при определенных условиях этот след представляется преобразованием Фурье. Проблема фазовых углов, так же как любое введение различия скоростей входа и выхода, усложняет воспроизведение выхода по входу.

Большая часть затронутых до сих пор положений может быть отнесена к обработке сенсорных входов или механизмов, распределяющих возбуждение по тому или иному каналу в зависимости от изменения входа во времени. Но мы можем также обратиться к процессам

предварительного преобразования восприятия в нечто реальное, рассматривая их как некие элементы. В описываемой модели одна программа или функция может быть добавлена к другой или может быть включена в нее, тогда как в типичных биологических реализациях мыслительных и двигательных процессов одна схема может полностью перекрывать другую. В этом можно убедиться на многочисленных примерах, хотя мы и не умеем точно охарактеризовать это явление. Это различие, выражаясь образно, подобно различию между прямой суммой двух матриц и их кронекеровским произведением, т. е. интуитивно чувствуется, что одна структура как-то построена из составных частей, несущих отпечатки другой, возможно, таким образом, что способ построения одной группы из другой определяется некоторой группой коэффициентов. Когда младенец сосет грудь, его ручки могут сжиматься и разжиматься в ритме движения губ. Исходя из многих аналогичных случаев, мы можем говорить, что этот процесс сосания вовлекает в движение руки, охватывая все больше и больше движений. Может быть, именно поэтому живые организмы, в отличие от машин, могут выполнять те же самые целенаправленные и сложные действия, используя любую группу эффекторов.

В описываемой модели рецепторная система вообще отделена от эффекторной. Движение живого организма может быть представлено системой последовательно усложняющихся элементарных движений. Это наводит на мысль о том, что машина, про которую в самом деле можно будет сказать, что она сознательно реагирует на воспринятое, реагировать будет вовсе не сознательно. Просто она будет в состоянии выполнять сложные действия, вроде тех, которые у животных связаны с инстинктивными реакциями.

На примере такой модели [10] анализировалась возможность представления информации в форме векторов (таких, как моды колебаний сложной системы или столбцы матрицы, представляющей структуру некоторой схемы), которые можно разложить на составляющие в различных системах координат. Эти системы понимаются как различные точки зрения на полученную инфор-

мацию, причем частично эта информация в каждой системе может быть получена с помощью вероятностного механизма, аналогичного математическому описанию процесса наблюдения в квантовой механике, хотя эта модель не имеет ничего общего с квантовой физикой. Проблема состоит в том, чтобы отождествить элементы данной модели с элементами восприятия.

Ряд наблюдений над инстинктивным поведением, различные обобщения исследования процесса формирования понятий, а также ряд физиологических наблюдений, особенно в области гештальтпсихологии, говорят о глубоком содержании предположения, что сенсорные входы возбуждают некоторые реальные линейные сети, которые в свою очередь приводят к срабатыванию элементов, функционирующих по закону «все или ничего» и передающих информацию к другим сетям. В одном интересном исследовании [35] показано, какой будет геометрия реального мира в представлении организма, обладающего ограниченным числом чувств и совершенной системой логического анализа. Эти результаты относятся не только к рассматриваемым автором организмам, существующим в трехмерном пространстве; они также хорошо применимы к точкам в функциональном пространстве или к точкам в фазовом пространстве, размерность которых соответствует числу всех различных мышц и нервов, участвующих в двигательном акте. В частности, если входы описываются в терминах естественных режимов, то преобразования во внешнем мире отображаются в изоморфных преобразованиях параметров этих режимов. Обучение необходимым пространственным преобразованиям раздражителей может осуществляться на основе грубого распространения только на небольшое число режимов, так что векторное пространство системы рецепторов может иметь весьма малую размерность. Все эти идеи касаются способов достижения пространственной координации всех видов активности младенца. Они помогают понять, каким образом геометрические соотношения внешнего мира можно отобразить с помощью мышц и движений.

Мы можем считать, что устройство для распознавания образов может работать на основе предположения

о том, что данный образ возбуждает те или иные виды колебаний, например электромагнитные или звуковые волны в волноводах или естественные колебания в нервной сети. Реакция будет проявляться, например, в образовании закорючек, подобных тем, которые получают у ребенка, пытающегося рисовать квадраты [37]. Картина разных режимов может быть измерена с помощью подачи импульсов на входы при постоянном возрастании их частоты от нуля. При достижении критической или резонансной частоты в волноводе устанавливается соответствующий режим, после чего измеряются приращения мощности. Если эти значения частот или мощностей затем вводятся в некоторое анализирующее устройство (логическая сеть, перцептрон и т. д.), то работа всего этого устройства будет напоминать работу мозга.

Работа обучающейся машины может быть основана на реакции некоторой системы рычагов или ламп, в которой надо бороться с различными колебаниями и неустойчивостью. Однако эти же самые колебания могут служить средством для получения ответных действий, а эти действия будут результатом потенциальных реакций, присущих данному организму.

Для случая простой линейной сети, описываемой уравнением  $Bu = x$ , где  $B$  — матрица дифференциальных операторов, вектор  $x$  представляет собой раздражение, а вектор  $u$  — ответ, сказанное выше означает, что реакции строятся в соответствии с решениями уравнения  $Bu = 0$ . Эти реакции могут быть обобщены способами, подсказываемыми этологией (Грин, не опубликовано). В качестве простого примера сопоставим два способа построения упрощенной модели лошади безотносительно к реальному животному. Согласно первому, для каждого аллюра строится сеть, задающая нужные фазовые соотношения в работе четырех (или более) моторов. Для одного аллюра конечность  $A$  может вызывать движение конечности  $B$ , но тормозить движение конечности  $C$ , а конечность  $C$  — вызывать движение конечности  $D$  через некоторый период, включающий элементы задержки, подобные синаптической задержке, и т. д. Кроме того, для выбора рабочей сети в модель вводятся

переключатели. Согласно второму способу, разные аллюры описываются фазовыми соотношениями движения конечностей. При этом допускается, что каждая конечность совершает простое гармоническое колебание. Далее записывается группа чисел, выражающих средние частоты (т. е. скорости движения лошади), соответствующие заданным аллюрам, скажем 1, 2, 3, 4. Теперь остается только найти матрицу  $B(s)$  (где  $s$  — комплексная частота), строки которой ортогональны первому фазовому вектору при  $s=j$ ,  $j=\sqrt{-1}$ , второму вектору — при  $s=2j$ , третьему — при  $s=3j$  и четвертому — при  $s=4j$ . Далее надо построить сеть, соответствующую этой матрице. Теперь вместо четырех систем, связанных через коммутатор, мы получаем единую систему, не имеющую частей, которые можно было бы интерпретировать как тормозные связи, элементы задержки и т. д. Эта единая система выдает соответствующий аллюр в зависимости от скорости движения лошади.

В этом кратком обзоре мы затронули некоторые попытки изучения ряда явлений, основываясь главным образом на нейронных моделях. Мы упомянули только некоторые из множества интересных исследований, связанных с обсуждающейся тематикой. Несомненно, многие из этих исследований окажут большую помощь в понимании функций центральной нервной системы. Например, было бы очень полезно продолжать попытки интерпретировать данные о процессе слежения, представленные формальными структурами (ср. [27]), с помощью моделей, в которых более ясно введены физиологические компоненты. Сообщение Минского [34] на дискуссии по искусственному интеллекту должно дать толчок как теоретическим, так и экспериментальным исследованиям проблем психологии. Здесь мы представили только беглый обзор некоторых моделей центральной нервной системы, и мы надеемся, что нам удалось показать, что многие интересные проблемы поддаются чарам Королевы Наук — Математики.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Beurle R. L., Activity in a block of cells capable of regenerating pulses, *Trans. Roy. Soc. London, Ser. B* (1956).
2. Bouman M. A., Sensory phenomena; Varenna conference on physicomathematical foundations of biology, New York, 1961, стр. 142—170.
3. Bush R. R., Mosteller F., Stochastic models for learning, New York, 1955. (Русский перевод: Буш Р., Мостеллер Ф., Стохастические модели обучаемости, Физматгиз, М., 1962.)
4. Bush R. R., Estes W. K., Studies in mathematical learning theory, Stanford, 1959.
5. Culbertson J. T., A neural of behavior and of consciousness, Brown, Dubuque, Iowa, 1950.
6. Farley B. G., Self-organizing models for learned perception; Self-organizing systems, New York, 1960, стр. 7—30.
7. Goodall M. C., Performance of a stochastic net, *Nature*, **185** (1960), 557—558.
8. Greene P. H., Networks which realize for information representation; Symposium on the principle of self-organization, New York, 1960.
9. Greene P. H., Some biological ideas, U. S. Air Force Bionics Symposium, Dayton, Ohio, 1960.
10. Greene P. H., A suggested model for information in a computer that perceives, learns and reasons; Proc. Western Joint Computer Conference, San Francisco, 1960, стр. 151—164.
11. Hawkins J. K., Self-organizing systems — A review and commentary, *Proc. IRE*, **49** (1961), 31—48.
12. Hebb D. O., The organization of behavior, New York, 1949.
13. Householder A. S., Landahl H. D., Mathematical biophysics of the central nervous system, Bloomington, 1945.
14. Kleene S., Representation of events in nerve nets and finite automata; Automata studies, Annals of Mathematics Studies, № 34, Princeton, New York, 1960, (Русский перевод: Клини С. К., Представление событий в нервных сетях и конечных автоматах, сб. «Автоматы», ИЛ, М., 1956.)
15. Landahl H. D., Mathematical biophysics of color vision, *Bull. Math. Biophys.*, **14** (1952), 317—325.
16. Landahl H. D., Mathematical biophysics of color vision. II, *Bull. Math. Biophys.*, **18** (1956); 137—149.
17. Landahl H. D., Note on the fusion frequency for stimuli of alternating duration, *Bull. Math. Biophys.*, **21** (1959), 283—287.
18. Landahl H. D., Mathematical biophysics of color vision. III, Color constancy, *Bull. Math. Biophys.*, **21** (1959), 395—402.
19. Landahl H. D., Some miscellaneous applications of neural net theory to psychological problems, Varenna conference on physico-

- mathematical foundations of biology, New York, 1961, стр. 295—302.
20. Landahl H. D., A note on mathematical models for the interaction of neural elements, *Bull. Math. Biophys.*, **23** (1961), 91—97.
  21. Landahl H. D., A model for conditioning and the effect of spaced trials in learning, *Bull. Math. Biophys.*, **23** (1961), 159—163.
  22. Landahl H. D., Mathematical theory of the central nervous system, New York Academy of Sciences Symposium on Mathematical biology, 1961.
  23. Landahl H. D., McCulloch W. S., Pitts W., A statistical consequence of the logical calculus of nervous nets, *Bull. Math. Biophys.*, **5** (1943), 135—139.
  24. Landahl H. D., Runge R., Outline of a matrix calculus for neural nets, *Bull. Math. Biophys.*, **8** (1946), 75—81.
  25. Landahl H. D., Williams C. M., Representation of modality in cutaneous sensibility, *Bull. Math. Biophys.*, **20** (1958), 309—315.
  26. Lettvin J., Maturana H. R., McCulloch W. S., Pitts W., What the frog's eye tells the frog's brain, *Proc. IRE*, **47** (1959), 1940—1951.
  27. Licklider J. C., Quasi-linear operator models in the study of manual tracking, *Developments in mathematical psychology*, Glencoe, Ill., 1960.
  28. Luce R. D., Individual choice behavior: A theoretical analysis, New York, 1959.
  29. McCulloch W. S., Pitts W., A logical calculus of ideas immanents in nervous activity, *Bull. Math. Biophys.*, **5** (1943), 115—133. (Русский перевод: Мак-Каллок У. С., Питтс У., Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности, сб. «Автоматы», ИЛ, М., 1956.)
  30. Menger K., Probabilistic geometry, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **37** (1951), 226—229.
  31. Milner P. M., The cell assembly: Mark II, *Psychol. Rev.*, **64** (1957), 242—252.
  32. Milner R. M., Learning in neural system; Self-organizing systems, New York, 1960.
  33. Minsky M., Selfridge O. G., Learning in random nets, MIT Lincoln Lab., Lexington, Mass., Report № 5Y G-0024, 1960.
  34. Minsky M., Steps toward artificial intelligence, *Proc. IRE*, **49** (1961), 8—30.
  35. Nicod J., Geometry in the sensible world, *Foundations of geometry and induction*, New York, 1950.
  36. Newell A., Shaw J. C., Simon H. A., Empirical explorations of the logic theory machine, *Proc. Western. Joint Computer Conference*, 1957, стр. 218—230.



37. Piaget J., Inhelder B., The child's conception of space, New York, 1956.
38. Pitts W., McCulloch W. S., How we perceive universals: the perception of auditory and visual forms, *Bull. Math. Biophys.*, 9 (1947), 127—147.
39. Rapoport A., Ignition phenomena in random nets, *Bull. Math. Biophys.*, 14 (1952), 35—44.
40. Rashevsky N., Mathematical biology of the central nervous system, *Thales*, 7 (1951), 51—68.
41. Rashevsky N., Mathematical biophysics, т. II, New York, 1960.
42. Reichardt W., Autokorrelations Auswertung als Funktionsprinzip der Zentralnervensystems, *Z. Naturf.*, 12B (1957), 448—457.
43. Rosenblatt F., Perceptual generalization over transformation groups, S. P. Systems, New York, 1960, стр. 7—30. (Русский перевод: Розенблат Ф., Обобщение восприятий по группам преобразований, Кибернетический сборник, вып. 4, ИЛ, М., 1962.)
44. Rosenblatt F., Perception simulation experiments, Cornell Aeronautical Lab., Buffalo, N. Y., № VG-1196-G-3, 1959.
45. Selfridge O. G., Pattern recognition and modern computers, Western Joint Computer Conference, 1955, стр. 91—93.
46. Shimbel A., Rapoport A., A statistical approach to theory of the central nervous system, *Bull. Math. Biophys.*, 10 (1948), 41—55.
47. Spence K. W., Behavior theory and conditioning, New Haven, Conn., 1956.
48. Towber J., A canonical form for a nerve net without circles, *Bull. Math. Biophys.* (в печати).
49. Valentinuzzi M., A mathematical interpretation of motor reactions to fixed and moving stimulation of the eye, *Bull. Math. Biophys.*, 21 (1959), 327—341.
50. von Neumann J., Probabilistic logics and the synthesis of reliable organism from unreliable components; Automata studies, Princeton, New York, 1956, стр. 45—98. (Русский перевод: Нейман Дж., Вероятностная логика и синтез надежных организмов из ненадежных компонент, сб. «Автоматы», ИЛ, М., 1956.)
51. White H., The formation of cell assemblies, *Bull. Math. Biophys.*, 23 (1961), 43—53.
52. Wiener N., Cybernetics, New York, 1948. (Русский перевод: Винер Н., Кибернетика, изд. «Сов. радио», М., 1958.)
53. Williams C. M., Representation of locality in a biological information system, *Bull. Math. Biophys.*, 20 (1958), 217—230.
54. Young C., Householder H. S., A note on multi-dimensional psychophysical analysis, *Psychometrika*, 6 (1941), 331—333.

## МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ САМОВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ

Эдвард Ф. Мур

Лаборатории компании «Белл телефон», Марри-Хилл, Нью-Джерси

**Введение.** Способность к самовоспроизведению долгое время рассматривалась как одно из наиболее характерных свойств, присущих живым организмам. Фон Нейман был первым ученым, детально рассмотревшим задачу о том, при каких условиях способны к самовоспроизведению машины, рассчитывая, что решение этой задачи прольет свет как на фундаментальные проблемы биологии, так и на проблему (интерес к которой стимулируется также и небиологическими науками), касающуюся потенциальных возможностей автоматов и пределов их возможностей. В течение ряда лет фон Нейман читал отдельные лекции и серии лекций, посвященные *общей и логической теории автоматов*, в которых он отчасти касался вопроса о самовоспроизводящихся машинах. В работе [17] содержится одна из его ранних лекций по этому вопросу; в некоторых из более поздних лекций как содержание, так и подход к проблеме уже иные. Я слушал только один из более поздних курсов лекций, но по литературе и пересказам слушателей я ознакомился также и с идеями, изложенными в других лекциях. Сначала фон Нейман изучил кинематическую модель самовоспроизведения, в которой рассматриваются трехмерные физические объекты, являющиеся теми частями, из которых самовоспроизводящаяся машина должна быть собрана. Предполагается, что машина помещена в резервуар, в котором вокруг нее плавают неограниченные запасы этих частей (наподобие частиц пищи в питательной среде), и машина, находя необходимые ей части и собирая их, изготавливает свою копию.

В своих более поздних лекциях фон Нейман сконструировал более абстрактную модель, отличающуюся

от кинематической и менее похожую на реальный мир. Он рассмотрел вселенную в виде двумерного евклидова пространства, разбитого на квадратные ячейки равного размера, наподобие клетчатой бумаги или шахматной доски. Я буду называть такое пространство *сотообразным* (клеточным), но буду понимать этот термин в несколько специальном смысле. В каждой ячейке этих сотов должна быть расположена одна копия некоторого конечного автомата (т. е. автомата с конечным числом состояний). Каждая клетка-автомат должна быть детерминированной и синхронизированной, т. е. в каждый целочисленный момент времени  $T > 0$  состояние каждой клетки-автомата зависит только от ее собственного состояния в момент времени  $T - 1$  и от состояния в этот момент соседних с ней клеток-автоматов. Все клетки-автоматы должны иметь совершенно одинаковый набор состояний, в которых они могут находиться, и одинаковые правила перехода из одного состояния в другое, но различные клетки-автоматы могут находиться в различных состояниях. Набор возможных состояний клеток-автоматов обязательно должен включать в себя специальное состояние, называемое состоянием покоя, и в этом состоянии должны быть все клетки-автоматы, за исключением конечного числа. Состояние покоя должно обладать следующим свойством: если какая-либо клетка-автомат и все ее соседи в момент времени  $T - 1$  находятся в состоянии покоя, то и в момент времени  $T$  рассматриваемая клетка-автомат должна быть в состоянии покоя.

Всю систему в совокупности, т. е. систему, состоящую из рассматриваемого сотообразного (клеточного) пространства, набора возможных состояний, правил перехода из одного состояния в другое и т. д., будем называть *сотообразной структурой*. Эта сотообразная структура отличается от сотообразного (клеточного) пространства примерно так же, как группа (включая операцию умножения, определенную для элементов группы, и правило нахождения обратного элемента) отличается от множества элементов группы.

Часть сотообразного пространства, занимаемую конечным числом ячеек, будем называть *блоком*. Конфи-

гурация, или состояние такого блока, есть функция, которая ставит в соответствие каждой ячейке определенное состояние, т. е. конфигурация блока определяет, какое состояние каждая клетка блока имеет в данный момент времени  $T$ . Пример такой конфигурации дан на рис. 1, где блок содержит семь ячеек, а состояние каждой клетки-автомата указано символом, написанным в соответствующей ячейке.

Фон Нейман рассматривал задачу нахождения такой сотообразной структуры, у которой клетки-автоматы

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| X | Y | Z |   |
| X | Z | Y | X |

Рис. 1. Пример части сотообразного пространства, демонстрирующий конфигурацию, определенную только для семи ячеек.

имеют лишь небольшое число состояний и образуют конфигурации, обладающие свойством самовоспроизведения. Детали создания такой структуры, возможно, отчасти напоминали бы составление программы для цифровой вычислительной машины, и при этом удалось бы избежать трудностей, связанных с проблемами движения, сборки и геометрии, возникающими в кинематической модели. Фон Нейман решил большую часть вопросов, относящихся к задаче о том, как можно сконструировать самовоспроизводящуюся машину в рамках как кинематической, так и сотообразной модели. Несмотря на то что он не успел закончить эту работу, предполагается, что она будет опубликована (см. [16]).

**Кинематические модели самовоспроизведения.** Ранние работы по вопросам самовоспроизведения выполнены фон Нейманом в рамках кинематической модели, в которой для сборки частей требуется движение, а позже он обратился к сотообразной модели, которая хотя и представляется менее живой, яркой и реалистичной,

но зато легче для математической обработки. Однако недавно удалось построить и продемонстрировать довольно интересные кинематические модели.

Один из способов осуществить необходимое пространственное движение при помощи просто контролируемых электрических средств — это использовать модель железной дороги. Маневрирование поездов при помощи электрических устройств сейчас уже легко осуществимо и не требует проектирования и разработки новых средств. При этом перестройка порядка подаваемых частей может быть осуществлена переводом вагонов на разъездные пути. Необходимый логический контроль и программирование могут быть осуществлены при помощи релейных цепей, вмонтированных в отдельные вагоны. Таким образом, в этом случае самовоспроизводящаяся машина представляет собой поезд, составленный из разных типов вагонов, каждый из которых рассматривается как элементарная составная часть или сырье. Джекобсон сконструировал действующую модель самовоспроизведения, состоящую из железнодорожных путей и вагонов [6]. Он описал несколько типов таких моделей разной степени общности и осуществил постройку простейшего из предложенных им вариантов. В определенном смысле реализованная модель довольно тривиальна, и в отношении способности к самовоспроизведению она наименее общая из описанных Джекобсом моделей.

Другие кинематические модели, несколько более общие и менее тривиальные, чем модель Джекобсона, и основанные на совершенно других принципах, чем железнодорожная модель, были предложены Пенроузом. Простейшую из них (она приведена на рис. 1 в статьях [19, 20] или на рис. 2 в статье [21]) назовем основной моделью Пенроуза, ибо другие модели, хотя и похожи на нее, но в определенном отношении отличаются от нее и обладают характерными особенностями.

В основной модели Пенроуза используется только два типа элементов: А и В. Каждый из элементов представляет собой сплошной жесткий кусок твердого материала, вырезанного в форме определенных крюков и захватов так, что два элемента могут сцепиться друг с

другом двумя различными способами, образуя либо машину АВ, либо машину ВА. Если некоторое число несцепленных элементов поместить в «случайном порядке» в прямоугольный ящик подходящего размера, где уже находится машина АВ, и после этого регулярно встряхивать ящик, то за счет механических сил, сил сцепления и силы тяжести образуется много ее копий, причем в этом случае совершенно не используются электрические и магнитные силы или химические реакции. Если встряхивание несцепленных элементов производить в присутствии машины ВА, то будут получаться копии этой машины. Следовательно, вполне резонно назвать машины АВ и ВА зародышами. Если же встряхивать несцепленные элементы, среди которых нет зародыша, то не произойдет никакого «самопроизвольного зарождения» и не образуется никаких зародышей; но если встряхивать ящик каким-нибудь необычным способом, то «самопроизвольное зарождение» может произойти.

В этой статье умышленно не приведено изображение элементов основной модели Пенроуза, ибо если читатель сам попробует найти форму, обеспечивающую названные свойства элементов А и В, то трудности, которые он при этом встретит, помогут ему по достоинству оценить остроумие простого решения, найденного Пенроузом.

После того как я сделал точную копию основной модели Пенроуза, я обнаружил, что она не только весьма удовлетворительно работает, но и очень полезна для того, чтобы демонстрировать аудитории проблемы и возможности самовоспроизводящихся машин.

Существует одно недоразумение относительно биологической интерпретации основной модели Пенроуза, которое хотелось бы разъяснить. Когда такую модель демонстрируют инженерам, математикам или физикам, многие из них предполагают, что два типа элементов соответствуют мужскому и женскому индивидуумам. Но это совершенно неуместная аналогия. Одна из машин АВ или ВА соответствует индивидууму, а элементы соответствуют различным молекулам химических соединений, из которых состоят хромосомы. Дело в том, что наличие именно двух типов элементов может дезориентировать людей, позабывших биологию. В случае модели

Пенроуза осуществляется бесполое воспроизведение, индивидуум состоит только из одной хромосомы, а хромосома — из двух молекул. Более общие и менее тривиальные примеры самовоспроизводящихся машин должны были бы иметь вид длинной цепочки, состоящей из многих элементов, наподобие реальной хромосомы. И действительно, Пенроуз в своей статье описал такие более общие модели. Однако модели, еще более напоминающие живые прототипы, т. е. модели, которые обладали бы несколькими хромосомами и имели бы также дополнительные элементы, образующие структуры, аналогичные цитоплазме и мембране клетки, до сих пор еще не были детально описаны в печати.

Другие кинематические модели самовоспроизведения (использующие электромагниты и электреты, плавающие в жидкости) были предложены Моровицем [12], но, очевидно, эти модели не были ни детально разработаны, ни построены, так что еще неизвестно, насколько хорошо будут работать такие машины.

**Сотообразные модели самовоспроизведения.** До того как будут более детально определены и описаны сотообразные структуры, следует предупредить читателя, что в этом случае машинами (автоматами) можно называть три различные вещи. *Соты* (т. е. совокупность клеток) сами по себе можно считать машиной, хотя в сотообразной модели самовоспроизведения соты (т. е. совокупность ячеек) более естественно рассматривать как окружающую среду или вселенную (осуществляющую снабжение частями или сырьем), в которой происходит самовоспроизведение. *Конфигурацию* (представляющую собой состояние блока конечного размера) можно рассматривать как машину; она действительно является машиной, способной, как это можно показать, воспроизводить саму себя. Можно также считать машиной *ячейку*, ибо последняя обладает набором состояний и правилами перехода из одного состояния в другое, но в сотообразной модели самовоспроизведения она соответствует одной из элементарных компонент, из которых построена машина. Ввиду того, что каждую из этих трех вещей можно назвать автоматом, следует проявить

осторожность и не допустить никакого смешения между этими тремя типами автоматов. Пример ошибки, которая произошла именно по этой причине, содержит статья Розена [25], где утверждается, что допущение существования самовоспроизводящегося автомата приводит к парадоксу. Возникновение этого мнимого парадокса лучше всего можно объяснить тем, что Розен не обратил внимания на различие между сотами и конфигурацией, хотя на самом деле он даже и не использовал этих слов.

Для  $N$ -мерного евклидова пространства ( $N$  — любое целое положительное число) можно определить соты так же, как в случае  $N=2$ ; построения и результаты очень сходны. На самом деле реальный биологический интерес представляет собой случай  $N=3$ . В своих лекциях (Принстонский университет, 2—5 марта 1955 г.) фон Нейман сказал, что сначала он думал, что придется использовать трехмерную модель, так как коммутационная схема самовоспроизводящейся машины могла оказаться не плоской. Но потом ему удалось придумать метод связи посредством передачи через соседей; этот метод был использован в автоматах, названных мною двумерными сотообразными структурами. Работать с двумерным пространством наверняка легче, ибо картинки, изображающие конфигурации, можно рисовать на бумаге. Шеннон указал мне (в неопубликованном частном сообщении) схему самовоспроизведения, которую можно выполнить даже в виде одномерной сотообразной структуры, но все же кажется, что двумерная модель гораздо интереснее. За исключением специально оговоренных случаев, в этой статье мы будем иметь дело с сотами, полученными при разбиении на клетки двумерного евклидова пространства.

Формально сотообразную структуру следует определить как пятерку  $(N, T, S, q_0, f)$ , где  $N$  — целое положительное число,  $T$  (сами соты) — разбиение  $N$ -мерного евклидова пространства на ячейки, представляющие собой  $N$ -мерные единичные кубы с целочисленными координатами центра,  $S$  — конечное множество, элементы которого называются состояниями,  $q_0$  — особый элемент множества  $S$ , называемый состоянием покоя, и  $f$  — функция, которая отображает множество состояний ячейки



и ее соседей в момент  $T-1$  (всего  $3^N$  состояний) в состояние ячейки в момент  $T$ . Однако в рамках этой статьи не обязательно формальное (и из-за этого сложное) изложение, и мы ограничимся лишь этим кратким замечанием.

В дальнейшем *соседями* данной ячейки мы будем считать все те ячейки (включая в число соседей и саму ячейку), у которых каждая координата либо совпадает

|   |   |   |
|---|---|---|
| D | V | D |
| V | X | V |
| D | V | D |

Рис. 2. Девять ячеек, являющихся соседями ячейки  $X$ .

с координатой данной ячейки, либо отличается от нее не более чем на единицу. На рис. 2 все девять ячеек являются соседями ячейки  $X$ . Это определение приводит к тому, что все соседи ячеек прямоугольного блока (т. е. ячеек, покрывающих площадь прямоугольника) имеют в свою очередь вид прямоугольника, и, следовательно, легче подсчитать число ячеек в данном блоке. На самом деле указанное здесь точное определение соседей не так уж важно. Фон Нейман рассматривал лишь пять ячеек (обозначенных на рис. 2 буквами  $V$  и  $X$ ) и считал, что состояние ячейки  $X$  в момент  $T$  зависит от состояния в момент  $T-1$  этих пяти ячеек (см. работу [16]).

Однако его определение соседей является частным случаем моего, так как я просто могу так задать функцию, определяющую состояние ячейки, что состояние ячейки  $X$  в момент  $T$  не будет зависеть от состояния в момент  $T-1$  ячеек, обозначенных на рис. 2 буквой  $D$ .

Функция  $f$ , которая определяет состояние каждой ячейки (для всех моментов времени  $T > 0$ ) в зависимо-

сти от состояния ее соседей в предыдущий момент времени, одинакова для всех ячеек на плоскости. Это по существу требование однородности, гласящее, что физические законы должны быть одинаковы во всех местах вселенной. Кроме того, мы требуем, чтобы функция  $f$  была такой, чтобы ячейка, все соседи которой в момент

|   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| x | y | z | 0 | x | y | z | 0 |
| x | z | y | x | x | z | y | x |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| x | y | z | x | y | z | 0 | 0 |
| x | z | y | x | z | y | x | 0 |

Рис. 3. Эта конфигурация содержит три (а не четыре) копии конфигурации, изображенной на рис. 1.

времени  $T-1$  находились в состоянии покоя, сама перешла бы в это состояние в момент  $T$ . На рис. 3 состояние покоя обозначено нулем.

Для того чтобы можно было определить состояние всех ячеек, мы потребуем, чтобы в момент  $T=0$  все ячейки, за исключением лишь конечного числа их, были в состоянии покоя. Отсюда будет следовать, что в каждый момент времени  $T>0$  все ячейки, за исключением лишь конечного числа их, будут находиться в состоянии покоя, хотя и возможно, что число ячеек, находящихся в активном состоянии (т. е. отличном от состояния покоя), будет расти со временем.

Будем говорить, что конфигурация  $c$  является копией конфигурации  $c'$ , если существует перенос плоскости, переводящий блок  $c$  в блок  $c'$  так, что каждая ячейка блока  $c$  имеет то же состояние, что и соответствующая ей ячейка в блоке  $c'$ .

Будем говорить, что конфигурация  $s^*$  содержит  $n$  копий конфигурации  $s$ , если у блока  $s^*$  существует  $n$  непересекающихся подмножеств, каждое из которых является копией блока  $s$ . Это определение иллюстрируется на рис. 3, где показана конфигурация, содержащая три копии конфигурации, изображенной на рис. 1. Если же слово «непересекающихся» заменить словом «различных», то конфигурация, изображенная на рис. 3, содержала бы четыре такие копии.

Будем говорить, что конфигурация  $s$  способна произвести  $n$  потомков за время  $T$ , если, приняв копию конфигурации  $s$  за исходную (исходная — это та конфигурация, которой в момент  $T=0$  обладает множество всех ячеек, находящихся в активном состоянии), можно указать такое время  $T' < T$ , что в конфигурации, которой обладает множество всех ячеек, находящихся в момент  $T'$  в активном состоянии, будет содержаться по крайней мере  $n$  копий конфигурации  $s$ .

Будем говорить, что конфигурация самовоспроизводящаяся, если для каждого целого положительного  $n$  существует такое  $T$ , что она способна воспроизвести  $n$  потомков за время  $T$ . Это определение не исключает тривиальных примеров самовоспроизводящихся конфигураций. Рассмотрим сотообразную структуру, у которой существует только два состояния  $X$  и  $0$  и которая обладает таким правилом перехода между этими состояниями, что любая ячейка, имеющая в момент  $T-1$  соседа в состоянии  $X$ , в момент  $T$  сама перейдет в состояние  $X$ . Тогда конфигурация, состоящая из одной ячейки в состоянии  $X$ , будет самовоспроизводящейся. Это ближе к модели роста кристаллов, чем к самовоспроизведению.

Чтобы получить самовоспроизводящуюся конфигурацию, которую наверняка можно рассматривать как нетривиальную, фон Нейман потребовал, чтобы каждая конфигурация содержала универсальную машину Тьюринга. Можно было бы думать, что наиболее легкий способ избежать тривиальности — это суметь указать такую самовоспроизводящуюся конфигурацию, которая бы содержала копию любой заданной конфигурации, но теорема 2 показывает, что это невозможно.

Обычно полагают, что при самовоспроизведении живых организмов происходит экспоненциальный рост популяции со временем; например размер популяции может удваиваться с каждым новым поколением. Этого не может быть в сотообразной вселенной, на что указывает следующая теорема.

**Теорема 1.** *Если самовоспроизводящаяся конфигурация способна воспроизвести  $f(T)$  потомков за время  $T$ , то существует такое действительное положительное число  $k$ , что  $f(T) \leq kT^2$ .*

**Доказательство.** Пусть  $c$  — самовоспроизводящаяся конфигурация, и пусть наименьший квадратный блок, который может вместить конфигурацию, являющуюся копией конфигурации  $c$ , имеет размер  $D \times D$ . Тогда в каждый момент времени  $T$  общее число ячеек в активном состоянии не будет превышать  $(2T + D)^2$ . Если  $r$  — число ячеек в этом блоке, то

$$f(T) \leq \frac{(2(T-1) + D)^2}{r},$$

откуда и следует заключение теоремы.

Мальтузианские рассуждения о том, что число потомков не может расти быстрее квадрата времени, ибо иначе для потомков не хватило бы места, основаны в действительности на том факте, что скорость распространения активного состояния по среде ячеек, находящихся в состоянии покоя, конечна, так как за единицу времени район, занимаемый ячейками в активном состоянии, растет только на одну ячейку в каждом направлении. В общих чертах это соответствует такому физическому ограничению, как конечная скорость света.

Кроме того, наше рассуждение зависит также и от размерности пространства, ибо для  $N$ -мерной сотообразной структуры соответствующей мажорантой была бы величина  $kT^N$ .

Несколько раз до этого мы уже упоминали об особой природе момента  $T=0$ . Пусть ячейки сотообразной структуры подчиняются правилам перехода для всех моментов времени  $T \geq 0$ , а для момента  $T=0$  мы произвольно определим начальное состояние. Для того чтобы

проверить, является ли данная конфигурация самовоспроизводящейся, мы (в начальный момент времени) поместим в соты ее копию и окружим последнюю ячейками, находящимися в состоянии покоя. Это единственный момент времени, когда можно по своему усмотрению поместить в сотах любую конфигурацию.

Оказывается, при некоторых разумных предположениях относительно сотообразной структуры, всегда будет конфигурация, которая может существовать только в момент  $T=0$ . Иными словами, эта конфигурация не только нестабильна, но она и неконструируема в том смысле, что не существует такой конфигурации, задав которую в момент времени  $T-1$ , можно было бы из нее получить данную нестабильную конфигурацию в момент  $T$  с помощью функции  $f$ , определяющей правила перехода. Эту неконструируемую конфигурацию мы будем называть конфигурацией *райского сада* (*сада Эдема*). Этот термин, заимствованный из Библии, был предложен Джоном В. Текеем.

Так как конфигурация райского сада не может быть получена ни из какой другой конфигурации, то никакая самовоспроизводящаяся конфигурация не может содержать копию конфигурации райского сада. Поэтому исследование условий, при которых такие конфигурации могут встретиться, прольет свет на пределы возможностей автоматов воспроизводить самих себя.

Условия, при которых могут встретиться конфигурации райского сада, связаны со способностью осуществлять стирание. После того как с доски стерт мел, невозможно ничего сказать о том, что раньше было на ней написано; по аналогии с этим термин «стирание» используется конструкторами вычислительных машин по отношению к ячейкам памяти машины. Стирание представляет собой необратимый процесс, переводящий конфигурацию в такое состояние, по которому невозможно определить ее предшествующее состояние.

Однако если мы имеем сотообразную структуру, для которой функция перехода  $f$  такова, что состояние каждой ячейки есть просто предыдущее состояние соседней с ней левой ячейки, то не хотелось бы считать, что здесь происходит стирание. Внутри фиксированного блока

ячеек мы можем оказаться не в силах восстановить прошлое состояние ячеек, но информация о прошлом состоянии не уничтожена, а просто сдвинута вправо. Таким образом, при формальном определении стирания необходимо проявить осмотрительность и просмотреть ячейки, соседние с конфигурацией, чтобы быть уверенным, что информация не оказалась просто перенесенной

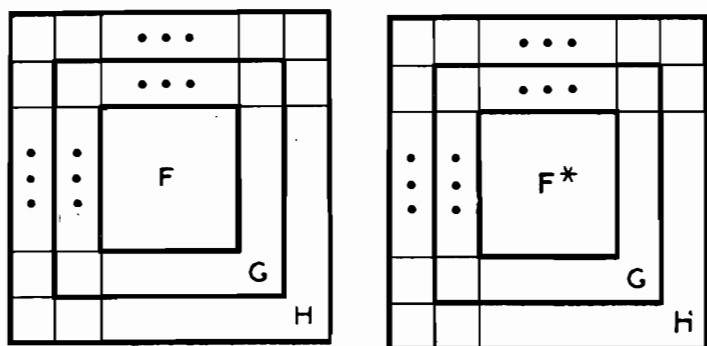


Рис. 4. Изображение конфигураций двух различных блоков одинакового размера, существующих в момент времени  $T$  (время  $T$  входит в определение стираемой конфигурации).

от рассматриваемой конфигурации к соседним ячейкам. Кроме этого, необходимо определить, что произойдет с ячейками, соседними с соседями рассматриваемой конфигурации, чтобы быть уверенным, что и новая информация не сдвинулась от них вовне. Таким образом, формальное определение должно быть связано с рассмотрением ситуации в целом.

Рассмотрим показанную на рис. 4 пару конфигураций для двух блоков одинакового размера. Не ограничивая общности, будем считать оба эти блока квадратами. В обоих случаях рассмотрим внутренние блоки, конфигурации которых в момент  $T$  обозначим соответственно через  $F$  и  $F^*$ . Рассмотрим затем промежуточные блоки (в виде квадратов рамки), состоящие из множества всех ячеек, соседних с вышеупомянутыми внутренними блоками, за вычетом всех ячеек, принадлежащих

самим внутренним блокам. Допустим, что в момент  $T$  конфигурации обоих промежуточных блоков равны  $G$ , т. е. потребуем, чтобы эти конфигурации были копиями друг друга.

Далее рассмотрим аналогичным образом построенные внешние блоки и потребуем, чтобы в обоих случаях

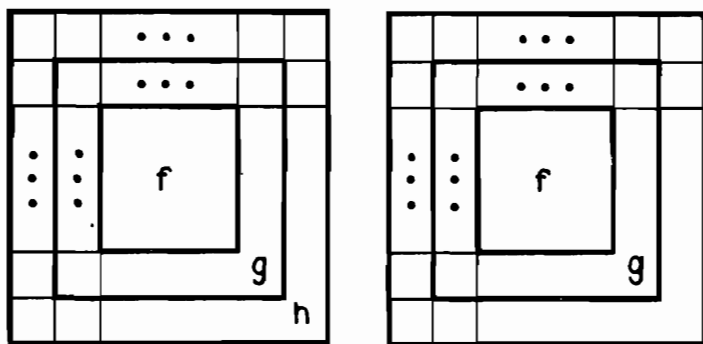


Рис. 5. Изображение конфигураций двух идентичных блоков, существующих в момент времени  $T+1$  (время  $T+1$  входит в определение стираемой конфигурации).

в момент  $T$  они имели конфигурацию  $H$ , т. е. были копиями друг друга. Пусть  $F \neq F^*$ , т. е. пусть внутренние блоки в момент  $T$  имеют разные конфигурации (но оба они в момент  $T$  должны быть согласованы вдоль двух граничных слоев). Если мы имеем такую пару конфигураций, и если в момент  $T+1$  (см. рис. 5) конфигурации внутренних блоков являются копиями друг друга, и если, наконец, конфигурации промежуточных блоков тоже будут копиями друг друга, то мы будем называть конфигурации такой пары *взаимно стираемыми*.

(Заметим, что конфигурацию  $h$  внешнего блока, вообще говоря, нельзя даже определить, ибо состояние ячеек этого блока зависит от состояний ячеек, находящихся вне трех рассмотренных блоков.) Отношение взаимной стираемости транзитивно и симметрично, и, следовательно, конфигурации могут быть разбиты на классы эквивалентности, каждый из которых состоит

либо из конфигураций, являющихся копиями друг друга, либо из взаимно стираемых конфигураций.

Назовем конфигурацию *c* *стираемой*, если существует другая конфигурация *c'*, такая, что *c* и *c'* взаимно стираемы. В работе [11] стираемые конфигурации названы «конфигурациями, которые могут забываться», но термин «стираемая» не только менее антропоморфен, но и лучше соответствует терминологии, используемой инженерами-электротехниками.

Следует заметить, что если *c* — стираемая конфигурация, а *c'* — такая конфигурация прямоугольного блока, что в ней содержится копия конфигурации *c*, то и *c'* — стираемая конфигурация. Это позволяет нам считать, что стираемые конфигурации связаны с квадратными блоками.

Не все сотообразные структуры могут содержать стираемые конфигурации. Если функция *f*, определяющая правила перехода, и набор состояний ячеек таковы, что не может быть необратимого перехода, то существует лишь ограниченный класс методов построения конфигураций и их расчета.

Перейдем теперь к изложению основного результата этой статьи.

**Теорема 2.** *В сотообразной структуре, в которой существуют стираемые конфигурации, существуют и конфигурации райского сада.*

Сначала будет дана схема интуитивной идеи доказательства, а затем детально доказано неравенство, из которого следует утверждение теоремы. Пусть *n* — такое целое число, что существует блок размера  $n \times n$ , содержащий стираемую конфигурацию. Для целого *k* (которое мы выберем в процессе доказательства) мы рассмотрим блок размера  $kn \times kn$ , изображенный на рис. 6.

Каждый из  $k^2$  блоков размера  $n \times n$  (см. рис. 6) достаточно велик, чтобы содержать копию стираемой конфигурации; *k* следует выбрать таким, чтобы в совокупности всех конфигураций блока размера  $kn \times kn$  много раз встретились стираемые.



Зная состояние ячеек внутри блока размера  $kn \times kn$  в момент  $T$ , мы можем определить состояние ячеек в момент  $T+1$  только внутри блока размера  $(kn-2) \times$

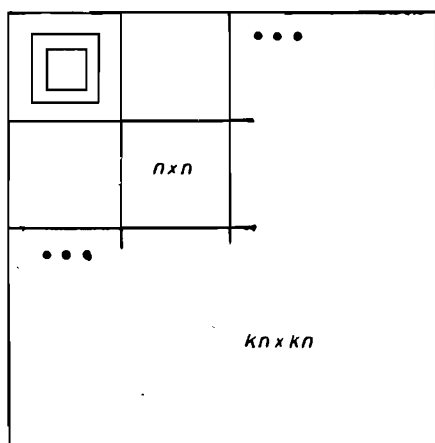


Рис. 6. Блок размера  $kn \times kn$ , используемый при доказательстве теоремы 2.

$\times (kn-2)$ , ибо определить состояние ячеек, расположенных на границе блока, мы не можем. Поэтому, рассматривая блок размера  $(kn-2) \times (kn-2)$ , в который

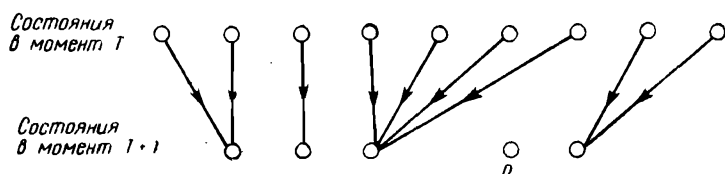


Рис. 7. Диаграмма, показывающая состояния блока в момент  $T$  и состояния, в которые они переходят в момент времени  $T+1$ .

в момент  $T+1$  отобразится исходный блок размера  $kn \times kn$ , мы сможем для обоих блоков подсчитать число возможных конфигураций. Для блока размера  $(kn-2) \times (kn-2)$  это число равно  $A^{(kn-2)^2}$ , а для блока

размера  $kn \times kn$  оно равно  $A^{(kn)^2}$ , где  $A$  — число возможных состояний каждой ячейки.

Если в одном ряду (верхнем на рис. 7) изобразить все состояния исходного (т. е. размера  $kn \times kn$ ) блока, а в другом (нижнем на рис. 7) — все состояния блока, рассматриваемого в момент  $T+1$ , а затем указать, в какие состояния нижнего ряда отобразится каждое из состояний верхнего ряда, то мы заметим, что состояние, содержащее одну стираемую конфигурацию  $s$ , и другое состояние, содержащее конфигурацию, взаимно стираемую к  $s$ , в момент  $T+1$  отобразятся в одно и то же состояние. Когда есть состояние, содержащее две копии стираемой конфигурации размера  $n \times n$ , тогда четыре состояния, существующие в момент  $T$ , отобразятся в одно состояние, существующее в момент  $T+1$ . Вообще если мы имеем состояния, содержащие  $s$  копий стираемых конфигураций, то  $2^s$  состояний, существующих в момент  $T$ , отобразятся в одно состояние, существующее в момент  $T+1$ . Теперь осталось только показать, что потери в числе состояний вследствие стирания больше, чем потери вследствие несовпадения чисел  $A^{(kn)^2}$  и  $A^{(kn-2)^2}$ .

Рассмотрим вместо числа состояний его логарифм. Логарифм отношения, которое указывает долю потерь в числе состояний, вызванных наличием граничного слоя, с ростом  $k$  растет приблизительно линейно. А если мы рассмотрим логарифм числа состояний, потерянных вследствие стирания, то увидим, что он увеличивается приблизительно пропорционально площади блока. Так как потери, вызванные стиранием, растут приблизительно пропорционально  $k^2$ , то, выбрав  $k$  достаточно большим, можно показать, что эти потери будут больше, чем потери вследствие сокращения граничного слоя. Следовательно, должно существовать состояние  $p$  (показанное на рис. 7) блока размера  $(kn-2) \times (kn-2)$ , которого нельзя достигнуть ни из одного состояния блока размера  $kn \times kn$ , рассматриваемого в момент  $T$ . Это состояние  $p$  и есть конфигурация райского сада, доказательство существования которой мы хотели получить.

Теперь дадим подробное доказательство теоремы 2. Рассмотрим отношение эквивалентности  $R$  для конфигураций блока размера  $n \times n$ , которое определено для

двух конфигураций, если они либо взаимно стираемы, либо представляют копии друг друга. Так как согласно условиям теоремы существует пара взаимно стираемых конфигураций размера  $n \times n$ , то отношение  $R$  разбивает множество из  $A^{n^2}$  конфигураций размера  $n \times n$  самое большее на  $A^{n^2} - 1$  классов эквивалентности. Рассмотрим две конфигурации  $c$  и  $c'$  блока размера  $kn \times kn$ . Будем говорить, что для конфигураций  $c$  и  $c'$  определено отношение  $R^*$ , если для каждой из  $k^2$  подконфигураций размера  $n \times n$  конфигурации  $c$  и подконфигурации того же размера, расположенной в соответствующем месте конфигурации  $c'$ , определено отношение эквивалентности  $R$ . Тогда и  $R^*$  представляет собой отношение эквивалентности, а число классов эквивалентности по отношению  $R^*$  не более  $(A^{n^2} - 1)^{k^2}$ . Так как любые две конфигурации, эквивалентные в смысле отношения  $R^*$ , переходят в момент  $T+1$  в одну и ту же конфигурацию, то для завершения доказательства теоремы остается только показать, что существует такое достаточно большое целое положительное число  $k$ , при котором выполняется неравенство

$$(A^{n^2} - 1)^{k^2} < A^{(kn-2)^2}. \quad (1)$$

Для этого заметим, что так как  $A > 1$ ,  $n > 1$ , то и  $A^{n^2} > A^{n^2} - 1 > 0$ , поэтому

$$\frac{A^{n^2}}{A^{n^2} - 1} > 1.$$

Следовательно, мы можем выбрать такое целое положительное  $k$ , что

$$k > \frac{4n}{\log_A \frac{A^{n^2}}{A^{n^2} - 1}}.$$

Тогда

$$\log_A \frac{A^{n^2}}{A^{n^2} - 1} > \frac{4n}{k},$$

откуда

$$\log_A \frac{A^{n^2} - 1}{A^{n^2}} < -\frac{4n}{k} + \frac{4}{k^2}.$$

Из определения логарифма имеем

$$\frac{A^{n^2} - 1}{A^{n^2}} < A^{(-4n/k + 4/k^2)}$$

и, следовательно,

$$A^{n^2} - 1 < A^{(n^2 - 4n/k + 4/k^2)}.$$

Возведя последнее неравенство в степень  $k^2$ , мы получим неравенство

$$(A^{n^2} - 1)^{k^2} < A^{(k^2 n^2 - 4k n + 4)},$$

которое, как легко видеть, эквивалентно неравенству (1). Доказательство существования конфигураций райского сада закончено.

Такая конфигурация райского сад соответствует автомату, который не может возникнуть ни из какого прошлого состояния сотообразной вселенной, а может существовать лишь в момент  $T=0$ . Такая конфигурация соответствует также машине, которую нельзя построить из доступных нам частей, но физическую структуру которой можно описать в виде определенного расположения этих частей.

Мы сделаем ряд предположений о природе сотообразной структуры, некоторые из них были замаскированы в данных уже определениях. Перечислим теперь все эти предположения:

- 1) вселенная однородна;
- 2) пространство и время квантованы (т. е. координаты и время принимают только целочисленные значения);
- 3) в любой данный момент времени происходит взаимодействие лишь соседних элементов;
- 4) вселенная представляет собой  $N$ -мерное евклидово пространство;
- 5) законы, определяющие поведение вселенной, детерминированы;
- 6) стирание возможно.

Из этих шести допущений (а возможно, и из других замаскированных, которые я не заметил) и было сде-

лено заключение о существовании конфигураций райского сада. Каждое из этих предположений можно подробно исследовать, поскольку имеет смысл, может быть, попробовать доказать результат, аналогичный теореме 2, справедливый для некоторых математических моделей физического мира, удовлетворяющих не всем сделанным предположениям. В частности, если бы удалось доказать справедливость утверждения, аналогичного теореме 2, в некотором мире, отвечающем представлениям современной теоретической физики, то это могло бы иметь некоторый космологический интерес как указание на возможность существования таких состояний физического мира, которые можно описать, но которых никогда нельзя достичь.

Предположение (1) об однородности вселенной используется для того, чтобы из возможности стирания в одном месте вывести возможность стирания во многих других местах.

Предположение (2) о квантованности пространства и времени используется в приведенном выше методе доказательства, хотя, возможно, и существуют другие методы доказательства, основанные на интегрировании и применимые к непрерывному, а не дискретному миру, для которого мы провели доказательство.

Предположение (3) о зависимости поведения в любом месте от непосредственного прошлого и непосредственных соседей используется для того, чтобы ограничить влияние любой информации, приходящей в блок извне, только тонким пограничным слоем; это предположение соответствует допущению о том, что информация не может передаваться со скоростью, превышающей скорость света.

Предположение (4) о том, что вселенная есть  $N$ -мерное евклидово пространство, требуется только для того, чтобы иметь пространство, в котором можно найти область с объемом, больше объема тонкого слоя, ее ограничивающего, в любое наперед заданное число раз.

Предположение (5) о детерминированности законов поведения в рассматриваемом нами мире, исключает состояния, из которых можно попасть в последующий момент более чем в одно состояние. Если бы допускались

вероятностные переходы, то они привели бы к ветвлению, и тогда для доказательства теоремы требовался бы такой метод, который позволил бы убедиться в том, что ветвление не будет оказывать большего влияния, чем стирание.

Предположение (6) жизненно важно для доказательства, и одна из сотообразных структур, уже определенная в этой статье, показывает, что при невыполнении этого предположения теорема неверна, даже если все остальные выполнены.

Предположение (6) противоречит классической механике, но не противоречит квантовой. Наоборот, предположение (5) противоречит квантовой механике, но согласуется с классической.

**Дальнейшие проблемы.** Существует много задач, относящихся к сотообразным структурам, сотообразным и кинематическим моделям самовоспроизведения. Некоторые из них мы сейчас сформулируем.

Можно ли вложить более точный смысл в утверждение о том, что одна машина менее тривиальна (или, что то же самое, более общая), чем другая, в отношении способности к самовоспроизведению? По-видимому, нет четко выраженной линии раздела между тривиальными и нетривиальными моделями самовоспроизведения. Можно ли формализовать понятие меньшей тривиальности в отношении способности к самовоспроизведению до такой степени, чтобы установить частичное упорядочение между машинами?

При изучении возможности зарождения жизни на земле [18] было бы желательно иметь метод расчета вероятности зарождения жизни при случайном взаимодействии между химическими соединениями, относящимися к неживой материи. Наверняка было бы очень интересно, если бы существовал некоторый способ определить, насколько сложной должна быть система (в частности молекула), образованная из частей, для того чтобы она обладала свойством самовоспроизведения (и более того, обладала бы способностью к эволюции, производя все более сложное потомство). Попытка в этом направлении была предпринята Джекобсоном [6],

когда он хотел для некоторых из предложенных им моделей охарактеризовать сложность системы количеством битов информации.

Пусть в сотообразной структуре существует конфигурация райского сада. Каков тогда должен быть размер наименьшего блока, содержащего конфигурацию райского сада? Хотя метод доказательства теоремы 2, приведенный в статье, дает очень большой размер для блока, содержащего конфигурацию райского сада, но для сотообразной структуры, которую я детально исследовал, конфигурация райского сада могла содержаться в блоке размера  $5 \times 5$  (или даже меньшего размера).

При какой простоте сотообразной структуры (выраженной в числе состояний или в какой-либо другой мере сложности) в ней еще могут существовать нетривиальные самовоспроизводящиеся конфигурации?

Может ли сотообразная структура иметь самовоспроизводящиеся конфигурации, не имея при этом стираемых конфигураций?

Для всех сотообразных структур, имеющих  $n$  состояний, желательно получить оценки сверху и снизу (или, может быть, точные значения) числа структур, обладающих стираемыми конфигурациями, и числа структур, обладающих самовоспроизводящимися конфигурациями. В частности, можно ли доказать, что при увеличении  $n$  доля сотообразных структур, обладающих стираемыми конфигурациями, стремится к единице?

Каковы размеры наименьшего внутреннего блока, стираемой конфигурации (соответствующего  $F$  на рис. 4)? Во всех сотообразных структурах, которые были подробно исследованы, наименьший внутренний блок стираемой конфигурации состоял только из одной ячейки. Можно ли доказать, что это всегда так?

Каким образом можно добиться того, чтобы большие машины как в сотообразной, так и в кинематической моделях осуществляли самовоспроизведение не последовательно, а параллельно? Это позволило бы за один момент времени изготовить сразу много частей машины вместо предложенного Пенроузом [20], фон Нейманом [16] и Джекобсоном [6] более медленного изготовления одной части в один момент.

**Краткий обзор других работ.** Список работ от [1] до [31] включительно претендует на то, чтобы полностью охватить все, что было написано о моделях машин, осуществляющих самовоспроизведение (т. е. о самовоспроизводящихся автоматах). Ссылки от [32] до [48] охватывают только очень малую часть литературы, в какой-то степени связанной с вопросом о конечных автоматах, последовательных и итеративных цепях. В следующих абзацах кратко охарактеризованы работы, не цитированные в статье.

Коммутационные цепи, конфигурации которых периодически заполняют все  $n$ -мерное евклидово пространство, представляют собой электрическую реализацию того, что в этой статье названо сотообразными структурами, а сами цепи обычно называются *итеративными*. В работах [2, 33] и [5] рассматриваются такие цепи для произвольного  $n$ , а в работах [47] и [38] рассматриваются возможности применения машин, построенных из таких итеративных цепей главным образом при  $n=2$ . Одномерным итеративным цепям посвящены работы [37, 40, 41, 34].

Работы [2, 3] посвящены сотообразным структурам, сотообразным моделям самовоспроизведения и некоторым задачам, связанным с моделями фон Неймана.

Работа [13] дает частичное описание модели, являющейся по своим характеристикам промежуточной между кинематической и сотообразной моделями фон Неймана. Исходя из нескольких аксиом для описания поведения машин, способных произвести другие машины, и на основании теории рекурсивных функций в работе [14] дано доказательство того, что машины могут создавать свои улучшенные варианты, но улучшение здесь понимается как способность отпечатывать более широкий класс истинных теорем, поэтому работа представляет больший интерес для логика, чем для биолога.

В работах [1, 10, 22, 23, 24] исследуются модели Пенроуза и осуществляется их дальнейшая разработка.

Улам [28] ставит проблему, в некоторой степени аналогичную проблеме, решенной теоремой 2. Некоторые практические и экономические вопросы, относящиеся к



конструированию реально работающих моделей самовоспроизводящихся машин, обсуждаются в [9] и [31].

В работе [7] наиболее подробно рассматривается сотообразная модель самовоспроизведения, предложенная фон Нейманом. Шеннон [27] дает общее изложение идей фон Неймана, а статьи [4, 8, 26, 30] содержат некоторые упоминания о самовоспроизводящихся машинах, хотя в этих статьях главным образом рассматриваются другие типы машин.

Улам [29] рассматривает комбинаторные проблемы описания конфигураций, возникающих в различных простых сотообразных структурах.

Статьи [35, 36, 43, 45, 46, 48] касаются абстрактной теории конечных автоматов без всякого упора на какие-либо реализации этих автоматов в виде электрических цепей. Электрические цепи, реализующие такие машины, называются *последовательными цепями*, они рассматриваются в статьях [32, 34, 39, 40, 42, 44]. Много ссылок на другие работы в области последовательных цепей, итеративных цепей и конечных автоматов содержится в [32, 35, 36, 41, 42, 45, 48] и других работах.

**Благодарности.** Автор хотел бы выразить свою признательность К. Е. Шеннону, советам которого он обязан формулировкой теоремы 2 и основной идеей метода ее доказательства. Автор также хотел бы выразить свою благодарность за советы, данные Х. О. Поллаком, Е. Н. Гильбертом и Дж. Б. Крускалом, в результате которых значительно упростилось утверждение и доказательство неравенства (1) (по сравнению с тем, что было в более раннем наброске статьи).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abercrombie M., Introduction to replication; New Biology, № 31, Penguin Books, Harmondsworth, England, 1960, стр. 10—24.
2. Burks A. W., Computation, behavior and structure in fixed and growing automata, Self-organizing systems, New York, 1960, стр. 283—311.
3. Burks A. W., Summary of states and transition rules for von Neumann's self-reproducing automaton; готовится к изданию вместе с [16].

