

國立臺灣大學工學院應用力學研究所

碩士論文



Institute of Applied Mechanics

College of Engineering

National Taiwan University

Master's Thesis

最佳控制理論於力學生物學之應用：刺激細胞生長的最佳週

期性施力之設計

Application of Optimal Control Theory to Mechanical Biology:
Design of Optimal Cyclic Force Application to Stimulate Cell Growth

莊詠丞

Yung-Cheng Chuang

指導教授：林哲宇 博士

Advisor: Che-Yu Lin, Ph.D.

中華民國 114 年 7 月

July, 2025

誌謝



在此論文完成之時，特此向所有在研究過程中給予我支持與指導的人致上最深的感謝。首先要衷心感謝指導我的教授林哲宇教授，在整個研究過程除了提供我寶貴的學術指導與不吝的鼓勵，也和我分享許多的人生道理，使我得以在迷惘中找到方向，穩定完成研究。

其次，也感謝劉立偉教授與李宇修教授願意擔任本論文之口試委員，撥冗審閱本論文並提供寶貴意見，使我在學術上持續精進。

我也要感謝我的爸爸媽媽長期以來的支持與包容，您們是我堅強的後盾，讓我能無後顧之憂地完成我的學業。

謝謝我的女朋友琬宜，不斷默默地在背後支持我，當我面臨壓力的時候帶我出去玩、吃美食、聽我發牢騷，讓我可以安心地完成這趟碩士生涯。

謝謝我的遊戲好夥伴們鴻荃、宸翊、騰為、廷皓，每次與你們玩樂的時候都能讓我放鬆我的心情，謝謝我的室友們益銓、曼政、培郡、智耀、環棠在寫論文做研究的時候給了很多幫忙，我很珍惜住在永和的這 4 年我們共同經歷的酸甜苦辣，也祝福你們碩士班能順利畢業。

最後也要謝謝我的系上同學們，楊益、詣峰、集龍、珈朵、名暎、丞毅、孟蓉、博堯、翊瑄、丞祐，使我的修課旅程中一點都不無聊，還有課外的健身打球唱 ktv 活動，都是我心中非常寶貴的回憶。

中文摘要



細胞對機械刺激的反應在組織工程、再生醫學和力學生物學中扮演關鍵角色，然而根據現有的施力策略多依賴經驗法則來去設計，缺乏系統性與可量化的依據。本研究提出一套以最佳控制理論為核心，結合細胞生物力學的建模與數值模擬的分析，嘗試設計出細胞於特定時間內所受到的最佳週期性弦波施力策略，以最大化細胞變形響應、兼顧能量消耗效率以及保護細胞內部結構。

本研究分別建立線性彈性模型與非線性彈性模型，以描述細胞在力學刺激下之動態行為，並應用前向-後向疊代法進行數值模擬。透過時間網格數與容許誤差值之收斂性分析，選定適合之模擬參數後，進一步探討不同的控制輸入條件下細胞變形響應與目標函數的變化。模擬結果顯示，細胞變形與控制輸入呈現正相關；此外，最佳控制策略相較於任意振幅輸入可顯著提升系統效益。進一步於頻率掃描中亦發現最佳頻率點可使目標函數達最大值，說明控制輸入之動態參數設計具關鍵影響。

綜合而言，本研究驗證了最佳控制理論於細胞機械刺激設計中之可行性，並提出具彈性與擴展潛力之施力優化架構。未來若能結合實驗驗證與更複雜之生物動態模型，將有望應用於智能化細胞刺激平台之開發，提升再生醫學與生物工程之應用效益。

關鍵字：最佳控制理論、力學生物學、數值模擬、細胞變形、機械刺激設計、線性黏彈性模型、非線性黏彈性模型

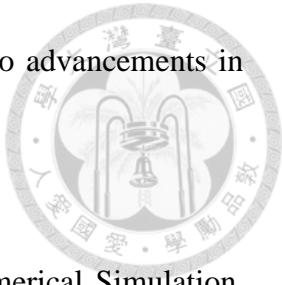
Abstract

The cellular response to mechanical stimulation plays a pivotal role in tissue engineering, regenerative medicine, and mechanobiology. However, existing force application strategies are often designed based on empirical rules, lacking systematic structure and quantitative justification. This study proposes a framework centered on optimal control theory, integrating cellular biomechanical modeling with numerical simulation analysis, to design an optimal sin wave stimulation strategy applied within a specific time window. The objective is to maximize cellular deformation responses while balancing energy efficiency and protecting internal cellular structures.

Two mechanical models were constructed: a linear elastic model and a nonlinear elastic model, to describe the dynamic behavior of cells under mechanical loading. A forward-backward iterative method was employed for numerical simulation. Convergence analysis was performed with respect to time grid density and tolerance values to determine suitable simulation parameters. The effects of various control input conditions on cell deformation and the objective function were further examined. Simulation results indicated a positive correlation between cell deformation and control input amplitude. In addition, the optimized control strategy significantly outperformed fixed-amplitude inputs in terms of system performance. Frequency analysis also revealed an optimal frequency that maximized the objective function, highlighting the critical role of dynamic parameter design in stimulation effectiveness.

In conclusion, this study demonstrates the feasibility of applying optimal control theory to the design of cell mechanical stimulation strategies, and proposes a flexible, extensible framework for stimulation optimization. Future work combining experimental validation with more complex biological dynamic models is expected to facilitate the

development of intelligent cell stimulation platforms, contributing to advancements in regenerative medicine and biomedical engineering.



KEYWORDS: Optimal Control Theory, Mechanical Biology, Numerical Simulation, Cell Deformation, Mechanical Stimulation Design, Linear Viscoelastic Model, Nonlinear Viscoelastic Model

目次



誌謝	i
中文摘要	ii
Abstract	iii
目次	v
圖次	vii
表次	x
第一章 緒論	1
1.1 研究背景與動機	1
1.2 文獻回顧	2
1.2.1 細胞結構與功能	2
1.2.2 細胞對機械性微環境的感應	5
1.2.3 機械刺激技術	7
1.2.4 應變強度與細胞反應	8
第二章 最佳控制理論	10
2.1 基本問題和必要條件	10
2.1.1 定義	10
2.1.2 目標函數	10
2.1.3 必要條件	11
2.2 Pontryagin's 最大值原理	15
2.3 回報項	18
2.4 求解最佳控制問題步驟	19
第三章 研究方法	24
3.1 細胞受週期性外力的數學模型	24
3.1.1 質量-彈簧-阻尼器模型	24
3.1.2 Duffing 模型	25
3.2 建立數學模型	25
3.3 建立目標函數	28

3.4	最佳控制理論建構與求解	29
3.4.1	目標函數一	29
3.4.2	目標函數二	33
3.5	數值模擬方法	34
第四章	數值模擬與結果分析	36
4.1	目標函數一	36
4.1.1	收斂性分析	36
4.1.2	應用最佳控制理論之模擬結果	41
4.1.3	未應用最佳控制理論之模擬結果	43
4.1.4	最佳頻率輸入	53
4.2	目標函數二	54
4.2.1	收斂性分析	54
4.2.2	應用最佳控制理論之模擬結果	59
4.2.3	未應用最佳控制理論之模擬結果	61
4.2.4	最佳頻率輸入	71
4.3	分析	73
第五章	結果與討論	77
5.1	結論	77
5.2	未來展望	77
參考文獻	79

圖次



圖 1.1 細胞核結構的力學性質示意圖[11]。	3
圖 1.2 細胞骨架的元素[18, 19]。	4
圖 1.3 (a)單一細胞可施加強大的收縮力，進而影響其自身形狀[35,18]。(b)三維腫瘤球體中癌細胞所受的機械應力會改變其生長行為[31]。	6
圖 1.4 細胞機械刺激示意圖[37]。	7
圖 2.1 最佳化控制函數 u^* 及最佳化狀態函數 x^* (實線)與未最佳化控制 u_ϵ 及未最佳狀態函數 x_ϵ (虛線)[61]。	12
圖 2.2 Example 1 的最佳狀態 x^* 及最佳控制 u^* [61]。	21
圖 2.3 Example 2 的最佳狀態 x^* 及最佳控制 u^* 。	23
圖 3.1 細胞受到週期性機械刺激示意圖。	24
圖 3.2 細胞的簡化動態模型。	25
圖 4.1 $\delta = 10 - 3$ 下之時間網格數與目標函數值關係(粗略掃描)。	37
圖 4.2 $\delta = 10 - 3$ 下之時間網格數與目標函數值關係(細緻掃描)。	37
圖 4.3 $N = 580000$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(粗略掃描)。	38
圖 4.4 $N = 580000$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(細緻掃描)。	39
圖 4.5 $\delta = 5.9 \times 10 - 8$ 下之時間網格數與目標函數值關係(交叉比對)。	40
圖 4.6 細胞最佳化之細胞變形響應 $x^*(t)$ 。	41
圖 4.7 最佳化之控制輸入 $u^*(t)$ 。	42
圖 4.8 細胞最佳化之外力 $F^*(t)$ 。	42
圖 4.9 $u(t) = 0.5$ 時細胞之變形響應與外力。	43
圖 4.10 $u(t) = 1$ 時細胞之變形響應與外力。	44
圖 4.11 $u(t) = 1.5$ 時細胞之變形響應與外力。	44
圖 4.12 $u(t) = 2$ 時細胞之變形響應與外力。	45
圖 4.13 $u(t) = 2.5$ 時細胞之變形響應與外力。	45
圖 4.14 $u(t) = 3$ 時細胞之變形響應與外力。	46
圖 4.15 $u(t) = 3.5$ 時細胞之變形響應與外力。	46
圖 4.16 $u(t) = 4$ 時細胞之變形響應與外力。	47

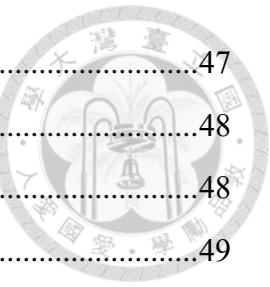


圖 4.17 $u(t) = 4.5$ 時細胞之變形響應與外力。	47
圖 4.18 $u(t) = 5$ 時細胞之變形響應與外力。	48
圖 4.19 $u(t) = 5.5$ 時細胞之變形響應與外力。	48
圖 4.20 $u(t) = 6$ 時細胞之變形響應與外力。	49
圖 4.21 $u(t) = 6.5$ 時細胞之變形響應與外力。	49
圖 4.22 $u(t) = 7$ 時細胞之變形響應與外力。	50
圖 4.23 $u(t) = 7.5$ 時細胞之變形響應與外力。	50
圖 4.24 $u(t) = 8$ 時細胞之變形響應與外力。	51
圖 4.25 $u(t) = 8.5$ 時細胞之變形響應與外力。	51
圖 4.26 $u(t) = 9$ 時細胞之變形響應與外力。	52
圖 4.27 $u(t) = 9.5$ 時細胞之變形響應與外力。	52
圖 4.28 $u(t) = 10$ 時細胞之變形響應與外力。	53
圖 4.29 頻率輸入 0 Hz 至 5 Hz 與目標函數值關係。	53
圖 4.30 頻率輸入 0 Hz 至 1 Hz 與目標函數值關係。	54
圖 4.31 $\delta = 10 - 3$ 下之時間網格數與目標函數值關係(粗略掃描)。	55
圖 4.32 $\delta = 10 - 3$ 下之時間網格數與目標函數值關係(細緻掃描)。	55
圖 4.33 $N = 2924700$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(粗略掃描)。	56
圖 4.34 $N = 2924700$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(細緻掃描)。	57
圖 4.35 $\delta = 3.8 \times 10 - 4$ 下之時間網格數與目標函數值關係(交叉比對)。	58
圖 4.36 細胞最佳化之細胞變形響應 $x^*(t)$ 。	59
圖 4.37 最佳化之施力輸入 $u^*(t)$ 。	60
圖 4.38 細胞最佳化之外力 $F^*(t)$ 。	60
圖 4.39 $u(t) = 0.05$ 時細胞之變形響應與外力。	61
圖 4.40 $u(t) = 0.1$ 時細胞之變形響應與外力。	62
圖 4.41 $u(t) = 0.15$ 時細胞之變形響應與外力。	62
圖 4.42 $u(t) = 0.2$ 時細胞之變形響應與外力。	63
圖 4.43 $u(t) = 0.25$ 時細胞之變形響應與外力。	63
圖 4.44 $u(t) = 0.3$ 時細胞之變形響應與外力。	64
圖 4.45 $u(t) = 0.35$ 時細胞之變形響應與外力。	64

