

БИОНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕРЕНИЙ И КОНТРОЛЯ

УДК 62—506.2 : 575 : 577

Р. РОЗЕН

(Чикаго, США)

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОСТЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

ВВЕДЕНИЕ

Существует в основном два различных подхода к изучению биологической организации, которые мы можем охарактеризовать как а) аналитический или структурный и б) функциональный. До последнего времени наиболее эффективные средства изучения биологической организации, как бы они ни отличались друг от друга в деталях, были по своей природе аналитическими.

Аналитический подход характеризуется тем, что части биологической системы считаются более или менее сложными физико-химическими объектами, которые могут быть рассмотрены в физико-химических терминах. Основой этого подхода является то, что сложные биологические системы могут быть рассечены обычными физическими или химическими средствами (экспериментально или теоретически) так, что каждая из полученных подсистем может быть исследована в более или менее стандартных физико-химических терминах и результаты подобного рода анализа обеспечат прямое проникновение в общую деятельность биологической системы *in vivo*.*

Всем известно об огромном успехе такого типа мышления. С экспериментальной стороны новая техника физико-химического анализа (например, метод меченых изотопов, ультрацентрифугирование, хроматография, техника электрофореза, электронно-спиновый резонанс и т. д.) привела к огромным сдвигам в нашем понимании физических основ деятельности клетки. С теоретической стороны развитие квантовой теории биологических молекул и математическое исследование физических моделей биологических систем (например, сердечно-сосудистой системы, биологических мембран и т. д.) внесли большой вклад в понимание физиологии организма.

Тем не менее, есть основательные причины считать, что аналитические физико-химические рассечения могут быть несовершенными методами разработки полного описания биологической реальности. Грубо говоря, все эти методы исходят из того, что «удаляют» из исследуемой системы биологию, оставляя чисто физико-химическую систему, которая и должна изучаться. Что касается биологического начала этих си-

* В организме.

стем, то оно должно быть «восстановлено» в конце исследования. По этой причине отношение биофизических и биохимических подсистем, изолированных аналитической техникой, к функциональной активности системы в целом, часто неясно и непонятно. Например, мы достаточно знаем о физических и химических компонентах хромосом и много о функциональной активности хромосом, но почти ничего об их взаимоотношениях.

В последние годы получило развитие направление, во многом дополняющее аналитическое; мы назовем его функциональным подходом к биологической активности. Если мы позволим себе завершить нашу метафору, то эта школа мысли абстрагируется от физики и химии, оставляя нам чисто функциональную организацию, которая может быть изучена и охарактеризована абстрактно. Такой тип обобщения имеет много преимуществ, так как он отвлекает от привычного взгляда на организм как на множество физико-химических подсистем. Эти преимущества будут подробнее изложены ниже. Пока же достаточно указать, что а) общие свойства функциональных организаций могут изучаться абстрактно, независимо от какого-либо физико-химического воплощения (или реализации) определенной системы и б) функциональное поведение системы часто позволяет нам вывести из чисто функциональных рассуждений знание некоторых действительных физических свойств реализации системы. Последнее важно потому, что вообще возможно реализовать данную функциональную организацию самыми различными способами; в частности, возникает возможность реализовать биологическую организацию инженерной системой (бионика) и изучать химические реализации систем, отличных от CO_2 -водно-нитрогенных систем. Используя эту точку зрения, последние десять лет развивается новая область биологии, названная Н. Рашевским «относительной биологией».

Исторически относительная биология может считаться кульминацией некоторого числа различных, но тем не менее связанных направлений вне и внутри биологии.

Британская школа, начиная с D'Arcy Thompson и далее работами Huxley, Needham и других, выявила наличие в росте и развитии организмов форм, которые независимы от природы самих организмов. Эти формы распространяются на большую часть органического мира и находят относительно простое математическое выражение; различные организмы, обнаруживающие эти формы, можно рассматривать как реализации этих математических выражений. Подобные исследования, к сожалению, не были продолжены; они в некотором смысле опередили свое время и были вытеснены растущей важностью структурного анализа организмов. Недавно появилась возможность более точной оценки отношения этих исследований к другим аспектам количественной биологии.