4. Burks A. W., Wang Hao, The logic of automata, *J. Assoc. Comput. Mach.*, 4 (1957), № 2, 193—218, № 3, 279—297.
5. Church A., Application of recursive arithmetic to the problem of circuit synthesis; Summaries of talks presented at the Summer Institute of Symbolic Logic, Cornell Univ., 1957, 2 изд., стр. 3—50, Communications Research Division, Institute for Defense Analyses, Princeton, New York, 1960.
6. Jacobson H., On models on reproduction, *American Scientist*, 46, № 3 (1958), 255—284. (Русский перевод: Джекобсон Г. О., О моделях самовоспроизведения, Кибернетический сборник, вып. 7, ИЛ, М., 1963.)
7. Kemeny J. G., Man viewed as a machine, *Sci. Amer.*, 192 (1955), № 4, 48—53; исправления там же, № 6, 6. Частично перепечатано в *Automatic control*, New York, 1955, стр. 132—146.
8. Löfgren L., Automata of high complexity and methods of increasing their reliability by redundancy; Actes du I Congrès International de Cybernétique, Namur, 26—29 Juin 1956, стр. 493—511, Paris, 1958. Опубликовано также в *Information and Control*, 1, № 2 (1958), 127—147.
9. Moore E. F., Artificial living plants, *Sci. Amer.*, 195, № 4 (1956), 118—126.
10. Moore E. F., Review of four papers by Penrose [19, 20, 21, 22], *Trans. IRE Professional Group on Electronic Computers*, EC-8, № 3 (1959), 407—408.
11. Moore E. F., Machine models of self-reproduction, Abstract 560—52, *Notices Amer. Math. Soc.*, 6 (1959), 622—623.
12. Morowitz H. J., A model of reproduction, *American Scientist*, 47, № 2 (1959), 261—263.
13. Myhill J., Self-reproducing automata; отпечатано на машинке, Institute for Advanced Study (1959).
14. Myhill J., Possibilities of favorable mutation in self-reproducing automata; курс лекций, прочитанный в Мичиганском университете в июне 1960 г.
15. von Neumann J., Theory and organization of complicated automata; пять лекций, прочитанных в декабре 1949 г. Готовится к изданию в Univ. of Illinois Press.
16. von Neumann J., The theory of automata: Construction, reproduction, and homogeneity, готовится к изданию в Univ. of Illinois Press.
17. von Neumann J., The general and logical theory of automata, Cerebral mechanisms in behavior, New York, 1951, стр. 1—48. Частично перепечатано в *The world of mathematics*, New York, 1956, стр. 2070—2098.
18. Опарин А. И., Возникновение жизни на Земле, изд. АН СССР, М., 1957.
19. Penrose L. S., Penrose R., A self-reproducing analogue, *Nature*, 179, № 4571 (1957), 1183.

20. Penrose L. S., Mechanics of self-reproduction, *Ann. Human Genetics*, **23** (1958), part I, 59—72.
21. Penrose L. S., Automatic mechanical self-reproduction, *New Biology*, № 28, Penguin Books, Harmondsworth, England, 1959, стр. 92—117.
22. Penrose L. S., Self-reproducing machines, *Sci. Amer.*, **200**, № 6, (1959), 105—114, 202.
23. Penrose L. S., Developments in the theory of self-replication *New Biology*, № 31, Penguin Books, Harmondsworth, England, 1960, стр. 57—66.
24. Penrose L. S., Automatic mechanical self-replication, текст к цветному фильму, снятому Н. А. Cresswell, Hemel Hempstead, Herts., England, 1958.
25. Rosen R., On a logical paradox implicit in the notion of a self-reproducing automaton, *Bull. Math. Biophys.*, **21** (1959), 387—395.
26. Shannon C. E., Von Neumann's contributions to automata theory, *Bull. Amer. Math. Soc.*, **64**, № 3 (1958), part 2, 123—129. (Русский перевод: Шеннон К., Работы по теории информации и кибернетике, ИЛ, М., 1963, стр. 232—239.)
27. Shannon C. E., Computers and automata, *Proc. IRE*, **41**, № 10 (1953), 1234—1241. (Русский перевод: Шеннон К., Работы по теории информации и кибернетике, ИЛ, М., 1963, стр. 162—180.)
28. Ulam S. M., A collection of mathematical problems, Interscience, New York, 1960; особенно «A problem on matrices arising in the theory of automata», стр. 30. (Русский перевод: Улам С., Нерешенные математические задачи, «Наука», М., 1964.)
29. Улам С., Некоторые математические проблемы, связанные с процессом роста фигур; настоящий сборник, стр. 63—77.
30. Wang Hao, Universal Turing machines: an exercise in coding, *Z. Math. Logik Grundlagen Math.*, **3**, № 2 (1957), 69—80.
31. Watkins D. A., Moore E. F., Letters, *Sci. Amer.*, **196**, № 2, (1957), 8—10.
32. Айзерман М. А., Гусев Л. А., Розоноэр Л. И., Смирнова И. М. и Таль А. А., О методах реализации конечного автомата, тактность которого определяется изменением состояния входа, *Автоматика и телемеханика*, **12** (1960), 1576—1594.
33. Burks A. W., The logic of fixed and growing automata, Proceedings of an International Symposium on the Theory of Switching, 2—5 April 1957, I, The Annals of the Computation Laboratory of Harvard University, Vol. 29, pp. 147—188, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1959.
34. Caldwell S. H., Switching circuits and logical design, New York, 1958.

35. Elgot C. C. Decision problems of finite automata design and related arithmetics, *Trans. Amer. Math. Soc.*, **98** (1961), 21—51.
36. Ginsburg S., Connective properties preserved in minimal state machines, *J. Assoc. Comput. Mach.*, **7**, № 4 (1960), 311—325.
37. Hennie F. C., Analysis of bilateral iterative networks, *Trans. IRE Professional Group on Circuit Theory*, **CT-6**, № 1, (1959), 35—45.
38. Holland J., A universal computer capable of executing an arbitrary number of sub-programs simultaneously, Proceedings of the Eastern Joint Computer Conference, December 1—3, 1959, № 16, ср. 120—132.
39. Huffman D. A., The synthesis of sequential switching circuits, *J. Franklin Inst.*, **257**, № 3 (1954), 161—190; № 4, 275—303.
40. Huffman D. A., Canonical forms for information-lossless finite-state logical machines, *Trans. IRE Professional Group on Circuit Theory*, **CT-6** (1959), supplement, 41—59.
41. McCluskey E. J., Jr., Assignment of carry variables in iterative networks, *Trans. Amer. Inst. Elec. Engrs. I. Communication and Electronics*, **79**, № 52 (1961), 772—778.
42. Moisil Gr. C., Algebraic theory of automatic machines, Editura Technică, Bucharest, 1959.
43. Moore E. F., Gedanken-experiments on sequential machines, Automata Studies; Annals of Mathematics Studies, № 34, Princeton, New York, 1956, стр. 129—153. (Русский перевод: Мур Э. Ф., Умозрительные эксперименты с последовательностными машинами, сб. «Автоматы», ИЛ, М., 1956.)
44. Muller D. E., Bartky W. S., A theory of asynchronous circuits; Proceedings of an International Symposium on the Theory of Switching, 2—5 April 1957, Part I; The Annals of the Computation Laboratory of Harvard University, Vol. 29, pp. 204—243, Harvard Univ. Press., Cambridge, Mass., 1959.
45. Sundaram Sashu, Reed B., Linear graphs and electrical networks Mass., 1961, особенно стр. 250—267, 301—310.
46. Rabin M. O., Scott D., Finite automata and their decision problems, *IBM J. Res. Develop.*, **3**, № 2 (1959), 114—125. (Русский перевод: Рабин М. О., Скотт Д., Конечные автоматы и задачи их разрешения, Кибернетический сборник, вып. 4, ИЛ, М., 1962.)
47. Unger S. H., A new computer oriented toward spatial problems, *Proc. IRE*, **46**, № 10 (1948), 1744—1750.
48. Wang Hao, Circuit synthesis by solving sequential Boolean equations, *Z. Math. Logik Grundlagen Math.*, **5** (1959), № 3/4, 291—322.

## НЕКОТОРЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОЦЕССОМ РОСТА ФИГУР

*Станислав Улам*

**1. Введение.** В этой статье содержится краткое описание определенных свойств фигур, получающихся в двумерном и трехмерном пространствах при помощи довольно простых рекурсивных соотношений. Начав с исходной конфигурации, определим последовательные «поколения», которые присоединяются к существующей фигуре; это и представляет собой, так сказать, рост начальной модели в дискретные моменты времени. «Средой» для роста будет плоскость (или пространство), разбитая на одинаковые элементарные фигуры. Например, плоскость можно разбить на квадраты, или на равносторонние треугольники (а пространство можно разбить на кубы и т. д.). Начальная конфигурация будет представлять собой конечное число элементов такого разбиения, и мы зададим индуктивное правило, определяющее последовательные приросты к исходной конфигурации.

Простейшие наблюдаемые структуры, например в кристаллах, периодичны, и их свойства подвергаются интенсивному математическому изучению. Правила, которые мы будем применять, приведут к значительно более сложным и, вообще говоря, непериодическим структурам, установить свойства которых, несмотря на относительную простоту применяемых нами рекурсивных соотношений, весьма трудно. Кажется, что определенные таким образом структуры являются, так сказать, промежуточными по сложности между неорганическими структурами (такими, как кристаллы) и значительно более сложными органическими молекулами и структурами. На самом деле одна из целей данной статьи состоит еще и в том, чтобы на примерах (хотя и заведомо

несколько искусственных) продемонстрировать огромное разнообразие объектов, которые можно получить посредством довольно простых индуктивных определений. Кроме того, при этом еще можно получить побочные сведения, проливающие свет на вопрос о том, сколько «информации» необходимо для описания структур живых организмов, имеющих на вид чрезвычайно сложное строение.

Значительная часть нашей работы выполнялась совместно с доктором Дж. Холладеем [1] и Робертом Шрандтом [2]. Для того чтобы получить большое число таких структур и проследить (как во времени, так и в пространстве) определенные свойства их морфологии, мы пользовались вычислительной машиной Лос-Аламосской научной лаборатории. Большинство полученных результатов по самой своей природе эмпирические, и для таких структур до сих пор удастся теоретически установить лишь очень небольшое число свойств.

2. Простейший случай разбиения — это разбиение бесконечной плоскости на квадраты. Начнем с первого поколения, состоящего из конечного числа квадратов, и определим правило роста следующим образом. Пусть имеется заданное число квадратов  $n$ -го поколения; квадратами  $(n+1)$ -го поколения будут квадраты, смежные (т. е. имеющие общие стороны) с одним и только одним квадратом  $n$ -го поколения. Например, если первое поколение состоит из одного квадрата, то, используя это правило, получаем картину для пяти поколений, приведенную на рис. 1.

Очевидно, что при таком правиле роста фигура будет продолжать увеличиваться до бесконечности. Она будет обладать исходной симметрией начальной конфигурации (одного квадрата), и все квадраты, расположенные на четырех взаимно перпендикулярных осях, будут принадлежать фигуре, представляющей собой «стволы» и растущие в сторону от них ветви различной длины.

Можно сразу же рассмотреть слегка измененное правило роста. Начнем, как и ранее, с одного квадрата и определим  $(n+1)$ -е поколение как квадраты, смежные

с квадратами  $n$ -го поколения, но так, чтобы никакие два квадрата  $(n+1)$ -го поколения ни в одной точке не касались друг друга. На рис. 2 показаны пять поколений, полученных по второму правилу<sup>1)</sup>. Легко видеть,

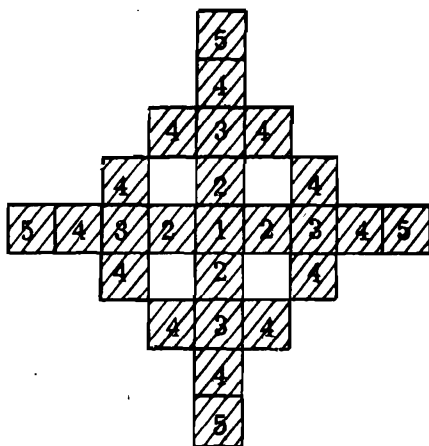


Рис. 1.

что теперь «стволы» будут неограниченно расти, а плотность появляющихся квадратов будет меньше, чем в предыдущем случае. В обоих случаях можно рассчитать, какие квадраты будут принадлежать фигуре и какие нет.

Системы, растущие по этим двум правилам (и даже несколько более общие системы), обладают общим свойством, которое выражается следующей теоремой, принадлежащей Дж. Холладею. Для поколения, номер которого  $n$  представим в виде  $n=2^k$ , рост прекращается по всем направлениям, за исключением «стволов», т. е. прямых линий, выходящих из исходной точки роста. Старые боковые ветви прекращают свой рост, и из стволов начинают расти только новые ветви.

<sup>1)</sup> На самом деле автор разрешает появляться тем квадратам  $(n+1)$ -го поколения, которые имеют общую вершину, если они происходят от одного родителя. См. пример 2 в конце статьи. — Прим. ред.

Одна из наиболее интересных ситуаций возникает, когда в плоскости, разбитой на равносторонние треугольники, из одного треугольника начинает расти фигура, порождающая поколение за поколением. И в этом случае можно рассмотреть правило, аналогичное вышеприведенному первому правилу для квадратов, т. е. в

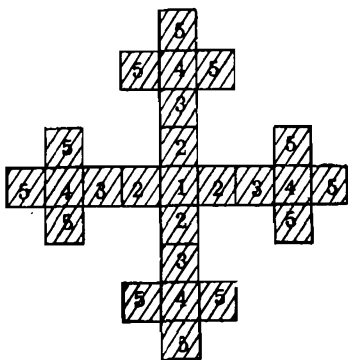


Рис. 2.

качестве  $(n+1)$ -го поколения взять все треугольники, смежные с треугольниками  $n$ -го поколения, за исключением треугольников, имеющих двух родителей в  $n$ -м поколении. Система, которая при этом вырастет, будет обладать симметрией исходной фигуры (т. е. гексагональной симметрией). Плотность треугольников, принадлежащих растущей фигуре, будет довольно высокой. Второй вариант правила роста — взять в качестве «правила исключения» аналог второго правила для случая квадратов, т. е. не причислять к  $(n+1)$ -му поколению треугольник, если он может хотя бы в одной точке коснуться другого потенциального потомка некоторого элемента из  $n$ -го поколения. (Мы, конечно, разрешаем двум потенциальным потомкам касаться друг друга своими вершинами, если они происходят от одного родителя.) Это правило ведет к структуре, которая имеет меньше элементов и, следовательно, меньшую их плотность на плоскости, чем структура, возникающая при росте по первому правилу.



Можно легко доказать, что растущая фигура будет наследовать гексагональную симметрию исходной фигуры и что рост будет продолжаться бесконечно, ибо стволы, увеличиваясь в каждом поколении на один элемент, образуют непрерывные линии. Отростки от ствола имеют различную длину, и их рост прекращается в разные моменты времени (т. е. элементы на концах отростков принадлежат разным поколениям). Автору не удалось доказать, что будут существовать неограниченно длинные ветви. Можно показать, однако, что будут ветви любой произвольной, наперед заданной длины. На рис. 7 изображен сегмент структуры, образовавшейся при росте по рассмотренному только что правилу. Этот сегмент представляет собой половину шестидесятиградусной секции; другая половина получается путем зеркального отражения. Остальные секции получаются путем поворота рассмотренной секции на  $60^\circ$ .

При росте треугольников по первому правилу сохраняется свойство системы, выраженное теоремой Холладея: отростки прекращают свой рост в поколении, номер которого  $n$  представим в виде  $n=2^k$ . Однако если рост фигуры подчиняется второму правилу, то не только нельзя определить асимптотическое значение плотности треугольников, занятых растущей фигурой (плотности по отношению ко всем треугольникам плоскости), но не удастся даже установить сам факт существования такой предельной плотности.

Разбив плоскость на правильные шестиугольники и начав, скажем, с одного элемента, можно получить аналоги двух описанных выше моделей. И здесь при первом правиле у отростков будет происходить прекращение роста в определенном поколении, а для более жестко ограничивающего второго правила, так же как и раньше, невозможно предсказать какие-либо асимптотические свойства растущей фигуры.

3. Образование элемента  $(n+1)$ -го поколения осуществляется одним родителем: каждый элемент «в одиночку» пытается породить новый элемент следующего поколения. Однако сам факт разбиения плоскости на квадраты, треугольники, шестиугольники и т. п. допу-

скает несколько возможных интерпретаций: так, скажем, в случае разбиения плоскости на треугольники за элемент разбиения можно принять не площадь треугольника, а вершины треугольников, при этом пара вершин  $n$ -го поколения порождает одну вершину  $(n+1)$ -го поколения, а именно ту, которая с первыми двумя образует треугольник. Фактически идея рассмотреть это построение новых элементов возникла из следующих соображений.

В статье [3] рассмотрена задача о системе с «бинарной» реакцией. Математический аспект ситуации, возникающей в таких системах, таков: дано большое число элементов, каждый из которых может принадлежать, скажем, к одному из трех типов. Эти элементы соединяются в пары и образуют в следующем поколении другую пару элементов, тип которой определяется однозначной функцией от типов двух родителей. Задача состоит в том, чтобы уметь определять свойства состава таких популяций в разные моменты времени. Если через  $x$ ,  $y$ ,  $z$  обозначены доли трех типов элементов в  $n$ -м поколении, то ожидаемое число частиц каждого типа в новом поколении задается квадратичным преобразованием. Например, правило может состоять в том, что частицы типа  $x$  и типа  $y$  вместе образуют частицу типа  $x$ ,  $(x+x)$  дает частицу типа  $z$ ,  $(x+z)$  — частицу типа  $y$ ,  $(y+y)$  — частицу типа  $x$ ,  $(y+z)$  — частицу типа  $z$  и, наконец,  $(z+z)$  дает частицу типа  $y$ . (В действительности существует более чем девяносто возможных и различных правил такого типа; мы предполагаем, однако, что одно правило действует в течение всего времени.) Наше правило приводит к следующим выражениям для новых долей  $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$ :

$$x' = 2xy + y^2,$$

$$y' = z^2 + 2zx,$$

$$z' = y^2 + 2yz.$$

Это не что иное, как преобразование части плоскости в себя. Мы имеем три переменных, связанных между собой соотношениями  $x+y+z=1=x'+y'+z'$ . Повторное применение этого преобразования дает ожидаемое

число элементов каждого типа в последовательных поколениях. В работе [3] были установлены некоторые свойства итераций таких преобразований. В частности, в некоторых случаях итерации могут сходиться к устойчивому распределению, а в других — имеет место сходимость к осциллирующему распределению и т. д.

В указанной работе рассмотрено случайное соединение (или столкновение) двух элементов. Естественно возникает вопрос о поведении таких систем в случае, когда взаимодействие двух элементов подчинено не случайному закону, а некоторым ограничениям, вытекающим, скажем, из геометрии. Например, наиболее строгое ограничение, которое, как нам кажется, можно себе представить, состоит в том, что элементы представляют собой вершины разбиения плоскости на равносторонние треугольники, причем каждая вершина окрашена в один из трех цветов. Рассмотрим заданную исходную конфигурацию и допустим, что новый элемент образуется парой вершин, расположенных на одной стороне какого-либо треугольника. В простейшем случае можно начать с одного треугольника, все три вершины которого окрашены в разные цвета (т. е. относятся к различным типам). Затем тремя парами вершин, расположенными по трем сторонам данного треугольника, образуем новые вершины, являющиеся следующим поколением; цвет каждой из новых вершин будет функцией от двух цветов его родителей. Получим тогда второе поколение и продолжим далее таким же образом. Однако мы немедленно обнаружим, что такое построение нельзя провести единственным образом, ибо уже для небольшого числа поколений появятся две пары вершин, расположенные таким образом, что потомком каждой из них должна стать одна и та же вершина. Какой цвет следует приписать новой вершине? Может ведь случиться, что две родительские пары предпишут новой точке два различных цвета.

Один из возможных выходов из такой ситуации состоит в том, чтобы не рассматривать точку, для которой могут возникнуть два взаимоисключающих правила определения цвета, а считать, что такая вершина останется незанятой. Распространение этого правила на точки,

в которых вследствие соприкосновения двух ранее построенных треугольников получается неоднозначное определение цвета, и привело к работе, упомянутой в предыдущих абзацах. Структуры, упоминавшиеся выше, действительно можно рассматривать как состоящие из точек трех различных типов (вообразим, например, что новые точки являются молекулами, образовавшимися в результате двойной связи, и т. д.). Однако, как это было замечено Шрандтом и автором, возможны и другие правила для определения цвета в тех точках, где две пары родителей дают взаимопротиворечащие правила определения цвета. Одно правило (1) предусматривает выбор такого типа, который не принадлежит ни к одному из двух, получающихся при неоднозначном определении. Поскольку существуют три типа, то если два правила определения новой точки дают два различных типа, можно выбрать третий тип. Было рассмотрено также и другое правило (2): выбрать один из двух типов случайно, с вероятностью  $1/2$  для каждого из них. Еще одно правило (3) заключается в том, что в случае противоречия выбирается четвертый цвет, доля которого обозначается через  $w$ , причем тип  $w$  с типом  $x$  дает тип  $x$ ,  $y + w$  образует  $y$ ,  $z + w$  образует  $z$  и, наконец, случай  $w + w$  приводит снова к типу  $w$ . Четвертый тип можно интерпретировать как молекулу такого типа, которая может воспроизводиться лишь при взаимодействии с молекулой своего типа. Поведение таких систем было изучено экспериментально с помощью вычислительной машины. Правило (2), при котором тип точки иногда определяется случайно, отчасти перекликается с работой [3], где рассматривается случайное соединение. Возможно, что при всех этих правилах существует сходимость числа частиц различных типов к устойчивому распределению (в противоположность поведению при итеративном применении квадратичного преобразования, где во многих случаях существует осциллирующий предел или еще более нерегулярное эргодическое асимптотическое поведение). В некоторых случаях, вероятно, имеет место сходимость к фиксированной точке (т. е. к определенным значениям  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ), а в случае правила (2) — сходимость к величине, численно не

слишком отличающейся от фиксированной точки соответствующего квадратичного преобразования. Доказать существование предельного распределения не удалось, хотя численные расчеты четко указывают на его существование. Следует заметить, что все исходные конфигурации принадлежали к наиболее простому из возможных типов, т. е. состояли из одного триплета точек.

4. Вернемся теперь к обсуждению картины роста фигуры, в которой каждому новому элементу не приписывается никакого цвета, и будем просто рассматривать геометрию растущей фигуры, как это делалось во втором пункте. При этом возникает задача о свойствах роста таких фигур при наличии правила стирания или «смерти» старых элементов: предположим, мы зафиксировали произвольно выбранное целое  $k$  и наше рекурсивное определение построения новых элементов включает в себя правило, согласно которому мы стираем с картины все элементы, прожившие в течение  $k$  поколений. В частности, положив  $k=3$ , выберем в качестве начальной конфигурации квадрат и рассмотрим рост, подчиняющийся первому правилу п. 2 при дополнительном условии, что после построения  $(n+1)$ -го поколения мы сотрем все точки  $(n-1)$ -го поколения. (Это позволяет конфигурации расти в обратную сторону, занимая точки, ранее принадлежавшие поколениям с индексом  $l$ , меньшим чем  $n-1$ .) При таком построении, начав, скажем, с двух квадратов, можно наблюдать рост картины, которая через некоторое время разделится (вследствие стирания), а позднее снова восстановится. Были приняты поиски такой исходной конфигурации, которая в последующих поколениях разделится, образуя фигуры, сходные или идентичные исходной, т. е. воспроизведется хотя бы в некоторых поколениях. Вообще говоря, даже в случае без стирания, когда картину роста можно предсказать, невозможно описать вид фигур, двигающихся весьма хаотично. Однако в случае одной исходной конфигурации можно предсказать будущее поведение. Эта конфигурация состоит из двух квадратов, касающихся друг друга в одной точке и расположенных по диагонали. При росте по правилу (1) и со

стиранием клеток, возраст которых равен трем, такая конфигурация в каждом  $2^p$  поколении ( $p=1, 2, 3, \dots$ ) воспроизведет по крайней мере четыре свои копии, смещенные на  $2^p$  ячеек от исходной конфигурации. Такое же поведение будет и у исходной модели, состоящей, скажем, из 4 квадратов, расположенных по диагонали, из 8, 16 и т. д.

Экспериментально было изучено также поведение фигуры, растущей в плоскости, разбитой на треугольники, при наличии условия стирания старых элементов. Процесс роста в этом случае можно описать следующим образом: задано конечное число вершин в плоскости, разбитой на треугольники (некоторым из них присвоен индекс  $(n-1)$ , другим  $n$ ); вершинам треугольников, стороны которых имеют индексы либо  $(n-1)$  и  $n$ , либо  $n$  и  $n$ , присваивается индекс  $(n+1)$ ; здесь снова точки с неоднозначным определением не причисляются к  $(n+1)$ -му поколению. Далее все точки с индексом  $(n-1)$  стираются. Наше правило в случае разбиения плоскости на квадраты для любой нетривиальной начальной конфигурации позволяет растущей фигуре существовать неограниченно долго. Однако в случае разбиения плоскости на треугольники так бывает не всегда. В частности, начальная конфигурация, состоящая из двух вершин, принадлежащих одному поколению, прекращает рост после десятого поколения; другими словами, все точки, которые могли бы стать одиннадцатым поколением, являются точками с двузначным определением, и поэтому, согласно нашему правилу, рост прекращается. Здесь следует указать, что в случае, когда имеется правило «смерти», по которому все элементы возраста  $k$  стираются, надо обязательно определить, какие элементы исходной конфигурации принадлежат к 1-му, а какие ко 2-му поколению, ибо, например, две вершины, одна из которых принадлежит к 1-му, а другая ко 2-му поколению, образуют жизнеспособную конфигурацию.

5. Аналогичное экспериментальное изучение роста конфигурации было выполнено в трехмерном пространстве для случая кубической решетки. Здесь также мож-

но рассмотреть правила роста, аналогичные правилам для двумерного случая. Начав с одного куба, можно построить новые кубы, принадлежащие растущей фигуре, — это кубы, смежные с кубами предыдущего поколения (т. е. имеющие с ними общие грани). К числу новых кубов снова не следует относить те, которые имеют более чем одну общую грань с кубами предыдущего поколения. Аналог первого правила дает систему, плотность которой в пространстве стремится к нулю. Это отличается от ситуации в плоскости, где в этом случае достигается положительная плотность.

Рост трехмерной системы при наличии правила стирания старых элементов был исследован на вычислительной машине Р. Шрандтом. Ниже кратко описан случай, когда стираются элементы, существовавшие в течение трех поколений. Создается впечатление, что картина роста характеризуется наличием плоских гроздьев, составленных из кубов. Эти гроздья связаны тонкими цепочками.

Такое эвристическое изучение уже в двумерном случае показывает, что многообразие структур роста слишком велико, чтобы его можно было просто охарактеризовать.

Автор попытался ввести соответствующие определения для одномерного случая, надеясь, что при этом удастся обнаружить некоторые общие свойства последовательностей, определенных при помощи рекурсивных правил, аналогичных правилам двумерного случая. Предположим, что мы следующим образом определяем последовательность целых чисел: начав с чисел 1 и 2, строим последовательность, каждый член которой равен сумме каких-нибудь двух предыдущих, но не включаем те суммы, которые можно получить более чем одним способом. При этом мы никогда не будем складывать числа сами с собой. Получим следующую последовательность: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 26, 28, . . . . Число 5 не включено в последовательность, ибо его можно получить как сумму предыдущих членов двумя различными способами. Следующее целое число, которое можно представить одним и только одним способом как сумму предыдущих членов, — это число 6; 7 можно

представить двумя способами, но 8 представимо лишь единственным способом. Следующее такое число есть 11 и т. д. Начав с 1 и 3, получим последовательность 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 17, 21, ... . По мнению автора, даже здесь, к сожалению, не легко установить свойства таких «последовательностей однозначно определенных сумм». Например, трудно ответить на вопрос о том, существует ли бесконечно много близнецов, т. е. целых чисел, принадлежащих последовательности и отличающихся друг от друга на число 2. Не легко дать и хорошую оценку плотности такой последовательности по отношению к множеству всех целых чисел.

Цель, которую преследовало опубликование этих разрозненных экспериментальных работ, заключается в том, чтобы указать на задачи, связанные с комбинаторикой систем, которые чрезвычайно упрощенным и схематическим образом демонстрируют картину роста, подчиняющегося простым геометрическим условиям. Очевидно, что прежде чем можно будет получить некоторые общие свойства такого «роста», необходимо просмотреть большое количество экспериментальных данных. На вычислительной машине можно изучить влияние многих изменений в наших правилах. Кинескоп, подключенный к машине, позволяет непосредственно наблюдать получающиеся структуры — машина считает их очень быстро. Эти работы продолжаются, и, возможно, будут установлены некоторые более общие свойства морфологии растущих систем.

### Приложение: примеры

**Пример 1.** Первое поколение, с которого начинается рост фигуры, состоит из одного квадрата (на рисунке он окрашен в черный цвет). Каждое последующее поколение состоит из квадратов, смежных с одним и только одним квадратом предыдущего поколения. В большинстве приведенных здесь иллюстраций начерчены лишь ячейки, отвечающие определенному направлению роста. В силу симметрии условий рост по другим направлениям совершенно аналогичный. (См. рис. 3.)

**Пример 2.** «Мальтийские кресты». Черные ячейки в этой структуре имеют то же строение, что и в модели примера 1, за исключением того, что они значительно более разбросаны. Здесь используется то же правило, что и в примере 1, но со следующим до-



полнительным ограничением: если ячейка могла бы соприкоснуться с другой (уже начерченной или той, которая может принадлежать этому же поколению) либо по стороне, либо в вершине, то такая ячейка не возникает. Однако в двух случаях из этого ограничения делается исключение: 1) если ячейка касается другой, потому что

у них общий родитель; 2) в случае, изображаемом схемой

$$\begin{array}{cc} 2^* & 5^* \\ 1 & 2 & 3 & 4 & 5. \\ 2^* & 5^* \end{array}$$

Двум элементам пятого поколения, отмеченным звездочками, разрешено коснуться потенциальных (хотя ранее уже отвергнутых) по-

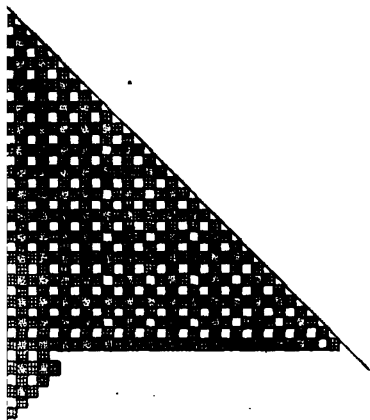


Рис. 3.

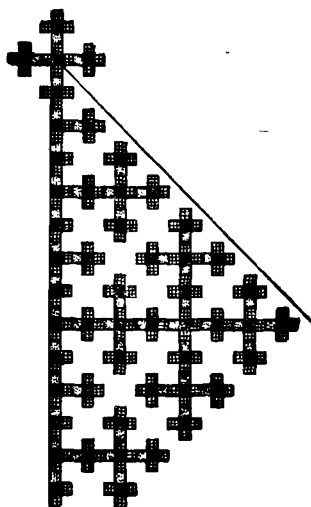


Рис. 4.

томков третьего поколения. Это необходимо сделать для того, чтобы дать возможность роста ветвям, образующим с исходным направлением прямой угол. Заметим, что потомки третьего поколения были отвергнуты только потому, что они могли коснуться потенциальных потомков элементов второго поколения, отмеченных звездочкой. (См. рис. 4.)

**Пример 3.** Эта структура построена по тому же правилу, что и структура первого примера, но плоскость разбита на треугольники, а не на квадраты. (См. рис. 5.)

**Пример 4.** Эта структура построена по тому же правилу, что и структура примера 3, но с одним исключением: если ячейка мо-

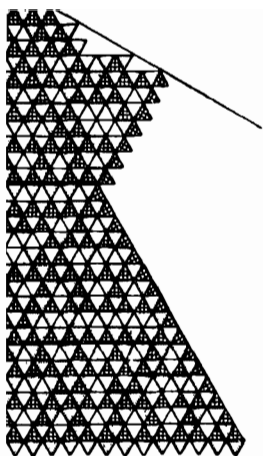


Рис. 5.

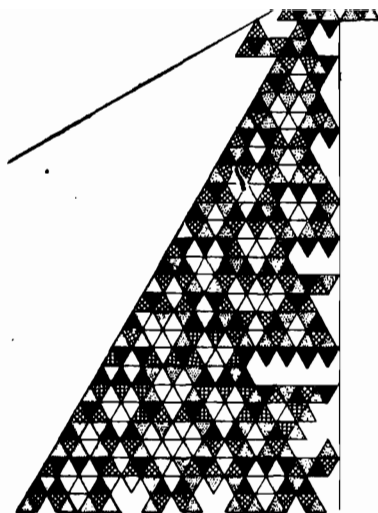


Рис. 6.

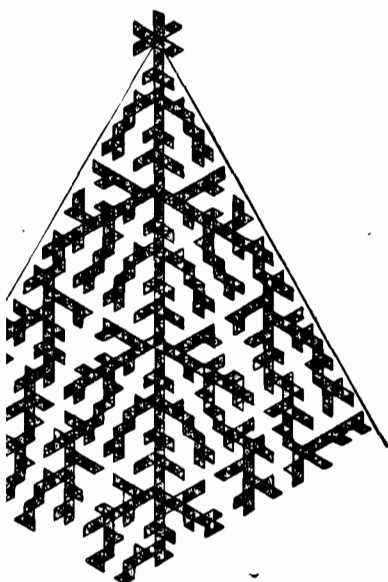


Рис. 7.

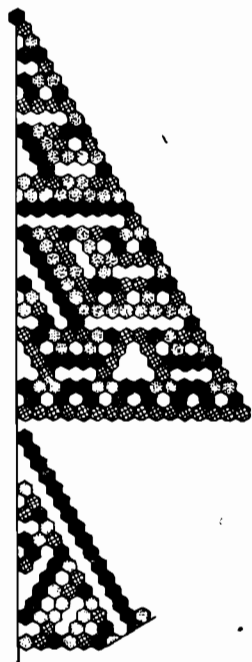


Рис. 8.

жет коснуться угла некоторой старой ячейки (но не родительской), то такая ячейка не включается в число элементов структуры. (См. рис. 6.)

**Пример 5.** Эта структура построена по такому же правилу, что и структура в четвертом примере, но с одним исключением: если две новые ячейки (имеющие разных родителей) могут коснуться друг друга хотя бы своими вершинами, то они обе не включаются в число элементов структуры. (См. рис. 7.)

**Пример 6.** Эта структура построена по тому же правилу, что и структура примера 1, но плоскость здесь разбита на шестиугольники, а не на квадраты. Причина кажущейся разобщенности частей этой структуры заключается в том, что левее изображенного треугольника из ячеек лежит такой же треугольник. Этот треугольник получается путем зеркального отражения из треугольника, образованного несколькими первыми поколениями. (См. рис. 8.)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Holladay J. C., Ulam S. M., *Notices Amer. Math. Soc.*, 7 (1960), 234.
2. Schrandt R. G., Ulam S. M., *Notices Amer. Math. Soc.*, 7 (1960), 642.
3. Stein P. R., Ulam S. M., Quadratic Transformations, Los Alamos Laboratory Report LA-2305, 1959.

# ПРОБЛЕМЫ В ОБЛАСТИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

*Марвин Л. Минский*

Массачусетский технологический институт, Кембридж, Массачусетс

Когда говорят о проблеме искусственного интеллекта, имеют в виду создание машин и программ для них, способных решать задачи, которые мы считаем интеллектуальными. Желательно, чтобы специальные приготовления к решению каждой конкретной задачи были минимальны. Для этого необходимо разработать достаточно общие методы решения таких задач. В последние годы такие методы непрерывно совершенствуются, однако пока еще нет ни четких формальных результатов, ни даже удовлетворительной формализации возникающих здесь интересных вопросов.

Определение искусственного интеллекта, естественно, зависит от того, какая деятельность считается интеллектуальной. Интеллектуальность можно определить лишь относительно степени непонимания задачи наблюдателем. Когда метод решения ясен до конца, излишне приписывать ему такое мистическое свойство, как «интеллектуальность». Большинство математиков испытывает нечто подобное в отношении к математическим результатам: трудно сохранить ощущение того, что теорема «глубокая», когда ее доказательство до конца понято. Вместе с пониманием приходит и ощущение потери.

Некоторые программы для вычислительных машин уже продемонстрировали возможности, которые, если бы речь шла о человеке, могли бы быть названы интеллектуальными. Здесь мы интересуемся вовсе не теми программами, успех которых определяется в основном возможностью производить на машинах операции, утомительные для человека. В самом деле, опыт говорит нам, что хотя возможность выполнять на машинах утомительный полный перебор и обеспечивает им большое преимущество перед человеком, этого недостаточно для решения тех задач, которые мы считаем интеллектуаль-

ными. Например, попытки научить современные машины хорошо играть в шахматы, используя метод просмотра всех ветвей дерева игры на несколько ходов вперед, оказались непрактичными. По-видимому, вместо этого необходимо снабдить машины эвристическими методами, позволяющими выбирать ход из ограниченного числа ходов, заслуживающих внимания, а первоначальную цель нахождения наилучшей позиции заменить некоторой более специальной тактической подцелью. Работающие над этой проблемой, наверное, чувствуют, что наиболее перспективными являются шахматные программы, которые просматривают лишь несколько сотен возможных позиций и производят достаточно тщательный анализ избранных ходов.

Возможно, для развертывания исследований в этом направлении окажутся полезными математические результаты, относящиеся к проблемам вычислимости, выводимости, индуктивного вывода, информационного поиска и другим смежным областям. Сейчас это скорее надежда, нежели обоснованный прогноз. Пока что кажется более вероятным, что к созданию машинного интеллекта приведет неформальное развитие эвристических методов. И только если способные математики серьезно займутся этими вопросами, появится надежда на создание систематических методов, которые ускорили бы прогресс в этом направлении.

Ниже мы рассмотрим некоторые из тех областей, где ощущается необходимость в математических формулировках и анализе. Многие другие серьезные проблемы, такие как распознавание образов, планирование, теория нейронных сетей, моделирование решения задач человеком, здесь не затрагиваются. Достаточно подробным введением во всю эту область могут служить статьи [13, 14]; там же приведена подробная библиография.

**Эвристическое программирование.** В настоящее время нет даже зачатков формальной теории решения интеллектуальных задач. Решение таких задач человеком достигается, по-видимому, с помощью сложного механизма, который расчленяет задачу на комплекс подзадач, находит необходимую информацию в слож-

ной системе памяти, решает, который из методов является в данном случае приемлемым, выбирает стратегию, разрабатывает подробные планы и постоянно пересмагивает построенную структуру подцелей. Система памяти и этот механизм содержат информацию как о специальной области, к которой относится решаемая задача, так и об общих методах решения задач и даже о методах их совершенствования. О деталях всей этой системы известно очень мало, и мало кто из психологов решается строить модели, воспроизводящие хотя бы самые основные интеллектуальные способности человека.

Однако наши знания в области построения вычислительных машин непрерывно возрастают, и сегодня уже кое-что известно о том, как заставить машины решать нетривиальные логические, математические и некоторые другие менее формальные задачи. Совокупность таких методов решения называется эвристическим программированием. *Эвристика* в обычном понимании этого слова есть *улучшение метода решения*, позволяющее превзойти, в смысле некоторого критерия, методы перебора. (Если можно так сказать, эвристика с некоторой вероятностью приводит к неудаче при решении одних задач, зато обеспечивает неизменный успех в решении других.) Во многих специальных областях существуют систематические разрешающие процедуры, которые для нетривиальных задач дороги, и их надо упрощать с помощью эвристических методов. Иногда невыполнимый из-за большого объема перебора поиск может быть сделан вполне приемлемым за счет правильно выбранного порядка испытаний. В любом случае для разумного распределения усилий необходимо вводить некоторую структуру подзадач. Общий обзор проблем в этой области дан в статье [13], а в качестве примера дальнейшего развития этой темы можно указать работы [17, 18].

**Язык для описания поведения.** Разумное поведение — явление очень сложное, и для его описания пригоден лишь достаточно выразительный язык. Уже на протяжении жизни целого поколения студентам-психологам толкуют, что подходящий язык для такого описания — это язык математики. И они послушно учат ре-

комендуемые разделы анализа, статистики, булевой алгебры, а в последнее время — марковские процессы и теорию автоматов. Однако совершенно неясно, достаточно ли традиционной математической символики для описания сложных явлений.

При изучении сложных процессов обычные математические языки мало пригодны. Для системы, в которой имеется несколько параметров, связанных нелинейно или определяемых различно в разных диапазонах, трудности, возникающие при доказательстве теорем, обобщениях и предсказании поведения, настолько велики, что они обесценивают возможные преимущества формального описания. Например, весьма трудно сформулировать даже поверхностные свойства простейшей модели обучения — линейного подкрепления при стационарном случайном поощрении, а менее тривиальные модели, такие, как обучение с квадратическим подкреплением, никто, по-видимому, и не пробовал изучать таким способом. Вот психологи и возвращаются к обычному языку и мышлению на основе здравого смысла.

Очень часто мы можем встретиться с более «естественным» описанием таких процессов в терминах программ для вычислительных машин — списков команд и исходных данных. Эти программы легче строить, они значительно более выразительны и менее чувствительны к тому, является ли изучаемая функция «элементарной». И что наиболее важно, языки программирования пригодны для описания ветвящихся процессов, в которых дальнейший путь управления зависит от возникшей ситуации. В классической математике это может быть достигнуто лишь с помощью весьма искусственного и громоздкого математического аппарата.

К сожалению, при таком программном описании мы не располагаем дедуктивными методами, сравнимыми с дедуктивными методами классической математики. Возможно, когда-то этот недостаток будет частично преодолен, и мы найдем мощные методы, которые дадут возможность делать выводы о результатах работы программ. Мак-Карти [9] указал некоторые направления, по которым могли бы пойти в будущем теории (нечисловых) вычислений. В любом случае используемое нами

программное описание дает некоторую компенсацию за потерю замкнутых методов решения (которых иногда может и не быть). Программа вместе с соответствующими параметрами может быть введена в машину и реализована. Таким образом, исследователь может ответить на многие специальные вопросы о поведении системы, ограничившись лишь непротиворечивыми, обычно выполняющимися, предположениями. Конечно, это лишь вспомогательный эвристический метод для нахождения теорем, но для сложных систем интуиция без вспомогательных методов не очень хороша. Биолог может использовать такие вспомогательные методы (моделирование), для того чтобы проверить, насколько хорошо предложенное им описание соответствует поведению биологической системы, по крайней мере с его точки зрения. И значительно менее вероятно, что он сможет, взглянув на запутанную систему уравнений, оценить, насколько они соответствуют поведению его системы (за исключением весьма тривиальных случаев).

Полезность языков программирования для описания сложных систем твердо установлена. Сейчас необходимо дальнейшее совершенствование разрешающей способности и изящества таких языков, а также разработка формальных методов построения заключений на основе знания элементов программы.

**Проблема распределения усилий при эвристическом программировании.** Решение трудных задач по определению не может быть найдено за один шаг. Любая такая задача сначала должна быть разбита на подзадачи или упрощена какими-либо иными способами. Полученные подзадачи в свою очередь тоже могут быть разбиты на подзадачи. В результате при решении сложной задачи мы должны строить сильно разветвленное дерево частных задач и целей, подзадач и подцелей. Некоторые из задач окажутся связанными условием «ИЛИ», т. е. для достижения цели достаточно решение любой задачи из этой группы. Некоторые образуют группу «И», т. е. должны быть решены все входящие в такую группу задачи. Оценки достаточности набора решенных задач при текущем накоплении данных могут быть и



более сложными. В так называемых последовательных задачах могут быть введены ограничения на порядок решения задач, а решение одной задачи может влиять так или иначе на сложность другой.

Ресурсы, имеющиеся для решения той или иной задачи, естественно, ограничены. Как распределить их по дереву подзадач? Это распределение должно основываться на оценках вероятности того, что подзадача может быть решена при такой-то затрате усилий, вероятном времени решения, а также оценках, позволяющих учитывать, сколь рано можно получить определенные указания на неудачу. Это распределение также должно зависеть и от общей структуры дерева подзадач — вероятности того, что решение данной подзадачи будет ценно для решения основной задачи.

Проблема распределения усилий порождает интересные вопросы, многие из которых допускают изучение, не связанное с той конкретной областью, из которой взята задача, возможно в форме теории функций статистических решений. Здесь сделано весьма мало, и большинство эвристических программ используют для выбора следующей подзадачи лишь простейшие схемы установления очередности. Естественно, что в группе «ИЛИ» надо первой пробовать решать ту из задач, которая кажется проще. Для группы «И» вопрос сложнее. Начинать ли с простейшей из задач на том основании, что в случае неудачи будет потеряно минимальное время? Или начинать с самой трудной на том основании, что она, скорей всего, и будет решающей, и если все задачи удастся решить, а ее нет, то все время будет потеряно напрасно? При решении последовательных задач приходится идти на компромисс между оценками трудности и налагаемыми ограничениями; в других случаях можно решать первой ту из задач, решение которой налагает наименьшие ограничения, оставляя наибольшую свободу действий для решения остальных.

При определении очередности решения задач возникает вопрос о том, сколько времени придется затратить на все решение в целом. Ответить на него можно, например, произведя глобальную оценку: просмотреть все дерево подзадач и решить, которая из них является цен-

тральной и наиболее обещающей. (При этом могут потребоваться дополнительные расчеты, чтобы сделать правильный выбор между самой простой задачей и задачей, наиболее удачно расположенной в дереве.) Но к глобальной оценке не стоит прибегать слишком часто — это дорого. Ведь не стоит же на каждом шагу решения задачи спрашивать себя, продолжать ли заниматься математикой или подыскать себе какую-нибудь другую работу. Даже на обсуждение этого вопроса раз в год или в два уйдет достаточно много времени. Вычисление глобальной оценки в любом случае требует сложной эвристической программы и является весьма дорогим занятием.

Весьма привлекательной альтернативой является применение рекурсивного метода. На основе содержащейся в задаче информации для каждой полученной группы подзадач отводится некоторая доля усилий, предназначенных для решения всей задачи. При дальнейшем расчленении подзадачи на более мелкие делится также и запас отведенных на нее усилий; это осуществляется на основе локальных оценок и т. д. Цена необходимых для этого вычислений невелика, так как при этом не приходится возвращаться на высшие уровни.

Наилучшим способом вычисления оценки затрат будет некоторый промежуточный между этими двумя крайними методами. Рекурсивный метод легко программируется и недорог. Но если заранее сложность задачи была оценена ошибочно, то из-за своей негибкости он приведет к неверным результатам.

**Обучение.** Среди «математических теорий обучения», пытающихся суммировать результаты экспериментов по изучению поведения животных, наиболее хорошо разработанными являются модели с поощрением. Предрасположение животного реагировать так или иначе на предъявленный стимул описывается распределением вероятностей, а влияние поощрения считается обычно линейным преобразованием распределения вероятностей. Для некоторых экспериментальных условий о таких системах кое-что уже известно, но нам нужны модели, или по крайней мере теоремы, для сложных ситуаций, в ко-

торых поощрение зависит от поведения нетривиальным образом. Кроме того, одна функция распределения вероятностей не может достаточно полно описать поведение. Внутреннее состояние более сложно, и это проявляется, например, в сложной картине забывания выученных реакций в зависимости от истории поощрений за них. Мы не знаем, сколь сложной должна быть модель, объясняющая такое поведение; по-видимому, этот вопрос стоит решать с помощью вычислительной машины и отобрать модель, достойную аналитического изучения. Возможно, что обучение даже у простейших животных основано на тонких механизмах индуктивного вывода.

Весьма похоже, что между стимулами, часто появляющимися вместе, образуется какая-то связь со специальными компонентами внутреннего состояния. Теории таких явлений нет, хотя в ней и ощущается острая потребность. Каким разумным условиям должна удовлетворять группа стимулов, чтобы ее стоило опознавать как образ с помощью специального «распознающего устройства» или, быть может, образовать «клеточный ансамбль» в нейронной структуре? (См. [5].) Анализ «ассоциативных» типов обучения почти не проводился.

Большинство современных обучающихся программ для вычислительных машин основано на «адаптивной оптимизации параметров». Считается, что состояние системы определяется набором параметров и что задана оценочная функция, зависящая от состояния; необходимо найти значения параметров, обеспечивающие максимум оценочной функции. В более общей постановке требуется охарактеризовать область больших значений оценочной функции или описать структуры, порождаемые ею в пространстве. В случае гладкой оценочной функции можно использовать корреляционные методы или искать максимум с помощью метода наискорейшего подъема. Если условия функционирования системы заранее не известны, то вероятности этих условий могут быть использованы в качестве весов для различных оценочных функций. Если оценочные функции в достаточной степени независимы, то можно построить более или менее оптимальные обучающиеся машины, опять-таки на основе корреляционных методов, эффективно исполь-

зующих информацию от каждой попытки. О случае зависимых информационных функций известно весьма мало. Нужна теория, которая бы на основе предыдущего опыта позволяла решить, сколь высокого порядка совместные вероятности надо рассматривать и с какими весами их учитывать. Проблема оптимизации параметров не сложна — почти любой метод обеспечит значения параметров, близкие к оптимальным. Более серьезная проблема, особенно в случае многих переменных, — это решить, какие из многих возможных совместных величин стоит оценивать; для этого должны быть разработаны систематические общие методы.

Проблема введения элемента обучения в работу сложных вычислительных систем является очень серьезной и вряд ли может быть решена с помощью простых моделей, использующих суммирование с различными весами. Нетривиальное «обучение» часто включает построение новых абстракций и образование связей между старыми, и система должна иметь какой-нибудь способ формулировать эти абстракции, прежде чем приписывать им веса. Кроме того, общего понятия корреляции, являющегося основой всех простых теорий обучения, недостаточно для решения трудных задач, где цена каждого испытания высока.

В случае дорогих испытаний приходится особенно много думать над каждым экспериментом, а обучение, по-видимому, должно принимать форму позитивного решения, основанного на результатах эксперимента, специально предназначенного для проверки уже сформулированной гипотезы. Элементарное обучение, состоящее в отборе и накоплении результатов хороших попыток из множества плохих, теперь должно быть заменено более продуманной стратегией. Есть основания считать, что, например, хороший игрок в шахматы может просматривать лишь некоторые из возможных позиций — порядка десятков или сотен. Он рассматривает лишь те ходы, которые позволяют достичь существенных результатов. Его обучение должно носить явно выраженный индуктивный характер, и каждая ситуация должна вести к каким-то обобщениям. Можно объяснять некоторые общие черты обучения игре и на основе оптимизации стра-

тегии с помощью подбора коэффициентов, как это делается в работе [19] для игры в шахматы. Вопрос состоит в том, насколько далеко можно идти в этом направлении и где именно подбор коэффициентов при обучении должен уступить место более тонким методам анализа.

**Поиск и извлечение необходимой информации из больших массивов.** При усложнении эвристических программ нахождение необходимой информации становится серьезной проблемой. Доказательства гипотез и предложений приходится извлекать из больших массивов утверждений как относительно специальной области, к которой принадлежит рассматриваемая задача, так и общих методов, применяемых при решении. Основной проблемой является поиск утверждений, относящихся к поставленному вопросу. Далее, необходимо извлекать утверждения группами, из которых предстоит делать выводы, так как непосредственно применимые утверждения не могут быть запасены на все случаи жизни (см. [7]). При большой библиотеке данных даже простой поиск становится весьма трудным делом, и при последовательном просмотре нет надежды охватить какую-либо заметную часть всех разделов. Хотя в некоторых специальных областях возможности эвристических программ уже приближаются к способностям человека, при работе с *большими* массивами данных, по-видимому, нет аналогичных достижений. Люди же хорошо справляются с такими задачами, и было бы весьма ценно выяснить, какие механизмы при этом ими используются. Несомненно, что это какие-то формы параллельного поиска в активной системе памяти с большим числом связей. Однако возможно, что и последовательная система с подходящей индексацией и использованием эвристических методов поиска позволит добиться неплохих результатов.

Система извлечения информации, используемая для целей дедукции, потребует семантических методов кодирования. Наиболее простым методом является такое описание заглавий — «ключи», что каждый заголовок входит во все разделы, к которым он относится. Когда

нужна информация по какой-либо частной теме, отраженной в описании, то извлекаются все документы по этой теме. Если требуется больше информации, то может использоваться то или иное понятие «соседства» в пространстве описаний. Как для обычной системы памяти со случайными связями, так и для систем списочной памяти потребуется создать метод кодирования и систему извлечения информации, которые позволяли бы находить документы, относящиеся к указанному диапазону тем. При этом возникают математические проблемы, близкие к вопросам теории кодирования, — проблемы, связанные с нахождением того правильно закодированного сообщения, которое меньше всего отличается от искаженного при передаче. Отношения соседства в пространстве описаний могут быть основаны на простых семантических свойствах предложений, например на подобии значений различных терминов. Могут также использоваться логические отношения; можно потребовать, чтобы система извлечения информации нашла наименее общее утверждение, применимое в данной ситуации. Если система памяти будет использоваться для индуктивных выводов, то может понадобиться найти то из непосредственно неприменимых утверждений, которое с помощью *самой слабой* формальной процедуры обобщения можно сделать применимым.

Такие задачи требуют применения методов, связанных с оценкой правдоподобия. При этом даже в случае небольших обобщений необходимо использовать эвристические методы. Кроме того, необходимо уметь определять, в какой степени уменьшается достоверность, если при дедукции сделаны неверные шаги. Для всего этого нужны новые идеи относительно неформального семантического дедуктивного анализа. Быть может, начинания Поппера в области исчисления правдоподобия можно будет развить в систему, пригодную для вычислительных машин (см., например, [4]), которые выдают ответы на некоторые вопросы (заданные в словесной форме) относительно хорошо организованных массивов данных. Эти программы являются шагами к нахождению информации по семантическим признакам, но они порождают больше вопросов, чем дают ответов. Несо-

мненно, что даже и без формальных теорий мы будем прогрессировать в этом направлении, однако хорошее математическое обоснование позволило бы значительно ускорить это движение вперед.

**Проблема индуктивного вывода.** Мы уже отметили общую слабость предложенных формальных моделей «обучения». Все эти модели основаны на сравнении и оценке правдоподобия для всех гипотез из некоторого множества; гипотезы считаются с самого начала заданными.

Чтобы оправдать такие расчеты, необходима методика, позволяющая формулировать новые правдоподобные гипотезы. Генератор гипотез должен быть достаточно эффективным, чтобы можно было проводить поиск гипотез в некоторых заданных пределах.

Это становится особенно важным при решении более сложных задач. Методы «случайных» генераций, пригодные для решения легких задач, при повышении стоимости эксперимента быстро становятся непригодными, так как для сложных задач плотность удовлетворительных решений весьма мала.

Мы ничего не можем предложить для этой цели, кроме «бритвы Оккама»<sup>1)</sup> в той или иной форме. При прочих равных условиях генератор должен выдавать гипотезы в порядке их простоты. Однако понятие простоты влечет за собой некоторые эвристические заключения об области, к которой относится задача. Естественно спросить, существуют ли достаточно общие эвристики такого рода. Окончательной оценкой эвристической индукции может быть лишь предсказанная оценка ее пригодности для некоторого множества возможных областей, а это уже предполагает определенные заключения о классе задач, которые будет успешно решать машина. Здесь возможно несколько различных подходов; приводимые ниже соображения основаны в значительной мере на идеях Соломонова [20].

<sup>1)</sup> «Бритва Оккама» — известный афоризм Оккама (английский схоласт XIV в.): «Сущности не преумножаются без нужды» (*entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem* — лат.). — Прим. ред.

1. *Простота и упорядочивание.* Хотя даже при окончательном анализе упорядочивание по простоте должно проводиться для каждого случая отдельно, в практически интересных случаях обычно появляются некоторые закономерности. Зачастую для рекурсивно определенного набора правильно сформулированных выражений находятся «естественные» способы упорядочивания, основанные на длине выражений, их глубине, определенной по вхождениям связок или композиций, и аналогичных характеристиках. Иногда могут быть построены и более сложные иерархические структуры, основанные, например, на сложности вычисления функций, относительной легкости их упрощения и сходимости. В теории рекурсивных функций уже много известно об иерархиях, связанных с относительной неразрешимостью и выводимостью, однако трудно усмотреть эвристические приложения этих теорий. Если для вычислимых функций могут быть построены такие структуры, то это указывает на их несомненную ценность.

Философская литература изобилует частично формализованными теориями установления критериев простоты, и возможно, что некоторые из них можно было бы превратить в полезные эвристические генераторы гипотез и фильтры.

2. *«Синтаксическая», или «грамматическая», индукция и обобщение.* Пусть некоторая формальная система содержит два подмножества «хорошо сформулированных» выражений. Одно подмножество содержит только истинные, или «полезные», утверждения, а другое — лишь ложные, или «бесполезные».

Если мы можем найти формальный предикат, различающий эти классы хотя бы приблизительно, то его можно использовать как *фильтр* для новых вводимых утверждений. Если можно построить конструктивную характеристику классов, т. е. формальную систему, в которой хорошие выражения являются теоремами, а плохие — нет, то мы можем использовать этот формализм как *генератор* правдоподобных новых выражений. В обоих случаях мы можем использовать формальную



структуру предиката или формальную систему для построения широко применимых абстракций.

Нахождение таких обобщений можно считать основной проблемой на пути создания искусственного интеллекта. Если набор хороших и плохих утверждений в любой момент времени конечен, то задача допускает тривиальное решение — перечисление; таких решений надо избегать. Здесь опять необходимо обратиться к тому или иному критерию простоты. Если элементы одного класса имеют существенные общие черты, то их можно включить в формализм, что требует меньше, например, места, чем простое перечисление всех элементов. Естественно, что желательно найти наиболее простой формализм, а это требует формулировки критериев простоты.

