

HIV-1 바이오 동역학 모델의 퍼지 모델링 및 제어

Fuzzy Modeling and Fuzzy Control of HIV-1 Biodynamics

김도완¹, 주영훈², 박진배¹

¹ 연세대학교

E-mail: {dwkim, jbpark}@control.yonsei.ac.kr

² 군산대학교

E-mail: yhjoo@kunsan.ac.kr

요 약

본 논문에서 우리는 HIV-1 바이오 동역학모델의 퍼지 모델링 및 디지털 퍼지 제어 기법을 소개한다. 그것의 제어구조는 샘플링 점들에서 측정된 상태로부터 현재 상태를 대략적으로 예측하는 수치적 적분 구조를 사용한다. 제안된 지능형 디지털 재설계에서는 전역 상태-정합과 안정도 조건들을 동시에 만족하는 타당한 디지털 제어 이득들을 찾는 것이다. 우리는 보상된 블록-펄스 함수를 이용하여 새로운 전역 상태-정합 조건을 우선 제시하며 그리고 나서 안정도 조건들을 이 조건들에 추가한다. 유도된 조건들은 선형행렬 부등식으로 묘사되며, 그로인해 볼록 최적화 문제로 쉽게 해결될 수 있다. 또한, 안정도 조건으로 인한 성능 하강을 방지하기 위해 두 단계 지능형 디지털 재설계 과정이 제안된다. 첫 번째 단계에서는 전역 상태-정합만을 고려한 디지털 제어 이득을 찾는다. 두 번째 단계에서는 얻어진 디지털 제어하의 페루프 시스템을 안정화시키는 추가디지털 제어를 설계한다.

Key Words : 퍼지 모델링, 퍼지 제어기, HIV-1 바이오 동역학 모델, 지능형 디지털 재설계.

1. 서 론

HIV-1의 증식은 여러 단계에서 효소 반응을 필요로 하기 때문에, 이들 효소를 억제하여 바이러스 증식을 막을 수 있는 약품이 미 식품의 약국(FDA) 등에 의해 지난 10년 간 개발되어 에이즈 치료제로 인가되어 사용되고 있다. AZT, 3TC 등 두 종의 역전 트란스크립타제(RT) 억제제와 하나의 프로테아제 억제제를 복합 처방할 경우 혈중 바이러스 수준이 격감하여 거의 검출이 불가능한 수준으로 바이러스 생성을 억제한다. 이러한 새로운 치료법의 명칭은 HAART (*highly active antiretroviral therapy*) 현재, 여러 연구결과에서 [1-13] 기존 HAART 문제를 제어 문제로 재구성하여 여러 문제점에 대한 해결 가능성을 보여 주었지만 여전히 다음과 같은 문제점 등이 향후 해결되어야 한다: 1) 전역 안정도 (global stability)를 만족 시키지 못함 [12-13]: 지금까지 연구한 기법에서는 국소 안정도(local stability)만 만족시킨다. 따라서 현재는 백혈구 세포 수와 HIV-1 개체수가 특정 범위에 있을 때만 AIDS치료에 HAART를 적용가능하다; 2) 하이브리드 상태 (HYBRID STATE)에서 안정도

보장 문제: [12-13]에서는 디지털 재설계 기법을 사용하여 디지털 시스템을 구성하였다. 그들은 안정한 아날로그 제어기를 설계한 후 아날로그와 디지털 페루프 시스템이 등가가 되도록 디지털 제어기를 설계하였다. 하지만 비선형 시스템은 정확한 해를 구할 수 없으므로 이산화 오차가 발생하며 더욱이 정확한 상태정합이 이루어지지 않았다. 결국 그들이 설계된 디지털 제어기는 전체 HIV-1 시스템을 안정도를 보장 할 수 없다. 이는 HAART를 이용한 AIDS 치료는 100%확신할 수 없다는 것을 의미 한다; 3) 단일 샘플링 제어기의 한계: 지금까지의 연구에서는 단일 샘플링 제어기를 사용하였다. 단일 샘플링 제어기를 통한 HAART의 해석은 샘플링 주기마다 조직 검사 및 피검사를 통한 약물의 투입으로 결정된다. 하지만 실질적으로 환자가 약물을 투입할 때마다 조직 검사 및 피검사가 동시에 이루어 질 수 없다.

