

الحمد لله
الذي هدانا لهذا
الذي كنا لنهتدي لولا
أن هدانا الله



دانشکده علوم ریاضی

گروه ریاضی کاربردی

پایان نامه کارشناسی ارشد

یک روش عددی کارا برای کنترل بهینه مدل HIV تاخیری

بهاره منطری

استاد راهنما

جناب دکتر علیرضا ناظمی

بهمن ۱۳۹۷

تقدیم بہ :

ہر آن کہ بہ من آموخت...

سپاس‌گزاری...

اکنون که به لطف و عنایت پروردگار یکتا و مساعدت اساتید ارجمند موفق به گردآوری، تدوین و تنظیم این رساله گشته‌ام، وظیفه خود می‌دانم که نهایت سپاس‌گزاری را از آنان به عمل آورم. هر چند که برای رسالت پیامبرگونه آنان نمی‌توان در قالب واژگانی در خور شأن و مقام آنان، مراتب احترام و سپاس‌گزاری را بیان نمود. این کلمات تنها گوشه‌ای از سپاس قلبی اینجانب از آنان می‌باشد.

در اینجا لازم می‌دانم از استاد راهنمای بزرگواریم جناب آقای دکتر علیرضا ناظمی که همواره و در تمامی مراحل مرایاری و راهنمایی نمودند، تشکر و قدردانی نمایم.

از اساتید محترم جناب آقای دکتر احسنی تهرانی و جناب آقای دکتر نوری که زحمت داوری این پایان‌نامه را متقبل شدند کمال تشکر و قدردانی را دارم. از خدای متعال برای همه عزیزان سلامتی و موفقیت روز افزون آرزو مندم.

و در پایان بی‌نهایت‌ترین سپاس را به پربهاترین گنج گیتی پدر و مادرم ابراز می‌نمایم هرچند این سپاس‌گزاری در مقایسه با انبوه مهربانی و فداکاری‌هایشان بسیار ناچیز است.

هماره منطری
نهمین ۱۳۹۷

تعمدنامه

اینجانب بهاره منتظری دانشجوی کارشناسی ارشد رشته ریاضی کاربردی دانشکده علوم ریاضی دانشگاه شاهرود، نویسنده پایان نامه با عنوان یک روش عددی کارا برای کنترل بهینه مدل HIV تاخیری، تحت راهنمایی جناب دکتر علیرضا ناظمی متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های دیگر پژوهش‌گران، به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب این پایان نامه، تا کنون توسط خود، یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارایه نشده است.
- حقوق معنوی این اثر، به دانشگاه صنعتی شاهرود تعلق دارد، و مقالات مستخرج با نام “دانشگاه شاهرود” یا “Shahrood University of Technology” به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آوردن نتایج اصلی پایان نامه تاثیرگذار بوده‌اند، در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در تمام مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آنها) استفاده شده است، ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در تمام مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته (یا استفاده) شده است، اصل رازداری و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

بهاره منتظری
نهمین ۱۳۹۷

مالکیت نتایج و حق نشر

- تمام حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم‌افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی، در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در این پایان نامه بدون ذکر منبع مجاز نمی‌باشد.

ویروس نقص ایمنی بدن *HIV* یک بیماری خطرناک است که سبب بروز ایدز می‌شود. در ابتدا مقدماتی از کنترل بهینه و مدل‌سازی مسائل کنترل بهینه که شامل بیان ریاضی یا مدل دستگاهی که باید کنترل شود، بیان محدودیت‌های فیزیکی و تعیین نحوه‌ی عملکرد دستگاه است.

بسیاری از مدل‌های ریاضی برای درک مکانیسم عفونت *HIV* توسعه یافته‌اند اما همه‌ی روش‌های مبتنی بر مدل‌های *HIV*، با تاکید بر اینکه پروسه عفونی به طور لحظه‌ای اتفاق می‌افتد، تاخیر درون سلول‌ها را نادیده می‌گیرند. یعنی در لحظه‌ای که ویروس وارد یک سلول سالم می‌شود، شروع به تولید ذرات ویروسی می‌کند و لذا از لحاظ بیولوژیکی معقول نیست، لذا در این پایان‌نامه دو کنترل، یکی اثر شبیه‌سازی RTI_s و دیگری اثر شبیه‌سازی کنترل PI_s و ترکیب اثر بخشی دارو را معرفی می‌کنیم. تاخیر درون سلول نیز نشان دهنده‌ی زمان مورد نیاز برای سلول‌های آلوده جهت تولید ویروس، پس از ورودشان به سلول است، لذا در این پایان‌نامه یک مدل ریاضی از عفونت تاخیری *HIV* با دو کنترل را توصیف می‌کند و سپس به تجزیه و تحلیل مسائل بهینه‌سازی می‌پردازیم و سپس یک روش عددی کارا و نتایج مربوط به شبیه‌سازی را ارائه دادیم و مسئله تاخیری را با استفاده از تقریب پاده و موجک هار حل کردیم و در انتها نتیجه‌گیری در فصل ۴ خلاصه شده است.

کلمات کلیدی: حل معادلات تاخیری، تاخیر درون سلولی، تقریب پاده، موجک هار.

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

فهرست مطالب

فهرست تصاویر

ذ

۱	مقدمه ای بر کنترل بهینه	۱
۱	 مقدمه	۱.۱
۱	 تنظیم صورت مساله	۲.۱
۲	 مدل ریاضی	۱.۲.۱
۲	 محدودیت‌ها یا قیود فیزیکی	۲.۲.۱
۲	 تابع معیار	۳.۲.۱
۳	 مساله‌ی کنترل بهینه	۳.۱
۳	 حساب تغییرات	۴.۱
۴	 تقریب توابع	۱.۴.۱
۵	 ساده ترین مساله تغییراتی	۲.۴.۱
۶	 شرایط لازم برای کنترل بهینه	۳.۴.۱
۷	 اصل حداقل‌یابی پونت‌ریاگین	۵.۱
۱۱	کنترل بهینه مدل تاخیری HIV با پاسخ ایمنی	۲
۱۱	 مقدمه	۱.۲
۱۲	 مدل HIV با تاخیر درون سلولی	۲.۲
۱۳	 مسائل کنترل بهینه	۳.۲
۱۴	 سیستم بهینگی	۱.۳.۲
۱۶	 شبیه‌سازی عددی	۴.۲
۲۳	استفاده از موجک هار برای حل مسئله تاخیری HIV	۳
۲۳	 معادلات دیفرانسیل تاخیری	۱.۰.۳
۲۴	 تقریب پاده	۲.۰.۳
۲۸	 توابع موجک هار	۱.۳
۲۹	 ویژگی تعامد توابع هارگویا	۱.۱.۳

۳۰	تقریب توابع با توابع هار	۲.۱.۳
۳۲	ماتریس عملگر انتگرال گیری	۳.۱.۳
۳۴	فرمول بندی مسائل کنترل بهینه	۲.۳
۳۵	کالوکیشن مستقیم	۳.۳
۳۵	روش گسسته سازی هار	۱.۳.۳
۳۶	برنامه ریزی غیرخطی	۲.۳.۳
۳۷	نتیجه گیری	۴
۳۹	مراجع	
۴۱	واژه نامه فارسی به انگلیسی	
۴۳	واژه نامه انگلیسی به فارسی	

فهرست تصاویر

۱۷	پارامترها و نمادهای استفاده شده در شبیه‌سازی	۱.۲
۱۸	الگوریتم ۱	۲.۲
۱۹	سلول‌های غیرعفونی x با اعمال کنترل و بدون آن	۳.۲
۱۹	سلول‌های عفونی y با اعمال کنترل و بدون آن	۴.۲
۲۰	ویروس v با اعمال کنترل و بدون آن	۵.۲
۲۰	تابع z با اعمال کنترل و بدون آن	۶.۲
۲۱	کنترل u_1 و u_2	۷.۲
۳۰	نمودار $RH(r, t)$ برای $r = 0, 1, 2, \dots, 7$	۱.۳
۳۳	نمودار توابع انتگرال $\phi_r(t)$ برای $r = 0, 1, \dots, 7$	۲.۳

فصل ۱

مقدمه ای بر کنترل بهینه

۱.۱ مقدمه

روش‌های مختلفی که برای طراحی دستگاه‌های کنترل بکار برده می‌شوند، معمولاً روش‌های سعی و خطا هستند که در آن‌ها برای تعیین پارامترهای طراحی دستگاه، روش‌های مختلف تحلیلی، به صورت متوالی مورد استفاده قرار می‌گیرند. نحوه عملکرد دستگاه معمولاً بر حسب مشخصه‌های فرکانسی نظیر حد فاز، حد دامنه و پهنای باند بیان می‌شوند. لیکن با این روشها، درمورد دستگاه‌هایی با چند ورودی و چند خروجی که نیازهای تکنولوژیکی امروزه را برآورد می‌نمایند، باید معیارها یا نحوه عملکردهای گوناگونی صادق باشند. بعنوان مثال، طرح دستگاه کنترل موقعیت هواپیما که مصرف سوخت را نیز حداقل کند با استفاده از روش‌های متعارف امکان پذیر نیست. روش جدید و مستقیم طرح چنین دستگاه‌های پیچیده‌ای که کنترل بهینه^۱ نامیده می‌شود، با توسعه کامپیوترهای دیجیتال، امکان پذیر شده است. هدف دستگاه کنترل بهینه، تعیین متغیرهای کنترلی است که در محدودیت‌ها یا قیود مساله صدق کرده و نحوه عملکرد یا معیار معینی را حداقل یا حداکثر نمایند.

۲.۱ تنظیم صورت مساله

در مدلسازی مسائل کنترل بهینه به موارد زیر نیاز داریم:

۱ بیان ریاضی یا مدل دستگاهی که باید کنترل شود،

۲ بیان محدودیت‌های فیزیکی،

۳ تعیین نحوه عملکرد دستگاه.

^۱Control Optimal

۱.۲.۱ مدل ریاضی

جزء قابل توجهی از هر مساله کنترلی، مدلسازی دستگاه است. هدف، بدست آوردن ساده ترین بیان ریاضی است که پاسخ دستگاه فیزیکی را به تمام ورودی‌های مورد نظر بطور مناسب پیش‌بینی کند. دستگاه با معادلات دیفرانسیل معمولی را در نظر بگیرید. اگر $x_1(t), \dots, x_n(t)$ متغیرهای وضعیت دستگاه در زمان t و $u_1(t), \dots, u_m(t)$ متغیرهای کنترلی در زمان t باشند، دستگاه با معادلات دیفرانسیل مرتبه‌ی اول به شکل زیر بیان می‌گردد:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = g_1(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t), t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) = g_n(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t), t) \end{cases}$$

بردار $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ بردار حالت دستگاه و بردار $u(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t))$ بردار کنترل نامیده می‌شود. لذا داریم:

$$\dot{x}(t) = g(x(t), u(t), t) \quad (1.1)$$

۲.۲.۱ محدودیت‌ها یا قيود فیزیکی

پس از انتخاب مدل ریاضی دستگاه، باید محدودیت‌های فیزیکی را برای وضعیت‌ها و کنترل‌ها تعریف نمود.

تعریف ۱.۲.۱. کنترلی که در تمام مدت $[t_0, t_f]$ در محدودیت‌های کنترل صدق نماید، کنترل قابل قبول^۲ نامیده شده و مجموعه‌ی این کنترل‌های قابل قبول با U نشان داده می‌شود.

تعریف ۲.۲.۱. منحنی مسیر متغیر وضعیت که در تمام مدت $[t_0, t_f]$ در محدودیت‌های متغیر وضعیت صدق می‌کند، منحنی مسیر قابل قبول^۳ نامیده شده و مجموعه‌ی این منحنی‌های قابل قبول با X نشان داده می‌شود.

۳.۲.۱ تابع معیار

برای ارزیابی کمی عملکرد دستگاه، باید تابع معیار انتخاب گردد. دستگاه بهینه، دستگاهی است که این تابع معیار^۴ را حداکثر یا حداقل نماید. عملکرد دستگاه با تابع معیار به شکل زیر ارزیابی می‌شود:

$$J = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt, \quad (2.1)$$

که در آن t_0 و t_f به ترتیب زمان شروع و زمان نهایی بوده و g و h توابع اسکالر هستند.

^۲Admissible Control

^۳Admissible Trajectory

^۴Functional criteria

۳.۱ مساله‌ی کنترل بهینه

شکل کلی یک مساله‌ی کنترل بهینه به صورت زیر است:

$$\text{minimize } J = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt,$$

$$\text{s.t } \begin{cases} \dot{x} = g(x(t), u(t), t), \\ x(t_0) = x_0. \end{cases}$$

که در آن u^* کنترل بهینه و x^* منحنی مسیر بهینه می‌باشد. دستگاه‌ها را براساس معادلات وضعیت آنها به شکل زیر دسته بندی می‌کنیم:

- دستگاه‌های خطی متغیر با زمان^۵
- دستگاه‌های غیر خطی متغیر با زمان^۶
- دستگاه‌های خطی ثابت با زمان^۷
- دستگاه‌های غیر خطی ثابت با زمان^۸

تعریف ۱.۳.۱. دستگاه (۱.۱) را برای $t \geq t_0$ با وضعیت اولیه $x(t_0) = x_0$ در نظر می‌گیریم. اگر زمان محدود $t_1 \geq t_0$ و کنترل $u(t)$, $t \in [t_0, t_1]$ وجود داشته باشد که در زمان t_1 وضعیت x را به مبدا مختصات منتقل کند، آنگاه وضعیت x_0 را در زمان t_0 کنترل پذیر^۹ می‌نامیم.