3. *Индукция с помощью эффективного кодирования.* Рассмотрим несколько отличную форму проблем индуктивного вывода. Предположим, что нам дана достаточно длинная последовательность символов и что задача состоит в предсказании последующих символов этой последовательности. Это обычная задача для тех случаев, где требуется оценивать вероятности по индукции. Задача эта несколько освежена введением современного понятия универсальной вычислительной машины и составленного для нее языка программирования. Программа называется допустимой, если, получив ее, машина печатает последовательность, пусть даже бесконечную, которая *начинается* с заданной конечной последовательности символов. Таким образом, каждая допустимая программа осуществляет предсказание. С помощью «бритвы Оккама» можно выбрать простейшую из таких последовательностей символов и обосновать предсказание. (В более общем случае можно оценить различные предсказания по простоте реализующих их команд. При этом оценка может осуществляться с помощью весовых функций.) Если в качестве функции простоты выбрана длина команды, то отыскивается минимальное описание, т. е. оптимально эффективный способ кодирования анализируемой последовательности символов,

Этот метод индукции будет представлять интерес только в том случае, если удастся показать его инвариантность по отношению к выбору определения универсальной машины. Такой инвариантности нет даже по отношению к любой фиксированной паре последовательностей символов, поскольку можно указать машину, которая выдаст весь первый набор при очень короткой программе, а второй — лишь при очень длинной. Однако представляется оптимистичным тот факт, что структуры, порождаемые в пространстве последовательностей символов, обладают инвариантностью в смысле «почти всюду» или в «достаточно большой области». Структуры, порождаемые двумя различными универсальными машинами, не могут очень сильно отличаться друг от друга. Обратимся к «теореме перевода», согласно которой произвольная программа для одной машины может быть преобразована в эквивалентную программу для другой машины с помощью некоторого стандартного «текста». Этот текст-транслятор заставляет вторую машину моделировать поведение первой при работе с остальной частью вводимой в нее информации. Тогда для последовательностей символов, значительно более длинных, чем этот текст-транслятор (а также транслятор для обратного перевода), выбор между двумя машинами не может сильно повлиять на порождаемую структуру. Было бы интересно узнать, можно ли формализовать эти интуитивные представления.

Даже если такую теорию можно разработать, при ее применении могут возникнуть непреодолимые вычислительные трудности. Проблема отыскания минимального описания вычислимых функций, вообще говоря, неразрешима, и в реальных машинах для индуктивных выводов придется применять эвристические методы.

Другой подход к разрешению проблемы индуктивного вывода может быть связан с изучением максимально избыточных сетей. Для заданной функции, которую требуется вычислить, и некоторого числа вычислительных элементов можно найти такую конфигурацию этих элементов, которая вычисляет функцию с наибольшей надежностью при заданной вероятности отказа элементов. Соломонов предположил, что такой подход

может быть полезным для разрешения проблемы индуктивного вывода, поскольку при расширении области определения функции ответ такой сети будет в некотором смысле наиболее «естественным». Кроме того, такие сети должны обладать хорошими характеристиками в отношении создания «малых мутаций», что удобно для модификации почти удовлетворительных гипотез. При этом подходе не возникает рекурсивно неразрешимых проблем, что также является преимуществом.

**Теория автоматов.** Теория машин с конечным числом состояний достаточно хорошо разработана, и исследователи, работающие в области создания искусственного интеллекта, зачастую интересуются этой теорией. Непосредственные приложения к конструированию и программированию вычислительных машин имеют работы по теории контактных сетей, а также работы по описанию поведения конечных автоматов (см. [12, 6]).

Трудно обосновать приложимость этих результатов, вытекающих из конечности числа состояний, к проблеме искусственного интеллекта. Число состояний современных вычислительных машин несравнимо больше числа состояний, используемых при любом реальном вычислении. (Для больших вычислительных машин число состояний по порядку величины равно  $2^{2^{20}}$ .) Вполне возможно, что для такой машины можно составить программу, с помощью которой машина достигнет в интеллектуальной области лучших результатов, чем человек; сейчас, однако, нельзя оценить правдоподобность этого утверждения.

Еще ближе к рассматриваемой проблеме результаты по минимизации функциональных схем. Эти результаты имеют отношение как к расчету надежности и эффективному конструированию машин, так и к проблемам индукции. Особый интерес представляли работы Шеннона, который показал, что функции, имеющие относительно компактное представление, должны встречаться очень редко (не из-за этого ли они и интересны?). Теория создания надежных схем из ненадежных элементов была заложена фон Нейманом [21] и продолжена в работах Мура и Шеннона [16] и Мак-Каллока

[11]; она основана на замещении отдельных элементов схем целыми комплексами элементов, обладающими большей надежностью. Позднее Коуэн [2] продолжил эти работы и рассмотрел функцию переходов между состояниями как целое, что еще более интересно для целей индукции.

Теория самовоспроизводящихся машин была разработана вслед за неопубликованной работой фон Неймана, главным образом Берксом [1] и Муром [15]. Автор данной работы полагает, что их результаты имеют мало отношения к проблеме искусственного интеллекта. Это объясняется главным образом затруднениями, возникающими при описании различия между воспроизведением в обычном смысле слова и формальным определением термина «воспроизведение»; хотя, возможно, здесь различие только количественное.

**Машины Тьюринга и растущие автоматы.** Поскольку на практике требование конечности числа состояний не является существенным, теории вычислимости с помощью машин Тьюринга и других вычислительных устройств, не ограниченных физическими габаритами, могут оказаться более перспективными, при условии, если будут известны быстродействие и объем памяти таких устройств. Идея о применимости интерпретирующей машины для моделирования поведения другой машины, как это имеет место для универсальных машин Тьюринга, лежит сейчас в основе обычных методов программирования. К этой идее непосредственно примыкают работы по перечислению методов решений, а также проблемы, связанные с описанием разрешимых задач принятия решения. Известные нам результаты относительно неразрешимости некоторых задач оказались весьма ценными, так как здесь наша интуиция обычно беспомощна. Но для нас более ценными могут оказаться теории эффективности алгоритмов, основанные, быть может, на соотношении между необходимым временем и объемом памяти, с одной стороны, и числом аргументов вычисляемой функции — с другой. Эти теории, несомненно, заменят машины Тьюринга, используемые сейчас для практического анализа разрешимости. Здесь

стоит отметить работу Мак-Карти [8] по теории рекурсивных функций символических выражений, а также некоторые другие формализмы, описанные им же в статье [9]. Эти первые работы по формальной теории вычислений открыли широкую область для математических исследований, которая, несомненно, приобретет важное значение в ближайшие годы.

**Рекурсивная неразрешимость.** Вопрос о соотношении между результатами о неразрешимости, например теоремой Гёделя или проблемой *остановки* для машин Тьюринга, и возможностями машин решать задачи был достаточно запутан как в литературе, так и в умах многих исследователей. Никем не было показано, что мозг имеет преимущество перед машинами, так как он может использовать теорему Гёделя для доказательства справедливости некоторых недоказуемых высказываний. Доводы в пользу такого утверждения опирались либо на неявное предположение, что мозг может решать задачи, не являющиеся эффективно разрешимыми, либо на неявное предположение, что «здравому смыслу» соответствует некоторая непротиворечивая метасистема (довольно рискованное утверждение). Однако нет причин, мешающих машине воспроизвести эти же самые доводы, пользуясь вышеупомянутой якобы непротиворечивой метасистемой; в этом нет ничего такого, что выходило бы за рамки обычных стереотипных доказательств.

Упомянутые работы создают впечатление, что необходимая степень сложности формальной системы, обеспечивающая ее достаточную выразительность (и вместе с тем создающая опасность ее неполноты и противоречивости), удивительно мала. Сколь же серьезна опасность парадоксов в такой системе? Кажется, что для эвристических целей вполне пригодны и противоречивая логика и противоречивый язык, при условии, что по отношению к подозрительным выражениям широко используются эмпирические правила. Математики пользуются интуицией и при этом избегают классических парадоксов, относясь с особым вниманием и подозрительностью к описанию классов и определениям с порочным

кругом; таким образом, мы умеем обращаться с локально непротиворечивой логикой, применяя для каждого случая специальные ограничения. Быть может, удастся делать то же самое при помощи эвристических программ. Так, Гелернтером [3] составлена программа, доказывающая теоремы планиметрии с помощью методов Евклида. (Ложные доказательства, которые могли бы возникать при нарушении топологических аксиом Гильберта, здесь не появляются, так как программа эмпирически проверяет утверждение, производя измерения расстояний по чертежу.)

Недавно появилась область исследований, связанная с систематическим доказательством теорем с помощью метода полных или частичных решений; Ван Хао [22, 23] назвал ее «машинной математикой». Будущее определит сравнительную ценность таких и более прямых методов. Успех доказательства по-настоящему трудных теорем в математике в сильной степени зависит от плана доказательства, от конструкции лемм и изящности использования ранее полученных строгих результатов. Изучаемые сейчас систематические алгоритмы доказательства рассматриваемого типа не обладают этими качествами, и мы опасаемся, что они безнадежно затеряются среди бесконечных ветвей неудержно разрастающихся деревьев логического поиска, прежде чем принесут математике ощутимые плоды.

В любом случае было бы в высшей степени ценно, если хотя бы некоторые из выдающихся математиков попытались описать процесс своего творчества; известные примеры таких описаний очень интересны, даже если не убедительны. Такие попытки могут дать больше результатов для будущего, чем доказательство любой важной теоремы. Все мы очень хорошо знаем, сколько легко хорошая теорема с глубоким доказательством может оказаться несущественным частным случаем какой-либо новомодной теории, да мало ли что еще с ней может случиться в дальнейшем! А более глубокое понимание способов решения сложных задач сохранит свою ценность при любом направлении развития математики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Burks A. W., Computation, behavior, and structure; Self-organizing systems, Pergamon, New York, 1960, стр. 282—311.
2. Cowan J., Towards a proper logic for parallel computation in the presence of noise; Symposium on BIONICS, U. S. Air Force Air Res. and Dev. Command, 1961.
3. Gelernter H., Empirical exploration of the geometry theorem machine; Proc. WJCC, 3—5 мая 1960, стр. 143—146.
4. Green B. F., Baseball: an automatic question-answerer; Proc. WJCC, май 1961.
5. Hebb D. O., The organization of behavior, New York, 1949.
6. Kleene S. C., Representation of events in nerve nets and finite automata, *Ann. Math. Stud.*, **34** (1956), 3—41. (Русский перевод: Клини С. К., Представление событий в нервных сетях и конечных автоматах, сб. Автоматы, ИЛ, М., 1956.)
7. McCarthy J., Programs with common sense; Proc. symp. on mechanisation of thought processes, Nat. Phys. Lab., Teddington, England, Her Majesty's Stationary Office, London, 2 тома, 1959.
8. McCarthy J., Recursive functions of symbolic expressions, *Comm. ACM*, **3** (1960), 184—195.
9. McCarthy J., A basis for a mathematical theory of computation; Proc. WJCC, май 1961.
10. McCarthy J., Computer programs for checking mathematical proofs; Recursive function theory, Proc. Symp. Pure Math., т. 5, 1962, стр. 219—226.
11. McCulloch W. S., The reliability of biological systems; Self-organizing systems, Pergamon, New York, 1960.
12. McNaughton R., Survey of automata theory; Advances in computers, 1961.
13. Minsky M. L., Steps toward artificial intelligence; Special Computer Issue, *Proc. IRE*, **49**, № 1 (1961), 8—30.
14. Minsky M. L., A selected descriptor-indexed bibliography to the literature on artificial intelligence, *IRE Trans. Professional Group HFE*, **2**, № 1 (1961).
15. Мур Э. Ф., Математические модели самовоспроизведения; наст. сборник, стр. 36—62.
16. Moore E. F., Shannon C. E., Reliable circuits using less reliable relays, *J. Franklin Inst.*, **262** (1956), № 3, 191—208; № 4, 281—297. (Русский перевод: Мур Э. Ф., Шеннон К. Э., Надежные схемы из ненадежных реле, Кибернетический сборник, вып. 1, ИЛ, М., 1960.)
17. Newell A., Shaw J. C., Simon H. A., Report on a general problem-solving program; Proc. Internal. Conf. on Information Processing, UNESCO House, Paris, 1959.

18. Newell A., Shaw J. C., Simon H. A., A variety of intelligent learning in a general problem solver; Self-organizing systems, Pergamon, New York, 1960.
19. Samuel A. L., Some studies in machine learning using the game of checkers, *IBM J. Res. Develop.*, 3, № 3 (1959), 210—229.
20. Solomonoff R. J., A preliminary report on a general theory of inductive inference; *Zator Tech. Bull.*, V-131 (1960).
21. von Neumann J., Probabilistic logics and the synthesis of reliable organisms from unreliable components, *Ann. Math. Stud.*, 34 (1956), 43—98. (Русский перевод: Нейман Дж., Вероятностная логика и синтез надежных организмов из ненадежных компонент, сб. Автоматы, ИЛ, М., 1956.)
22. Wang Hao, Toward mechanical mathematics, *IBM J. Res. Develop.*, 4, № 1 (1960), 2—22. (Русский перевод: Ван Хао, На пути к механической математике, Кибернетический сборник, вып. 5, ИЛ, М., 1962.)
23. Wang Hao, Proving theorems by pattern recognition, I, *Comm. ACM*, 3 (1960), 220—234.



# МАТЕМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТИВНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ

Роберт Калаба

Корпорация РЭНД, Санта-Моника, Калифорния

## Резюме

Во многих процессах биологического, технического, экономического и статистического регулирования нужны приборы, с помощью которых можно было бы принимать решения при самых разных условиях неопределенности в отношении подлежащих регулированию физических процессов. Эти условия охватывают весь возможный интервал, включая крайние случаи полного знания и полного незнания. По мере течения процесса регулирующей системе становится доступной добавочная информация, в результате чего эта система получает возможность «обучаться» и на основании накопленного опыта улучшать свою работу. Иначе говоря, регулирующая система может *адаптироваться* к окружающей ее среде.

Основная цель этой статьи состоит в том, чтобы изложить математический подход к процессам такого адаптивного регулирования, основанный на применении метода функциональных уравнений динамического программирования. Эта статья претендует на то, чтобы быть понятной читателю, не имеющему специальных предварительных познаний.

## 1. Введение

**1. Природа адаптивного регулирования.** Явление адаптации, т. е. приспособления к окружающей среде, играет в биологии важную роль. Понятие адаптивного регулирования, аналогичное понятию адаптации в биологии, быстро заняло главенствующее положение в мире автоматического регулирования. Цель этой статьи — показать, как можно применить методы функциональных уравнений динамического программирования для формулировки и решения (аналитического и численного) различных задач адаптивного регулирования [1, 2].

В своей статье, опубликованной в 1933 г., В. Р. Томпсон [3] рассмотрел один интересный частный случай. Предположим, что для лечения какой-то болезни имеются два лекарства, но не известно, какое из них более эффективно. Как следует использовать эти два лекарства, чтобы спасти как можно больше больных? Если бы мы начали с обследования двух больших выборок, то с большой достоверностью смогли бы определить, какое лекарство лучше, но следствием такого способа явилось бы лечение многих больных худшим лекарством. По-видимому, более разумная процедура должна состоять в том, что сначала лекарства апробируются на небольших выборочных группах и в соответствии с наблюдениями за исходом лечения в следующем испытании отдается предпочтение тому лекарству, которое на основании имеющихся в текущий момент знаний кажется лучшим, далее процедура продолжается таким же образом. При этом, очевидно, обучение происходит в самом процессе деятельности.

Беллман и Калаба [4] рассмотрели родственные процессы, возникающие в статистической теории связи [5]. Так, для определения количества информации, проходящей по каналу связи, нужно знать статистические свойства как шума, так и сообщения. Как можно оценить это количество, если сначала сама информация недоступна и ее можно получить только путем последовательных наблюдений и их обработки?

Процессы, которые мы хотим изучить, имеют ряд интересных и новых характеристик. Они представляют собой процессы оптимизации, в которых, по-видимому, очень существенная часть информации недоступна принимающему решению. Рассмотрение таких процессов требует слияния в единое целое идей теории случайных процессов, статистики, вариационного исчисления, дифференциальных уравнений, вычислительной математики и динамического программирования. В процессах адаптивного регулирования прибор, с помощью которого принимаются решения, или контролер, вынужден работать при различных условиях неопределенности относительно регулируемого физического процесса; эти условия могут охватить весь возможный интервал, включая как

полное знание, так и полное незнание. По мере течения процесса регулирующей системе становится доступной добавочная информация, в результате чего эта система получает возможность «обучаться», улучшая свою работу на основании уже накопленного опыта; т. е. регулирующая система может адаптироваться к тем условиям, при которых она работает.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что, имея дело с такими процессами, мы должны рассматривать не только физическое состояние системы в текущий момент времени и возможные изменения в системе в результате принятия определенного решения, но также мы должны рассмотреть знания контролера о том, какие следствия вызовут принятые решения, и то, как эти знания меняются в ходе процесса. Не только контролер может оказать влияние на ход процесса, но также и ход процесса может оказать влияние на сами представления контролера о процессе. Ясно, что мы столкнулись с фундаментальным вопросом, связанным с взаимным влиянием теории и эксперимента.

В качестве первого шага рассмотрим процесс детерминированного регулирования, в котором контролер располагает всеми существенными данными. Использование метода функциональных уравнений является основой для рассмотрения процессов адаптивного регулирования, излагаемых ниже.

**2. Детерминированное регулирование и динамическое программирование.** Предположим, что если в момент, когда система находится в состоянии  $s$ , принимается решение  $q$ , то новое состояние системы  $p_1$  будет

$$p_1 = T(s, q). \quad (1)$$

И если в момент, когда система находится в состоянии  $p_1$ , принято решение  $q_1$ , то система перейдет в состояние

$$p_2 = T(p_1, q_1). \quad (2)$$

Далее, наблюдая систему в состоянии  $p_2$  и выбирая решение  $q_2$ , получаем новое состояние

$$p_3 = T(p_2, q_2). \quad (3)$$

И, наконец, после  $N$  шагов система придет в состояние  $p_N$ , где

$$p_N = T(p_{N-1}, q_{N-1}). \quad (4)$$

Предположим, что целью процесса регулирования является достижение конечного состояния с наименьшей стоимостью, где стоимость измеряется некоторой функцией  $\varphi(p_N)$  от конечного состояния. Точнее, мы хотим знать целесообразное решение вопроса о том, что делать с системой, находящейся в данный момент времени в определенном состоянии, когда остается еще сделать любое заданное число шагов.

Наиболее подходящим здесь является принцип оптимальности Беллмана [1, стр. 57<sup>1)</sup>].

*Оптимальная последовательность решений обладает тем свойством, что независимо от исходного состояния и решения, принятого в первый момент, последующие решения должны быть оптимальными относительно состояния, получающегося из исходного в результате первого решения.*

Для того чтобы применить этот принцип, введем функцию

$f_k(c)$  — стоимость  $k$ -шагового процесса ( $k=0, 1, 2, \dots, N$ ), отвечающая оптимальной последовательности решений, при условии, что исходное состояние системы было  $c$ . (5)

Тогда получим уравнения

$$\left. \begin{aligned} f_{k+1}(c) &= \min_{q_{k+1}} f_k[T(c, q_{k+1})], \quad k=0, 1, 2, \dots, N-1, \\ f_0(c) &= \varphi(c), \end{aligned} \right\} \quad (6)$$

которые связывают стоимости процессов в  $k$  шагов и в  $(k+1)$  шаг. Первое уравнение имеет следующий смысл. Когда система находится в состоянии  $c$  и осталось сделать  $(k+1)$  шагов, решение  $q_{k+1}$ , принятое за первое, переводит систему в состояние  $T(c, q_{k+1})$ . Тогда по определению функции  $f_k(c)$  минимальная стоимость процесса в  $k$  шагов для системы с исходным состоянием

<sup>1)</sup> Стр. 82 в русском издании. — Прим. перев.

$T(c, q_{k+1})$  равна  $f_k[T(c, q_{k+1})]$ . Ясно, что первое решение в  $(k+1)$ -шаговом процессе, а именно  $q_{k+1}$ , должно быть выбрано так, чтобы минимизировать стоимость  $f_k[T(c, q_{k+1})]$ . Это минимальное значение есть тогда стоимость  $(k+1)$ -шагового процесса при исходном состоянии  $c$ .

Если предположить, что система находится в состоянии  $c$  и предстоит еще сделать  $(k+1)$  шагов, то значение  $q_{k+1}$ , минимизирующее правую часть первого из уравнений (6), дает оптимальное первое решение для  $(k+1)$ -шагового процесса. Решение задачи о регулировании свелось, таким образом, к решению уравнений (6), дающих как стоимости  $f_k(c)$ , так и оптимальные решения  $q_k(c)$ ,  $k=1, 2, \dots, N$ .

Цель этой статьи состоит в том, чтобы показать, как можно использовать метод функциональных уравнений динамического программирования — схематически описанный выше для детерминированных процессов — в качестве руководящего принципа для формулировки и аналитического и численного изучения процессов адаптивного регулирования.

**3. Другие методы.** Прежде чем продолжить обсуждение вопроса, мы обратим внимание читателя на работы ряда авторов, добившихся большого успеха в исследовании сходных проблем: М. Флуд [6], С. Карлин, Р. Брадт и С. Джонсон [7], Х. Роббинс [8], А. Вальд [9], Л. Задах [10], Х. Роббинс и С. Монро [11], Дж. Кифер и Дж. Волфовиц [12], Н. Винер [13], Г. Бокс [14] и У. Эшби [15]. Другие ссылки можно найти в книге Беллмана [1]; см. также библиографию П. Стромера [16]. О работе русских ученых в данной области свидетельствует, например, статья Фельдбаума [24].

Во второй части нашей статьи рассматриваются некоторые процессы, в которых не известны ни точный результат принятого решения (т. е. результат выбора контролером поведения), ни даже точное распределение этих результатов. Сначала задача рассматривается в общем виде, а потом обсуждаются два частных случая.

Третья часть относится к процессам, в которых решение должно быть принято на основании неполной инфор-

мации относительно состояния системы, а в четвертой рассматриваются процессы, в которых только частично известна цель. Некоторые проблемы, представляющие в настоящее время интерес, обсуждаются в общих чертах в пятой части.

## II. Частично известные преобразования

В § 2 мы рассмотрели процесс, в котором результат принятого решения точно известен контролеру. Сейчас мы хотим рассмотреть некоторые процессы регулирования, в которых исход решения точно не известен. Точнее, мы хотим рассмотреть процессы, в которых принятие определенного решения в случае, когда система находится в известном нам состоянии, приводит к новому состоянию системы, предсказать которое можно лишь в вероятностном смысле. Более того, предполагается, что контролер не знает точного распределения состояний, в которые, возможно, перейдет система после решения. Вернее, контролер имеет первоначальную оценку этого распределения и в ходе процесса регулирования он способен в свете реально наблюдаемого течения процесса изменить эту оценку. Вообще говоря, будет существовать своего рода соревнование между стремлением возможно раньше начать хорошо регулировать и желанием поскорее получить возможно больше информации о неизвестных аспектах процесса.

Сначала мы рассмотрим общий случай, затем приведем пример, когда первостепенную роль играет физическое регулирование, и, наконец, рассмотрим случай, включающий в себя последовательную оценку неизвестной вероятности, когда стоимость эксперимента меняется от шага к шагу.

**4. Рассмотрение общего случая [17].** Пусть физическое состояние рассматриваемой системы обозначено буквой  $p$  — точкой фазового пространства. Кроме того, пусть состояние знаний контролера определяется информационной моделью  $P$ . Эта информационная модель содержит все те сведения о прошлом, на которых должны быть основаны последующие действия. Инфор-

мационная модель может меняться от простого перечисления предыдущей истории процесса до сжатого резюме в виде задания немногих важных параметров. В последующих примерах это понятие информационной модели будет конкретизировано. Полное состояние системы и контролера обозначается точкой  $(p, P)$  нового фазового пространства.

Предположим, что если в момент, когда состояние системы есть  $(p, P)$ , принимается решение  $q$ , то новое состояние физической системы будет

$$p_1 = T_1(p, P; q, r), \quad (1)$$

где  $r$  — случайная величина, имеющая априорное распределение  $G(p, P; q, r)$ , знание которого само есть часть информационной модели. Кроме того, новая информационная модель  $P_1$  определяется преобразованием  $T_2$ :

$$P_1 = T_2(p, P; q, r). \quad (2)$$

Крайне сомнительно, чтобы это преобразование можно было определить на самом деле. На современном этапе нашего развития трудно разумным образом описать как состояние знаний контролера в любой момент, так и их изменение в свете вновь поступившей информации.

Мы предположим, что физическое состояние, в которое система перешла после принятия решения, наблюдаемо, хотя, как мы увидим позднее, возникают интересные вопросы, если допустить возможность ненаблюдаемости.

Наша цель состоит в том, чтобы определить последовательность решений  $\{q_1, q_2, \dots, q_N\}$ , минимизирующую математическое ожидание заданной функции  $\varphi(p_N, P_N)$  конечного состояния. Так как истинные функции распределения нам не известны, то для нахождения математического ожидания мы примем априорное распределение вероятностей за истинное.

Введем далее последовательность функций

$$J_k(p, P) = \min_{\{q_1, \dots, q_k\}} E\varphi(p_k, P_k), \quad (3)$$

где  $E$  обозначает математическое ожидание. Тогда, как и выше, принцип оптимальности дает соотношение

$$\begin{aligned} f_{N+1}(p, P) = \\ = \min_q \int_r f_N(T_1(p, P; q, r), T_2(p, P; q, r)) dG(p, P; q, r), \quad (4) \\ N = 1, 2, \dots, \end{aligned}$$

а для  $N=0$  мы имеем

$$\begin{aligned} f_1(p, P) = \\ = \min_q \int_r \varphi(T_1(p, P; q, r), T_2(p, P; q, r)) dG(p, P; q, r). \quad (5) \end{aligned}$$

Соотношения (4) и (5) можно использовать для установления существования оптимальной политики и для получения различных свойств структуры процесса [1].

Посмотрим теперь, как можно использовать приведенные выше формулы.

**5. Один частный случай процесса адаптивного регулирования.** Предположим, что если в момент  $n$  система находится в состоянии  $x_n$  ( $x_n$  — скаляр), то в момент  $n+1$  система будет в состоянии

$$x_{n+1} = g(x_n, y_n, r_n), \quad n = 0, 1, 2, \dots, N-1. \quad (1)$$

Переменная  $y_n$  характеризует решение; она удовлетворяет условию

$$|y_n| \leq b, \quad n = 0, 1, 2, \dots, N-1. \quad (2)$$

Переменные  $\{r_0, r_1, \dots, r_{N-1}\}$  образуют последовательность независимых случайных величин с одним и тем же распределением, причем  $r_n$  может принимать лишь значения 1 и 0. Если обозначить через  $P$  вероятность какого-либо события, то

$$\begin{aligned} P\{r_n = 1\} &= p, \\ P\{r_n = 0\} &= 1 - p = q. \end{aligned} \quad (3)$$

Точное значение параметра  $p$  контролеру не известно. С другой стороны, хочется предположить, что контролер делает первоначальную оценку, которая может ме-



няться в результате наблюдения случайной последовательности  $\{r_k\}$ .

Цель процесса — минимизировать математическое ожидание функции  $\varphi(x_N)$  конечного состояния системы.

Теперь мы вплотную приступим к обсуждению информационной модели в случае оценки неизвестной вероятности  $p$  и к обсуждению того, как она преобразуется на каждом последовательном шаге процесса [4].

Так как вероятность  $p$  не известна, то мы будем рассматривать ее как случайную величину с функцией распределения  $dG(p)$ . В том случае, когда дополнительные наблюдения дают для случайной переменной значение 1, функция распределения, согласно формуле Байеса, преобразуется в новую функцию распределения, равную

$pdG(p) / \int_0^1 pdG(p)$ , а когда наблюдение дает значение

переменной  $r_k=0$ , новая функция распределения равна

$(1-p)dG(p) / \int_0^1 (1-p)dG(p)$ . Если при дополнительных

наблюдениях переменная  $r_k$  принимала  $m$  раз значение 1 и  $n$  раз значение 0, то в качестве новой функции распределения следует взять функцию

$$dG_{m,n}(p) = \frac{p^m (1-p)^n dG(p)}{\int_0^1 p^m (1-p)^n dG(p)}. \quad (4)$$

Таким образом, мы в состоянии определить информационную модель в виде двух чисел  $m$  и  $n$ , равных соответственно числу наблюдаемых единиц и нулей в случайной последовательности  $\{r_k\}$ . Кроме того, при этом устанавливаются простые правила перехода от данной модели  $(m, n)$  к новой модели, например к  $(m+1, n)$ , если в последовательности  $\{r_k\}$  была наблюдаена еще одна единица.

Далее, при отсутствии дополнительной информации мы будем принимать оценки распределения за истинные распределения и, исходя из этого, находить математические ожидания всех величин.

Мы можем теперь для  $k$ -шагового процесса с исходным состоянием  $c$ , исходной информационной моделью  $(m, n)$  и оптимальной политикой адаптивного регулирования ввести последовательность функций  $\{f_k(c; m, n)\}$  формулой

$$f_k(c; m, n) = E\varphi(x_k). \quad (5)$$

Для одношагового процесса мы имеем

$$f_1(c; m, n) = \min_{|y| \leq b} \{p_{m,n} \varphi[g(c, y, 1)] + (1 - p_{m,n}) \varphi[g(c, y, 0)]\}, \quad (6)$$

а для  $(k+1)$ -шагового процесса принцип оптимальности дает

$$f_{k+1}(c; m, n) = \min_{|y| \leq b} \{p_{m,n} f_k[g(c, y, 1); m+1, n] + (1 - p_{m,n}) f_k[g(c, y, 0); m, n+1]\}, \quad k=1, 2, \dots \quad (7)$$

В формулах (6) и (7) простоты ради введено обозначение

$$p_{m,n} = \frac{\int_0^1 p^{m+1} (1-p)^n dG(p)}{\int_0^1 p^m (1-p)^n dG(p)}. \quad (8)$$

Форма подинтегрального выражения в уравнении (8) подсказывает, что исходное распределение было бы удобно считать бета-распределением.

Пусть

$$dG(p) = \frac{p^{a-1} (1-p)^{b-1}}{B(a, b)} dp, \quad a, b > 0, \quad (9)$$

где  $B(a, b)$  — бета-функция. Тогда из уравнения (8) получим

$$p_{m,n} = \frac{m+a}{(m+a) + (n+b)}. \quad (10)$$

Величины  $a$  и  $b$  можно интерпретировать как априорные значения числа тех испытаний, в которых  $r_n$  равно соот-

ветственно 1 и 0. Если число  $a+b$  велико, то несколько первых дополнительных наблюдений мало повлияют на оценку  $p_{m,n}$ ; если же  $a+b$  мало, то первые несколько дополнительных наблюдений сильно повлияют на априорную оценку

$$p_{0,0} = \frac{a}{a+b}.$$

В этом случае априорная информация мало надежна.

Теперь исходная задача адаптивного регулирования сведена к решению уравнений (6) и (7). Для отыскания функций  $f_1, f_2, \dots$  можно использовать вычислительную машину. Знание функций  $f_1, f_2, \dots$  позволяет определить оптимальный выбор переменной  $y$ , определяющей решение для любого возможного состояния системы. К сожалению, при этом существует угроза столкнуться с расширяющейся сеткой, ибо для нахождения  $f_{k+1}(c; m, n)$  требуются  $f_k(a; m+1, n)$  и  $f_k(b; m, n+1)$ . В случае когда  $g$  — линейная функция, а  $\varphi$  — квадратная, что является вполне обычным допущением, аналитические методы позволяют продвинуться весьма далеко, как это показано в работе [1].

**6. Процесс последовательной оценки [18, 19].** Рассмотрим случай, когда контролеру приходится оценивать значение неизвестной вероятности  $p$ . Предположим, что  $p$  — неизвестная вероятность, с которой некоторая случайная величина принимает значение 1, и что  $(1-p)$  — вероятность, с которой эта же величина принимает значение 0. Контролер должен провести серию экспериментов, записать их результаты и, исходя из этих экспериментов и доступной ему априорной информации, сделать оценку  $p$ . Существует цена, связанная с проведением каждого такого эксперимента, и цена, связанная с неправильной оценкой  $p$ . Мы хотим определить, когда следует прекратить эксперимент и какую оценку следует принять контролеру. Ясно, что этот вопрос является важной общей проблемой в теории эксперимента.

С процессами последовательной оценки и родственными им процессами последовательного обнаружения приходится встречаться в вопросах связи и в радиолокации, когда приемник (т. е. получающий информацию

прибор или человек) использует выборку переменной, а не фиксированной длины. Как мы увидим, принцип оптимальности дает подход к математической формулировке и численному решению таких задач.

Мы должны теперь определить процесс более детально. Предположим, что еще до начала процесса принятия решения контролер обладает априорной информацией о том, что в  $s$  испытаниях  $n$  раз будет получено значение 1. Далее, поскольку дело касается именно самого процесса наблюдения исходов, мы предположим, что в  $m$  случаях из  $r$  будет получено значение 1. Конечно, мы не используем информацию о последовательности наступления событий, но зато сильно выигрываем в простоте описания знаний контролера. Так как вероятность  $p$  неизвестна, мы будем рассматривать ее как случайную величину, функция распределения которой меняется в ходе процесса. Мы предполагаем, что если известна только априорная информация, то это распределение имеет вид

$$dG(p) = \frac{p^{n-1}(1-p)^{s-n-1}}{B(n, s-n)} dp. \quad (1)$$

Тогда после наблюдения  $m$  единиц в  $r$  дополнительных испытаниях мы будем считать, как и ранее, что новое распределение (согласно формуле Байеса) имеет вид

$$dG_{r,m}(p) = \frac{p^m(1-p)^{r-m} dG(p)}{\int_0^1 p^m(1-p)^{r-m} dG(p)}. \quad (2)$$

Пусть  $c_{r,m}$  обозначает математическое ожидание стоимости неправильной оценки после  $r$  дополнительных испытаний, в которых в  $m$  случаях была получена единица. Положим

$$c_{r,m} = \alpha \int_0^1 (p_{r,m} - p)^2 dG_{r,m}(p), \quad (3)$$

где  $p_{r,m}$  — оценка, минимизирующая  $c_{r,m}$ . Значение  $p_{r,m}$ , даваемое формулой

$$p_{r,m} = \int_0^1 p dG_{r,m}(p) = \frac{m+n}{r+s}, \quad (4)$$

представляет собой, конечно, интуитивно разумную оценку для  $p$ . С помощью несложных преобразований получаем

$$c_{r,m} = \alpha \frac{m+n}{r+s} \left[ \frac{m+n+1}{r+s+1} - \frac{m+n}{r+s} \right]. \quad (5)$$

Предположим, что после осуществления  $m$  экспериментов цена следующего эксперимента равна  $k(m)$ ; отметим при этом, что цена одного эксперимента может меняться в течение процесса — свойство, которое приводит к многим интересным возможностям. Предположим далее, что в случае отсутствия дополнительной информации мы в качестве истинной вероятности примем имеющуюся оценку вероятности. И, наконец, мы хотим потребовать, чтобы проводилось не более  $R$  экспериментов, так что после проведения  $R$  экспериментов процесс должен быть прекращен. Займемся теперь определением политики оптимального регулирования.

Введем функцию стоимости  $f_r(m)$  и положим ее равной

математическому ожиданию стоимости процесса, в котором используется оптимальная последовательность решений и который начинается после (6) того, как в  $r$  предыдущих испытаниях  $m$  раз наблюдались единицы.

Тогда принцип оптимальности приводит к функциональному уравнению

$$\begin{aligned} f_r(m) &= \\ &= \min \begin{cases} \text{C: } k(r) + p_{r,m} f_{r+1}(m+1) + (1-p_{r,m}) f_{r+1}(m), \\ \text{S: } \alpha \frac{m+n}{r+s} \left[ \frac{m+n+1}{r+s+1} - \frac{m+n}{r+s} \right], \end{cases} \quad (7) \end{aligned}$$

справедливому при  $m=0, 1, 2, \dots, r$  и  $r=R-1, R-2, \dots, 0$ . (Здесь С означает продолжение экспериментов, а S — остановку.) Из предположения об ограниченности

числа проводимых экспериментов имеем

$$f_R(m) = \alpha \frac{m+n}{R+s} \left[ \frac{m+n+1}{R+s+1} - \frac{m+n}{R+s} \right]. \quad (8)$$

Соотношения (7) и (8) дают возможность быстро найти последовательность функций  $f_R(m)$ ,  $f_{R-1}(m)$ , ...,  $f_0(m)$ . В то же самое время мы определяем, следует ли прекратить (S) или продолжать (C) проведение экспериментов и какую оценку следует принять для  $r$  в случае прекращения процесса.

Вышеприведенные функциональные уравнения были исследованы на вычислительных машинах в широком диапазоне изменения параметров  $\alpha$  и  $R$  и для различных функций стоимости  $k(m)$ . Если стоимость эксперимента не меняется в течение процесса или если она возрастает с номером эксперимента и если априорная вероятность равна  $1/2$ , то оптимальная политика состоит по существу в следующем.

1. Продолжать эксперименты, если  $r$  мало (не имеется достаточно информации для того, чтобы на ее основе дать оценку).

2. Прекратить эксперименты, если  $r$  достаточно велико.

3. Продолжать эксперименты, если  $r$  принимает промежуточные значения (если только не имеют место серии, состоящие из одних нулей или из одних единиц, — тогда следует прекратить эксперимент).

С другой стороны, если стоимость каждого нового эксперимента снижается согласно формуле

$$k(m) = \exp \left( 1 - \frac{m}{15} \right), \quad (9)$$

то оптимальная политика значительно более сложна. Случай  $n=1$ ,  $s=2$ ,  $\alpha=1500$  и  $R=40$  хорошо иллюстрирует это. Когда  $r \leq 19$ , т. е. когда было проведено 19 или меньше экспериментов, то, вообще говоря, правило состоит в том, чтобы провести еще один эксперимент. При  $r$  между 20 и 33 правило заключается в том, чтобы немедленно остановиться и сделать соответствующую оценку. Если  $r$  заключено между 34 и 39 и приблизительно половина наблюдений дали единицу, то правило

снова рекомендует провести по крайней мере еще один эксперимент. Конечно, причина такого поведения кроется в том, что цена эксперимента упала так низко, что выгодно провести по крайней мере еще один эксперимент, до того как дать оценку. Когда  $r$  равно 40, то по условию процесс должен быть прекращен.

### III. Частично известные состояния

Перейдём теперь к рассмотрению ряда процессов регулирования, в которых контролер вынужден осуществлять свою деятельность, обладая только частичными знаниями о состоянии, в котором находится система. Это как раз и есть та ситуация, в которой практически находятся многие контролеры. В этом случае одна из трудностей возникает при попытке применить понятие обратной связи. Как это сделать — не ясно, ибо одна из операций в цикле обычной обратной связи заключается в измерении мгновенного состояния системы и в передаче этой информации контролеру.

Наш первый пример относится к системе, которая находится в неизвестном состоянии и которую следует перевести в заданное конечное состояние так, чтобы математическое ожидание времени перехода было минимальным. В этом примере мы имеем дело с новой формой задачи на оптимальное быстроедействие [20]. Во втором примере рассматривается процесс стохастического регулирования, в котором существует определенная вероятность того, что в некоторый момент времени состояние системы ненаблюдаемо.

**7. Восстановление оборудования [21].** Определенная часть сложного оборудования находится в одном из двух возможных состояний: удовлетворительном и неудовлетворительном. В начальный момент времени мы не знаем, в каком состоянии находится оборудование. Над оборудованием можно совершать две операции: операцию восстановления  $R$  и операцию проверки  $T$ . Каждая операция для своего выполнения требует единицу времени. Результат проверки состоит в том, что точно определяется, находится оборудование в удовлетворительном

состоянии или нет. Результатом операции восстановления является то, что после нее увеличивается вероятность найти оборудование в удовлетворительном состоянии. Мы хотим выполнить последовательность операций, которая минимизирует время, необходимое для приведения системы в удовлетворительное состояние и для проверки того, что система действительно находится в этом состоянии.

Для проведения дальнейшего анализа необходимо сделать несколько предположений. В частности, мы будем считать, что состояние системы в данный момент выражается вещественным числом  $x$ , где

$x$  есть вероятность того, что система находится в неудовлетворительном состоянии. (1)

Кроме того, мы предположим, что если  $x$  — состояние системы в данный момент и что выполнена операция восстановления, то новое состояние системы есть  $ax$ , где  $0 < a < 1$ .

Мы можем теперь ввести функцию  $f(x)$ , положив ее равной

математическому ожиданию времени приведения системы в удовлетворительное состояние (причем должно быть известно, что оно удовлетворительное) при использовании оптимальной политики, если состояние системы в исходный момент было  $x$ . (2)

Тогда принцип оптимальности приведет к уравнению

$$f(x) = \min \begin{cases} R: 1 + f(ax), \\ T: 1 + xf(1). \end{cases} \quad (3)$$

Теперь наша задача сведена к решению функционального уравнения (3).

Начнем с замечания, что существует значение  $x = x_0$ , обладающее тем свойством, что если  $x < x_0$ , то мы выбираем операцию проверки, а если  $x > x_0$ , то выбираем операцию восстановления. Более того, для  $x = x_0$  мы имеем

$$1 + f(ax_0) = 1 + x_0 f(1). \quad (4)$$

Так как

$$ax_0 < x_0, \quad (5)$$





состояния  $x_n$ , вектор регулирования обозначается  $y_n$ , а изменение состояния определяется соотношениями

$$x_{n+1} = g(x_n, y_n, r_n), \quad x_0 = c, \quad (1)$$

где  $\{r_n\}$  — последовательность независимых случайных векторов с общим для всех них известным распределением. Если мы потребуем, чтобы для минимизации математического ожидания некоторой заданной функции  $h(x_N)$  конечного состояния  $x_N$  был использован контроль с обратной связью (представленный вектором  $y_n$ ), то непосредственное применение динамического программирования даст алгоритм решения.

Напишем

$$f_N(c) = \min_{y, r} E h(x_N). \quad (2)$$

Принцип оптимальности дает рекуррентное соотношение

$$f_N(c) = \min_{y_0} \int f_{N-1}[g(c, y_0, r)] dG(r), \quad N \geq 1, \quad (3)$$

причем  $f_0(c) = h(c)$ . Подробное изложение этого вопроса можно найти в работах [1, 21].

Предположим теперь, что мы рассматриваем предыдущий процесс, наделенный еще следующим дополнительным свойством: на любом шаге процесса состояние системы в рассматриваемый момент времени может оказаться не известным принимающему решение. Назовем такой процесс *процессом регулирования в случае, когда возможна ненаблюдаемость*.

Задача об определении оптимального регулирования в ситуациях такого типа была предложена нам Дж. Крейгом (корпорация РЭНД). Как мы увидим ниже, процессы этого типа обладают некоторыми интересными и новыми аспектами и ставят сложные аналитические и вычислительные вопросы.

Так как существует возможность того, что действительное состояние системы будет оставаться неизвестным в течение нескольких последовательных шагов, мы определим состояние системы тремя числами:  $m$ ,  $n$  и  $s$ . Здесь  $n$  — число шагов, которые еще предстоит сделать до конца процесса,  $m$  — номер последнего шага, на ко-

тором было точно известно состояние системы, и  $c$  — физическое состояние системы на этом шаге.

Пусть

$$f(m, n, c) = \min_{y, r} E h(x_{m+n}), \quad (4)$$

где  $x_0 = c$ . Введем теперь преобразование состояний следующим образом. Мы имеем рекуррентные соотношения (1) и простоты ради зафиксируем  $p$  — вероятность того, что на любом шаге процесса мы не можем наблюдать действительное физическое состояние системы.

Пусть

$z_m(c)$  есть случайная величина, характеризующая состояние, в которое система пришла из состояния  $c$  через  $m$  шагов, в течение которых ее состояние не наблюдалось.

Величина  $z_m(c)$  будет зависеть от случайных векторов  $r_0, r_1, \dots, r_{m-1}$  и от векторов регулирования, выбираемых в течение первых  $m$  шагов.

Принцип оптимальности приводит теперь к функциональному уравнению

$$f(m, n, c) = \min_y [pf(m+1, n-1, c) + (1-p)E[f(0, n-1, z_{m+1}(c))]]. \quad (6)$$

Вектор  $y$ , минимизирующий правую часть уравнения (6), является функцией от  $m, n$  и  $c$ . Положим  $y = y_{m, n}(c)$ .

Необычным в этом уравнении является именно его неявная форма (к счастью, большинство предыдущих функциональных уравнений динамического программирования было получено в явном виде). Проанализируем теперь уравнение (6).

Мы должны определить условное математическое ожидание величины  $f(0, n-1, z_m(c))$  при условии, что последним известным физическим состоянием системы было  $c$ , а потом в течение  $m$  шагов состояние системы было ненаблюдаемо. На первом шаге был выбран вектор регулирования  $y_{0, m+n}$  (мы пользуемся введенными выше обозначениями), и это привело к состоянию

системы, определяемому случайной величиной:

$$x_1 = g(c, y_{0, m+n}(c), r_0). \quad (7)$$

На этом шаге при отсутствии информации о действительном состоянии был выбран вектор регулирования  $y_{1, m+n-1}(c)$  и новое случайное состояние стало

$$x_2 = g(x_1, y_{1, m+n-1}(c), r_1). \quad (8)$$

Продолжая таким же образом, получаем, что случайная величина  $z_m(c)$  зависит от векторов регулирования  $y_{k, m+n-k}(c)$ ,  $k=0, 1, \dots, m-1$ .

Следовательно, уравнение (6) при  $m+n \leq N$  определяет функции  $f(m, n, c)$  и  $y_{k, m+n-k}(c)$ ,  $0 \leq m+n \leq N$ ,  $k=0, 1, \dots, m+n$ . Заметим, что эта система является неявной и нет простых способов получить из нее явное выражение одновременно для функций  $f(m, n, c)$  и  $y_{k, m+n-k}(c)$ . Если надо получить численные решения, то, вероятно, метод последовательных приближений был бы наиболее подходящим.

Для случая когда рекуррентные соотношения (1) имеют вид

$$x_{n+1} = Ax_n + y_n + r_n, \quad x_0 = c, \quad (9)$$

и задача состоит в минимизации  $E \left[ (x_N^2) + \lambda \sum_{n=0}^{N-1} y_n^2 \right]$ , можно найти явное аналитическое выражение для функций  $f_{m, n}$  и  $y_{m, n}$ , но выкладки не тривиальны.

#### IV. Частично известные критерии

Исследуем теперь еще один тип неопределенности — неопределенности целей, которых добивается контролер. В рассматриваемом процессе контролер стремится поместить систему «в надлежащее место в надлежащее время», но не знает, где оно. Чертами такого процесса обладают различные процессы регулирования транспорта [23].

**9. Частный случай процесса.** Рассмотрим систему, изменение состояния которой описывается уравнениями

$$x_{n+1} = g(x_n, y_n), \quad (1)$$

$$|y_n| \leq b, \quad n = 0, 1, 2, \dots, N-1. \quad (2)$$

Исходное состояние системы —  $c$ :

Детерминированная задача может состоять в определении последовательности  $y_0, y_1, \dots, y_{N-1}$ , минимизирующей  $|x_N - d|$ .

Если величина  $d$  заранее не известна контролеру, но известно, что

$$P\{d = d_1\} = p, \quad (3)$$

$$P\{d = d_2\} = 1 - p = q \quad (4)$$

(значение  $p$  известно контролеру), то на процесс регулирования можно повлиять таким образом, чтобы минимизировать математическое ожидание величины  $J$ , которое равно

$$E(J) = p|x_N - d_1| + q|x_N - d_2|. \quad (5)$$

В случае адаптивного регулирования предполагается, что контролеру не известно значение  $p$ . Мы, однако, будем считать, что перед каждым решением контролер наблюдает исход аналогичного процесса и определяет, являются ли  $d_1$  и  $d_2$  конечными точками. Тогда значение  $p$  можно оценить, и, как и ранее, эта оценка равняется

$$p_{m,n} = \frac{m+a}{m+a+n+b}. \quad (6)$$

Предполагая теперь, что эта оценка используется в качестве истинного значения  $p$ , введем функцию  $f_k(c, m, n)$ , положив ее равной

цене  $k$ -шагового процесса, в котором использовалась оптимальная политика, исходным состоянием было  $c$ ,  $m$  раз наблюдалась реализация  $d_1$  и  $n$  раз — реализация  $d_2$ . (7)

Принцип оптимизации теперь дает

$$f_{k+1}(c, m, n) = \min_{|y| \leq b} [p_{m,n} f_k(g(c, y), m+1, n) + \\ + (1 - p_{m,n}) f_k(g(c, y), m, n+1)], \quad k = 1, 2, \dots, \quad (8)$$

$$f_1(c, m, n) = \\ = \min_{|y| \leq b} \{p_{m,n} |g(c, y) - d_1| + (1 - p_{m,n}) |g(c, y) - d_2|\}. \quad (9)$$

Численное решение этих уравнений довольно трудно, поскольку получается расширяющаяся сетка.

## V. Обсуждение

Цель теории процессов адаптивного регулирования — определение решений, обеспечивающих оптимальное регулирование в условиях, когда существуют неопределенности, но существует также и возможность обучения. Как правило, одно лишь введение случайных величин с известными распределениями не адекватно описанию физических ситуаций, к которым предполагается применить теорию.

Существуют серьезные трудности, касающиеся самих понятий, когда мы стремимся дать точное математическое описание этих сложных процессов. Как мы видели, следует рассматривать не только физическое состояние системы и его изменения в ходе процесса, но также и состояние информации, имеющейся у контролера, и ее изменения в свете накопленного опыта. При этом мы столкнулись с задачей краткого описания истории процесса и описания изменений, которые при этом происходят. Ясно, что важную роль будут играть достаточные статистики. Более того, неопределенность может возникнуть почти неограниченным числом способов, и для рассмотрения многих из возникающих здесь задач требуется большое воображение.

Аналитический аспект рассматриваемых задач ставит множество вопросов — от вопросов сходимости решений в случае дискретного времени, решения соответствующих задач в случае непрерывного времени и до

определения различных структурных свойств решений нелинейных функциональных уравнений.

Вычислительный аспект адаптивного регулирования включает в себя проблемы, связанные с большим числом степеней свободы, расширяющейся сеткой [1], устойчивостью и т. п. Ограниченная скорость и ограниченная емкость памяти современных вычислительных машин заставляют нас проявлять большую изобретательность при формулировке и анализе задачи, для того чтобы задача допускала возможность численного решения. В настоящее время мы можем сказать, перефразируя Черчилля, что адаптивное регулирование есть тайна, завернутая в головоломку, содержащуюся внутри загадки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bellman R., Adaptive control processes: A guided tour, Princeton, New York, 1961. (Русский перевод: Беллман Р., Процессы регулирования с адаптацией, «Наука», М., 1964.)
2. Bellman R., Kalaba R., Dynamic programming and adaptive processes: Mathematical foundation, *IRE Trans. on Automatic Control*, AC-5 (1960), 5—10.
3. Thompson W. R., On the likelihood that one unknown probability exceeds another in view of the evidence of two samples, *Biometrika*, 25 (1933), 285—294.
4. Bellman R., Kalaba R., On communication processes involving learning and random duration, *IRE National Convention Record*, 1958, часть 4, стр. 16—21.
5. Bellman R., Kalaba R., On the role of dynamic programming in statistical communication theory, *IRE Trans. on Information Theory*, IT-3 (1957), 197—203.
6. Flood M., The influence of environmental nonstationarity in a sequential decision-making experiment; *Decision processes*, New York, 1954.
7. Karlin S., Bradt R., Johnson S., On sequential designs for maximizing the sum of  $n$  observations, *Ann. Math. Statist.*, 27 (1956), 1061—1074.
8. Robbins H., Some aspects of the sequential design of experiments, *Bull. Amer. Math. Soc.*, 58 (1952), 527—535.
9. Wald A., Sequential analysis, New York, 1947. (Русский перевод: Вальд А., Последовательный анализ, Физматгиз, М., 1960.)

10. Zadeh L., What is optimal, *IRE Trans. on Information Theory*, IT-4 (1958), 3.
11. Robbins H., Monro S., A stochastic approximation method, *Ann. Math. Statist.*, 22 (1951), 400—407.
12. Kiefer J., Wolfowitz J., Stochastic estimation of the maximum of a regression function, *Ann. Math. Statist.*, 23 (1952), 462—466.
13. Wiener N., Cybernetics, New York, 1948. (Русский перевод: Винер Н., Кибернетика, изд. «Сов. радио», М., 1958.)
14. Box G., Evolutionary operations, a method for increasing industrial productivity, *Appl. Statist.*, 6 (1957), 3—23.
15. Ashby W., An introduction to cybernetics, New York, 1954. (Русский перевод: Эшби У., Введение в кибернетику, ИЛ, М., 1959.)
16. Stromer P., Adaptive or self-optimizing systems — a bibliography, *IRE Trans. on Automatic Control*, AC-4 (1959), 65—68.
17. Bellman R., Kalaba R., A mathematical theory of adaptive control process, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 45 (1959), 1288—1290.
18. Kalaba R., Computational considerations for some deterministic and adaptive control processes, RAND Corporation paper P-2210, January 1961.
19. Bellman R., Kalaba R., Middleton D., Dynamic programming, sequential estimation and sequential detection processes, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 47 (1961), 338—341.
20. LaSalle J. P., Time optimal control, *Bol. Soc. Mat. Mexicana* (2), 5 (1960), 120—124.
21. Bellman R., Dynamic programming, Princeton, New York, 1957. (Русский перевод: Беллман Р., Динамическое программирование, ИЛ, М., 1960.)
22. Bellman R., Kalaba R., Interrupted stochastic control processes, *Information and Control*, 4 (1961), 346—349. См. также Zadeh L., Remark on the paper by Bellman and Kalaba, *Information and Control*, 4 (1961), 350—352.
23. Kalaba R., Some aspects of adaptive control processes, *Bol. Soc. Mat. Mexicana* (2), 5 (1960), 90—101.
24. Фельдбаум А., Теория дуального управления, *Автоматика и телемеханика*, 21, № 9 (1960), 1240—1249.



## МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ

*М. А. Вудбери, Л. Д. Кэди мл.*

Нью-Йорский университет, Нью-Йорк

**Введение. Электрокардиограмма (ЭКГ).** Ритмические сокращения мышечных волокон сердца сопровождаются возникновением электрических потенциалов, создаваемых большим числом перемещающихся диполей; эти потенциалы могут быть зарегистрированы с поверхности тела с помощью парных или множественных электродов. Линейная комбинация разностей электродных потенциалов называется «потенциалом отведения»; совокупность электродных потенциалов также представляет интерес, однако регистрировать можно только их разность.

Надо отметить, что в норме потенциалы отведения представляются функцией, которая близка к периодической. При измерении частоты пульса функция  $V(L, t)$ , описывающая зависимость потенциала от времени в данном отведении, меняется определенным образом. Это изменение вызывается физической нагрузкой, утомлением, недостатком кислорода, изменениями состава электролитов плазмы крови и т. д. Несомненно, существуют индивидуальные различия между здоровыми людьми одного и того же пола, а также различия, зависящие от пола. Кроме того, существуют изменения, связанные с возрастом, с различными отклонениями от нормы и с болезнями.

Сейчас врачи-кардиологи для классификации и диагностики сердечных заболеваний используют запись потенциалов определенных отведений, так называемую электрокардиограмму с 12-ю стандартными отведениями. Обычно здесь возникают затруднения, связанные с различным расположением сердца у худых и полных людей, что приводит к различиям в графиках регистрируемых напряжений.

Сравнительно недавно был разработан новый метод электрокардиографического исследования — векторная

электрокардиография. Этот метод основан на предположении о том, что электрическую активность сердца можно хорошо описать, рассматривая сердце как диполь с изменяющимися направлениями и величиной тока. Тогда каждый потенциал отведения можно достаточно полно представить скалярным произведением постоянного вектора отведения на переменный дипольный вектор. Заметим, что суммарный диполь сердца вызывает такое пространственное распределение потенциала на поверхности тела, которое несколько отличается от распределения, приписываемого иногда «дипольной гипотезе». Согласно этой гипотезе, такое распределение соответствует направлению электродов от центра в сердце в пространство снимаемых сигналов. А следовательно, линейное пространство потенциала отведений является точно трехмерным, т. е. справедлива «гипотеза трех функций».

Однако поскольку на самом деле система трех функций представляет собой лишь некоторое приближение к действительности, никакая из «дипольных гипотез» не может описать истинную физическую картину явления. Хорошо известно (Гельмгольц), что одна и та же картина распределения потенциалов на поверхности тела может соответствовать бесконечному множеству различных распределений диполей внутри этого тела. Поэтому можно утверждать, что никакие описания или интерпретации распределения потенциалов на поверхности тела, вообще говоря, не вскрывают физической природы источников электрических потенциалов в сердце. В заключение надо подчеркнуть, что в данной работе мы ограничимся анализом электрокардиограмм с точки зрения их описания и классификации и не будем касаться физической стороны дела.

**Диагностика и классификация.** Электрокардиограмма (ЭКГ) используется для диагностики заболеваний и пороков сердца обычно в сочетании с данными медицинского обследования, наследственности, истории болезни и с другой информацией (применяемые методы лечения и т. п.). При таком использовании определенные показатели ЭКГ являются «диагностическими». На-

пример, по форме зубцов  $Q_{III}$  и  $T_{III}$ <sup>1)</sup> можно поставить диагноз инфаркта задней стенки при наличии таких клинических симптомов, как стойкие сильные боли в области сердца, иррадиирующие в левую руку, и повышение содержания глутамат-оксалаат-трансаминазы в сыворотке от 30 ед. (в норме) до 400. Здесь решающим фактором является форма комплекса  $Q_{III}-T_{III}$ . Остальная информация не может служить основанием для диагноза инфаркта задней стенки; она лишь указывает на наличие инфаркта миокарда. Чаще всего ЭКГ является подтверждением клинической картины заболевания. Особое значение в форме ЭКГ придается таким факторам, как понижение сегмента  $S-T$ , заострение и увеличение зубцов  $P$ , возникновение различных аритмий, например экстрасистолы, и многое другое.

Математическое описание этих элементов ЭКГ и их изменений, определение границ нормы и отклонений от нормы в зависимости от возраста, пола, метода лечения, истории болезни и т. д. представляют собой интересную и трудную проблему. Такое описание необходимо для эффективного использования вычислительных машин для обработки получаемой информации и как средства для диагностирования заболевания.

Современные исследования в этой области (включая и исследования авторов) ведутся в направлении автоматизации установления тех параметров электрокардиограммы, которые врачами и исследователями в прошлом были признаны полезными. Разрабатываются машинные программы, которые будут определять эти параметры для исследовательских и стандартных систем отведений. Например, существующая программа для машины ИБМ-650 менее чем за минуту обрабатывает данные одного сердечного цикла, полученные при одном отведении. Более быстродействующие машины даже без дополнительных усовершенствований смогут обрабатывать сигналы от системы с 12 стандартными отведениями в реальном масштабе времени. Конечно, результирующий поток информации будет необозримым и высоко избыточным. Далее, разработанная нами машин-

<sup>1)</sup> Большой зубец  $Q$  и инвертированный зубец  $T$  в III отведении.

ная программа позволяет только быстро и точно «измерять» параметры ЭКГ и обеспечивает весьма незначительный анализ данных, воспринимаемых «без разбору».