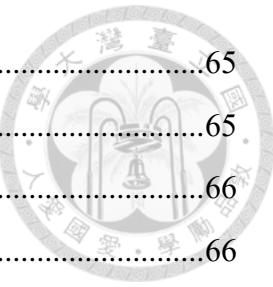


圖 4.46 $u(t) = 0.4$ 時細胞之變形響應與外力。	65
圖 4.47 $u(t) = 0.45$ 時細胞之變形響應與外力。	65
圖 4.48 $u(t) = 0.5$ 時細胞之變形響應與外力。	66
圖 4.49 $u(t) = 0.55$ 時細胞之變形響應與外力。	66
圖 4.50 $u(t) = 0.6$ 時細胞之變形響應與外力。	67
圖 4.51 $u(t) = 0.65$ 時細胞之變形響應與外力。	67
圖 4.52 $u(t) = 0.7$ 時細胞之變形響應與外力。	68
圖 4.53 $u(t) = 0.75$ 時細胞之變形響應與外力。	68
圖 4.54 $u(t) = 0.8$ 時細胞之變形響應與外力。	69
圖 4.55 $u(t) = 0.85$ 時細胞之變形響應與外力。	69
圖 4.56 $u(t) = 0.9$ 時細胞之變形響應與外力。	70
圖 4.57 $u(t) = 0.95$ 時細胞之變形響應與外力。	70
圖 4.58 $u(t) = 0.1$ 時細胞之變形響應與外力。	71
圖 4.59 頻率輸入 0 Hz 至 5 Hz 與目標函數值關係。	72
圖 4.60 頻率輸入 0 Hz 至 1 Hz 與目標函數值關係。	72

表次

表格 1	參數 m 、 c 、 k 之數值及其單位。	28
表格 2	目標函數一採用之數值參數。	40
表格 3	目標函數二採用之數值參數。	58
表格 4	目標函數一不同控制輸入下之目標函數值。	74
表格 5	目標函數二不同控制輸入下之目標函數值。	75



第一章 緒論

1.1 研究背景與動機

自細胞學說於十九世紀中葉由 Schleiden 與 Schwann 建立以來，細胞即被視為生命的基本單位。隨著顯微量測技術與分子生物學的進展，研究者對細胞結構、代謝與訊號傳遞的理解日益深入，進而奠定現代生物醫學與生物工程的理論基礎。進入二十一世紀，研究重點逐漸由靜態負荷轉向動態負荷，特別關注細胞如何在物理與化學環境影響下，調整其形態與功能，並決定是否進行增殖、分化或進入凋亡等生命歷程。此一轉變促使細胞機械感知與回應機制，成為近年生物科學研究的重點方向之一。

在生理條件下，細胞持續受到來自其微環境中多種機械刺激的影響，例如流體剪切應力、拉伸與壓縮負荷。不同類型的細胞對這些機械訊號的反應展現出高度專一性與靈敏性，如血管內皮細胞會對剪切力變化調整其排列方向與功能表現[1][2]，膝關節中的軟骨細胞則經歷周期性壓縮以維持組織的結構穩定性[3][4]，而肌肉細胞則在收縮過程中承受反覆拉伸，提升蛋白質合成效率、加強細胞代謝功能，並有助於肌肉纖維的維持與再生[5][6]。這些機械刺激不僅是細胞存活與分化的關鍵因子之一，亦與其功能性維護與修復能力密切相關。已有研究指出，細胞對機械刺激的生理反應與其變形程度存在正相關關係，適當的變形有助於啟動機械傳導路徑[7]，進一步調控基因表現與細胞內訊號網路。然而，若施力過強或頻率不當，則可能造成細胞骨架損傷、細胞膜破裂，甚至誘發細胞凋亡，對細胞生理功能造成反效果。

近年來，隨著高齡化社會來臨與慢性退化性疾病如(骨關節炎、心血管疾病、肌肉萎縮等)之盛行，組織工程與再生醫學技術受到高度關注。如何誘導細胞於體外或體內環境中進行增殖、分化，並有效修復受損組織，是當前生物醫學工程的重要挑戰。研究顯示，適當的設計機械刺激不僅可提升細胞生長與功能表現，亦有助於誘導特定的表現分化，如軟骨細胞或肌纖維母細胞的形成。因此，建立一套系統性的機械刺激施力模式，對於提升細胞修復效率與應用於再生醫療具有實質價值。

本研究以質量 - 彈簧 - 阻尼器模型為基礎，並引入非線性 Duffing 方程模擬細胞受周期性外力刺激下的動態變形行為，進一步結合最佳控制理論(Optimal



Control Theory)，探索一套在控制施力頻率與振幅下，能最大化細胞變形量、同時最小化外力與細胞結構內部反作用力的最佳施力策略。透過 MATLAB 實作數值模擬與最佳控制求解，本研究不僅驗證控制策略在變形效率與能量使用上的優勢，亦與未優化控制情境進行系統性比較，期待能為未來細胞培養、疾病修復與機械刺激設計提供理論依據與應用指導。

1.2 文獻回顧

機械刺激對細胞生長與功能調控具有關鍵影響，近年越來越多研究關注其作為細胞行為調控工具之潛力。不同型態的週期性機械力(如剪切力、拉伸與壓縮)已被證實可調控細胞的增殖、分化與排列行為。然而，施力頻率、幅度與應變的設計在實務操作上仍多仰賴經驗法則，缺乏系統性的最佳化規劃。為了建立一套具可行性之週期性刺激參數設計方法，探討頻率對細胞生理反應的關聯性成為重要研究方向。

1.2.1 細胞結構與功能

作為真核細胞中最大且最具剛性的胞器[8]，細胞核持續受到來自細胞內部與外部的機械力作用，這些力量可能導致細胞核出現大小不一的變形如圖 1.1，細胞骨架的力量負責將細胞核定位於極化細胞的特定位置，而在細胞遷移時，肌凝蛋白複合物(actomyosin)所帶來的張應力則必須將細胞核擠壓通過如間質空隙等狹窄區域。

越來越多的證據顯示，細胞核會透過其結構與形態的動態變化，參與細胞對機械刺激的感知與回應[9,10]。因此，細胞核不僅是基因複製與轉錄的主要場所，也應被視為細胞機械傳導(mechanotransduction)的核心，具備機械感知能力，能在接受機械刺激後調節細胞的關鍵功能。

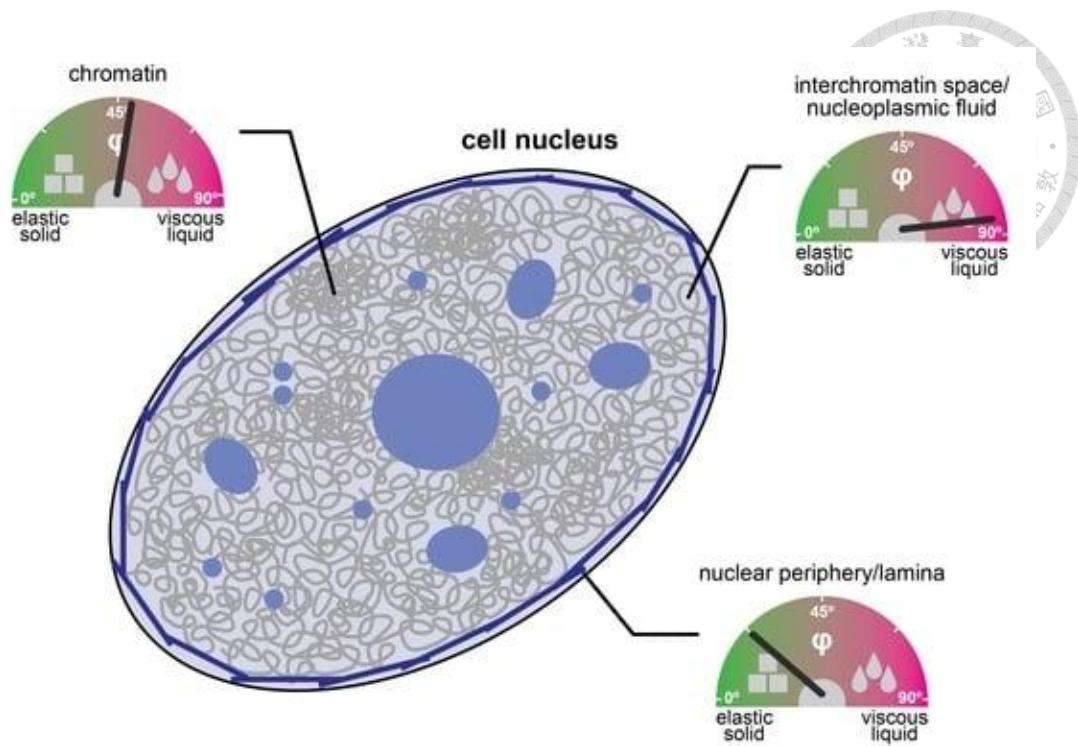


圖 1.1 細胞核結構的力學性質示意圖[11]。

細胞膜是複雜的多組分結構，參與多種基本的細胞過程，例如物質運輸、能量轉換、訊號傳遞、機械感知、細胞黏附等。所有細胞都被細胞膜包圍，細胞膜將細胞與環境分隔開來，並維持細胞質和細胞外環境之間的基本差異(Glancy and Balaban [12]；Raposo and Stoorvogel [13]；Simons and Toomre [14])。細胞膜具有許多重要的生物學功能，例如在細胞外和細胞內環境之間形成屏障，調節物質的運輸[15]，控制細胞間的通訊[16]，透過蛋白質受體辨別和傳遞電化學訊號[17]。由於細胞膜在多種細胞活動中扮演著至關重要的角色，因此成為包括生物學和物理學在內的多學科研究最具吸引力的主題之一。

細胞骨架執行三項主要功能：第一，它在空間上組織細胞的內容；第二，它在物理和生物化學上將細胞與外部環境連接起來；第三，產生協調的力，使細胞能夠移動與改變形狀。為了實現這些功能，細胞骨架整合了多種細胞質內蛋白質與胞器的活動。儘管骨架一詞讓人聯想到固定不變的結構，但細胞骨架其實並非一個可獨立理解的靜態架構；相反地，它是一個動態且具適應性的結構，其組成的聚合物與調控蛋白不斷地處於變化之中。

細胞骨架聚合物主要有三種：肌動蛋白絲(actin filaments)以及微管(microtubules)還有一類統稱為中間絲(intermediate filaments)的聚合物。這些聚合物共同控制真核細胞的形狀和力學如圖 1.2。這三種物質都組成了網路，不僅能抵抗變形，還可以根據外部施加的力進行重組，並在安排與有助於細胞維持內部結構起著重要作用。微管以及肌動蛋白絲的聚合和去聚合作用可產生定向力，驅動細胞形狀的變化，並與沿著微管和肌動蛋白絲移動的分子馬達一起引導細胞成分的組織排列。

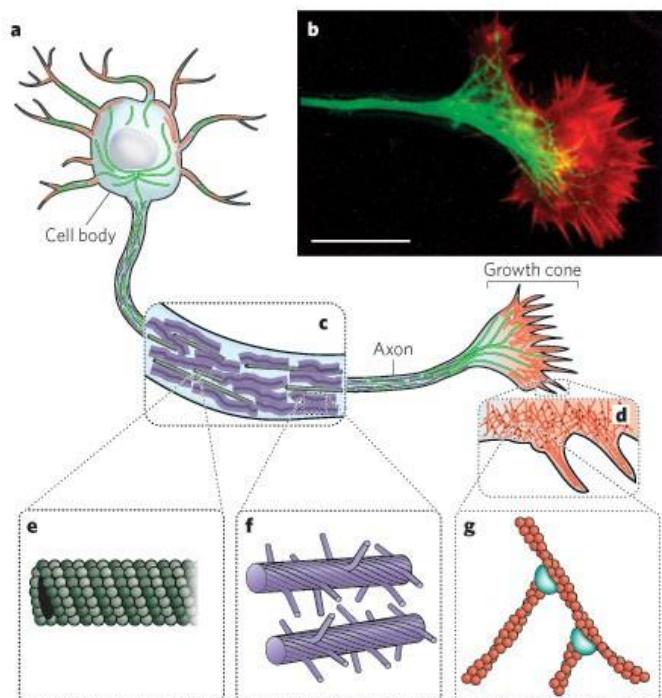


圖 1.2 細胞骨架的元素[18, 19]。

微管是三種聚合物中最具剛性的，並且其組裝與拆卸的動態最為複雜。微管的持續長度(persistence length)是評估絲狀柔軟度的一種指標，數值越大代表剛性越高。然而，微管在細胞內仍可能因受壓縮負載而彎曲[20]。微管能在兩種狀態之間切換：穩定生長與快速縮短[21]，這種現象稱為動態不穩定性(dynamic instability)，使微管骨架得以迅速重組，並讓單一微管能以極快速度搜尋細胞空間[22]。