۴.۱ حساب تغییرات

حساب تغییرات^{۱۰} رشته‌ای از ریاضیات است که در حل مسائل بهینه سازی بسیار مفید می‌باشد. دیدو^{۱۱}، ملکه کارتاژ اولین کسی بود که با چنین مساله‌ای مواجه شد. به او قول داده شده بود که تمام زمینی را که با قطعه طنابی محدود کند، می‌تواند تصاحب نماید. برای این منظور او طنابی را به رشته‌های نازک تقسیم کرد و آنها را به هم گره زد، آنگاه مساله این بود که بین سطوح هندسی مختلف با محیط ثابت کدام یک بزرگترین مساحت را دارد. این حقیقت که او باید دایره را انتخاب می‌نمود و نیز نتایج مهمتر دیگری در حساب تغییرات به اثبات می‌رسد.

تاریخچه مساله حساب تغییرات مربوط به یونان قدیم است، ولی پیشرفت زیاد اروپا در این زمینه تا

^۵Linear time varying

^۶Nonlinear time varying

^۷Linear time invariant

^۸Nonlinear time invariant

^۹Controllable

^{۱۰}Calculus Of Variations

^{۱۱}Dido

قرن هفده میلادی به طول انجامید. مساله تاریخی جالب دیگر، مساله بارچيستوچرون^{۱۲} است و در سال ۱۶۹۶ توسط برنولی ارائه گردید. او به یک منحنی بین دو نقطه ثابت A و B در صفحه قائم احتیاج داشت که جسمی در آن (تحت نیروی ثقل و بدون اصطکاک) بلغزد و در حداقل زمان به پائین بیاید. جواب این مساله بدیهی نبود. خط مستقیم بین A و B جواب مساله نیست، این مطلب را بطور تجربی با سردادن مهره‌های سیمی به شکل‌های مناسب می‌توان دریافت. در هر دو مساله دیدو و بارچيستوچرون، منحنی‌هایی که مورد جستجو قرار می‌گیرند باعث می‌شوند که معیاری مقدارنهایت خود را بپذیرد. در نتیجه برخی از مسائل مورد توجه مربوط به شاخه حساب تغییرات عبارت‌اند از:

- پیدا کردن فاصله بین دو نقطه،
 - پیدا کردن یک منحنی بین همه منحنی‌های واقع در صفحه xy بطوریکه سطح حاصل از دوران آن حول محور x حداقل شود.
 - پیدا کردن خمی که دو نقطه را وصل کند بطوریکه اگر گلوله‌ای از نقطه بالاتر به سمت پائین حرکت کند زمان طی شده حداقل شود.
 - درحقیقت حساب تغییرات عبارتست از تعیین یک تابع خاص که یک تابعی معین به نام تابعی معیار را کمینه کند.
- تعریف ۱.۴.۱. تابعی J قانون تناظری است که به هر تابع x در دسته معین Ω یک عدد حقیقی منحصر به فرد را نسبت می‌دهد.

۱.۴.۱ تقریب توابع

تعریف ۲.۴.۱. اگر q و $q + \Delta q$ عناصری باشند که تابع f بر آنها تعریف شده باشد، آنگاه نمو^{۱۳} f با Δf نشان داده می‌شود و عبارتست از:

$$\Delta f \triangleq f(q + \Delta q) - f(q)$$

تعریف ۳.۴.۱. اگر x و $x + \Delta x$ عناصری باشند که تابع J بر آنها تعریف شده باشد، آنگاه نمو^{۱۴} J با ΔJ نشان داده می‌شود و عبارتست از:

$$\Delta J \triangleq J(x + \Delta x) - J(x)$$

تعریف ۴.۴.۱. نمو تابعی را می‌توان بصورت زیر تعریف کرد:

$$\Delta J(x, \delta x) = \delta J(x, \delta x) + g(x, \delta x) \|\delta x\|$$

که δJ قسمت خطی بر حسب δx می‌باشد. اگر $\lim_{\|\delta x\| \rightarrow 0} g(x, \delta x) = 0$ ، آنگاه J را دیفرانسیل پذیر^{۱۴} گویند و δJ تغییرات تابعی J نامیده می‌شود.

^{۱۲}Barchistochrone

^{۱۳}Increment

^{۱۴}Differentiable

قضیه ۵.۴.۱. (قضیه اساسی حساب تغییرات). اگر x^* یک منحنی اکسترم باشد، تغییرات J روی x^* باید صفر شود، یعنی به ازای هر δx قابل قبول $\delta J(x^*, \delta x) = 0$.

لم ۶.۴.۱. (لم اساسی حساب). اگر تابع h پیوسته بوده و برای هر تابع پیوسته مانند δx در محدوده $[t_0, t_f]$ داشته باشیم:

$$\int_{t_0}^{t_f} h(t) \delta x(t) dt = 0$$

آنگاه h باید در تمام محدوده $[t_0, t_f]$ صفر باشد.

۲.۴.۱ ساده ترین مساله تغییراتی

اگر x یک تابع اسکالر با مشتقات مرتبه اول پیوسته باشد، می‌خواهیم تابع x^* را چنان پیدا کنیم که تابعی:

$$J = \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), \dot{x}(t), t) dt$$

در x^* دارای اکسترم نسبی باشد.

فرض می‌کنیم f_0 دارای مشتقات نسبی مرتبه اول و دوم پیوسته نسبت به هریک از متغیرهای خود باشد. t_0 و t_f ثابت و نقاط انتهایی منحنی به صورت x_0 و x_f مشخص هستند. در جستجوی یک منحنی هستیم (در صورت وجود) که $J(x)$ را به اکسترم خود ببرد. تغییرات $\delta J(x, \delta x)$ به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\delta J(x, \delta x) = \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \left[\frac{\partial f_0}{\partial x}(x(t), \dot{x}(t), t) \right] \delta x(t) + \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x(t), \dot{x}(t), t) \right] \delta \dot{x} \right\} dt$$

اگر منحنی اکسترمی مانند x^* را در نظر بگیریم با اعمال قضیه اساسی حساب تغییرات و انتگرال‌گیری جز به جز به دست می‌آوریم:

$$\delta J(x, \delta x) = 0 = \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \frac{\partial f_0}{\partial x}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) - \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) \right] \right\} \delta x(t) dt$$

حال با اعمال لم اساسی حساب تغییرات شرط لازم برای اینکه x^* به ازای هر $t \in [t_0, t_f]$ اکسترم باشد به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\frac{\partial f_0}{\partial x}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) - \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t), \dot{x}^*(t), t) \right] = 0$$

این معادله، معادله‌ی اوایلر^{۱۵} نامیده می‌شود.

چون معادله‌ی اوایلر شرط لازم است، لذا برای تشخیص اینکه x^* منحنی بهینه است، باید بررسی بیشتری انجام داد. در صورتی که t_f مشخص و $x(t_f)$ آزاد باشد، شرایط لازم برای تابع x^* که اکسترم تابعی $J(x) = \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), \dot{x}(t), t) dt$ باشد، عبارتند از برقراری معادله‌ی اوایلر و همچنین برقراری رابطه‌ی

^{۱۵}Euler

این معادله شرط مرزی طبیعی^{۱۶} نامیده می‌شود. $\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0$. اگر در مساله ای t_f آزاد و $x(t_f)$ مشخص باشد شرایط لازم عبارتند از برقراری معادله ای اولیه و برقراری معادله ای $f_0(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) - \left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) \right] \dot{x}^*(t_f) = 0$. در مسائلی که t_f و $x(t_f)$ هر دو آزاد هستند، دو حالت زیر را در نظر میگیریم:

(۱) t_f و $x(t_f)$ مرتبط نمی‌باشند. در این صورت شرایط لازم عبارتند از برقراری معادله ای اولیه و $f_0(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0$ و $\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0$.

(۲) t_f و $x(t_f)$ مرتبط می‌باشند. به عنوان مثال $x_f = \theta(t_f)$. در این حالت نیز باید علاوه بر برقراری معادله ای اولیه، معادله ای

$$\left[\frac{\partial f_0}{\partial \dot{x}}(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) \right] \left[\frac{d\theta}{dt}(t_f) - \dot{x}^*(t_f) \right] + f_0(x^*(t_f), \dot{x}^*(t_f), t_f) = 0$$

که شرط اریبی^{۱۷} نامیده می‌شود، برقرار باشد.

۳.۴.۱ شرایط لازم برای کنترل بهینه

هدف تعیین کنترل قابل قبول مانند u^* است که باعث شود دستگاه (۱.۱) با طی کردن منحنی مسیر قابل قبول x^* ، تابع معیار زیر را کمینه کند.

$$J(u) = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) dt,$$

با فرض دیفرانسیل پذیری تابع h و استفاده از قاعده ی زنجیره ای دیفرانسیل گیری، $J(u)$ به صورت زیر به دست می‌آید:

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_f} f_0(x(t), u(t), t) + \left[\frac{\partial h}{\partial x}(x(t), t) \right]^T \dot{x}(t) + \frac{\partial h}{\partial t}(x(t), t) dt. \quad (3.1)$$

با معرفی ضرایب لاگرانژ $p_1(t), \dots, p_n(t)$ و تعریف $g_a(x(t), \dot{x}(t), u(t), p(t), t)$ به صورت

$$g_a(x(t), \dot{x}(t), u(t), p(t), t) \triangleq f_0(x(t), u(t), t) + p^T(t) [g(x(t), u(t), t) - \dot{x}(t)] + \left[\frac{\partial h}{\partial x}(x(t), t) \right]^T \dot{x}(t) + \frac{\partial h}{\partial t}(x(t), t),$$

داریم

$$J_a(u) = \int_{t_0}^{t_f} g_a(x(t), \dot{x}(t), u(t), p(t), t) dt,$$

^{۱۶}Natural boundary condition

^{۱۷}Transversality condition

حال با اعمال قضیه اساسی حساب تغییرات و تعریف تابع $\mathcal{H}(x(t), u(t), p(t), t)$ به نام تابع هامیلتونین به صورت زیر، شرایط لازم به دست می‌آیند.

$$\mathcal{H}(x(t), u(t), p(t), t) \triangleq f_0(x(t), u(t), t) + p^T \cdot g(x(t), u(t), t) \quad (۴.۱)$$

شرایط لازم عبارتند از:

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) = -\dot{p}(t), \quad (۵.۱)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) = 0, \quad (۶.۱)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) = \dot{x}(t), \quad (۷.۱)$$

$$\left[\frac{\partial h}{\partial x}(x^*(t_f), t_f) - p^*(t_f) \right]^T \delta x_f + \left[\mathcal{H}(x^*(t_f), u^*(t_f), p^*(t_f), t_f) + \frac{\partial h}{\partial t}(x^*(t_f), t_f) \right] \delta t_f = 0 \quad (۸.۱)$$

۵.۱ اصل حداقل یابی پونتریاگین

در دستگاه‌های واقعی اغلب محدودیت‌هایی روی کنترل‌ها و وضعیت‌های قابل قبول وجود دارد. می‌خواهیم ببینیم این محدودیت‌ها چگونه بر شرایط لازم که با فرض غیر مقید بودن مقادیر کنترل‌های قابل قبول به دست آمده‌اند، تاثیر می‌گذارد.

طبق تعریف، اگر برای کنترل‌های قابل قبولی که به اندازه‌ی کافی نزدیک u^* هستند، داشته باشیم

$$J(u) - J(u^*) = \Delta J \geq 0$$

آنگاه کنترل u^* باعث می‌شود تابعی J کمینه نسبی داشته باشد.

اگر $u = u^* + \delta u$ ، نمو J با رابطه‌ی زیر بیان می‌شود:

$$\Delta J(u^*, \delta u) = \delta J(u^*, \delta u) + \text{جملات مراتب بالاتر}$$

δJ بر حسب δu خطی است و جملات مراتب بالاتر زمانی که δu به سمت صفر میل می‌کند، همگی به سمت صفر میل می‌نمایند.

اگر کنترل نامقید باشد، با استفاده از این که δJ بر حسب δu خطی است و δu می‌تواند به صورت اختیاری تغییر کند می‌توان نشان داد شرایط لازم برای اینکه u^* منحنی کنترل اکسترم باشد این است که تغییرات $\delta J(u^*, \delta u)$ برای تمام δu های قابل قبول که نورم کوچکی دارند صفر شود. اما چون فرض شده است که کنترل‌های قابل قبول محدود باشند، δu ، فقط زمانی اختیاری است که کنترل اکسترم در تمام بازه‌ی زمانی $[t_0, t_f]$ بین دو حد تعیین شده باشد.