Можно наметить два направления для дальнейших исследований. Одно направление состоит в том, чтобы определить те правила, которыми обычно пользуются при постановке диагноза крупные электрокардиологи-клиницисты, и дать математическое описание исследования параметров ЭКГ согласно этим правилам. Ясно, что такой путь чреват опасностями, особенно если результаты будут применяться для назначения лечения без наблюдения со стороны компетентного кардиолога, который понимает, какой результат может выдать машина, а также осознает ограниченность любой «замороженной» системы правил подобного типа. Не исключено, однако, что, несмотря на возможные опасности и серьезную оппозицию, дальнейшие исследования пойдут в первую очередь именно в этом направлении.

Другое направление заключается только в проведении измерений, необходимых для выполнения машинного анализа параметров ЭКГ, а не для постановки диагноза, как выше. В этом направлении для выявления существенных сторон информации, получаемой клиницистом или исследователем, гораздо нужнее математический анализ. Та информация, которой сейчас пользуются на практике, отчасти интуитивна, очень сложна и большей частью трудно поддается строгому описанию, и это не страшно. Но информация, которая явится результатом математической обработки, должна быть выдана клиницисту четко в различных формах, но не должна быть жестко интерпретирована, так как ясно, что ее интерпретация изменяется в зависимости от достижений теории и практики. Кроме того, в программе, предназначенной для обработки информации, должна предусматриваться возможность выявления ошибочных и, если возможно, неверно снятых данных (например, неправильное расположение электродов, неверные данные об обследуемом пациенте и т. д.).

В основе этого подхода лежит предположение, что если возможно восстановить данные, представленные потребителю (в нашем случае — клиницисту), до исход-

ного вида, то вся «информация» сохраняется в некоторой системе суммарных величин.

Для дальнейшего развития этого направления в качестве основного положения было выдвинуто положение о «выделимости» образа. Ряд исследователей понимает анализ и распознавание образов как создание некоторой классификации, необходимой для установления категорий и создания метода (алгоритма) отнесения образа к одной из этих категорий. Этот подход заменяет правила, которыми пользуется клиницист, более обширной и объективной системой правил.

Если в клинической практике будет применен этот метод анализа и обработки информации, то врачу останется наряду с остальными обязанностями использовать полученные результаты. В первую очередь этот подход преследует практические задачи. Можно почти с уверенностью сказать, что, во-первых, мало кто отличит этот путь решения проблемы от первого направления, рассмотренного выше, и, во-вторых, на этом пути обычно часть избыточной информации, подаваемой на вход, теряется.

В результате краткого знакомства с проблемой примем, что она может быть решена, если удастся создать наиболее удачную систему сжатого представления информации в ЭКГ в том смысле, что результат обработки может быть использован для восстановления картины работы сердца с заданной точностью. Грубо говоря, мы предлагаем осуществить это путем составления своего рода «атласа» образов. Тогда *количественные значения* определенных параметров (соответствующих данному образу) работы сердца предопределят ЭКГ и исходные данные могут быть восстановлены по этим значениям с заданной точностью. Если для группы больных имеется ряд диагнозов, полученных на основе клинических наблюдений, то степень и природу связи диагноза и параметров ЭКГ можно определить с помощью методов линейного или нелинейного дискриминантного анализа или множественного регрессионного анализа, как, например, в работе [7].

Предполагается, что информация будет представляться в машину в канонической математической форме.

По представленной таким образом информации путем добавления составных частей можно будет восстанавливать картину работы сердца. При необходимости клинического использования результаты будут выдаваться в соответствующей форме, определяемой специалистами.

**Анализ полученных результатов.** Представление новой информации в некоторой канонической форме влечет за собой необходимость создания нового способа ее расшифровки. С помощью метода аналогий было показано, что графики, «восстановленные» в результате обработки описываемым методом, поддаются клинической расшифровке, если в качестве базиса используются три независимых отведения [4, 5]. Для того чтобы элементы ЭКГ в уже понятной кардиологу форме могли служить для диагностики (в сочетании с другими клиническими данными), необходимо произвести некоторый предварительный анализ, и может оказаться, что большая часть существенной информации содержится вовсе не в электрических потенциалах, зарегистрированных на ЭКГ.

В этих предварительных рассуждениях предполагается, что изучается один человек, который находится в физиологически устойчивом состоянии — обычно в состоянии покоя. Однако иногда кардиологу приходится иметь дело со случаями отклонения оси сердца или так называемой «декстракардии», когда сердце находится в правой половине грудной полости. Естественно, что при этом записи потенциалов в 12 стандартных отведениях представят необычную картину. В таких случаях восстановление истинной картины (нормальной или патологической) может занять некоторое время, поскольку даже в норме, скажем, максимальное отличие будет проявляться не в обычном отведении. Некоторые тесты, например тесты на выносливость при физической нагрузке, построены на сравнении ЭКГ, снятых до и после выполнения упражнений. Форма ЭКГ изменяется и различна для разных людей. Природа этих изменений такова, что одна и та же система трех функций не может описать ЭКГ и до и после проведения теста. Отсюда следует необходимость описать ЭКГ в более точных терми-

нах, а для этого очень важно изучать ЭКГ людей с известными отклонениями и снятые в самых различных условиях. Некоторые изменения, появляющиеся с возрастом или после начала болезни, уже изучены, но все еще не решены проблемы, связанные с представлением и со снятием нужной информации. Очень дорога аппаратура, используемая для сбора, регистрации и анализа экспериментальных данных, но без нее нельзя ни разработать методы сбора данных, ни проверить математический аппарат.

**Математическое рассмотрение.** Как уже указывалось, любая линейная комбинация разностей потенциалов между парами электродов на поверхности тела  $S$  называется потенциалом отведения  $V(L, t)$ . Здесь временная зависимость выступает в явном виде. Такое понимание отведения, несмотря на трудности, которые оно ставит перед человеком, не имеющим математической подготовки, имеет большое значение для унификации теории, из него непосредственно следует, что система возможных отведений образует линейное пространство, а при добавлении понятия ортогональности (или скалярного произведения) — векторное пространство. Однако это не есть векторное пространство векторной кардиограммы, а возникающее здесь понятие ортогональности отведений является одним из принципиальных источников недоразумений в этом вопросе. Далее заметим, что потенциалы отведений можно складывать, умножать на скаляры и находить обратные и что существует нулевое отведение, так что если принимать результирующие разности потенциалов за потенциалы для нового отведения, то для отведений определяются обычные операции в векторном или линейном пространстве.

Важно определить эквивалентность отведений, и это мы делаем, обращаясь к векторной функции Шмитта преобразования импеданса или к полю отведения Мак-Фи. Следуя Шмитту [6], мы видим, что вектор  $m$  момента диполя, расположенного в точке  $p$  области сердца  $H$ , вносит составляющую  $Z^T(L, p)m$ , где  $Z^T(L, p)$  — транспонированная вектор-строка функции преобразования импеданса в точке  $p$ , а  $m$  — вектор-столбец. Будем считать два отведения эквивалентными, если они

описываются одинаковыми функциями преобразования импеданса. Существование  $Z(L, p)$  зависит от линейности среды, но не от ее изотропности или однородности.

Теперь важно рассмотреть «идеальные отведения», т. е. отведения, для которых  $Z(L, p)$  не зависит от положения  $p$  диполя в области  $H$  (отличной от самого сердца, так как сердце движется внутри области  $H$ ), а также не зависит от времени. Следовательно, векторная функция преобразования импеданса для идеальных отведений  $L$  сводится к  $Z(L)$ , а потенциалы отведений теперь выражаются формулой

$$V(L, t) = Z^T(L) M(t),$$

где  $M(t)$  — общий или суммарный (по  $H$ ) вектор момента сердечного диполя в момент времени  $t$ . Заметим, что  $M(t)$  никак не локализован, так как идеальные отведения строятся таким образом, чтобы они были независимы от положения диполя; поэтому смещения сердца внутри области  $H$  не влияют на  $M(t)$ . Говорить об ортогональности идеальных отведений имеет смысл потому, что они однозначно соответствуют векторам  $Z$ , направления которых хорошо определяются как направления внутри тела и величины которых также легко определяются. В случае неидеальных отведений понятие ортогональности не вводится.

Существует самое большее три линейно независимых идеальных отведения, обозначаемых  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  и направленных по трем осям тела, которые определяются симметрией и приблизительно цилиндрической формой грудной клетки.  $X$  направлено горизонтально влево,  $Y$  — вниз и  $Z$  — назад. Представив каждое такое отведение через единичные импедансы, введем обозначения

$$X(t) = X^T M(t),$$

$$Y(t) = Y^T M(t),$$

$$Z(t) = Z^T M(t).$$

Вместо  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  можно для удобства использовать обозначения  $X_1$ ,  $X_2$  и  $X_3$ . Временной след вектора

$$\begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ Z(t) \end{bmatrix}$$



мы называем идеальной векторной кардиограммой. Подобную систему, отличающуюся только масштабными коэффициентами при  $X$ ,  $Y$  и  $Z$ , представляет собой система отведений Шмитта — Симонсона SVEC-III.

Понятие ортогональности как понятие, относящееся к физическим направлениям, теряет смысл, если отведения не идеальны. Конечно, если два отведения  $L_1$  и  $L_2$  таковы, что  $Z(L_1, \rho)$  и  $Z(L_2, \rho)$  некоторого диполя везде ортогональны в области сердца, то мы можем назвать такие отведения ортогональными, но поскольку  $Z(L, \rho)$  изменяется с изменением  $\rho$ , не существует ни одного физического направления, независимого от активности и положения сердца. Тем не менее даже в таком обобщенном смысле возможны самое большее три ортогональных отведения. Ниже это положение можно будет естественным образом обобщить, но, по-видимому, проблемы здесь нет.

Другой, в некоторой степени эмпирический подход основан на циклическом характере сердечной активности и, следовательно, графиков потенциалов различных отведений. Различные эксперименты с исключением и совмещением отведений, а также [2] и работы авторов показали, что для здоровых людей функции потенциалов большинства отведений, как идеальных, так и неидеальных, образуют некоторую «трехфункциональную» систему. Это значит, что можно найти три временные функции  $V_1(t)$ ,  $V_2(t)$ ,  $V_3(t)$ , реализуемые в качестве функций потенциалов отведений, такие, что для каждого отведения  $L$  существуют три таких вещественных числа  $a_1(L)$ ,  $a_2(L)$  и  $a_3(L)$ , что будет (приблизительно) справедливо равенство

$$V(L, t) = a_1(L) V_1(t) + a_2(L) V_2(t) + a_3(L) V_3(t).$$

Если  $V_1$ ,  $V_2$  и  $V_3$  выбраны так, что

$$\frac{1}{T} \int_0^T V_m(t) V_n(t) dt = \delta_{mn} = \begin{cases} 0, & m \neq n, \\ 1, & m = n, \end{cases} \quad (m, n = 1, 2, 3)$$

(а это всегда возможно), и если определить

$$(L_1, L_2) = \frac{1}{T} \int_0^T V(L_1, t) V(L_2, t) dt,$$

то будем иметь

$$(L_1, L_2) = a_1(L_1) a_1(L_2) + a_2(L_1) a_2(L_2) + a_3(L_1) a_3(L_2).$$

Это определение скалярного произведения отличается от определения, использовавшегося для идеальных отведений; и здесь возникает иное понятие ортогональности. Для идеальных отведений  $L$

$$V(L, t) = Z^T(L) M(t),$$

так что для двух идеальных отведений

$$(L_1, L_2) = \frac{1}{T} [Z^T(L_1) M(t)] [Z^T(L_2) M(t)] dt = Z^T(L_1) M Z(L_2)$$

где  $M$  — матрица

$$M = \frac{1}{T} \int_0^T M(t) M^T(t) dt.$$

Можно выбрать три новых идеальных отведения  $L_1, L_2$  и  $L_3$  (для начала обеспечив их линейную независимость) таким образом, чтобы они были ортогональны во времени и как идеальные отведения. То есть мы имеем

$$Z^T(L_m) Z(L_n) = \delta_{m,n} \quad (m, n = 1, 2, 3), \quad \bullet$$

а также

$$(L_m, L_n) = a_m \delta_{m,n} \quad (m, n = 1, 2, 3).$$

Этого можно достичь, определив собственные значения и собственные векторы указанной выше матрицы  $M$ . Основные трудности практической реализации заключаются в измерении  $Z(L, t)$  и построении идеальных отведений.

**Эквивалентные диполи и псевдодиполи.** Идеальные отведения являются особыми в том смысле, что в области сердца векторная функция преобразования импедансов не изменяется. Учет следующего члена (в разложении Тейлора) дает класс отведений первого порядка, т. е. отведений, для которых

$$Z(L, p) = Z(L) + A_L^T p,$$

где под  $p$  подразумевается вектор, направленный из центра области  $H$  в точку  $p$ , а  $A_L$  есть  $(3 \times 3)$ -матрица.

Если  $m(p)$  — плотность дипольных моментов, определенная для  $p$  в  $H$ , то потенциал отведения выражается формулой

$$V(L) = \int_H Z^T(L, p) m(p) dp,$$

где интеграл берется по объему области  $H$  (тройной интеграл), а  $dp$  — объем элемента  $dx dy dz$ , где  $p^T = (x, y, z)$ . Тогда потенциал отведения  $L$  первого порядка становится равным

$$\begin{aligned} V(L) &= Z^T(L) M + \int_H p^T A_L m(p) dp = \\ &= Z^T(L) M + \text{Tr} \left[ A_L \int_H m(p) p^T dp \right], \end{aligned}$$

где  $M = \int_H m(p) dp$  — общий дипольный момент. След матрицы, как обычно, есть сумма диагональных элементов.

Надо отметить, что система возможных отведений первого порядка (включая отведения нулевого порядка, или «идеальные») оказывается 12-мерной [3 от  $Z(L)$  и 9 от  $A_L$ ]. Если имеется двенадцать линейно независимых отведений первого порядка, то из них можно получить любое другое отведение первого порядка, вне зависимости от характера работы сердца и ее изменения во времени, а также от индивидуальных особенностей обследуемого, хотя коэффициенты в этой комбинации могут зависеть от строения тела и т. д., но не от положения или режима работы сердца. Это число двенадцать, вероятно, случайно соответствует числу стандартных отведений, использующихся в клинической практике.

Обратимся теперь к эквивалентным диполям и псевдодиполям. Мы говорим, что в  $p_*$  существует эквивалентный диполь  $M^*$ , если для всех отведений  $L$  имеем  $V(L) = Z^T(L, p_*) M^*$ . Поскольку для всех идеальных отведений это должно иметь место, можно видеть, что  $M^* = M$ , где  $M$  — общий дипольный момент сердца.

В качестве условия существования эквивалентного диполя для отведения первого порядка требуется, чтобы выполнялось равенство

$$V(L) = Z^T(L)M + p_*^T A_L M.$$

Это выражение должно быть тождественно с

$$Z^T(L)M + \text{Tr}[A_L N],$$

где

$$N = \int_H m(p) p^T dp,$$

так что эквивалентный диполь существует тогда и только тогда, когда ранг матрицы  $N$  равен 1 и она имеет вид

$$N = M p_*^T.$$

Вообще говоря, требование существования эквивалентного диполя является слишком сильным. В этой связи интересно рассмотреть несколько линейно независимых отведений первого порядка, для которых потенциал отведения

$$V(L) = Z^T(L)M + \text{Tr}[A_L N]$$

дается также выражением

$$Z^T(L)M^* + p_*^T A_L M^*.$$

Как было отмечено ранее, равенство этих выражений для идеальных отведений может быть достигнуто, если положить  $M^* = M$ ; кроме того, должно быть

$$\text{Tr}[A_L N] = p_*^T A_L M.$$

Анализ этого уравнения показывает, что оно может удовлетворяться для трех отведений  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  с соответствующими матрицами  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$ , если векторы  $q_1 = A_1 M$ ,  $q_2 = A_2 M$  и  $q_3 = A_3 M$  линейно независимы, так что матрица  $Q = (q_1, q_2, q_3)$  имеет обратную. Таким образом, система отведения, для которых существуют псевдодиполи, может состоять из шести отведений: трех идеальных и трех неидеальных.

Надо отметить, что расположение псевдодиполя для некоторой системы отведений зависит от  $m(p, t)$  благодаря зависимости от общего диполя  $M(t)$  и матрицы

$$N(t) = \int_H m(p, t) p^T dp.$$

Теперь ясно, что псевдодиполь, вообще говоря, со временем перемещается; эквивалентный диполь, если он существует, в этом случае также перемещается, так как распределение диполей изменяется во времени. Заметим, что эквивалентный диполь является также и псевдодиполем, но не наоборот. Условия инвариантности расположения эквивалентного диполя и (или) псевдодиполя не исследовались.

Стоит отметить, что для одного человека существование эквивалентного диполя означает (с явным учетом времени), что

$$V(L, t) = Z^T(L, p_*) M(t),$$

т. е. что система временных функций потенциалов отведений оказывается трехфункциональной системой, в которой основными функциями служат составляющие  $M_1(t)$ ,  $M_2(t)$  и  $M_3(t)$  вектора  $M$ . Поскольку известно, что отведения первого порядка (можно считать, что они достаточно хорошо совпадают с реальными отведениями) образуют 12-функциональную систему, число двенадцать представляет собой максимальное число временных функций линейно независимых потенциалов отведений у одного человека. Неудачи экспериментов с исключением четырех отведений и совмещением трех фиксированных отведений и анализ, выполненный Шером, показали, что даже для здоровых людей существует более трех линейно независимых временных функций. Следовательно, введение понятия эквивалентного диполя справедливо только как некоторая аппроксимация. Что же касается концепции псевдодиполей, то она, конечно, остается в силе независимо от ее полезности.

***n*-функциональные системы.** Разработанный Шером [2] и авторами данной работы подход к использованию электрокардиограммы основан на анализе временных

функций разностей потенциалов от нескольких отведений. Шер ограничивал анализ индивидуальных ЭКГ комплексом QRS. Авторы проанализировали ЭКГ от трех отведений, разбив испытуемых на две группы, одна из которых, N, согласно клиническим критериям, состояла из здоровых людей, другая, LVH, — из лиц с гипертрофией левого желудочка. Интересно рассмотреть получающиеся при этом функции и условия того, что они образуют  $n$ -функциональную систему.

Пусть  $f(L, t)$  — множество функций  $\mathcal{F}$ , причем  $0 \leq t < T$  и  $L \in \mathcal{L}$ , где  $\mathcal{L}$  — некоторая система индексов (соответствующая здесь системе отведений, но вообще произвольная); мы говорим, что множество  $\mathcal{F}$  образует  $n$ -функциональную систему, если существует  $n$  таких функций  $g_1(t), g_2(t), \dots, g_n(t)$ ,  $0 \leq t < T$ , что для каждого  $L \in \mathcal{L}$  можно найти  $n$  таких чисел  $a_1(L), a_2(L), \dots, a_n(L)$ , зависящих от  $L$ , что

$$f(L, t) = \sum_{m=1}^n a_m(L) g_m(t).$$

Обычно  $\mathcal{F}$  рассматривается как  $n$ -функциональная система временных функций, но очевидно, что здесь  $\mathcal{L}$  и  $[0, T)$  равноправны, а функция  $f(L, t)$  определена на прямом произведении  $\mathcal{L} \times [0, T)$  и представляет собой обобщенную матрицу ранга  $n$ .

Как уже указывалось, если существует эквивалентный диполь, то система временных функций потенциалов отведений образует трехфункциональную систему.

Практически задача сводится к определению функций  $g_m(t)$ , их числа и коэффициентов  $a_m(L)$ . Это делается на основе соответствующей матричной теоремы путем выбора достаточного количества отведений или, в более общем случае, точек в системе индексов и допущения, что ранг матрицы  $S$  есть  $n$ ; элементы матрицы  $S$  получаются по формуле

$$S_{L_1, L_2} = \frac{1}{T} \int_0^T f(L_1, t) f(L_2, t) dt,$$

где  $L_1$  и  $L_2$  принимают значения из одного и того же конечного подмножества  $\mathcal{L}_N$  множества  $\mathcal{L}$ . Конечно, раз-

мерность  $N$  матрицы  $S$  должна превышать  $n$ , а ранг, который обычно рассматривается, — это ранг некоторого «достаточно хорошего приближения» матрицы  $S$  (статистический ранг). Для решения этой проблемы надо заметить, что  $(N \times N)$ -матрица  $S$  является симметричной неотрицательно определенной матрицей. Следовательно,

$$S = Q^T \Gamma^2 Q,$$

где  $Q$  — это  $(N \times N)$ -матрица, а  $\Gamma^2$  — неотрицательная диагональная  $(N \times N)$ -матрица. Теперь можно убедиться, что ранг матрицы  $S$  представляет собой число ненулевых элементов матрицы  $\Gamma^2$  и что «статистический ранг» получается отбрасыванием малых элементов  $\Gamma$  как нулевых (из-за «случайных вариаций», связанных с «ошибками» в  $f(L, t)$ ).

Данное представление матрицы  $S$  позволяет нам образовать такую систему функций  $g_1(t), g_2(t), \dots, g_n(t)$  (где  $n$  — ранг  $S$ ), что

$$\frac{1}{T} \int_0^T g_i(t) g_j(t) dt = \delta_{i,j} \quad (i, j = 1, 2, \dots, n),$$

т. е. эти функции образуют ортогональную систему. В частности, если

$$\gamma_1^2 \geq \gamma_2^2 \geq \dots \geq \gamma_n^2 > \gamma_{n+1}^2 = \dots = \gamma_N^2 = 0,$$

$$Q = (q_{k,r}) \quad (k = 1, 2, \dots, N; r = 1, 2, \dots, N),$$

то

$$g_k(t) = \frac{1}{\gamma_k} \sum_{r=1}^N q_{k,r} f_r(t) \quad (k = 1, 2, \dots, n),$$

что можно легко проверить. Далее,

$$f_r(t) = \sum_{k=1}^n a_{rk} g_k(t) \quad (r = 1, 2, \dots, n),$$

где

$$a_{rk} = \frac{1}{T} \int_0^T f_r(t) g_k(t) dt \quad (r = 1, 2, \dots, N; k = 1, 2, \dots, n).$$

**Анализ образов применительно к электрокардиограмме.** Можно по-разному анализировать совокупность временных функций потенциалов отведений, например: несколько отведений, взятых одновременно у одного человека, или одно отведение у данного человека для нескольких различных отрезков времени; одну группу отведений у нескольких человек и т. д. В каждом случае можно найти статистический ранг, скажем  $n$ , как основу для конструирования  $n$ -функциональной системы и для проведения дальнейшего анализа. В этой части статьи берется группа измерений для трех ортогональных отведений в модифицированном варианте системы отведений SVEC-III.

При анализе трех отведений у каждого человека из групп N и LVH приходится иметь дело с большим числом отведений. Начиная отсчет времени с вершины  $R$ -зубца в отведении  $X$  и учитывая общий интервал времени для всех лиц, включающих активный период (зубцы  $P$ ,  $QRS$  и  $T$ ), получаем основу для всех 8-функциональных систем. (Практически такой анализ для экономии машинного времени был произведен с помощью коэффициентов Фурье, но представленные здесь результаты преобразованы во временные зависимости.) Каждое из трех отведений имеет восемь составляющих (по восьми базисных функций), так что общую векторную кардиограмму можно восстановить по 24 числам (и таблицам восьми базисных временных функций).

Как указывалось в вводном разделе, мы теперь подошли к тому, что, в частности,

$$X_{ij}(t) = \sum_{m=1}^8 a_{ij}^m g_m(t),$$

где индекс  $j$  соответствует отведению  $X$ ,  $Y$  или  $Z$ , индекс  $i$  соответствует данному человеку, а  $t$  — время. Базисные функции  $g_1(t)$ ,  $g_2(t)$ , ...,  $g_8(t)$  представляют восемь классов образов, а коэффициенты  $a_{ij}^m$ , по 24 для каждого  $i$ , характеризуют индивидуальную векторную кардиограмму данного пациента.

Теперь сложная исходная задача анализа формы ЭКГ сводится к геометрии 8-мерного пространства. Имеет смысл сделать несколько замечаний относительно



применения этого подхода к решению других задач.

Из трех отведений у одного человека можно образовать трехмерное подпространство общего 8-мерного пространства; таким образом, индивидуальные электрокардиограммы значительно различаются, однако не все люди вносят новое в форму ЭКГ — существует только восемь классов образов.

С другой стороны, 24 числа, которые здесь характеризуют индивидуальную векторную кардиограмму, могут быть использованы в качестве критериев для распознавания. Для различения результатов исследования кардиограмм двух упомянутых групп можно использовать теорему Байеса. В зависимости от распределения этих 24 чисел внутри групп и между группами можно применить нелинейный или линейный анализ полученных результатов или еще более общий метод, требующий рассмотрения отношения плотности двух функций распределения.

**Выводы.** Понятие образа, до сих пор не определенное во многих областях, свелось к геометрии векторных пространств небольшой размерности и к применению вычислительных методов для разложения вектора на компоненты для данной электрокардиограммы. После того как это выполнено, для эффективного решения таких важных проблем, как классификация образов и постановка предварительного диагноза, могут быть использованы классические статистические методы. Применение этих методов без соответствующей предварительной обработки данных не дает хороших результатов.

В работе освещаются такие проблемы, как установление необходимого количества отведений. Далее охарактеризовано соотношение векторной кардиограммы и ЭКГ от 12 стандартных отведений и показаны возможности использования векторной кардиограммы для обследования отдельных лиц и системы 12 отведений — для целых групп. Иными словами, информацию, представленную совокупностью всех отведений у здоровых людей, можно получить из трех отведений. Могут понадобиться все 12 отведений для того, чтобы определить по кардиограмме информацию о строении тела, положении сердца

и о смещении отведений у данного обследуемого, если известна группа, к которой он принадлежит.

Результаты данной работы дают основу для правильного использования методов машинного распознавания образов в электрокардиографии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cady L. D., A computer program for measurement of electrocardiogram wave amplitudes, areas and durations, *Am. Heart J.*, **61** (1961), 138.
2. Scher A. M., Young A. C., Meredith W. M., Factor analysis of the electrocardiogram: a test of electrocardiographic theory. Normal hearts, *Circulation Research*, **8** (1960), 519.
3. Rogers D. J., Tanimoto T. T., A computer program for classifying plants, *Science*, **132** (1960), 1115.
4. Abildskov J. A., Street W. W., Solomon E., Toomajian A. H., Clinical observations with the frank precordial lead system, *Circulation*, **17** (1958), 1069.
5. Pipberger H. V., Bialek S. M., Perloff J. K., Schnaper H. W., Correlation of clinical information in the standard 12-lead ECG and in a corrected orthogonal 3-lead ECG, *Am. Heart J.*, **61** (1961), 34.
6. Schmitt O., Lead vectors and transfer impedance, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **65** (6), (1957), 1092—1109.
7. Woodbury M. A., Cady L. D., Tick L. J., Gertler M. M., A computer procedure for screening heart records for normal and enlarged hearts; не опубликовано, представлено в American Society for Clinical Investigation, Atlantic City, April, 1960.

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЫБОРА РЕШЕНИЯ

*Р. Ледли*

Национальный Биомедицинский исследовательский центр,  
Силвер Спринг

*Л. Ластед*

Рочестерская Медицинская школа, Рочестер

## 1. Введение

**1.1. Логика в диагнозе.** В процессе установления диагноза и выработки рекомендуемого лечения врач часто сталкивается с целой последовательностью сложных решений. В большинстве случаев врач находит решения эвристическим путем, полагаясь на свою интуицию. Для выработки соответствующих навыков ему приходится проходить долгий курс обучения, включающий 10—12-летние занятия в учебных заведениях, практику в больнице и часто еще несколько лет специальной подготовки. К сожалению, за эти годы будущему специалисту лишь изредка, если вообще когда-либо, приходится сталкиваться с *логическими основами* диагностики или с самими методами выбора решения, хотя и то и другое составляет важную часть его ответственной деятельности. Соответствующими приемами врач постепенно овладевает чисто практически. Из публикаций в медицинских журналах, обширных дискуссий и историй болезней явствует, что вопросы эффективности методов диагностики имеют огромное значение в медицине<sup>1)</sup>. В медицинской литературе находят свое отражение и крайне трудные случаи, в которых врачу часто приходится принимать

---

<sup>1)</sup> См., например, Douthwarte A. H., Mistakes in diagnosis, *Med. World London*, 79 (1953), 113—115; Douthwarte A. H., Pitfalls in medicine, *Brit. Med. J.*, 2 (1956), 895—900, 958—967; Misdiagnoses (editorial), *Lancet*, 1 (1953), 1034; Clendening L., Hachinger E. H., *Methods of diagnosis*, St. Louis, Mo., 1947, стр. 73—76. В *New Engl. J. Med.* еженедельно публикуются клинико-патологические задачи, извлекаемые из архива Массачусетской больницы.

ответственные решения<sup>1)</sup>. Отсюда с очевидностью вытекает потребность аналитически сформулировать такого рода задачи, с которыми сталкивается врач. Цель этой статьи — отчетливо сформулировать в математических терминах логические основы диагностики и выбора метода лечения<sup>2)</sup>.

**1.2. План статьи.** Мы покажем здесь, как с помощью метода последовательного принятия решений, использующего логический анализ для выделения возможных диагнозов, можно найти их вероятности и выбрать метод лечения. В своей практической деятельности врач начинает с того, что применяет итерационный процесс, каждый этап которого состоит из логического анализа и дополнительных исследований, сужающих шаг за шагом круг возможных диагнозов. Если какая-то неопределенность в диагнозе все же остается, то по формуле Байеса можно получить полезные количественные оценки влияния на диагноз соотношений между заболеваниями и симптомами, а также влияния случайных факторов, как-то времени года, наличия эпидемий и т. п. Основная цель установления диагноза — это, безусловно, назначение соответствующего лечения. Однако мы часто располагаем несколькими возможными методами лечения, и выбор одного из них может происходить в различных условиях: в бесспорной ситуации, в условиях риска, в условиях неопределенности. Во многих случаях, когда точный диагноз не установлен, последовательность циклов «диагноз — лечение» можно выбрать методами динамического программирования. Если пытаться использовать все эти рекомендации на практике, то почти неизбежным окажется применение быстродействующих вычислительных устройств; но даже используя эти маши-

---

<sup>1)</sup> Sperry W. L., The ethical basis of medical practice, New York, 1950.

<sup>2)</sup> См. также Ledley R. S., Lusted L. B., Reasoning foundations of medical diagnosis, *Science*, 130, № 3366 (1959), 9—21. (Русский перевод: Ледли Р. С., Ластед Л. Б., Объективные основания диагноза, Кибернетический сборник, вып. 2, ИЛ, М., 1961.) Ledley R. S., Lusted L. B., The use of electronic computers to aid in medical diagnosis, *Proc. JRE*, 47, № 11 (1959), 1970—1977.

ны, нужно следить за тем, чтобы данные перерабатывались ими достаточно быстро. Здесь важно заметить, что корреляционные методы не играют существенной роли в медицинской диагностике, так как установление диагноза — это не таксономическая классификация, и цель его состоит в том, чтобы логическим путем прийти к однозначному указанию заболевания (даже в том случае, когда формулировка окончательного диагноза учитывает и результаты терапии).

Описываемые в статье методы основываются на весьма общем подходе к проблеме; они представляют собой попытку создать основу, на которой можно было бы в дальнейшем разрабатывать отдельные детали и практические применения. Здесь во всей общности рассматривается логическая сторона задач диагностики и область приложения новых методов, а обзор других проблем дает возможность охватить перспективы этой теории. Такой подход позволит в дальнейшем дать точное математическое описание отдельных частных случаев и выявить скрытые предположения, используемые в некоторых других приемах диагностики. В этой статье мы бегло касаемся многих проблем и подходов к их решению.

**1.3. Подход к задачам и ограничения.** Наша цель состоит в применении уже разработанных математических методов к задачам медицинской диагностики. Мы не будем предлагать новых математических методов, а вместо этого постараемся ставить задачи, которые можно решить уже известными методами.

В нашей статье, однако, не рассматривается ряд условий, необходимых для практического применения описанных методов. Во-первых, ясно, что данные, не попавшие на «вход», влияния на «выход» не окажут, а неверные данные, пробелы в истории болезни, ошибки в лабораторных исследованиях, неправильное истолкование результатов исследования, — все это должно сказаться на результатах, выданных вычислительной машиной. Это замечание относится, впрочем, ко всякому методу установления диагноза и выбора лечения. Во-вторых, использование вычислительных машин потребует стандартизации медицинской номенклатуры, ибо машина

может отождествить одинаковые вещи, по-разному названные, но она, очевидно, не сможет вложить различный смысл в один и тот же термин. В-третьих, остается извечная проблема единообразного истолкования результатов исследований. Например, какое содержание сахара в крови свидетельствует о наличии диабета? Стандартное истолкование должно свести к минимуму возможность ошибок, но следует помнить, что полностью исключить ошибки невозможно. Наконец, чрезвычайно важно, чтобы врач был в курсе новейших достижений в области диагностики, терапии и мер, предупреждающих заболевания. Некоторые врачи считают, что неизбежное опоздание, с которым внедряются новые методы, обеспечивает возможность более тщательного ознакомления с этими методами, но это отражает лишь несовершенство путей, по которым достижения науки доходят до врача-практика. Все перечисленные проблемы также можно решать математическими методами, но эти проблемы часто оказываются слишком трудными и требуют особого рассмотрения.

Предлагаемый здесь математический аппарат должен оказать помощь врачу, например, в отделении логических основ диагностики от побочных соображений, основанных на факторах, трудно поддающихся учету, и в установлении некоторых количественных оценок. Такое отделение даст возможность врачу точнее определить трудно уловимые факторы и тем самым сосредоточить внимание на наиболее сложных вопросах. Кроме того, поскольку логические процессы допускают точный анализ, появление ошибок с этой стороны можно исключить.

Использование вычислительных устройств ни в коей мере не означает передачу этим устройствам функций врача. Наоборот, роль врача становится при этом еще более трудной. Врачу придется быть более образованным: помимо своих профессиональных знаний, которыми он пользуется в настоящее время, ему придется овладеть и теми новыми методами, о которых говорится в этой статье. Однако мы надеемся, что ценой дополнительных усилий можно будет добиться выигрыша в точности диагноза и эффективности лечения.

## 2. Логика в диагностике

**2.1. Роль логики.** Логические элементы в задаче установления диагноза имеют следующие источники: 1) медицинские знания, 2) симптомы, обнаруживаемые у больного, и 3) сам окончательный диагноз. Медицинские знания содержат некоторую информацию о соотношениях между симптомами и болезнями. Симптомы<sup>1)</sup> дают дальнейшую информацию о самом больном. Исходя из этих двух источников информации, методами исчисления предложений ставится диагноз. Пусть  $n$  — число симптомов, а  $m$  — число болезней. Обозначим симптомы

$$S(1), S(2), \dots, S(n),$$

а болезни —

$$D(1), D(2), \dots, D(m).$$

По отношению к определенному больному символ  $S(i)$  будет означать, что этот больной обнаруживает  $i$ -й симптом, а символ  $D(j)$  — что больной страдает  $j$ -м из перечисленных заболеваний. В табл. 1 дана сводка обозначений, употребляемых здесь для отрицания, (логических) произведений и суммы, а также для импликации.

Представим себе всевозможные комбинации перечисленных симптомов и заболеваний, которые могут быть обнаружены у данного пациента; общее число таких комбинаций равно  $2^{n+m}$ . Например, столбцы рис. 1 образуют такой перечень для случая трех симптомов и трех заболеваний; при этом единица означает, что соответствующий симптом обнаруживается или соответствующее заболевание имеет место, а нуль означает, что такого симптома или заболевания нет. Так, столбец, отмеченный стрелкой, содержит следующие данные: у больного наблюдаются симптомы  $S(1)$  и  $S(2)$  и не наблюдается  $S(3)$ ; в то же время он страдает заболеванием  $D(2)$ , тогда как  $D(1)$  и  $D(3)$  у него нет. Любую такую комбинацию мы условимся называть *комплексом*

<sup>1)</sup> В этой статье термины *симптом*, *признак*, *результат исследования* считаются синонимами. Они охватывают данные истории болезни, лабораторных анализов и т. п. В каждом конкретном случае врач решает, обнаруживается или нет определенный симптом.

Таблица 1

## Сводка обозначений

| Символ            | Название                | Истолкование                          |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| $\bar{Y}$         | Отрицание               | «не $Y$ »                             |
| $X \cdot Y$       | Логическое произведение | « $X$ и $Y$ »                         |
| $X + Y$           | Логическая сумма        | « $X$ или $Y$ » или<br>«и $X$ и $Y$ » |
| $X \rightarrow Y$ | Импликация              | «если $X$ , то $Y$ »                  |

симптомов и заболеваний (в дальнейшем кратко КСЗ) и обозначать  $C_j^i$ ; произвольную комбинацию симптомов будем называть *комплексом симптомов* (кратко КС) и обозначать  $s^i$ , а комбинацию заболеваний — *комплексом заболеваний* (кратко КЗ)  $d_j$ . В этих обозначениях

$$s^i \cdot d_j = C_j^i,$$

а рис. 1 можно рассматривать как иллюстрацию этого соотношения.

Матрицу из нулей и единиц, пример которой приведен на рис. 1, назовем *логическим базисом* данных симптомов и заболеваний. Столбцы этой матрицы изображают все мыслимые КСЗ.

Мы употребили слово «мыслимые», а не «возможные», так как не все они могут иметь место в действительности. Указать, какие КСЗ могут иметь место, а какие нет, — дело медицины. Предположим, что в нашем примере медицина дает нам следующие указания:

- | Формулировка                                                                                                          | Логическая запись                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1. У пациента с заболеванием $D(1)$ и одновременно $D(2)$ или $D(3)$ должны обнаруживаться симптомы $S(1)$ и $S(3)$ . | $D(1) \cdot [D(2) + D(3)] \rightarrow S(1) \cdot S(3)$ |
| 2. В отсутствие $D(2)$ не может обнаруживаться симптом $S(2)$ .                                                       | $\overline{D(2)} \rightarrow \overline{S(2)}$          |



Комплексы симптомов  $S^i$

|        | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| $S(1)$ | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 |
| $S(2)$ | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 |
| $S(3)$ | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 |
| $D(1)$ | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 |
| $D(2)$ | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 |
| $D(3)$ | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 | 0123 | 4567 |

Комплексы заболеваний  $d_j$

Рис. 1. Логический базис к примеру в тексте (указаны комплексы симптомов и заболеваний; число их сокращено на основании данных медицины).

3. У пациента с заболеваниями  $D(2)$  и  $D(3)$  при отсутствии  $D(1)$  должен обнаруживаться симптом  $S(3)$ .

$$\overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot D(3) \rightarrow S(3)$$

4. У пациента обнаруживается хотя бы один из симптомов и есть хотя бы одно заболевание.<sup>1)</sup>

$$[S(1) + S(2) + S(3)] \cdot [D(1) + D(2) + D(3)]$$

Логическое произведение этих предложений является булевой функцией

$$E = E(S(1), \dots, S(n), D(1), \dots, D(m)),$$

выражающей соотношения между заболеваниями и симптомами, почерпнутые из медицинской науки. В нашем примере

$$E = \{D(1)[D(2) + D(3)] \rightarrow S(1) \cdot S(3)\} \{\overline{D(2)} \rightarrow \overline{S(2)}\} \times \\ \times \{\overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot D(3) \rightarrow S(3)\} \times \\ \times \{[S(1) + S(2) + S(3)][D(1) + D(2) + D(3)]\}.$$

Столбцы, вычеркнутые на рис. 1, представляют собой КСЗ, для каждого из которых ложно хотя бы одно из предложений, входящих в  $E$  в качестве сомножителей. Рассмотрим, например, столбец  $C_7^6$ , самый правый из вычеркнутых:

$$\begin{array}{r} S(1) \ 0 \\ S(2) \ 1 \\ S(3) \ 1 \\ D(1) \ 1 \\ D(2) \ 1 \\ D(3) \ 1 \end{array}$$

<sup>1)</sup> Мы понимаем, конечно, что наличие симптома может свидетельствовать о наличии заболевания, но отсутствие явных симптомов вовсе не означает отсутствия заболевания.

Этот КСЗ относится к пациенту, страдающему всеми тремя заболеваниями  $D(1)$ ,  $D(2)$ ,  $D(3)$ , но не обнаруживающему симптома  $S(1)$ . Такая картина противоречит утверждению 1, поэтому указанный столбец вычеркивается. Другими словами, после вычеркивания остаются столбцы, содержание которых согласуется с данными медицины. Оставшиеся столбцы в совокупности образуют так называемый *приведенный логический базис*.

Пусть теперь перед нами конкретный больной, и мы должны поставить диагноз. Какие-то симптомы у него обнаружены, какие-то другие — нет; в общем случае есть еще и третья группа симптомов, относительно которых в данный момент мы не располагаем сведениями. Такая совокупность симптомов, быть может неполная, называется *профилем симптомов* больного и обозначается  $G$ . Одновременно рассматривается совокупность заболеваний (быть может, неполная) — *профиль заболеваний*  $f$ . Оба профиля вместе образуют *профиль симптомов и заболеваний*  $f \cdot G$ . Профиль  $G$  есть булевская функция симптомов

$$G = G(S(1), \dots, S(n)).$$

Теперь мы можем сформулировать логическую задачу: по заданным профилю симптомов  $G$  и функции  $E$  найти профиль заболеваний  $f$  как булевскую функцию аргументов  $D(1), \dots, D(m)$ :

$$f = f(D(1), \dots, D(m)).$$

Предположим в нашем примере, что у пациента наблюдается симптом  $S(2)$  и не наблюдается симптома  $S(1)$ , т. е.

$$G = \overline{S(1)} \cdot S(2).$$

В приведенном логическом базисе этому условию удовлетворяют КСЗ в столбцах  $C_2^2$ ,  $C_2^6$  и  $C_6^6$ , которые соответствуют комплексам заболеваний  $d_2$  и  $d_6$ . Итак, мы приходим к диагнозу

$$f = \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)} + \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot D(3) = \overline{D(1)} \cdot D(2),$$

т. е. у пациента есть заболевание  $D(2)$ , нет  $D(1)$ , а относительно  $D(3)$  мы ничего сказать не можем.

**2.2. Формулировка в терминах булевских алгебр.** Теперь мы в состоянии сформулировать в абстрактном виде логическую задачу медицинской диагностики. Сначала мы рассмотрим свободную булевскую алгебру  $B$ , образующими которой служат элементы

$$S(1), \dots, S(n), D(1), \dots, D(m).$$

Булевскую функцию  $E$ , содержащую данные медицинской науки, мы будем рассматривать как *ограничение*, с помощью которого строится несвободная булевская факторалгебра

$$M = B/E.$$

Построение это осуществляется следующим образом. Пусть  $H$  — гомоморфизм алгебры  $B$  в себя, т. е. такое отображение алгебры  $B$  в  $B$ , что для любых  $X_r, X_s \in B$  выполнены равенства

$$H(X_r + X_s) = H(X_r) + H(X_s),$$

$$H(X_r \cdot X_s) = H(X_r) \cdot H(X_s),$$

$$H(\bar{X}_r) = \overline{H(X_r)},$$

причем  $H(E) = I$ , где  $I$  — «всегда истинный» элемент (такой, что  $X_r \cdot I = X_r$  для любого  $X_r \in B$ ). Пусть  $\{E\}$  — ядро этого гомоморфизма. Булевская алгебра  $M = B/E$  есть, по определению, совокупность классов  $\{X\}_i$ , устроенных таким образом, что вместе с произвольно выбранным  $X_r$  в класс  $\{X\}_i$  входят все те  $X_s$ , для которых  $H(X_s) = H(X_r)$ . Операции в  $M$  определяются равенствами

$$\{X\}_r + \{X\}_s = \{X_r + X_s\},$$

$$\{X\}_r \cdot \{X\}_s = \{X_r \cdot X_s\},$$

$$\{\bar{X}\}_r = \{\bar{X}_r\}.$$

В  $M$  автоматически выполняется соотношение, которое в  $B$  было обозначено  $E$ .

Существует довольно простой вычислительный метод, использующий представление элементов булевой алгебры  $B$  в виде векторов с компонентами, принимающими значения лишь 0 и 1<sup>1)</sup>. (В нашем примере образующими свободной булевой алгебры служат столбцы на рис. 1.) С помощью логических операций сложения, умножения и обращения можно найти любой элемент булевой алгебры. Операции эти таковы:  $1+0=0+1=1+1=1$ ,  $0+0=0$ ,  $1 \cdot 0=0 \cdot 1=0 \cdot 0=0$ ,  $1 \cdot 1=1$ ,  $\bar{1}=0$ ,  $\bar{0}=1$ ;  $P \rightarrow Q$  эквивалентно  $\bar{P} + Q$ . Например,

$$D(1) [D(2) + D(3)] \rightarrow S(1) \cdot S(3) =$$

$$= 11111111 \quad 11111111 \quad 11111111 \quad 00000101 \quad 11111111 \quad 00000101 \quad 11111111 \quad 00000101,$$

$$\overline{D(2)} \rightarrow \overline{S(2)} =$$

$$= 11001100 \quad 11001100 \quad 11111111 \quad 11111111 \quad 11001100 \quad 11001100 \quad 11111111 \quad 11111111,$$

$$D(1) \cdot D(2) \cdot D(3) \rightarrow S(3) =$$

$$= 11111111 \quad 11111111 \quad 11111111 \quad 11111111 \quad 11111111 \quad 11111111 \quad 00001111 \quad 11111111,$$

$$[S(1) + S(2) + S(3)] \cdot [D(1) + D(2) + D(3)] =$$

$$= 00000000 \quad 01111111 \quad 01111111 \quad 01111111 \quad 01111111 \quad 01111111 \quad 01111111 \quad 01111111.$$

Если пользоваться лишь векторами приведенного базиса, то можно получить аналогичное представление булевой факторалгебры. Приведенный базис состоит из векторов, оставшихся после вычеркивания тех столбцов матрицы, которые соответствуют нулям в векторном представлении функции  $E$ . В нашем примере  $E$  есть произведение (в указанном выше смысле) только что перечисленных четырех векторов, т. е.

$$E = 00000000 \quad 01001100 \quad 01111111 \quad 00000101 \quad 01001100 \quad 00000100 \quad 00001111 \quad 00000101.$$

На рис. 1 вычеркнуты как раз те столбцы, которые соответствуют нулям этого вектора. Приведенный базис, образованный оставшимися столбцами, согласуется с данными медицины.

<sup>1)</sup> См. Ledley R. S., Digital computer and control engineering, New York, 1960, гл. 11—14.

Теперь мы можем сформулировать основную формулу медицинской диагностики:

в  $M = B/E$  выполняется соотношение  $G \rightarrow f$ .

Здесь  $M$  — описанная выше булевская факторалгебра,  $G$  — совокупность симптомов, обнаруженных у больного,  $f$  — искомый диагноз. *Логическая задача медицинской диагностики состоит в том, что по заданному  $G$  ищется такое  $f$ , чтобы в факторалгебре  $M$  имела место импликация  $G \rightarrow f$ .*

Эту основную задачу можно решить с помощью различных алгоритмов; мы упомянем три из них. Первый — алгоритм *полного поиска* — по существу тождествен с элементарным способом, разобранным выше. Полный поиск состоит в том, что просматриваются столбцы, образующие приведенный базис, и отмечаются те из них, КС которых согласуется с  $G$ , профилем симптомов больного. Искомый диагноз  $f$  получится, если взять логическую сумму комплексов заболеваний в отмеченных столбцах. Пусть, например,

$$G = S(1) \cdot S(2).$$

Такому  $G$  соответствуют четыре возможных КЗ, а именно  $d_2, d_3, d_6$  и  $d_7$ , и мы приходим к диагнозу

$$\begin{aligned} f = & \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)} + D(1) \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)} + \\ & + \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot D(3) + D(1) \cdot D(2) \cdot D(3) = D(2), \end{aligned}$$

согласно которому пациент страдает заболеванием  $D(2)$ , а о  $D(1)$  и  $D(3)$  мы пока ничего не можем сказать. Пусть теперь

$$G = S(1) \cdot S(2) \cdot \overline{S(3)},$$

т. е. при первом исследовании мы ничего не знали о симптоме  $S(3)$ , а при дополнительном исследовании мы его у больного не обнаружили. В результате получаем однозначный диагноз

$$f = \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)}.$$

Второй алгоритм, требующий построения *ветвящейся схемы*, подобен методу последовательных поисков. На рис. 2 показана ветвящаяся схема, относящаяся к рис. 1.

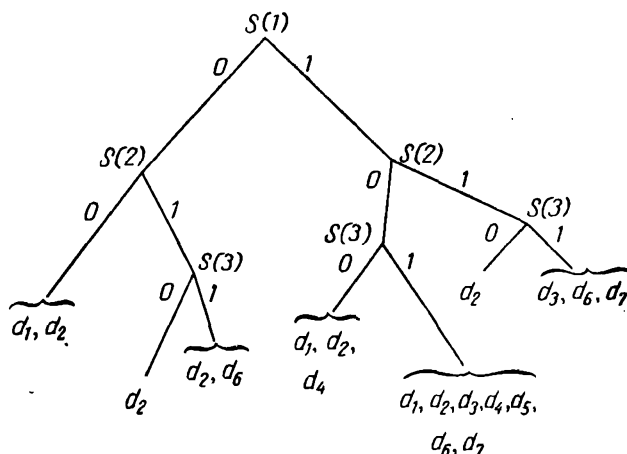


Рис. 2. Ветвящаяся схема (к примеру на рис. 1).

Заметим, что, применяя этот метод, мы должны рассматривать симптомы в том порядке, в каком они появляются на схеме, а на практике это не всегда осуществимо. Третий метод, использующий уравнения с булевыми матрицами, подробно изложен в гл. 13 книги, указанной в сноске на стр. 151 <sup>1)</sup>.

**2.3. Минимальное воспроизведение алгебры  $M$ .** Все эти методы было бы желательно применять практически в различных областях медицины. Интересно отметить, что такие области очень редко охватывают более 300 болезней и, скажем, 200 характерных симптомов (даже врач-терапевт или хирург в своей практике обычно имеет дело с весьма ограниченным числом болезней, предпочитая в остальных случаях направлять больных к другим

<sup>1)</sup> См. также Ledley R. S., Digital computational methods in symbolic logic with examples in biochemistry, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 41, № 7 (1955), 498—511.

специалистам). Но уже при 500 образующих потребуется память объемом  $500 \times 2^{500} \approx 500 \times 10^{150}$  бит! Конечно, нам нужна только булевская факторалгебра  $M = B/E$ , а не сама  $B$ . Учебник по какой-либо отрасли медицины должен фактически воспроизводить  $M$  в некоторой символической записи (поскольку слова представляют собой символы идей), так как в нем должны содержаться данные о связях между симптомами и заболеваниями. Текст, занимающий 400 страниц, содержит около 1 200 000 букв (считая в каждой странице по 40 строк из 75 знаков), для фиксации которых нужно примерно 7 200 000 двоичных знаков (если считать по 6 двоичных знаков на каждую букву). Если предположить, что применение соответствующей логической символики дает 10-кратную экономию в знаках, то нам понадобится 720 000 двоичных знаков, что вполне достижимо в современных устройствах с памятью на магнитных барабанах.

Для вычислений, описанных в предыдущем пункте, представление  $M$  формулами математической логики не является наилучшим. В запоминающее устройство на магнитном барабане на 10 000 000 бит можно ввести 20 000 столбцов, каждый на 500 бит; таким образом, если ядро алгебры  $M$  (т. е. приведенный базис) содержит не более 20 000 столбцов, то оно может быть непосредственно введено в запоминающее устройство. С другой стороны, если допустить, что 300 болезней, которые мы рассматриваем, входят лишь в 1000 различных комплексов заболеваний и что для записи каждого  $d_j$  достаточно 20 бит, то на комплексы симптомов остается 9 980 000 бит, по 200 бит на каждый  $s^i$ ; при этом мы можем располагать 49 900 комплексами симптомов, т. е. по 50  $s^i$  на каждый  $d_j$ .

Однако задача воспроизведения алгебры  $M$  допускает дальнейшее упрощение, в основе которого лежит важное понятие минимального множества *первичных импликантов* булевой функции  $E$ . Произведение  $P'$  некоторого числа образующих называется *импликантом* булевой функции  $E$ , если  $P' \rightarrow E$ ; если не существует такого  $P \neq P'$ , что  $P' \rightarrow P$  и  $P \rightarrow E$ , то  $P'$  называется *первичным импликантом*. Это понятие используется при построении так называемой простейшей дизъюнктивной



формы булевой функции  $E$ . Рассмотрим, например, вектор

$$S(1) \cdot \overline{S(2)} \cdot S(3) \cdot \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)};$$

среди его компонент есть только одна 1, и она соответствует столбцу  $C_{25}$ . Просуммируем все такие произведения, у которых единица не может появиться на том месте, где у  $E$  стоит нуль. Тогда  $E$  запишется в дизъюнктивной форме, т. е. в виде суммы произведений. Однако среди этих произведений может встретиться следующее:

$$\begin{aligned} S(1) \cdot \overline{S(2)} \cdot S(3) \cdot \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)} + \\ + S(1) \cdot S(2) \cdot S(3) \cdot \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)} = \\ = S(1) \cdot S(3) \cdot \overline{D(1)} \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)}. \end{aligned}$$

Правая часть равенства не только состоит из меньшего числа образующих, но его векторное представление содержит две компоненты, равные 1. Им соответствуют два столбца

|   |   |                    |   |
|---|---|--------------------|---|
| 1 | 1 |                    | 1 |
| 0 | 1 |                    | 2 |
| 1 | 1 | которые могут быть | 1 |
| 0 | 0 | сведены в один     | 0 |
| 1 | 1 |                    | 1 |
| 0 | 0 |                    | 0 |

где на месте двойки может стоять и нуль и единица. Аналогично четыре столбца

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

что соответствует произведению

$$S(1) \cdot S(3) \cdot D(2) \cdot \overline{D(3)}.$$

Чем дальше проводить такое приведение столбцов, тем меньше образующих войдет в соответствующие произве-

дения; эти последние будут следствиями исходных произведений, и в то же время они будут служить импликантами булевой функции  $E$ . Процесс можно продолжать до тех пор, пока получаемый импликант не окажется первичным<sup>1)</sup>. Если мы образуем всевозможные первичные импликанты булевой функции  $E$ , то, взяв их сумму, получим для  $E$  простейшую дизъюнктивную форму<sup>2)</sup>. Одновременно мы находим наименьшее число столбцов, содержащих 0, 1 и 2, которые представляют  $E$ , и таким образом строим ядро алгебры  $M$ . Приведем здесь столбцы, отвечающие примеру, показанному на рис. 1:

|        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $S(1)$ | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| $S(2)$ | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| $S(3)$ | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| $D(1)$ | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| $D(2)$ | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| $D(3)$ | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |

Мы получили 9 столбцов вместо 22. При большем числе образующих относительное сокращение оказывается еще более значительным. Если столбцы, образующие базис, рассматривать как вершины  $(m+n)$ -мерного куба, то описанный процесс можно истолковать как процесс отыскания куба меньшего числа измерений, все вершины которого представляют собой столбцы, соответствующие единицам в векторном представлении функции  $E$ . Именно в силу значительного уменьшения количества столбцов желательно записывать приведенный базис алгебры  $M$  в такой форме.

### 3. Задача последовательного уточнения диагноза

**3.1. Пример, иллюстрирующий задачу.** Проведение различных анализов или обнаружение различных симптомов может быть как очень простым, так и весьма за-

<sup>1)</sup> Заметим, что  $X \rightarrow Y$  тогда и только тогда, когда любой компоненте векторного представления  $X$ , равной 1, соответствует компонент  $Y$ , также равная 1.

<sup>2)</sup> См. стр. 331—343 и 365 книги, указанной в сноске на стр. 151.

труднительным из-за различий в сложности необходимого оборудования, в цене препаратов, из-за неудобств, причиняемых больному, и т. д. В любой конкретной области медицины возможные симптомы можно классифицировать по степени трудности их обнаружения. Так, например, часто бывает совсем просто получить некоторые сведения из истории болезни; одни этапы непосредственного обследования самого больного проще других; анализы крови и рентгенографические исследования также различны по своей сложности и стоимости; наконец, к некоторым исследованиям, таким, как, например, биопсия или пробные операции, следует прибегать лишь тогда, когда необходимую информацию нельзя получить иными способами. Ясно, что для установления диагноза нет надобности проводить все возможные исследования. Более реален такой метод, при котором сначала проводится некоторая совокупность исследований, выясняется, можно ли на основе полученных данных поставить точный диагноз и, если нельзя, какие дополнительные исследования нужны, потом проводятся эти дополнительные исследования и т. д. (см. рис. 3).

Покажем на примере, каким образом эту задачу можно сформулировать в терминах математической логики. На рис. 4 отмечены комплексы симптомов и заболеваний, соответствующие 14 симптомам и 8 заболеваниям. В этом примере симптомы разделены на следующие группы: данные истории болезни, данные физического осмотра, результаты анализов крови и результаты анализов костного мозга; они расположены в порядке увеличения сложности исследования. Заметим, что  $S(1)$  ничего не дает для диагноза: во всех столбцах верхняя цифра есть 1. Предположим, что у какого-то больного обнаружены, помимо  $S(1)$ , также симптомы  $S(2)$  и  $S(3)$ . На этом этапе исследования можно сделать заключение, что искомый комплекс заболеваний пациента заключен в первых 11 столбцах; остальные столбцы (затененные на рис. 4) можно исключить из рассмотрения. Переходя ко второй группе симптомов (данных непосредственного осмотра), замечаем, что, поскольку мы рассматриваем лишь первые 11 столбцов, все три исследования  $S(4)$ ,  $S(5)$  и  $S(6)$  не нужны, достаточно любых двух из них.

Возьмем  $S(4)$  и  $S(5)$  и предположим, что у больного обнаружен симптом  $S(4)$  и не обнаружен  $S(5)$ . При этом возможными оказываются только 7 столбцов, с 3-го по 9-й (см. рис. 4). Значительно труднее указать, какие следует проделать анализы крови  $S(7), \dots, S(12)$ . Ниже будет показано, что необходимы лишь  $S(9), S(10)$  и  $S(12)$ . Допустим, что на  $S(9)$  и  $S(12)$  получена положительная реакция, а на  $S(10)$  — отрицательная. Тогда,

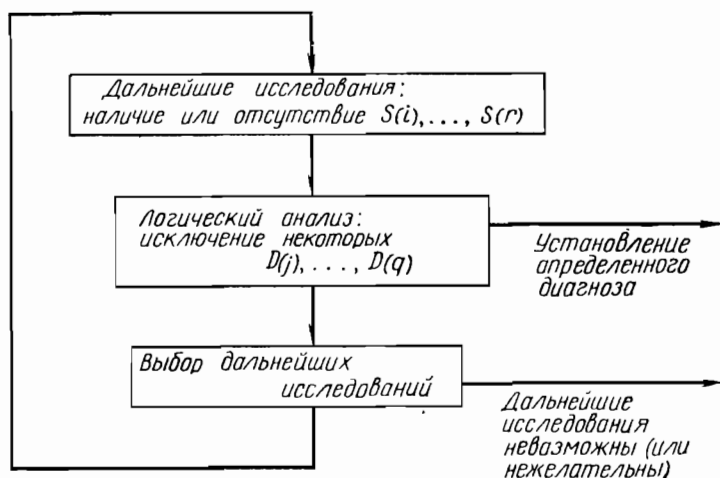


Рис. 3. Итерации процесса «диагноз — лечение».