본 논문에서 우리는 HIV-1 바이오 동역학모델의 멀티레이트 디지털 제어를 위한 지능형 디지털 재설계 문제를 연구한다. 그것의 제어구조는 샘플링 점들에서 측정된 상태로부터 현재 상태를 대략적으로 예측하는 수치적 적분

구조를 사용한다. 우리의 지능형 디지털 재설계 문제는 전역 상태-정합과 안정도 조건들을 동시에 만족하는 타당한 디지털 제어 이득들을 찾는 것이다. 우리는 보상된 블록-펄스 함수를 이용하여 새로운 전역 상태-정합 조건을 우선 제시하며 그리고 나서 안정도 조건들을 이 조건들에 추가한다. 유도된 조건들은 선형행렬 부등식으로 묘사되며, 그로인해 블록 최적화 문제로 쉽게 해결될 수 있다. 또한, 안정도 조건으로 인한 성능 하강을 방지하기 위해 두 단계 지능형 디지털 재설계 과정이 제안된다. 첫 번째 단계에서는 전역 상태-정합만을 고려한 디지털 제어 이득을 찾는다. 두 번째 단계에서는 얻어진 디지털 제어 하의 페루프 시스템을 안정화 시키는 추가 디지털 제어를 설계한다.

2. 퍼지 모델링

HIV-1의 바이오 동역학 모델은 다음과 같다 [12,13]:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \dot{x}_3(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a_1 - a_2x_3(t) & 0 & -a_2b_1 \\ 0 & -a_3 + a_4x_3(t) & a_4b_2 \\ a_5x_3(t) & -a_6x_3(t) & a_5b_1 - a_6b_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{bmatrix} \quad (1)$$

여기서, $a_1 = 0.25, a_2 = 50, a_3 = 0.25, a_4 = 10.0, a_5 = 0.01, a_6 = 0.006, b_1 = 1000$, 그리고 $b_2 = 550$. [12,13]에서 언급하였듯이 시스템 (1)은 그림 1과 같이 두 개의 평행 점을 가진다. 본 논문에서 우리는 이러한 불안정한 비선형 시스템의 퍼지 제어를 시도한다. 용이한 제어 설계를 위하여 다음과 같은 T-S 퍼지 모델 [14,15]로 묘사된 시스템을 고려하자:

$$\dot{x}(t) = \sum_{i=1}^r \theta_i(z(t))(A_i x(t) + B_i u(t)) \quad (2)$$

여기서 $x(t) \in \mathbb{R}^n, u(t) \in \mathbb{R}^m, r$ 은 규칙 수이며, $z(t) = [z_1(t) \cdots z_p(t)]^T$ 은 전반부 변수 벡터 즉 $x(t)$ 의 임의의 함수이고, $\theta_i(z(t))$ 은 $\theta_i(z(t)) \geq 0$ 이고 $\sum_{i=1}^r \theta_i(z(t)) = 1$ 의 특성을 가진다.

어떠한 대략화 없이 시스템 (1)을 퍼지 모델링하기 위하여 시스템의 비선형 요소는 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$x_3(t)x_1(t) = \Gamma_{11}(x_3(t)) \cdot x_{3min}x_1(t) + \Gamma_{21}(x_3(t)) \cdot x_{3max}x_1(t)$$

$$x_3(t)x_2(t) = \Gamma_{11}(x_3(t)) \cdot x_{3min}x_2(t) + \Gamma_{21}(x_3(t)) \cdot x_{3max}x_2(t) \quad (3)$$