Развитие кибернетики и теории управления вообще, начавшееся с 1945 года под влиянием Винера и других, указало на фундаментальную тождественность как биологических, так и инженерных систем с обратной связью и подсказало, что одни и те же функциональные принципы могут быть реализованы в системах, совершенно различных по физической структуре. То же самое подтверждается тем, что абстрактная теория автоматов, имеющая дело с абстрактными свойствами всех типов последовательностных машин, прилагается как к биологическим, так и к инженерным системам, а также и к другим, до сих пор неизвестным типам физической реализации. Наконец, рост техники моделирования и вообще исследований физических систем посредством аналоговых систем (т. е. систем, полностью отличающихся физической структурой, но

реализующих одни и те же формальные законы) предполагает дальнейшую независимость общих функциональных свойств от деталей физических конструкций.

Помня это, давайте обратимся к некоторым специфическим результатам, полученным в биологии «относительной» аргументацией. Они покажут тот тип результатов, который можно получить посредством «относительной» аргументации, а также то, что эти результаты относятся к аналитическому направлению, составляющему основную часть современной биологии.

ОБЩАЯ ТЕОРИЯ

Основные модели. Нами построен и изучен [1, 2] класс относительных моделей клеточной активности, которые названы нами (M, R) -системами. Основная единица конструкции названа компонентой. Под компонентой понимается любое устройство или модуль, которые могут преобразовать любой элемент из множества подходящих входных объектов для данной компоненты в соответствующий выходной объект. Математически компонента представляется просто отображением $f: A \rightarrow B$, где A — множество входов; B — множество выходов. Компоненты могут соединяться так, что выход компоненты f может служить входом другой компоненты g . Таким образом, мы можем сконструировать произвольные системы как множество компонент, удовлетворяющих соответствующим отношениям по входу и выходу.

Мы можем подойти к (M, R) -системам так. Пусть $M = \{f_1, \dots, f_n\}$ представляет собой произвольную систему в только что описанном смысле, т. е. $f_i: A_i \rightarrow B_i$. Поставим в соответствие каждой компоненте f_i такую новую компоненту Φ_{f_i} , что входы к Φ_{f_i} суть выходы системы M , а выходы от Φ_{f_i} — отображения в множестве (A_i, B_i) всех отображений A_i в B_i , т. е. $\Phi_{f_i}: \pi B_j \rightarrow H(A_i, B_j)$. Таким образом, действие Φ_{f_i} состоит в снятии копии с исходного отображения f_i исходной системы M (или при определенных условиях в создании новых отображений, могущих изменить активность исходной системы; см., например, [3]). Множество $(f_1, \dots, f_n, \Phi_{f_1}, \dots, \Phi_{f_n})$ на которое наложено некоторое число разумных ограничений, обеспечивающих устойчивую работу при надлежащем окружении входов системы M , и составляет (M, R) -систему. Таким образом, система M играет роль метаболического (обменного) механизма произвольной клеточной системы, а соответствующие отображения Φ_f — роль генетической части клетки.

Естественное средство изучения свойств и синтеза (M, R) -системы можно найти в математической дисциплине, называемой теорией категорий [3]. Категория может считаться просто совокупностью множеств и отображений между ними, являющейся замкнутой относительно таких определенных естественных операций, как итерация или композиция отображений. Мы можем подвести конструкцию произвольных систем под некоторую категорию, и структура категории будет во многом определять свойства систем, которые можно образовать в категории. Это особенно верно для (M, R) -систем, свойства которых существенно зависят от математической структуры категорий, которые приняты на вооружение. Таким образом, если принять (M, R) -системы как модели биологической активности, то каждая категория определяет ее собственную «абстрактную биологию». Это непосредственно связано с пробле-

мами реализации, и мы позднее обсудим биологическое значение этих фактов.