微管較肌動蛋白絲剛硬，但肌動蛋白絲透過交聯蛋白可形成剛性結構，如均向、束狀與分枝網路。束狀絲支持絲狀突起，參與趨化與細胞間訊號溝通；分枝網路則驅動細胞前緣推進與吞噬。其聚合不具離散切換狀態，而是穩定延伸，適合產生持續推力，用以推動遷移細胞的前緣進行移動[23]。肌動蛋白架構非由中央調控，而是根據訊號系統的局部活動不斷地組裝和拆卸，例如，在爬行的白血球(leukocytes)中，具突進性的分枝肌動蛋白網路會在細胞前緣組裝，這是由細胞膜表面受體所接收的趨化訊號所驅動[24]。類似地，稱為張力纖維(stress fibres)的收縮型肌動蛋白束，會在細胞膜上的整合素(integrins)與其配體結合後，於局部誘導其形成[25]。

中間絲是三種細胞骨架聚合物中最不具剛性的一類，其抵抗張力的能力遠優於抵抗壓力。它們可以透過稱為網蛋白的蛋白質彼此交聯，亦可與微管以及肌動蛋白絲交聯。有些中間絲結構主要是透過與微管或肌動蛋白的相互作用所組成的。許多細胞類型會在面對機械壓力時組裝中間絲，例如氣道上皮細胞中的角蛋白中間絲形成網路，有助於細胞抵抗剪切應力[26]。一類廣泛表現的中間絲由聚合的核纖層蛋白組成，對真核細胞核的機械穩定性具有重要貢獻。

儘管細胞骨架的聚合物的特性和形成的網路類型各不相同，但它們卻錯綜複雜地連接在一起。這些連接的組織和由此形成的細胞骨架網路結構在傳遞壓縮和拉伸應力以及感知機械微環境中起著核心作用[27]。

1.2.2 細胞對機械性微環境的感應

細胞透過其細胞骨架與外部環境緊密連結。無論是與鄰近細胞直接接觸，或是與稱為細胞外基質(ECM)的高密度聚合物網路接觸，細胞都能接收外部訊號，進而引導其展現出如移動，甚至在某些情況下發生分化，例如幹細胞分化為特定譜系細胞等複雜行為。雖然化學訊號的作用早已為人所熟知，但物理訊號直到近年才被廣泛認為具有普遍且強大的影響力。

早在 1920 年代就有觀察指出，微環境的物理性質會影響細胞形狀與行為：當間葉細胞嵌入不同剛性的凝塊中時，其形狀會有所不同[28]。近期研究更指出，細胞骨架收縮所產生的張力可用來感知細胞外基質的機械性質[29]。

特別令人關注的是，細胞與細胞外基質或其他細胞的互動如何導致細胞組織結構與行為。多項研究已強調，物理因素對胚胎發育過程中組織建構具有關鍵角色。



例如 Thery 等人發現，有絲分裂中紡錘體的方向，即細胞分裂平面的定位與子細胞的空間排列會受到細胞外基質蛋白空間分布的影響[30]。他們利用微接觸印刷技術製造特定的細胞外基質圖案，發現細胞會依據與基質的皮質接觸方向來決定分裂方向。

此外，當組織受到外力作用時，甚至會影響細胞增殖如圖 1.3。一項研究顯示，將小鼠乳腺癌細胞聚集形成的腫瘤球體培養在瓊脂糖凝膠中並施加壓縮負荷，會導致高應力區的細胞增殖速率變慢，若應力繼續增大，甚至會引發細胞死亡[31]。

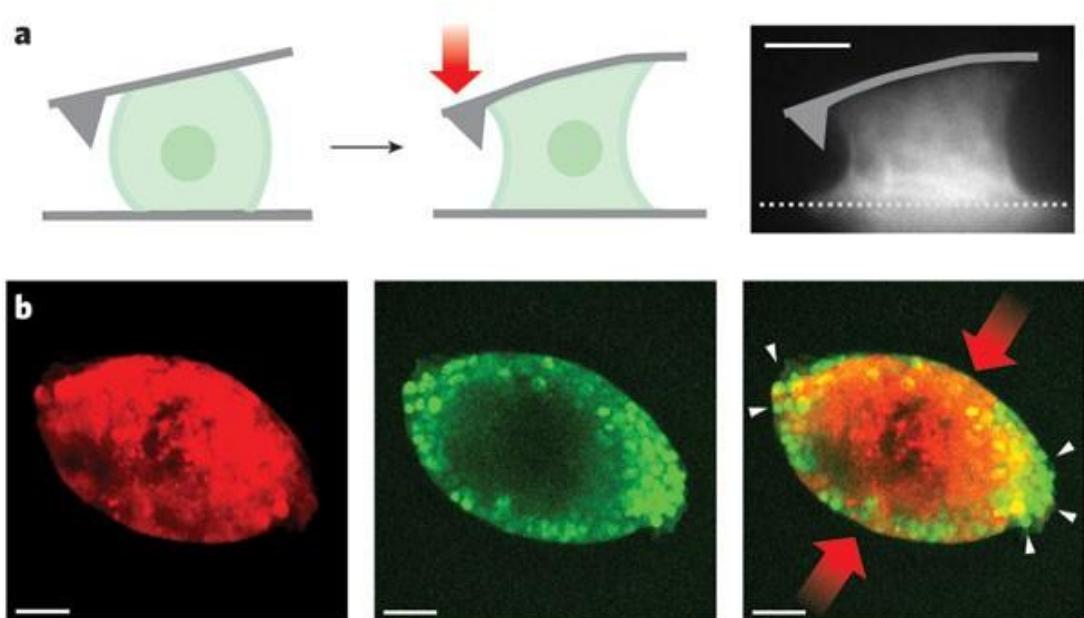


圖 1.3 (a)單一細胞可施加強大的收縮力，進而影響其自身形狀[35,18]。(b)三維腫瘤球體中癌細胞所受的機械應力會改變其生長行為[31]。

越來越多的證據顯示，細胞透過細胞骨架回應機械性訊號已是普遍現象，也使得物理訊號是如何、何時、在哪裡被感知成為研究焦點。例如，間葉幹細胞會根據基材的彈性分化為不同譜系的細胞，而這一現象可被非肌肉型肌球蛋白的抑制劑所阻斷[32]。此外，黏附斑中的支架蛋白 p130Cas 在受力時會發生構造改變，使其更易被 Src 激酶磷酸化[33]。在血管新生過程中，細胞感測基質的彈性則透過 Rho 抑制因子 p190RhoGAP(GRLF1)所控制，進一步調節轉錄因子的活性[34]。

1.2.3 機械刺激技術

生物體的日常生命活動仰賴不同組織與器官的協同運作，例如心臟跳動、肺部呼吸、肌肉收縮與骨骼支撐。因此，許多細胞如肌肉細胞、肌腱細胞、心肌細胞、肺泡細胞、軟骨細胞與內皮細胞皆存在於不斷變化的動態環境中。肌肉細胞、肌腱細胞、心肌細胞與肺泡細胞經常在張力與鬆弛狀態之間轉換；而當人類行走、跳躍或奔跑時，軟骨中的軟骨細胞便承受壓縮力；血管內皮細胞則持續暴露於由血流產生的流體剪切應力中。因此，人們認為機械力在人類生命的不同階段從胚胎發育時期的形態成長到出生後組織和器官功能的成熟和維持都發揮著重要作用 [36]。一個明顯的例子是：適當的身體運動能促進肌肉細胞的增殖，使肌肉變得更大、更強壯；相反地，若因疾病長期臥床，肌肉體積與質量則會逐漸減少。

可將常見的機械刺激類型劃分為四類：張力 (tension)、剪切應力 (shear stress)、壓力 (compression) 與靜水壓力 (hydrostatic pressure) 如圖 1.4。

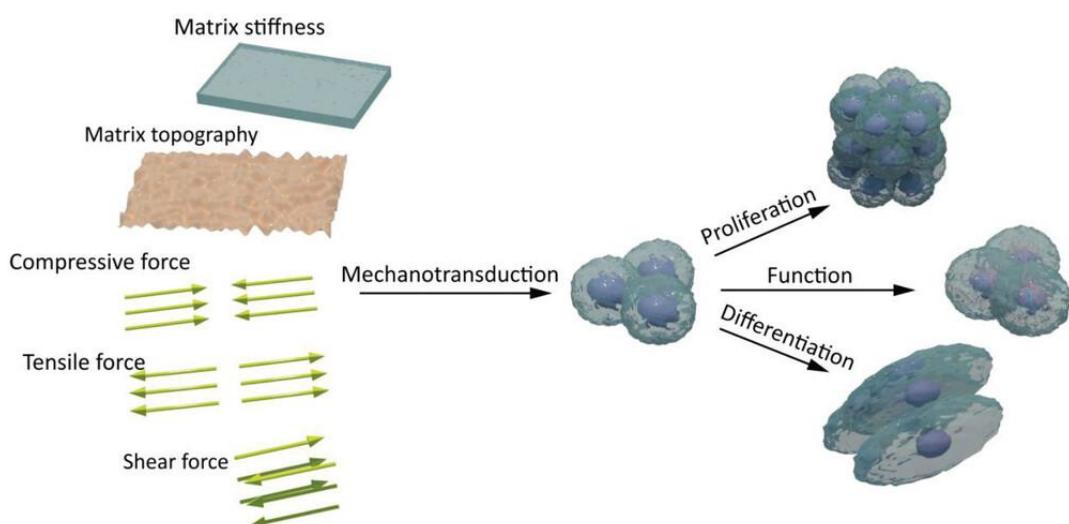


圖 1.4 細胞機械刺激示意圖 [37]。

循環張力刺激可誘導多樣化的生物學反應。例如，內皮細胞在張力作用下呈現對齊排列 [38]，間質幹細胞展現增殖 [39]、成骨分化 [40]。此外，張力可促進成肌分化 [41]、肌腱分化 [42]，並提升三維組織的機械性能 [5]。剪切應力刺激能調控多種

細胞行為。例如，血管內皮細胞在剪切力作用下呈現對齊排列[1,2]，平滑肌細胞出現細胞延展與遷移現象[43]，此外，剪切應力可誘導正常骨母細胞增殖反應[44]。壓縮刺激廣泛應用於細胞機械反應研究中，例如，軟骨細胞在壓縮力作用下表現出細胞形變[3]、基質合成[4]，人類乳癌細胞則顯示細胞遷移[45]、增殖反應[46]，此外，壓力可促進 hMSCs 的成骨分化[47]。相較於張力、剪切與壓縮力，靜水壓力更容易均勻地施加於細胞與組織模型上，通常是將細胞、含細胞支架或工程組織置於密閉腔室中，透過液體施加恆定或循環的壓力[48]。研究顯示，靜水壓力刺激可有效促進軟骨生成與成骨作用[49,50]。

1.2.4 應變強度與細胞反應

機械刺激在調控細胞行為、結構排列與功能性成熟上扮演關鍵角色，適用於多種組織工程。當機械應變強度增加時，細胞所表現出的生物反應亦呈現相應提升，包含結構蛋白合成、細胞功能增強與分化指標上升。

在誘導多能幹細胞分化而來的心肌細胞(iPSC-CMs)成長方面，Dou 等人[51]開發一套可施加0 %至20 % 週期性拉伸的微型裝置平台，隨著應變強度提升至15%，心肌細胞的收縮力、肌節長度與 β -肌球蛋白重鏈(MYH7)表現皆顯著上升。Kang 等人[52]對 UC-MSCs 施加5%與10%應變可提升骨向分化標記並降低幹細胞表面抗原。此外，Liu 等人[53]所建立之靜態預拉伸模型，於 PDMS 膜施加10 %、20 %、30 %預拉伸後接種 MSC，觀察到細胞排列趨一致於張力方向，並促進 MyoD 表現。對 MSC 或瓣膜間質細胞施加10%至20% 應變則可增加 COL3A1 表現與膠原蛋白合成[54]。

O'Callaghan 與 Williams [55]以人類血管平滑肌細胞為模型，發現當週期性拉伸從10 %升16 %時，細胞產生更多纖維連結蛋白、膠原蛋白與基質金屬蛋白酶2(MMP-2)，且轉化生長因子 β 1(TGF- β 1)表現亦同步上升。在單次瞬時機械負載模型中，觀察到血管平滑肌細胞在60 %至80 %應變下 DNA 合成上升，伴隨 FGF-2 表現顯著提升，顯示短暫大應變亦可觸發增殖訊號[56]。另有研究針對內皮與平滑肌細胞於2%至20%週期性拉伸下進行觀察，發現細胞骨架重組與排列角度一致性皆與應變大小成正比，顯示力學微環境可塑造組織方向性[57]。

Peterson 與 Pizza [58]以骨骼肌細胞進行10 kPa至70 kPa機械拉伸處理，發現IL-8 與 GM-CSF 分泌量隨應變增加而上升，並能促進嗜中性球趨化反應。Fermor等人[59]則以人類初代成骨細胞為模型，研究不同應變大小對細胞增殖與前列腺素E2(PGE2)釋放的影響，指出細胞增殖在1600微應變下達到最大化，而 PGE2 釋放則在4400微應變時顯著提升，顯示不同功能反應對應變大小的敏感性具有差異。