여기서 $\Gamma_{11}(x_3(t)) + \Gamma_{21}(x_3(t)) = 1$ 그리고 $x \in [x_{3min}, x_{3max}]$. 본 논문에서는 x_3 의 범위는 $[-0.006, 0.006]$ 이라고 가정한다. 식 (3)을 Γ_{11} 과 Γ_{21} 에 대해서 전개하고 식 (3)을 이용하여 시스템 (1)을 두 개의 규칙수를 가지는 퍼지 모델로 재작

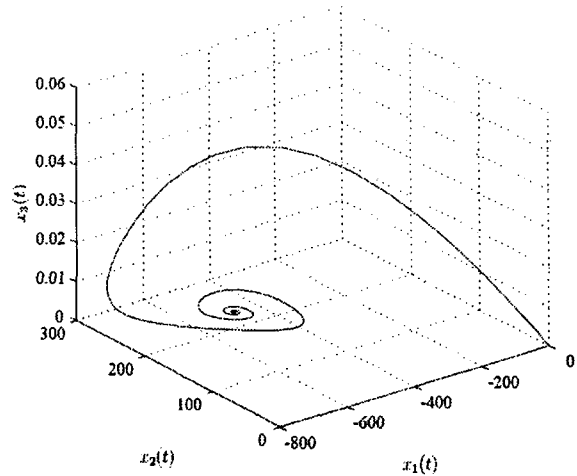


그림 1. HIV-1의 바이오 동역학 모델.

Figure 1. A biodynamic model of HIV-1.

성하여, 우리는 결국 다음과 같은 퍼지 모델로 모델링된 시스템을 얻는다.

$$R_1 : \text{IF } x_3(t) \text{ is about } \Gamma_{11}, \text{ THEN } \dot{x}(t) = A_1x(t) + B_1u(t)$$

$$R_2 : \text{IF } x_3(t) \text{ is about } \Gamma_{21}, \text{ THEN } \dot{x}(t) = A_2x(t) + B_2u(t) \quad (4)$$

여기서,

$$\Gamma_{11}(x_3(t)) = \frac{-x_3(t) + x_{3max}}{x_{3max} - x_{3min}}, \quad \Gamma_{21}(x_3(t)) = \frac{x_3(t) - x_{3min}}{x_{3max} - x_{3min}}$$

그리고

$$\begin{bmatrix} A_1 & B_1 \\ A_2 & B_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a_1 - a_2x_{3min} & 0 & -a_2b_1 & 0 \\ 0 & -a_3 + a_4x_{3min} & a_4b_2 & 0 \\ a_5x_{3min} & -a_6x_{3min} & a_5b_1 - a_6b_2 & 1 \\ -a_1 - a_2x_{3max} & 0 & -a_2b_1 & 0 \\ 0 & -a_3 + a_4x_{3max} & a_4b_2 & 0 \\ a_5x_{3max} & -a_6x_{3max} & a_5b_1 - a_6b_2 & 1 \end{bmatrix}$$

여기서 보다 일반적인 경우를 고려하기 위해서 우리는 B_2 를 다음과 같이 변환한다:

$$B_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 5 \end{bmatrix}$$

3. 디지털 퍼지 제어기 설계

본 절에서는 HIV-1의 바이오 동역학 모델의 지능형 디지털 재설계를 소개한다. 시스템 (2)에 대한 PDC [14,15] 기반 연속-시간 퍼지 제어기는 다음과 같이 주어진다.

$$u_c(t) = \sum_{i=1}^r \theta_i(z(t))K_i x_c(t) \quad (5)$$

여기서 ‘ ζ ’는 연속-시간제어를 의미 한다. 본 논문에서는 연속-시간 제어기는 미리 잘 설계 되어졌다고 가정한다. 식 (5)를 식 (2)에 대입 함으로써 우리는 다음과 같은 폐루프 시스템을 얻는다.

$$\dot{x}_c(t) = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \theta_i(z(t))\theta_j(z(t))(A_i + B_i K_j)x_c(t) \quad (6)$$