Известные результаты. Мы приведем сейчас некоторые наиболее важные заключения, полученные из основных моделей. Первый результат касается восстанавливаемости (re-establishability) [1, 4] произвольной компоненты (M, R) -системы. Эту концепцию можно объяснить следующим образом. В произвольной системе, когда определенная компонента f_{i_0} изъята или заторможена, ряд других компонент теряет свои функции и в конечном счете прекращает функционировать. Такими компонентами будут следующие: а) компоненты i , вход которых связан с заторможеной компонентой f_{i_0} ; б) компоненты h_j , вход которых связан с одной из g_i ; в) компоненты, вход которых связан с h_j , и т. д. В произвольной системе, как только компонента становится заторможеной, она немедленно удаляется из системы. Но этого не происходит в (M, R) -системе. В самом деле, если мы удалим компоненту f_{i_0} , то она будет замещена соответствующим ей отображением $\Phi_{f_{i_0}}$, поскольку заторможенность f_{i_0} не действует на входы $\Phi_{f_{i_0}}$. Компонента с таким свойством в (M, R) -системе называется восстанавливаемой, а компонента, не обладающая этим свойством, называется невозстанавливаемой. Относительно легко выписать необходимые и достаточные условия восстанавливаемости компоненты (M, R) -системы. Однако главный результат в этой связи таков: *любая (M, R) -система должна содержать невозстанавливаемую компоненту.* Из этого следует ряд интересных следствий, например, определение условий, при которых (M, R) -система содержит центральную компоненту, т. е. компоненту, заторможенность которой приводит к заторможенности всей системы.

Биологическое значение результатов подобного рода абсолютно ясно. Недавно Martinez [5] предположил, что биологические организмы, которые можно считать (M, R) -системами, будут обладать преимущественно избирательности, если отношение восстанавливаемости к центральным компонентам максимизировано.

Следующий результат, к которому мы хотим привлечь внимание, это возможность копирования (replicating) отображений (M, R) -системы, которые, как мы уже указали, играют роль «генетического» аппарата системы. Мы хотим указать, что из нашего формализма следует механизм такой репликации [2]. Чтобы объяснить этот механизм, рассмотрим наипростейшую возможную (M, R) -систему, которая может быть записана как

$$A \xrightarrow{f} B \xrightarrow{\Phi_f} H(A, B).$$

В общем случае, если X, Y суть произвольные множества, мы можем определить для каждого $x \in X$ отображение $x: H(X, Y) \rightarrow Y$, записав $\hat{x}(f) = f(x)$ для $f \in H(X, Y)$. Таким образом, мы получили вложение X в множество отображений, а именно: $\hat{H}(H(X, Y), Y)$. Далее, мы видим, что если \hat{x} есть 1—1 (т. е. если $\hat{x}(f_1) = \hat{x}(f_2)$ влечет $f_1 = f_2$), тогда \hat{x} обладает таким свойством, что существует такое обратное отображение $\hat{x}^{-1}: Y \rightarrow H(X, Y)$, что $\hat{x}^{-1}(\hat{x}(f)) = f$. Поскольку рассмотренная выше аргументация справедлива для произвольных множеств, мы можем, в частности, принять $X = B, Y = H(A, B)$ и получить для каждого $b \in B$, что \hat{b} есть 1—1 отображение $\overset{\wedge}{\beta}_b = \hat{b}^{-1}$ с таким свойством, что $\overset{\wedge}{\beta}_b: H(A, B) \rightarrow$

$\rightarrow H(B, H(A, B))$. Легко проверить, что β_b действительно реплицирует Φ_f , т. е. если $b=f(a)$ и $\Phi_f(f(a))=f$, то $\beta_b(f)=\Phi_f$.