在人工心瓣膜模型中，週期性拉伸由5%增至15%能有效促進細胞排列，並提升結構強度[60]。綜合上述，機械應變強度越高，細胞分化、結構重塑與功能表現通常越明顯。界定適當的應變範圍將有助於提升細胞工程效率並避免過度刺激造成損傷。

第二章 最佳控制理論



2.1 基本問題和必要條件

2.1.1 定義

本研究所採用之最佳控制理論，為一種已有完整理論架構的數學工具，廣泛應用於工程、經濟與生物系統等領域的決策制定。其核心目的是在特定的動態系統與目標函數條件下，自動導出能使系統運作達到最理想狀態的最佳控制函數。針對由常微分方程所描述的基本控制問題，通常將 $u(t)$ 視為控制函數，而 $x(t)$ 則代表系統的狀態函數。狀態函數滿足依賴控制函數的微分方程式，如下：

$$x'(t) = g(t, u(t), x(t)) \quad (2.1.1)$$

藉由調控控制變數 $u(t)$ ，進而改變狀態變數 $x(t)$ ，系統行為就會發生對應的改變。因此，我們可以將控制函數和狀態函數的關係視為 $u(t) \mapsto x = x(u)$ 。我們的基本最佳控制問題，就是在給定條件下，尋找一個分段連續的控制函數 $u(t)$ 以及其對應的狀態函數 $x(t)$ ，使得某個目標函數達到最大化，也就是

$$\begin{aligned} \max_u \quad & \int_{t_0}^{t_1} f(t, u(t), x(t)) dt \\ \text{subject to} \quad & x'(t) = g(t, u(t), x(t)) \\ & x(t_0) = x_0, x(t_1) \text{ free.} \end{aligned} \quad (2.1.2)$$

這種最大化控制稱為最佳控制，所謂 $x(t_1)$ 是自由的，意指 $x(t_1)$ 該終端狀態值不受限制，我們預期整個問題可以在給定的時間區間上以連續形式加以表達。因此，在一個最佳控制問題中，函數 f 和 g 在其三個變數裡 t 、 $x(t)$ 、 $u(t)$ 均應具備連續可微性。換句話說，控制函數將總是分段連續的，而其對應的狀態函數也將總是分段可微的。

2.1.2 目標函數

要建立一個最佳控制問題，除了要有描述系統動態的微分方程，還必須加入一個目標函數。這個目標函數代表控制系統中決策者欲達成的目標，並以系統的狀態與控制函數為基礎，設計出能夠引導系統運作的策略。其數學形式可表達如下：



$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, u(t), x(t)) dt. \quad (2.1.3)$$

目標函數之建構會根據決策者所要解決的問題和所希望達成的目標而有所不同。於最佳控制問題情境中，我們會透過改變控制函數，來使目標函數達到最大化或最小化，從而實現特定的目標。例如，可以調整營養物的投放量，使細菌能最大程度地繁殖，同時盡可能減少資源投入[61]。

為了建構目標函數，我們需要考慮問題本身的限制條件與系統效能的需求。這些需求或限制可能包括生物的成長速率、反應敏感度、環境因素以及財務成本等。目標函數可以設計為單一函數，或是多個函數的組合，以符合決策者的需求。在這個情境中，我們將使用先前提出的範例[61]

$$\begin{aligned} & \max_u \int_0^T Ax(t) - Bu(t)^2 dt \\ & \text{subject to } x'(t) = -\frac{1}{2}x(t)^2 + Cu(t), \\ & x(0) = x_0 > -2, A \geq 0, B > 0. \end{aligned} \quad (2.1.4)$$

在這最佳控制問題內， $x(t)$ 表示隨著時間的細菌數量， $u(t)$ 為隨著時間去添加的化學物質量， A 表示細菌成長所帶來的效益權重， B 表示控制成本的權重， C 則表示營養物對細菌增長的促進強度。在這系統中目標函數的意思為，整段時間 T 中，預期最小化營養物投入所需的成本，同時最大化細菌數量所帶來的正效益。透過調整參數 A 、 B 與 C ，決策者可以更清楚地了解這些因素對系統的影響。

在大多數的最佳控制問題中，目標函數中的控制函數通常會被設定為線性一階或二階形式，這是因為它們具有良好的數學性質。這些形式不僅能保證解的唯一性、提高計算效率，還能與物理意義良好對應[61]。

2.1.3 必要條件

處理最佳控制問題的主要方法，是推導出一組最佳控制與其滿足對應狀態所需的必要條件。必要條件最早由 Pontryagin 與其合作者於 1950 年代提出[33]。Pontryagin 透過伴隨函數(adjoint function)的引入概念，得以將系統微分方程整合進目標函數之中。這個概念類似於多變數微積分中的拉格朗日乘數，伴隨函數在優化函數的同時也強制滿足系統限制。首先，我們需確定伴隨函數應滿足的條件；接著，

藉由對從控制函數到目標函數的映射進行微分，可進一步推導出最佳控制與最佳狀態及其伴隨函數之間的關係。

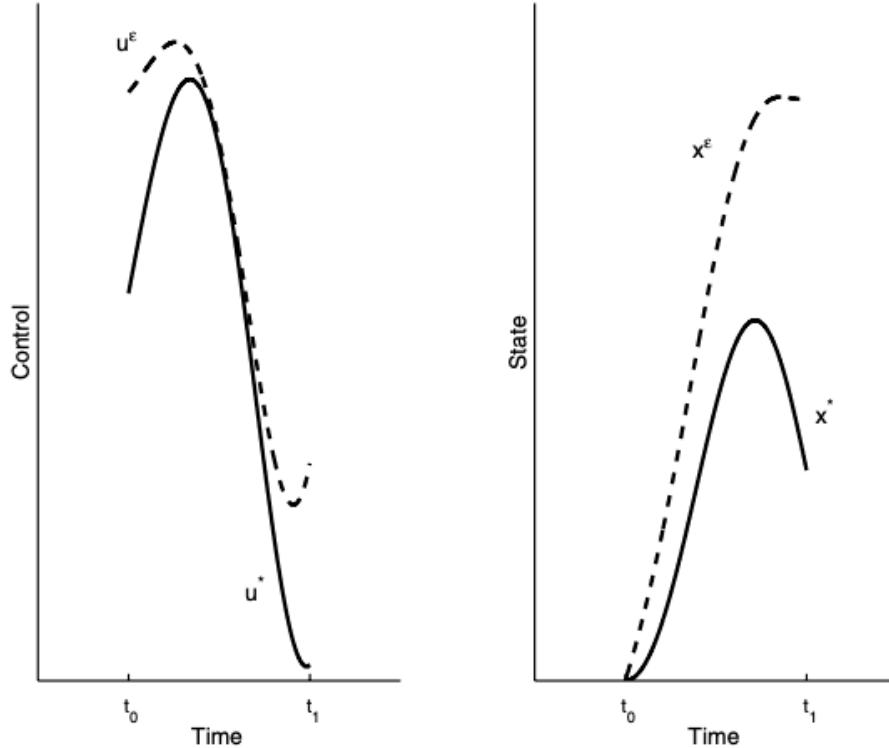


圖 2.1 最佳化控制函數 u^* 及最佳化狀態函數 x^* (實線) 與未最佳化控制 u^ϵ 及未最佳化狀態函數 x^ϵ (虛線) [61]。

考慮圖 2.1 中所示的最佳化系統與其尚未最佳化的對應系統。假設存在一個分段連續的最佳控制 u^* 及其對應的最佳狀態 x^* (此處*表示已最佳化)，且對任意類型的目標函數而言皆成立。鑑於 u^* 為該問題的最佳控制解，因此對任何可接受的控制函數 u ，其目標函數值皆滿足 $\infty > J(u^*) \geq J(u)$ 。令 $h(t)$ 為一個分段連續且任意的變異函數， ϵ 為一常數，可得任意的控制函數為

$$u^\epsilon(t) = u^*(t) + \epsilon h(t) . \quad (2.1.5)$$

令 x^ϵ 為對應於控制函數 u^ϵ 的狀態函數，亦即 x^ϵ 滿足以下條件：

$$\frac{d}{dt} x^\epsilon(t) = g(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t)) , \quad (2.1.6)$$



同時在 u^ϵ 連續的區間上，皆考慮其對應的軌跡。由於所有軌跡皆從相同的初始位置出發，因此我們取 $x^\epsilon(t_0) = x_0$ ，如圖 2.1 所示。

可以很容易看出，當 $\epsilon \rightarrow 0$ 時，對所有的時間點 t 都有 $u^\epsilon(t) \rightarrow u^*(t)$ 。此外，對所有的時間點 t 而言

$$\left. \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} = h(t) . \quad (2.1.7)$$

事實上，對於 x^* 也有類似的情形。由於對函數 g 所作的假設，可得

$$x^\epsilon(t) \rightarrow x^*(t) , \quad (2.1.8)$$

此外，其導數為

$$\left. \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} \quad (2.1.9)$$

所有的時間點 t 上皆存在。這個量的實際數值雖然不重要，我們只需要知道它存在即可。

在控制函數 $u^\epsilon(t)$ 下的目標函數其形式為

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t)) dt , \quad (2.1.10)$$

現在我們引入伴隨函數或稱伴隨變數 λ 。令 $\lambda(t)$ 為定義在區間 $[t_0, t_1]$ 上的一個分段可微函數，其具體形式將由後續推導決定。根據微積分基本理論得到關係

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt = \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) - \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) , \quad (2.1.11)$$

移項後可得

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) = 0 . \quad (2.1.12)$$

把式(2.1.10)及式(2.1.12)相加，得到

$$\begin{aligned} J(u^\epsilon) &= \int_{t_0}^{t_1} \left[\frac{d}{dt} (\lambda(t)x^\epsilon(t)) + f(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t)) \right] dt + \lambda(t_0)x_0 \\ &\quad - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) \\ &= \int_{t_0}^{t_1} [\lambda'(t)x^\epsilon(t) + f(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t)) + g(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t))] dt + \lambda(t_0)x_0 \\ &\quad - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) . \end{aligned} \quad (2.1.13)$$



這裡我們使用了乘積法則，並令 $g(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t)) = \frac{d}{dx} x^\epsilon$ ，該等式在除了有限個點以外的所有點皆成立。由於控制 u 對應的目標函數 J 在 u^* 處取得最大值，因此 $J(u^\epsilon)$ 對 ϵ 的導數為 0，也就是

$$0 = \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \Big|_{\epsilon=0} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon}, \quad (2.1.14)$$

這裡給出了一個積分表示式的極限。一種 Lebesgue 控制收斂理論 (Lebesgue Dominated Convergence Theorem) 的變形式 [62,63,64] 允許我們將極限，也就是導數移入積分內。這是因為積分的區間是緊緻的，且被積函數具有分段可微性。因此，

$$\begin{aligned} 0 &= \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \Big|_{\epsilon=0} \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \frac{\partial}{\partial \epsilon} [\lambda'(t)x^\epsilon(t) + f(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t)) \\ &\quad + g(t, u^\epsilon(t), x^\epsilon(t))\lambda(t)] dt \Big|_{\epsilon=0} - \frac{\partial}{\partial \epsilon} \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) \Big|_{\epsilon=0}, \end{aligned} \quad (2.1.15)$$

將連鎖律 (chain rule) 應用於函數 f 和 g ，可得

$$\begin{aligned} 0 &= \int_{t_0}^{t_1} \left[f_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + f_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} \right. \\ &\quad \left. + \lambda(t) \left(g_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + g_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right) \right] dt \Big|_{\epsilon=0} - \lambda(t_1) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0}. \end{aligned} \quad (2.1.16)$$

其中， f_x 、 f_u 、 g_x 和 g_u 等項的變數為 $(t, x^*(t), u^*(t))$ 。將式 (2.1.16) 中的各項重新排列後可得

$$\begin{aligned} 0 &= \int_{t_0}^{t_1} \left[\frac{(f_x + \lambda(t)g_x + \lambda'(t))(\partial x^\epsilon)}{\partial \epsilon(t)} \right. \\ &\quad \left. + (f_u + \lambda(t))h(t) \right] dt - \lambda(t_1) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0}. \end{aligned} \quad (2.1.17)$$

我們希望選擇適當的伴隨函數，以簡化式 (2.1.17)，方法是使下列項目的係數消失，如下：

$$\frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t) \Big|_{\epsilon=0}. \quad (2.1.18)$$

因此，我們選擇伴隨函數 $\lambda(t)$ 來滿足以下條件：

$$\lambda'(t) = -[f_x(t, u^*(t), x^*(t)) + \lambda(t)g_x(t, u^*(t), x^*(t))], \quad (2.1.19)$$