как указано на рис. 4, остается только 5-й столбец. Ндобность в исследованиях костного мозга отпадает. Больной страдает некоторой комбинацией заболеваний  $D(4)$  и  $D(5)$  и никакими другими из фигурирующих в этой таблице. Если же предположить, что в результате физического осмотра у больного обнаружены оба симптома  $S(4)$  и  $S(5)$ , то отпадут все столбцы, кроме двух первых; в этом случае анализы крови не нужны, но придется прибегнуть к анализу  $S(13)$  костного мозга.

Возникает задача об определении на каждой стадии наименьшего количества исследований. Очевидны практические выводы такой минимизации: во-первых, из-за

того, что врачи обычно мало заботятся или вовсе не думают о том, чтобы отказаться от ненужных для пациента исследований, госпитальные и клинические лаборатории оказываются перегруженными; во-вторых, сведение

| Номера столбцов:       |         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|------------------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Данные истории болезни | S(1)    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | → S(2)  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  |
|                        | → S(3)  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 0  | 0  | 1  | 1  | 0  |
| Данные осмотра         | → S(4)  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 0  |
|                        | → S(5)  | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | S(6)    | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Анализ крови           | S(7)    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | S(8)    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | → S(9)  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | → S(10) | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | → S(11) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | → S(12) | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Анализ костного мозга  | S(13)   | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | S(14)   | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | D(1)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | D(2)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | D(3)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | D(4)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | D(5)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | D(6)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                        | D(7)    | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                        | D(8)    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |

Рис. 4. Логический базис для комплексов симптомов и заболеваний (случай 14 симптомов и 8 заболеваний). После очередной серии исследований рассматриваются возможные диагнозы и решается вопрос о дальнейших исследованиях.

лабораторных исследований к минимуму избавляет пациента от лишних расходов. Кроме того, в отношении исследований, связанных с операциями или с другими рискованными мерами, можно было бы установить, насколько они необходимы. Но надо иметь в виду, что исключение избыточных исследований приводит к тому, что случайная ошибка в результатах проведенных анализов может совершенно исказить диагноз. Поэтому

некоторые избыточные исследования могут быть полезны в качестве контрольных.

**3.2. Отыскание минимальной серии исследований на каждом этапе.** Отыскание на каждой стадии наименьшего числа исследований основывается на следующем замечании: для того чтобы некоторая серия испытаний была *эффективной*, нужно, чтобы при помощи этих испытаний можно было выделить любой из столбцов, рассматриваемых на данной стадии. Это означает, что для каждого такого столбца существует произведение испытаний из данной серии, векторное представление которого имеет *единственную* единицу именно в этом столбце. Мы покажем два приема, с помощью которых можно находить такого рода эффективные серии исследований, если только последние вообще существуют. Первый из этих двух приемов требует составления для каждой пары столбцов их «разности», т. е. столбца, содержащего 0 на тех местах, где исходные столбцы содержат одинаковые цифры, и 1 на тех местах, где в одном из исходных столбцов 0, а в другом 1. Так, например, столбцы

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 0 | 1 |
| 1 | 0 | 1 |

и

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 1 | 0 |
| 1 | 0 | 1 |
| 1 | 0 | 1 |

имеют разность

Составим разности незаштрихованных столбцов на рис. 4:

|       | Столбцы | Разности <sup>1)</sup> |       |      |     |    |   |  |
|-------|---------|------------------------|-------|------|-----|----|---|--|
| S(7)  | 1111010 | 000101                 | 00101 | 0101 | 101 | 10 | 1 |  |
| S(8)  | 1111101 | 000010                 | 00010 | 0010 | 010 | 10 | 1 |  |
| S(9)  | 1110100 | 001011                 | 01011 | 1011 | 100 | 11 | 0 |  |
| S(10) | 1101000 | 010111                 | 10111 | 1000 | 111 | 00 | 0 |  |
| S(11) | 1000001 | 111110                 | 00001 | 0001 | 001 | 01 | 1 |  |
| S(12) | 1011001 | 100110                 | 11001 | 0110 | 110 | 01 | 1 |  |
|       |         | ***                    | **    | **   | *** | *  | * |  |

<sup>1)</sup> Первые шесть столбцов представляют собой разности 1-го и 2-го, 1-го и 3-го, ..., 1-го и 7-го столбцов, стоящих слева, следующие пять — разности 2-го и 3-го, ..., 2-го и 7-го, следующие четыре — разности 3-го и 4-го, ..., 3-го и 7-го и т. д. — *Прим. ред.*

Если некоторое исследование  $S(i)$  различает какую-либо пару столбцов, то в разности этих столбцов против  $S(i)$  будет стоять 1. Следовательно, произведение исследований, не содержащее ни одного из тех  $S(i)$ , против которых в некоторой разности двух столбцов стоят 1, не будет различать эту пару столбцов. Например, произведение  $S(7) \cdot S(8) \cdot S(9) \cdot S(10)$  не содержит обоих исследований, которым соответствуют две единицы в разности 1-го и 2-го столбцов; поэтому в векторном представлении этого произведения компоненты, попадающие в эти столбцы, будут равны 1. Роль разностей столбцов становится ясной. Мы ищем наименьшую серию исследований, обладающую следующим свойством: какова бы ни была пара рассматриваемых столбцов, исследования  $S(i)$ , соответствующие единицам разности этих столбцов, не должны все оказаться вне искомой серии. Некоторые разности могут быть лишними, а именно те, для которых найдется хотя бы одна другая разность с меньшим числом единиц, но на тех местах, где у последней стоят единицы, у лишней разности тоже должны быть единицы. Тогда эти лишние разности можно вообще изъять. В нашем примере лишние разности отмечены снизу звездочкой. Из этой таблицы видно, что наименьшее количество исследований для всех семи столбцов равно трем. Пробуя различные сочетания из трех  $S(i)$ , мы обнаруживаем, что лишь тройка  $S(9)$ ,  $S(10)$ ,  $S(12)$  удовлетворяет высказанному выше условию; следовательно, восемь произведений из этих трех исследований могут дать подходящие векторы. Итак,  $S(9)$ ,  $S(10)$  и  $S(12)$  образуют минимальную серию необходимых испытаний.

Если один и тот же комплекс заболеваний соответствует нескольким столбцам, изображающим различные комплексы симптомов, то эти столбцы не должны различаться. Поэтому разности таких столбцов не нужны.

Второй прием, к описанию которого мы переходим, последовательно определяет испытания, разделяющие столбцы на две, по возможности равные, группы. Обращаясь к нашему примеру, прежде всего подсчитаем число единиц в каждой строке, соответствующей симптомам  $S(7)$ , ...,  $S(12)$  на рис. 4 (см. рис. 5). После этого мы

выбираем испытание, которое делит столбцы на две примерно равные части; в нашем примере должно быть 3 или 4 единицы в строке, т. е. можно выбрать  $S(9)$ . Далее мы рассматриваем столбцы, содержащие 1 в строке  $S(9)$ , и выбираем испытание, делящее их пополам. То

|         | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |   |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $S(7)$  | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| $S(8)$  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 6 |
| $S(9)$  | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| $S(10)$ | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| $S(11)$ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| $S(12)$ | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 |

Число единиц

Рис. 5. Оставшиеся столбцы, относящиеся к анализам крови (см. рис. 4).

же проделываем со столбцами, содержащими 0 в строке  $S(9)$ ; если подойдет то же испытание, что и для единиц,

|                                           | 3                                                                                      | 4                                                                    | 5                                                                    | 7                                                                    | 6                                                                    | 8                                                                    | 9                                                                    |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Столбцы, отделенные исследованием $S(9)$  | $\left\{ \begin{array}{l} S(7) \\ S(8) \\ S(10) \\ S(11) \\ S(12) \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right.$ |
| Столбцы, отделенные исследованием $S(10)$ | $\left\{ \begin{array}{l} S(7) \\ S(8) \\ S(11) \\ S(12) \end{array} \right.$          | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right.$      | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right.$      | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right.$      | $\left\{ \begin{array}{l} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right.$      | $\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right.$      | $\left\{ \begin{array}{l} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right.$      |
|                                           |                                                                                        | ↓                                                                    | ↓                                                                    | ↓                                                                    | ↓                                                                    | ↓                                                                    | ↓                                                                    |
|                                           |                                                                                        | ③                                                                    | ④                                                                    | ⑤                                                                    | ⑦                                                                    | ⑧                                                                    | ⑨                                                                    |

Рис. 6. Отыскание наименьшего числа необходимых исследований.

то это еще лучше. Описанный процесс повторяем для выбранного испытания. На рис. 6 иллюстрируется (на том же примере) выбор минимальной серии  $S(9)$ ,  $S(10)$  и  $S(12)$ .

В том случае, когда целью исследования является выяснение того, страдает или нет пациент *определенным* комплексом заболеваний, найденная таким способом серия испытаний может оказаться не минимальной. Допу-



стим, мы хотим знать, имеет ли место комплекс заболеваний, указанный в 9-м столбце, т. е. заболевание  $D(1)$  при отсутствии  $D(2), \dots, D(8)$ . При этом можно рекомендовать такой способ отыскания серии испытаний, «близкой» к минимальной. Перепишем часть таблицы на рис. 4 так, чтобы в 9-м столбце стояли только единицы; для этой цели мы заменим те симптомы  $S(i)$ , которым отвечают в 9-м столбце нули, их отрицаниями (см. рис. 7).

|                    | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $\overline{S(7)}$  | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| $S(8)$             | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| $\overline{S(9)}$  | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| $\overline{S(10)}$ | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| $S(11)$            | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| $S(12)$            | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Число нулей        | 3 | 5 | 3 | 3 | 3 | 4 |   |   |

Число единиц на пересечении со столбцами

Рис. 7. Отыскание наименьшего числа исследований, необходимых для выделения 9-го комплекса симптомов и заболеваний.

Отметим количество единиц (по строкам), стоящих в столбцах с наименьшим числом нулей<sup>1)</sup>. В примере на рис. 7 наименьшее число нулей, равное 3, содержат столбцы 3-й, 5-й, 6-й и 7-й; в строке  $\overline{S(7)}$  на пересечениях с отмеченными столбцами оказывается единственная единица, в строке  $S(8)$  — четыре единицы, и т. д. Берем сначала испытание, которому в указанном смысле соответствует наименьшее количество единиц. В нашем примере мы можем выбирать между  $\overline{S(7)}$ ,  $\overline{S(9)}$  и  $S(11)$ . Взяв  $\overline{S(7)}$ , вычеркнем соответствующую (первую) строку и столбцы, которые на пересечении с этой строкой содержат нули. Затем повторяем эту процедуру с оставшейся таблицей. Ясно, что на втором этапе в нашем примере (см. 7-й столбец на рис. 7) мы можем выбрать любое из испытаний  $\overline{S(9)}$ ,  $S(11)$  или  $S(12)$ . Таким обра-

<sup>1)</sup> Столбец 9-й, вовсе не содержащий нулей, при этом не учитывается. — Прим. ред.

зом, для того чтобы обнаружить у пациента комплекс заболеваний  $\overline{D(1)} \cdot \overline{D(2)} \cdot \overline{D(3)} \dots \overline{D(8)}$ , достаточно проделать два испытания.

#### 4. Вероятности в диагностике

**4.1. Роль вероятностей.** Продолжение испытаний с целью уточнения диагноза часто бывает невыполнимо или нежелательно. В таких условиях возникает следующий вопрос: какова вероятность данного комплекса заболеваний при имеющемся у больного профиле симптомов? Вероятность может проникнуть в диагноз прежде всего потому, что она содержится в данных медицины. Действительно, в учебниках медицины мы можем прочитать: «При заболевании  $d_j$  у больного *может* обнаружиться симптом  $s^i$ ». В настоящее время можно утверждать, что числовые значения вероятностей бывают известны редко; в медицинских справочниках они редко фигурируют. Однако ниже мы покажем, что получить такого рода статистические данные можно сравнительно легко. Так как наше изложение носит достаточно отвлеченный характер, предположим, что мы уже располагаем нужными нам данными о вероятностях или по крайней мере что эти данные доступны. Покажем, как их можно использовать для установления диагноза. Во многих случаях будет ясно указано, какие именно статистические данные понадобятся и как их представить в наиболее полезном виде.

Рассмотрим, например, больного с профилем симптомов  $\overline{S(1)} \cdot S(2)$  (см. рис. 2). Эта комбинация логически указывает два различных заболевания:  $d_2$  и  $d_6$ . Обозначив

$$P(s^i \cdot d_j) = P(C_j^i),$$

мы получим следующие значения условных вероятностей:

$$P(d_2 | \overline{S(1)} \cdot S(2)) = \frac{P(C_2^2) + P(C_2^6)}{P(C_2^2) + P(C_2^6) + P(C_6^6)},$$

$$P(d_6 | \overline{S(1)} \cdot S(2)) = \frac{P(C_6^6)}{P(C_2^2) + P(C_2^6) + P(C_6^6)}.$$

Итак, основная теоретико-вероятностная задача медицинской диагностики состоит в отыскании условных вероятностей

$$P(d_j|G),$$

где  $G$  — профиль симптомов, обнаруженных у больного, а значения  $j \in f$  соответствуют комплексам заболеваний, выявленным логическими методами и методами последовательных испытаний. Эти вероятности, очевидно, зависят от характеристик рассматриваемой группы больных и от количества подлежащих рассмотрению заболеваний. Выберем из исходной совокупности заболеваний  $D$  некоторую ее часть  $D'$  и обозначим через  $d'_i$  некоторый определенный комплекс заболеваний из  $D'$  в сочетании со всевозможными другими заболеваниями из  $D$ . Тогда при заданном контингенте больных вероятность  $P(d'_i|G)$  не зависит от количества заболеваний, входящих в  $D$ ; при этом комплекс заболеваний  $d'_i$ , разумеется, интерпретируется так, что те заболевания, входящие в  $d'_i$ , которые принадлежат  $D$ , но не принадлежат  $D'$ , могут иметь или не иметь места.

Следует, наконец, заметить, что вероятности, получающиеся на различных стадиях установления диагноза, ни в каком смысле не «стремятся» к какому-либо окончательному значению. Пусть, например, больной страдает определенным заболеванием, которое можно обнаружить специальным анализом. Пока этот анализ не сделан, вероятность заболевания может становиться все меньше и меньше на каждой новой стадии исследования, а когда этот анализ будет сделан, эта вероятность примет значение, равное единице! Тем не менее, когда по той или иной причине врач не прибегает к дополнительным исследованиям, существенную роль в выборе лечения должны играть теоретико-вероятностные соображения.

**4.2. Роль формулы Байеса.** Формула Байеса позволяет глубоко проникнуть в теоретико-вероятностную сторону диагностики. Пусть заданы комплекс заболеваний  $d_j$  и комплекс симптомов  $s^i$ ; формула Байеса

устанавливает связь между условными вероятностями  $P(d_j|s^i)$  и  $P(s^i|d_j)$ , а именно

$$P(d_j|s^i) = \frac{P(d_j) P(s^i|d_j)}{\sum_k P(d_k) P(s^i|d_k)},$$

где в знаменателе суммирование распространяется на всевозможные комплексы заболеваний. Роль знаменателя сводится к нормировке, поэтому мы сосредоточим свое внимание на числителе

$$P(d_j) P(s^i|d_j).$$

Множитель  $P(s^i|d_j)$  есть вероятность того, что при заданном комплексе заболеваний  $d_j$  больной обнаружит комплекс симптомов  $s^i$ . Оценки таких вероятностей содержатся в учебниках медицины, когда речь идет об определенных болезнях; правда, в настоящее время учебники не дают указаний относительно числовых значений  $P(s^i|d_j)$ , но они содержат утверждения вроде следующих: при данном заболевании одни симптомы обычны, другие часты, третьи обнаруживаются редко и т. д. О вероятностях  $P(s^i|d_j)$  речь идет чаще, чем о  $P(d_j|s^i)$ , потому что симптомы связаны с болезнями и являются производными от них. Вероятность  $P(s^i|d_j)$  обнаружить симптомы  $s^i$  в предположении, что больной страдает заболеваниями  $d_j$ , есть в общем случае *постоянная, зависящая от данного комплекса заболеваний и почти не меняющаяся с изменением других факторов*.

Далее, множитель  $P(d_j)$  есть вероятность того, что больной, выбранный наугад из определенной группы, страдает комплексом заболеваний  $d_j$ . «Определенной группой» может быть группа всех больных, обслуживаемых определенным врачом, или всех больных, лечащихся в определенной клинике, и т. д. Вероятность  $P(d_j)$ , конечно, существенно зависит от выбора группы больных. В этом множителе сказывается *влияние географических, эпидемиологических и социальных факторов, времени года и т. п.* Так, тропические заболевания наиболее распространены в тропиках; в период эпидемии азиатского гриппа простудные явления скорее всего могут быть вызваны азиатским гриппом; некоторые забо-

левания (например, полиомиелит) сильно связаны с сезонными изменениями и т. д. Ясно, что обе эти группы факторов влияют на диагноз. Знать значение знаменателя в формуле Байеса

$$\sum_k P(d_k) P(s^i | d_k),$$

который связан лишь с нормировкой, редко требуется, так как, выбирая наиболее правдоподобный диагноз из нескольких возможных, мы оцениваем не сами вероятности, а их отношения.

Итак, мы можем составить таблицу значений  $P(s^i | d_j)$  — постоянных, зависящих лишь от патолого-этиологических особенностей заболевания  $d_j$ . Далее, для определенной группы больных, например больных, находящихся на излечении в определенной клинике или в ведении определенного врача, выясняются значения вероятностей  $P(d_j)$ , которые определяются внешними условиями. После этого формула Байеса позволяет вычислить вероятности диагнозов  $P(d_j | s^i)$ . Приблизительно то же, хотя бы с качественной стороны, делает врач, когда говорит своему пациенту по телефону: «Ваше самочувствие — головная боль, озноб, кашель, общее недомогание — указывает, по-видимому, на азиатский грипп; сейчас много случаев гриппа, сами знаете — эпидемия».

Выше было замечено, что нам в сущности важно иметь вероятности  $P(d_j | G)$ , где  $G$  — профиль симптомов больного, т. е. некоторая булевская функция симптомов  $S(i)$ . Легко видеть, что в этом случае формулу Байеса можно записать в виде

$$P(d_j | G) = \frac{\sum_{i \in G} P(d_j) P(s^i | d_j)}{\sum_{i \in G} \sum_k P(d_k) P(s^i | d_k)},$$

где внешнее суммирование (по  $i \in G$ ) распространяется по всем комплексам симптомов  $s^i$ , входящим в  $G$ , т. е. по всем тем комплексам, которым соответствуют столбцы, имеющие единицы в пересечении с вектором  $G$ . Аналогичная формула для  $P(f | G)$ , где профиль

заболеваний  $f$  представляет собой некоторую булевскую функцию заболеваний, имеет вид

$$P(f|G) = \frac{\sum_{j \in f} \sum_{i \in G} P(d_j) P(s^i | d_j)}{\sum_{i \in G} \sum_k P(d_k) P(s^i | d_k)};$$

внешнее суммирование в числителе (по  $j \in f$ ) распространяется по всем комплексам заболеваний, которым соответствуют столбцы, имеющие единицы в пересечении с вектором  $f$ .

**4.3. Использование формулы Байеса для получения статистических данных.** Используя теоретико-вероятностные методы, мы допускаем некоторую натяжку, относящуюся, впрочем, к самой статистике, а не к основам диагностики. Дело в том, что вероятности  $P(d_j)$  и  $P(s^i | d_j)$  относятся к больному, *выбранному случайно* из некоторой *известной* группы, а мы применяем их к *новому* больному (не принадлежащему к этой группе), обратившемуся за помощью к врачу. Мы не будем детально обсуждать вопрос, почему такое применение этих вероятностей оправдывает себя; подобная ситуация встречается в самых разнообразных областях человеческой практики. Но некоторые общие статистические соображения помогут нам уяснить отдельные детали теоретико-вероятностного подхода к задачам медицинской диагностики.

Заметим, что врач не выбирает больных, которые к нему обращаются; в этом смысле «выбор» больного оказывается случайным. Заметим далее, что хотя очередной больной не принадлежит к данной группе, с которой связаны интересующие нас вероятности, он все-таки живет приблизительно в тех же условиях, т. е. в той же местности, в то же время года и т. д., поэтому к нему можно подойти с теми же числовыми значениями вероятностей. Из этих замечаний следуют два важных вывода.

Во-первых, поскольку на вероятности  $P(d_j)$  влияют, как было отмечено выше, многочисленные внешние факторы, для разных клиник и для разных врачей значе-

ния  $P(d_j)$  должны быть различными, и, кроме того, они, вообще говоря, меняются во времени.

Во-вторых, возникает такой вопрос: если вероятности  $P(d_j)$  так сильно зависят от места и времени, то как вообще их можно вычислить? Ответ на этот вопрос основывается на том, что, коль скоро больному поставлен диагноз определенным врачом (или в определенной клинике) в данный момент, его комплексы симптомов и заболеваний включаются в статистику, относящуюся к этому врачу (этой клинике) и к этому моменту. Иначе говоря, больной с установленным диагнозом автоматически присоединяется к данной группе, с которой связаны используемые вероятности.

Способ получения статистических данных, естественно, вытекает из вышеизложенного. Следует вести учет числа больных, имеющих любой комплекс симптомов и заболеваний. Каждый раз, когда для заданной группы больных и для заданного комплекса симптомов и заболеваний диагноз оказывается *установленным точно* или хотя бы с *разумной степенью достоверности*, количество больных в соответствующей графе списка увеличивается на 1. Когда такие списки окажутся достаточно обширными, их можно будет использовать для вычисления приближенных значений вероятностей. Следует заметить, что такие данные могут накапливаться очень быстро. Например, если в поликлинику ежедневно на прием приходят 200 больных, то за месяц их пройдет более 4000; если в этом направлении будут совместно работать пять поликлиник, мы получим более 20 000 пациентов в месяц.

Для извлечения из этих статистических данных практически полезных сведений о вероятностях различных симптомов и заболеваний, необходимо их обработать, лучше всего на вычислительной машине. Чтобы имеющиеся сведения не устаревали, новые данные должны поступать в вычислительное устройство сразу, по мере их получения. Одновременно следует освобождаться от старых сведений, так чтобы в работе были все время данные, отражающие обстановку сегодняшнего дня. Весьма эффективными для нахождения нужных нам

вероятностей были бы статистические методы *последовательного анализа*.

До сих пор мы предполагали, что для каждого больного удастся установить полный комплекс симптомов и возможных заболеваний. Практически не всегда удастся это сделать, и возникает вопрос об использовании *неполной информации*. Так бывает, когда неизвестно, обнаруживает ли больной симптом  $S(i)$  и страдает ли он определенным заболеванием  $D(j)$ . В этих случаях единица должна прибавляться к *каждому* списку, относящемуся к такому комплексу симптомов и заболеваний, который соответствует единичным компонентам вектора булевой функции, содержащей *известную* частичную информацию.

Мы уже говорили, что интересующие нас статистические данные, т. е. те, которые используются для вычисления  $P(d_j|s^i)$ , зависят от местных условий и меняются с течением времени; поэтому такие данные должны собираться «локально». С другой стороны, для того чтобы статистические методы были применимы, данные должны быть «достаточно обширны», что может быть недостижимо в местных условиях. Формула Байеса помогает устранить это затруднение, поскольку для определения вероятности  $P(d_j)$  нет необходимости иметь выборку столь большого объема, как для нахождения  $P(d_j|s^i)$ . Что же касается условных вероятностей  $P(s^i|d_j)$ , то они по существу постоянны, ибо не зависят ни от времени, ни от местных условий и поэтому могут быть извлечены из статистики национального масштаба, собранной за большой промежуток времени. Итак, из данных местного характера нам понадобятся лишь значения  $P(d_j)$ , и формула Байеса даст нам тогда искомые вероятности  $P(d_j|s^i)$ . Заметим, что собирать статистический материал о вероятностях  $P(d_j)$ , в которые не входят симптомы, гораздо проще, чем непосредственно вычислять  $P(d_j|s^i)$ . Отсюда ясна практическая важность для наших целей формулы Байеса.

Другая важная задача возникает в связи с *редкими заболеваниями*, сведения о которых, как устаревшие, могут вовсе исчезнуть из собранной статистики, относящейся к данной местности. Вопрос отпадает, если имеет-



ся специальная клиника редких болезней; в группе больных, связанных с этой клиникой, данное заболевание не будет редким. В обычных условиях графа комплекса симптомов и заболеваний, связанная с редкой болезнью, не должна давать нулевой вероятности, так как тогда можно просто упустить из виду эту болезнь. Итак, для редкой болезни должны сохраняться все статистические данные о ней, чтобы всегда существовала некоторая ее минимальная *ненулевая* вероятность. Последняя может оказаться завышенной, но ее использование, продиктованное соображениями предосторожности, не может привести к ошибкам тогда, когда редкое заболевание сопоставляется с частым; если же одно редкое заболевание сопоставляется с другим, также редким, то соответствующие количественные результаты могут оказаться бессодержательными.

Рассмотрим, наконец, вопрос о задержке, с которой текущая статистика отражает изменения, связанные с временем. Очевидно, что даже если мы будем с той же скоростью избавляться от устаревших статистических данных, с какой вводятся новые, то появление какой-либо эпидемии (равно как и ее ликвидация) будет зафиксировано с известным опозданием. Это явление имеет место независимо от метода получения статистических данных, и с ним приходится считаться не только при установлении диагноза, но и при решении всех других вопросов здравоохранения. Оно отражает неизбежные задержки, происходящие при сборе и обработке информации. Здесь действует некоторый «принцип неопределенности», подобный известному принципу в квантовой механике; его можно выразить неравенством

$$(\Delta L)(\Delta t) > \varepsilon.$$

В самом деле, желая сделать статистику более чувствительной к изменениям во времени (т. е. уменьшить время запаздывания  $\Delta t$ ), мы должны увеличить количество информации, поступающей за единицу времени, иначе говоря, собирать данные с большей области; при этом возрастает некоторый множитель  $\Delta L$ , зависящий от географических условий. С другой стороны, сократив область, по которой собираются статистические

данные, т. е. уменьшив  $\Delta L$ , мы тем самым уменьшим скорость поступления информации; при этом для обнаружения нового явления потребуется больше времени, т. е.  $\Delta t$  должно возрасти. Но дело обстоит вовсе не так безнадежно, как это кажется. Существует ряд возможностей обойти подобные трудности. Так, врачам заведомо известны сезонные колебания в частоте тех или иных эпидемических заболеваний, например полиомиелита, что позволяет заранее подготовиться к сезонным эпидемическим вспышкам. Основываясь на опыте предыдущих эпидемий, можно заранее искусственно завысить некоторые вероятности и лишь через некоторое время начать использовать статистические данные, получаемые обычным путем.

#### 4.4. Приближенные и дискриминантные методы.

Естественным недостатком приближенных методов является неизбежное привнесение ошибок. Применение таких методов в процессе установления диагноза оправдывается тем, что запоминающее устройство вычислительной машины не в состоянии вместить все возможные комплексы симптомов. Но мы полагаем, что при разумной классификации областей медицины, т. е. при разумном разбиении болезней на *логически независимые классы*, количество симптомов и заболеваний, а следовательно, и количество комплексов тех и других, которые придется рассматривать в каждом отдельном случае, будет приемлемо с точки зрения возможностей современной вычислительной техники, так что *приближенные методы не понадобятся* (см. п. 2.3).

В качестве примера логически независимых классов болезней можно привести некоторые болезни ног и некоторые болезни, поражающие зрение. Мы осторожно говорим о «некоторых болезнях», так как существуют так называемые «системные» заболевания, поражающие определенные системы органов или тканей, скажем все мышцы, и тогда мышцы ног и глаз могут быть поражены одновременно; такого рода заболевания должны быть выделены в особую группу. Дадим теперь более точное определение логической независимости классов  $D_i$  заболеваний. Любое заболевание  $D(j)$  может быть

представлено в виде булевой функции связанных с ним симптомов  $S(i)$ . Пусть  $S_j$  — объединение множеств симптомов, связанных с заболеваниями определенного

|        |       |          |          |                |        |       |          |   |   |
|--------|-------|----------|----------|----------------|--------|-------|----------|---|---|
| $S(1)$ | 0     | 0        | 0        | 0              | 1      | 0     | 1        | 0 | 1 |
| $S(2)$ | 0     | 0        | 0        | 1              | 0      | 1     | 0        | 1 | 0 |
| $S(3)$ | 0     | 1        | 1        | 0              | 0      | 1     | 1        | 1 | 1 |
| $S(4)$ | 0     | 1        | 0        | 0              | 0      | 1     | 1        | 0 | 0 |
| $D(1)$ | 0     | 0        | 0        | 1              | 1      | 1     | 1        | 1 | 1 |
| $D(2)$ | 0     | 1        | 1        | 0              | 0      | 1     | 1        | 1 | 1 |
|        | $P_1$ | $P_2P_3$ | $P_4P_5$ | $P_6P_7P_8P_9$ |        |       |          |   |   |
| $S(1)$ | 0     | 0        | 1        |                | $S(3)$ | 0     | 1        | 1 |   |
| $S(2)$ | 0     | 1        | 0        |                | $S(4)$ | 0     | 1        | 0 |   |
| $D(1)$ | 0     | 1        | 1        |                | $D(2)$ | 0     | 1        | 1 |   |
|        | $P_a$ | $P_bP_c$ |          |                |        | $P_d$ | $P_eP_f$ |   |   |

Рис. 8. Пример независимых заболеваний (потеря вероятностной информации обнаруживается в том, что в то время, как  $P_a, \dots, P_f$  могут быть найдены по  $P_1, \dots, P_9$ , обратное невозможно).

класса  $D_j$ . Классы  $D_i$  и  $D_j$  заболеваний назовем *логически независимыми*, если  $S_i \cap S_j = 0$ , т. е. если соответствующие классы симптомов не пересекаются. Рассмотрим, например, нижнюю часть рис. 8. Легко видеть, что

$$D(1) = S(1) + S(2) = f(S(1), S(2)),$$

$$D(2) = S(3) + S(4) = g(S(3), S(4)),$$

следовательно, заболевания  $D(1)$  и  $D(2)$  принадлежат к логически независимым классам<sup>1)</sup>.

Таким образом, для представления заболеваний в виде булевских функций мы можем использовать меньшие базисы, состоящие из заболеваний одного только класса, и при этом логическая информация не теряется. Однако мы теряем некоторое количество *вероятностной информации*, так как заболевание одного класса может

<sup>1)</sup> Существует регулярный метод, использующий векторное представление заболевания  $D(j)$  и позволяющий определить симптомы, которые должны входить и которые могут не входить в булевскую функцию, представляющую  $D(j)$  (см., например, стр. 326—329 и стр. 364—365 книги, указанной в сноске на стр. 151). Этот метод может быть применен для изучения групп заболеваний, входящих в независимые классы.

создать предрасположение к заболеванию другого класса. Взять хотя бы тот же пример одновременного заболевания ног и глаз: при пораженном зрении увеличивается вероятность повредить ногу. Впрочем, такая потеря информации несущественна, во-первых, потому, что практически не встречаются случаи, когда нужно сделать выбор между различными комбинациями независимых заболеваний; во-вторых, лечение независимых заболеваний также, вообще говоря, проводится независимо. Следовательно, вероятности комбинаций независимых заболеваний не понадобятся.

Здесь целесообразно отметить некоторые приближенные приемы, которыми можно пользоваться, и тщательно взвесить связанные с ними неудобства и опасности. Неудобства могут быть двух родов: первые могут помешать логическому анализу, вторые — уменьшить точность теоретико-вероятностных оценок. Более опасны первые, так как, исказив результат логического анализа, они могут привести к ошибочным выводам, что совершенно нетерпимо.

Чтобы не исказить логический анализ, важно сохранить все симптомы и исследования, которые приводят к различным диагнозам. Поэтому приближенные приемы должны заключаться в изъятии тех столбцов, соответствующих комплексам симптомов, отсутствие которых не вызывает утраты логической информации. Мы рассмотрим вкратце три таких приема.

Первый состоит в употреблении первичных импликантов. Как было сказано выше в п. 2.3, никакой потери логической информации при этом не происходит. Заметим, что вероятность, соответствующая такому импликанту, равна сумме вероятностей всех столбцов, которые образуют этот импликант. Отсюда следует, что на значении вероятности не скажется, войдет или не войдет в столбец первичного импликанта симптом, соответствующий числу 2. Конечно, когда применяется формула Байеса и имеется таблица значений  $P(s^i|d_j)$  для всех компонент первичного импликанта, никакие приближенные значения вероятностей не нужны.

Второй прием основан на том, что комплексы симптомов любой данной болезни обычно группируются во-

круг некоторой «типичной» комбинации симптомов. Назовем «расстоянием»  $l_{ik}$  между двумя комплексами симптомов  $s^i$  и  $s^k$  число строк, на пересечении с которыми столбцы, соответствующие  $s^i$  и  $s^k$ , имеют различные элементы. Эта метрика удовлетворяет, очевидно, условиям

$$l_{ii} = 0, \quad l_{ik} > 0 \quad \text{при} \quad i \neq k, \quad l_{ik} = l_{ki}, \\ l_{ij} \leq l_{ik} + l_{kj}.$$

Пусть теперь  $d_i$  и  $d_k$  — два различных комплекса заболеваний, для которых  $s^i$  и  $s^k$  соответственно служат «типичными» комплексами симптомов. Это означает, что, каковы бы ни были комплексы симптомов  $s^h$  и  $s^j$ , относящиеся соответственно к  $d_i$  и  $d_k$ , для них

$$l_{ih} < l_{ij} \quad \text{и} \quad l_{hk} > l_{jk}.$$

Тогда очевидно, что для того, чтобы провести различие между  $d_i$  и  $d_k$ , достаточно ограничиться фиксацией «типичных» комплексов  $s^i$  и  $s^k$ . Однако такая частичная фиксация симптомов может привести к ошибочному заключению. Поэтому этот прием должен применяться для исключения лишь маловероятных столбцов, «близких» к другим столбцам, связанным с тем же комплексом заболеваний. Поскольку столбцы «близки», они различаются лишь по малому числу симптомов, и вероятность того, что частичная фиксация симптомов приведет к ошибке, мала.

Третий прием представляет собой уточнение предыдущего, но теперь оставшимся столбцам приписываются определенные веса. Этот метод близок к методам максимума правдоподобия или минимального риска, применяемым в таких вопросах, как выбор оптимального решения, распознавание образов и теория самоорганизующихся систем<sup>1)</sup>. Каждому элементу  $e_{kij}$ , соответствующему симптому  $S(k)$  из комплекса  $C_j^i$ , приписывается вес  $W_{kij}$ , а вероятностям  $P_{ij}$  — значения  $V_{ij}$ .

<sup>1)</sup> См., например, Minsky M., Steps towards artificial intelligence, *Proc. IRE.*, 49, № 1 (1961), 8—30; Hawkins J. K., Self-organizing systems — A review and commentary, *Proc. IRE.*, 49, № 1 (1961), 31—40. В обеих статьях приведена обширная библиография,

Делается это следующим образом. Сначала все  $W_{kij}$  приравниваются 1. Затем всякий раз, когда исключается столбец  $C_i$ , соответствующий некоторому комплексу симптомов и заболеваний, для тех систем индексов, при которых  $e_{kij}=e_{krt}$ , вес  $W_{krj}$  получает приращение  $\Delta W_{krj}$  при  $j=t$ , а при  $j \neq t$  — приращение  $-\Delta W_{krj}$ . После этого вероятности  $P_{ij}$  нормируют и через  $V_{ij}$  обозначают их новые значения. При каждом исключении столбца все эти операции повторяют и  $P_{ij}$  каждый раз заново нормируют. Теперь мы опишем те четыре этапа, на которые распадается процедура установления диагноза после того, как для каждого элемента определен его вес.

1) Для каждого столбца, содержащегося в запоминающем устройстве, образуется сумма тех  $W_{kij}$ , которые согласуются с симптомами, обнаруженными у больного. Обозначим через  $Q_j$  сумму  $W_{kij}$  по некоторым  $i$ .

2) Каждая сумма  $Q_j$  сравнивается с произведением  $a \cdot n$ , где  $n$  — число симптомов, замеченных врачом, и  $0 < a \leq 1$ .

3) Для любого комплекса заболеваний  $d_j$  образуется сумма  $R_j$  вероятностей  $V_{ij}$ , соответствующих тем столбцам, для которых сумма всех  $W_{kij}$  не меньше чем  $a \cdot n$ .

4) Наибольшая из сумм  $R_j$  указывает тот комплекс заболеваний  $d_j$ , которым вероятнее всего страдает больной.

Заметим, что конкурирующего диагноза может и не быть: если возможно установить точный диагноз, то только он и появится в итоге описанной процедуры.

Интересно отметить, что если ни один столбец не исключается, то все  $W_{kij}=1$ ,  $a=1$  и  $V_{ij}=P_{ij}$ , как и следовало ожидать; в этом случае применим описанный выше первоначальный метод установления диагноза.

## 5. Выбор лечения с учетом эффективности

**5.1. Роль эффективности.** Если после проведения всех возможных исследований налицо оказываются несколько конкурирующих диагнозов, то необходимо сравнить эффективность соответствующих методов лечения. Так же приходится поступать и тогда, когда решается

вопрос, идти ли на более сложные исследования или остановиться на диагнозе, который можно поставить при имеющихся результатах анализов.

При определении эффективности того или иного курса лечения приходится сталкиваться с факторами, трудно поддающимися учету, так как во многих случаях могут действовать социальные, экономические, этические и моральные соображения, относящиеся к самому больному, его семье и к обществу, в котором он живет.

Предположим, что все эти деликатные факторы каким-то образом учтены. Вопрос о разумном выборе лечения все же остается. Часто речь идет о применении сравнительно простых, широко распространенных терапевтических средств. Но, может быть, так же часто выбор средств лечения требует разбора сложной и противоречивой ситуации. Мы рассмотрим случаи<sup>1)</sup>, когда решение принимается а) в бесспорной ситуации, б) в условиях риска и в) в условиях неизвестности.

## 5.2. Выбор метода лечения в различных условиях.

Под «выбором метода лечения в бесспорной ситуации» понимается выбор, который делается в предположении, что комплекс заболеваний пациента точно известен, а также известны прогнозы возможных способов лечения. В простейшем случае задача может быть оформлена, например, в виде таблицы

|       | $d_j$    |
|-------|----------|
| $T_1$ | $V_{1j}$ |
| $T_2$ | $V_{2j}$ |

где  $d_j$  — комплекс заболеваний,  $T_1$  и  $T_2$  — возможные методы лечения,  $V_{1j}$  и  $V_{2j}$  — соответствующие меры эффективности (согласно прогнозам) этих методов. Разумеется, всегда выбирается тот метод, мера эффективности которого максимальна. Впрочем, более сложные задачи о выборе лечения требуют применения методов

<sup>1)</sup> Luce R. D., Raiffa H., Games and decisions, New York, 1957. (Русский перевод: Льюис Р. Д., Райфа Х., Игры и решения, ИЛ, М., 1961.)

линейного программирования. Рассмотрим такой пример: имеются две возможности лечения рака — лучевая терапия и химиотерапия, причем эффективность того и другого метода выражена в некоторых общих единицах; скажем, химиотерапевтический препарат обладает эффективностью в 1000 единиц на единицу веса, а облучение 1000 единиц в минуту. Допустим, что больному требуется не менее 3000 единиц эффективности. Однако оба метода токсичны, причем, опять-таки в каких-то общих единицах, токсичность лекарственных средств составляет 400 единиц на единицу веса, а токсичность облучения 1000 единиц в минуту. Допустим, что больной не должен получить более 2000 таких единиц. Наконец предположим, что введение одной единицы веса лекарственного препарата причиняет больному *в три раза* бóльшие неудобства, чем облучение в течение одной минуты. Задача состоит в подборе такого сочетания обоих методов лечения, которое удовлетворяет двум сформулированным выше требованиям и одновременно минимизирует причиняемые больному неудобства. Если  $X_1$  — прописанное больному количество лекарственного препарата (в рассматриваемых единицах веса), а  $X_2$  — длительность облучения (в минутах), то прежде всего должно быть выполнено неравенство

$$1000X_1 + 1000X_2 \geq 3000;$$

с другой стороны, токсические свойства лекарства и облучения выдвигают ограничение

$$400X_1 + 1000X_2 \leq 2000.$$

Мы хотим выбрать такие значения  $X_1$ ,  $X_2$ , которые удовлетворяют этим двум неравенствам и одновременно минимизируют величину

$$D = 3X_1 + X_2.$$

Так как, кроме того,  $X_1 \geq 0$  и  $X_2 \geq 0$ , то искомая точка  $(X_1, X_2)$  должна принадлежать заштрихованной области на рис. 9. Очевидно, далее, что решение  $(X_1, X_2)$  должно лежать в одной из вершин заштрихованного треугольника. Вычислим значения  $D = 3X_1 + X_2$  в этих вершинах, т. е. в точках  $(3,0)$ ,  $(5,0)$  и  $(\frac{5}{3}, \frac{4}{3})$ ; получим



соответственно  $D=9$ ,  $D=15$  и  $D=6,3$ . Таким образом, следует назначить комбинированное лечение — введение  $\frac{5}{3}$  единицы лекарственного препарата и облучение в течение  $\frac{4}{3}$  минуты. Конечно, приведенный пример совершенно нереален, но лишь из-за чрезмерного упрощения, присущего всякой иллюстрации. В реальных задачах

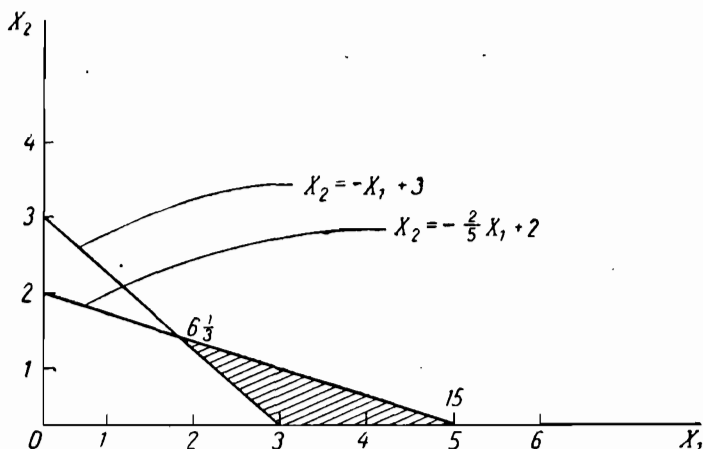


Рис. 9. Решение задачи о совместном применении лекарства и облучения.

приходится сталкиваться с множеством факторов и рассматривать системы многих неравенств. Но сейчас мы хотим подчеркнуть, что даже в бесспорной ситуации возникают экстремальные задачи, требующие привлечения методов линейного программирования.

Говоря о «выборе лечения в условиях риска», мы имеем в виду, что есть несколько конкурирующих диагнозов, обладающих известными вероятностями. При этом известны меры эффективности  $V_{kj}$  различных методов лечения  $T_k$  одного и того же комплекса заболеваний  $d_j$ , которым с вероятностью  $P_j$  страдает больная. Пусть, например, высказаны два конкурирующих диагноза,  $d_2$  и  $d_3$ , соответственно с вероятностями  $P_2 = \frac{5}{7}$  и  $P_3 = \frac{2}{7}$ . Предположим, что мы располагаем методом лечения  $T_1$ , имеющим 90%-ную эффективность при заболева-

нии  $d_2$  (т. е.  $V_{12} = 90/100$ ) и 30%-ную эффективность при заболевании  $d_3$  ( $V_{13} = 30/100$ ). Пусть одновременно имеется метод лечения  $T_2$ , обладающий всего лишь 10%-ной эффективностью при заболевании  $d_2$  и 100%-ной эффективностью при заболевании  $d_3$  (т. е.  $V_{22} = 10/100$  и  $V_{23} = 100/100$ ). Перечисленные данные собраны в табл. 2. Требуется

Таблица 2

|       | $P_2 = 5/7$       | $P_3 = 2/7$        |
|-------|-------------------|--------------------|
| $T_1$ | $V_{12} = 90/100$ | $V_{13} = 30/100$  |
| $T_2$ | $V_{22} = 10/100$ | $V_{23} = 100/100$ |

установить, какой метод лечения предпочтительнее. Ответ на этот вопрос дает понятие *математического ожидания* процента больных, излеченных рассматриваемыми методами:

$$E_k = \sum_j V_{kj} P_j.$$

В нашем примере  $E_1 = 51/70$ ,  $E_2 = 25/70$ , так что нам следует отдать предпочтение методу  $T_1$ .

До сих пор мы принимали за меру эффективности лечения данного комплекса заболеваний процент больных, излеченных этим методом. Такой подход не всегда оправдан; так, например, многие хирургические операции сопряжены с определенным риском: если операция проходит успешно, больной выздоравливает (или по крайней мере операция идет больному на пользу); в случае неудачи больной может погибнуть. При таких условиях определить меру эффективности лечения труднее. В примере, содержащемся в табл. 3, значения меры

Таблица 3

|       | $P_2 = 5/7$ | $P_3 = 2/7$ |
|-------|-------------|-------------|
| $T_1$ | +5          | -10         |
| $T_2$ | -5          | +8          |

эффективности заключены между  $-10$  и  $+10$ . Здесь  $E_1 = 5/7$ ,  $E_2 = -9/7$ , и мы выбираем метод лечения  $T_1$ .

Два пункта требуют дополнительных замечаний. Во-первых, мы рассматривали нашу задачу с точки зрения множества больных, каждому из которых поставлен диагноз  $d_2$  и  $d_3$ , и показали, как выбрать такой метод лечения, чтобы число излеченных больных было наибольшим. Но в частной практике врач обычно имеет дело с единичным больным. Нетрудно видеть, что, добиваясь увеличения математического ожидания числа излеченных больных, мы тем самым увеличиваем вероятность излечения *индивидуального* больного; следовательно, описанные методы применимы и к единичным больным.

Во-вторых, мы не ставим перед собой задачу принятия решений, связанных с учетом ценности того или иного метода лечения. Фактически мы отделили задачу *выбора стратегии* от задачи *оценки эффекта лечения* и рассматриваем только первую из них. Вторая задача часто включает трудно учитываемые факторы морального и этического характера, и решение ее в конечном счете предоставляется на усмотрение врача.

Следует еще заметить, что рассматриваемые  $d_j$  должны образовывать полную систему попарно несовместимых заболеваний, т. е. у больного должно быть одно и только одно заболевание из комплекса  $d_j$ . Если обозначить одним значком  $d_j$  совокупность всех тех заболеваний, которые не были отброшены в результате логического анализа, то высказанное условие *выполняется автоматически*. Аналогичному условию должны удовлетворять и  $T_k$ ; это означает, что один из рассматриваемых методов лечения обязательно должен быть применен, тогда как любые два из этих методов считаются несовместимыми.

Итак, мы изложили вкратце логическую схему, лежащую в основе установления диагноза; показали, как можно найти вероятности истинности диагнозов, полученных логическим методом; описали способ, с помощью которого можно, опираясь на вычисленные вероятности, выбрать целесообразный метод лечения. Однако, как было уже замечено, мы не всегда располагаем данными,

достаточными для вычисления искомых вероятностей; в применении к некоторым заболеваниям такие данные всегда будут трудно доступны. Таким образом, во многих случаях выбор метода лечения должен опираться только на логический анализ. Мы приходим к задаче «выбора лечения в условиях неизвестности», т. е. в такой ситуации, когда имеется несколько конкурирующих диагнозов, но *нет никаких данных* о вероятностях, с которыми эти диагнозы могут оправдаться.

Выбор наилучшего метода лечения при таких условиях можно описать в терминах «теории игр». Налицо два «игрока» — врач и природа. Врач пытается, основываясь на имеющихся неполных знаниях о природе, выработать оптимальную стратегию. Данные, содержащиеся в табл. 2, показывают, что «выигрывает» врач и «проигрывает» природа. Но теперь нам *не известны* вероятности наличия у пациента заболевания  $d_2$  или заболевания  $d_3$ . Наша задача по-прежнему состоит в отыскании такого метода, который обеспечил бы излечение наибольшего числа больных, иначе говоря, *максимизировал бы наименьшее возможное число излеченных больных*. Фактически мы располагаем тремя возможностями: 1) подвергнуть всех больных лечению  $T_1$ , 2) подвергнуть всех больных лечению  $T_2$  и 3) часть больных подвергнуть лечению  $T_1$ , а остальных — лечению  $T_2$ . Первые два варианта составляют так называемые чистые стратегии, третий вариант — смешанную стратегию.

Обратимся снова к табл. 2 и изберем смешанную стратегию (чистую стратегию можно рассматривать как частный случай смешанной). Пусть  $Q$  — доля больных, к которым решено применить лечение  $T_1$ ; тогда доля больных, к которым применяется лечение  $T_2$ , составит  $1 - Q$ . Если бы все больные страдали заболеванием  $d_2$ , то математическое ожидание доли излеченных больных было бы равно

$$E(d_2) = \frac{90}{100} Q + \frac{10}{100} (1 - Q).$$

На рис. 10 нанесен график  $E(d_2)$  как функции от  $Q$ . Аналогично если бы все больные страдали заболеванием  $d_3$ , то мы имели бы математическое ожидание доли

излеченных больных

$$E(d_3) = \frac{30}{100} Q + \frac{100}{100} (1 - Q);$$

этот график также нанесен на рис. 10. Если же мы имеем как случай заболевания  $d_2$ , так и случаи

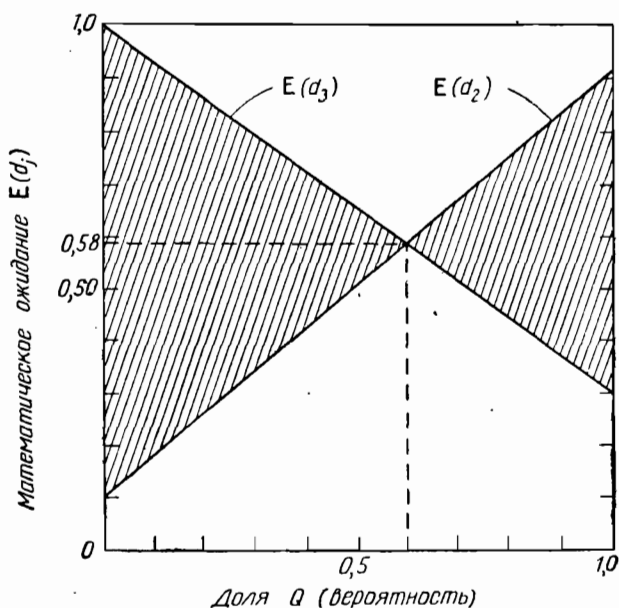


Рис. 10. Математическое ожидание в примере со смешанной стратегией.

заболевания  $d_3$ , то значение математического ожидания излеченных больных при любом  $Q$  будет равно ординате одной из точек заштрихованной области.

Нижний участок границы этой области соответствует наименьшей доле излеченных больных, которую мы ожидаем получить, не зная, как распределены заболевания  $d_2$  и  $d_3$ . При  $Q=0,6$  это наименьшее значение достигает максимума, и при таком значении  $Q$  математическое ожидание доли излеченных больных составит 58% общего количества больных. Следовательно, к 60% больных следует применить лечение  $T_1$ , а к 40% — лечение  $T_2$ .

Осуществить такую рекомендацию весьма просто — разделить случайным образом всех больных на две группы, содержащие соответственно 60% и 40% общего числа больных; первая группа подвергается лечению  $T_1$ , вторая — лечению  $T_2$ . Можно действовать иначе, выбирая для каждого больного лечение  $T_1$  или  $T_2$  случайно. Действительно, второй метод оказывается единственно возможным, когда речь идет об одном больном (которого нельзя разделить на две части в отношении 6:4!). Именно так применяется смешанная стратегия в тех случаях, когда речь идет об индивидуальном больном.

Такой метод выбора лечения трудно оценить по достоинству при первом знакомстве с ним, но как раз так применяются в отдельных случаях теоретико-вероятностные соображения. Конечно, только что рассмотренный пример крайне схематичен, в реальных условиях выбор метода лечения оказывается гораздо сложнее, поскольку на практике обычно ищется дополнительная информация сверх той, которой мы располагаем в этом примере. В заключение мы процитируем высказывание Дж. Вильямса<sup>1)</sup> о роли теории игр:

«Теория игр, несмотря на ее ограничения, имеет в настоящее время приложения. Однако основная заслуга теории игр в том, что она дала ориентацию людям, которые сталкиваются с крайне запутанными проблемами. И хотя теория игр не дает строгого решения этих проблем, по крайней мере в настоящее время и, вероятно, в течение неопределенного срока в будущем, тем не менее она указывает основу и направление усилий, предназначенных для их разрешения. Понятие стратегий, различие между игроками, роль случайных событий, матричное представление платежей, понятие о чистых и смешанных стратегиях и т. д. дают полезную ориентацию людям, которым приходится иметь дело со сложными конфликтными ситуациями.»

Примененный здесь способ седловой точки не всегда оказывается наилучшим. Рассмотрим, например, гра-

<sup>1)</sup> Williams J. D., The compleat strategist, New York, 1960, p. 217. (Русский перевод: Вильямс Дж. Д., Совершенный стратег или букварь по теории стратегических игр, изд. «Сов. радио», М., 1960.)

фики на рис. 11. Способ седловой точки приведет к смешанной стратегии со значением  $Q$ , соответствующим точке пересечения графиков; однако при  $Q=1$  минимальное значение несколько меньше, но увеличивается вероятность больших значений  $E$ .

**5.3. Отделение факторов, трудно поддающихся учету.**  
На значениях  $V_{hi}$  сказывается влияние двух источников:

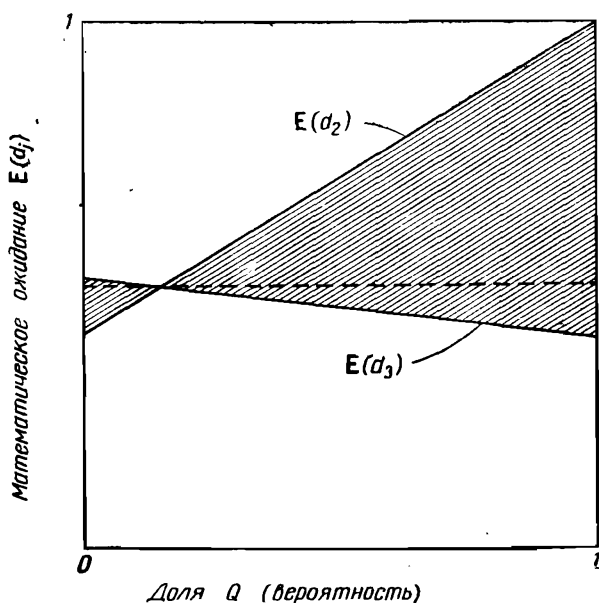


Рис. 11.

трудно уловимые факторы и известные вероятности излечения. Последние легко учесть с помощью сбора статистического материала. Что же касается первых, то они по самой своей сути ускользают от математика или статистика. Однако задача состоит в том, чтобы оценить  $V_{hi}$ , учитывая оба источника. Один из возможных подходов к решению этой задачи таков.

В идеализированной ситуации верный метод лечения должен излечить всякого больного, страдающего

данным заболеванием. Если метод лечения таков, что при известном комплексе заболеваний положительный результат достигается лишь с определенной вероятностью, большей нуля, но меньшей единицы, то это объясняется либо тем, что само лечение оказывает различное действие на различных больных, либо тем, что диагноз устанавливается не вполне точно. Первое объяснение может быть приемлемо, в частности, тогда, когда свойства применяемых лечебных средств варьируют в значительных пределах; этот случай мы не будем рассматривать. Второе объяснение подходит, например, тогда, когда заболевание вызывается бактериями нескольких видов, которые мы еще плохо отличаем друг от друга. При этом лечебное средство может воздействовать на один вид бактерий и не воздействовать на другой, создавая впечатление случайности в исходе лечения, тогда как в действительности случайным оказывается вид бактерий, вызвавших заболевание. При этом неопределенность исхода лечения сводится к неопределенности, которая может быть устранена путем дальнейшего уточнения диагноза. Тем самым удастся выделить «в чистом виде» такие  $V_{ki}$ , значения которых полностью зависят от факторов, трудно поддающихся учету.

Пусть, например, мы имели возможные диагнозы  $d_1$ ,  $d_2$  с известными вероятностями  $P_1$  и  $P_2$ . Пусть, далее,  $p_{11}$  и  $p_{12}$  — соответственно вероятности, с которыми лечение  $T_1$  применяется с успехом при заболеваниях  $d_1$  и  $d_2$ . Эти первоначальные данные могут быть сведены в таблицу

| Вероятности           | $P_1$               | $P_2$               |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Комплексы заболеваний | $d_1$               | $d_2$               |
| $T_1$                 | $f_{11}(p_{11}, -)$ | $f_{12}(p_{12}, -)$ |

Здесь значения  $f_{ji}(\tilde{p}_{ji}, -)$  отражают влияние вероятностей  $p_{ji}$  и трудно уловимых факторов. Вспоминая ска-



занное выше, введем вместо  $d_1$  комплексы заболеваний  $d'_1$  и  $d''_1$ , а вместо  $d_2$  — комплексы  $d'_2$  и  $d''_2$ . Их вероятности будут соответственно равны  $P_1 p_{11}$ ,  $P_1(1 - p_{11})$ ,  $P_2 p_{12}$  и  $P_2(1 - p_{12})$ . Таблица примет следующий вид:

| Вероятности           | $P_1 p_{11}$ | $P_1(1 - p_{11})$ | $P_2 p_{12}$ | $P_2(1 - p_{12})$ |
|-----------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Комплексы заболеваний | $d'_1$       | $d''_1$           | $d'_2$       | $d''_2$           |
| $T_1$                 | $V'_{11}$    | $V''_{11}$        | $V'_{12}$    | $V''_{12}$        |

Здесь значения  $V'_{ji}$  и  $V''_{ji}$  зависят теперь уже только от не поддающихся учету факторов.