Этот результат, единственный в своем роде (метаболизм может при точно определенных условиях повлечь реплицируемость), под-
сказывает три наблюдения: а) условие, что \hat{b} имеет обратное ему ото-
бражение \hat{b}^{-1} , накладывает сильное ограничение на размеры катего-
рии, из которой выбраны отображения системы, и, таким образом, су-
щественно ограничивает структуру тех категорий, из которых может
быть образована реплицирующая (M, R) -система; б) если рассмат-
ривать систему как некоторую химическую реализацию, тогда прямое
и обратное отображения представляют два направления, в которых
могут идти определенные (некатализованные) реакции; отсюда, если
отображение существует в такой системе, то в ней существует и обрат-
ное отображение и оно может быть выявлено при обратной реакции;
наконец, в) мы можем видеть, что система

$$B \xrightarrow{\Phi_f} H(A, B) \xrightarrow{\beta_b} H(B, H(A, B)).$$

получаемая приписыванием репликационного отображения β_b к исход-
ной системе, вновь является (M, R) -системой [6]. Таким образом, анализ
генетических свойств, хотя и с некоторыми трудностями, но может быть
сведен к изучению метаболических свойств этих систем. Это неожидан-
ный и, по нашему мнению, в высшей степени значительный результат.

Конечно, изложенные выше результаты могут быть обобщены для
случая (M, R) -систем произвольного размера. Эти немногие результа-
ты могут дать представление о сфере изучения таких систем. Ряд дру-
гих результатов, связанных со сложными биологическими проблемами,
будет обсуждаться ниже.

Проблема обратимости (The Reversibility Problem) [6, 7]. Пред-
положим, что мы рассматриваем нашу простейшую возможную (M, R) -
систему $\{f, \Phi_f\}$, где $f: A \rightarrow B$ и $\Phi_f: B \rightarrow H(A, B)$. По опреде-
лению, существует такое $a \in A$, что $\Phi_f(f(a))=f$, т. е. система неогра-
ниченно действует при отсутствии изменений в окружающей среде,
определяемой a . Предположим, что среда внезапно изменилась $a' \neq a$.
Это изменение может не повлиять на систему (т. е. если $f(a')=f(a)$ или
более обще $\Phi_f(f(a'))=f$). Однако, если последнее условие не удов-
летворяется, тогда $\Phi_f(f(a'))=f' \neq f$ и изменение среды приводит к
изменению метаболической структуры системы. Это изменение может
быть устойчивым (при $\Phi_f(f'(a'))=f'$) или нет; если изменение не-
устойчиво, система будет менять свою структуру до тех пор, пока не
выработается устойчивая метаболическая структура. (При этом пред-
полагается, что в течение всего времени изменения структуры внешняя
среда не меняется).

*Пусть дана система, метаболическая структура которой изменяется
описанным выше образом; существует ли последовательность таких из-
менений среды, которые могли бы вернуть систему в исходное со-
стояние? И если это так, то определяется ли эта последовательность
эффективно самим исходным изменением? Поставленная проблема яв-
ляется специальным случаем более общей проблемы, а именно: дана
исходная (M, R) -система Λ_1 ; существует ли последовательность таких
изменений среды, которые могли бы преобразовать описанным выше
образом Λ_1 в некоторую (M, R) -систему Λ_2 с произвольно предписанной
(pre-assigned) метаболической структурой?*

Эти проблемы затрагивают некоторые из глубочайших вопросов биологии, например различного рода клеточно-вирусные взаимодействия, зарождение раковых образований и их исчезновение, дифференцировку* и морфогенез**. Более того, поставленные проблемы позволяют нам войти в контакт с другими важными теоретическими и прикладными областями науки, достигшими желаемого уровня зрелости, в частности, с двумя наиболее важными разделами автоматического управления: а) с теорией динамических систем и их управления, которая быстро развилась за последние несколько лет, частично в связи с нуждами ракетной и космической техники и б) с теорией последовательностных машин (теорией автоматов). Далее мы увидим, как формализм (M, R) -систем соотносится с каждым из этих разделов и как наши результаты могут служить службой концепцией, объединяющей все перечисленные области.