우리는 멀티레이트 디지털 제어 구조를 고려 한다, 여기서 $\mathcal{A}(t)$ 는 제어 업데이트 점들 사이에서 일정하다. T 와 τ 를 각각 샘플링과 제어 업데이트 주기라 하고 $\tau = T/N$ 이라 가정하자. 멀티레이트 디지털 퍼지 제어기는 $t \in [kT + \kappa\tau, kT + \kappa\tau + \tau)$, $k \times \kappa \in \mathbb{Z}_{\geq 0} \times \mathbb{Z}_{[0, N-1]}$ 동안에 다음과 같은 형태를 나타낸다:

$$u_d(t) = \sum_{i=1}^r \theta_i(z(kT + \kappa\tau))F_i x_d(kT + \kappa\tau) \quad (7)$$

여기서 $x_d(kT + \kappa\tau)$, $x \in \mathbb{Z}_{[1, N-1]}$ 는 $x_d(kT)$ 로부터 예측 되어지고 ‘ d ’는 디지털 제어를 의미 한다. 식 (7)를 식 (2)에 대입함은 다음과 같은 결과를 얻는다.

$$\dot{x}_d(t) = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \theta_i(z(t))\theta_j(z(kT + \kappa\tau)) \times (A_i x_d(t) + B_i F_j x_d(kT + \kappa\tau)) \quad (8)$$

$t \in [kT + \kappa\tau, kT + \kappa\tau + \tau)$, $k \times \kappa \in \mathbb{Z}_{\geq 0} \times \mathbb{Z}_{[0, N-1]}$. 식 (8)에서는 연속-시간과 이산-시간이 함께 공존 하고 있다. 그것이 한 가지 신호에 대한 분석 및 설계 도구를 이용하는 것을 어렵게 만든다.

지능형 디지털 재설계 문제는 모든 제어 업데이트 포인트들에서 식 (8)의 상태 변수들이 식 (6)의 상태 변수들과 최대한 가까워지도록 하는 디지털 제어 이득 F_i 를 찾는 것이다. 식 (6)과 (8)를 용이하게 비교하기 위하여, 지능형 디지털 재설계는 이산-시간에서 구성된다. 그러나 식 (6)과 식 (8)의 매우 복잡한 비선형성 때문에 정확한 이산-시간 모델을 구하는 것은 불가능하다. 그런 이유로 기존 기법들[13,14]에서는 다음과 같이 표현된 식 (6)과 (8)의 대략화 이산-시간 모델을 사용한다:

$$x_c(kT + \kappa\tau + \tau) \cong \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \theta_i(z(kT + \kappa\tau))\theta_j(z(kT + \kappa\tau)) \times \Xi_{ij} x_c(kT + \kappa\tau) \quad (9)$$

$$x_d(kT + \kappa\tau + \tau) \cong \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r \theta_i(z(kT + \kappa\tau))\theta_j(z(kT + \kappa\tau)) \times (\Phi_i + \Gamma_i F_j)x_d(kT + \kappa\tau) \quad (10)$$

여기서 $\Xi_{ij} = e^{(A_i + B_i K_j)\tau}$, $\Phi_i = e^{A_i \tau}$ 그리고 $\Gamma_i = (\Phi_i - I)A_i^{-1}B_i$.

다음과 같은 조건이 만족된다면 식 (9)과 식 (10)의 응답들은 정합될 것이다.

$$\Xi_{ij} = \Phi_i + \Gamma_i F_j \quad (11)$$

식 (11)을 만족하는 F_j 는 특수한 가정 하에는 구할 수 있지만 일반적인 경우에는 불가능하다.

제안 1. 다음과 같은 조건을 만족하는 F_i 가 존재한다면 식 (7)과 식 (8)의 응답들은 정합될 것이다.

$$\Gamma_i \frac{1}{2} (I - \frac{1}{2} K_j \Gamma_i)^{-1} K_j (\Phi_i + I) = \Gamma_i F_j, (i, j) \in \mathcal{I}_R \times \mathcal{I}_R \quad (12)$$

다음 제안에서는 참고 2에 제기된 문제점들을 해소하기 위한 조건 (12)를 수정한 새로운 상-태 정합 조건이 주어진다.