با بررسی تمام تغییرات قابل قبول با $\|\delta u\|$ به اندازه‌ی کافی کوچک، بطوریکه علامت ΔJ توسط δu تعیین می‌شود، نتیجه می‌شود شرط لازم برای اینکه u^* تابعی J را حداقل کند، این است که:

$$\delta J(u^*, \delta u) \geq 0$$

حال باید ببینیم این تغییرات چگونه بر شرایط لازمی که با فرض غیر مقید بودن مقادیر کنترل‌های قابل قبول به دست آمده‌اند، تاثیر می‌گذارد.
نمو J به صورت زیر است:

$$\begin{aligned}\Delta J(u^*, \delta u) = & \left[\frac{\partial h}{\partial x}(x^*(t_f), t_f) - p^*(t_f) \right]^T \delta x_f \\ & + \left[\mathcal{H}(x^*(t_f), u^*(t_f), p^*(t_f), t_f) + \frac{\partial h}{\partial t}(x^*(t_f), t_f) \right] \delta t_f \\ & + \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \left[\dot{p}^*(t) + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta x(t) \right. \\ & + \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta u(t) \\ & \left. + \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) - \dot{x}^*(t) \right]^T \delta p(t) \right\} dt + \text{جملات مراتب بالاتر}\end{aligned}$$

اگر معادلات حالت برقرار باشند و $p^*(t)$ چنان انتخاب شود که ضرایب $\delta x(t)$ در انتگرال صفر شوند و معادلات شرایط حدی برقرار باشند داریم:

$$\Delta J(u^*, \delta u) = \int_{t_0}^{t_f} \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta u(t) dt + \text{جملات مراتب بالاتر}$$

از طرفی می‌دانیم که

$$\begin{aligned}\left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right]^T \delta u(t) = & \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) \\ & - \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t)\end{aligned}$$

در نتیجه داریم:

$$\begin{aligned}\Delta J(u^*, \delta u) = & \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) \right. \\ & \left. - \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right\} dt + \text{جملات مراتب بالاتر}\end{aligned}$$

بنابراین برای اینکه u^* کنترل حداقل کننده‌ای باشد، باید به ازای هر مقدار قابل قبول δu داشته باشیم

$$\int_{t_0}^{t_f} \left\{ \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) - \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \right\} dt \geq 0$$

که ایجاب می‌کند برای هر δu قابل قبول داشته باشیم

$$\mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), \delta u(t), p^*(t), t) \geq \mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t)$$

بنابراین نتیجه می‌گیریم که شرط لازم برای اینکه u^* تابعی J را حداقل کند این است که به ازای تمام کنترل‌های قابل قبول داشته باشیم:

$$\mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \leq \mathcal{H}(x^*(t), u(t), p^*(t), t)$$

این معادله نمایانگر این مطلب است که کنترل بهینه باید هامیلتونین را حداقل کند و به اصل حداقلیابی پونتریاگین^{۱۸} معروف می‌باشد.

^{۱۸}Pontryagin's Minimum Principle

فصل ۲

کنترل بهینه مدل تاخیری HIV با پاسخ ایمنی

۱.۲ مقدمه

ویروس نقص ایمنی بدن، (HIV) یک بیماری خطرناک است که سبب بروز ایدز می‌شود. ایدز، یک بیماری است که در آن سیستم ایمنی رو به زوال می‌رود و لذا فرصتی برای پیشرفت عفونت مهیا می‌شود. در حال حاضر برخی داروهای ضد رتروویروسی (ARV) وجود دارد که به سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند تا از پیشرفت عفونت HIV جلوگیری به عمل آورد اگرچه امکان درمان آن وجود ندارد.

مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس ($RTIs$) یکی از شیمی درمان‌هایی هستند که از تبدیل ویروس RNA به DNA جلوگیری می‌کند، به طوری که تعداد ویروس‌ها به حداقل و از طرف دیگر تعداد $CD4^+$ به حداکثر می‌رسد و بیشتر باقی می‌مانند. یکی دیگر از مهارکننده‌ها PI_s است که مانع از تولید ویروس، از سلول‌های $CD4^+$ فعال آلوده شده می‌کند.

بسیاری از مدل‌های ریاضی برای درک مکانیسم عفونت HIV توسعه یافته‌اند. علاوه بر این، روش‌های کنترل بهینه برای یافتن درمان بهینه عفونت HIV اعمال شده است. همه‌ی روش‌های مبتنی بر مدل‌های HIV ، با تاکید بر اینکه پروسه عفونی به طور لحظه‌ای اتفاق می‌افتد، تاخیر درون سلول‌ها را نادیده می‌گیرند. یعنی در لحظه‌ای که ویروس وارد یک سلول سالم می‌شود شروع به تولید ذرات ویروسی می‌کند و می‌دانیم که از لحاظ بیولوژیکی معقول نیست. در این فصل مدل ریاضی عفونت HIV ، با تاخیر درون سلولی و پاسخ سلولی به سیستم ایمنی توسط زو^۱ و ژو^۲ ارائه شده است و ما دو کنترل، یکی اثر شبیه سازی $RTIs$ و دیگری اثر شبیه سازی کنترل PI_s و ترکیب اثر بخشی دارو را معرفی می‌کنیم. تاخیر درون سلول نیز نشان دهنده زمان مورد نیاز برای سلول‌های آلوده جهت تولید ویروس پس از ورودشان به سلول است.

^۱Zou

^۲Zhu

۲.۲ مدل HIV با تاخیر درون سلولی

در اینجا یک مدل ریاضی برای عفونت HIV1 با تاخیر درون سلولی و پاسخ سلول به ایمنی بدن که توسط ژو و زو ارائه شده را در نظر می‌گیریم. دینامیک این مدل از معادلات زیر تبعیت می‌کند:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx(t) - kv(t)x(t) \\ \frac{dy}{dt} = ke^{-\delta\tau}v(t-\tau)x(t-\tau) - \delta y(t) - \mu v(t) - py(t)z(t) \\ \frac{dv}{dt} = N\delta y(t) - \mu v(t) \\ \frac{dz}{dt} = cy(t)z(t) - bz(t) \end{cases} \quad (۱.۲)$$

که در آن $x(t)$ ، $y(t)$ ، $v(t)$ و $z(t)$ به ترتیب نشان دهنده غلظت سلول‌های غیر عفونی، غلظت سلول‌های آلوده، غلظت ویروس‌ها و غلظت لنفوسیت‌های سیتوتوکسی CTL_s هستند. لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک، از انواع سلول‌های سیستم ایمنی بدن و نوعی گلبول سفید به‌شمار می‌رود. سلول‌های مستعد پذیرش x با سرعت s تولید می‌شوند و با سرعت d می‌میرند. ویروس آزاد توسط سلول‌های آلوده به میزان $N\delta$ تولید می‌شود و با سرعت μ کاهش می‌یابد که در آن N تعداد ویروس آزاد تولید شده توسط سلول‌های آلوده است. CTL_s در واکنش به آنتی‌ژن ویروسی مشتق شده از سلول‌های آلوده با سرعت c افزایش می‌یابد و در غیاب تحریک آنتی‌ژن با سرعت b کاهش می‌یابد. تاخیر درون سلولی τ ، نشان دهنده زمان لازم برای سلول‌های آلوده جهت تولید ویروس پس از ورود به سلول است. در اینجا دو کنترل u_1 و u_2 که به ترتیب کارایی معکوس آنزیم ترسکریپتاز^۳ و بازدارنده آنزیم پروتس^۴ را اندازه‌گیری می‌کنند، معرفی می‌کنیم. از این رو (۱.۲) تبدیل به دستگاه معادله دیفرانسیل زیر می‌شود:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx(t) - (1 - u_1(t))kv(t)x(t) \\ \frac{dy}{dt} = (1 - u_1(t))ke^{-\delta\tau}v(t-\tau)x(t-\tau) - \delta y(t) - py(t)z(t) \\ \frac{dv}{dt} = (1 - u_2(t))N\delta y(t) - \mu v(t) \\ \frac{dz}{dt} = cy(t)z(t) - bz(t) \end{cases} \quad (۲.۲)$$

توابع کنترلی u_1 و u_2 کراندار و انتگرال‌پذیر لبگ هستند. کنترل $u_2(t)$ نشان دهنده کارایی دارو در مهار تولید ویروس است به طوری که میزان تولید ویروس ویرن^۵ تحت درمان $(1 - u_2(t))N\delta$ است. اگر $u_2 = 1$ مهار صددرصد موثر واقع شده است. اگر $u_2 = 0$ درواقع هیچ مهارتی وجود ندارد. کنترل $u_1(t)$ نشان دهنده کارایی درمان دارویی در جلوگیری از عفونت جدید است، به طوری که میزان عفونت در حضور دارو $(1 - u_1(t))\beta$ است.

فرض کنید $C = C([- \tau, 0], \mathbb{R}^4)$ یک فضای باناخ روی توابع پیوسته‌ای باشد که فاصله $[- \tau, 0]$ را به $\mathbb{R}^4$ با توپولوژی همگرایی یکنواخت می‌نگارد.

^۳transcriptase

^۴protease

^۵virion

به سادگی می‌توان نشان داد که با نقطه شروع $(x_0, y_0, v_0, z_0) \in C$ یک جواب منحصر به فرد، $(x(t), y(t), v(t), z(t))$ از سیستم (۲.۲) به دست می‌آید. علاوه بر این به دلایل بیولوژیکی فرض می‌کنیم داده‌های اولیه برای سیستم (۲.۲) در شرایط زیر صدق کنند، لذا

$$x_0(s) \geq 0, y_0(s) \geq 0, v_0(s) \geq 0, z_0(s) \geq 0, s \in [-\tau, 0]. \quad (۳.۲)$$

۳.۲ مسائل کنترل بهینه

مسئله مورد نظر عبارت است از ماکسیم کران تابعی زیر:

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \{x(t) + z(t) - [\frac{A_1}{\gamma} u_1^2(t) + \frac{A_2}{\gamma} u_2^2(t)]\} dt \quad (۴.۲)$$

که در آن $A_1 \geq 0$ و $A_2 \geq 0$ نشان‌دهنده هزینه‌های درمان هستند. هدف ما به حداکثر رساندن تابع هدف مسئله، (۴.۲) با افزایش تعداد سلول‌های غیر عفونی و به حداکثر رساندن پاسخ ایمنی توسط CTL_s ها، کاهش بار ویروسی و به حداقل رساندن هزینه‌های درمان است. به عبارت دیگر ما به دنبال زوج کنترل بهینه (u_1^*, u_2^*) هستیم، به طوری که

$$J(u_1^*, u_2^*) = \max\{J(u_1, u_2) | (u_1, u_2) \in U\} \quad (۵.۲)$$

که در آن U مجموعه کنترل است که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$U = \{u = (u_1, u_2) | u_i, 0 \leq u_i(t) \leq 1, t \in [0, t_f], i = 1, 2\} \quad (۶.۲)$$

قضیه ۱.۳.۲. زوج کنترل بهینه $(u_1^*, u_2^*) \in U$ وجود دارد به طوری که:

$$J(u_1^*, u_2^*) = \max J(u_1, u_2) \quad (۷.۲)$$

برهان. با استفاده از قضیه وجود جواب در [۱۴]، باید موارد زیر بررسی شوند:

الف) مجموعه U ، کنترل‌ها و مسیرهای متناظر، ناتهی است.

ب) مجموعه U بسته و محدب است.

ج) سمت راست سیستم توسط یک تابع خطی از متغیرهای کنترل و وضعیت محدود می‌شوند.

د) انتگران تابع هدف بر روی مجموعه U مقعر باشد.

ه) عددهای ثابت $c_1, c_2 \geq 0$ و $\beta \geq 1$ وجود دارند به طوری که انتگران $L(x, y, u_1, u_2)$ از تابع هدف در رابطه زیر صدق کند:

$$L(x, y, u_1, u_2) \geq c_2 - c_1(|u_1|^2 + |u_2|^2)^{\frac{\beta}{2}} \quad (۸.۲)$$

به منظور تایید شرایط فوق از نتیجه ارائه شده توسط لوکاس در [۱۵] برای وجود جواب از سیستم ۲.۲، با ضرایب کراندار استفاده می‌کنیم که شرایط ۱.۲ را ارائه می‌دهد. توجه داشته باشید که جواب‌ها کراندار هستند. مجموعه کنترل شرط (ب) را برآورده می‌کند. چون سیستم وضعیت بر حسب u_1 و u_2 ، دوخطی است، طرف راست سیستم (۲.۲) با استفاده از کراندار بودن جواب‌ها شرط (ج) را برآورده می‌کند. توجه داشته باشید که انتگران تابع هدف مقعر است، همچنین شرط آخر نیز برقرار است:

$$L(x, y, u_1, u_2) \leq c_2 - c_1(|u_1|^2 + |u_2|^2) \quad (9.2)$$

که در آن c_2 به کران بالای x و z بستگی دارد و $c_1 > 0$ چون $A_1 > 0$ و $A_2 > 0$ لذا نتیجه می‌گیریم یک زوج کنترل بهینه وجود دارد. $\square$

۱.۳.۲ سیستم بهینگی

اصل مینیم سازی پونتریاگین^۶ در حالت تاخیری شرایط لازم برای یک مسئله کنترل بهینه را فراهم می‌کند. این اصل مسئله‌های (۲.۲)، (۴.۲) و (۵.۲) را به یک مسئله ماکسیم سازی همیلتون H به صورت زیر تبدیل می‌کند:

$$\begin{aligned} H(t, x, y, v, z, x_\tau, v_\tau, u_1, u_2, \lambda) = & \\ & \frac{A_1}{\gamma} u_1^2 + \frac{A_2}{\gamma} u_2^2 - x - z + \lambda_1[s - dx - (1 - u_1)kvx] + \\ & \lambda_2[(1 - u_1)ke^{-\delta\tau}v_\tau x_\tau - \delta y - pyz] + \\ & \lambda_3[(1 - u_2)N\delta y - \mu v] + \\ & \lambda_4[cyz - bz] \end{aligned} \quad (10.2)$$

با اعمال اصل مینیم سازی تاخیری پونتریاگین قضیه زیر به دست می‌آید:

قضیه ۲.۳.۲. کنترل‌های بهینه u_1^*, u_2^* و جواب بهینه z^*, y^*, x^* متناظر با سیستم (۲.۲) داده شده است. متغیرهای کمکی $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ وجود دارد به طوری که در معادلات زیر صدق می‌کند:

$$\begin{aligned} \lambda_1'(t) = & 1 + \lambda_1(t)[d + (1 - u_1^*(t))kv^*(t)] + \\ & \chi_{[0, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}v^*(t), \\ \lambda_2'(t) = & \lambda_2(t)\delta - \lambda_3(t)(1 - u_1^*(t))N\delta - cz^*(t)\lambda_4(t) + pz^*(t)\lambda_2(t) \\ \lambda_3'(t) = & \lambda_1(t)(1 - u_1^*(t))kx^*(t) + \mu\lambda_3(t) + \\ & + \chi_{[0, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}x^*(t) \\ \lambda_4' = & 1 + py^*(t)\lambda_2(t) + \lambda_4(t)(b - cy^*(t)) \end{aligned} \quad (11.2)$$

^۶pontryagin's minimum

با شرایط تقاطعی:

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, 2, 3, 4. \quad (12.2)$$

علاوه بر این کنترل بهینه به صورت زیر داده می‌شود:

$$\begin{aligned} u_1^*(t) &= \min(1, \max(0, \frac{k}{A_1} [\lambda_2(t) e^{-\delta\tau} v^*(t-\tau) x^*(t-\tau) - \lambda_1(t) v^*(t) x^*(t)])) \\ u_2^*(t) &= \min(1, \max(0, \frac{1}{A_2} \lambda_3(t) N \delta y^*(t))). \end{aligned} \quad (13.2)$$

برهان. معادلات الحاقی و شرایط تقاطعی با استفاده از اصل مینیم‌سازی پونت‌ریاگین در [۱۶] به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\begin{aligned} \lambda_1'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x}(t) - \chi_{[0, t_f-\tau]}(t) \frac{\partial H}{\partial x_\tau}(t+\tau), \quad \lambda_1(t_f) = 0, \\ \lambda_2'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial y}(t), \quad \lambda_2(t_f) = 0, \\ \lambda_3'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial v}(t) - \chi_{[0, t_f-\tau]}(t) \frac{\partial H}{\partial v_\tau}(t+\tau), \quad \lambda_3(t_f) = 0, \\ \lambda_4'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial z}(t), \quad \lambda_4(t_f) = 0, \end{aligned} \quad (14.2)$$

کنترل بهینه u_1^* و u_2^* می‌تواند با استفاده از شرایط بهینه زیر حل شود.

$$\frac{\partial H}{\partial u_1}(t) = 0, \quad \frac{\partial H}{\partial u_2}(t) = 0. \quad (15.2)$$

بنابراین

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_1}(t) &= A_1 u_1(t) + k v(t) x(t) \lambda_1(t) - k e^{-\delta\tau} v(t-\tau) x(t-\tau) \lambda_2(t) = 0, \\ \frac{\partial H}{\partial u_2}(t) &= A_2 u_2(t) - N \delta y(t) \lambda_3(t) = 0. \end{aligned} \quad (16.2)$$

با توجه به کران‌ها در U از کنترل‌ها به راحتی می‌توان نشان داد که u_1^* و u_2^* در رابطه (۱۳.۲) صدق می‌کند. $\square$

اگر ما u_1^* و u_2^* را در سیستم (۲.۲) و (۱۱.۲) جایگزین کنیم سیستم بهینه زیر را به دست می آوریم:

$$\begin{cases} \frac{dx^*}{dt} = s - dx^*(t) - (1 - u_1^*(t))kv^*(t)x^*(t), \\ \frac{dy^*}{dt} = (1 - u_1^*(t))ke^{-\lambda\tau}v^*(t - \tau)x^*(t - \tau) - \delta y^*(t) - py^*(t)z^*(t), \\ \frac{dv^*}{dt} = (1 - u_2^*(t))N\delta y^*(t) - \mu v^*(t), \\ \frac{dz^*}{dt} = cy^*(t)z^*(t) - bz^*(t), \\ \frac{d\lambda_1}{dt} = 1 + \lambda_1(t)[d + (1 - u_1^*(t))kv^*(t)] + \chi_{[\tau, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}v^*(t), \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = \lambda_2(t)\delta - \lambda_2(t)(1 - u_2^*(t))N\delta - cz^*(t)\lambda_2(t) + pz^*(t)\lambda_2(t), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_1(t)(1 - u_1^*(t))kx^*(t) + \mu\lambda_3(t) + \chi_{[\tau, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}x(t), \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = 1 + py^*(t)\lambda_2(t) + \lambda_4(t)(b - cy^*(t)), \\ \lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, \dots, 4. \end{cases}$$

(۱۷.۲)

۴.۲ شبیه سازی عددی

در این بخش ما یک روش عددی برای حل سیستم بهینه سازی (۱۷.۲) ارائه می دهیم. فرض کنید طول گام $h > 0$ و عدد صحیح $(n, m) \in \mathbb{N}^2$ که در آن $n = mh$ و $t_f - t_0 = nh$ وجود داشته باشد. برای برنامه نویسی، ما n گره را از t_0 تا t_f و m گره از $-\tau$ و $t_0 - \tau = mh$ در نظر می گیریم و افراز زیر را می سازیم:

$$\Delta = (t_{-m} = -\tau < \dots < t_{-1} < t_0 = 0 < t_1 < \dots < t_n = t_f < t_{n+1} < \dots < t_{n+m}). \quad (18.2)$$

بنابراین $t_i = t_0 + ih$ ($-m \leq i \leq n + m$). سپس متغیرهای حالت و الحاقی را به این صورت تعریف می کنیم $x(t), y(t), v(t), z(t), \lambda_1(t), \lambda_2(t), \lambda_3(t), \lambda_4(t)$ و کنترل های $u_1(t), u_2(t)$ و نقاط گره ای $x_i, y_i, v_i, z_i, \lambda_1^i, \lambda_2^i, \lambda_3^i, \lambda_4^i, u_1^i$ و u_2^i . حال با یک ترتیب از تفاضلات پسین و پیشین الگوریتم ۱ را به دست می آوریم. به این منظور از مقادیر پارامترهای جدول ۱ استفاده می کنیم. نمودارهای به دست آمده از مدل کمک می کند تا سلول های غیر عفونی، سلول های آلوده و ظرفیت ویروس قبل و بعد درمان با کنترل را مقایسه می کند.

شکل ۴.۲ نشان می دهد که تعداد $CD_4 + T$ بعد از درمان به طور قابل توجهی افزایش میابد، که کیفیت زندگی بیمار را افزایش می دهد.

در شکل ۴.۲ تعداد سلول های $CD_4 + T$ آلوده بعد از ۵۰ روز با وجود کنترل ۹۶/۱۰٪ و بدون وجود کنترل ۸۴۳۹/۱ است. و در مسدود کردن عفونت های جدید در آخر ۱/۷۳۴۳ است پس کارایی درمان دارویی در مسدود کردن عفونت های جدید ۹۴ درصد است.

شکل ۴.۲ نشان می دهد که پس از اعمال درمان، بار ویروسی به سمت صفر کاهش میابد. همچنین تعداد ویروس آزاد در زمان نهایی با وجود کنترل ۲۵٪ و بدون اعمال کنترل ۱۶۲/۷۳۲۴ است و کل

Parameters	Descriptions	Values
s	Source term for uninfected $CD4^+$ T cells	$5 \text{ day}^{-1} \text{ mm}^{-3}$
d	Death rate of $CD4^+$ T cells	0.03 day^{-1}
k	Rate $CD4^+$ T cells become infected with virus	$0.0014 \text{ mm}^3 \text{ virion}^{-1} \text{ day}^{-1}$
δ	Death rate infected $CD4^+$ T cells	0.32 day^{-1}
p	Rate at which infected cells are killed by CTLs	$0.05 \text{ mm}^3 \text{ day}^{-1}$
N	Number of free virus produced by infected cells	480
μ	Clearance rate of free virus	day^{-1}
b	Death rate of CTLs	0.3 day^{-1}
c	Immune response activation rate	$0.2 \text{ mm}^3 \text{ day}^{-1}$
τ	Time delay	0.5 day

شکل ۱۰۲: پارامترها و نمادهای استفاده شده در شبیه‌سازی

موارد در مسدود کردن تولید ویروس در پایان برنامه کنترل ۱۶۲/۷۰۹۲ است. لذا کارایی دارو در مهار تولید ویروس ۹۹/۹۸ درصد است.

شکل ۴.۲ نشان می‌دهد که پاسخ ایمنی توسط سلول‌ها همیشه در سطح مثبت حفظ می‌شود و هرگز از بین نمی‌رود. همچنین توجه داشته باشید که افزایش عفونت با افزایش ایمنی همراه است و در نهایت باعث حذف عفونت با از بین بردن سلول‌های آلوده است. هنگامی که عفونت کم است، پاسخ ایمنی در سطوح بالا نیازی نیست و به همین دلیل است که عفونت از بین می‌رود.

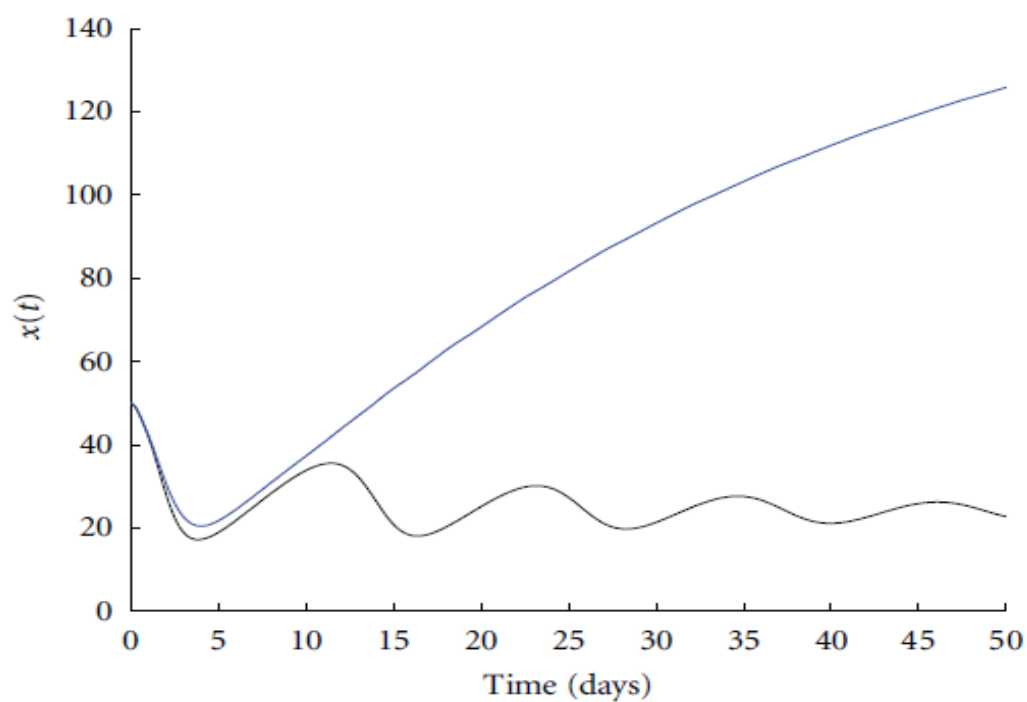
در آخر، شکل ۴.۲ نشان دهنده کنترل بهینه u^* و u^* در جلوگیری از عفونت جدید و مهار تولید ویروس است.

```

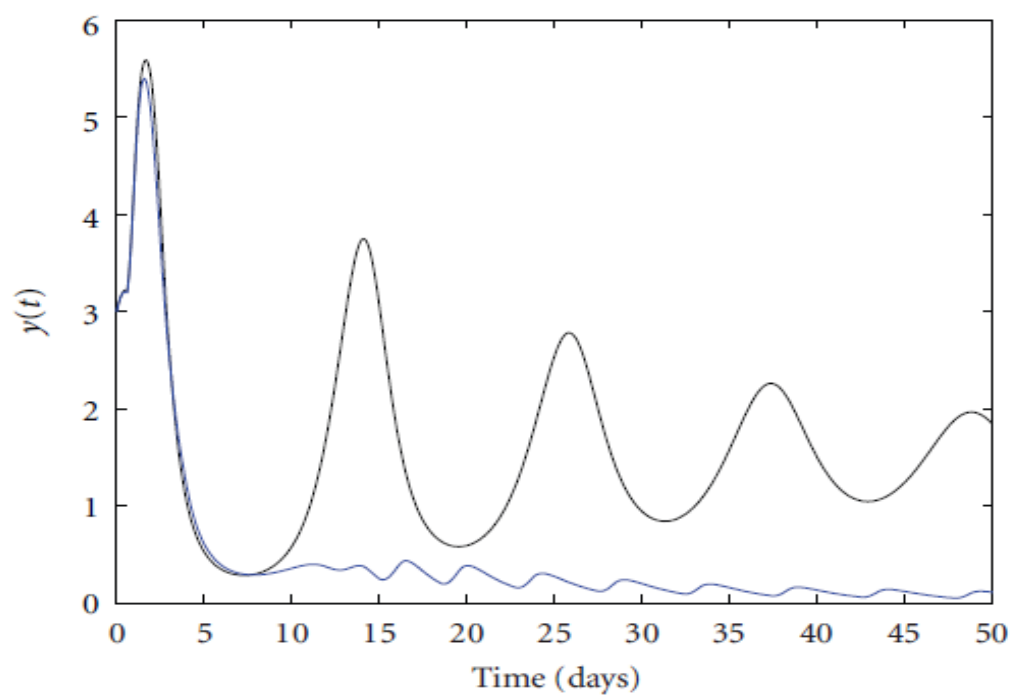
Step 1: for  $i = -m, \dots, 0$ , do :
     $x_i = x_0, y_i = y_0, v_i = v_0, z_i = z_0, u_1^i = 0, u_2^i = 0.$ 
end for
for  $i = n, \dots, n+m$ , do :
     $\lambda_1^i = 0, \lambda_2^i = 0, \lambda_3^i = 0, \lambda_4^i = 0.$ 
end for
Step 2: for  $i = 0, \dots, n-1$ , do :
     $x_{i+1} = x_i + h[s - dx_i - (1 - u_1^i)kv_ix_i],$ 
     $y_{i+1} = y_i + h[k(1 - u_1^i)e^{-\delta\tau}v_{i-m}x_{i-m} - \delta y_i - p y_i z_i],$ 
     $v_{i+1} = v_i + h[(1 - u_2^i)N\delta y_i - \mu v_i],$ 
     $z_{i+1} = z_i + h(c y_i z_i - b z_i),$ 
     $\lambda_1^{n-i-1} = \lambda_1^{n-i} - h\{1 + \lambda_1^{n-i}[d - (1 - u_1^i)kv_{i+1}]$ 
         $+ \chi_{[0,t_f-\tau]}(t_{n-i})\lambda_2^{n-i+m}(u_1^{i+m} - 1)ke^{-\delta\tau}v_{i+1}\},$ 
     $\lambda_2^{n-i-1} = \lambda_2^{n-i} - h[\lambda_2^{n-i}\delta - \lambda_3^{n-i}(1 - u_2^i)N\delta - cz_{i+1}\lambda_4^{n-i} + pz_{i+1}\lambda_2^{n-i}],$ 
     $\lambda_3^{n-i-1} = \lambda_3^{n-i} - h[\lambda_1^{n-i}(1 - u_1^i)kx_{i+1} + \mu\lambda_3^{n-i}$ 
         $+ \chi_{[0,t_f-\tau]}(t_{n-i})\lambda_2^{n+m-i}(u_1^{i+m} - 1)ke^{-\delta\tau}x_{i+1}],$ 
     $\lambda_4^{n-i-1} = \lambda_4^{n-i} - h[1 + p\lambda_2^{n-i}y_{i+1} + \lambda_4^{n-i}(b - cy_{i+1})],$ 
     $R_1^{i+1} = (k/A_1)(\lambda_2^{n-i-1}e^{-\delta\tau}v_{i-m+1}x_{i-m+1} - \lambda_1^{n-i-1}v_{i+1}x_{i+1}),$ 
     $R_2^{i+1} = (1/A_2)\lambda_3^{n-i-1}N\delta y_{i+1},$ 
     $u_1^{i+1} = \min(1, \max(R_1^{i+1}, 0)),$ 
     $u_2^{i+1} = \min(1, \max(R_2^{i+1}, 0)).$ 
end for
Step 3: for  $i = 1, \dots, n$ , write
     $x^*(t_i) = x_i, y^*(t_i) = y_i^*, v^*(t_i) = v_i, z^*(t_i) = z_i, u_1^*(t_i) = u_1^i, u_2^*(t_i) = u_2^i.$ 
end for