Проблема реализации. Как установлено выше, преимущество относительной трактовки организованных систем состоит в том, что она позволяет нам изучать функциональные свойства системы независимо от любой частной физической реализации системы. В самом деле, как только создана собственно относительная модель, становится возможным обсуждать реализации совершенно отличных от первоначальной физических структур и характеризовать класс аналогичных систем, которые вместе составляют реализации абстрактной системы.

В литературе уже появились некоторые интересные результаты по реализации абстрактных систем, но изучаемых в основном с другой точки зрения и для очень специальных ситуаций [8]. Мы интересуемся наиболее общими аспектами следующих вопросов: 1) Когда реализации абстрактных функциональных организаций все же реально существуют? 2) Каково отношение между существованием реализации и ее конструируемостью? 3) Как мы можем охарактеризовать частные физические реализации абстрактной системы вне класса всех возможных реализаций? Первые две проблемы, оказывается, включают некоторые неожиданные и очень глубокие тонкости, касающиеся философских оснований физики и математики. Мы в состоянии показать [9], что ответы на эти вопросы существенно зависят от предположений, сделанных о детерминистской природе физических процессов. В частности, физическое содержание утверждения, подобного тезису Черча, устанавливающего, что всякая эффективно вычислимая функция должна быть вычислимой в смысле Тьюринга, было основано на этих предположениях. Наша первоначальная цель (попытка охарактеризовать категорию «физически эффективных процессов», в которых образуются (M, R) -системы), таким образом, включает очень сложную задачу, и мы получим лучшие результаты, вновь обратясь к функциональным ограничениям, наложенным на категорию нашим биологическим знанием, и используя категории, удовлетворяющие этим ограничениям.

Например, ранее мы указывали, что существование репликационных отображений β_b возможно только в том случае, если размер категории ограничен самым решительным образом. Это происходит следующим образом [10]: условие того, что x будет 1—1 отображением (см. выше), что означает $f_1(x) = f_2(x)$, влечет $f_1 = f_2$; иначе: два отображения, совпадающие хотя бы на одном элементе, совпадают на всем множестве. Мы могли бы заметить, что это напоминает условие для траекторий динамических систем; к этому вопросу мы вернемся ниже.

* Образование специфических клеточных элементов различных тканей.

** Образование отдельных органов у эмбриона.

Условие подобного рода означает, что множество $H(X, Y)$ в рассматриваемой категории не может быть слишком богатым в отображениях [11]; иначе репликация вообще не могла бы быть возможной в (M, R) -системах, сконструированных из отображений в категории. Таким образом, мы могли бы ожидать, что ограничения этого типа приложимы к категории «физически эффективных процессов». Другое такое ограничение происходит от возможного рассмотрения (M, R) -системы как последовательностной машины и связано с условиями обратимости; это тоже будет обсуждено позже.

Мы могли бы заметить здесь, что если встать в оппозицию к результатам, ограничивающим полноту (richness) рассматриваемой категории, то другие пути исследования показывают: для того, чтобы теория (M, R) -систем вообще была возможна, необходима определенная полнота категории. Относительно простые аргументы графотеоретической природы показывают [12], что пока этот минимальный уровень полноты не будет достигнут категорией, вероятность того, что конечная совокупность случайно выбранных из категории отображений содержит (M, R) -систему, исчезающе мала. Если мы рассмотрим (M, R) -системы как парадигмы для клеточных организаций, то этот результат будет означать, что вероятность возникновения функциональных организаций типа биологических систем в конечной совокупности физических систем в конечном время исчезающе мала. Таким образом, минимальная полнота категорий «физически эффективных процессов», которую мы установили, будет иметь прямое отношение к вопросам, касающимся происхождения жизни.