所需滿足的的邊界條件如下：

$$\lambda'(t_1) = 0, \quad (2.1.20)$$

我們稱式(2.1.19)為伴隨方程(adjoint equation)，而式(2.1.20)為橫截性條件(transversality condition)。因此，我們可以將式(2.1.17)簡化為

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} [f_u(t, u^*(t), x^*(t)) + g_u(t, u^*(t), x^*(t))\lambda(t)] h(t) dt. \quad (2.1.21)$$

因為此結果對所有分段連續性的變異變數 $h(t)$ 都成立，因此可得

$$h(t) = f_u(t, u^*(t), x^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, u^*(t), x^*(t)). \quad (2.1.22)$$

在這種情況下：

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} [f_u(t, u^*(t), x^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, u^*(t), x^*(t))]^2 dt, \quad (2.1.23)$$

這表示所謂的最佳性條件(optimality condition)，表示為

$$f_u(t, u^*(t), x^*(t)) + g_u(t, u^*(t), x^*(t))\lambda(t) = 0 \quad \text{for all } t_0 \leq t \leq t_1. \quad (2.1.24)$$

這些方程式構成了一組最佳控制與對應狀態所必須滿足的必要條件。在實務上，我們不需要針對每個具體問題都重新推導這些方程式。事實上，這些必要條件可以從 Hamiltonian 函數 H ，該函數定義如下：

$$\begin{aligned} H(t, u, x, \lambda) &= f(t, u, x) + \lambda g(t, u, x) \\ &= \text{integrand} + \text{adjoint} * \text{RHS of DE} \end{aligned} \quad (2.1.25)$$

我們的目標是在 $u = u^*$ 處使 Hamiltonian 函數 H 最大化，且上述必要條件可用 Hamiltonian 的形式來表示如下：

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \text{ at } u^* \rightarrow f_u + \lambda g_u = 0, \quad (2.1.26)$$

$$\lambda' = \frac{\partial H}{\partial x} \rightarrow \lambda' = -(f_x + \lambda g_x), \quad (2.1.27)$$

$$\lambda(t_1) = 0. \quad (2.1.28)$$

其中式(2.1.26)為最佳性條件，而式(2.1.27)為伴隨方程。給定狀態方程的動態形式：

$$x' = g(t, x, u) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}, \quad x(t_0) = x_0. \quad (2.1.29)$$

2.2 Pontryagin's 最大值原理

為了計算最佳控制問題，我們將運用前一節所建立的必要條件作為基礎。同時，



我們也會引入兩個可延伸至 Pontryagin's 最大值原理的定理，該原理提供了一套系統化的方法，用以描繪最佳控制的特性[65]。

THEOREM 2.1

若 $u^*(t)$ 和 $x^*(t)$ 為問題式(2.1.2)的最佳解，則存在一個分段可微的伴隨變數 $\lambda(t)$ ，使得

$$H(t, u(t), x^*(t), \lambda(t)) \leq H(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)), \quad (2.2.1)$$

對於每個時間點 t 的所有控制 u 均成立，其中 Hamiltonian 函數 H 定義為

$$H = f(t, u(t), x(t), \lambda(t)) + g(t, u(t), x(t))\lambda(t), \quad (2.2.2)$$

並且滿足以下條件：

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t))}{\partial x}, \quad (2.2.3)$$

$$\lambda(t_1) = 0. \quad (2.2.4)$$

定理 2.1 的證明已在前一節完成。這些條件提供了一種條理分明的途徑，能夠在不必直接對目標函數進行繁瑣的變化計算下，分析並解決最佳控制問題。改採用一種更聰明的方法，藉由建立 Hamiltonian 函數並同時解出狀態方程與伴隨方程，我們可以有系統地推導出最佳控制策略。

THEOREM 2.2

假設 $f(t, x, u)$ 和 $g(t, x, u)$ 在其三個變數上皆為連續可微函數，且對於控制變數 u 為凹函數。假設 u^* 是問題式(2.1.2)的最佳控制，對應的狀態為 x^* ，並且 λ 為一個分段可微函數，且對所有時間點 t 都滿足 $\lambda(t) \geq 0$ 。又假設對於所有時間點 t ，皆為

$$0 = H_u(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)), \quad (2.2.5)$$

那麼對於所有控制 u 以及每一個 $t_0 \leq t \leq t_1$ ，皆為

$$H(t, u(t), x^*(t), \lambda(t)) \leq H(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)). \quad (2.2.6)$$

PROOF

固定一個控制函數 u 以及一個時間點 t ，其中 $t_0 \leq t \leq t_1$ 。則



$$\begin{aligned}
& H(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)) - H(t, u(t), x^*(t), \lambda(t)) \\
&= [f(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)) + \lambda(t)g(t, u^*(t), x^*(t))] \\
&\quad - [f(t, u(t), x^*(t), \lambda(t)) + \lambda(t)g(t, u(t), x^*(t))] \\
&= [f(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)) - f(t, u(t), x^*(t), \lambda(t))] \\
&\quad + \lambda(t)[g(t, u^*(t), x^*(t)) - g(t, u(t), x^*(t))] \\
&\geq (u^*(t) - u(t))f_u(t, u^*(t), x^*(t)) \\
&\quad + \lambda(t)(u^*(t) - u(t))g_u(t, u^*(t), x^*(t)) \\
&= (u^*(t) - u(t))H_u(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)) = 0.
\end{aligned} \tag{2.2.7}$$

從第 3 行推導到第 4 行，是利用了函數 f 與函數 g 的切線性質 (tangent line property)，以及因為 $\lambda(t) \geq 0$ 的關係。

同樣的推理也可以套用在最小化問題中，並得出相同的必要條件。在最小化問題中，我們是針對每個時間點去最小化 Hamiltonian，因此 Pontryagin 最大值原理中的不等式方向會顛倒。實際上，若在最小化問題中， f 與 g 對於控制變數 u 是凸函數，則我們可以推導出

$$H(t, u(t), x^*(t), \lambda(t)) \geq H(t, u^*(t), x^*(t), \lambda(t)), \tag{2.2.8}$$

依照與定理 2.1 相同的推理方式。

我們已將原本尋找一個控制函數，使其在滿足微分方程與初始條件的情況下，對目標函數進行極值化的問題，轉換為針對控制函數，在每一時間點上最大化 Hamiltonian 函數的問題。因此，在推導必要條件時，我們不需要直接計算目標函數中的積分項，只需要使用 Hamiltonian 函數即可。接下來，我們將會看到 Hamiltonian 在最佳控制下於每個時間點 t 皆達最大值這一性質的實用性。我們稍後將會探討一些例子，說明 Hamiltonian 的凹性或凸性在最佳策略中扮演的關鍵角色。我們也可以利用凹凸性條件來判斷一個控制是對應於最大化還是最小化目標函數的控制。如果

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} < 0 \text{ at } u^*, \tag{2.2.9}$$

此問題為最大化問題；反之，若



(2.2.10)

則該問題為最小化問題。

透過構造 Hamiltonian 函數，並建立伴隨微分方程、橫截性條件與最佳性條件來解決最佳控制問題。

2.3 回報項

在許多情況下，除了在整個時間區間內最大化或最小化某些項目之外，我們通常也會希望在某個特定時間點最大化某個函數的值，特別是在時間區間的結束時刻。例如，在癌症模型中，可能希望最小化治療結束時腫瘤細胞的數量；又或者在流行病模型中，目標是最小化結束時的感染者人數。在我們前面提到的例子中的焦點就是最大化細菌在終點時刻的濃度。為了正確處理這類目標，最佳性條件必須進行調整，以反映這種對終點的強調。一般而言，將考慮以下的設定：

$$\begin{aligned} & \max_u \left[\phi(x(t_1)) + \int_{t_0}^{t_1} f(t, u(t), x(t)) dt \right] \\ & \text{subject to } x'(t) = g(t, u(t), x(t)) , \\ & \quad x(t_0) = x_0 , \end{aligned} \tag{2.3.1}$$

其中 $\phi(x(t_1))$ 是針對最終位置或族群數量 $x(t_1)$ 的目標。我們稱 $\phi(x(t_1))$ 為回報項 (payoff term)，有時也被稱為終端收益項 (salvage term)。現在請考慮這個項目對於必要條件推導所造成的變化。我們的目標函數變為

$$\int_{t_0}^{t_1} f(t, u(t), x(t)) dt + \phi(x(t_1)) = J(u) . \tag{2.3.2}$$

在計算以下式時，

$$0 = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon} \tag{2.3.3}$$

唯一的變化出現在終點時間的條件上，如下：

$$\begin{aligned} 0 = & \int_{t_0}^{t_1} \left[(f_x + \lambda g_x + \lambda') \frac{dx^\epsilon}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0} + (f_u + \lambda g_u) h \right] dt \\ & - (\lambda(t_1) - \phi'(x(t_1))) \frac{dx^\epsilon}{d\epsilon}(t_1) \Big|_{\epsilon=0} . \end{aligned} \tag{2.3.4}$$



因此，如果我們選擇伴隨函數 λ 使其滿足前述的伴隨方程，並且同時滿足

$$\lambda'(t) = -f_x(t, u^*, x^*) - g_x(t, u^*, x^*)\lambda(t) \quad (2.3.5)$$

$$\lambda(t_1) = \phi'(x^*(t_1)) \quad (2.3.6)$$

那麼式(2.3.4)可以簡化為

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} (f_u + \lambda g_u) h dt \quad (2.3.7)$$

並且得到最佳性條件

$$f_u(t, u^*, x^*) - g_u(t, u^*, x^*)\lambda = 0 \quad (2.3.8)$$

如同前述，必要條件的唯一修改在於橫截性條件，如式(2.3.6)所示。這項調整是為了處理那些目標著重於某個特定終點值的問題。這種做法提供了一種有系統的方法，能夠有效處理具有終端回報項的問題。

2.4 求解最佳控制問題步驟

我們可以將最佳控制問題視為一開始有兩個未知數：最佳控制 u^* 及其對應的最佳狀態 x^* 。我們引入了一個伴隨函數 λ ，它的作用像是拉格朗日乘數，能將微分方程的資訊結合進目標函數的最大化過程中。以下將概略介紹這套理論如何應用於最佳控制問題中。

1. 為問題建立 Hamiltonian 函數，如下：

$$\begin{aligned} & \max_u \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt \\ & \text{subject to } x'(t) = g(t, u(t), x(t)), x(t_0) = x_0, \\ & \quad H(t, u, x, \lambda) = f(t, u, x) + g(t, u, x)\lambda. \end{aligned} \quad (2.4.1)$$

2. 寫出伴隨微分方程、橫截性條件以及最佳性條件。此時會有三個未知數：

u^* 、 x^* 與 λ 。

3. 嘗試利用最佳性條件 $H_u = 0$ 來求解出 u^* ，也就是將 u^* 表示成 x^* 和 λ 的函數。

4. 求解聯立的兩個微分方程即針對 x^* 與 λ ，配合兩個邊界條件，並將上一步得到的 u^* 表達式代入方程中。

5. 得到最佳狀態與伴隨函數後，回代求出最佳控制函數 u^* 。

接下來，讓我們透過幾個例子更深入理解這些概念。

Example 1

假設一目標函數為

$$\begin{aligned} \min_u \frac{1}{2} \int_0^1 3x(t)^2 + u(t)^2 dt \\ \text{subject to } x'(t) = u(t) + x(t), x(0) = 1. \end{aligned} \quad (2.4.2)$$

建立此問題的 Hamiltonian 函數為

$$H = \frac{3}{2}x^2 + \frac{1}{2}u^2 + x\lambda + u\lambda, \quad (2.4.3)$$

此問題為一個最小化問題，因為

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = 1 > 0. \quad (2.4.4)$$

必要條件為

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u} = u + \lambda \text{ at } u^* \Rightarrow u^* = -\lambda, \quad (2.4.5)$$

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} = -3x - \lambda, \quad (2.4.6)$$

$$\lambda(1) = 0. \quad (2.4.7)$$

將先前推導出的控制函數 u 的表達式代入 x' 的方程式中，我們得到

$$\begin{pmatrix} x \\ \lambda \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ -3 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ \lambda \end{pmatrix}, \quad (2.4.8)$$

該係數矩陣的特徵值為 2 和 -2。透過求特徵向量，可得

$$\begin{pmatrix} x \\ \lambda \end{pmatrix}(t) = C_1 \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \end{pmatrix} e^{2t} + C_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 3 \end{pmatrix} e^{-2t}. \quad (2.4.9)$$

利用初始條件 $x(0) = 1$ 、 $\lambda(1) = 0$ ，可得 $C_1 = 3C_2 e^{-4}$ 、 $C_2 = \frac{1}{3e^{-4} + 1}$ 。因此，結合最佳性條件，最佳解為

$$u^*(t) = \frac{3e^{-4}}{3e^{-4} + 1} e^{2t} - \frac{3}{3e^{-4} + 1} e^{-2t}, \quad (2.4.10)$$

$$x^*(t) = \frac{3e^{-4}}{3e^{-4} + 1} e^{2t} + \frac{1}{3e^{-4} + 1} e^{-2t}, \quad (2.4.11)$$