제안 2. 다음과 같은 조건을 만족하는 F_i 가 존재한다면 식 (7)과 식 (8)의 응답들은 정합될 것이다.

MP: Minimize γ subject to

$$\left\| \Xi_{ij} - \Phi_i - \Gamma_i \frac{1}{2} (I - \frac{1}{2} K_j \Gamma_i)^{-1} K_j (\Phi_i + E_{ij}) \right\| < \gamma I$$

$$(i, j) \in \mathcal{I}_R \times \mathcal{I}_R$$

$$\left\| \frac{1}{2} (I - \frac{1}{2} K_j \Gamma_i)^{-1} K_j (\Phi_i + E_{ij}) - F_j \right\| < \gamma I,$$

$$(i, j) \in \mathcal{I}_R \times \mathcal{I}_R$$

이제, 우리는 안정도 조건을 제안 2에 상태 정합 조건에 추가해야 할 단계이다. 안정도 조건으로 인한 성능 하강을 방지하기 위해 두 단계 IDR 과정이 제안된다. 첫 번째 단계에서는 전역 상태-정합만을 고려한 디지털 제어 이득 F_A 를 찾는다. 두 번째 단계에서는 얻어진 디지털 제어 하의 폐루프 시스템을 안정화 시키는 추가디지털 제어기 F_B 를 설계한다.

다음 보조정리는 시스템 (10)에 대한 선형 행렬 부등식 형태의 안정도 조건을 제시한다.

보조정리 1. 다음과 같은 선형 행렬 부등식을 만족하는 M_j , X_{ij} , Q 가 존재하면 시스템 (10)은 안정하다:

$$\begin{bmatrix} -Q + X_{ij} & (\bullet)^T \\ 0.5(\Phi_i + \Gamma_i M_j + \Phi_j + \Gamma_j M_i) & -Q \end{bmatrix} < 0, \quad 1 \leq i \leq j \leq r$$

$$[X_{ij}]_{r \times r} < 0, \quad 1 \leq i \leq j \leq r$$

다음 정리는 본 논문의 주된 결과이다.

정리 1. 다음과 같은 선형 행렬 부등식을 만족하는 $Q = Q^T > 0$, $X_{ij} = X_{ij}^T = X_{ji} = X_{ji}^T$, E_{ij} , 그리고 S_j 존재한다면 식 (6)과 식 (8)의 응답들은 정합되며, 시스템 (10)은 안정하다:

MP 1: Minimize γ_1 subject to

$$\begin{bmatrix} -\gamma_1 I & (\bullet)^T \\ \Xi_{ij} - \Phi_i - \Gamma_i \frac{1}{2}(1 - \frac{1}{2}K_j \Gamma_i)^{-1} K_j (\Phi_i + E_{ij}) & -\gamma_1 I \end{bmatrix} < 0,$$

$$\begin{bmatrix} -\gamma_1 I & (\bullet)^T \\ \Gamma_i \frac{1}{2}(1 - \frac{1}{2}K_j \Gamma_i)^{-1} K_j (\Phi_i + E_{ij}) - \Gamma_i F_{A_j} & -\gamma_1 I \end{bmatrix} < 0,$$

MP 2: Minimize γ_2 subject to

$$\begin{bmatrix} -\gamma_2 Q & (\bullet)^T \\ S_i & -\gamma_2 I \end{bmatrix} < 0, \quad i \in \mathcal{I}_R$$

$$\begin{bmatrix} -I & (\bullet)^T \\ x(0) & -Q \end{bmatrix} < 0,$$

$$\begin{bmatrix} -Q + X_{ij} & (\bullet)^T \\ \frac{\hat{G}_{ij} Q + \Gamma_i S_j + \hat{G}_{ji} Q + \Gamma_j S_i}{2} & -Q \end{bmatrix} < 0, \quad 1 \leq i \leq j \leq r$$

$$[X_{ij}]_{r \times r} < 0, \quad 1 \leq i \leq j \leq r$$

여기서 $Q = P^{-1}$, $S_i = F_{B_i} Q$, $\hat{G}_{ij} = \Phi_i + \Gamma_i F_{A_j}$, 그리고 $F_i = F_{A_i} + F_{B_i}$ 이다.