Наконец, что касается характеристики детальных свойств индивидуальных физических реализаций абстрактной системы, то, вероятно, наиболее удовлетворительный подход включает понятие оптимальности. Наш подход к этой проблеме таков [13]: положить априори физическое воплощение одной из компонент системы и тогда оптимизировать физическую структуру оставшейся системы относительно этой исходной. Например, если бы мы захотели изучить реализации абстрактной усилительной системы, мы могли бы принять, что операционная компонента системы будет реализована парой триодов серии 6L6, и тогда предположить далее, что реализации, которые мы желаем исследовать, будут удовлетворять критерию оптимальности, например, обладать минимальной стоимостью конструкции. Такие соображения естественны для биологической организации, потому что такой критерий оптимизации есть следствие селекции биологических систем [14]. В литературе уже освещены некоторые интересные результаты, основывающиеся на этой технике, особенно при изучении биологических сервомеханизмов [15]. Однако развитие техники, посредством которой эти методы можно было бы использовать механически применительно к общим абстрактным функциональным организациям, является одной из целей нашего исследования.

Следует заметить, что оптимальная техника, описанная выше, образует мост, связывающий абстрактные функциональные рассмотрения с аналитическими данными, составляющими основную часть нашего биологического знания. То, что результаты наших функциональных аргументов могут быть в большинстве своем проверены экспериментом, является целью этой техники.

Отношение (M, R) -систем к теории автоматов и динамических систем [16—19]. Мы уже касались отношения формализма (M, R) -систем к теории последовательностных машин и теории динамических систем. Эти отношения не только обещают снабдить нас средствами детального

исследования биологических ситуаций, но и представляют удобный случай обогащения и объединения этих двух последних важных теоретических областей.

Рассмотрим сначала отношение между (M, R) -системами и теорией последовательностных машин. Для иллюстрации, возвращаясь к простейшей ситуации, обратимся опять к (M, R) -системе $\{f, \Phi_f\}$, где $f: A \rightarrow B$ и $\Phi_f: B \rightarrow H(A, B)$. Если мы отождествим $H(A, B)$ с множеством S состояний последовательностной машины, а множества A и B соответственно с множествами входов и выходов и если мы определим отображения $\delta: S \times A \rightarrow S$ и $\lambda: S \times A \rightarrow B$, где $\delta(a, f) = \Phi_f(f(a))$, $\lambda(a, f) = f(a)$, тогда $\{S, A, B, \delta, \lambda\}$ образует последовательностную машину. Таким образом, (M, R) -система позволяет перейти к последовательностной машине, но обратное в общем случае неверно. Действительно, последовательностные машины, образованные из (M, R) -систем, во многом отличаются от последовательностных машин, используемых в других областях приложения. Например, множество элементарных входов A функционально связано с множеством состояний $H(A, B)$ машины [16]. Рассмотрим следствия этих новых свойств.

Говорят, что последовательностная машина сильносвязна, если при заданном исходном состоянии S_0 возможно найти последовательность входных символов, которые могут перевести машину в любое другое возможное состояние $s \in S$. Таким образом, проблема обратимости могла бы быть решена, если бы мы могли показать, что последовательностные машины, образованные из (M, R) -систем, сильносвязны. Но в общем случае это, конечно, не так. Более того, оказывается [17], что вообще невозможно превратить последовательностную машину в сильносвязную путем придания машине новых входов, так как число состояний увеличивается гораздо быстрее, чем мы можем присоединять новые входы. Мы также показали [17], что для того чтобы такая последовательностная машина была сильносвязной, полнота основной категории, из которой образованы наши (M, R) -системы, должна быть существенно ограничена. Одна из интересных невыясненных проблем в этой области заключается в исследовании отношения между ограничениями, наложенными на основную категорию, требованиями репликации и гипотезой универсальной обратимости (M, R) -систем и в сопоставлении верхних границ полноты, задаваемых этими результатами, с нижней границей полноты, описанной в предыдущем разделе.

Недавно был сделан ряд попыток соотнести теорию последовательностных машин с теорией динамических систем [20]. Исходя из наших собственных исследований, мы можем показать, что динамические системы могут рассматриваться как непрерывные во времени аналоги весьма специального класса последовательностных машин. С учетом этих соотношений возможно изучение непрерывных во времени аналогов сильной связности в динамических системах, которая называется эргодичностью. Эта работа все еще находится в стадии проработки, но уже является одним из самых интересных аспектов нашего развития.