而最佳解的圖形如圖 2.2 所示。



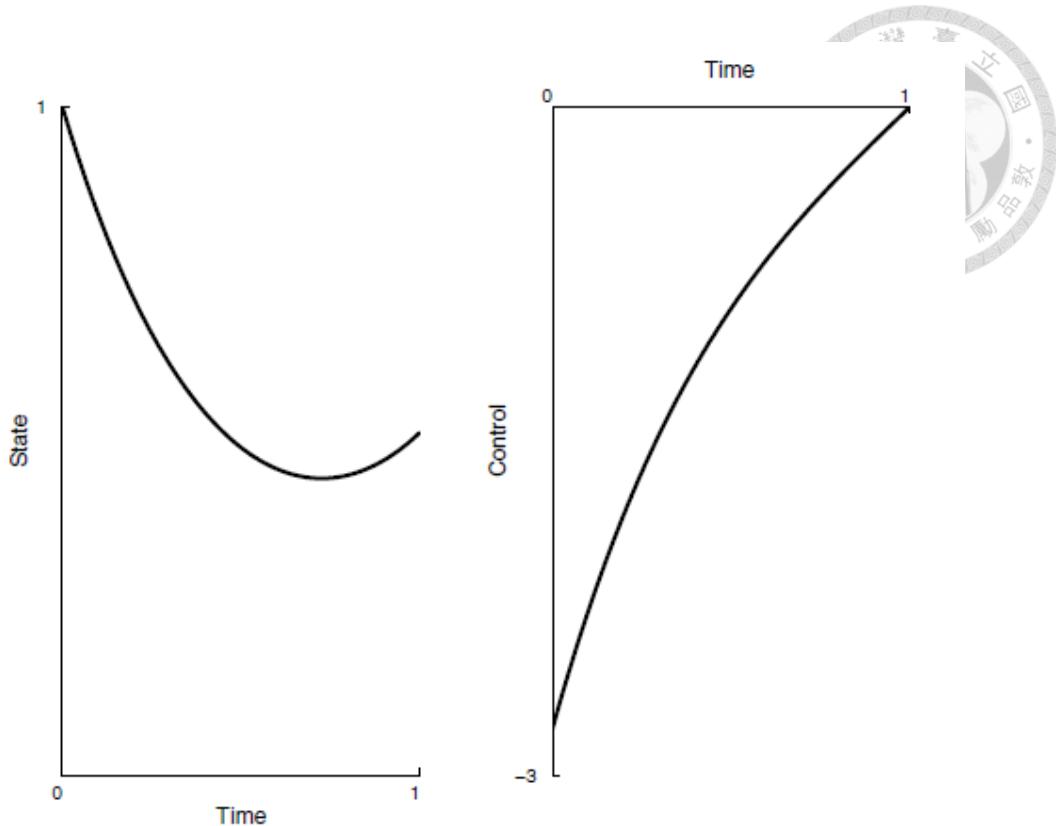


圖 2.2 Example 1 的最佳狀態 x^* 及最佳控制 u^* [61]。

Example 2

假設一目標函數為

$$\min_u \frac{1}{2} \int_0^\pi u(t)^2 - x(t)^2 dt \quad (2.4.12)$$

subject to $x''(t) = u(t)$, $x(0) = 1$, $x'(0) = 1$ 。

令 $x_1 = x$, $x_2 = x'$, 將問題轉換為

$$\begin{aligned} & \min_u \frac{1}{2} \int_0^\pi u(t)^2 - x(t)^2 dt \\ & \text{subject to} \quad x_1'(t) = x_2(t) , x_1(0) = 1 , \\ & \quad x_2'(t) = u(t) , x_2(0) = 1 . \end{aligned} \quad (2.4.13)$$

引入兩個伴隨函數，分別對應每個狀態函數，並建構 Hamiltonian 函數如下：

$$H = \frac{1}{2}u^2 - \frac{1}{2}x_1^2 + \lambda_1 x_2 + \lambda_2 u . \quad (2.4.14)$$

此問題為一個最小化問題，因為



(2.4.15)

(2.4.16)

必要條件為

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u} = u + \lambda_2 \text{ at } u^* \Rightarrow u^* = -\lambda_2 , \quad (2.4.16)$$

$$\lambda'_1(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = x_1 , \lambda_1(\pi) = 0 , \quad (2.4.17)$$

$$\lambda'_2(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -\lambda_1 , \lambda_2(\pi) = 0 , \quad (2.4.18)$$

$$\lambda_1(\pi) = 0 , \lambda_2(\pi) = 0 . \quad (2.4.19)$$

因 $\lambda_2''' = -\lambda_1''' = -x_1'' = -x_2' = -u = \lambda_2$ ，利用伴隨方程與狀態方程可得

$$x_1(t) = -Ae^t - Be^{-t} + C \cos t + D \sin t , \quad (2.4.20)$$

$$x_2(t) = -Ae^t + Be^{-t} - C \sin t + D \cos t , \quad (2.4.21)$$

$$\lambda_1(t) = -Ae^t + Be^{-t} + C \sin t - D \cos t , \quad (2.4.22)$$

$$\lambda_2(t) = Ae^t + Be^{-t} + C \cos t + D \sin t . \quad (2.4.23)$$

其中 A 、 B 、 C 、 D 為常數。利用 $x_1(0) = 0$ ， $x_2(0) = 0$ 以及 $\lambda_1(\pi) = 0$ ， $\lambda_2(\pi) = 0$ ，可得

$$\begin{pmatrix} -1 & -1 & 1 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 1 \\ -e^{-\pi} & e^{-\pi} & 0 & 1 \\ e^{\pi} & e^{-\pi} & -1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \\ C \\ D \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} . \quad (2.4.24)$$

近似解 $A \approx 0.0452$ ， $B = 0$ ， $C = D \approx 1.0452$ ，因此最佳解為

$$u^*(t) = -0.0452e^t - 1.0452(\cos t + \sin t) , \quad (2.4.25)$$

$$x^*(t) = -0.0452e^t + 1.0452(\cos t + \sin t) , \quad (2.4.26)$$

而最佳解的圖形如圖 2.3 所示。

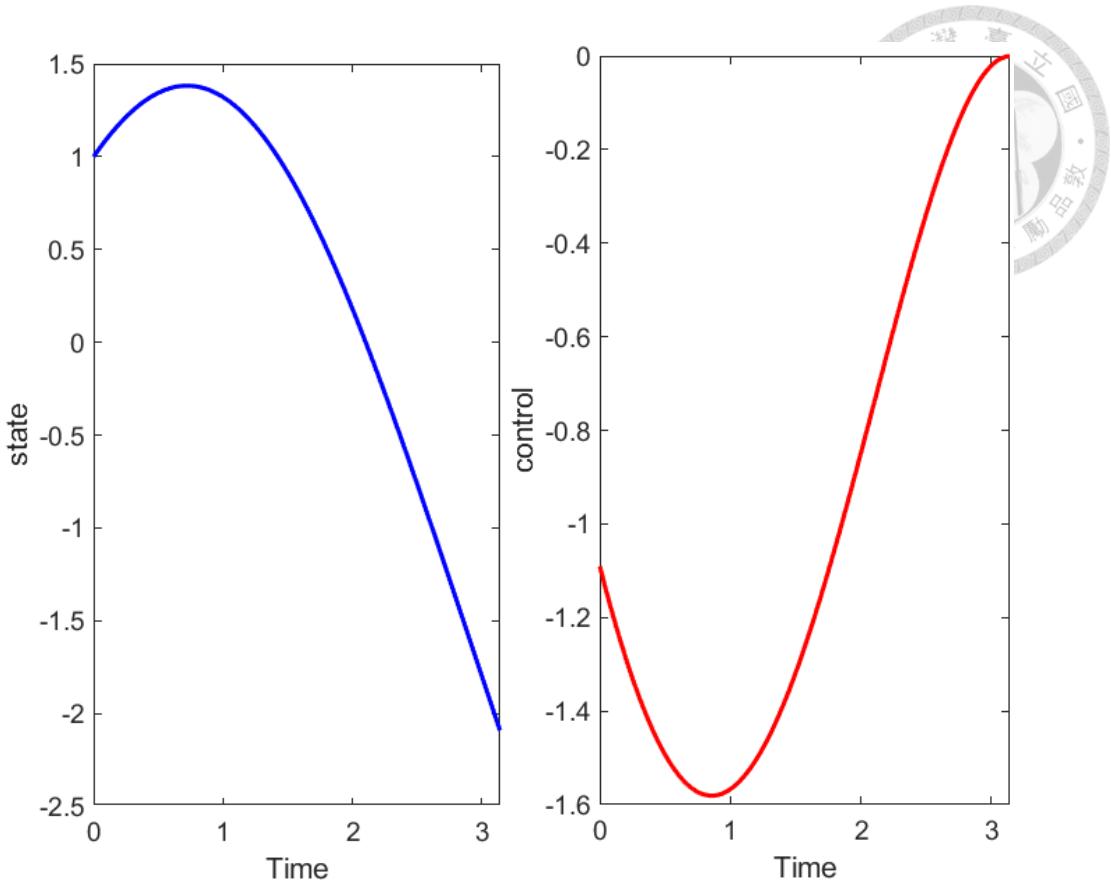


圖 2.3 Example 2 的最佳狀態 x^* 及最佳控制 u^* 。

本節透過兩個具代表性的範例，一個單變數範例與一個多變數範例，分別說明最佳控制問題的解題架構與實作流程。從一維系統的解析解推導，到二維系統中伴隨函數與控制函數的聯立求解，兩個範例清楚展示了最佳控制理論在不同系統維度下的應用方式。儘管多變數問題在推導與運算上更為複雜，整體的求解架構包括 Hamiltonian 函數建構、伴隨與狀態方程設定、控制回代仍具一致性。這也突顯最佳控制理論作為一套實用性工具，能有效處理更高維度與更真實條件下的控制問題。本章所建立之理論基礎，將作為後續數值模擬與細胞力學模型應用的核心，進一步驗證其於複雜生理系統中的可行性與實際價值。

第三章 研究方法



3.1 細胞受週期性外力的數學模型

為模擬細胞在週期性機械刺激下的動態行為如圖 3.1，本研究以質量-彈簧-阻尼器模型(Mass-Spring-Damper)為基礎，並進一步引入 Duffing 非線性模型，描述細胞於微觀尺度下之響應。細胞核可視為具等效質量之微小物體，其與細胞質間的機械耦合可模擬為線性或非線性黏彈的組合。在週期性施力實驗中，研究發現細胞之受力反應可近似為二階動態系統，其力學性質包括質量 m 、彈性係數 k 與阻尼係數 c 。

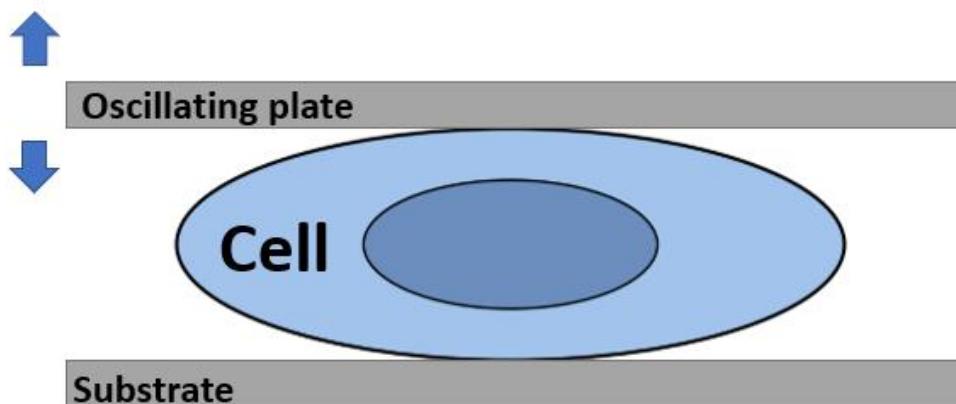


圖 3.1 細胞受到週期性機械刺激示意圖。

3.1.1 質量-彈簧-阻尼器模型

質量-彈簧-阻尼器模型起源於經典牛頓力學與虎克黏彈性理論，為描述慣性質點在彈性與阻尼耦合下運動最簡化的形式。此模型假設細胞可視為一具等效質量的微粒，並透過彈簧與阻尼器與固定或週期性運動基座相連，形成一個線性二階常係數微分方程系統。在細胞力學的應用中，此模型廣泛用於描述細胞核於微觀振動、拉伸或壓入過程中之動態響應。Zhang 等人[66]曾利用 AFM 整合壓入與簡諧運動的實驗架構，藉由量測細胞於不同頻率下的振幅與相位差，搭配壓入曲線擬合獲得