```

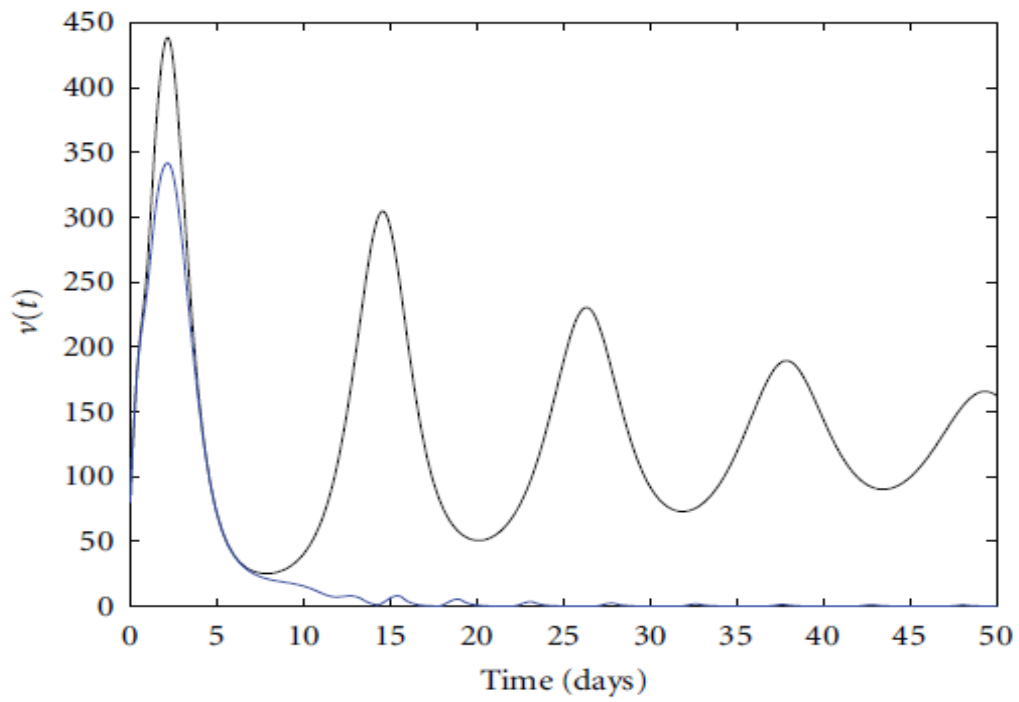
شکل ۲.۲: الگوریتم ۱



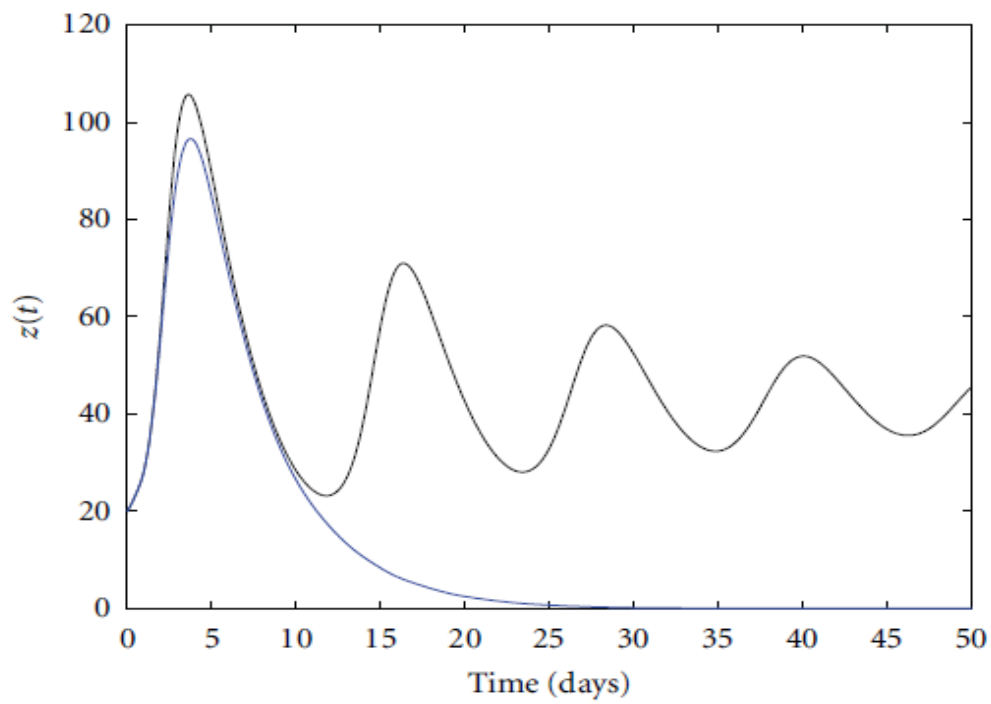
شکل ۳.۲: سلول‌های غیرعفونی x با اعمال کنترل و بدون آن



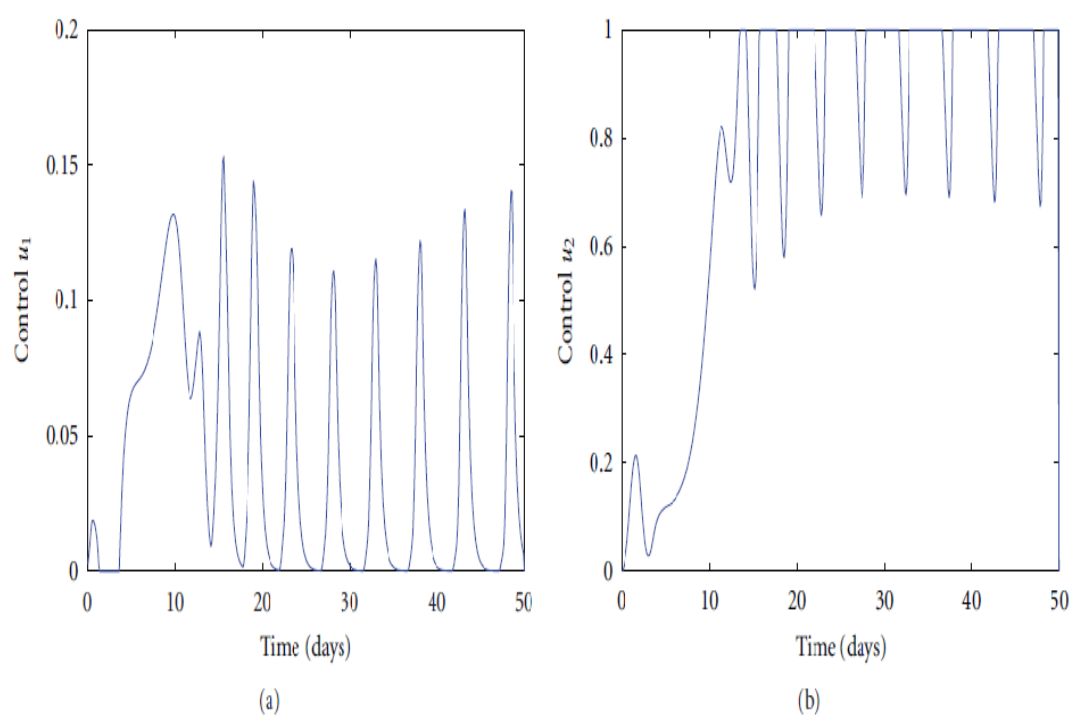
شکل ۴.۲: سلول‌های عفونی y با اعمال کنترل و بدون آن



شکل ۵.۲: ویروس v با اعمال کنترل و بدون آن



شکل ۶.۲: تابع z با اعمال کنترل و بدون آن



شکل ۴.۲: کنترل u_1 و u_2

فصل ۳

استفاده از موجک هار برای حل مسئله تاخیری HIV

۱۰.۳ معادلات دیفرانسیل تاخیری

یک نوع خاص از معادله دیفرانسیل که یک معادله دیفرانسیل تاخیری، یا یک معادله دیفرانسیل با شناسه عقب افتاده نامیده می شود، در برخی مسائل عددی مطرح می شود. مدل های جمعیت دارای این شکل خاص هستند، که در آن ها مقدار $\dot{x}(t)$ به تابع x در مقادیر قبلی بستگی دارد. برای مثال فرض کنید:

$$\dot{x}(t) = f(x(t-1)).$$

اگر مقدار x را در $t-1$ بشناسیم، با استفاده از معادله دیفرانسیل قادر به محاسبه ی $\dot{x}(t)$ خواهیم بود. برای انتگرال گیری معادله دیفرانسیل با شروع در $t=0$ ، به مقدار $x(t)$ با شروع در $t=-1$ نیاز خواهیم داشت. بنابراین مقادیر $x(t)$ بر روی بازه ی $[-1, 0]$ باید به عنوان مقادیر اولیه برای ما فراهم باشند. یک مثال از یک مساله خاص و خوش تعریف از این نوع مساله زیر است:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = x(t-1), & t \geq 0, \\ x(t) = t^2, & -1 \leq t \leq 0. \end{cases}$$

دومین معادله این مساله مقادیر اولیه مورد نیاز را برای $x(t)$ ارائه می دهد. اگر t به بازه $[0, 1]$ محدود باشد آنگاه $t-1$ در $[-1, 0]$ خواهد بود. بنابراین:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = x(t-1) = (t-1)^2, & 0 \leq t \leq 1, \\ x(0) = 0. \end{cases}$$

جواب این معادله به راحتی با انتگرال گیری و فراهم نمودن یک مقدار ثابت مناسب انتگرال گیری بصورت زیر بدست می آید:

$$x(t) = \frac{1}{3}(t-1)^3 + \frac{1}{3}, \quad 0 \leq t \leq 1,$$

اگر جواب در بازه بعدی $[۱, ۲]$ پیوسته باشد، گام دیگری مانند اولین گام می‌تواند اختیار شود. بنابراین به ازای t های واقع در $[۱, ۲]$ داریم:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = x(t-1) = \frac{1}{4}(t-2)^3 + \frac{1}{4}, & 1 \leq t \leq 2, \\ x(1) = \frac{1}{4}. \end{cases}$$

جواب این معادله عبارت است از

$$x(t) = \frac{1}{12}(t-2)^4 + \frac{1}{3}t - \frac{1}{12}, \quad 1 \leq t \leq 2.$$

جواب می‌تواند با محاسبات مشابه به طور نامتناهی به راست ادامه یابد.