Отношение к небиологическим реализациям. Как мы уже не раз утверждали, абстрактный характер описанной выше работы открывает возможность для изучения биологических организаций, реализованных небиологическими механизмами. Рассмотрим два важных аспекта этого факта: а) мы можем применять искусственные конструкции биологических систем в инженерном контексте (бионика) и б) мы можем изучать реализации таких организмов, которые могут возникнуть в условиях, отличных от нашей планеты. Таким образом, можно ожидать, что эта работа будет приложима к изучению возможной неземной жизни, которая

в настоящее время является лишь предметом догадок. Было бы возможно, используя описанную выше технику, выделить и изучить такие реализации индивидуально и тем самым поставить изучение внеземных биологических организаций на твердое научное основание. Этот аспект не разрабатывался систематически, но можно ожидать, что усилия в этом направлении составят значительную долю дальнейших исследований в относительной биологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Rosen. A Relational Theory of Biological Systems. — Bull. Math. Biophysics, 1958, v. 20, 245—260.
2. R. Rosen. A Relational Theory of Biological Systems. II— Ibid, 1959, v. 21, 109—128.
3. R. Rosen. The Representation of Biological Systems from the Standpoint of the Theory of Categories.— Ibid., 1958, v. 20, 317—341.
4. B. L. Foster. Re-Establishability in Abstract Biology.— Ibid. (in press).
5. H. M. Martinez. Towards an Optimal Design Principle in Relational Biology.— Ibid., 1964, v. 26, 351—365.
6. R. Rosen. On the Reversibility of Environmentally Induced Alterations in Abstract Biological Systems.— Ibid., 1963, v. 25, 41—50.
7. R. Rosen. A Relational Theory of Structural Changes Induced in Biological Systems by Alterations in Environment.— Ibid., 1961, v. 23, 165—171.
8. R. E. Kalman. Mathematical Description of Linear Dynamical Systems.— J. SIAM Control, 1963, v. 1, 152—192.
9. R. Rosen. Church's Thesis and Its Relation to the Concept of Realizability in Biology and Physics.— Bull. Math. Biophysics, 1962, v. 24, 375—393.
10. R. Rosen. A Note on Replication in (M, R) -Systems.— Ibid. (in press).
11. R. Rosen. A Note on Abstract Relational Biologies.— Ibid., 1962, v. 24, 31—38.
12. R. Rosen. Some Results in Graph Theory and Their Application to Abstract Relational Biology.— Ibid., 1963, v. 25, 231—241.
13. R. Rosen. Biological and Physical Realization of Abstract Metabolic Models.— Invited paper, presented in absentia at the 2nd International Symposium on Quantitative Biology of Metabolism, September 21—24, 1965, and to appear in the Proceedings.
14. R. Rosen. Optimality Principles in Biology. London, Butterworth & Co. Ltd. (in press).
15. L. Stark. Stability, Oscillation and Noise in the Human Pupillary Servomechanism.— Proc. IRE, 1959, v. 47, 1925—1939.
16. R. Rosen. Abstract Biological Systems as Sequential Machines.— Bull. Math. Biophysics, 1964, v. 26, 103—111.
17. R. Rosen. Abstract Biological Systems as Sequential Machines. II: Strong Connectedness.— Ibid., 1964, v. 26, 239—246.
18. R. Rosen. Abstract Biological Systems as Sequential Machines. III: Some Algebraic Aspects.— Ibid. (in press).
19. L. A. Demetrius. Abstract Biological Systems as Sequential Machines: Behavioral Reversibility.— Ibid. (in press).
20. L. A. Zadeh and C. A. Desoer. Linear System Theory: The State Space Approach. New York, McGraw—Hill, 1963.

*Поступила в редакцию
19 августа 1966 г.*