## 6. Динамическая задача

**6.1. Описание задачи.** Предположим, что после проведения логического анализа для данного больного возможны различные диагнозы; допустим, что вычислены вероятности этих диагнозов и выбрано определенное лечение. Ясно, что первые показатели воздействия на больного лечения дают дополнительную информацию о возможных диагнозах и что по прошествии некоторого времени может потребоваться пересмотреть выбранный метод лечения. В своей практической деятельности врачи постоянно используют этот цикл «лечение — диагноз», в котором метод лечения играет роль дополнительного исследования. Особенностью такого дополнительного исследования является то, что источником информации оказывается воздействие лечения на *состояние здоровья* больного.

В предыдущем разделе рассматривался случай, когда для возможных методов лечения были определены вероятности их успешного применения при данном заболевании и когда с каждой комбинацией «диагноз — лечение» связывалась некоторая ее числовая оценка. Там была сделана попытка выяснить смысл случайности

в исходе лечения. В настоящем разделе вероятности излечения имеют обычный смысл. Говоря точно,  $p_{kj}$  есть вероятность изменения состояния больного, т. е. перехода от *плохого* состояния к *хорошему*, при воздействии лечения  $T_k$  на определенный комплекс заболеваний  $d_j$ . Ясно, однако, что при оценке эффективности лечения можно рассматривать не два, а большее число состояний больного. В целях иллюстрации рассмотрим три состояния  $H_1, H_2, H_3$ . При этом для каждого комплекса заболеваний и для каждого метода лечения мы будем иметь девять вероятностей перехода от любого  $H_r$  к любому  $H_t$ . Мы обозначим их  $p_{kj}^{rt}$ , где верхние индексы указывают исходное и окончательное состояние, а нижние, как и раньше, относятся к методу лечения и к комплексу заболеваний. С каждой вероятностью возможного перехода от одного состояния здоровья к другому сопоставляется некоторое число  $v_{kj}^{rt}$  — «ценность» этой вероятности. В табл. 4 приведены данные, которые относятся к двум комплексам заболеваний, выступающим в качестве двух возможных диагнозов, и двум методам лечения. Если больной находится в состоянии  $H_r$  и к нему применен метод лечения  $T_k$ , то эффективность этого последнего измеряется величиной

$$E_k^r = \sum_j P_j \left( \sum_t p_{kj}^{rt} v_{kj}^{rt} \right) = P_1 (p_{k1}^r v_{k1}^r + p_{k1}^{r2} v_{k1}^{r2} + p_{k1}^{r3} v_{k1}^{r3}) + \\ + P_2 (p_{k2}^r v_{k2}^r + p_{k2}^{r2} v_{k2}^{r2} + p_{k2}^{r3} v_{k2}^{r3}) = P_1 E_{k1}^r + P_2 E_{k2}^r.$$

**6.2. Метод динамического программирования при наличии естественного возможного диагноза.** В этом разделе мы ограничимся случаем, когда имеется лишь один возможный диагноз  $d_j$ , и займемся выбором «наилучшего» метода лечения этого комплекса заболеваний. Разумеется, после того как лечение применено, здоровье больного может перейти из одного состояния в другое, в связи с этим может понадобиться пересмотр метода лечения, что в свою очередь вызовет изменение состояния больного, и т. д. Выбор лечения, который обеспечивает наибольшую эффективность, производится со-

Таблица 4

( $H_r$  — состояния здоровья больного,  $T_k$  — методы лечения,  
 $p_{kj}^{rt}$  — вероятности перехода,  $v_{kj}^{rt}$  — их ценность,  
 $r = 1, 2, 3$ ;  $k, j = 1, 2$ )

| Состояния здоровья | Методы лечения | Вероятности переходов и их ценности                                                    |                                                                                        |
|--------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                | $d_1, P_1$                                                                             | $d_2, P_2$                                                                             |
| $H_1$              | $T_1$          | $p_{11}^{11} \ p_{11}^{12} \ p_{11}^{13}$<br>$v_{11}^{11} \ v_{11}^{12} \ v_{11}^{13}$ | $p_{12}^{11} \ p_{12}^{12} \ p_{12}^{13}$<br>$v_{12}^{11} \ v_{12}^{12} \ v_{12}^{13}$ |
|                    | $T_2$          | $p_{21}^{11} \ p_{21}^{12} \ p_{21}^{13}$<br>$v_{21}^{11} \ v_{21}^{12} \ v_{21}^{13}$ | $p_{22}^{11} \ p_{22}^{12} \ p_{22}^{13}$<br>$v_{22}^{11} \ v_{22}^{12} \ v_{22}^{13}$ |
| $H_2$              | $T_1$          | $p_{11}^{21} \ p_{11}^{22} \ p_{11}^{23}$<br>$v_{11}^{21} \ v_{11}^{22} \ v_{11}^{23}$ | $p_{12}^{21} \ p_{12}^{22} \ p_{12}^{23}$<br>$v_{12}^{21} \ v_{12}^{22} \ v_{12}^{23}$ |
|                    | $T_2$          | $p_{21}^{21} \ p_{21}^{22} \ p_{21}^{23}$<br>$v_{21}^{21} \ v_{21}^{22} \ v_{21}^{23}$ | $p_{22}^{21} \ p_{22}^{22} \ p_{22}^{23}$<br>$v_{22}^{21} \ v_{22}^{22} \ v_{22}^{23}$ |
| $H_3$              | $T_1$          | $p_{11}^{31} \ p_{11}^{32} \ p_{11}^{33}$<br>$v_{11}^{31} \ v_{11}^{32} \ v_{11}^{33}$ | $p_{12}^{31} \ p_{12}^{32} \ p_{12}^{33}$<br>$v_{12}^{31} \ v_{12}^{32} \ v_{12}^{33}$ |
|                    | $T_2$          | $p_{21}^{31} \ p_{21}^{32} \ p_{21}^{33}$<br>$v_{21}^{31} \ v_{21}^{32} \ v_{21}^{33}$ | $p_{22}^{31} \ p_{22}^{32} \ p_{22}^{33}$<br>$v_{22}^{31} \ v_{22}^{32} \ v_{22}^{33}$ |

гласно так называемому принципу оптимальности в теории динамического программирования<sup>1)</sup>).

<sup>1)</sup> См., например, Bellman R., Dynamic programming, Princeton, 1957, гл. XI. (Русский перевод: Беллман Р., Динамическое программирование, ИЛ, М., 1960.) Или Howard R. A., Dynamic programming and Markov processes (гл. 3, 4), Cambridge, Mass., New York, 1960.

Пусть  $V'_j(n)$  означает суммарную меру эффективности лечения за  $n$  шагов в предположении, что  $H_r$  есть исходное состояние больного и что на каждом шаге выбирается наилучший метод лечения. Согласно принципу оптимальности,

$$\begin{aligned} V'_j(n+1) &= \max_k \sum_i p_{kj}^{r_i} [v_{kj}^{r_i} + V'_j(n)] = \\ &= \max_k [E'_{kj} + \sum_i p_{kj}^{r_i} V'_j(n)]. \end{aligned}$$

Таким образом, выбор наилучшего лечения на  $(n+1)$ -м шаге определяется значением  $k$ , при котором достигается указанный максимум.

Вычисления производятся в следующем порядке: сначала выбираются начальные значения  $V'_j(0)$  для всех  $r$  (в нашем примере  $r=1, 2, 3$ ); далее вычисляются значения

$$\sum_i p_{kj}^{r_i} [v_{kj}^{r_i} + V'_j(0)] = E'_{kj} + \sum_i p_{kj}^{r_i} V'_j(0)$$

для всех  $r$  и  $k$  (в нашем случае  $k=1, 2$ ) и для каждого  $r$  находится  $k$ , при котором это выражение достигает максимума, обозначаемого  $V'_j(1)$ ; затем вычисляются

$$\sum_i p_{kj}^{r_i} [v_{kj}^{r_i} + V'_j(1)] = E'_{kj} + \sum_i p_{kj}^{r_i} V'_j(1)$$

для всех  $r$ , находится  $k$ , при котором это выражение имеет наибольшее значение  $V'_j(2)$ , и т. д. Пусть, например, исходное состояние больного будет  $H_3$  (т. е.  $r=3$ ). Если  $V_j^3(n)$  при некотором  $n=n'$  достигает наибольшего значения, то выбор лечения рекомендуется пересмотреть  $n'$  раз. Если же  $V_j^3(n)$  возрастает вместе с  $n$ , приближаясь к некоторому предельному значению, то в качестве  $n'$  выберем какое-нибудь из  $n$ , при которых  $V_j^3(n)$  «достаточно близко» к этому пределу. На рис. 12 изображен график для случая, когда имеется больной с заболеванием  $d_j$ . Наибольшее значение  $V_j^3(n)$  достигается при  $n=n'=3$ ; рекомендуются три цикла лечения (для  $n=3, 2$  и  $1$ ). Для любых  $r$  и  $n$  указаны значения  $k$ , определяющие оптимальный выбор лечения. Функция

$v_{kj}^{rt}$ , соответствующая методу лечения  $T_k$ , должна отражать такие факторы, как вероятность для больного остаться в живых, терапевтическую эффективность, побочное действие, связанное с длительным лечением, а

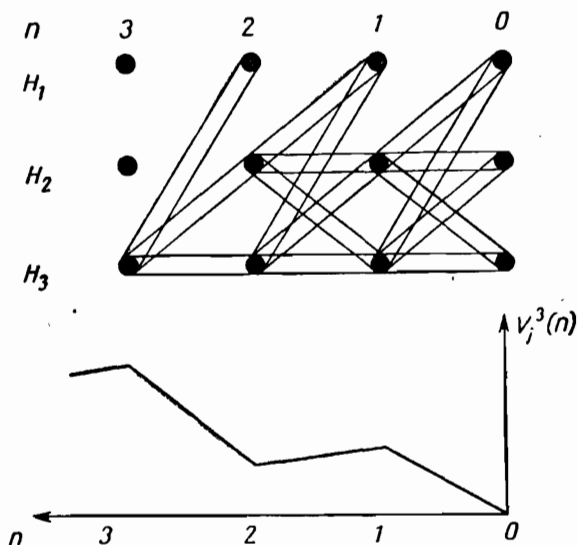


Рис. 12. Переоценка методов лечения. Больной страдает заболеванием  $d_j$ , его исходное состояние  $H_3$ . Предположено (для упрощения чертежа), что  $H_1$  — состояние полного выздоровления. По чертежу видно, что  $V_j^3(n)$  достигает наибольшего значения при  $n=3$ .

также экономические, социальные и моральные соображения.

**6.3. Итерации процесса «лечение — диагноз».** Пусть теперь имеются два или более возможных диагноза, и пусть они будут взаимно исключающими; каждый диагноз  $d_j$  установлен с вероятностью  $P_j$ , которую можно вычислить методами разд. 4. Для каждого комплекса заболеваний  $d_j$  описанным выше способом определяется число  $n'_j$  планируемых циклов, а также рассматривается применение первоначального лечения на  $n'_j$ -м этапе; при этом мы как бы совмещаем плоскости на рис. 12, соответствующие различным  $d_j$  (см. рис. 13). Процесс

итераций «лечение — диагноз» начинается с вычисления для каждого  $k$  величины

$$E_k^r(n) = \sum_j P_j [E_{kj}^r + \sum_t P_{kj}^t V_j^t(n'_j)];$$

в нашем примере  $r=3$ . В качестве исходного метода лечения мы выбираем тот метод  $T_k$ , для которого  $E_k^r(n)$

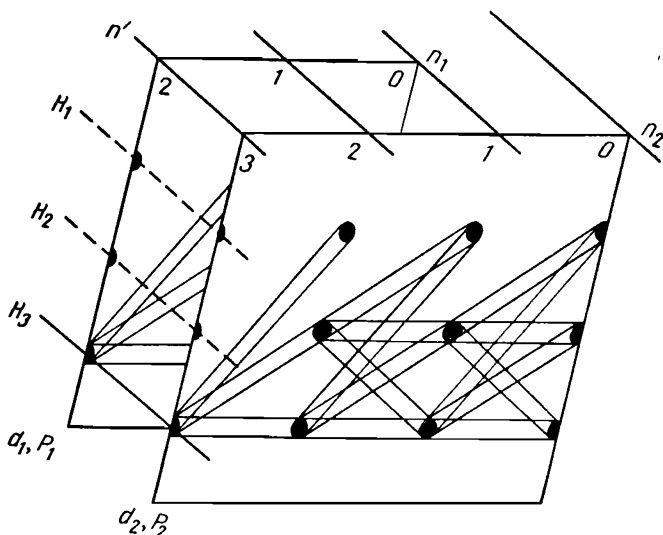


Рис. 13. Совмещение графиков, относящихся к заболеваниям  $d_1$  и  $d_2$  (итерации начаты при  $n'_2=2$  и  $n'_2=3$ ).

оказывается наибольшей. После того как лечение применяется достаточно долго, чтобы можно было оценить его эффективность, определяется то новое состояние  $H'_r$  в которое перешел больной. Это наблюдение можно использовать как дополнительный тест в логическом анализе. При этом может произойти сокращение числа возможных диагнозов, подлежащих рассмотрению. Затем вычисляются новые значения  $P'_j$  вероятностей диагнозов  $d_j$ . Эти вероятности используются при вычислении

для каждого метода лечения  $T_k$  выражения

$$E'_k(n-1) = \sum_j P'_j [E'_{kj} + \sum_i p'_{kij} V'_j (n'_j - 1)],$$

где индекс  $j$  пробегает новое, может быть, урезанное, множество значений. То  $k$ , при котором  $E'_k(n-1)$  достигает максимума, определяет новый выбор лечения, и

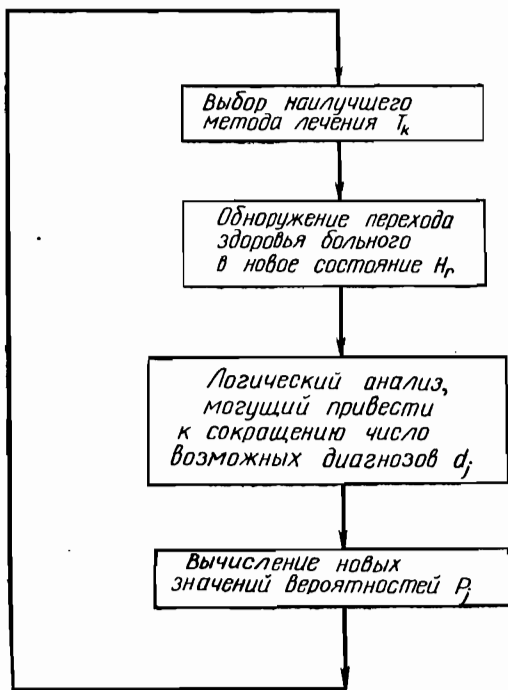


Рис. 14. Схема отдельного цикла в динамической задаче.

мы продолжаем итерации согласно схеме на рис. 14. Процесс итераций заканчивается, когда число циклов  $n = \min(n'_j)$  будет исчерпано либо когда больной выздоровеет — смотря по тому, что произойдет раньше. Если итерации закончены, а больной еще не выздоровел, то для оставшихся комплексов заболеваний процесс повторяется точно так же, как раньше.

## 7. Учет индивидуальных особенностей больного.

### Заключение

**7.1. Индивидуальные особенности.** Состояние здоровья определяется физиологическими и биохимическими показателями. Изменение или стандартное отклонение такого показателя у отдельного индивидуума меньше стандартного отклонения этого показателя у всей популяции, и среднее значение такого показателя у отдельного индивидуума может не совпадать со средним, вычисленным для всей популяции. Поэтому значение, лежащее в пределах нормы для популяции, может не быть нормальным для отдельного индивидуума; возможно и обратное. Вообще говоря, такого рода показатели варьируют от индивидуума к индивидууму гораздо больше, чем принято считать. Р. Уилльямс<sup>1)</sup> замечает, что «практически любой человеческий организм представляет собой в том или ином смысле отклонение от нормы». Поэтому, производя какое-либо исследование, мы должны исходить из норм для данного индивидуума, а не из норм, установленных для популяции, как делают обычно. Впрочем, как указывает Уилльямс, изучение биохимической индивидуальности стало возможно лишь в последнее время с появлением таких методов исследования, как хроматография, изотопные методы и физические методы анализа и разделения.

Другая причина, заставляющая нас ориентироваться на индивидуальные нормы, состоит в том, что биохимические и физиологические показатели изменяются с возрастом. Вместе с ними меняется и индивидуальная восприимчивость к той или иной болезни. Это обстоятельство ясно выступает при изучении данных о смертности: именно индивидуальные отклонения в процессе «выхода из строя», или дегенерации, различных биохимических и физиологических систем объясняют «квантовый» характер дифференциальных кривых смертности<sup>2)</sup>. Обнару-

<sup>1)</sup> Williams R. J., Biochemical individuality, New York, 1956.

<sup>2)</sup> См., например, статью Sacher G. A., Reparable and irreparable injury; a survey of the position in experiment and theory, в сборнике Radiation biology and medicine, под редакцией Claus W. D., Mass., 1958, стр. 297.



жив на ранней стадии этого процесса значительное отклонение какого-либо биохимического показателя от нормы, присущей данному *индивидууму*, можно прибегнуть к предупредительным мерам. Но в настоящее время имеется мало данных о биохимических и физиологических состояниях в начальных и последующих стадиях заболеваний.

Данные такого рода могут быть включены в наши схемы диагностики и выбора метода лечения. Ясно, что в том случае, когда результат соответствующего исследования может дать любое числовое значение из некоторого промежутка, последний следует заменить совокупностью дискретных значений. Ошибки, неизбежно возникающие при этом в отдельных случаях, можно устранить, если брать дискретные значения, соотносясь с индивидуальными биохимическими и физиологическими нормами.

Вычислительная машина понадобится для фиксации значений таких показателей, периодически измеряемых у каждого больного, и для сравнения результатов измерений с индивидуальными нормами. При этом с большой точностью можно уловить сдвиги показателей, свидетельствующие о наличии патологических явлений, и своевременно принять должные меры. В этом направлении многое еще предстоит сделать, и вычислительные устройства, несомненно, принесут существенную пользу.

**7.2. Практическая применимость изложенных методов.** По нашему мнению, изложенные в настоящей статье методы допускают практическое применение в двух направлениях. Первое связано с обучением студентов-медиков, второе относится к применению вычислительных устройств в качестве подсобного средства в руках врача. Д-р Э. Мерфи, врач и президент Канзасского университета, отметил, что в настоящее время математики заняты переработкой самого представления о преподавании молодежи XX века современной математики. Он высказал мысль, что профессора-медики даже не подошли к проблемам эффективности педагогической

техники в медицине<sup>1)</sup>. Многие другие выдающиеся деятели медицинского образования также высказывали мысль о том, что практическая подготовка студентов-медиков должна в значительной мере относиться к логическим основам медицинской диагностики. Тем, кто интересуется новыми методами обучения, мы хотим показать, что современная математика содержит целый ряд дисциплин, которые могут быть использованы в преподавании медицинской диагностики нынешним студентам-медикам. В настоящей статье мы положили в основу методов диагностики понятия, относящиеся к математической логике, теории вероятностей и динамическому программированию. Мы полагаем, что эти понятия могут помочь будущим врачам быстрее и точнее использовать логику в анализе медицинских данных их будущих пациентов.

Могут ли вычислительные устройства практически помочь врачу в установлении диагноза? На этот вопрос сейчас нелегко ответить, и трудность заключена не в возможностях самих вычислительных машин, а в том, что понимать под их «практичностью». Будем рассуждать следующим образом: предположим, что некоторой быстродействующей электронной цифровой машине задана определенная программа, по которой эта машина должна давать сведения, помогающие установить диагноз. Предположим, что для ответа на каждый конкретный запрос врача машине предстоит произвести не более чем, скажем, 100 000 операций. Современной вычислительной машине потребуется на это около секунды. При стоимости часа работы машины 360 долларов мы получим расход 10 центов. Прибавив еще 10 центов на телефонную связь между врачом и машиной, мы получим стоимость разовой консультации 20 центов. Конечно, эти подсчеты носят лишь ориентировочный характер, но, опираясь на них, можно попытаться ответить на поставленный выше основной вопрос, который теперь можно сформулировать так: имеет ли информация, получен-

---

<sup>1)</sup> Annual meeting of Association of American Medical Colleges. Murphy F. D., The president's panel, *J. Med. Educ.*, 34 (1959), 247—261.

ная при однократном использовании вычислительной машины, стоимость, существенно превышающую 20 центов? В настоящее время мы не можем ответить на этот вопрос. Отметим лишь, что вычислительная машина увеличивает возможности врача в четырех направлениях:

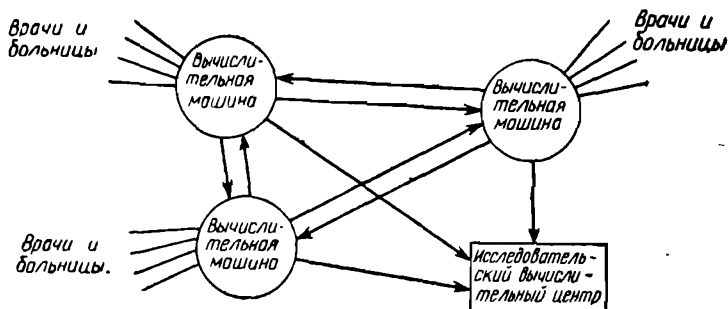


Рис. 15. Схема сети вычислительных устройств, обслуживающих органы здравоохранения.

1) она предлагает план лечения, состоящий из последовательных сеансов лечения и уточнений диагнозов, который имеет максимальную вероятность дать наибольший положительный эффект; 2) указывает при этом минимальное количество необходимых для данного больного лабораторных или других исследований и процедур; 3) быстро дает справку по какому-либо конкретному вопросу и 4) может, основываясь на ранее собранных данных, относящихся к индивидуальному больному, объективно оценить результаты дальнейших анализов.

**7.3. Сеть вычислительных устройств, обслуживающих органы здравоохранения.** Гипотетическая схема такой сети вычислительных устройств показана на рис. 15. Каждая вычислительная машина обслуживает отдельных врачей и лечебные учреждения определенного района, получая, обрабатывая и передавая информацию. Все эти машины связаны со специальным вычислительным центром, который собирает данные, нужные для исследовательских и других целей. Разумеется, создание та-

кой сети требует большой исследовательской и организационной работы<sup>1)</sup>.

Невозможно переоценить значение такой сети вычислительных устройств для здравоохранения — не только для улучшения состояния здоровья и увеличения средней продолжительности жизни населения (что в свою очередь ведет к повышению национального дохода), но и для медицинского образования<sup>2)</sup>. Насколько нам известно, в настоящее время такого рода проект не разрабатывается. Это представляется странным, так как польза такой системы очевидна, а технические возможности для ее создания более чем достаточны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lusted L. B., Ledley R. S., Electronic computer aids to medical diagnosis, *Proc. 2nd Int. Conf. Med. Electr.*, Paris, 1959, 415—424.
2. Ledley R. S., Lusted L. B., The use of electronic computers to aid in medical diagnosis, *Proc. IRE*, **47**, № 11 (1959), 1970—1977.
3. Ledley R. S., Lusted L. B., The use of electronic computers in medical data processing: Aids in diagnosis, current information retrieval, and medical record keeping, *IRE Trans. Med. Electr.*, **ME-7** (1960), 31—47.
4. Lusted L. B., Logical analysis in roentgen diagnosis, *Radiology*, **47**, № 2 (1960), 178—193.
5. Lusted L. B., Ledley R. S., Mathematical models in medical diagnosis, *J. Med. Educ.*, **35**, № 3 (1960), 214—222.
6. Ledley R. S., Lusted L. B., Computers in medical data processing, *Operations Research*, **8**, № 3 (1960), 299—310.
7. Lusted L. B., Computer programming of diagnostic tests, *IRE Trans. Med. Electr.*, **ME-7** (1960), 225—258.
8. Ledley R. S., Using electronic computers in medical diagnosis, *IRE Trans. Med. Electr.*, **ME-7** (1960), 274—280.

---

<sup>1)</sup> Такого рода сети, значительно более сложные, чем предлагаемая нами, используются для целей противовоздушной обороны, метеослужбы и др.

<sup>2)</sup> Подробнее об этом см. Ledley R. S., Lusted L. B., Reasoning foundations of medical diagnosis, *Science*, **130**, № 3366 (1959), 9—21. (Русский перевод: Ледли Р. С., Ластед Л. Б., Объективные основания диагноза, Кибернетический сборник, вып. 2, ИЛ, М., 1961.)

# ОТ ХИМИОТЕРАПИИ К ВЫЧИСЛЕНИЮ ТРАЕКТОРИЙ

*Ричард Беллман*

Корпорация РЭНД, Санта-Моника, Калифорния

**1. Введение.** Одно из главных преимуществ математического подхода к решению различных задач состоит в том, что методы анализа, разработанные применительно к отдельным вопросам в одной какой-то области науки, можно с успехом использовать в любой другой области, где имеют место аналогичные функциональные зависимости. Таким образом, существует постоянное взаимодействие между частными вопросами и общими методами: общие методы возникают в процессе исследования частных задач, а частные задачи решаются мощными общими методами.

Цель данной статьи — проследить развитие метода решения задач с граничными условиями, заданными в двух точках. Эти задачи с самого начала возникают при анализе траекторий в связи с численной обработкой математической модели химиотерапии.

**2. Модель химиотерапии.** Дадим краткое описание упрощенной модели химиотерапевтического процесса, положенной в основу дальнейшего обсуждения. Подробности можно найти в серии статей [1, 2, 3].

Основная идея модели состоит в том, что организм рассматривается как система с вводом-выводом и к ней применяются некоторые общеизвестные положения математической экономики. Мы будем считать, что сердце является насосом, и рассмотрим несколько органов, подключенных к нему параллельно, как показано на рис. 1.

Последствия введения химического вещества в кровь можно схематически представить себе следующим образом. Химическое вещество попадает по системе кровообращения в органы I и II, где происходят химические реакции, изменяющие концентрацию этого вещества в крови и химический состав самих органов. В эти органы

из-за диффузии попадает еще некоторое количество введенного вещества. В сердце выходящие из органов потоки смешиваются, и эта смесь вновь поступает на входы органов. Процесс повторяется, пока не наступит стационарное состояние.

Можно более или менее подробно проанализировать различные этапы этого процесса, но это не входит в

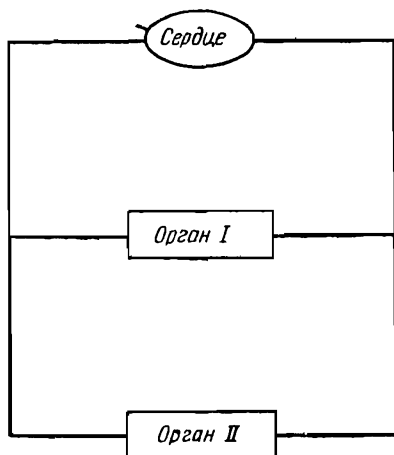


Рис. 1. Сердце и два параллельно подключенных органа.

нашу задачу. Отметим только, что уравнения, описывающие этот процесс, не являются обычными дифференциальными уравнениями, поскольку для полной циркуляции крови требуется время порядка двух минут. Как правило, при изучении динамических процессов рассматриваются системы дифференциальных уравнений вида

$$\frac{du_i}{dt} = g_i(u_1, u_2, \dots, u_N, t), \quad u_i(0) = c_i, \quad (2.1)$$

$$i = 1, 2, \dots, N.$$

Для  $N$  порядка 100—500 эти системы достаточно точно и довольно быстро решаются на вычислительных машинах.

При анализе химиотерапии встречаются уравнения вида

$$\frac{du_i}{dt} = g_i(u_1(t), u_2(t), \dots, u_N(t); u_1(t-\tau), \dots, u_N(t-\tau)), \quad (2.2)$$

с начальными условиями

$$u_i(t) = h_i(t), \quad 0 \leq t \leq \tau, \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (2.3)$$

где  $\tau$  — положительная постоянная.

Эти уравнения относятся к дифференциально-разностным<sup>1)</sup> уравнениям, теория которых значительно сложнее, а следовательно, и труднее теории обыкновенных дифференциальных уравнений. В действительности процесс химиотерапии описывается гораздо более сложными уравнениями, но для наших целей вполне подходят их упрощенные варианты вида (2.2). Более подробно дифференциально-разностные уравнения рассматриваются в работе [4]<sup>2)</sup>.

**3. Проблемы численной обработки.** Чтобы представить себе трудности, встречающиеся при численном анализе этого типа функциональных уравнений, достаточно рассмотреть уравнение вида

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= g(u(t), u(t-1)), \quad t \geq 1, \\ u(t) &= h(t), \quad 0 \leq t \leq 1. \end{aligned} \quad (3.1)$$

Самый непосредственный подход к решению этого уравнения состоит в следующем.

Рассмотрим последовательность чисел  $t = k\Delta$ , где  $k = 0, 1, 2, \dots$ , и воспользуемся методом Рунге — Кутты для нахождения значений  $u(t)$  на отрезке  $n \leq t \leq n+1$ , если известны значения  $u(t)$  на отрезке  $n-1 \leq t \leq n$ . Для того чтобы вычислять новые значения и хранить старые, нужна память объемом  $2[1/\Delta]$ , кроме той, которая требуется для хранения команд программы. Объем

<sup>1)</sup> В русской литературе приняты термины «уравнения с запаздыванием» или «уравнения с отклоняющимся аргументом». — *Прим. ред.*

<sup>2)</sup> См. также УМН, 17, № 2 (1962), 77. — *Прим. ред.*

памяти машины может препятствовать получению особо высокой точности решения. Так, например, при  $\Delta = 10^{-4}$  необходим объем памяти более  $2 \cdot 10^4$ .

**4. Развитие метода.** Введем последовательность функций

$$u_n(t) = u(t + n), \quad 0 \leq t \leq 1. \quad (4.1)$$

С помощью этой последовательности уравнение (3.1) можно записать в виде

$$\begin{aligned} \frac{du_n}{dt} &= g(u_n, u_{n-1}), \quad n = 1, 2, \dots; \\ u_0(t) &= h(t). \end{aligned} \quad (4.2)$$

Хотя мы свели уравнение (3.1) к бесконечной системе обыкновенных дифференциальных уравнений, задача еще не определена, поскольку не определены начальные условия. Мы, конечно, знаем, что  $u_1(0) = h(1)$ . Предположим сначала, что  $u_0(t)$  — константа, тогда хранение значений  $u_0(t)$  не вызывает затруднений. Более подробно мы обсудим этот вопрос ниже.

Значения  $u_1(t)$  для  $0 \leq t \leq 1$  можно получить из уравнения

$$\frac{du_1}{dt} = g(u_1, u_0), \quad u_1(0) = h(1). \quad (4.3)$$

Объединив уравнение для  $u_2(t)$  с уравнением (4.3), получим систему

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= g(u_1, u_0), \quad u_1(0) = h(1), \\ \frac{du_2}{dt} &= g(u_2, u_1), \quad u_2(0) = u_1(1), \end{aligned} \quad (4.4)$$

где значение  $u_1(1)$  уже известно. Численно интегрируя эту систему уравнений, находим  $u_2(1) = u_3(0)$ . Объединив далее уравнение для  $u_3(t)$  с уравнениями (4.4), по-



лучим

$$\begin{aligned}\frac{du_1}{dt} &= g(u_1, u_0), & u_1(0) &= h(1), \\ \frac{du_2}{dt} &= g(u_2, u_1), & u_2(0) &= u_1(1), \\ \frac{du_3}{dt} &= g(u_3, u_2), & u_3(0) &= u_2(1);\end{aligned}\tag{4.5}$$

начальные условия снова все определены.

Заметим, что на  $k$ -м шаге этого процесса мы не пользуемся никакой информацией, за исключением начальных значений  $u_i(0)$ ,  $i=1, 2, \dots, k$ . Продолжая последовательно решать эти уравнения, можно определить функцию  $u(t)$  на отрезке  $0 \leq t \leq N$ ; при этом используется лишь такой объем памяти, который необходим для хранения  $N$  значений. Впервые эти результаты были опубликованы в работе [5].

**5. Обсуждение.** Полученные результаты имеют важное методическое значение. Иногда утверждают, что некоторые биологические процессы не поддаются объяснению в рамках современных знаний, потому что для этого нужно слишком много энергии, слишком большая память и т. д. Эти аргументы ошибочны. Из них следует только то, что биологические процессы нельзя описать с помощью тех рутинных приемов, которыми мы располагаем в настоящее время. Как видно из предыдущих двух разделов, можно достигнуть огромного упрощения, если применить подходящую методику.

**6. Расчет функции  $u_0(t)$ .** Начальная функция  $u_0(t)$  в общем случае не будет константой. Если мы рассматриваем функции, которые сколь угодно точно могут быть аппроксимированы алгебраическими или тригонометрическими полиномами, то вместо запоминания функции можно добавить дифференциальное уравнение, определяющее  $u_0(t)$ . Так, например, полином степени  $k$  определяется соотношениями

$$\frac{d^{(k+1)}u}{dt^{(k+1)}} = 0, \quad u(0) = c_0, \quad u'(0) = c_1, \quad \dots, \quad u^{(k)}(0) = c_k. \tag{6.1}$$

**7. Оптимальные траектории.** Типичная траекторная задача состоит в определении оптимального пути между двумя фиксированными точками. Во многих случаях ее можно сформулировать как вариационную задачу о нахождении минимума функционала

$$J(x) = \int_0^T g(x, x') dt, \quad (7.1)$$

где вектор  $x(t)$  подчинен условиям

$$x(0) = a, \quad x(T) = b \quad (7.2)$$

(см. [6]).

Допустим, что на движение не наложено никаких ограничений, кроме (7.2), и что  $g(x, x')$  обладает соответствующими свойствами гладкости. Тогда минимизирующая функция  $x(t)$  удовлетворяет уравнению Эйлера

$$\frac{\partial g}{\partial x} - \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial g}{\partial x'} \right) = 0. \quad (7.3)$$

В общем случае, когда это уравнение нелинейно, мы сталкиваемся с очень трудной проблемой решения задачи с граничными условиями, заданными в двух точках. Покажем теперь, что для составления алгоритма численного решения уравнения (7.3) можно использовать введенный выше математический аппарат. Этот алгоритм обеспечивает хорошую сходимость и в то же время для его реализации не требуется большой машинной памяти.

**8. Квазилинеаризация.** Рассмотрим в общем виде задачу с граничными условиями, заданными в двух точках. Пусть дано векторное уравнение

$$\frac{dx}{dt} = \varphi(x, t), \quad 0 \leq t \leq 1, \quad (8.1)$$

где на  $x$  наложено  $M$  линейных условий при  $t=0$

$$(x(0), b^i) = \check{c}_i, \quad i = 1, 2, \dots, M, \quad (8.2)$$

и  $N - M$  линейных условий при  $t = 1$

$$(x(1), b^i) = c_i, \quad i = M + 1, M + 2, \dots, N \quad (8.3)$$

( $N \geq M$  здесь означает размерность вектора  $x$ ).

Обычный метод последовательных приближений состоит в использовании соотношений

$$\frac{dx_n}{dt} = \Phi(x_{n-1}, t), \quad n = 1, 2, \dots, \quad (8.4)$$

где  $x_0$  — некоторый начальный вектор. Мы же будем пользоваться следующим методом. Пусть последовательность  $\{x_k\}$ ,  $k = 1, 2, \dots$ , определяется рекуррентными соотношениями

$$\begin{aligned} \frac{dx_k}{dt} &= \Phi(x_{k-1}, t) + J(\Phi(x_{k-1}, t))(x_k - x_{k-1}), \\ k &= 1, 2, \dots, \end{aligned} \quad (8.5)$$

где  $x_0$  — начальный вектор, векторы  $x_k$  удовлетворяют граничным условиям (8.2) и (8.3), а  $J$  есть матрица Якоби

$$J = \left( \frac{d\varphi_i}{dx_{k-1}^j} \right), \quad (8.6)$$

в которой элемент с индексом  $ij$  представляет собой частную производную  $i$ -й компоненты функции  $\varphi$  по  $j$ -й компоненте вектора  $x$ .

Поскольку уравнение для  $x_k$  линейно, рассматриваемую задачу можно решить обычным способом. Но наш метод последовательных приближений, называемый *квазилинеаризацией*, дает очень быструю и монотонную сходимость (см. [7, 8]).

Однако он имеет явный недостаток. Для вычисления значений  $x_k(t)$  при  $0 \leq t \leq 1$  в памяти вычислительной машины необходимо хранить предыдущее приближение  $x_{k-1}(t)$ . Используя по существу те же соображения, что и выше, покажем, как применить наш метод последовательных приближений, не расплачиваясь за него необходимостью хранить в памяти машины слишком много данных.

**9. Одновременное нахождение приближений.** Пусть начальное приближение  $x_0(t)$  определяется некоторым простым способом, не требующим запоминания каких-либо данных. Пусть, далее,  $x_1(t)$  определяется как решение задачи с граничными условиями, заданными в двух точках:

- (a)  $\frac{dx_1}{dt} = J(\varphi(x_0, t))x_1 + \varphi(x_0, t) - J(\varphi(x_0, t))x_0,$   
 (b)  $(x_1(0), b^i) = c_i, \quad i = 1, 2, \dots, M,$   
 (c)  $(x_1(1), b^i) = c_i, \quad i = M+1, M+2, \dots, N.$  (9.1)

Используя условие (9.1, c), отвечающее точке  $t=1$ , и линейность уравнения (9.1, a), можно обычным образом (см. [9]) определить полный начальный вектор  $x_1(0) = a_1$ , а также решение при  $0 \leq t \leq 1$ .

Функцию  $x_1(t)$  можно найти как решение уравнения

$$\frac{dx_1}{dt} = J(\varphi(x_0, t))x_1 + \varphi(x_0, t) - J(\varphi(x_0, t))x_0, \quad (9.2)$$

$$x_1(0) = a_1.$$

Присоединим к уравнению (9.2) уравнения для  $x_2$ :

- (a)  $\frac{dx_2}{dt} = J(\varphi(x_1, t))x_2 + \varphi(x_1, t) - J(\varphi(x_1, t))x_1,$   
 (b)  $(x_2(0), b^i) = c_i, \quad i = 1, 2, \dots, M,$   
 (c)  $(x_2(1), b^i) = c_i, \quad i = M+1, M+2, \dots, N,$  (9.3)

и решим систему уравнений (9.2) и (9.3). Получив таким способом полный начальный вектор  $x_2(0) = a_2$ , мы можем заново найти  $x_2(t)$  как решение уравнения

$$\frac{dx_2}{dt} = J(\varphi(x_1, t))x_2 + \varphi(x_1, t) - J(\varphi(x_1, t))x_1, \quad (9.4)$$

отбросив всю другую информацию о  $x_2(t)$ . Присоединим к уравнениям (9.2) и (9.4) уравнение для  $x_3$  и решим систему из этих трех уравнений. Продолжая аналогичным образом, можно достигнуть любой степени точности, не загружая при этом память машины.

**10. Заключение.** По-видимому, основной вывод из изложенного выше состоит в том, что для каждой от-

дельной проблемы необходимо рассматривать все ее аспекты, начиная от формулировки в аналитических терминах и кончая численным решением. Полностью усвоив этот подход, мы извлечем максимальную пользу из возможностей математической абстракции, а добиваясь полноты и универсальности решения, раскроем новые и важные частные свойства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bellman R., Jacquez J., Kalaba R., Some mathematical aspects of chemotherapy, I: one-organ models, *Bull. Math. Biophys.*, 22 (1960), 181—198.
2. Bellman R., Jacquez J., Kalaba R., Some mathematical aspects of chemotherapy. II: the distribution of a drug in the body, *Bull. Math. Biophys.*, 22 (1960), 309—322.
3. Bellman R., Jacquez J., Kalaba R., Mathematical models of chemotherapy, Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability Theory (в печати).
4. Bellman R., Cooke K. L., Differential-difference equations, Princeton, 1963. (Русский перевод готовится к печати в изд-ве «Мир».)
5. Bellman R., On the computational solution of differential-difference equations, *J. Math. Anal. Appl.*, 2, № 1 (1961).
6. Bellman R., Adaptive control processes: A guided tour, Princeton, New York, 1961. (Русский перевод: Беллман Р., Процессы регулирования с адаптацией, «Наука», М., 1964.)
7. Kalaba R., On nonlinear differential equations, the maximum operation and monotone convergence, *J. Math. Mech.*, 8 (1959), 519—574.
8. Bellman R., Functional equations in the theory of dynamic programming. V: Positivity and quasilinearity, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 41 (1955), 743—746.
9. Bellman R., Successive approximations and computer storage problems, *Comm. ACM*, 4 (1961), 222—223.

# **БИОХИМИЯ ДЛЯ МАТЕМАТИКОВ—БЕСПЛОДНАЯ ПУСТЫНЯ ИЛИ ЦЕЛИНА?**

*Артур Парди*

**Калифорнийский университет, Беркли, Калифорния**

**I. Математика в биохимии.** В этой статье мы покажем, какого рода проблемы существуют в биохимии, и выделим те из них, которые могли бы представлять интерес для математиков. Мы рассмотрим два вопроса: есть ли в биохимии системы, представляющие математический интерес, и могут ли в настоящее время математики внести полезный вклад в биохимию. Как видно из этих вопросов, математиков в биохимии могут привлекать две различные цели; при этом математик обычно не может одновременно сделать ценный вклад и в математику, и в биохимию.

Образование и интересы у математиков и биохимиков весьма различны. Большинство биохимиков, например, вряд ли хорошо владеет школьным курсом алгебры, а большинству математиков, вероятно, не известны структурные и функциональные различия между белками и нуклеиновыми кислотами. Однако некоторые из биохимиков получили математическое образование, а кое-кто из математиков изучал биологию (см., например, [10] и [14]). Между этими дисциплинами существует лишь слабая связь, но можно надеяться, что со временем она будет крепнуть.

В настоящее время трудно перекинуть мост между математикой и биохимией. Конечно, биохимики все время пользуются простейшим математическим аппаратом — арифметикой, алгеброй и кое-чем из дифференциального исчисления. Прикладные математические методы, причем иногда довольно сложные, использовались для изучения физических свойств биологических молекул, и особенно макромолекул. Однако многочисленные расчеты поведения сложных биологических систем не

дали практически ничего для биохимического понимания явлений. Возможно, математика могла бы внести фундаментальный вклад в анализ сложных процессов, в изучение экономики роста, в проблемы оптимизации и в описание статистических свойств, общих для всех биохимических систем. Решать эти вопросы должен, пожалуй, не биохимик, а математик, имеющий представление об общих принципах биохимии.

Настоящая статья написана с точки зрения биохимика. Мы начнем с описания основных проблем «чистой» биохимии — области, в которой большинство математических приложений мало эффективно. Затем перейдем к рассмотрению сложных систем реакций и их поведения, представляющих интерес благодаря нелинейности и наличию обратной связи. Закончим рассмотрением возможного математического подхода к изучению таких систем, основанного на постулате: система формируется таким образом, что максимизируется скорость ее роста. Математик легко представит себе трудности, стоящие перед автором при изложении этого материала, если вообразит себя пишущим аналогичную статью для биохимиков.

**II. Структурная биохимия.** Конечная цель биохимии состоит в описании жизненных процессов в химических терминах. Удобно разбить биохимию на следующие три раздела: 1) природа химических веществ, 2) реакции, переводящие одни вещества в другие, и 3) интеграция реакций в единое функциональное целое. Первый из этих разделов тесно связан с физической органической химией. Он изучает различные группы химических веществ, встречающихся в живых организмах, и свойства этих веществ. Из растений, животных и бактерий были выделены тысячи различных соединений, определены их структура и свойства. Размеры их молекул — от нескольких атомов (различные сахара) до десятков тысяч атомов (белки и нуклеиновые кислоты). Эти последние представляют собой комбинации меньших молекул, компоновка которых в настоящее время является предметом интенсивного изучения,

Выделение биохимических соединений само по себе не порождает математических проблем, но при попытке описать эти соединения с учетом их взаимодействия с различными физическими факторами, например светом или силовыми полями, такие проблемы уже появляются. Математики-прикладники, рассматривая такие взаимодействия, обычно просто распространяют на них результаты классической механики и гидродинамики. Примером может служить определение структуры веществ методом дифракции рентгеновских лучей; определение формы молекул по вязкости, изучение взаимодействия спиральных структур в поляризованном свете, а также изучение флуоресценции и передачи энергии между молекулами, поведения молекул в электрическом поле и при центрифугировании (см. работы [14, 20]).

Такого рода математические методы определения структуры соединений достаточно хорошо разработаны и в большинстве случаев позволяют правильно интерпретировать наблюдения. Когда биохимическая проблема требует математического решения, оно находится, и лимитируют здесь данные биохимии, а не возможности математики.

**III. Ферменты и обмен веществ.** Вторая из упомянутых проблем биохимии — превращение одних соединений в другие — относится к динамическому аспекту. Какие происходят превращения и каковы их химические механизмы? В основе динамической биохимии лежат два общих положения. Первое: практически каждая биохимическая реакция катализируется каким-нибудь ферментом. Даже такая простая реакция, как реакция двуокиси углерода с водой

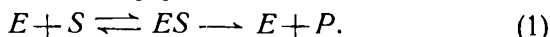


может быть ускорена особым ферментом. Правда, эта реакция протекает достаточно быстро и без фермента, но большинство химических реакций в отсутствие специфического фермента протекает с едва заметной скоростью. В настоящее время идентифицировано около 1000 ферментов и около 100 ферментов получено в очищенном виде. Все ферменты являются белками. Выяснение механизмов каталитической активности фер-



ментов — одна из самых увлекательных проблем современной биохимии. Были предприняты попытки математического рассмотрения этого вопроса с точки зрения квантовой механики (например, [18]); однако представления о механизме катализа, основанные на физической и органической химии, по-видимому, еще не настолько развиты, чтобы было целесообразно широкое математическое изучение.

Математические методы часто пытались применить для изучения скоростей превращения одних соединений в другие. При описании элементарной кинетики катализа биохимии часто пользуются уравнением Михаэлиса, основанным на модели, в которой фермент и субстрат (реагирующая молекула) объединяются, а затем диссоциируют на исходный или измененный субстрат (продукт реакции) и неизменный фермент:

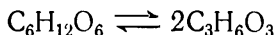


Уравнение для стационарного состояния (при  $\frac{d[ES]}{dt} = 0$  и  $[E] \ll [S]$ ) таково:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{k[E_T][S]}{K + [S]}. \quad (2)$$

Здесь  $[S]$  и  $[E_T]$  — концентрация субстрата и суммарная концентрация фермента соответственно,  $t$  — время, а  $k$  и  $K$  — константы. Учение о кинетике катализа было значительно развито и обобщено в работах [19, 8]. Вообще говоря, для каждого субстрата считают справедливой кинетику первого порядка. Скорости обратных реакций обычно считаются пренебрежимо малыми. Трудности при описании кинетики появляются в тех случаях, когда в реакции участвуют несколько субстратов, или когда реакция обратима, или когда рассматривается переходная кинетика, или же когда присутствуют соединения, влияющие на активность ферментов (активаторы или ингибиторы). Прежде чем приводить какие-либо расчеты биохимических процессов, необходимо быть уверенным, что методы измерений позволяют получить надежные результаты. Кинетические исследования, проводимые на целом организме или в системах с неочищенными ферментами, во многих случаях трудно интерпретировать.

Второе важное общее положение динамической биохимии: всякое сложное изменение состоит из ряда последовательных простых реакций. Каждая простая реакция катализируется отдельным специфическим ферментом и приводит лишь к небольшому изменению субстрата — обычно к разрыву какой-либо одной химической связи и образованию новой связи между другими атомами. Возникновение сложных молекул из простых происходит не скачкообразно, а в результате постепенного изменения структуры. Даже реакции, которые кажутся простыми, могут происходить в несколько этапов. Например, при образовании из молекулы сахара двух молекул молочной кислоты



шестиуглеродная цепь сахара разрывается пополам и происходит перегруппировка атомов кислорода и водорода. Это достаточно сложный процесс; он состоит по крайней мере из 11 отдельных реакций, каждая из которых катализируется своим ферментом. Такая сложность не является результатом несовершенства и своенравия природы; напротив, она обеспечивает эффективный способ освобождения энергии реакции и образования промежуточных продуктов, которые могут стать исходными субстратами для новых реакций.

В течение последних тридцати лет было потрачено много усилий на изучение последовательностей реакций в живых тканях. Большинство основных путей теперь уже хорошо обследовано. Некоторые из них представляют собой линейные последовательности реакций, другие разветвляются, а изредка встречаются и циклические реакции; при этом продукт является одним из двух субстратов для исходной реакции и вовлекается в нее повторно (рис. 1).

Изучение кинетики такого рода последовательностей реакций часто проводилось с математической точки зрения. Первый фермент использует ресурсы системы и предоставляет субстрат для второго фермента. Продукт второго фермента обеспечивает исходным материалом третий фермент и т. д. Задача состоит в описании потока веществ в зависимости от количественных характеристик

компонентов системы. Такие открытые системы рассматривались достаточно часто (см. [3]). Исследовались как стационарные состояния, так и переходные процессы, вызванные различными изменениями.

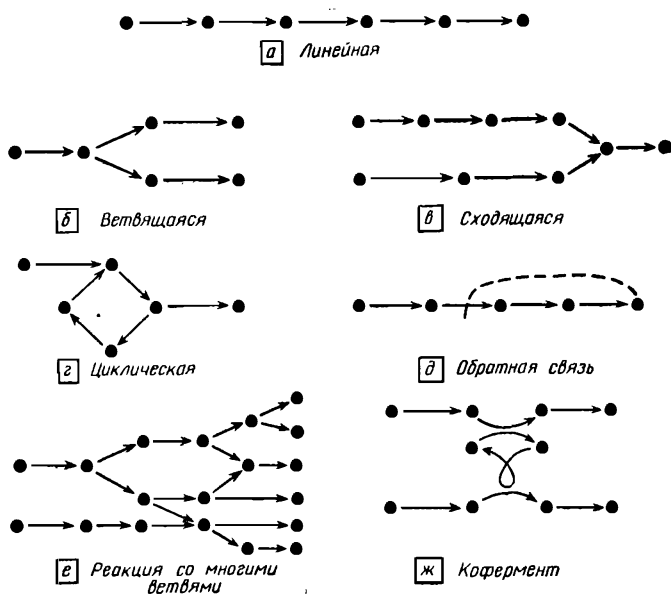


Рис. 1. Возможные типы биохимических реакций.

Прежде чем рассматривать суммарную реакцию, рассмотрим подробнее ее отдельные стадии. Скорость каждой элементарной реакции зависит от двух факторов. Один из них — концентрация молекул фермента, катализирующего эту реакцию. Мы будем пока считать суммарную концентрацию фермента фиксированной. Другой фактор — зависимость скорости от концентрации субстратов. В первом приближении считают, что если в реакции участвуют два субстрата, то один из них присутствует в избытке и его концентрация не ограничивает скорости. Учитывают лишь изменение концентрации другого: считают, что оно описывается уравнением Михаэлиса. (Случай, когда три субстрата участвуют

в одной реакции, встречаются редко.) Еще одним важным фактором является влияние ингибиторов на активность ферментов. Некоторые продукты, образующиеся под действием ферментов в одной части цепи реакций, являются ингибиторами для других ферментов.

Торможением по типу обратной связи называют торможение активности одного фермента продуктом деятельности другого фермента, катализирующего одну из последующих реакций (см. рис. 1, *д*). В случае торможения по типу обратной связи синтез может прекратиться, если скорость синтеза данного продукта превышает скорость его удаления из системы. Таким способом предотвращается перепроизводство данного соединения. Этот механизм весьма полезен в живых системах. Хорошим примером служит синтез пиримидинов — составных частей нуклеиновых кислот (см. [24]). В этом случае образование конечного продукта из более простых исходных веществ происходит в результате 8 последовательных реакций. Этот конечный продукт является ингибитором первой реакции как в интактной клетке, так и в очищенных системах. Торможение по типу обратной связи было обнаружено фактически во всех основных путях биохимических превращений, в которых его искали. Действие ингибиторов проявляется очень быстро, по-видимому потому, что комплекс фермент — ингибитор очень похож на комплекс фермент — субстрат, но уже не участвует в дальнейших превращениях.

Еще один способ взаимодействия различных реакций можно наблюдать, когда субстратом для некоторого фермента являются конечные продукты двух других реакций. Возможно также, что два фермента, участвующие в двух различных реакциях, используют в качестве субстрата одно и то же соединение; при этом возникает конкуренция (см. рис. 1, *е* и *ж*). Ряд специфических задач возникает при рассмотрении циклических систем, которые могут входить в качестве составных частей в те или иные метаболические пути (рис. 1, *з*).

Эти открытые системы можно рассматривать как сильно идеализированные модели систем реакций, протекающих в живой клетке. Такие модели наиболее применимы в тех случаях, когда ростом клетки можно пре-

небрежь. Одним из больших преимуществ моделей биохимических систем является то, что их поведение в новых ситуациях относительно нетрудно исследовать (по сравнению, например, с экономическими моделями). Методы изучения потока веществ в различных реакциях несложны. Например, радиоактивные соединения, поглощаемые организмом, вовлекаются в те же реакции, что и аналогичные соединения, не обладающие радиоактивностью (см. [2]). А поток радиоактивных соединений и размеры фондов радиоактивных промежуточных продуктов во многих случаях определяются без труда [3, 21].

Всегда в таких случаях приходится постоянно учитывать степень надежности биохимических данных. Существует много способов постановки эксперимента, но большинство из них некорректны. На результаты биохимических реакций в сложных системах могут влиять многочисленные неизвестные факторы. Кроме того, кинетические данные не могут доказать, что модель выбрана правильно; другие модели могут дать те же результаты. В лучшем случае они могут лишь отвергнуть гипотезу.

Результаты теории кинетики открытых систем недавно были использованы для изучения конкретной биохимической системы, осуществляющей разложение глюкозы на двуокись углерода и воду. Была разработана упрощенная схема этой реакции [4], включающая 21 стадию, для описания которых нужно соответствующее число уравнений. С помощью цифровой вычислительной машины были обработаны необходимые данные и получены графики зависимости концентраций компонентов от времени; результаты оказались вполне удовлетворительными и подтвердили качественные представления о взаимодействиях между частями этой системы. Кроме того, стало ясно, какие большие усилия требуются для разрешения такой проблемы. Лишь очень немногие системы изучены настолько подробно, чтобы была возможна подобная работа по их моделированию.

При синтезе гигантских молекул, таких, как белки или нуклеиновые кислоты, из большого числа составляющих их субъединиц должно быть координировано

множество отдельных реакций. Достаточно широкого изучения математических вопросов, связанных с биосинтезом полимеров, пока еще не проводилось.

Математические методы применялись для изучения воздействия ферментов на большие молекулы. Здесь может, например, представлять интерес вопрос, разрывает ли фермент связи внутри молекулы хаотически или упорядоченно от одного конца молекулы к другому [1].

**IV. Координация реакций.** Третий раздел биохимии изучает, каким образом отдельные цепи реакций складываются в общую картину того, что происходит в живой клетке. Наиболее подходящим объектом для такого изучения являются бактерии — с ними проще всего работать. Хотя бактерии и состоят из единственной клетки с очень небольшими размерами (несколько тысячных миллиметра), они невероятно сложны с биохимической точки зрения. Многие бактерии могут из единственного соединения, такого, как сахар, и некоторых неорганических веществ синтезировать все несколько сотен соединений, необходимых для размножения делением. Необходимые реакции протекают с невероятными скоростями: некоторые бактерии могут создать себе подобных менее чем за 20 минут. В бактериальной клетке каждую минуту подвергаются изменениям несколько сот миллионов молекул. Эффективность и точность этих реакций несравнимы с тем, что достигнуто человеком. Высококоординированные системы реакций, гибко приспосабливающиеся к изменениям окружающей среды, выдвигают проблемы качественного изучения механизмов их координации, а в итоге — и количественного их изучения.

При переходе от отдельных реакций к изучению функционирования клетки в целом возникают следующие три осложнения. Первое — одновременно происходит множество реакций. Многие реакции начинаются с какого-нибудь компонента среды или же отвечают на от какой-нибудь промежуточной стадии других реакций. Общая схема будет похожа на джунгли, где реакции представлены ветвящимися деревьями, увешанными лианами, которые соединяют разные ветви. Конечными продуктами являются в основном гигантские молеку-

лы — белки и нуклеиновые кислоты. Координация реакций осуществляется, по-видимому, на тех стадиях, где конвергируют несколько реакций. Быстро синтезируемые вещества небольших размеров не могут быть включены в гигантские молекулы раньше, чем будут готовы более медленно синтезируемые вещества. Это связано с тем, что различные вещества используются в определенных пропорциях. Избытки продуктов накапливаются, а их синтез тормозится по типу обратной связи [15].

Для создания математической модели сложной системы множественных реакций можно считать, что в каждой последовательности реакций есть одна, скорость которой лимитирует скорость всей системы. Такие реакции, лимитирующие суммарную скорость, можно включить в модель наряду с торможением по типу обратной связи.

При некоторых условиях клетки могут расти, и это является вторым осложняющим обстоятельством. Продукты реакций могут поставлять новый клеточный материал, в том числе ферменты, так что система с течением времени увеличивается в объеме. Качественное исследование растущих систем широко проведено в работе [16]. Одним из результатов роста является разбавление старых продуктов новыми. Некоторые количественные аспекты этого вопроса рассмотрены в статье [16а].

Третье осложнение — это повышенная концентрация некоторых веществ внутри живой клетки по сравнению с окружающей средой. Эта разница в концентрациях обусловлена наличием клеточных барьеров, препятствующих свободной диффузии молекул. Концентрация веществ в клетке зависит как от концентрации его во внешней среде, так и от относительных скоростей его поступления и выведения из клетки и происходящих химических реакций. Особый интерес представляет активный перенос, «накачивающий» некоторые вещества внутрь клетки; благодаря ему концентрация вещества внутри клетки может во много раз превышать наружную концентрацию. Некоторые из ферментов, обеспечивающих механизм активного переноса (называемые пермеазами), образуются только в присутствии веществ, подлежащих переносу. Говорят, что такое вещество

индуцирует образование пермеаз. В результате появляется так называемый эффект памяти: клетки, подвергнутые воздействию высоких концентраций индуцирующего вещества, могут в течение некоторого времени после этого реагировать на такие низкие концентрации, какие ранее не могли быть использованы. Кратковременное воздействие высоких концентраций вещества индуцировало образование пермеазы, которая и обеспечивает нагнетание этого вещества внутрь клетки, например бактериальной. Математическое изучение образования эффекта памяти и его длительности проведено в работе [13], где рассматривается пример, иллюстрирующий положение о том, что живые клетки могут находиться более чем в одном относительно стабильном реакционноспособном состоянии, но переходы между ними осуществляются лишь при специальных условиях [7].