۲.۰.۳ تقریب پاده

تقریب گویا برای تابع $f(x)$ روی فاصله $[a, b]$ از خارج قسمت دو چندجمله‌ای $P_n(x)$, $Q_m(x)$ بترتیب از درجه n و m بصورت زیر بدست می‌آید:

$$R_L(x) = R_{m,n}(x) = \frac{P_n(x)}{Q_m(x)} = \frac{a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_nx^n}{b_0 + b_1x + b_2x^2 + \dots + b_mx^m}.$$

درجه تقریب را با مجموع درجه چندجمله‌ای‌های $Q_m(x)$, $P_n(x)$ یعنی $L = m + n$ تعریف می‌کنیم. برای محاسبه $R_{m,n}$ باید $L + ۲$ پارامتر $a_0, a_1, \dots, a_n$ و $b_0, b_1, \dots, b_m$ را بدست آورد. روش‌های مختلفی برای محاسبه آن‌ها وجود دارد که یکی از این روش‌ها، روشی است که توسط پاده ارائه شد. در این تقریب برای محاسبه $L + ۲$ پارامتر، ابتدا b_0 را برابر یک فرض می‌کنیم. برای محاسبه a_i ($i = 0, 1, \dots, n$)، b_j ($j = 1, \dots, m$) از بسط مک‌لورن تابع $f(x)$ استفاده می‌شود. یعنی:

$$f(x) = c_0 + c_1x + c_2x^2 + \dots = \sum_{j=0}^{\infty} c_jx^j.$$

بطوریکه رابطه زیر برقرار باشد:

$$f^{(z)}(0) = R_L^{(z)}(0), \quad z = 0, 1, \dots, L. \quad (۱.۳)$$

و خطای محاسبه $f(x) - R_L(x)$ را بصورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$Z(x) = f(x) - R_L(x) = f(x)Q_m(x) - P_n(x), \quad (۲.۳)$$

$$\left(\sum_{j=0}^{\infty} c_jx^j\right)\left(\sum_{j=0}^m b_jx^j\right) - \sum_{j=0}^n a_jx^j = \sum_{j=L+1}^{\infty} d_jx^j. \quad (۳.۳)$$

با توجه به رابطه (۱.۳) کمترین درجه چندجمله‌ای $Z(x)$ ، $L+1$ است. با متحد قرار دادن ضرایب جملات با درجه کمتر از $L+1$ در طرفین رابطه (۲.۳) $L+1$ معادله زیر بدست می‌آید:

$$\begin{cases} c_0 - a_0 = 0, \\ b_1 c_0 - c_1 - a_1 = 0, \\ b_2 c_0 + b_1 c_1 + c_2 - a_2 = 0, \\ b_3 c_0 + b_2 c_1 + b_1 c_2 + c_3 - a_3 = 0, \\ \vdots \\ b_n c_0 + b_{n-1} c_1 + \dots + c_n - a_n = 0, \end{cases} \quad (۴.۳)$$

و

$$\begin{cases} b_m c_{n-m+1} + b_{m-1} c_{n-m+2} + \dots + b_1 c_n + c_{n+1} = 0, \\ b_m c_{n-m+2} + b_{m-1} c_{n-m+3} + \dots + b_1 c_{n+1} + c_{n+2} = 0, \\ \vdots \\ b_m c_n + b_{m-1} c_{n+1} + \dots + b_1 c_{n+m-1} + c_{n+m} = 0. \end{cases} \quad (۵.۳)$$

ابتدا از معادله (۴.۳) پارامترهای $b_1, \dots, b_m$ را محاسبه کرده سپس با جایگذاری در رابطه (۵.۳)، $a_0, \dots, a_n$ را بدست می‌آوریم. [۱۷]

مسئله کنترل بهینه تاخیری مدل HIV با تاخیر درون سلولی را در نظر بگیرید:

$$\max J(u_1, u_2) = \max \int_0^{t_f} \{x(t) + z(t) - [\frac{A_1}{\gamma} u_1^2(t) + \frac{A_2}{\gamma} u_2^2(t)]\} dt \quad (۶.۳)$$

$$\text{s.t} \begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx(t) - kv(t)x(t) \\ \frac{dy}{dt} = ke^{-\delta\tau} v(t-\tau)x(t-\tau) - \delta y(t) - \mu v(t) - py(t)z(t) \\ \frac{dv}{dt} = N\delta y(t) - \mu v(t) \\ \frac{dz}{dt} = cy(t)z(t) - bz(t) \end{cases} \quad (۷.۳)$$

اکنون با استفاده از تقریب پاده، مسائل (۶.۳) و (۷.۳) را از حالت تاخیر خارج می‌کنیم. فرض می‌کنیم که $X(s)$ و $V(s)$ به ترتیب دو تبدیل لاپلاس دوطرفه $x(t)$ و $v(t)$ به صورت زیر باشند:

$$x(t) \Leftrightarrow X(s) \triangleq \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-st} x(t) dt,$$

$$v(t) \Leftrightarrow V(s) \triangleq \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-st} v(t) dt,$$

که در آن $X(s)$ و $V(s)$ روی $\alpha < Re(s) < \beta$ تعریف می‌شوند و $Re(s)$ قسمت حقیقی s است. لذا داریم:

$$x(t) \Leftrightarrow X(s)$$

$$v(t) \Leftrightarrow V(s)$$

بنابراین تبدیل لاپلاس دو طرفه $x(t - \sigma)$ ، $\dot{x}(t)$ و $v(t - \sigma)$ به صورت زیر است:

$$\begin{cases} x(t - \sigma) \Leftrightarrow e^{-\sigma s} X(s), & \alpha < \operatorname{Re}(s) < \beta, \\ \dot{x}(t) \Leftrightarrow sX(s), & \alpha_1 < \operatorname{Re}(s) < \beta_1, \\ v(t - \sigma) \Leftrightarrow e^{-\sigma s} V(s), & \alpha < \operatorname{Re}(s) < \beta, \\ \dot{v}(t) \Leftrightarrow sV(s), & \alpha_1 < \operatorname{Re}(s) < \beta_1, \end{cases} \quad (۸.۳)$$

برای حذف متغیرهای حالت دارای تاخیر زمانی تعریف می‌کنیم:

$$\begin{cases} y_1(t) \triangleq x(t - \sigma), \\ y_1(t) \Leftrightarrow Y_1(s), \\ y_2(t) \triangleq v(t - \sigma), \\ y_2(t) \Leftrightarrow Y_2(s), \end{cases} \quad (۹.۳)$$

با ادغام روابط (۸.۳) و (۹.۳) داریم:

$$Y_1(s) = e^{-\sigma s} X(s) \quad (۱۰.۳)$$

$$Y_2(s) = e^{-\sigma s} V(s) \quad (۱۱.۳)$$

با استفاده از تقریب پاده مرتبه اول

داریم:

$$Y_1(s) \triangleq \frac{1 - \frac{\sigma s}{2}}{1 + \frac{\sigma s}{2}} X(s) = \frac{\frac{2}{\sigma} - S}{\frac{2}{\sigma} + S} X(s) \quad (۱۲.۳)$$

$$Y_2(s) \triangleq \frac{1 - \frac{\sigma s}{2}}{1 + \frac{\sigma s}{2}} V(s) = \frac{\frac{2}{\sigma} - S}{\frac{2}{\sigma} + S} V(s) \quad (۱۳.۳)$$

بنابراین داریم:

$$\left(\frac{2}{\sigma} + s\right) Y_1(s) = \left(\frac{2}{\sigma} - s\right) X(s), \quad (۱۴.۳)$$

$$\left(\frac{2}{\sigma} + s\right) Y_2(s) = \left(\frac{2}{\sigma} - s\right) V(s), \quad (۱۵.۳)$$

اگر از طرفین روابط (۱۴.۳) و (۱۵.۳) تبدیل لاپلاس معکوس بگیریم، به روابط زیر می‌رسیم:

$$y_1(t) = \frac{2}{\sigma} [x(t) - y_1(t)] - \dot{x}(t), \quad (۱۶.۳)$$

$$\dot{y}_2(t) = \frac{\gamma}{\sigma} [v(t) - y_2(t)] - \dot{v}(t), \quad (17.3)$$

بنابراین مسئله کنترل بهینه با تابع هدف و شرایط اولیه به صورت زیر تقریب زده می شود:

$$\max \int_0^{t_f} \{x(t) + z(t) - [\frac{A_1}{\gamma} u_1(t) + \frac{A_2}{\gamma} u_2(t)]\} dt,$$

$$\text{s.t.} \begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx(t) - (1 - u_1(t))kv(t)x(t) \\ \frac{dy}{dt} = (1 - u_1(t))ke^{-\delta\tau}y_1(t)y_2(t) - \delta y(t) - py(t)z(t) \\ \frac{dv}{dt} = (1 - u_2(t))N\delta y(t) - \mu v(t), \\ \frac{dz}{dt} = cy(t)z(t) - bz(t), \\ \frac{dy_1}{dt} = \frac{\gamma}{\sigma} [x(t) - y_1(t)] - (s - dx(t) - (1 - u_1(t))kv(t)x(t)) \\ \frac{dy_2}{dt} = \frac{\gamma}{\sigma} [v(t) - y_2(t)] - [(1 - u_2(t))N\delta y(t) - \mu v(t)] \end{cases}$$

برای بهتر شدن تقریب، تاخیر زمانی را به بخش های کوچکتر تقسیم می کنیم. ما در اینجا زمان تاخیر σ را به $\frac{\sigma}{\gamma}$ تقسیم می کنیم و تعریف می کنیم:

$$\begin{aligned} y_1(t) &= x(t - \frac{\sigma}{\gamma}) \\ y_2(t) &= v(t - \frac{\sigma}{\gamma}) \\ z_1(t) &= y_1(t - \frac{\sigma}{\gamma}) = x(t - \sigma) \\ z_2(t) &= y_2(t - \frac{\sigma}{\gamma}) = v(t - \sigma) \end{aligned}$$

دوباره با استفاده از تقریب پاده مرتبه اول داریم:

$$Y_1(s) \triangleq \frac{1 - \frac{\sigma s}{\gamma}}{1 + \frac{\sigma s}{\gamma}} X(s), \quad (18.3)$$

$$Y_2(s) \triangleq \frac{1 - \frac{\sigma s}{\gamma}}{1 + \frac{\sigma s}{\gamma}} V(s), \quad (19.3)$$

$$Z_1(s) \triangleq \frac{1 - \frac{\sigma s}{\gamma}}{1 + \frac{\sigma s}{\gamma}} Y_1(s), \quad (20.3)$$

$$Z_2(s) \triangleq \frac{1 - \frac{\sigma s}{\gamma}}{1 + \frac{\sigma s}{\gamma}} Y_2(s), \quad (21.3)$$

از طرفین روابط (۱۸.۳) و (۲۱.۳) تبدیل لاپلاس معکوس می‌گیریم و به روابط زیر می‌رسیم:

$$\begin{aligned} y_1(t) &= \frac{\mathcal{F}}{\sigma}[x(t) - y_1(t)] - \dot{x}(t), \\ y_2(t) &= \frac{\mathcal{F}}{\sigma}[v(t) - y_2(t)] - \dot{v}(t), \\ z_1(t) &= \frac{\mathcal{F}}{\sigma}[\mathcal{Y}y_1(t) - z_1(t) - x(t)] + \dot{x}(t), \\ z_2(t) &= \frac{\mathcal{F}}{\sigma}[\mathcal{Y}y_2(t) - z_2(t) - v(t)] + \dot{v}(t), \end{aligned}$$

بنابراین مسئله کنترل بهینه به مسئله زیر تبدیل می‌شود:

$$\begin{aligned} &\max \int_0^{t_f} \{x(t) + z(t) - [\frac{A_1}{\mathcal{Y}}u_1^{\mathcal{Y}}(t) + \frac{A_2}{\mathcal{Y}}u_2^{\mathcal{Y}}(t)]\}dt, \\ \text{s.t. } &\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx(t) - (\mathcal{I} - u_1(t))kv(t)x(t) \\ \frac{dy}{dt} = (\mathcal{I} - u_1(t))ke^{-\delta\tau}z_1(t)z_2(t) - \delta y(t) - py(t)z(t) \\ \frac{dv}{dt} = (\mathcal{I} - u_2(t))N\delta y(t) - \mu v(t), \\ \frac{dz}{dt} = cy(t)z(t) - bz(t), \\ y_1(t) = \frac{\mathcal{Y}}{\sigma}[x(t) - y_1(t)] - (s - dx(t) - (\mathcal{I} - u_1(t))kv(t)x(t)) \\ y_2(t) = \frac{\mathcal{Y}}{\sigma}[v(t) - y_2(t)] - [(\mathcal{I} - u_2(t))N\delta y(t) - \mu v(t)] \end{cases} \end{aligned}$$

۱.۳ توابع موجک هار

تعریف ۱.۱.۳. توابع هار را بصورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\begin{aligned} H(\circ, t) &= \mathcal{I}, & \circ \leq t < \mathcal{I}, \\ H(\mathcal{I}, t) &= \begin{cases} \mathcal{I}, & \circ \leq t < \frac{1}{\mathcal{F}}, \\ -\mathcal{I}, & \frac{1}{\mathcal{F}} \leq t < \mathcal{I}, \end{cases} \\ H(\mathcal{Y}, t) &= \begin{cases} \sqrt{\mathcal{Y}}, & \circ \leq t < \frac{1}{\mathcal{F}}, \\ -\sqrt{\mathcal{Y}}, & \frac{1}{\mathcal{F}} \leq t < \frac{1}{\mathcal{F}}, \\ \circ, & \frac{1}{\mathcal{F}} \leq t < \mathcal{I}, \end{cases} \\ H(\mathcal{Y}, t) &= \begin{cases} \circ, & \circ \leq t < \frac{1}{\mathcal{F}}, \\ \sqrt{\mathcal{Y}}, & \frac{1}{\mathcal{F}} \leq t < \frac{\mathcal{Y}}{\mathcal{F}}, \\ -\sqrt{\mathcal{Y}}, & \frac{\mathcal{Y}}{\mathcal{F}} \leq t < \mathcal{I}. \end{cases} \end{aligned}$$

بطور کلی داریم:

$$H(\mathcal{Y}^p + n - \mathcal{I}, t) = \begin{cases} \sqrt{\mathcal{Y}^p} & J_1 \leq t \leq J_{\frac{1}{\mathcal{F}}}, \\ -\sqrt{\mathcal{Y}^p} & J_{\frac{1}{\mathcal{F}}} \leq t \leq J_{\circ}, \\ \circ & \text{در غیر این صورت} \end{cases}$$

که در آن

$$J_u = \frac{n-u}{2^p}, \quad u = 0, \frac{1}{2}, 1, \\ p = 0, 1, 2, 3, \dots; n = 1, 2, 3, \dots, 2^p.$$

لینچ و ریس توابع هار را گویا کردند. توابع هار گویا تمام ویژگی توابع هار اصلی را دارند و آن‌ها را با RH نمایش می‌دهیم. در این پایان نامه مسائل کنترل بهینه را با استفاده از این توابع حل می‌کنیم.