之黏彈性模數，建立了一套可反推出細胞質量、阻尼係數與彈性常數的完整理論模型。質量-彈簧-阻尼器模型之重要性在於其可物理詮釋數學解析性與參數，特別適合應用於小變形條件下之細胞週期性運動行為分析。



3.1.2 Duffing 模型

然而，當細胞所經歷之機械變形達到一定程度，其黏彈性行為往往表現出非線性特徵，線性質量-彈簧-阻尼器模型已無法準確預測其動態響應。為彌補此限制，Duffing 非線性模型被引入，作為本研究中處理非線性反應之理論基礎。Duffing 模型源於 20 世紀初 Georg Duffing 對非線性黏彈性系統的研究，該模型透過在彈簧力項加入立方非線性項。Bilen 等人[67]以斑馬魚胚胎為對象，建立了包含質量、黏滯阻尼、彈性的非線性模型。

3.2 建立數學模型

首先，如圖 3.2 所示，細胞可被簡化為一質量 - 彈簧 - 阻尼器系統，其中 m 表示細胞的等效質量， c 為細胞所對應的阻尼係數， k 為細胞結構的彈性常數， x 為細胞受力後的變形量， $F_0 \sin(\omega t)$ 則為細胞所受到的週期性弦波外力。需注意的是， m 、 c 、 k 三者之數值會因受測細胞種類與生理狀態的不同而有所變化。

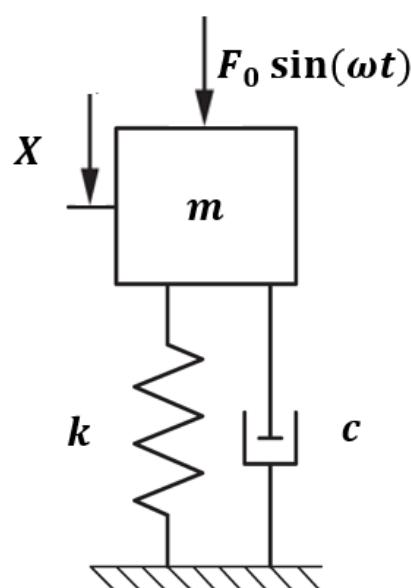


圖 3.2 細胞的簡化動態模型。

為進一步描述細胞在週期性力學刺激下的動態反應，本節將根據圖 3.2 所示之質量-彈簧-阻尼器系統，推導其運動微分方程。當細胞受到一外力 $F(t)$ 時，其總受力可視為由三部分組成：

1. 彈簧力

$$F_s = -kx, \quad (3.2.1)$$

2. 阻尼力

$$F_d = -cx', \quad (3.2.2)$$

3. 慣性力

$$F_{total} = mx''. \quad (3.2.3)$$

若外力為單一頻率的正弦函數，即 $F(t) = F_0(t) \sin(\omega t)$ ，則總受力為

$$F_{total} = F(t) - cx' - kx, \quad (3.2.4)$$

代入牛頓第二定律整理得

$$mx''(t) + cx'(t) + kx(t) = F_0(t) \sin(\omega t). \quad (3.2.5)$$

由於二階微分方程在數值計算上較不易直接處理，需將其降階為一組一階聯立微分方程式。為此，我們令

$$x(t) = x_1(t) \text{ 代表細胞的變形量} , \quad (3.2.6)$$

$$x'(t) = x_1'(t) = x_2(t) \text{ 表示細胞變形的變化率} , \quad (3.2.7)$$

再將式(3.2.5)兩邊同除以質量 m ，並將 $x''(t)$ 表示為 $x_2'(t)$ ，得

$$x_2'(t) = \frac{F_0(t) \sin(\omega t) - cx_2(t) - kx_1(t)}{m}. \quad (3.2.8)$$

綜合上式，我們即可得到一階聯立微分方程組，也就是細胞受外力刺激之系統數學動態方程為

$$x_1'(t) = x_2(t) , \quad (3.2.9)$$

$$x_2'(t) = \frac{F_0(t) \sin(\omega t) - cx_2(t) - kx_1(t)}{m}. \quad (3.2.10)$$

細胞初始狀態為靜止且未受變形，亦即在初始時間($t = 0$)時，細胞的變形量與變化率皆為零，對應的初始條件為

$$x_1(0) = 0 , \quad (3.2.11)$$

$$x_2(0) = 0. \quad (3.2.12)$$

為更準確描述細胞可能出現的非線性黏彈性響應，本研究採用經改寫的 Duffing 非線性模型，以描述細胞在外力作用下之非線性動態行為，在傳統質量-彈簧-阻尼器系統之彈簧力項中，加入立方非線性項，其運動方程式為

$$mx''(t) + cx'(t) + k(x(t) + x^3(t)) = F_0(t) \sin(\omega t)。 \quad (3.2.13)$$

同樣地，為便於後續進行數值模擬，需將上述二階非線性微分方程式降階為一階狀態，令

$$x(t) = x_1(t) \text{ 代表細胞的變形量}， \quad (3.2.14)$$

$$x'(t) = x_1'(t) = x_2(t) \text{ 表示細胞變形的變化率}。 \quad (3.2.15)$$

可得降階後之一階聯立微分方程組，就是細胞受外力刺激之系統數學動態方程為

$$x_1'(t) = x_2(t)、 \quad (3.2.16)$$

$$x_2'(t) = \frac{F_0(t) \sin(\omega t) - cx_2(t) - k(x_1(t) + x_1^3(t))}{m}。 \quad (3.2.17)$$

與前述質量-彈簧-阻尼器模型相同，假設細胞於初始時間點($t = 0$)時為靜止狀態且未變形，初始條件為

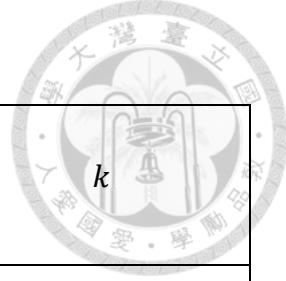
$$x_1(0) = 0、 \quad (3.2.18)$$

$$x_2(0) = 0。 \quad (3.2.19)$$

透過此形式建構之 Duffing 非線性模型，能呈現非線性響應特性，利於後續最佳控制策略之設計與數值實現。

本研究旨在於最佳控制理論的架構下探討，施力大小與策略如何影響系統反應與達成目標，因此將 $F_0(t)$ 設定為控制函數 $u(t)$ ，作為待求之最佳控制函數。同時，系統參數 m 、 c 、 k 之數值則是參考 Zhang 等人[66]針對人類胚胎腎細胞 293 (HEK-293) 所量測之細胞機械性質，如表格 1。

表格 1 參數 m 、 c 、 k 之數值及其單位。



參數	m	c	k
設定值	5×10^{-12}	0.393×10^{-6}	0.094
單位	kg	$N \cdot s/m$	N/m

3.3 建立目標函數

在本節中，我們基於第 3.2 節所建立之細胞力學模型，進一步構建最佳控制問題，旨在探索於 12 秒內、施力頻率為 1 Hz 的條件下，細胞所承受的最佳週期性機械刺激策略。為設計合適的目標函數，本研究綜合考量以下三項生物力學關鍵因素。

首先，細胞變形量應盡可能大，此根據前章節所述，適當的變形可觸發細胞內部之機械轉導路徑，進而活化如傳遞訊號、細胞分化、或增殖等反應，對促進細胞生長或功能表現具有正向效果。其次，施加之外力大小應儘量小，以降低能量消耗並減少對細胞造成損傷的風險。最後，細胞內部結構所承受的內力亦應盡量減少，以避免破壞細胞核或細胞骨架穩定性，確保力學刺激的可控性與安全性。

綜合上述三項面向，本研究建立一具生物物理涵意之目標函數，作為制定週期性施力設計方法的理論依據與數值實現的基礎。目標函數則定義為

目標函數一

$$\max_u \int_0^{12} [x_1 - u^2 - (u \sin(2\pi t) - cx_2 - kx_1)] dt, \quad (3.3.1)$$

及

目標函數二

$$\max_u \int_0^{12} [x_1 - u^2 - (u \sin(2\pi t) - cx_2 - k(x_1 + x_1^3))] dt. \quad (3.3.2)$$

式(3.3.1)為對應於質量-彈簧-阻尼器模型之目標函數，而式(3.3.2)則為對應於 Duffing 非線性模型下所構建的目標函數。兩者雖在彈簧力項的形式略有不同，但其設計理念皆可拆解為三個核心面向：

1. 第一項 x_1 代表細胞的變形量，期望細胞的變形量能最大化，促進細胞正向的生理反應。
2. 第二項 $-u^2$ 則為施力的大小，期望施力的大小能最小化，以避免能量浪費。
3. 第三項 $-(u \sin 2\pi t - cx_2 - kx_1)$ 和 $-(u \sin 2\pi t - cx_2 - k(x_1 + x_1^3))$ 為細胞結構所承受的內力，期望細胞結構所承受的內力能最小化，以減少細胞的應力累積，來維持整體力學穩定性。

內力項的形式可進一步由經典力學原理推導。根據牛頓第二運動定律，

$$F = ma \quad (3.3.3)$$

其總受力由外力與內部反作用力構成。施加在細胞上的外部力量為週期性外力，而細胞自身則會產生黏滯性與彈性之內部反作用力，並根據式(3.2.10)及式(3.2.17)即可推導出。

3.4 最佳控制理論建構與求解

綜合第 3.3 節中所設定之目標函數，與 3.2 節所描述細胞在週期性施力下之動態數學模型，我們即可將問題寫為一個最佳控制問題，並進一步套用最佳控制理論進行解析與求解。本研究中最佳控制問題可透過兩種方式進行求解：第一種為解析法，針對簡化後的系統與目標函數形式，利用最大值原理推導伴隨方程與 Hamiltonian 函數，進而推得最佳控制函數與系統狀態函數之解析解；另一方式則為數值法，當系統具非線性項或目標函數結構較為複雜時，則可利用 MATLAB 等數值工具，以 forward-backward sweep method 和 Runge-Kutta 積分演算法求得近似解。後者更適用於實際具非線性黏彈性項之情境。

3.4.1 目標函數一

$$\max_u \int_0^{12} [x_1(t) - u^2(t) - (u(t) \sin(2\pi t) - cx_2(t) - kx_1(t))] dt \quad (3.4.1)$$

subject to



$$\begin{aligned} x_1'(t) &= x_2(t) , \\ x_2'(t) &= \frac{u(t) \sin(2\pi t) - cx_2(t) - kx_1(t)}{m} , \\ x_1(0) &= 0, x_2(0) = 0 . \end{aligned}$$

此最佳控制問題的 Hamiltonian 為

$$\begin{aligned} H &= x_1 - u^2 - (u \sin(2\pi t) - cx_2 - kx_1) + \lambda_1 x_2 \\ &\quad + \lambda_2 \left(\frac{u \sin(2\pi t) - cx_2 - kx_1}{m} \right) . \end{aligned} \quad (3.4.5)$$

必要條件為

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} &= 0 = -2u + \left(\frac{\lambda_2}{m} - 1 \right) \sin(2\pi t) , \\ \text{at } u^* \Rightarrow u^* &= \frac{\sin(2\pi t)}{2} \left(\frac{\lambda_2}{m} - 1 \right) , \end{aligned} \quad (3.4.6)$$

$$\lambda_1' = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = -1 - k + \frac{k}{m} \lambda_2 , \quad (3.4.7)$$

$$\lambda_2' = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -c - \lambda_1 + \frac{c}{m} \lambda_2 , \quad (3.4.8)$$

$$\lambda_1(12) = 0, \lambda_2(12) = 0 . \quad (3.4.9)$$

將最佳性條件式(3.4.6)帶回狀態微分式(3.4.2)和式(3.4.3)以及伴隨微分方程式(3.4.7)和式(3.4.8)合併可得一聯立微分方程組為

$$x_1'^*(t) = x_2(t) , \quad (3.4.10)$$

$$x_2'^*(t) = \frac{\frac{\sin^2(2\pi t)}{2} \left(\frac{\lambda_2}{m} - 1 \right) - cx_2(t) - kx_1(t)}{m} , \quad (3.4.11)$$

$$\lambda_1' = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = -1 - k + \frac{k}{m} \lambda_2 , \quad (3.4.12)$$

$$\lambda_2' = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -c - \lambda_1 + \frac{c}{m} \lambda_2 . \quad (3.4.13)$$

以下先計算式(3.4.12)及式(3.4.13)這組聯立微分方程組並透過齊性解與特解求得通解，為方便推導，先定義

$$a = \frac{k}{m} = \frac{0.094}{5 \times 10^{-12}} = 1.88 \times 10^{10} , \quad (3.4.14)$$

$$b = \frac{c}{m} = \frac{0.393 \times 10^{-6}}{5 \times 10^{-12}} = 7.86 \times 10^4 , \quad (3.4.15)$$