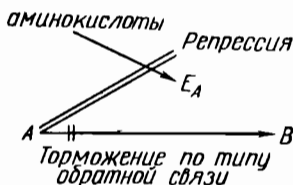
**V. Изменения количества ферментов.** Скорость синтеза многих ферментов определяется концентрациями в клетке некоторых небольших молекул. Здесь имеют место два тесно связанных процесса: индукция и репрессия. Индукция — это специфическая стимуляция образования фермента каким-либо веществом, например субстратом, изменяемым под влиянием фермента. Репрессия — это подавление синтеза фермента некоторым специфическим веществом, обычно одним из продуктов реакции. Влияние индукторов и репрессоров может быть довольно сильным. Они могут изменить концентрацию фермента более чем в 1000 раз. Следовательно, скорости отдельных этапов в цепи биохимических реакций могут сильно зависеть от степени индукции или репрессии и, следовательно, от количеств индукторов и репрессоров, синтезируемых на других этапах реакции.

И торможение по типу обратной связи, и репрессия — все это проявления обратной связи, но их не надо путать: в первом случае подавляется активность фермента, а во втором — его образование (см. рис. 2).

В некоторых случаях добавление какого-либо одного компонента к питательной среде может запустить новую реакцию, состоящую из нескольких этапов. Это явление известно под названием последовательной индукции: до-



бавленное вещество индуцирует появление фермента  $E_A$ , который превращает это вещество в продукт  $B$ , а  $B$  индуцирует появление фермента  $E_B$ , который превращает  $B$  в  $C$ , и т. д. (см. [22]).



Р и с. 2.

Влияние индукторов и репрессоров проявляется довольно быстро: уже через несколько минут концентрация фермента начинает изменяться. Однако равновесная концентрация достигается лишь спустя несколько часов. Аналогично, если удалить индуктор, концентрация фермента вернется к первоначальной (благодаря разбавлению при росте) очень нескоро.

Первые попытки математического описания таких явлений были сделаны в работах [9] (индукция) и [23] (репрессия). Хотя эти математические работы основаны на моделях, которые, возможно, неточны в деталях, они служат основой для сравнения с опытными данными, а также подсказывают новые эксперименты.

**VI. Кинетические модели метаболических систем.** Математическое описание процесса роста клетки — одна из существенных проблем, и ей посвящены многочисленные работы. Обычно в них используется кинетический подход; модель состоит из набора ферментов, некоторым образом связанных с субстратами, фонды которых конечны. Относительно числа молекул фермента делаются либо самые общие предположения, либо указываются конкретные числовые значения для моделирования некоторой определенной системы. Связи между ферментами осуществляются через идеализированные последовательности реакций, например линейные, или выбранные согласно некоторой схеме, как в работе [4], где делается

попытка по возможности точно, хотя и схематично, представить часть процессов обмена веществ. Считая, что действия ферментов подчиняются основным законам, таким, как уравнение (2), можно математически описать свойства системы. Свойства таких систем обсуждаются в работе [3]. Однако в большинстве случаев эти модели носят, по-видимому, слишком общий характер, чтобы с их помощью можно было получить глубокие представления о функциях клетки.

В работе [6] описывается рост клетки в терминах кинетической модели, в которой скорость увеличения концентрации каждого из ферментов пропорциональна концентрации некоторого другого фермента:

$$\frac{dX}{dt} = K_x Y$$

и т. д. Там показано, что такая система стремится к состоянию, в котором каждая компонента нарастает экспоненциально. Общая скорость роста всей системы максимальна. Интересно было бы проследить, в какой степени поведение этой системы зависит от предположения, что скорость роста каждой компоненты пропорциональна концентрации лишь одного из метаболитов. Каково будет поведение системы, если, согласно уравнению Михаэлиса,

$$\frac{dX}{dt} = k_x \frac{Y}{K_y + Y} ?$$

При любых ли начальных условиях система будет стремиться к возможно более быстрому экспоненциальному росту? Если скорость образования каждого фермента регулируется с помощью репрессий, то основное уравнение должно иметь вид

$$\frac{dX}{dt} = kY(1 + K_x Y).$$

А как ведет себя такая система? До сих пор еще не делалось попыток построить модели, отражающие известные способы взаимодействия ферментов.

**VII. Модели, максимизирующие метаболизм.** В этом разделе мы хотим предложить новый подход к изучению

метаболизма, отличный от ранее использованного кинетического. Мы сформулируем постулаты, которым должна подчиняться система, и выведем из них ее свойства. Именно такой подход используется в термодинамике: законы термодинамики утверждают, что энергия сохраняется, а энтропия возрастает. Из этих термодинамических законов выводятся далеко идущие следствия, имеющие как научное, так и прикладное значение. Приложимость этих следствий к реальным явлениям основана, конечно, на справедливости законов термодинамики. Можем ли мы аналогичным образом изучать свойства живых систем, исходя из некоторых общих законов?

Для растущих систем часто постулировалось свойство максимизировать тот или иной из параметров, определяющих систему. Интуитивно эта концепция кажется вполне приемлемой, а справедлива она или нет, необходимо проверять опытным путем. Возможно минимизировать потери, максимизировать производство энергии, энтропию или скорость ее возникновения. В работе [17] исследуется термодинамика необратимых процессов и показывается, что в стационарном состоянии скорость роста энтропии открытой системы минимальна. Возможно, это условие выполняется и для биохимической системы в целом, включая и скорости образования в ней ферментов. Однако расчеты здесь производить довольно трудно.

Микроорганизмы, по-видимому, сочетают способность к быстрому росту при оптимальных условиях с гибкостью реакций на изменения внешней среды. Многие бактерии, перенесенные в лабораторию из своей естественной среды, условия которой подвержены значительным колебаниям, обычно хорошо растут при самых разных условиях. Они обладают механизмами индукции, репрессии и торможения по типу обратной связи, и с помощью этих механизмов регулируют содержание в клетке многих ферментов, способность к синтезу которых заложена в них генетически. Другие микроорганизмы, обнаруживаемые, например, в молоке или в живых тканях, значительно более требовательны к условиям роста. Эти организмы не обладают некоторыми из ферментов, необходимых для синтеза важных соединений, которые они обычно получают из окружающей среды. Однако

они могут обладать другими приспособлениями для выживания (например, образование спор или выделение токсинов), которые хотя и снижают временно скорость роста, но создают преимущества для роста этих организмов в течение длительных сроков.

В этой статье предлагается относительно простой и интуитивно привлекательный подход. Мы прежде всего постулируем, что максимизируется скорость роста, т. е. скорость, с которой увеличивается общая масса сбалансированного набора конечных продуктов метаболической системы. Это предположение вполне оправдано для клеток, число которых непрерывно возрастает, например для бактерий, так как в условиях борьбы за существование смогли выжить и пройти естественный отбор лишь наиболее быстро размножающиеся организмы. Действительно, такой естественный отбор можно продемонстрировать в лаборатории. Поместив организмы в условия, отличные от естественных, можно наблюдать появление новых организмов (мутантов) с измененным характером метаболизма (см. [5, 12]).

На систему необходимо наложить некоторые ограничения. Мы предположим в качестве граничных условий, что общее число молекул фермента в клетке не может превышать некоторого уровня: в бактериальной клетке может быть размещено лишь конечное число молекул фермента, так как каждая молекула занимает конечный объем. Задача состоит в выборе числа молекул ферментов каждого типа в такой пропорции, которая обеспечила бы максимальную скорость роста.

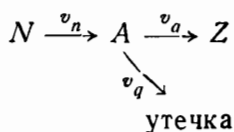
Можно ввести граничные условия и по-другому, считая фиксированной скорость роста или скорость производства конечного продукта, и таким образом ограничить сверху число молекул фермента. Такой подход может быть полезным при рассмотрении нерастущей клетки или подсистемы, которая должна обеспечивать поступление некоего компонента в более сложную систему. Например, таким образом можно рассматривать реакции, задачей которых является снабжение клетки энергией со скоростью, в точности обеспечивающей потребности клетки. Если существуют альтернативные пути производства энергии, высвобождающие различное коли-

чество энергии при разных условиях, как в системе, рассмотренной в работе [4], то такая система, поставляющая необходимое количество энергии в зависимости от условий, может обеспечивать минимальное общее число молекул фермента.

Идеализированная система должна состоять из  $n$  ферментов и запасов одного или нескольких исходных веществ. В результате последовательных реакций эти исходные продукты превращаются в промежуточные, а потом и в конечные продукты обмена, которые существуют внутри клетки в виде пулов различных концентраций. Удельная скорость превращения каждого метаболита в следующий должна зависеть от концентрации этого метаболита, концентрации молекул фермента, катализирующего реакцию, и некоторых других факторов, таких, как ингибиторы. Допускается возможность некоторой утечки каждого метаболита в окружающую среду, в результате чего происходит известная потеря веществ в системе. Конечные продукты также уходят из системы; в растущей системе они превращаются в пропорциональное количество новых клеток.

Используя указанные выше постулаты и граничные условия, можно рассчитать концентрации различных ферментов, скорости синтеза каждого из промежуточных и конечных продуктов, а также утечку веществ из системы.

Это можно проиллюстрировать следующим простым примером. Предположим, что исходное вещество  $N$  с помощью фермента  $E_n$  превращается в метаболит  $A$ , а  $A$  превращается в конечный продукт  $Z$  с помощью фермента  $E_a$ . Концентрация промежуточного вещества  $A$  в системе обозначается через  $[A]$ ; его утечка из клетки происходит со скоростью  $v_q = [A]q$ , пропорциональной концентрации вещества  $A$ . Пусть скорости синтеза вещества  $A$  из  $N$  и  $Z$  из  $A$  будут равны соответственно  $v_n$  и  $v_a$ :



Согласно уравнению Михаэлиса (2), при  $[N] \ll K_n$  и  $[A] \ll K_a$  имеем

$$v_n = k_n [E_n] [N] \quad (3)$$

и

$$v_a = k_a [E_a] [A], \quad (4)$$

где  $[E_n]$  и  $[E_a]$  — концентрации обоих ферментов. Должно выполняться условие

$$\frac{dv_a}{d[E_a]} = 0, \quad \text{где} \quad v_a = \frac{dZ}{dt}. \quad (5)$$

Необходимо максимизировать скорость синтеза вещества  $Z$ , изменяя соотношение количеств ферментов так, чтобы

$$[E_n] + [E_a] = [E_T] = \text{const}. \quad (6)$$

В установившемся состоянии, т. е. при  $d[A]/dt = 0$ , должно установиться равновесие между синтезом вещества  $A$  и его расходом. Тогда

$$v_n = v_a + q [A]. \quad (7)$$

Из этих уравнений можно определить значения  $[E_n]$  и  $[E_a]$ , удовлетворяющие уравнениям (5) и (6), если с помощью исключения переменных представить  $v_a$  как функцию от  $[E_a]$  и выполнить дифференцирование. Получим

$$[E_a] = \frac{\sqrt{q^2 + k_a [E_T] q} - q}{k_a}.$$

Можно определить и другие параметры, т. е.  $[E_n]$ ,  $v_n$ ,  $v_a$ ,  $v_q$  и  $[A]$ .

Эту элементарную модель можно усложнить, чтобы она точнее отражала действительные биохимические процессы. Можно увеличить число реакций (см. рис. 1). Наиболее непосредственное усложнение модели состоит в увеличении длины линейной цепи реакций (рис. 1, а). Каждая отдельная реакция должна иметь свой собственный фермент, свой фонд исходных продуктов и свои скорости их расходования. Необходимо максимизировать конечную скорость по отношению к величинам  $[E_i]$ . Другой случай представляют ветвящиеся цепи (рис. 1, б), начинающиеся с одного и того же исход-

ного вещества и выдающие много различных продуктов, синтезируемых различными дивергентными последовательностями реакций (рис. 1, е). Количества конечных продуктов должны получаться в таких пропорциях, чтобы для всех продуктов  $Z_i \geq \alpha Z_i^0$ , где  $Z_i^0$  — константы, а коэффициент  $\alpha$  должен быть максимизирован.

Реакции, протекающие в клетке, могут быть гораздо сложнее; некоторые типичные усложнения показаны на рис. 1. Нередко метаболит образуется в результате соединения двух ранее существовавших метаболитов (рис. 1, в). Или же два метаболита изменяются в процессе одной и той же реакции, а затем один из них вновь возвращается в исходное состояние, вступая в реакцию с третьим метаболитом (рис. 1, ж). Это характерно для коферментов, которые осуществляют связь между реакциями различных путей биосинтеза. Возможны также и другие усложнения: петли (рис. 1, е), активация или торможение продуктами других реакций (рис. 1, д), циклы (рис. 1, г) и системы, нуждающиеся в нескольких исходных веществах. Правила максимизации сложных систем, вероятно, можно сформулировать в терминах максимизации подсистем. Для этих задач можно использовать методы линейного программирования. Другой вопрос для таких систем — выяснение их общих свойств безотносительно к месту локализации всевозможных усложнений.

Некоторые типы реакций встречаются не часто. Например, участие более двух метаболитов или образование более двух конечных продуктов в реакции с единственным ферментом — явления редкие. Относительно некоторых веществ, таких, как вода, обычно предполагают, что их влияние на скорость реакции не меняется в процессе реакции, так как они находятся в избытке. Хотя обычно два реагента, вступая в реакцию, дают два конечных продукта, часто не принимают во внимание один из двух реагентов или один из продуктов, или даже одновременно и реагент и продукт.

Свойства живых систем также вносят некоторые модификации. Суммарная емкость растущей системы увеличивается пропорционально количеству образовавшихся продуктов. Кроме того, при изменении размеров клет-

ки меняется отношение ее поверхности к объему. Если считать скорость диффузии питательных веществ в клетке и скорость выведения продуктов обмена пропорциональными поверхности клетки, то условие деления клетки можно сформулировать следующим образом: деление произойдет, если две клетки будут расти быстрее, чем одна, имеющая тот же суммарный объем.

Весьма интересно было бы также проследить за изменением концентрации  $[E_i]$  ферментов при изменении концентрации одного или нескольких питательных веществ. Если концентрации питательных веществ быстро изменяются, то каковы средние концентрации ферментов, обеспечивающие в среднем наиболее быстрый рост? Способствует ли торможение по типу обратной связи более быстрому в среднем росту клетки? Торможение по типу обратной связи должно приводить к увеличению скорости роста в условиях понижения концентраций питательных веществ.

Всякое регулирование требует затрат. Торможение по типу обратной связи даже при не слишком высоких скоростях реакции несколько подавляет активность фермента. Следовательно, для обеспечения той же скорости реакции в оптимальных условиях чувствительные к торможению ферменты должны присутствовать в больших концентрациях, чем нечувствительные. Кроме того, известен конкретный фермент, который в условиях торможения по типу обратной связи даже сам по себе является менее эффективным, чем при отсутствии такого торможения; для него коэффициент  $k$  в уравнении (3) при наличии торможения уменьшается процентов на пятьдесят. Интересно, окупается ли столь высокая цена торможения по типу обратной связи в тех случаях, когда метаболиты поступают медленно, как например, при синтезе коферментов.

Проблема затрат при регулировании имеет параллели и в деловом мире. Появившееся недавно «приглашение» подписаться на один широко известный журнал содержало следующие строки: «Пожалуйста, извините нас..., если Вы уже являетесь нашим подписчиком. Настоящее приглашение разослано согласно спискам, которые мы не в состоянии постоянно проверять и вычер-



кивать имена тех, кто уже успел подписаться». По-видимому, разослать больше приглашений дешевле, чем проверить списки.

Основная часть энергии в клетке заключена в молекулах аденозинтрифосфата (АТФ). Производство энергии можно отразить в схеме метаболизма, включив в нее реакции, оканчивающиеся синтезом АТФ. Для избыточного синтеза АТФ потребовалось бы больше фермента, чем для его синтеза в оптимальных количествах. Следовательно, максимальное производство энергии вряд ли может соответствовать максимальной скорости роста. Существуют ли какие-нибудь общие свойства у систем, максимизирующих скорость роста? Есть ли соответствие между быстрым ростом и высокой экономичностью системы на клеточном уровне? Потери в клетке происходят в результате утечки промежуточных продуктов, а также из-за производства конечных продуктов в количествах, избыточных по сравнению с тем продуктом, производство которого минимально.

Реакции, осуществляющиеся в бактериях, значительно сложнее, чем описанные здесь. Например, при повышении поступления питательных веществ бактерии не только растут быстрее, но и имеют большие средние размеры и большую концентрацию веществ (рибонуклеопротеидов), необходимых, как считают, для синтеза ферментов (см. [11]). Следует также рассмотреть системы, в которых скорость роста связана с изменением отношения поверхности к объему (и зависящим от него изменением потока веществ из клетки и в клетку и изменением скоростей реакций). Чтобы подобрать правильное соотношение между ферментами и производительностью ферментообразующих механизмов, необходимо принимать во внимание, кроме этих факторов, еще и скорость роста и общую концентрацию ферментов.

**VIII. Выводы.** Математические методы могут принести пользу биохимии. Обычно такие методы применяются тогда, когда в них возникает реальная потребность. Если же математические методы остаются без применения, то это происходит либо потому, что биохимия, по-видимому, не настолько еще развита, чтобы ее задачи

можно было сформулировать математически, либо потому, что эти математические результаты не могут быть проверены опытным путем. Необходимо помнить, что биохимия — это в основном экспериментальная наука, где всякую систему, подлежащую изучению, можно легко изменить и затем проследить влияние таких изменений. Поэтому биохимики обычно предпочитают прямую проверку любой гипотезы построению моделей для расчетов. Для математиков, занимающихся прикладными вопросами, такая экспериментальная гибкость биохимии является несомненным преимуществом, делающим привлекательным построение соответствующих математических моделей и облегчающим проверку этих моделей.

Сотрудничество биохимиков и математиков, по-видимому, сможет оказаться ценным, если будут разрабатываться важные для современной биохимии проблемы. В конечном счете мы, биохимики, хотели бы описать основные принципы своей науки — науки об основах жизни — в математических терминах. Но я считаю совершенно невероятным, чтобы этот математический подход в ближайшем будущем занял центральное место в биохимическом мышлении или в биохимическом языке. Однако по мере того, как данные биохимии смогут все более точно отражать основные количественные свойства живой материи, будут укрепляться и ее связи с математикой, в основном усилиями заинтересованных лиц. Но уже и сейчас математики могут найти в биохимии ожидающие их любопытные проблемы, особенно в области сложных способов взаимодействия реакций.

**Резюме.** В статье рассматриваются общие проблемы биохимии и указываются случаи применения математических методов. Особенно полезным оказалось применение математики для изучения взаимодействия молекул со светом и различными силовыми полями. Математика оказалась полезной и при исследовании кинетики реакций, катализируемых ферментами. Кинетическими методами, а в самое последнее время — с помощью вычислительных машин были исследованы сложные регулиро-

мые системы многочисленных взаимодействующих реакций в живой клетке.

В статье предлагается новый подход для математического описания систем реакций. Это по существу тот же подход, который используется в термодинамике. Приводится основной постулат и граничные условия, касающиеся глобальных свойств биохимических систем; из них выводятся параметры отдельных систем и константы индивидуальных реакций. Постулат: растущая система организуется так, чтобы максимизировать свою скорость роста. Граничные условия состоят в том, что клетка может содержать лишь конечное число молекул ферментов. Согласуются ли с опытом полученные отсюда результаты, еще предстоит проверить. В настоящее время могут быть исследованы некоторые математические проблемы, связанные с применением этих идей к различным гипотетическим системам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey J. M., French D., *J. Biol. Chem.*, **226** (1957), 1.
2. Bassham J. A., Kirk M., *Biochim. et Biophys. Acta*, **43** (1960), 447.
3. Bray H. G., White K., *Kinetics and thermodynamics in biochemistry*; New York, 1957.
4. Chance B., Garfinkel D., Higgins J., Hess B., *J. Biol. Chem.*, **235** (1960), 2426.
5. Cohen-Bazire G., Joliet M., *Ann. Inst. Pasteur*, **84** (1953), 937.
6. Dean A. C. R., Hinshelwood C. N., *Progr. Biophys. and Biophys. Chem.*, **5** (1955), 1.
7. Delbrück M., *Unités biologiques douées de continuité génétique*; Paris, 1949, стр. 33.
8. Hearon J. Z., Bernhard S. A., Friess S. L., Botts D. J., Morales M. F., *The enzymes*, New York, 1959, т. 1, 2-е изд., стр. 49.
9. Heinmets F., Herschman A., *Bull. Math. Biophys.*, **23** (1961), 69 и 227.
10. Lotka A. J., *Elements of mathematical biology*, New York, 1956.
11. Neidhardt F. C., Magasanik B., *Biochim. et Biophys. Acta*, **42** (1960), 99.

12. Novick A., Szilard L., Dynamics of growth processes, Princeton, New York, 1954, стр. 21.
13. Novick A., Weiner M., A symposium on molecular biology, Chicago, Ill, 1959, стр. 78.
14. Oncley J. L., Schmitt F. O., Williams R. C., Rosenberg M. D., Bolt R. H., Biophysical science—A study program, New York, 1959.
15. Pardee A. B., The enzymes, New York, 1959, т. 1, 2-е изд., стр. 681.
16. Perret C. J., *J. Gen. Microbiol.*, **22** (1960), 589.
- 16a. Perret C. J., Levey H. C., *J. Theoret. Biol.*, **1** (1961), 542.
17. Prigogine I., Introduction to thermodynamics of irreversible processes, Springfield, Ill, 1955.
18. Pullman A., Pullman B., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **45** (1959), 1572.
19. Reiner J. M., Behavior of enzyme systems, Mineapolis, Minn., 1959.
20. Schachman H. K., Williams R. C., The viruses, I, New York, 1959, стр. 223.
21. Solomon A. K., Mineral metabolism, New York, 1960, стр. 119.
22. Stanier R. Y., *Bacteriol Revs.*, **14** (1950), 179.
23. Szilard L., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **46** (1960), 277.
24. Yates R. A., Pardee A. B., *J. Biol. Chem.*, **221** (1956), 757.

## ПРОБЛЕМА УЗЛОВ В БИОЛОГИИ

*М. Дельбрюк*

Калифорнийский технологический институт,  
Пасадена, Калифорния

Многие из разнообразных и высокоспециализированных функций живых организмов осуществляются с помощью молекул в форме цепи, причем длина этих молекул нередко очень велика по сравнению с их шириной. Для структуры таких молекул характерно наличие простых повторяющихся звеньев, образующих остов молекулы. К этим повторяющимся звеньям присоединены боковые группы, по одной к каждому звену, причем последовательность боковых групп может быть либо периодической, либо непериодической. В белках имеется около 20 различных боковых групп, так что такие цепи можно рассматривать как нечто похожее на сообщение, записанное при помощи английского алфавита. Это касается всех белков, выполняющих специфические функции катализаторов. Подобная конструкция этих цепей обеспечивает им возможность переплетаться весьма специфическим нерегулярным способом, в результате чего создается пространственная структура, обращенная к окружающей среде высокоспециализированной поверхностью, хорошо соответствующей конфигурации тех молекул, которые участвуют в катализируемой реакции. Можно сказать, что здесь мы имеем дело с конструкторской задачей, состоящей в специфическом заполнении трехмерного пространства одномерным материалом. В других белках, например в белках сухожильных или мышечных волокон, должна решаться другая задача; она состоит в построении макроструктур с заданными физическими свойствами: упругостью, пластичностью, электропроводностью и т. д. Нуклеиновые кислоты представляют собой другой класс соединений, молекула которых имеет вид длинной цепи и состоит из опре-

деленных единиц, повторяющихся вдоль осевой линии, и боковых групп, прикрепленных по одной к каждой такой единице. В этом случае существует только четыре типа боковых групп, находящихся друг с другом в таком же отношении симметрии, как четыре масти в колоде карт, где имеются две различные красные масти и две различные черные масти. Такие цепи поэтому более похожи на сообщения, записанные азбукой Морзе, а задачей, для выполнения которой предназначена такая структура, является хранение информации, точное ее удвоение и обеспечение «считывания» ее в соответствующее время.

Организаторы данного симпозиума обращали особое внимание приглашаемых докладчиков-биологов на выдвижение новых проблем, которые могли бы быть связаны с математикой. Мне кажется, что упомянутые выше проблемы образования узлов и переплетений принадлежат к этому классу, и мне хотелось бы обсудить их здесь. Я вовсе не уверен в том, что вводимые здесь математические идеализации соответствуют физической реальности и являются достаточно изящными или хотя бы последовательными. Для того чтобы решить эти вопросы, понадобится гораздо более глубокое исследование, чем то, результаты которого излагаются в этой статье.

Рассмотрим следующую модель молекулы, представляющей собой свернутую случайным образом длинную цепь. Пусть молекула состоит из  $N+1$  бусин, связанных  $N$  жесткими стержнями единичной длины, так что общая, или контурная, длина данной молекулы равна  $N$ . Пусть в каждой бусине имеется шарнир, и пусть угол между двумя стержнями (валентный угол в реальной молекуле) равен  $90^\circ$ , а вся цепь «вписана» в кубическую решетку. Другими словами, следуя вдоль цепи, после прохождения каждого стержня мы встречаемся с необходимостью выбрать одно из четырех возможных направлений. Таким образом, здесь моделируется наличие фиксированного валентного угла, свободного вращения вокруг каждой из связей и выбора ориентации. При этом не допускается, чтобы две бусинки после прохождения некоторой петли оказались в одном и том же

месте. Это в сущности означает, что цепь имеет некоторую толщину, равную длине одного звена.

Следует иметь в виду, что эта модель должна быть аналогом, а не копией реально существующих молекул в форме цепи. Ряд свойств нашей модели установлен до некоторой степени произвольно и носит искусственный характер. Так, например, реальная молекула может состоять из звеньев различной длины, чередующихся периодически. Кроме того, хотя валентные углы вообще фиксированы, они почти никогда не равны  $90^\circ$ ; они больше походят на углы тетраэдра, равные  $120^\circ$ . Возможные повороты вокруг каждого звена могут быть ограничены больше, чем мы предполагали, например как в случае двойных связей, или меньше — как в случае одинарных связей. Далее, длина каждого звена не является строго фиксированной, но подвержена колебательным изменениям с очень высокой частотой, причем амплитуда колебаний, возможно, достигает 10%. Во всех этих отношениях наша модель идеализирует действительность, и любые выводы, которые мы можем сделать применительно к этой модели, представляют физический интерес лишь постольку, поскольку они не слишком сильно зависят от исходных допущений этой модели. Имея в виду эти оговорки, мы приступим теперь к проверке некоторых свойств модели и постановке интересных нас задач.

Внутреннюю конфигурацию данной цепи можно описать ориентацией каждого звена  $l_j$  относительно плоскости, образованной двумя предшествующими звеньями  $l_{j-1}$  и  $l_{j-2}$ . В общем случае  $l_j$  может иметь четыре ориентации с углами  $0$ ,  $\pi/2$ ,  $\pi$  и  $3\pi/2$  ( $j=3, 4, \dots, N$ ). Общую внутреннюю конфигурацию задают, фиксируя каждый из этих углов. В соответствии с правилом, запрещающим перекрытия, многие из комбинаций этих углов исключаются. Для того чтобы задать положение цепи в пространстве, достаточно задать координаты ее начала и ориентацию двух первых стержней.

Следует заметить, что кратчайшее расстояние между двумя точками («геодезическая линия») обладает некоторыми свойствами, которые могут показаться странными. Очевидно, что длина геодезической линии больше,

чем длина прямой, но коэффициент удлинения очень сильно зависит от направления относительно осей той кубической решетки, в которую вписана цепь. Вдоль осей этот коэффициент примерно равен 2, вдоль диагоналей граней он равен  $\sqrt{2}$ , вдоль объемных диагоналей равен  $\sqrt{3}$ . Кроме того, эта геодезическая линия обладает большой степенью вырожденности, т. е. существует много линий (соединяющих данные вершины), имеющих минимальную длину. В то время как некоторые из этих геодезических линий как будто стремятся пройти от одного конца к другому по возможности прямо, другие из них удивительно «горбаты». Эти соотношения иллюстрируются табл. 1 и рис. 1. Среди длинных геодезических линий слабой вырожденностью обла-

Таблица 1

Геодезические линии, связывающие начальную точку с точкой  $(m, n, p)$

| Конечная точка | Расстояние    |             | Геодезическое/Евклидово | Вырожденность           |
|----------------|---------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
|                | геодезическое | евклидово   |                         |                         |
| $2n, 0$        | $4n$          | $2n$        | 2                       | $\geq 2 \times 4^n$     |
| $2n+1, 0, 0$   | $4n+1$        | $2n+1$      | 2                       | $\geq 2 \times 4^n$     |
| $1, 0, 0$      | 1             | 1           | 1                       | 1                       |
| $1, 1, 0$      | 2             | $\sqrt{2}$  | $\sqrt{2}$              | 2                       |
| $1, 1, 1$      | 3             | $\sqrt{3}$  | $\sqrt{3}$              | 6                       |
| $n, n, 0$      | $2n$          | $\sqrt{2n}$ | $\sqrt{2}$              | 2                       |
| $n, n, n$      | $3n$          | $\sqrt{3n}$ | $\sqrt{3}$              | $\geq 6 \times 5^{n-1}$ |

дает только та, которая образована диагоналями граней. Анизотропия, связанная с этим явлением, вызывает здесь больше всего затруднений. Такая анизотропия неестественна для модели, которая должна имитировать поведение длинных цепеобразных молекул в изотропном растворителе.

В дальнейшем нас будут интересовать главным образом вопросы образования узлов в пределах одной



цепи и скручивания цепей друг с другом (зацепление), а также статистика этих конфигураций и скорости преобразований одних конфигураций в другие.

Начнем с простейшего вопроса, касающегося наличия узлов в отдельной цепи. Какая доля допустимых

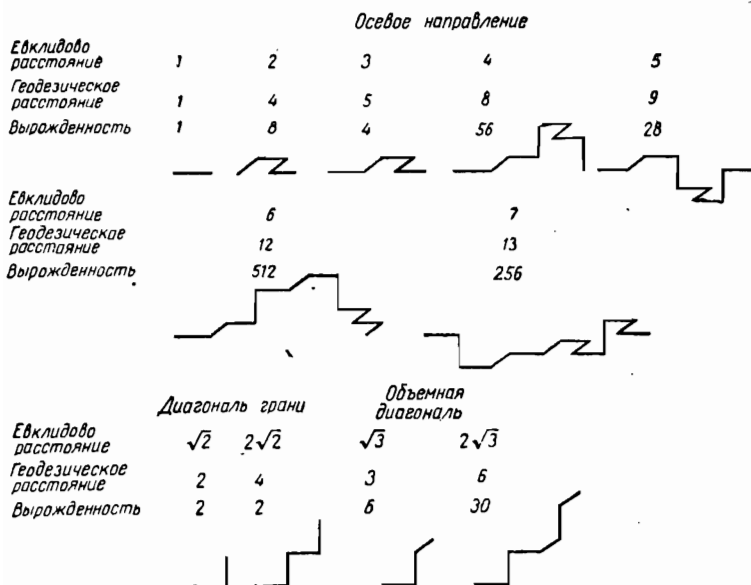


Рис. 1. Связи по геодезическим линиям. Приведены примеры связей между точками по *осевым направлениям* (верхний и средний ряды) и по диагоналям граней и объемным диагоналям (нижний ряд). Для каждой пары таких точек указаны евклидово расстояние, расстояние по геодезической линии и вырожденность. Заметим, что связи по диагоналям граней отличаются слабой вырожденностью (2) для любой длины и что вырожденность осевых связей немонотонно возрастает с длиной. Вырожденность каждого нечетного евклидова расстояния равна половине вырожденности предыдущего евклидова расстояния. Отметим значительное ее увеличение у связи по геодезической линии, соответствующей осевому расстоянию, равному 6.

конфигураций цепи данной длины будет содержать узел? Конечно, с точки зрения топологов, правильным будет ответ: «никакая», так как наши цепи по определению

незамкнуты и поэтому не могут быть заузлены в строгом топологическом смысле. Следовательно, топологическое определение оказывается слишком узким для наших целей, и нам надо прежде всего дать определение узла, соответствующее нашим целям. Мы можем условиться, что данная цепь содержит узел, если после соединения ее концов прямой линией она содержит истинный узел. Или мы можем условиться не соединять концы прямой линией, а продлить их до бесконечности. Первое из этих определений имеет то преимущество, что среднее расстояние между концами данной цепи примерно равно  $\sqrt{N}$  и, следовательно, для длинной цепи добавочное расстояние мало по сравнению с контурной длиной  $N$ . Таким образом, добавляются сравнительно небольшие цепи. В действительности, поскольку мы добавляем прямую линию, мы имеем не добавочную цепь, а новый, по существу чужеродный элемент. И все же удобнее, видимо, соединять концы прямой линией, а не геодезической, чтобы избежать той неопределенности, которую внесла бы вырожденность последней.

Минимальная длина модельной цепи, содержащей истинный узел, по-видимому, равна 36 (рис. 2), причем вырождение этой конфигурации оказалось слабым. Таким образом, конфигурации, содержащие узел, составляют лишь малую долю всех возможных конфигураций цепи длиной 36. Теперь рассмотрим цепь гораздо большей длины, например 10 000. Такая цепь может содержать большое число разнообразных узлов, а у каждого узла может быть любая «слабина» (или «свободная петля»), т. е. этот узел может захватывать участок любой длины, большей, чем минимальная, необходимая для образования узла. Поэтому наш первый вопрос будет касаться статистики этих узлов и особенно того, какова доля конфигураций, не имеющих узлов. Я не знаю ответа на этот вопрос, но предполагаю, что доля конфигураций без узлов довольно быстро стремится к нулю с ростом длины цепи.

Наш второй вопрос: как быстро будут завязываться и развязываться узлы в тех или иных условиях случайного движения? Для определенности мы снова должны сделать некоторые «модельные» предположения об этом

случайном движении. Та модель, которую мы собираемся предложить, должна имитировать броуновское движение реальных цепей, а поведение этой модели представляет интерес лишь постольку, поскольку оно не слишком сильно зависит от ее специфических свойств.

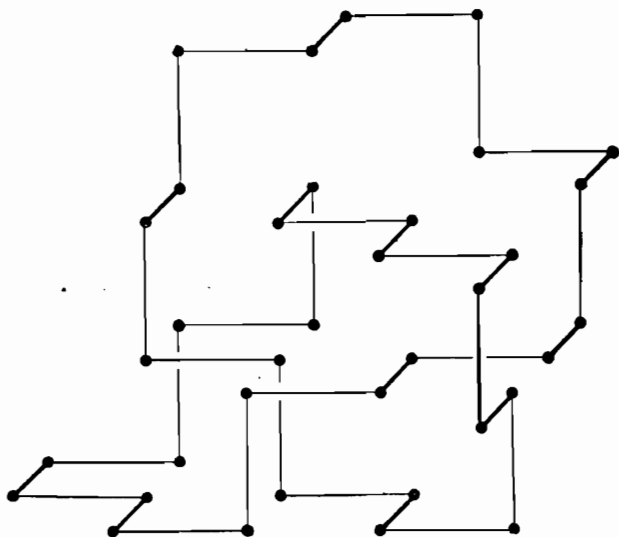


Рис. 2. Истинный узел. Длина этого узла равна 36 единицам. Можно считать, что эта длина является минимальной.

Мы будем предполагать, что броуновское движение состоит из элементарных движений определенных типов; с помощью композиции и итерации этих движений можно получить любую из возможных конфигураций цепи и переместить ее в любую достигаемую часть пространства. Эти элементарные движения будут в каждый момент времени затрагивать возможно меньшее число звеньев. Мы будем классифицировать эти движения по числу звеньев, на которые они воздействуют.

1) *Одно звено*. Допустимо только для концевых звеньев. Вообще говоря, для каждого концевого звена существуют три возможных движения.

2) *Два звена*. Внутри цепи каждое движение затрагивает по крайней мере два звена, причем допускается только скачкообразный переход от одного угла квадрата к противоположному. Однако даже это движение допустимо только в том случае, если ни одно из двух звеньев  $a$  и  $b$ , смежных с рассматриваемой парой, не лежит в плоскости, образованной данной парой. Это иллюстрируется на рис. 3. Следовательно, если бы нам пришлось ограничить движение внутри цепи этими элементарными движениями двух звеньев, то большие участки цепи были бы достаточно жесткими и могли бы изменять свою конфигурацию только посредством движений, «заползающих» с концов. Поэтому целесообразно сделать еще один шаг и допустить элементарные движения, затрагивающие одновременно три звена. Такие движения можно классифицировать, исходя из начальной конфигурации рассматриваемых трех звеньев и звеньев, смежных с ними.

3) *Три звена*.

а) Звенья лежат в одной плоскости, образуя зигзаг (рис. 3а). Движений нет: никаких других допустимых конфигураций для этих трех звеньев не существует.

б) Звенья лежат в одной плоскости, образуя выступ (рис. 3б).

α) Если  $a$  и  $b$  лежат в плоскости рассматриваемого триплета, то существуют три движения.

β) Если хотя бы одно из звеньев  $a$ ,  $b$  не лежит в плоскости триплета, то возможно одно движение.

с) Рассматриваемые три звена не лежат в одной плоскости. Имеется шесть таких триплетов: три правых и три левых. Назовем их  $R_x$ ,  $R_y$ ,  $R_z$ ,  $L_x$ ,  $L_y$ ,  $L_z$ . Пусть исходной конфигурацией будет  $R_x$ . Назовем звено  $a$  компланарным, если оно лежит в плоскости, образованной первыми двумя звеньями триплета. Аналогично назовем звено  $b$  компланарным, если оно лежит в плоскости, образованной последними двумя звеньями триплета.

α) Ни  $a$ , ни  $b$  не компланарны. В этом случае допустимы лишь переходы в состояния  $L_x$  и  $L_y$ , а эти переходы являются на самом деле переходами, затрагивающими только два звена.

- б) Звено  $a$  компланарно,  $b$  не компланарно. Переходы в  $R_z$  и  $L_x$ , последний — движение двух звеньев.
- в) Звено  $a$  не компланарно,  $b$  компланарно. Переход в  $R_y$  и  $L_y$ , последний — движение двух звеньев.
- д) Оба звена  $a$  и  $b$  компланарны. Переход в  $L_z$ .

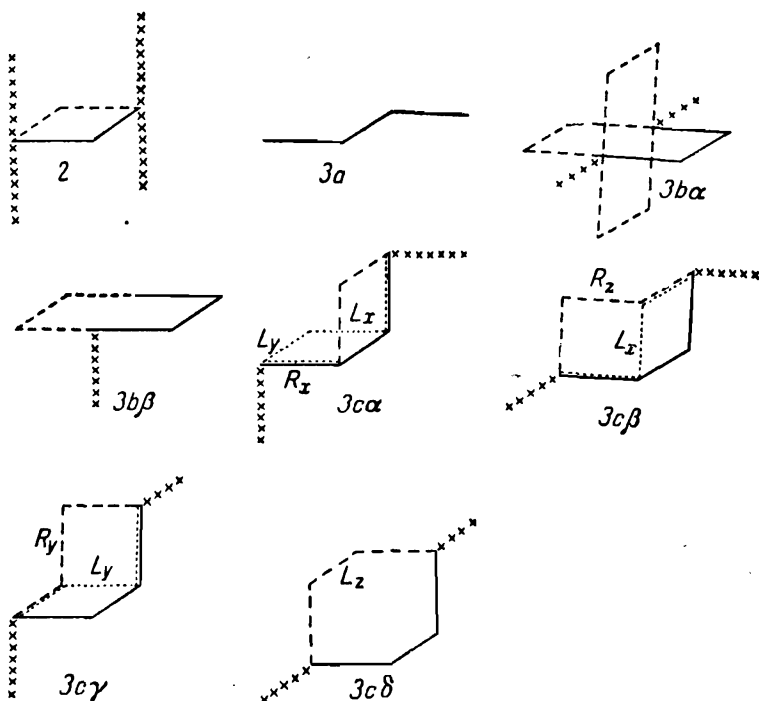


Рис. 3. Элементарные движения двух или трех звеньев.

Показаны: исходная конфигурация (—), новые конфигурации (---) и смежные звенья (XXXXX).

Определив элементарные движения, мы можем далее описать броуновское движение следующим образом: за время  $dt$  может произойти любое из перечисленных элементарных движений с вероятностью  $p_i dt$ , где коэффициент  $p_i$  характеризует класс движений. Возможно, что

этот коэффициент тем меньше, чем больше число звеньев, участвующих в движении.

Это определение случайного движения дает матрицу вероятностей переходов для всех конфигураций. Эта матрица симметрична и в основном состоит из нулей. Попутно заметим, что эта матрица — двоякостохастическая, а пространство конфигураций — эргодическое. Может возникнуть вопрос: является ли пространство конфигураций «неприводимым», т. е. можно ли из любого его участка попасть в любой другой участок? В некоторых случаях этого сделать нельзя. Например, если кубическая решетка, в которую вписана цепь, содержит «стенку» с небольшим отверстием, то могут существовать конфигурации, которые допустимы, но недостижимы; это те конфигурации, у которых цепь проходит через отверстие. Аналогичные конфигурации могут существовать в углах, ограничивающих имеющийся объем. Такие недостижимые конфигурации будут исключаться из общего объема пространства конфигураций. После этих исключений мы будем приписывать одинаковое значение терминам «объем в пространстве конфигураций» и «вероятность пребывания в данном классе конфигураций». В частности, мы вновь можем высказать предположение, что конфигурация длинной цепи, вероятно, содержит узлы. Тогда возникает новый вопрос: сколько времени нужно для того, чтобы на цепи мог завязаться или развязаться узел? Я не берусь ответить на него. Это время может быть очень большим, поскольку для изменения своей заузленности цепи приходится как бы проходить через довольно узкий перешеек в пространстве конфигураций. Возможно, что эта проблема связана с более простым вопросом о диффузном прохождении длинной цепи через узкое отверстие. Рассматриваемая проблема является более сложной, так как размер отверстия не фиксирован, а один из концов цепи как бы привязан к этому отверстию. Каждое из этих обстоятельств может сделать более вероятным развязывание узла, а не диффузию через отверстие.

Обратимся теперь к взаимодействию *двух* случайных цепей. Среднее расстояние между концами одной

случайной цепи будет порядка  $N^{1/2}$ . Рассмотрим две случайные цепи, вписанные в кубическую решетку с линейными размерами, достаточно большими, но не слишком, по сравнению с  $N^{1/2}$ . Какова вероятность того, что произойдет скручивание двух заданных цепей друг с другом? Здесь нам вновь приходится модифицировать обычное топологическое определение зацепления. Мы снова можем сделать это, соединяя концы каждой цепи прямой линией и отыскивая после этого истинные зацепления<sup>1)</sup>. Исходя из ранее сказанного об эргодических свойствах пространства конфигураций, ясно, что в состоянии равновесия цепи, по-видимому, не будут скручены. Это заключение противоречит, как может показаться некоторым, интуитивному представлению, основанному на следующем рассуждении: если цепи уже скручены; то прежде чем разойтись, они будут очень долго оставаться вместе, тогда как после расхождения они могут сравнительно свободно двигаться друг к другу и легко зацепиться при соприкосновении. Таким образом, может возникнуть предположение о большой вероятности зацеплений в состоянии равновесия. Это заблуждение частично обусловлено тем, что в нашей модели мы пренебрегаем силой трения между цепями. Более детальный анализ очень ясно показывает, что данным двум цепям одинаково трудно как зацепиться, так и расцепиться.

Теперь нас интересует вопрос: сколько нужно времени для того, чтобы коэффициент зацепления мог измениться в том или ином направлении? И снова я не берусь делать предположения. Похоже, что эту проблему можно исследовать экспериментально, путем изучения вязкости. Здесь зацепление между молекулами должно быть показателем некоторого дополнительного взаимодействия, отличного от гидродинамического, которому до сих пор уделяли исключительное внимание. Взаимодействие, основанное на зацеплении, должно сильно зависеть от скорости сдвига, и эта зависимость

---

<sup>1)</sup> Проф. Фуллер предположил, что для получения меры зацепленности можно обобщить контурный интеграл Гаусса. Эта очень полезная идея развивается им в приложении к этой статье.

может служить показателем скорости изменения зацепления.

Эта последняя проблема уже немного приближает нас к реальным молекулам. Нуклеиновые кислоты, несущие генетическую информацию, имеют любопытную форму двойных цепей, причем эти цепи закручены одна вокруг другой в виде правильной двойной спирали с тысячью и более витков. Эта двойная спираль обладает достаточной жесткостью и практически нулевой энтропией; при каждом делении клетки она подвергается репликации. Как нам кажется, это происходит следующим образом: две цепи отходят одна от другой, после чего каждая цепь дополняется в результате синтеза новой комплементарной цепи. Иными словами, происходят организованные процессы расщепления и повторного зацепления. Существенно, чтобы этот процесс происходил с большой скоростью и надежностью, с минимальным износом и без разрывов цепи. Недостаток знаний о том, как это происходит *in vivo*, не позволяет нам построить правдоподобную модель, на основании которой можно было бы делать расчеты. *In vitro*, т. е. в пробирке, возникает более простая ситуация. Некоторые воздействия, а именно высокая температура, повышенная кислотность или некоторые химические реакции, вызывают распад цепей. Любое из этих воздействий преодолевает те слабые силы притяжения, удерживающие две цепи вместе, без которых эта конфигурация не могла бы существовать. Когда эти силы устранены, то при условии, что пространство, в котором размещены двойные спирали, достаточно велико, цепи должны разойтись, и они действительно расходятся. Ни эксперимент, ни теория в настоящее время не могут адекватно справиться с проблемой скорости этого расхождения. Эксперимент показывает, что цепи, несомненно, могут быстро придти в состояние, в котором зацепление мало, если не отсутствует полностью. Однако данные, представленные для доказательства того, что это расщепление происходит быстро, неудовлетворительны. Было бы желательно иметь в руках теоретический аппарат, который позволил бы выяснить, с какой скоростью может происходить зацепление или расщепление. Вопрос о разделении двух



цепей рассматривается в теоретических работах [1] и [2]. В работе [1] предполагается, что разделение происходит следующим образом. Сначала двойная спираль ослабляется по всей длине путем раскручивания, скажем ста из тысячи всех ее витков. Предполагается, что при этом отдельные цепи теряют свою жесткость, обеспечивавшуюся плотностью закручивания, и они могут путем диффузии свободно отделяться друг от друга в продольном направлении. Наоборот, в работе [2] предполагается, что при разделении двух цепей большая часть двойной спирали не раскручивается, а распутывание начинается на обоих концах. Распутанные части образуют на каждом конце две неправильные спирали, вращающиеся одна вокруг другой. Преодоление вязкости при вращении происходит за счет высвобождения энергии. Каждое распутанное звено переходит из жестко закрепленного состояния в состояние довольно свободного вращения.

По причинам слишком сложным, чтобы обсуждать их здесь, ни одно из этих описаний способа раскручивания двух цепей нельзя считать соответствующим действительности. Трудности определения правильного способа не столько математические, сколько физические. Не хватает знания некоторых параметров, особенно относительной величины сил, связывающих цепи в поперечном и продольном направлениях. Как только эти параметры станут лучше известны, задачу можно будет поставить математически, и тогда вопрос зацепления будет играть значительную роль. В работах же [1] и [2] проблема зацепления в общем виде не рассматривалась.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhn W., Zeitbedarf der Längsteilung von miteinander verzwirnten Fadenmolekülen, *Experientia*, 13 (1957), 301—307.
2. Longuet-Higgins M. C., Zimm B., Calculation of the rate of uncoiling of the DNA molecule, *J. Molec. Biol.*, 2 (1960), 1—4.

## МЕРА ЗАЦЕПЛЕННОСТИ

Ф. Б. Фуллер

Калифорнийский технологический институт,  
Пасадена, Калифорния

Для оценки степени зацепленности двух цепей можно использовать контурный интеграл Гаусса. Если  $C$  и  $C'$  — две ориентированные непересекающиеся замкнутые кривые в пространстве, то контурный интеграл Гаусса

$$\frac{1}{4\pi} \int_C \int_{C'} \frac{1}{r^3} \begin{vmatrix} x' - x & dx & dx' \\ y' - y & dy & dy' \\ z' - z & dz & dz' \end{vmatrix}$$

(где точка  $(x, y, z)$  лежит на  $C$ , а  $(x', y', z')$  — на  $C'$  и  $r = \sqrt{(x' - x)^2 + (y' - y)^2 + (z' - z)^2}$ ) является целым числом, равным взятому со знаком минус коэффициенту зацепления кривых  $C$  и  $C'$ . На рис. 1, а и 1, б изображены типичные примеры; на рис. 1, в показано, что две кривые могут быть зацеплены даже когда коэффициент зацепления равен нулю, а соленоид на рис. 1, г демонстрирует физический смысл интеграла Гаусса как работы по переносу единичного магнитного полюса по замкнутой кривой в магнитном поле, вызванном протеканием единичного электрического тока по другой кривой.

Если непересекающиеся ориентированные кривые  $C$  и  $C'$  не замкнуты, то коэффициент зацепления для них никак не определяется. Тем не менее для таких кривых интеграл Гаусса сохраняет смысл и определяет действительную функцию  $C * C'$  двух кривых, обладающую следующими свойствами:

1)  $C * C'$  не зависит от параметризации этих кривых, за исключением того, что обращение ориентации одной кривой влечет изменение знака величины  $C * C'$ ;

2)  $C * C' = C' * C$ ;

3)  $C * (C'_1 + C'_2) = C * C'_1 + C * C'_2$ ;

4)  $C * C'$  инвариантна относительно переносов, вращений и гомотопии пространства, содержащего кривые  $C$  и  $C'$ ;

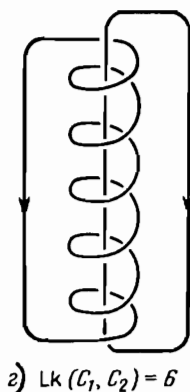
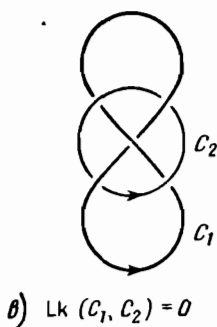
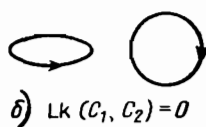
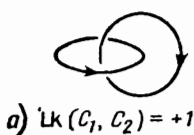


Рис. 1. Примеры пар кривых с соответствующими значениями связности. В случае (в) связность равна нулю, так как зацепленность можно устранить, пересекая кривую  $C_1$  ею же, а такое пересечение не отражается в интеграле Гаусса.

5) если  $C$  и  $C'$  составлены из отрезков, как цепочки в модели Дельбрюка, то  $C * C'$  является непрерывной функцией расположения  $C$  и  $C'$ ;

6) если кривые  $C$  и  $C'$  плотно намотаны одна на другую в виде двойной спирали с тысячью или более витков, то значение  $C * C'$  по существу равно числу витков. С другой стороны, если  $C$  и  $C'$  не зацеплены в интуитивном смысле, то значение  $C * C'$  обычно мало; в частности, если  $C$  и  $C'$  лежат в одной плоскости, то  $C * C' = 0$ .

Геометрическая интерпретация интеграла Гаусса в значительной мере помогает выявить его свойства. Зафиксируем кривую  $C'$ , а кривую  $C$  перенесем в бесконечность движением  $T_\lambda$ , определенным в пространстве, содержащем  $C$ . (Здесь  $T_0$  оставляет все точки пространства на месте, а изменение  $\lambda$  от нуля до бесконечности означает перенос кривой  $C$  в бесконечность.) Вообще говоря, некоторые из промежуточных кривых  $T_\lambda C$  должны иметь общие точки с кривой  $C'$ , в то время как  $C$  не пересекает  $C'$ . Положим, что эти общие точки образуют конечное множество  $P_1, P_2, \dots, P_m$  и что в каждой точке  $P_i$  вектор  $\mathbf{L}$  (касательная к  $T_\lambda C$ ), вектор  $\mathbf{M}$  (касательная к  $C'$ ) и вектор  $\mathbf{N}$  (направление скорости движения  $T_\lambda$ ) не лежат в одной плоскости. Пусть  $\mu_i$  равно  $+1$  или  $-1$  в зависимости от того, образуют векторы  $(\mathbf{L}, \mathbf{M}, \mathbf{N})$  правую или левую тройку, и положим  $E(T_\lambda) = \sum_{i=1}^m \mu_i$ . Тогда число  $E(T_\lambda)$  равно алгебраической сумме общих точек кривых  $T_\lambda C$  и  $C'$ . В общем случае  $E(T_\lambda)$  зависит от  $T_\lambda$ , но если обе кривые  $C$  и  $C'$  замкнуты, то число  $E(T_\lambda)$  является инвариантом движения  $T_\lambda$  и равно  $-\text{Lk}(C, C')$ . Определение числа  $E(T_\lambda)$  проиллюстрировано на рис. 2. Движения  $T_{\lambda, \mathbf{u}}$ , которые переносят  $C$  в бесконечность (здесь  $0 \leq \lambda \leq \infty$ , а  $\mathbf{u}$  — единичный вектор), являются смещениями, переводящими каждую точку  $x$  пространства в точку  $T_{\lambda, \mathbf{u}}(x) = x + \lambda \mathbf{u}$ . Если  $C$  и  $C'$  — ломаные, то  $E$  определяется для почти всех  $\mathbf{u}$ ; в этом случае можно показать, что интеграл Гаусса  $C * C'$  равен среднему значению величины  $E(T_{\lambda, \mathbf{u}})$  по единичной сфере, образованной концами векторов.

Эта последняя интерпретация интеграла Гаусса дает возможность ввести упрощенную меру зацепленности: вместо усреднения  $E(T_\lambda)$  по сфере направлений образуем среднее величин  $E(T_{\lambda, j})$ , отвечающих конечному множеству движений  $T_{\lambda, 1}, T_{\lambda, 2}, \dots, T_{\lambda, n}$ . В случае цепей модели Дельбрюка, лежащих в кубической решетке, рассматривать сферу неудобно в силу ее изотропности. Более естественными были бы переносы в шести направлениях, определяемых единичными векторами  $\pm(1, 0, 0)$ ,  $\pm(0, 1, 0)$  и  $\pm(0, 0, 1)$ . Сначала для того чтобы изба-

виться от движений, для которых  $E$  не определяется, имеет смысл сдвинуть  $C$  на один из восьми векторов вида  $(\pm 1/2, \pm 1/2, \pm 1/2)$ ; тогда  $C$  попадет в кубическую решетку, дуальную к той, которая содержит  $C'$ .

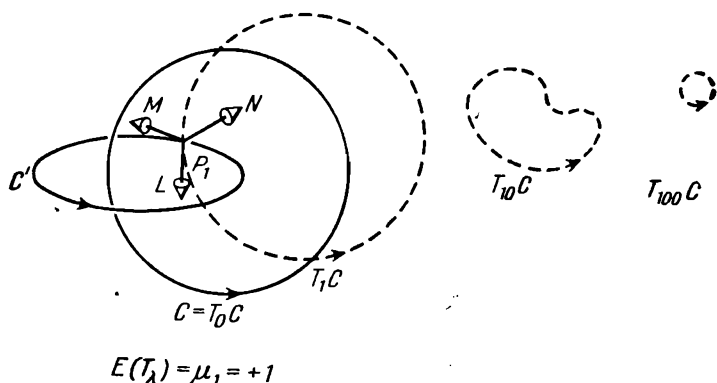


Рис. 2. Подсчет числа связностей между двумя кривыми  $C$  и  $C'$ ;  $C'$  зафиксирована, а  $C$  перемещается в бесконечность. Показано несколько промежуточных положений. В одном из них кривые пересекаются в точке  $P_1$ . Этому пересечению отвечает число  $+1$ , так как  $(L, M, N)$  — правая тройка векторов.

Затем  $E$  можно усреднить по 48 движениям, которые соответствуют сдвигам в эту дуальную решетку и переносам, параллельным одной из осей координат; результат обозначим  $C \square C'$ .

Пусть  $S_1$  и  $S_2$  — два непересекающихся ориентированных отрезка этой кубической решетки, тогда  $S_1 \square S_2 = 0$ , если только их проекции на одну из трех координатных плоскостей не образуют пару пересекающихся перпендикулярных отрезков. В этом случае  $S_1 \square S_2$  равно  $+1/24$  или  $-1/24$  в зависимости от того, является тройка  $(S_1, S_2, V)$  правой или левой (здесь  $V$  — вектор из любой точки отрезка  $S_1$  в любую точку отрезка  $S_2$ ). Это правило для двух отрезков применимо и для вычисления  $C \square C'$  любых двух непересекающихся цепей в кубической решетке, поскольку каждая цепь представляет собой сумму отрезков, а используя билинейность, можно разложить произведение  $C \square C'$  в удвоенную сумму

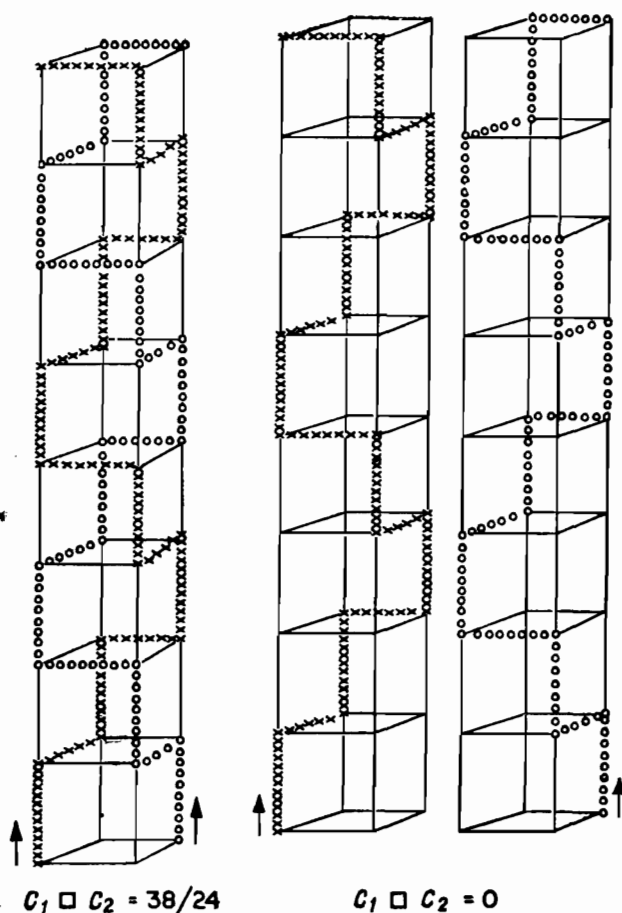


Рис. 3. Зацепление между двумя цепями, образующими двойную спираль с двумя витками, и теми же цепями, разделенными между собой. В первом случае  $E=38/24$ , во втором  $E=0$ . В общем случае для  $n$  витков  $E=5n/6 - 1/12$ . В такой двойной спирали величина зацепления одного полного витка с одним полным витком другой спирали равна  $E_0=18/24$ , если данные два витка расположены на одном и том же уровне;  $E_1=1/24$ , если один виток смещен вверх или вниз относительно другого на шаг спирали, и  $E_{\geq 2}=0$  для смещений на два или более шагов.