تعریف ۲.۱.۳. توابع هار گویا مقادیر خود را از مجموعه $\{1, -1, 0\}$ اختیار می‌کنند و روی بازه $[0, 1]$ بصورت زیر تعریف می‌شوند.

$$RH(r, t) = \begin{cases} 1, & J_1 \leq t < J_{\frac{1}{2}}, \\ -1, & J_{\frac{1}{2}} \leq t < J_0, \\ 0, & \text{در غیر این صورت} \end{cases}$$

که در آن

$$J_u = \frac{j-u}{2^i}, \quad u = 0, \frac{1}{2}, 1,$$

و مقدار r و پارامترهای j, i بصورت زیر است:

$$r = 2^i + j - 1, \quad i = 0, 1, 2, 3, \dots; j = 1, 2, 3, \dots, 2^i.$$

$RH(0, t)$ برای $i = j = 0$ بصورت زیر تعریف می‌شود:

$$RH(0, t) = 1, \quad 0 \leq t < 1.$$

نمودار توابع هار گویا برای $r = 0, 1, 2, \dots, 7$ در شکل ۱.۳ رسم شده است.

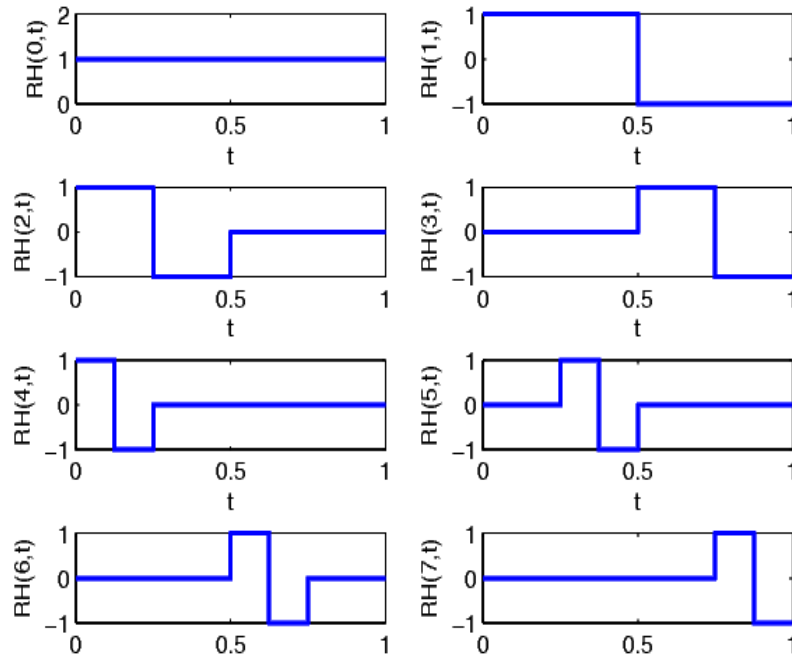
۱.۱.۳ ویژگی تعامد توابع هار گویا

مجموعه‌ی توابع هار گویا مجموعه‌ای متعامد کامل هستند و ویژگی تعامدشان بصورت زیر است:

$$\int_0^1 RH(r, t) RH(\nu, t) dt = \begin{cases} 2^{-i}, & r = \nu, \\ 0, & r \neq \nu, \end{cases}$$

که در آن

$$\nu = 2^n + m - 1; n = 0, 1, 2, 3, \dots; m = 1, 2, 3, \dots, 2^n.$$



شکل ۱.۳: نمودار $RH(r, t)$ برای $r = 0, 1, 2, \dots, 7$

۲.۱.۳ تقریب توابع با توابع هار

همانطور که اشاره شد مجموعه توابع هار گویا مجموعه‌ای متعامد کامل در فضای هیلبرت $L^2[0, 1]$ است، بنابراین هر تابع پیوسته مانند $\mathcal{F}(t)$ در این فضا را می‌توان با این توابع به صورت زیر تقریب زد:

$$\mathcal{F}(t) = \sum_{r=0}^{\infty} a_r RH(r, t). \quad (22.3)$$

اگر تابع $\mathcal{F}(t)$ معلوم باشد بصورت زیر بدست می‌آید:

$$a_r = 2^i \int_0^1 \mathcal{F}(t) RH(r, t) dt, \quad r = 0, 1, 2, \dots,$$

که در آن $r = 2^i + j - 1$ ، $i = 0, 1, 2, 3, \dots$ ، $j = 1, 2, 3, \dots, 2^i$ است. سری رابطیه (۲۲.۳) نامتناهی است. برای تبدیل این سری به یک سری متناهی فرض می‌کنیم $i = 0, 1, 2, \dots, \alpha$ باشد، بنابراین جملات سری به K جمله‌ی اولش محدود می‌شود، در نتیجه داریم:

$$\mathcal{F}(t) \simeq \sum_{r=0}^{K-1} a_r RH(r, t) = A^T \phi(t), \quad (23.3)$$

که در آن

$$K = 2^{\alpha+1}, \quad \alpha = 0, 1, 2, 3, \dots$$

A را بردار ضرایب توابع هارگویا و $\Phi(t)$ را بردار توابع هارگویا می‌نامیم و آن‌ها را بصورت زیر نمایش می‌دهیم:

$$A = [a_0, a_1, \dots, a_{K-1}]^T,$$

$$\Phi(t) = [\phi_0(t), \phi_1(t), \dots, \phi_{K-1}(t)]^T,$$

که در آن

$$\phi_r(t) = RH(r, t), \quad r = 0, 1, 2, \dots, K-1.$$

نقاط موجود در بین هر زیر بازه موجک را نقاط هم‌محلی می‌نامیم و آن‌ها را بصورت زیر نمایش می‌دهیم:

$$t_l = \frac{l - 0.5}{K}, \quad l = 1, 2, \dots, K.$$

با انتخاب این نقاط هم‌محل تابع به زیر بازه‌هایی با فاصله‌های مساوی گسسته‌سازی می‌شود. می‌توان بردار $\phi_r(t), r = 0, 1, 2, \dots, K-1$ را در این نقاط مشخص کرد. فرض می‌کنیم $\hat{\Phi}_{K \times K}$ به عنوان ماتریس هار، ترکیبی از بردارهای $\phi_r(t), r = 0, 1, 2, \dots, K-1$ در نقاط هم‌محل باشد. بنابراین داریم:

$$\hat{\Phi}_{K \times K} = [\Phi(t_1), \Phi(t_2), \dots, \Phi(t_K)]. \quad (24.3)$$

به عنوان مثال ماتریس هار هشت موجک اول بصورت زیر است:

$$\hat{\Phi}_{8 \times 8} = \begin{bmatrix} \phi_0 \\ \phi_1 \\ \vdots \\ \phi_7 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}. \quad (25.3)$$

با استفاده از روابط (23.3) و (24.3) داریم:

$$[\mathcal{F}(t_1), \mathcal{F}(t_2), \dots, \mathcal{F}(t_K)] = A^T \hat{\Phi}_{K \times K}. \quad (26.3)$$

از رابطه‌ی (26.3) به رابطه زیر می‌رسیم:

$$A^T = [\mathcal{F}(t_1), \mathcal{F}(t_2), \dots, \mathcal{F}(t_K)] \hat{\Phi}_{K \times K}^{-1}.$$

که در آن

$$\hat{\Phi}_{K \times K}^{-1} = \left(\frac{1}{K}\right) \hat{\Phi}_{K \times K}^T \text{diag}\left(1, 1, 2, 2, \underbrace{2^2, \dots, 2^2}_{2^2}, \underbrace{2^3, \dots, 2^3}_{2^3}, \dots, \underbrace{\frac{K}{2}, \dots, \frac{K}{2}}_{\frac{K}{2}}\right). \quad (27.3)$$

بنابراین تابع $\mathcal{F}(t)$ در نقاط هم‌محل بصورت زیر تقریب زده می‌شود:

$$\mathcal{F}(t_l) \approx A_{1 \times K}^T \hat{\Phi}_{K \times K}, \quad l = 1, 2, \dots, K$$

۳.۱.۳ ماتریس عملگر انتگرال‌گیری

همیشه در حل مسائل کنترل بهینه با روابطی سر و کار داریم که مشتق‌گیری یا انتگرال‌گیری از آن‌ها اجتناب ناپذیر است، برای سیستم‌هایی که توابع را با موجک هار تقریب زده‌ایم مشتق‌گیری از موج‌های پله‌ای امکان پذیر نیست در حالیکه انتگرال‌گیری از آن‌ها توابعی خطی نتیجه می‌دهد و از رابطه‌ی زیر بدست می‌آیند:

$$\int_0^t \Phi(t') dt' \simeq P \Phi(t). \quad (28.3)$$

ماتریس $P_{K \times K}$ ، ماتریس عملگر انتگرال‌گیری است و از رابطه‌ی زیر بدست می‌آید:

$$P_{K \times K} = \frac{1}{2K} \begin{bmatrix} 2KP_{\frac{K}{2} \times \frac{K}{2}} & -\hat{\Phi}_{\frac{K}{2} \times \frac{K}{2}} \\ \hat{\Phi}_{\frac{K}{2} \times \frac{K}{2}}^{-1} & 0 \end{bmatrix}. \quad (29.3)$$

بطوریکه $P_{1 \times 1} = [\frac{1}{2}]$ ، $\hat{\Phi}_{1 \times 1} = [1]$ همچنین $\hat{\Phi}_{\frac{K}{2} \times \frac{K}{2}}$ و $\hat{\Phi}_{\frac{K}{2} \times \frac{K}{2}}^{-1}$ به ترتیب از (۲۵.۳) و (۲۷.۳) بدست می‌آیند. به عنوان مثال ماتریس عملگر انتگرال‌گیری مرتبه هشت $P_{8 \times 8}$ بصورت زیر است:

$$P_{8 \times 8} = \frac{1}{64} \begin{bmatrix} 32 & -16 & -8 & -8 & -4 & -4 & -4 & -4 \\ 16 & 0 & -8 & 8 & -4 & -4 & 4 & 4 \\ 4 & 4 & 0 & 0 & -4 & 4 & 0 & 0 \\ 4 & -4 & 0 & 0 & 0 & 0 & -4 & 4 \\ 1 & 1 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & -2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & -2 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (30.3)$$

انتگرال‌گیری از $\phi_r(t)$ ، $r = 0, 1, \dots, 7$ را که در شکل ۲.۳ رسم شده است، بصورت زیر نمایش می‌دهیم:

$$\int_0^t \phi_0(t') dt' = t, \quad 0 \leq t < 1 \simeq \frac{1}{16} [1 \ 3 \ 5 \ 7 \ 9 \ 11 \ 13 \ 15] \quad (31.3)$$

$$\int_0^t \phi_1(t') dt' = \begin{cases} t, & 0 \leq t < \frac{1}{2}, \\ 1-t, & \frac{1}{2} \leq t < 1, \end{cases} \simeq \frac{1}{16} [1 \ 3 \ 5 \ 7 \ 7 \ 5 \ 3 \ 1] \quad (32.3)$$

با ادغام روابط (۳۱.۳)–(۳۸.۳) داریم:

$$\int_0^t \hat{\Phi}_{8 \times 8}(t') dt' \simeq \frac{1}{16} \begin{bmatrix} 1 & 3 & 5 & 7 & 9 & 11 & 13 & 15 \\ 1 & 3 & 5 & 7 & 7 & 5 & 3 & 1 \\ 1 & 3 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 3 & 3 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}. \quad (39.3)$$

اکنون با توجه به روابط (۲۵.۳)، (۲۸.۳) و (۳۹.۳) ماتریس $P_{8 \times 8}$ بدست می‌آید که همان ماتریس (۳۰.۳) است.