3. 결론

본 논문에서는 바이오통역학시스템의 새로운 퍼지 모델링 및 퍼지 제어를 소개하였다. 우리는 보상된 블록-펄스 함수를 이용하여 새로운 전역 상태-정합 조건을 우선 제시하였으며 그리고 안정도 조건들을 이 조건들에 추가하였다. 유도된 조건들은 선형행렬 부등식으로 묘사되며, 그로인해 블록 최적화 문제로 쉽게 해결될 수 있었다. 또한, 안정도 조건으로 인한 성능 하강을 방지하기 위해 두 단계 IDR 과정이 제안되었다.

참고 문헌

[1] X. Wei and S. K. Ghosh et al., "Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection," *Nature*, vol. 373, p. 117, 1995.
 [2] J. M. Coffin, "HIV population dynamics in vivo:

implications for genetic variation, pathogenesis and therapy," *Science*, vol. 267, pp. 483-489, 1995.
 [3] D. E. Kirschner and G. F. Webb, "A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS," *Bull. Math. Biol.*, vol. 58, pp. 367-390, 1996.
 [4] A. S. Perelson, "Modeling the interaction of the immune system with HIV. in: mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology," in *Lecture Notes in Biomathematics*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1989, vol. 72, pp. 249-269.
 [5] A. S. Perelson and D. E. Kirschner, "A model for the immune system response to HIV: AZT treatment studies. in: mathematical populations dynamics III," *Theory Epidemics*, vol. 1, pp. 296-301, 1994.
 [6] A. R. Mclean and M. A. Nowak, "Competition between zidovudine sensitive and zidovudine resistant strains of HIV," *AIDS*, vol. 6, pp. 71-79, 1992.
 [7] M. A. Nowak, R. M. Anderson, R. Meleana, T. F.W.Wolfs, J. Goudsmit, and R. M. May, "Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS," *AIDS*, vol. 143, pp. 852-858, 1991.
 [8] A. R. Mclean, V. C. Emery, A. Webster, and P. D. Griffiths, "Population dynamics of HIV within an individual after treatment with zidovudine," *AIDS*, vol. 5, pp. 485-489, 1991.
 [9] F. M. C. de Souza, "Modeling the dynamics of HIV-1 and CD4 and CD8 lymphocytes," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 18, no. 1, pp. 21-24, Jan.-Feb. 1999.
 [10] J. M. Murray, G. Kaufmann, A. D.Kelleher, and D. A. Cooper, "A model of primary HIV-1 infection," *Math. Bios.*, vol. 154, pp. 57-85, 1998.
 [11] D. Wick, "On T-cell dynamics and hyperactivation theory of AIDS pathogenesis," *Math. Bios.*, vol. 158, pp. 127-144, 1999.
 [12] M. E. Brandt and G. Chen, "Feedback control of a biodynamical model of HIV-1," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, no. 7, pp. 754-759, Jul. 2001.
 [13] S. S. Ge, Z. Tian, and T. H. Lee, "Nonlinear Control of a Dynamic Model of HIV-1," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52 no. 3, pp. 353-361, 2005.
 [14] Y. H. Joo, L. S. Shieh, and G. Chen, "Hybrid state-space fuzzy model-based controller with dual-rate sampling for digital control of chaotic systems," *IEEE Trans. Fuzzy Syst.*, vol. 7, no. 4,
 [15] H. J. Lee, H. Kim, Y. H. Joo, W. Chang, and J. B. Park, "A new intelligent digital redesign for T-S fuzzy systems: global approach," *IEEE Trans. Fuzzy Syst.*, vol. 12, no. 2, pp. 274-284, 2004.