произведений  $S_i \square S'_j$  этих отрезков. Рис. 3 иллюстрирует расчет  $C \square C'$  для двойной спирали, состоящей из двух витков, а также для тех же самых двух цепей после сдвига одной из них на две единицы вправо. Рассматривая флуктуации величины  $C \square C'$ , отвечающие описанным Дельбрюком перемещениям  $C$  и  $C'$  под влиянием броуновского движения, интересно отметить, что изменение  $C \square C'$ , вызванное одним из элементарных переносов кривой  $C$ , равно  $B \square C'$ , где  $B$  — малая замкнутая кривая, состоящая из измененного участка кривой  $C$  и его первоначального контура.

## КОД ДНК <sup>1)</sup>

С. В. Голомб

Калифорнийский технологический институт,  
Пасадена, Калифорния

**1. Введение.** В этой статье рассматривается проблема кодирования генетической информации при ее передаче от родителей к потомкам. Давно известно, что значительное количество информации, необходимое для построения организма, каким-то образом хранится в хромосомах каждой из его клеток. Однако существенные успехи в понимании механизма хранения этой информации достигнуты лишь в последнем десятилетии. Было показано, что генетическая информация заключена не в белках хромосом, а в других соединениях — нуклеиновых кислотах. (Более подробно биологическая сторона этого вопроса освещена в работе [1], где приведена также соответствующая библиография.)

Нуклеиновые кислоты, содержащиеся в хромосомах, относятся к типу так называемых *дезоксирибонуклеиновых* кислот, или сокращенно ДНК. Молекулы ДНК представляют собой длинные цепи, скрученные в двойные спирали. Каждую цепь можно условно считать перфорированной лентой, на которой пробиты отверстия четырех типов; ими и закодирована информация. Химически эти «перфорации» представляют собой четыре различные боковые группы, называемые *нуклеотидами*, присоединенные к остову молекулы ДНК в определенной последовательности. Таким образом, молекула ДНК представляет собой сообщение, записанное с помощью четырехбуквенного алфавита. Обычно на одной цепи

---

<sup>1)</sup> За последние 3—4 года в изучении кода ДНК достигнуты большие успехи. Поэтому статья Голомбы сейчас во многом устарела. Тем не менее мы сочли целесообразным сохранить ее при переводе сборника, поскольку ряд рассматриваемых в ней вопросов теории кодирования представляет достаточно серьезный общий интерес, независимо от биологических применений. — *Прим. ред.*



ДНК размещается несколько тысяч символов, а в хромосомах содержится несколько тысяч таких цепей; все вместе это составляет полный генетический «план» организма. Эти четыре символа генетического кода обозначают буквами А, Ц, Г и Т (начальные буквы слов «аденин», «цитозин», «гуанин» и «тимин», представляющих собой названия оснований, соответствующих четырем нуклеотидам: дезоксиадениловой, дезоксицитидиловой, дезоксигуаниловой и тимидиловой кислотам). Все известные организмы, населяющие нашу планету, от вирусов и до самых высокоорганизованных растений и животных, используют для кодирования генетической информации четырехбуквенный алфавит нуклеиновых кислот. У некоторых организмов единственной нуклеиновой кислотой является РНК (рибонуклеиновая кислота), которая существует в виде одиночных цепей; однако в большинстве случаев генетическая информация хранится в двухцепочечной ДНК. В спаренных цепях ДНК один из элементов каждой пары представляется как бы избыточным, так как А одной цепи всегда соответствует Т другой, а Ц одной цепи всегда соответствует Г другой, и наоборот. Считается, что каждая цепь ДНК может служить матрицей для синтеза другой цепи, и всякий раз, когда клетка делится, парные цепи ДНК расходятся и, присоединяя комплементарные нуклеотиды, образуют две новые парные цепи. Интересно, что такие парные цепи закручены в двойную спираль (это установили в 1953 г. Фрэнсис Крик и Джеймс Уотсон) и что спаривание цепей ДНК характерно для всех организмов, использующих ДНК; единственное исключение — один определенный бактериофаг (бактериофаги — это вирусы, убивающие бактерии), частицы которого столь малы, что вмещают только одну цепь ДНК, содержащую всего лишь несколько тысяч символов. Этот бактериофаг — простейший из организмов, известных биологам.

Суммируем сказанное: генетическая информация записана на своего рода органической ленте, называемой ДНК, с помощью четырехбуквенного алфавита: А, Ц, Г, Т. При клеточном делении «позитивная» и «негативная» копии ленты расходятся, и по позитиву образуется новый негатив, а по негативу — новый позитив; таким

образом, репликация может продолжаться бесконечно.

Возникает естественный вопрос: какова природа кодируемой таким способом информации, или, иными словами, каким образом происходит считывание с «ленты» и что строится на основе прочитанного «чертежа»? Основной функцией клетки является синтез белков из блоков, называемых *аминокислотами*. Число различных аминокислот, используемых для этого, колеблется от 20 до 27—28, в зависимости от того, кто их подсчитывает и для какой цели. Общепринято, что при считывании происходит непосредственная интерпретация, или декодирование, и что каждая данная последовательность нуклеотидов определяет какую-нибудь аминокислоту. В дальнейшем описании мы будем считать, что некий процесс непосредственного декодирования позволяет перейти от последовательности нуклеотидов к аминокислотам, которые образуют белковые молекулы нового организма. (В этом процессе декодирования важную роль, по-видимому, играет РНК. Общепризнано, что при считывании сообщения с ДНК оно сначала воспроизводится в *матричной* РНК, являющейся чем-то вроде временной памяти для всех организмов, кроме тех, которые используют только РНК и не содержат ДНК. Затем более короткие цепи *растворимой* РНК выполняют задачу переноса аминокислот и расположения их вдоль РНК-матрицы. В оставшейся части этой статьи такие подробности не будут приниматься во внимание, так как они не существенны для рассматриваемых ниже вопросов.) Еще одной данью ортодоксальной точке зрения будет предположение, что все населяющие нашу планету организмы используют один и тот же код. В пользу этого предположения говорит тот факт, что все известные организмы ограничиваются двадцатью с небольшим аминокислотами для синтеза белков, а если бы код эволюционировал вместе с использующими его живыми существами, то следовало бы ожидать появления на сцене и других аминокислот, столь же простых химически, как и те, которые используются сейчас. Настоящая статья посвящена попыткам чётко определить проблему кодирования ДНК — белок и даже «разрешить» ее.

**2. История вопроса.** Первым, кто высказал мысль, что было бы полезно подойти к вопросу о природе генетического кода с математической точки зрения, был Гамов [2]. Он предложил использовать соображения о том, какими свойствами этот код должен обладать, исходя из его функций (хотя экспериментальных данных о физической *структуре* нуклеотидных последовательностей почти не было). Гамов выдвинул гипотезу об одинаковой длине кодирующих блоков: он предложил считать, что для кодирования любой аминокислоты используется одно и то же число нуклеотидов. Так как сочетания нуклеотидов по два обеспечивают лишь шестнадцать возможностей, что недостаточно для кодирования двадцати с лишним аминокислот, то *длина блока* не может быть менее трех. Однако из трех нуклеотидов можно образовать шестьдесят четыре последовательности, так что необходимы дополнительные ограничения, чтобы теперь уже уменьшить число возможностей. Гамов предположил, что для кодирования каждой аминокислоты используется три нуклеотида, но порядок их расположения не играет роли. Так, ААВ, АВА, ВАА кодируют одну и ту же аминокислоту. (Код, в котором одному объекту соответствует более чем одно кодовое слово, называется *вырожденным*.) Совершенно удивительным казался факт, что этот код позволял закодировать ровно двадцать *различных аминокислот* — в высшей степени подходящее число. Вот эти двадцать классов эквивалентных кодовых слов:

- |                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| 1. ААА            | 11. ГГА, ГАГ, АГГ                |
| 2. ЦЦЦ            | 12. ГГЦ, ГЦГ, ЦГГ                |
| 3. ГГГ            | 13. ГГТ, ГТГ, ТГГ                |
| 4. ТТТ            | 14. ТТА, ТАТ, АТТ                |
| 5. ААЦ, АЦА, ЦАА  | 15. ТТЦ, ТЦТ, ЦТТ                |
| 6. ААГ, АГА, ГАА  | 16. ТТГ, ТГТ, ГТТ                |
| 7. ААТ, АТА, ТАА  | 17. АЦГ, АГЦ, ЦАГ, ЦГА, ГАЦ, ГЦА |
| 8. ЦЦА, ЦАЦ, АЦЦ  | 18. АЦТ, АТЦ, ЦАТ, ЦТА, ТАЦ, ТЦА |
| 9. ЦЦГ, ЦГЦ, ГЦЦ  | 19. АГТ, АГТ, ГАТ, ГТА, ТАГ, ТГА |
| 10. ЦЦТ, ЦТЦ, ТЦЦ | 20. ЦТГ, ЦТГ, ГЦТ, ГЦЦ, ТЦГ, ТГЦ |

Вырожденный триплетный код Гамова является также *перекрывающимся* кодом, т. е. если одна аминокис-

лота кодируется первым, вторым и третьим нуклеотидами, то следующую аминокислоту кодируют второй, третий и четвертый нуклеотиды. Такой перекрывающийся код налагает ограничения на возможные комбинации аминокислот в аминокислотной последовательности. Однако экспериментально было показано, что разнообразие фактически встречающихся комбинаций аминокислот столь велико, что гипотеза перекрывающегося триплетного кода должна быть отвергнута. Это доказал Бреннер. Основным вкладом Гамова было не то, что он разрешил проблему, а то, что он увидел и сформулировал ее.

Главной причиной, по которой Гамов предложил *перекрывающийся* триплетный код, была попытка избежать проблемы синхронизации, возникающей в случае неперекрывающегося кода. Так, если АТА и ЦТГ — кодовые слова двух соседних аминокислот, то при их последовательном расположении комбинация ... АТАЦТГ ... содержит, кроме триплетов АТА и ЦТГ, также триплеты ТАЦ и АЦТ, которые могут кодировать две *другие* аминокислоты. Если благодаря какому-либо химическому процессу эти аминокислоты образуются раньше, то смысл генетического сообщения будет утрачен.

Другой подход к проблеме синхронизации, предложенный Криком и др. [3], состоит в предположении о существовании триплетного неперекрывающегося кода, названного Криком *кодом без запятой*. Код называется кодом без запятой, если для любых кодовых слов  $(a_1 a_2 \dots a_k)$  и  $(b_1 b_2 \dots b_k)$ , одинаковых или нет, никакое из «промежуточных» слов, появляющихся при выбрасывании запятой из записи  $a_1 a_2 \dots a_k, b_1 b_2 \dots b_k$  — а именно слова  $(a_2 \dots a_k b_1)$ ,  $(a_3 \dots b_1 b_2)$ , ...,  $(a_k b_1 \dots b_{k-1})$ , — не является словом из словаря. Например, если в словаре кода без запятой есть слова *MAN* и *DOG*, то слова *AND* там не должно быть (чтобы исключить *mANDog*). Если в словаре есть слово *EAT*, то в нем не должно быть ни *ATE* ни *TEA*, чтобы исключить *eATEat* и *eaTEAt*. В словаре не должно быть также слов типа *XXX*, так как иначе возникла бы проблема синхронизации при расшифровке ... *XXXXXX* ...

Крик и др. показали, что словарь кода без запятой при четырехбуквенном алфавите и словах из трех букв включает максимум *двадцать* слов, и привели примеры таких словарей. В словаре

|            |            |
|------------|------------|
| <i>aba</i> | <i>adc</i> |
| <i>abb</i> | <i>add</i> |
| <i>aca</i> | <i>bda</i> |
| <i>acb</i> | <i>bdb</i> |
| <i>acc</i> | <i>bdc</i> |
| <i>bca</i> | <i>bdd</i> |
| <i>bcb</i> | <i>cda</i> |
| <i>bcc</i> | <i>cdb</i> |
| <i>ada</i> | <i>cdc</i> |
| <i>adb</i> | <i>cdd</i> |

буквы *a, b, c, d* могут быть отождествлены с нуклеотидами А, Ц, Г, Т любым из  $4! = 24$  способов.

В работе [4] получены некоторые общие математические результаты относительно кодов без запятой, использующих *k*-буквенные слова *n*-буквенного алфавита. Применение этих методов к биологическим ситуациям подробно рассмотрено в [1], где описаны все возможные словари кодов без запятой, состоящие из двадцати слов при  $k=3$  и  $n=4$ . Было показано, что в любом сообщении, составленном с помощью такого словаря, один и тот же символ не может подряд повторяться более чем три раза. Однако последующие эксперименты показали, что в ДНК нуклеотиды иногда повторяются четыре и даже пять раз подряд, из чего следовало, что гипотеза триплетного кода без запятой неверна — по крайней мере в той простой форме, в которой она описана в работе [3]. Это не исключает, правда, возможности, что используемый код есть код без запятой, но с длиной слова (что существенно) более трех.

Последующие разделы настоящей статьи содержат краткий обзор теории кодов без запятой, обсуждение параметров, ограничений и предположений, делаемых при рассмотрении проблемы генетического кодирования, описание «биортогональных кодов» и их отношения к генетическому коду, попытки синтеза некоторых из этих концепций в новую модель генетического кода, которая

объясняет (верно или неверно) экспериментальный феномен, известный под названием генетических «горячих точек», а также возможные пути эволюции. В заключительной части приведен список основных вопросов, которые, быть может, окажутся разрешимыми с помощью подходящих экспериментов и ответы на которые будут иметь важное значение как для проблемы кодирования, так и для понимания генетического процесса в целом.

### 3. Современное состояние теории кодов без запятой.

Хорошей иллюстрацией известного положения о том, что биологические проблемы могут приводить к интересным математическим теориям, которые в свою очередь могут находить приложения в самых разных областях, являются *коды без запятой*. С тех пор как Крик и др. [3] предложили эту проблему в ее биологическом контексте, она уже рассматривалась как комбинаторная проблема, представляющая математический интерес [4], а впоследствии [5] — как проблема, представляющая интерес для инженеров-специалистов по теории связи, так как она относится к общей проблеме эффективной передачи информации.

Нижеследующий краткий обзор теории кодов без запятой основан на статье [6]. Для более полного ознакомления с основными результатами мы отсылаем читателя к работам [1, 3, 4]. В приведенном далее обсуждении использованы результаты Баумерта, Хейлса, Джуита и Селфриджа, а также авторов работы [4].

а) *Введение*. Набор  $D$   $k$ -буквенных слов называется словарем кода без запятой, если для любых двух слов  $(a_1a_2 \dots a_k)$  и  $(b_1b_2 \dots b_k)$  из  $D$  никакие из промежуточных слов  $(a_2a_3 \dots a_kb_1)$ ,  $(a_3a_4 \dots a_kb_1b_2) \dots$ ,  $(a_kb_1 \dots b_{k-1})$  не принадлежат  $D$ . Два  $k$ -буквенных слова принадлежат одному и тому же классу эквивалентности, если одно из них получается из другого циклической перестановкой. Класс эквивалентности называется полным, если он содержит  $k$  различных элементов.

Свойство кода быть кодом без запятой нарушается, если в словаре присутствуют слова из неполных классов

эквивалентности или если из одного и того же класса выбирается более одного слова. Поэтому если слова образуются из фиксированного  $n$ -буквенного алфавита, то можно определить верхнюю границу объема словаря кода без запятой, подсчитав число полных классов эквивалентности. Пусть  $W_k(n)$  обозначает наибольшее число слов, которое может содержаться в таком словаре. Тогда [4]

$$W_k(n) \leq \frac{1}{k} \sum_{d|k} \mu(d) n^{k/d}, \quad (1)$$

где суммирование производится по всем делителям  $d$  числа  $k$ , а  $\mu(d)$  — функция Мёбиуса, определяемая равенствами

$$\mu(d) = \begin{cases} 1, & \text{если } d=1, \\ 0, & \text{если } d \text{ содержит два одинаковых мно-} \\ & \text{жителя,} \\ (-1)^r, & \text{если } d = p_1 p_2 \dots p_r, \text{ где } p_1, \dots, p_r — \\ & \text{различные простые числа.} \end{cases}$$

Первые (последние)  $n$  букв слова называются начальной (финальной)  $n$ -граммой (для чисел 2, 3, 4 используются соответственно названия *диграмма*, *триграмма*, *тетраграмма*).

В работах [4] и [1] исследуются эти коды и доказывается много их свойств. Мы остановимся в основном на результатах, полученных после опубликования работ [4] и [1].

б) *Результаты для четных  $k$* . Приведенная ниже теорема 1 есть усиление теоремы 4 из [4].

**Теорема 1.** Если  $k=2j$ , то при  $n > 2^j + j$  верхняя граница для  $W_k(n)$ , задаваемая соотношением (1), не достигается.

**Теорема 2.** Если при  $k=2i$ ,  $n \geq 4$  объем словаря  $D$  достигает верхней границы, задаваемой соотношением (1), то каждая буква встречается в каждой позиции.

*Следствие. Если  $k=2i$ ,  $n \geq 4$  и объем  $D$  достигает верхней границы, то никакая начальная  $(k-1)$ -грамма не является финальной  $(k-1)$ -граммой.*

*Теорема 3. Если  $k=4$ ,  $n > 2$ , то объем  $D$  достигает верхней границы лишь при условии, что никакая начальная триграмма не является финальной триграммой.*

*Теорема 4.  $W_4(4) < 60$ .*

Доказательство этого результата основано на следующих леммах. Пусть  $|D|$  обозначает число слов в  $D$ .

*Лемма 1. Если  $|D|=60$  и  $n=k=4$ , то каждая диграмма является либо начальной, либо финальной.*

*Лемма 2. Если  $|D|=60$  и  $n=k=4$ , то каждая буква начинает (оканчивает) по крайней мере две начальные и две финальные диграммы.*

*Лемма 3. Если  $|D|=60$  и  $n=k=4$ , то не каждая диграмма, начинающаяся (оканчивающаяся) буквой  $X$ , является одновременно начальной и финальной.*

*Лемма 4. Если  $|D|=60$  и  $n=k=4$ , то каждая буква начинает диграмму, которая является одновременно начальной и финальной.*

*Лемма 5. Если  $|D|=60$  и  $n=k=4$ , то никакая буква не начинает три диграммы, являющиеся одновременно начальными и финальными.*

*Лемма 6. Если  $|D|=60$  и  $n=k=4$ , то никакая буква не начинает три диграммы, не являющиеся одновременно начальными и финальными.*

*Лемма 7. Если все диграммы, начинающиеся с фиксированной буквы, являются начальными (финальными), то  $|D| < 60$ ,  $n=k=4$ .*

*Лемма 8. Если в точности три начальные и три финальные диграммы начинаются с одной и той же буквы, то  $|D| < 60$ ,  $n=k=4$ .*

*Теорема 5. Если  $n=k=4$ ,  $|D| > 56$ , то никакая начальная триграмма не является финальной.*



в) *Результаты расчетов.* Для  $n=2$ ,  $k=8$  были найдены коды, достигающие верхней границы (1). Если использовать в качестве алфавита символы 0 и 1, то такой код должен удовлетворять неравенствам

$$\begin{aligned} a \geq b < c \geq d \geq e; \quad f \geq g \geq h; \\ a < b \geq c < d \geq e < f \geq g \geq h; \\ a \geq b < c \geq d = e = f < g = h; \\ a > b < c = d \geq e = f < g = h. \end{aligned}$$

С помощью перебора было показано, что  $W_4(4) = 57$ . Так как эта процедура потребовала больших затрат времени при выполнении ее на цифровой вычислительной машине, то проверка результатов с помощью ручного счета не представляется возможной. Поэтому было бы интересно математическое доказательство этого факта. Заметим, что все словари из 57 слов, найденные при этих расчетах, пропускают классы одного и того же типа, а именно один класс типа  $(xyzw)$  и два класса типа  $(pgpr)$ . Типичным кодом, достигающим верхней границы 57, является следующий:

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| DBDD | DDAD | DDCD | CCCB | BCCB |
| DCCB | ACCA | DABD | BABB | DBCB |
| CACB | DACB | DCAD | DACD | DAAD |
| BCAD | BAAD | ACAB | BAAB | DCBD |
| BDAD | BDCD | CCCD | BCCD | DCCD |
| ACCD | DABB | BCAB | ABCB | DAAB |
| BBAD | DCAB | CACD | DBAD | ACAD |
| DBCD | BAAB | BCAA | DCBB | DBBD |
| DBBB | CCCA | BCCA | DCCA | ACCB |
| BABD | BBCB | BACB | AACD | BBCD |
| BACD | DCAA | ABAD | DAAA | AACB |
| ACAA | ABCD |      |      |      |

После трудоемких расчетов оказалось, что исчерпывающий перебор с целью поиска кодов, достигающих верхней границы, равной 116, для случая  $n=3$ ,  $k=6$  неосуществим. Однако расчеты на вычислительной машине показали, что верхняя граница 116 не достигается, если слово  $AABBCC$  используется в качестве представителя своего класса. Таким образом, любой код,

достигающий верхней границы 116, должен быть изоморфен коду, содержащему *ABVCCA*.

г) *Результаты для нечетных k*. Методом, используемым при доказательстве теоремы 2 из работы [4], было показано, что  $17w_{17}(n) = n^{17} - n$ , так что коды без запятой, достигающие верхней границы (1), существуют для всех нечетных  $k \leq 17$  при всех значениях  $n$ .

Далее было показано, что при всех нечетных  $k$  верхняя граница (1) достигается для класса словарей, удовлетворяющих более слабому ограничению, чем свойство быть словарем кода без запятой. А именно, набор  $D$   $k$ -буквенных слов при  $n$ -буквенном алфавите называется локально дешифруемым, если для любых слов  $(a_1 a_2 \dots a_k)$  и  $(b_1 b_2 \dots b_k)$  из  $D$  при любых  $i=1, 2, \dots, k-1$  не выполняются одновременно следующие три условия:

- 1)  $a_1 a_2 \dots a_i$  есть финальная  $i$ -грамма в  $D$ ;
- 2)  $a_{i+1} \dots a_k b_1 \dots b_i$  есть слово из  $D$ ;
- 3)  $b_{i+1} \dots b_k$  есть начальная  $(k-i)$ -грамма в  $D$ .

Ясно, что каждый словарь кода без запятой является локально дешифруемым, но не наоборот. Этот результат заставляет усомниться в том, что  $W_k(n)$  должно достигать верхней границы (1) при всех нечетных  $k$ , как это предсказывалось в [4].

д) *Асимптотика*. Был получен следующий результат, являющийся усилением теоремы 7 из [4]. Обозначим

$$\alpha_k = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{W_k(n)}{n^k}.$$

**Теорема 6.** Для четных  $k > 2$

$$\frac{2}{ek} < \alpha_k \leq \frac{1}{k},$$

где  $e=2,71828\dots$

Как показано в работе [4],  $\alpha_2 = 1/3$  и  $W_2(n) = [n^2/3]$ , где квадратные скобки означают «целую часть».

**4. Параметры, ограничения, предположения.** Один из немногих твердо установленных фактов относительно генетического кода состоит в том, что сообщение напи-

сано с помощью *четырёхбуквенного алфавита*, состоящего из символов А (аденин), Ц (цитозин), Г (гуанин) и Т (тимин). Считается, что нуклеотидные триплеты кодируют индивидуальные аминокислоты, число которых заключено между 20 и 28 (т. е.  $24 \pm 16\%$ ). Недавние эксперименты показывают, что для кодирования каждой аминокислоты используется в среднем от 4 до 8 символов (нуклеотидов), т. е. «кодовое число» равно  $6 \pm 33\%$ . Эти экспериментальные данные противоречат триплетному коду, предложенному как Гамовым [2], так и Криком и др. [3].

Во всех работах, посвященных проблеме кодирования, предполагается *однородный* код, т. е. код, использующий одно и то же число нуклеотидов для кодирования каждой аминокислоты. Хотя это предположение поддерживается структурными соображениями и, кроме того, удобно для математического рассмотрения, но прямых экспериментальных подтверждений его нет. Кажущееся отсутствие ограничений на комбинации аминокислот друг с другом является сильным аргументом против перекрывающихся кодов [2], при которых, кроме того, кодовое число должно быть очень небольшим (очевидно, единица); это казалось правдоподобным в 1954 г., но сейчас считается невероятным.

*Вырожденный* код — это код, ставящий в соответствие одному объекту несколько кодовых слов. Вырожден ли генетический код, неизвестно. Код называется *полностью дешифруемым*, если при пользовании им всякая последовательность символов может быть интерпретирована как сообщение, т. е. если невозможно образовать бессмысленный, нерасшифровываемый текст. Перекрывающийся триплетный код Гамова вырожден и полностью дешифруем. Код без запятой Крика не является ни вырожденным, ни полностью дешифруемым. Ответ на вопрос, существует ли последовательность нуклеотидов, которая не может быть дешифрована как белок, экспериментально не получен.

О механизме считывания с ДНК при синтезе белков известно очень немного. Если считывание начинается с одного конца цепи ДНК и происходит последовательно вплоть до другого ее конца, то обеспечение синхрониза-

ции не представляет проблемы, особенно в случае кодовых групп одинаковой длины. Однако если считывание происходит одновременно по всей цепи ДНК, что весьма вероятно с химической точки зрения, то использование кода без запятой обязательно.

В течение последних двух лет было получено много экспериментальных данных о последовательности расположения нуклеотидов в молекулах ДНК различных организмов. Был проведен статистический анализ последовательных пар нуклеотидов, изучение распределения последовательностей *пуринов* (А и Г) и *пиримидинов* (Ц и Т), а также некоторые другие исследования. Хотя полученные данные и не привели к созданию четких представлений о генетическом коде, любое детальное объяснение явлений, связанных с кодированием генетической информации, должно согласовываться с этими экспериментальными результатами. Изучение структуры ДНК значительно затрудняется тем фактом, что молекулы ДНК существуют в виде спаренных комплементарных цепей. Например, суммарное число АА-диграмм равно суммарному числу ТТ-диграмм просто в силу комплементарности, хотя, если бы было возможно получить статистические результаты для отдельной цепи ДНК, эти числа могли бы оказаться совершенно различными.

**5. Биортогональные коды.** *Адамаровой* ( $n \times n$ )-матрицей называется матрица, состоящая из  $+1$  и  $-1$  и обладающая тем свойством, что любые две ее строки ортогональны (т. е., по статистической терминологии, некоррелированы). Если к списку  $n$  векторов-строк присоединить эти же  $n$  векторов-строк со знаком минус, то мы получим набор из  $2n$  векторов, или *кодových слов*, обладающих тем свойством, что кросс-корреляция между двумя различными кодовыми словами равна либо 0 (в большинстве случаев), либо  $-1$  (в некоторых избранных случаях).

Благодаря ортогональности достигается возможность различать кодовые слова; это один из типов избыточности, благодаря которому наиболее эффективно обеспечивается надежность при передаче информации.

Условия существования адамаровых матриц и основные сведения об их структуре содержатся в работе [7], где, в частности, показано, что для того чтобы существовала адамарова матрица порядка  $n > 2$ , необходимо, чтобы  $n$  делилось на 4. Идея использования строк биортогональных матриц в качестве кодов, несущих информацию, восходит к кодам Рида — Мюллера [8], хотя эти коды определены только для  $n$ , являющихся степенями двойки.

Чтобы можно было использовать биортогональные коды для решения проблемы генетического кодирования, должны быть выполнены некоторые необходимые условия. Во-первых, алфавит должен состоять не из двух символов, а из четырех. Во-вторых, величина  $n$  должна быть выбрана так, чтобы суммарное число кодовых слов согласовывалось с требуемым числом аминокислот. В-третьих, необходимо учитывать ограничения, налагаемые проблемой синхронизации (код без запятой). Удовлетворяющие этим ограничениям коды (если таковые найдутся) должны быть использованы с целью получения их экспериментально проверяемых характеристик, включая сюда попытки математически вывести хотя бы некоторые из феноменологических свойств генетического процесса.

Возможные значения  $n$  для адамаровой  $(n \times n)$ -матрицы — это 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, ... . Возникающие при этом биортогональные словари имеют размеры 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40, ... . Величина 24 является идеальной с точки зрения числа аминокислот. (История, однако, показывает, что не стоит слишком радоваться всякий раз, когда удается подобрать семейство кодов так, что число кодовых слов приблизительно соответствует числу аминокислот!) Обозначив символы четырехбуквенного алфавита через  $+1$ ,  $i$ ,  $-1$ ,  $-i$ , а символы двоичного алфавита через 1 и 0, можно установить следующее соответствие между четверичными символами и парами двоичных:

$$\begin{aligned} 11 &\rightarrow +1, \\ 10 &\rightarrow i, \\ 00 &\rightarrow -1, \\ 01 &\rightarrow -i. \end{aligned}$$

Для двух «комплексных» векторов  $v_1$  и  $v_2$  с компонентами из этого четырехбуквенного алфавита подходящей мерой корреляции является  $C(v_1, v_2) = \text{Re}(v_1 \cdot v_2^*)$ , т. е. действительная часть их скалярного произведения. Такой выбор меры корреляции обеспечивает для векторов, угол между которыми равен  $0^\circ$ , корреляцию  $+1$ , при угле  $90^\circ$  — корреляцию  $0$ , а при угле  $180^\circ$  — корреляцию  $-1$ , что априори и хотелось бы иметь. Мы не будем устанавливать соответствия между алфавитом нуклеотидов (А, Г, Ц, Т) и алгебраическим четырехбуквенным алфавитом  $(+1, i, -1, -i)$ , хотя здесь и могут быть высказаны различные суждения.

Рассмотрим теперь биортогональные коды. Существует много преобразований  $(2n \times n)$ -матрицы, сохраняющих биортогональность. Именно, никакая *перестановка* столбцов не влияет на корреляцию строк. Кроме того, любое число столбцов может быть *обращено* (т. е. умножено на  $-1$ ) без изменения корреляции. Таким образом, существует группа из  $2^n \cdot n!$  перестановок и обращений столбцов, порождающая только такие коды, которые обладают свойством биортогональности. Для  $n=12$  предварительный расчет показал, что среди словарей, которые можно получить таким путем из исходного словаря, имеется  $2^{11}=2048$  различных. (Если некоторая перестановка столбцов дает тот же результат, что и перестановка строк, то полученный словарь эквивалентен исходному, так как *порядок* расположения кодовых слов не является существенной характеристикой словаря.) Даже если исходный биортогональный словарь не является словарем кода без запятой, не исключено, что он будет переведен в таковой с помощью описанных преобразований (перестановок и обращений). В табл. 1 приведен биортогональный словарь из 24 слов (где использованы символы 0 и 1 вместо  $+1$  и  $-1$ ); словарь, полученный из него обращением последней цифры каждого слова (0 заменен на 1, а 1 на 0), и результат преобразования двоичного алфавита в четырехбуквенный. В итоге получился словарь кода без запятой, состоящий из 24 слов, а каждое слово — из шести четверичных символов. Параметры этого словаря находятся в наилучшем соответствии с современными экс-

Таблица 1

| Адамаров биортого-<br>нальный словарь<br>$2n=24$ | Преобразованный код,<br>изменена последняя<br>цифра | Запись кода в четырех-<br>буквенном алфавите<br>(код без запятой) |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 000 000 000 000                                  | 000 000 000 001                                     | — — — — — $i$                                                     |
| 011 011 100 010                                  | 011 011 100 011                                     | $-i$ $i$ + $i$ — +                                                |
| 010 111 000 101                                  | 010 111 000 100                                     | $-i$ $-i$ + — $-i$ —                                              |
| 001 110 001 011                                  | 001 110 001 010                                     | — + $i$ — $i$ $i$                                                 |
| 011 100 010 110                                  | 011 100 010 111                                     | $-i$ + — $-i$ $-i$ +                                              |
| 011 000 101 101                                  | 011 000 101 100                                     | $-i$ $i$ — $i$ + —                                                |
| 010 001 011 011                                  | 010 001 011 010                                     | $-i$ — $-i$ $-i$ $i$ $i$                                          |
| 000 010 110 111                                  | 000 010 110 110                                     | — — $i$ + $-i$ $i$                                                |
| 000 101 101 110                                  | 000 101 101 111                                     | — $-i$ $-i$ $i$ + +                                               |
| 001 011 011 100                                  | 001 011 011 101                                     | — $i$ + $-i$ + $-i$                                               |
| 010 110 111 000                                  | 010 110 111 001                                     | $-i$ $-i$ $i$ + $i$ $-i$                                          |
| 001 101 110 001                                  | 001 101 110 000                                     | — + $-i$ + — —                                                    |
| 111 111 111 111                                  | 111 111 111 110                                     | + + + + + $i$                                                     |
| 100 100 011 101                                  | 100 100 011 100                                     | $i$ $-i$ — $-i$ + —                                               |
| 101 000 111 010                                  | 101 000 111 011                                     | $i$ $i$ — + $i$ +                                                 |
| 110 001 110 100                                  | 110 001 110 101                                     | + — $-i$ + $-i$ $-i$ $-i$                                         |
| 100 011 101 001                                  | 100 011 101 000                                     | $i$ — + $i$ $i$ —                                                 |
| 100 111 010 010                                  | 100 111 010 011                                     | $i$ $-i$ + $-i$ — +                                               |
| 101 110 100 100                                  | 101 110 100 101                                     | $i$ + $i$ $i$ $-i$ $-i$                                           |
| 111 101 001 000                                  | 111 101 001 001                                     | + + $-i$ — $i$ $-i$                                               |
| 111 010 010 001                                  | 111 010 010 000                                     | + $i$ $i$ $-i$ — —                                                |
| 110 100 100 011                                  | 110 100 100 010                                     | + $-i$ — $i$ — $i$                                                |
| 101 001 000 111                                  | 101 001 000 110                                     | $i$ $i$ $-i$ — $-i$ $i$                                           |
| 110 010 001 110                                  | 110 010 001 111                                     | + $-i$ $i$ — + +                                                  |

периментальными данными. Избыточность использована для достижения максимальной различимости слов, обеспечивая таким образом эффективное кодирование в смысле теории информации. В двоичной форме этот код может быть описан как код, корректирующий две ошибки и обнаруживающий три. Перефразируя это для четверичного кода, мы можем сказать, что этот последний позволяет скорректировать суммарную ошибку менее  $270^\circ$  и обнаружить ее, если она равна  $270^\circ$ . Это

означает, что если суммарная ошибка не превосходит  $270^\circ$ , то искаженное слово имеет большую корреляцию с его исходной формой, чем с любым другим словом из словаря. Если же ошибка равна  $270^\circ$ , то корреляция с исходным словом по крайней мере не меньше, чем с любым другим кодовым словом. Правдоподобность предположения об участии в генетическом процессе кодов, корректирующих ошибки, обсуждается в следующем разделе, где рассматриваются биортогональные коды с биологической точки зрения.

**6. Биортогональные коды, «горячие точки» и возможные пути эволюции.** С полинуклеотидной цепью ДНК связаны два различных процесса. Один из них — синтез ДНК, осуществляющийся посредством *репликации* цепи. Другой — синтез белка, для которого необходимо *считывание* с ДНК. Ошибки, происходящие при этих двух процессах, в корне различны. Здесь мы рассмотрим следующую гипотезу.

*Гипотеза.* Генетический код основан на биортогональном словаре из 24 слов, состоящих из шести четверичных символов. *Репликация* обычно осуществляется безошибочно, если только не действуют мутагенные факторы. Если в ДНК последовательность нуклеотидов не соответствует стандартному коду какой-либо аминокислоты, то при *считывании* осуществляется коррекция ошибки.

Можно предложить и более явную модель. Каждый блок из шести нуклеотидов благодаря химическому сродству *в конце концов* присоединяет аминокислоту. Если в блоке нет ошибок, то это присоединение происходит *быстро*, благодаря чему свойство кодов без запятой самосинхронизироваться проявляется также и в случае редко рассеянных ошибок. После расшифровки всех безошибочных блоков будут заполняться блоки с одной ошибкой, и лишь затем — с двумя.

Вовсе не обязательно предполагать *полную* дешифруемость кода (отсутствие бессмысленных сочетаний в коде); это свойство легко получится само. В случае тройной ошибки будет присоединена одна из тех аминокислот, которые одинаково подходят для данного кодо-



вого слова; если же вычислить *точные* величины химического сродства, то возможно, что в каждом случае будет лишь *одна* наиболее подходящая аминокислота. В случае четырех ошибок весьма вероятно, что получившееся слово будет больше похоже на некоторое новое, чем на исходное, — произошла мутация.

Феномен генетической «горячей точки» можно описать следующим образом. Мутации в данном организме возникают на одних участках генетической ленты значительно легче, чем на других, например при воздействии химических мутагенов. Эти изменчивые участки и называются «горячими точками». Расположение «горячих точек» передается по наследству от родителей к потомкам, хотя у представителей различных «триб» одного и того же вида могут быть различные «горячие точки». Кроме того, большинство участков генетической ленты, по-видимому, не может превращаться в «горячие точки».

С помощью кодов, корректирующих ошибки, легко можно объяснить наличие «горячих точек» с разной степенью чувствительности. Если ни один из шести символов данного слова не изменен, то блок можно считать «холодным», так как в этом случае должно было бы произойти слишком много ошибок, чтобы их влияние сказалося на синтезе белка. В случае одиночной ошибки ( $90^\circ$ ) достаточно меньшего числа ошибок, так что мы имеем «теплую» точку. В случае двух одиночных ошибок (каждая по  $90^\circ$ ) или одной двойной ( $180^\circ$ ) уже легко получить регистрируемую мутацию, и мы имеем настоящую «горячую» точку. При тройной ошибке получится «сверхгорячая» точка. Ясно, что возникновение благодаря такой «частичной» мутации горячих точек является наследственным признаком, который, однако, не обязательно проявляется у всех особей данного вида.

Однако возможны и возражения против такого описания. Во-первых, не исключена возможность того, что генетический код является просто вырожденным кодом, в котором одной и той же аминокислоте соответствует несколько различных последовательностей нуклеотидов, так что введение представления о кодах, корректирующих ошибки, ничего не дает. Во-вторых, не обнаружено меха-

низма, который бы предотвращал появление или хотя бы проводил отбор, направленный против появления *частичных* мутаций, или субмутаций, воздействующих на ДНК, но не проявляющихся в синтезе белка, благодаря чему все участки должны иметь тенденцию становиться чувствительными. Кроме того, это описание никак не объясняет того факта, что некоторые участки всегда остаются «холодными» и лишь определенные участки могут стать «горячими точками».

Все затруднения легко преодолеваются, если должным образом ввести ограничения, налагаемые кодом без запятой. Удобно предположить, что если сообщение, записанное на ДНК, нарушает это ограничение, то синтез соответствующего белка не происходит и никакого результата не будет обнаружено. Таким образом, ошибки, нарушающие требования кодов без запятой, никогда не будут обнаружены на уровне синтеза белка. Поскольку очень большая часть всех ошибок нарушает эти требования, то этим можно объяснить известный из экспериментов факт, что лишь некоторые определенные участки могут стать «горячими точками». Число различных мутаций в разных «горячих точках» неодинаково, быть может, потому, что в одних участках требования кода без запятой сохраняются лишь при замене не более чем одного старого нуклеотида новым, а в других участках могут оказаться допустимыми все три ошибки. *Скорость* декодирования также может иметь значение для отбора, обеспечивая тенденцию к исключению субмутаций и контролируя их частоту. Поскольку не все различные представления одной и той же аминокислоты могут быть одинаково удачными (в отношении времени декодирования, возможности быть кодом без запятой и т. д.), становится затруднительным доказать, что генетический код не является обычным вырожденным кодом, а в нем есть «избранные» кодовые слова, которые даже при искажениях поддаются прочтению.

Идея о возможности субмутаций (т. е. ошибок или изменений в ДНК, не проявляющихся в синтезе белков) является сама по себе новой, и ее экспериментальное подтверждение или опровержение было бы в высшей степени желательно. Развивая это представление и тре-

буя, чтобы субмутации удовлетворяли ограничениям, налагаемым кодами без запятой, можно получить непосредственные выводы о возможных путях эволюции. Для всякого допустимого эволюционного изменения, осуществляющегося благодаря мутации ДНК, необходимо, чтобы не только исходная и конечная формы, но и формы, возникающие на промежуточных этапах при субмутациях, были допустимыми (точнее, удовлетворяли требованиям кодов без запятой). Легко построить примеры, из которых видно, что допустимые субмутации не являются коммутативными операциями и что если происходит по одной субмутации за раз, то не всегда возможно попасть из состояния А в состояние В, не нарушив при этом требований кодов без запятой. Однако существует вероятность, не исключенная с биологической точки зрения, что две субмутации произойдут одновременно и позволят коду развиваться по новым путям.

Коды такого типа, как четверичный код, приведенный в табл. 1, не только оказались удовлетворительными по всем параметрам, но также позволили объяснить феномен генетических «горячих точек» и указать допустимые пути эволюции организма. Хотя эта кодовая система оказалась в высшей степени эффективной и, по-видимому, удовлетворяет основным ограничениям, известным в настоящее время, все же очень вероятно, что не на ней основана земная жизнь. Однако и в этом случае можно привлечь стандартный аргумент о миллиардах галактик с миллиардами звезд, окруженных планетами, и считать, что по крайней мере на одной из планет жизнь основана на описанных здесь кодах и, без сомнения, является в некотором смысле более удачной, чем земная.

**7. Обзор основных результатов.** Основной философский вопрос, поднимаемый настоящей работой, состоит в следующем: является мутация в обычном понимании этого слова (т. е. мутация на уровне синтеза белка) делимой или неделимой? Предложенное здесь объяснение феномена «горячих точек» основано на допущении того, что при образовании ДНК возможны *столь малые*

ошибки, что они не проявляются в синтезе белков. Это представляет собой аналогию с рецессивными мутациями, правда весьма поверхностную. Однако здесь для проявления эффекта необходимо, чтобы произошли *дальнейшие* ошибки.

Другой фундаментальный вопрос: существуют ли генетически бессмысленные сообщения? Прочитывается ли всякий блок хоть *как-нибудь* или существуют не имеющие смысла наборы символов, которые прекращают процесс декодирования? Далее, если используются коды без запятой, то, кроме проблемы интерпретации кода при отсутствии всякой информации о синхронизации, возникает вопрос: как можно воспользоваться такой информацией для выявления смысла слов, переданных с ошибками? (Заметим, что код без «бесмыслицы» почти наверняка должен быть вырожденным, т. е. несколькими кодовым словам должна соответствовать одна и та же аминокислота.)

Еще один интересный вопрос, хотя и не такой фундаментальный, — сравнение надежности *репликации* с надежностью *считывания*. В какой степени они подтверждены ошибками — совершенно неизвестно, и нет оснований ожидать каких-либо соотношений между их надежностями. Возможно также, что большинство ошибок совершается, когда ДНК находится в покоем состоянии, т. е. когда не происходит ни репликации, ни считывания.

Можно предложить еще следующий список вопросов:

1. Является ли процесс декодирования непосредственным переводом с языка нуклеиновых кислот на язык аминокислот или существуют промежуточные стадии?

2. Одинакова ли длина всех кодовых слов?

3. Не достигается ли синхронизация благодаря последовательному считыванию от одного конца цепи ДНК вплоть до другого?

4. Все ли земные организмы пользуются одинаковым кодом?

Ответы на все эти вопросы могут иметь важное значение для понимания процессов генетического кодирования. Интересно будет посмотреть, сколь много для

окончательного решения этой проблемы смогут сделать математики, *предсказав* факты, не известные экспериментаторам, и насколько экспериментаторы смогут опередить математиков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Golomb S. W., Welch L. R., Delbrück M., Construction and properties of comma-free codes; *Biol. Medd. Dan. Vid. Selsk.*, 23, № 9 (1958). (Русский перевод: Голомб С. У., Велч Л. Р., Дельбрюк М., Строение и свойства кодов без запятой, *Математика*, 4: 5 (1960), 137—160.)
2. Gamov G., Possible mathematical relation between deoxyribonucleic acid and proteins, *Biol. Medd. Dan. Vid. Selsk.*, 22, № 2 (1954).
3. Crick F. H. C., Griffith J. S., Orgel L. E., Codes without commas, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 43 (1957), 416—421.
4. Golomb S. W., Gordon B., Welch L. R., Comma-free codes, *Canad. J. Math.*, 10 (1958), 202—209. (Русский перевод: Голомб С. У., Гордон Б., Велч Л. Р., Коды без запятой, Кибернетический сборник, вып. 5, ИЛ, М., 1962.)
5. Jaynes E. T., Note on unique decipherability, *IRE Trans. on Information Theory*, IT-5, № 3 (1959), 98—102.
6. Recent results in comma-free codes; Research Summary 36—7, т. 1, стр. 44—45, Jet Propulsion Laboratory, California Institute of Technology, Pasadena, Calif., 15 февраля 1961.
7. Paley R. E. A. C., On orthogonal matrices, *J. Math. Phys.*, 12 (1933), 311—320.
8. Reed I. S., A class of multiple-error-correcting codes and the decoding scheme, *IRE Trans. on Information Theory*, IT-4 (1954), 38—49. (Русский перевод: Рид И. С., Класс кодов с исправлением нескольких ошибок и схема декодирования, Кибернетический сборник, вып. 1, ИЛ, М., 1960.)

## **ИЗУЧЕНИЕ ЛЕРМАНОВСКОЙ МОДЕЛИ ДИФФУЗИИ И ПОГЛОЩЕНИЯ ЭКСИТОНОВ В ДНК**

*Вальтер Гоад*

Калифорнийский университет, Лос-Аламос, Нью-Мехико

Несколько лет назад профессор Леонард С. Лерман из Колорадского университета высказал предположение, что некоторые из полученных им экспериментальных результатов по инактивации ДНК ультрафиолетом можно объяснить диффузией экситонов. Он предложил детальную модель, и я согласился посмотреть, можно ли из этой модели получить результаты, согласующиеся с экспериментом. В отношении физических принципов, лежащих в основе модели, предстоит еще многое сделать, но я надеюсь, что расчет следствий из этой модели будет представлять некоторый интерес и как одно из приложений математики к биологии.

Лерман и Толмач [1], работая с пневмококками, изучали влияние облучения ДНК ультрафиолетом на некоторый генетический признак (устойчивость к различным лекарственным препаратам). Они обнаружили, что вероятность сохранения признака не уменьшается экспоненциально с увеличением дозы. Один из полученных экспериментальных результатов приведен на рис. 1. Повидимому, часть ДНК, контролирующая изучаемый признак, не является простой мишенью для фотонов ультрафиолетовых лучей. При других повреждающих воздействиях, в том числе и при воздействии рентгеновскими лучами, вероятность сохранения признака зависит от дозы почти экспоненциально. Из этих данных Лерман заключил, что за этот признак отвечает участок с размерами около одной десятой средней длины молекулы ДНК у пневмококков.

В этих экспериментах использовалось излучение с длиной волны, соответствующей сильному резонансному

поглощению на изолированных нуклеотидных основаниях. В молекуле ДНК эти основания расположены на расстоянии около 3,6 Å друг от друга в виде двойной спирали; поглощение ультрафиолетового излучения такой сложной электронной системой представляет собой

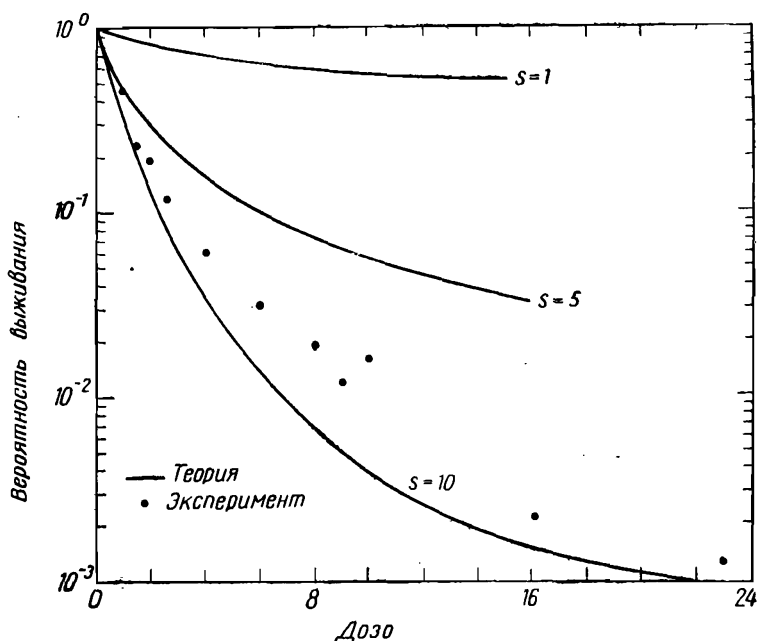


Рис. 1. Вероятность выживания сегмента ДНК в зависимости от дозы облучения ультрафиолетом согласно модели Лермана. Данные экспериментов взяты из работы [1].

довольно запутанное явление. В частности, из-за взаимодействия соседних оснований энергия возбуждения благодаря поглощению кванта в принципе не может быть локализована на одном основании, поскольку существует вероятность передачи возбуждения (или «экситона») с одного основания на другое.

Модель Лермана приближенно описывает поведение такой структуры. Предполагается, что экситоны случай-

но возникают в молекуле ДНК и исчезают, причем их энергия преобразуется в тепло или в энергию химических превращений, что приводит к биологической инактивации того сегмента молекулы, в котором расположен поврежденный участок. Далее предполагается, что в части поврежденных участков повреждение таково, что этот участок превращается в ловушку для экситонов, — любой попавший сюда экситон обязательно рассеивает свою энергию.

Все время от момента образования до момента поглощения или исчезновения экситонов происходит их диффузия: предполагается, что длина свободного пробега экситона равна  $\lambda_s$  для рассеивания и  $\lambda_a$  для поглощения; для нахождения распределения поврежденных участков по длине молекулы решается одномерное уравнение переноса. Пусть расположение участков вдоль молекулы приближенно описывается параметром  $l$ , и пусть  $N(l)dl$  — вероятность того, что экситон будет поглощен на участке  $(l, l+dl)$ . Уравнение переноса в этом случае имеет вид

$$-\frac{d^2N(l)}{dl^2} = \left(\frac{1}{\lambda_a} + \frac{1}{\lambda_s}\right) \left(\frac{N(l)}{\lambda_s} + \frac{T}{\lambda_a}\right), \quad (1)$$

где  $T$  — вероятность возникновения экситона на единицу длины. Если ловушки находятся в точках с координатами  $l_i$ ,  $i=1, 2, \dots, n$ , то на концах каждого сегмента мы имеем граничные условия

$$\begin{aligned} \left(\frac{dN(l_i)}{dl}\right)_- &= -N(l_i), \\ \left(\frac{dN(l_i)}{dl}\right)_+ &= N(l_i). \end{aligned} \quad (1')$$

Для удобства будем считать, что те же самые граничные условия выполнены и на концах молекулы.

Эти предположения вполне правдоподобны, однако никаких более сильных утверждений в настоящее время высказать нельзя. Именно ловушки обеспечивают своеобразное поведение вероятности выживания, защищая соседние с ловушкой участки от дальнейшего повреждения. Данные по радиационному повреждению сцинтил-



лирующих материалов были интерпретированы подобным же образом [2]. Можно говорить о диффузии экситонов, обусловленных наличием оснований, если пренебречь квантовомеханическими взаимодействиями между ними. Для рассматриваемой задачи это будет хорошим приближением, так как можно предполагать, что в решении получится в явном виде затухание корреляций по фазе при переходах между состояниями упругих колебаний системы, включающей в себя основания вместе с их окружением.

Теперь мы будем рассматривать вероятность того, что некоторый участок молекулы ДНК, по предположению ответственный за изучаемый признак, не поврежден при облучении данной дозой ультрафиолета. Вероятность повреждения сегмента абсорбированным фотоном зависит от расстояния в каждом направлении до ближайших ловушек, так что мы имеем случайный процесс, в котором осуществляются переходы между состояниями системы, определяемой переменными  $l$  и  $r$  — расстояниями до ближайших ловушек. Поскольку мы будем использовать численные методы, будем считать, что  $l$  и  $r$  принимают лишь дискретные значения, для удобства целые. Введем следующие обозначения:

$G$  — длина рассматриваемого сегмента;

$L, R$  — начальные значения величин  $l, r$ ;

$p(l, r, \tau)$  — вероятность того, что сегмент остался неповрежденным после дозы  $\tau$ , а ближайшие ловушки, или концы молекулы, расположены на расстояниях  $l$  и  $r$ ;

$$P(\tau) = \sum_{l=0; r=0}^{l=L; r=R} p(l, r, \tau) \text{ — суммарная вероятность выживания нашего сегмента;}$$

$q(m|m')$  — вероятность на единицу дозы возникновения новой ловушки на расстоянии  $m'$  от конца на сегменте, ограниченном ловушками (или концами молекулы) с расстоянием  $m$ .

$$Q^T(m) = \sum_{m'=1}^{m'-m} q(m|m') \text{ — суммарная вероятность на}$$

единицу дозы появления ловушки на сегменте длины  $m$ ;

$$Q^G(l, r, G) = (S - 1) \sum_{m=l}^{m=l+G} q(l + r + G | m) - \text{вероят-}$$

ность на единицу дозы инактивации сегмента длины  $G$  без появления ловушки;  $S$  — отношение числа всех случаев инактивации к числу случаев образования ловушек.

Вероятность  $g(m|m')$  пропорциональна интегралу от соответствующего решения уравнения (1), взятому по интервалу  $m' \leq l \leq m' + 1$ . После соответствующей нормировки (константы считаем включенными в определение единицы дозы) получим

$$q(m|m') = \frac{1}{\lambda} - \frac{\operatorname{sh} \left[ k \left( \frac{m}{2} - m' + 1 \right) \right] - \operatorname{sh} \left[ k \left( \frac{m}{2} - m' \right) \right]}{\frac{\lambda_s}{\lambda_s + \lambda_a} \cdot \operatorname{sh} \left( \frac{km}{2} \right) + \left( \frac{\lambda_s}{\lambda_s + \lambda_a} \right)^{1/2} \operatorname{ch} \left( \frac{km}{2} \right)},$$

где

$$k = \left[ \frac{1}{\lambda_s (\lambda_s + \lambda_a)} \right]^{1/2}.$$

Теперь процесс описывается дифференциально-разностным уравнением:

$$\begin{aligned} \frac{dp(l, r, \tau)}{d\tau} = & - [Q^r(l + r + G) + Q^G(l, r, G)] p(l, r, \tau) + \\ & + \sum_{m=1}^{m=L-l} q(l + r + G + m | m) p(l + m, r, \tau) + \\ & + \sum_{m=1}^{m=R-r} q(l + r + G + m | m) p(l, r + m, \tau). \end{aligned} \quad (2)$$

Мы проинтегрировали это уравнение на машине ИБМ-704 для многих наборов значений параметров  $\lambda_s$ ,  $\lambda_a$ ,  $L$ ,  $R$  и  $G$ . Результаты оказались слабо зависящими от  $\lambda_s$  и  $\lambda_a$  при  $\lambda_s < G$ ,  $\lambda_a/\lambda_s > 1$ , что физически является вполне разумным диапазоном. На рис. 1 изображены для  $G=5$ ,  $R=L=20$  графики функции  $P(\tau)$  — вероят-

ности выживания сегмента размером в одну девятую длины молекулы, расположенного в ее центре. Видно, что при  $S$  (число случаев инактивации на одно образование ловушки) около 8 эти кривые обнаруживают качественно то же поведение, что и экспериментальные кривые.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lerman L. S., Tolmach L. J., *Biochim. et Biophys. Acta*, **33** (1959), 371.
2. Rosenstock H. B., Schulman J. H., *J. Chem. Phys.*, **30** (1959), 116.
3. Hardwick E. R., McMillan W. G., *J. Chem. Phys.*, **26** (1957), 1463.

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Предисловие к русскому изданию . . . . .                                                                                       | 5   |
| Предисловие к американскому изданию . . . . .                                                                                  | 8   |
| Г. Д. Ландау. Математические модели центральной нервной системы. <i>Перевод О. Д. Терешкова</i> . . . . .                      | 11  |
| Эдвард Ф. Мур. Математические модели самовоспроизведения. <i>Перевод А. В. Холопова</i> . . . . .                              | 36  |
| Станислав Улам. Некоторые математические проблемы, связанные с процессом роста фигур. <i>Перевод А. В. Холопова</i> . . . . .  | 63  |
| Марвин Л. Минский. Проблемы в области искусственного интеллекта. <i>Перевод В. И. Кринского</i> . . . . .                      | 78  |
| Роберт Калаба. Математические аспекты адаптивного регулирования. <i>Перевод А. В. Холопова</i> . . . . .                       | 99  |
| М. А. Вудбери, Л. Д. Кэди мл. Математические методы интерпретации электрокардиограмм. <i>Перевод О. Д. Терешкова</i> . . . . . | 123 |
| Р. Ледли, Л. Ластед. Медицинская диагностика и современные методы выбора решения. <i>Перевод Д. А. Василькова</i> . . . . .    | 141 |
| Ричард Беллман. От химиотерапии к вычислению траекторий. <i>Перевод О. Д. Терешкова</i> . . . . .                              | 199 |
| Артур Парди. Биохимия для математиков — бесплодная пустыня или целина? <i>Перевод В. И. Кринского</i> . . . . .                | 208 |
| М. Дельбрюк. Проблема узлов в биологии. <i>Перевод О. Д. Терешкова</i> . . . . .                                               | 231 |
| Ф. Б. Фуллер. Приложение. Мера зацепленности. <i>Перевод О. Д. Терешкова</i> . . . . .                                         | 244 |
| С. В. Голомб. Код ДНК. <i>Перевод В. И. Кринского</i> . . . . .                                                                | 250 |
| Вальтер Гоад. Изучение лермановской модели диффузии и поглощения экситонов в ДНК. <i>Перевод В. И. Кринского</i> . . . . .     | 272 |

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ В БИОЛОГИИ**

Редактор *Л. Б. Штейнпресс*  
Художник *С. А. Бычков*  
Художественный редактор *В. И. Шаповалов*  
Технический редактор *Е. С. Потапенкова*  
Корректор *Н. В. Спичкина*

Сдано в производство 4/V 1966 г.  
Подписано к печати 26/X 1966 г.  
Бумага  $84 \times 108 \frac{1}{32} = 4,38$  бум. л.  
14,7 усл. печ. л.  
Уч.-изд. л. 13,54. Изд. № 1/3366  
Цена 1 р. 11 к. Зак. 193  
(Темплан изд-ва «Мир» 1966 г. пор. № 11.)

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»  
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ленинградская типография № 2  
имени Евгении Соколовой  
Главполиграфпрома  
Комитета по печати при Совете  
Министров СССР.  
Измайловский проспект, 29