۲.۳ فرمول‌بندی مسائل کنترل بهینه

سیستم کنترلی غیرخطی زیر را داریم:

$$\dot{X}(t) = G(t, X(t), U(t)), \quad t \in [t_0, t_f], \quad (40.3)$$

$$S(t, X(t), U(t)) \leq 0, \quad t \in [t_0, t_f], \quad (41.3)$$

بطوریکه X بردار n بعدی متغیر حالت، G یک بردار n بعدی توابع دیفرانسیلی پیوسته، S بردار q بعدی، t متغیر زمان و U بردار m بعدی متغیر کنترل است. حالت‌ها دارای شرایط اولیه و مرزی معلوم $X(0) = X_0$ و $\vartheta(t_f, X_f) = 0$ هستند. بطوریکه ϑ بردار p بعدی از توابع است. t_0 زمان اولیه و t_f زمان نهایی است. در این جا ما مسائل بولزا

را مورد بررسی قرار می‌دهیم، مسائلی که دارای تابع هدف از نوع مینیم‌سازی بصورت زیر هستند:

$$J = \Psi(t_f, X_f) + \int_{t_0}^{t_f} H(t, X(t), U(t)) dt. \quad (42.3)$$

که در آن Ψ تابع اسکالر از زمان نهایی t_f و متغیر حالت نهایی X_f و $H(t, X, U)$ تابع اسکالر از زمان، حالت X و کنترل U است. از آن جا که توابع هارگویا روی بازه‌ی $[0, 1]$ تعریف می‌شوند، از تبدیل بازه‌ی $t = [(t_f - t_0)\tau + t_0]$ با $t \in [t_0, t_f], \tau \in [0, 1]$ استفاده می‌کنیم تا بازه $[t_0, t_f]$ را به بازه $[0, 1]$ تبدیل کنیم. با استفاده از این تبدیل، مسائل کنترل بهینه سیستم غیرخطی (۴۰.۳)–(۴۱.۳) با تابع هدف (۴۲.۳) به مساله بهینه‌سازی زیر تبدیل می‌شود:

$$\text{minimize } J = \psi(t_f, x(1)) + (t_f - t_0) \int_0^1 h(\tau, t_f, x(\tau), u(\tau)) d\tau \quad (43.3)$$

subject to

$$\dot{x}(\tau) = (t_f - t_0)g(\tau, t_f, x(\tau), u(\tau)), \quad \tau \in [0, 1], \quad (44.3)$$

$$s(\tau, t_f, x(\tau), u(\tau)) \leq 0, \quad \tau \in [0, 1], \quad (45.3)$$

$$x(0) = x_0. \quad (46.3)$$

۳.۳ کالوکیشن مستقیم

۱.۳.۳ روش گسسته‌سازی هار

در این بخش چگونگی تقریب توابع با موجک هار و ماتریس عملگر انتگرال‌گیری متناظر با آن را توضیح خواهیم داد. ما انتظار داریم که از این روش در حل مسائل کنترل بهینه استفاده کنیم. بنابراین جواب پیوسته متغیرهای حالت و کنترل برای یک مساله را بصورت مجموع توابع هار نمایش می‌دهیم. بازه‌ی استاندارد در این روش بازه‌ی $[0, 1]$ ، با مجموعه نقاط کالوکیشن بصورت زیر است:

$$\tau_l = \frac{l - 0.5}{K}, \quad l = 1, 2, \dots, K. \quad (47.3)$$

K بصورت توانی از دو است و با افزایش توان تعداد نقاط هم‌محل نیز افزایش می‌یابد. نقاط هم‌محل با فواصل مساوی $\frac{1}{K}$ روی بازه‌ی زمانی $[0, 1]$ قراردارند. مشتق متغیرهای حالت $\dot{x}(\tau)$ و متغیر کنترل $u(\tau)$ را با موجک هار با K نقطه‌ی هم‌محل بصورت زیر تقریب می‌زنیم:

$$\dot{x}(\tau) \approx C_x^T \Phi(\tau), \quad (48.3)$$

$$u(\tau) \approx C_u^T \Phi(\tau), \quad (49.3)$$

که در آن

$$C_x^T = [C_{x1}, C_{x2}, \dots, C_{xK}], \quad C_u^T = [C_{u1}, C_{u2}, \dots, C_{uK}].$$

با استفاده از ماتریس عملگرانتگرال‌گیری P تعریف شده در (۲۹.۳) متغیر حالت بصورت زیر بیان می‌شود:

$$x(\tau) = \int_0^\tau \dot{x}(\tau') d\tau' + x_0 = \int_0^\tau C_x^T \Phi(\tau') d\tau' + x_0 = C_x^T P \Phi(\tau) + x_0.$$

با توسیع ماتریس $\Phi(t)$ در K نقطه هم‌محل (۴۷.۳)، ماتریس هار $\hat{\Phi}_{K \times K}$ نتیجه می‌شود:

$$\dot{x}(\tau_l) = C_x^T \Phi(\tau_l), \quad u(\tau_l) = C_u^T \Phi(\tau_l), \quad x(\tau_l) = C_x^T P \Phi(\tau_l) + x_0, \quad l = 1, \dots, K. \quad (50.3)$$

با استفاده از توضیح بالا می‌توانیم متغیرها را در نقاط هم‌محل با استفاده از ضرب بردار ضرایب در بردار ستونی متناظر آن در ماتریس هار تقریب بزنیم.

۲.۳.۳ برنامه‌ریزی غیرخطی

هنگامی که از روش هم‌محل هار در مسائل کنترل بهینه استفاده می‌کنیم، متغیرهای برنامه‌ریزی غیرخطی مجموعه‌ای شامل بردار ضرایب مجهول مشتق متغیر حالت و متغیر کنترل و زمان اولیه و نهایی بصورت زیر است:

$$x = [C_{x1}, C_{x2}, \dots, C_{xK}, C_{u1}, C_{u2}, \dots, C_{uK}, t_0, t_f].$$

بنابراین تابع هدف مساله کنترل بهینه رابطه (۴۳.۳) بصورت زیر است:

$$J = \psi(t_f, x(\tau_K)) + (t_f - t_0) \int_0^1 h(\tau, t_f, (C_x^T P \Phi(\tau) + x_0), C_u^T \Phi(\tau)) d\tau,$$

از آن‌جا که توابع هار در هر زیر بازه دارای مقادیر ثابت هستند می‌توانیم تابع هدف مساله را بصورت زیر بنویسیم:

$$J = \psi(t_f, x(\tau_K)) + \frac{t_f - t_0}{K} \sum_{l=1}^K h(\tau_l, t_f, (C_x^T P \Phi(\tau_l) + x_0), C_u^T \Phi(\tau_l)),$$

و قید (۴۵.۳) بصورت زیر نوشته می‌شود.

$$s(\tau_l, t_f, (C_x^T P \Phi(\tau_l) + x_0), C_u^T \Phi(\tau_l)) \leq 0.$$

اگر $\dot{x}(\tau)$ ، $u(\tau)$ و $x(\tau)$ در رابطه (۴۴.۳) را با بسط موجک هار در (۵۰.۳) جایگزین کنیم داریم:

$$C_x^T \Phi(\tau_l) = (t_f - t_0) g(\tau_l, t_f, (C_x^T P \Phi(\tau_l) + x_0), C_u^T \Phi(\tau_l)).$$

مجموعه نقاط هم‌محل شامل زمان اولیه و نهایی t_0 و t_f نیستند بنابراین متغیرهای حالت مربوط به آن‌ها را می‌توان بصورت زیر نوشت:

$$x_0 = x(\tau_1) - \frac{\dot{x}(\tau_1)}{2K}, \quad x_1 = x(\tau_K) + \frac{\dot{x}(\tau_K)}{2K}. \quad (51.3)$$

با این روش مساله کنترل بهینه به مساله بهینه‌سازی غیرخطی تبدیل می‌شود که با استفاده از نرم‌افزار لینگو ۱۱^۱ قابل حل است.

^۱Lingo 11 software

فصل ۴

نتیجه‌گیری

در حال حاضر درمان برای عفونت HIV وجود ندارد و هزینه‌ی درمان آن بسیار زیاد است، به همین دلیل درمان بهینه را با هدف به حداقل رساندن هزینه‌های درمان، کاهش تولید ویروس و بهبود پاسخ ایمنی ارائه کردیم.

یک مدل ریاضی با دو کنترل u_1 و u_2 که اثر عفونت HIV را در سلول‌های CD_4^+ در طی درمان بررسی می‌کند را ارائه دادیم. همچنین دو روش عددی کارا را بر اساس کنترل بهینه برای یافتن بهترین روش درمان عفونت HIV و برای جلوگیری از عفونت جدید و همچنین جلوگیری از تولید ویروس به وسیله‌ی دارو و به حداقل رساندن عوارض جانبی، ارائه دادیم. نتایج عددی نشان می‌دهد که روش‌های درمان بهینه باعث کاهش بار ویروس و افزایش تعداد سلول‌های CD_4^+ است.

مراجع

- [1] K. Hattaf and N. Yousfi, Dynamics of HIV infection model with therapy and cure rate, *International Journal of Tomography and Statistics*,.
- [2] K. Hattaf, N. Yousfi, and A. Tridane, Mathematical analysis of a virus dynamics model with general incidence rate and cure rate,” *Nonlinear Analysis: Real World Applications*
- [3] A. S. Perelson and P. W. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo,” *SIAM Review*,
- [4] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard, and D. D. Ho, “HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time,” *Science*,
- [5] X. Zhou, X. Song, and X. Shi, “A differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells with cure rate,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*,
- [6] H. Zhu and X. Zou, “Dynamics of a HIV-1 infection model with cell-mediated immune response and intracellular delay,” *Discrete and Continuous Dynamical Systems, Series B*,
- [7] K. Hattaf and N. Yousfi, “Two optimal treatments of HIV infection model,” *World Journal of Modelling and Simulation*,
- [8] K. R. Fister, S. Lenhart, and J. S. McNally, “Optimizing chemotherapy in an HIV model,” *Electronic Journal of Differential Equations*,
- [9] H. R. Joshi, “Optimal control of an HIV immunology model,” *Optimal Control Applications and Methods*,
- [10] J. Karakchou, M. Rachik, and S. Gourari, “Optimal control and infectiology: application to an HIV/AIDS model,” *Applied Mathematics and Computation*,
- [11] D. Kirschner, S. Lenhart, and S. Serbin, “Optimal control of the chemotherapy of HIV,” *Journal of mathematical biology*,

- [12] H. D. Kwon, "Optimal treatment strategies derived from a HIV model with drug-resistant mutants," *Applied Mathematics and Computation*,
- [13] R. V. Culshaw, S. Ruan, and R. J. Spiteri, "Optimal HIV treatment by maximising immune response," *Journal of Mathematical Biology*,
- [14] W. H. Fleming and R. W. Rishel, *Deterministic and Stochastic Optimal Control*, Springer, New York, NY, USA, 1975
- [15] D. L. Lukes, *Differential Equations: Classical To Controlled*, vol. 162 of *Mathematics in Science and Engineering*, Academic Press, New York, NY, USA, 1982
- [16] L. Gollmann, D. Kern, and H. Maurer, "Optimal control " problems with delays in state and control variables subject to mixed control-state constraints," *Optimal Control Applications and Methods*,
- [17] I. R. Horng, J. H. Chou, (1985), "Analysis, parameter estimation and optimal control of time-delay systems via Chebyshev series", *International Journal of Control*, 41, 1221-1234
- [18] R.T. Lynch, J. J. Reis, (1976), "Haar transform image coding", *in: Proceedings National Telecommun*, 44.3-1-44.3
- [19] H. R. Marzban and M. Razaghi, (2010), "Rationalized Haar approach for nonlinear constrained optimal control problems", *Applied Mathematical Modelling*, 34, 174-183
- [20] M. Ohkita, Y. Kobayashi, (1986), "An application of rationalized Haar functions to solution of linear differential equations", *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, 9, 853-862.
- [21] C.F.Chen, C.H.Hsiao, (1997), "Haar wavelet method for solving lumped and distributed-parameter systems", *Control Theory and Applications*, 144, 87- 94
- [22] A. E. Bryson, Y. C. Ho, (1975), *Applied optimal control, optimization, estimation and control*, Hemisphere, Washington.

واژه‌نامه فارسی به انگلیسی

Closed	بسته
Optimal	بهینه
Maximum	بیش‌ترین
Continuous	پیوسته
Objective Function	تابع هدف
Null	تهی
Optimal Solution	جواب بهینه
Solution	جواب
Linear	خطی
Data	داده
Nonlinear	غیر خطی
Bounded	کران‌دار
Minimum	کم‌ترین
Control	کنترل
Variable	متغیر
Set	مجموعه
Convex	محدب
Constraint	محدودیت
Problem	مسئله
Concave	مقعر
Curve	منحنی

واژه‌نامه انگلیسی به فارسی

Bounded	کران‌دار
Closed	بسته
Concave	مقعر
Constraint	محدودیت
Continuous	پیوسته
Control	کنترل
Convex	محدب
Curve	منحنی
Data	داده
Linear	خطی
Maximum	بیش‌ترین
Minimum	کم‌ترین
Nonlinear	غیر خطی
Null	تهی
Objective Function	تابع هدف
Optimal	بهینه
Optimal Solution	جواب بهینه
Problem	مسئله
Set	مجموعه
Solution	جواب
Variable	متغیر

Aabstract

We present a delay-differential equation model with optimal control that describes the interactions between human immunodeficiency virus (*HIV*), CD_4^+T cells, and cell-mediated immune response. Both the treatment and the intracellular delay are incorporated into the model in order to improve therapies to cure HIV infection. The optimal controls represent the efficiency of drug treatment in inhibiting viral production and preventing new infections. Existence for the optimal control pair is established, Pontryagin's maximum principle is used to characterize these optimal controls, and the optimality system is derived. For the numerical simulation, we propose a new algorithm based on the forward and backward difference approximation.

Keywords: optimal control problems, numerical simulation, delayed HIV.



Shahrood University of Technology

Faculty Of Mathematical Sciences

**Optimal Control of a Delayed HIV Infection
Model with Immune Response Using an
Efficient Numerical Method**

Bahareh Montazeri

Supervisor

Dr. Alireza Nazemi

January 2019