並寫為向量形式，其中 $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & a \\ -1 & b \end{bmatrix}$ 、 $\mathbf{f} = \begin{bmatrix} -1 - k \\ -c \end{bmatrix}$ 可得

$$\frac{d}{dt} \boldsymbol{\lambda}(t) = \mathbf{A} \boldsymbol{\lambda}(t) + \mathbf{f}.$$

首先解齊性解

$$\frac{d}{dt} \boldsymbol{\lambda}_h = \mathbf{A} \boldsymbol{\lambda}_h, \quad (3.4.17)$$

接著求解特徵值

$$\det(\mathbf{A} - r\mathbf{I}) = \begin{vmatrix} -r & a \\ -1 & b - r \end{vmatrix} = r^2 - br + a = 0, \quad (3.4.18)$$

帶入數值解得

$$r_{1,2} = 3.93 \times 10^4 \pm i \cdot 1.31 \times 10^5. \quad (3.4.19)$$

令 $\alpha = 3.93 \times 10^4$ ， $\beta = 1.31 \times 10^5$ ，則齊性解為

$$\boldsymbol{\lambda}_h = e^{\alpha t} [C_1 \mathbf{v}_1 \cos(\beta t) + C_2 \mathbf{v}_2 \sin(\beta t)]. \quad (3.4.20)$$

其中 \mathbf{v}_1 ， \mathbf{v}_2 為對應之特徵向量，可由

$$(\mathbf{A} - r\mathbf{I})\mathbf{v} = 0 \quad (3.4.21)$$

解得 $\mathbf{v}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ r_1 \end{bmatrix}$ 、 $\mathbf{v}_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ r_2 \end{bmatrix}$ 。

接下來解特解，令特解為 $\boldsymbol{\lambda}_p = \begin{bmatrix} \lambda_1^p \\ \lambda_2^p \end{bmatrix}$ ，則

$$\mathbf{A} \boldsymbol{\lambda}_p + \mathbf{f} = 0 \Rightarrow \begin{bmatrix} 0 & a \\ -1 & b \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \lambda_1^p \\ \lambda_2^p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -1 - k \\ -c \end{bmatrix} = 0, \quad (3.4.22)$$

整理完可得

$$\begin{cases} a\lambda_2^p = 1 + k \\ -\lambda_1^p + b\lambda_2^p = c \end{cases} \quad (3.4.23)$$

解聯立式(3.4.23)可求得 $\lambda_1^p \approx 4.18 \times 10^{-6}$ 、 $\lambda_2^p \approx 5.82 \times 10^{-11}$ 。

因此總解為

$$\boldsymbol{\lambda}(t) = \boldsymbol{\lambda}_h(t) + \boldsymbol{\lambda}_p(t), \quad (3.4.25)$$

最後帶入邊界條件式(3.4.9)可解出常數 $C_1 = C_2 \approx 0$ ，故伴隨函數的解析解為

$$\lambda_1 \approx 4.18 \times 10^{-6}, \lambda_2 \approx 5.82 \times 10^{-11}, \quad (3.4.26)$$

接者把伴隨函數帶回式(3.4.10)和式(3.4.11)，可將狀態微分方程改寫為

$$x_1'^*(t) = x_2(t), \quad (3.4.27)$$



$$x_2'^*(t) = \frac{\frac{5.3191}{2}(1 - \cos(4\pi t)) - cx_2(t) - kx_1(t)}{m} , \quad (3.4.28)$$

接著能將上述之式子寫為二階常係數非齊性微分方程，如下：

$$x'''*(t) + \frac{c}{m}x'^*(t) + \frac{k}{m}x^*(t) = \frac{5.3191(1 - \cos(4\pi t))}{2m} . \quad (3.4.29)$$

首先解齊性解，對應之齊性微分方程為

$$x_h''*(t) + \frac{c}{m}x_h'^*(t) + \frac{k}{m}x_h^*(t) = 0 , \quad (3.4.30)$$

其特徵方程為

$$r^2 + \frac{c}{m}r + \frac{k}{m} = 0 \Rightarrow r = -\alpha \pm i\beta . \quad (3.4.31)$$

其中， $\alpha = 39300$ 、 $\beta = 131360.23$ ，故齊性解為

$$x_h^*(t) = e^{-\alpha t}(C_3 \cos(\beta t) + C_4 \sin(\beta t)) , \quad (3.4.32)$$

接著令特解為

$$x_p^*(t) = B_0 + B_1 \cos(4\pi t) + B_2 \sin(4\pi t) , \quad (3.4.33)$$

特解的導數為

$$x_p'^*(t) = -4\pi B_1 \sin(4\pi t) + 4\pi B_2 \cos(4\pi t) , \quad (3.4.34)$$

$$x_p''*(t) = -16\pi^2 B_1 \cos(4\pi t) - 16\pi^2 B_2 \sin(4\pi t) . \quad (3.4.35)$$

將 x_p^* 、 $x_p'^*$ 、 $x_p''*$ 帶入原式(3.4.29)並搭配使用待定係數法整理可得

$$\begin{aligned} & \left(-16\pi^2 B_1 + \frac{4\pi B_2 c}{m} + \frac{k}{m} B_1 \right) \cos(4\pi t) \\ & + \left(-16\pi^2 B_2 - \frac{4\pi B_1 c}{m} + \frac{k}{m} B_2 \right) \sin(4\pi t) + \frac{k}{m} B_0 \\ & = \frac{5.3191(1 - \cos(4\pi t))}{2m} , \end{aligned} \quad (3.4.36)$$

接著比較常數項

$$\frac{k}{m} B_0 = \frac{5.3191}{2m} \Rightarrow B_0 \approx 28.2931 , \quad (3.4.37)$$

以及比較 $\cos 4\pi t$ 項

$$-16\pi^2 B_1 + \frac{4\pi B_2 c}{m} + \frac{k}{m} B_1 = -\frac{5.3191}{2m} , \quad (3.4.38)$$

最後比較 $\sin 4\pi t$ 項

$$-16\pi^2 B_2 - \frac{4\pi B_1 c}{m} + \frac{k}{m} B_2 = 0 \text{ 。}$$

將式(3.4.38)和式(3.4.39)解聯立可得

$$B_1 \approx -28.2931, B_2 \approx -0.00149 \text{ 。}$$

因此總解為

$$x^*(t) = x_h^*(t) + x_p^*(t) \text{ 。} \quad (3.4.41)$$

最後帶入初始條件(3.4.4)可解出常數 $C_3 = 0$ 、 $C_4 \approx -1.42 \times 10^{-7}$ ，故狀態函數的解析解為

$$\begin{aligned} x^*(t) = & e^{-39300t}(-1.42 \\ & \times 10^{-7} \times \sin(131360.23t)) + 28.2931 \\ & - 28.2931 \cos(4\pi t) - 0.00149 \sin(4\pi t) \text{ 。} \end{aligned} \quad (3.4.41)$$



3.4.2 目標函數二

$$\begin{aligned} & \max_u \int_0^{12} [x_1(t) - u^2(t) \\ & - (u(t) \sin(2\pi t) - cx_2(t) - k(x_1(t) + x_1^3(t)))] dt \end{aligned} \quad (3.4.42)$$

subject to

$$x_1'(t) = x_2(t) \text{ ,} \quad (3.4.43)$$

$$x_2'(t) = \frac{u(t) \sin(2\pi t) - cx_2(t) - k(x_1(t) + x_1^3(t))}{m} \text{ ,} \quad (3.4.44)$$

$$x_1(0) = 0, x_2(0) = 0 \text{ 。} \quad (3.4.45)$$

此最佳控制問題 Hamiltonian 為

$$\begin{aligned} H = & x_1 - u^2 - (u \sin(2\pi t) - cx_2 - k(x_1 + x_1^3)) + \lambda_1 x_2 \\ & + \lambda_2 \left(\frac{u \sin(2\pi t) - cx_2 - k(x_1 + x_1^3)}{m} \right) \text{ 。} \end{aligned} \quad (3.4.46)$$

必要條件為

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} = 0 = & -2u + \left(\frac{\lambda_2}{m} - 1 \right) \sin(2\pi t) \text{ ,} \\ \text{at } u^* \Rightarrow u^* = & \frac{\sin(2\pi t)}{2} \left(\frac{\lambda_2}{m} - 1 \right) \text{ ,} \end{aligned} \quad (3.4.47)$$

$$\lambda'_1 = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = -1 - k - 3kx_1^2 + \frac{k}{m} \lambda_2 + \frac{3kx_1^2}{m} \lambda_2 \text{ ,} \quad (3.4.48)$$



$$\lambda'_2 = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -c - \lambda_1 + \frac{c}{m} \lambda_2 , \quad (3.4.49)$$

$$\lambda_1(12) = 0 , \lambda_2(12) = 0 . \quad (3.4.50)$$

將最佳性條件式(3.4.47)帶回狀態微分式(3.4.43)和式(3.4.44)以及伴隨微分方程式(3.4.48)和式(3.4.49)合併可得一聯立微分方程組，如下：

$$x_1'(t) = x_2(t) , \quad (3.4.51)$$

$$x_2'(t) = \frac{\sin^2(2\pi t)}{2} \left(\frac{\lambda_2}{m} - 1 \right) - cx_2(t) - k(x_1(t) + x_1^3(t)) , \quad (3.4.52)$$

$$\lambda'_1 = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = -1 - k - 3kx_1^2 + \frac{k}{m} \lambda_2 + \frac{3kx_1^2}{m} \lambda_2 , \quad (3.4.53)$$

$$\lambda'_2 = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -c - \lambda_1 + \frac{c}{m} \lambda_2 . \quad (3.4.54)$$

此外，上述聯立微分方程組及其對應之初始條件和終端條件，亦可透過 MATLAB 進行數值求解。數值解結果再代入最佳性條件，即可求得最終最佳化控制函數 $u^*(t)$ 及對應之狀態函數軌跡 $x^*(t)$ 。

為評估應用最佳控制理論之效果與優勢，本研究亦針對第 3.2 節中所建立之數學模型式(3.2.5)與式(3.2.13)，進行未應用最佳控制情境之比較模擬。具體作法為將控制函數 $u(t)$ 設定為非最佳控制的其他數值輸入，進行相同時間與系統參數下之模擬分析。藉由比較應用與未應用最佳控制理論下目標函數的差異，得以清楚呈現最佳控制理論在提升細胞變形效率、降低能量耗損與結構負擔等面向上的潛在效益。相關模擬結果將整理呈現在第 4 章中，作為後續討論之依據。

3.5 數值模擬方法

為求解 3.4 節中的聯立微分方程組，本研究採用前向-後向掃描法(Forward-Backward Sweep Method)。以下為該演算法之簡要流程說明：

1. 初始化：對控制函數 $u(t)$ 提供一初始猜測值，並於指定時間範圍內進行模擬。
2. 前向掃描：使用初始條件 $x(t_0) = 0$ 和目前的控制函數 $u(t)$ ，進行狀態方程的前向積分。



3. 後向掃描：終端條件 $\lambda(t_1) = 0$ ，並使用當前的控制函數 $u(t)$ 及狀態函數 $x(t)$ ，進行協態方程的反向積分。
4. 控制函數更新：利用最新計算出的 $x(t)$ 、 $\lambda(t)$ 代入最佳性條件，重新計算 $u(t)$ 。
5. 收斂檢查：比較目前與前一次迭代結果之差異，若各變數變化量低於預設值，則視為收斂；否則重複步驟 2 至步驟 5。

對於步驟 2 與 3，本研究中採用的是四階 Runge–Kutta 數值法。給定步長 h 與微分方程 $x'(t) = f(t, x(t))$ ，則數值近似如下：

$$x(t + h) \approx x(t) + \frac{h}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)。 \quad (3.5.1)$$

其中

$$k_1 = f(t, x(t))、 \quad (3.5.2)$$

$$k_2 = f\left(t + \frac{h}{2}, x(t) + \frac{h}{2}k_1\right)、 \quad (3.5.3)$$

$$k_3 = f\left(t + \frac{h}{2}, x(t) + \frac{h}{2}k_2\right)、 \quad (3.5.4)$$

$$k_4 = f(t + h, x(t) + hk_3)。 \quad (3.5.5)$$

在步驟 5 中，有多種方法可用於判定控制解的收斂性。常見做法為檢查控制向量之間的變化是否足夠小。本研究採取一項嚴格的收斂條件，即要求相對誤差足夠小，如下：

$$\left\| \frac{u - \text{old}u}{u} \right\| \leq \delta。 \quad (3.5.6)$$

其中 δ 為可接受的容許誤差值。但需注意，當控制量可能為零時，上式的分母可能會造成不穩定。因此，我們對條件進行簡單調整，將不等式兩側同乘以 $\|u\|$ ，得

$$\delta \|u\| - \|u - \text{old}u\| \geq 0。 \quad (3.5.7)$$

第四章 數值模擬與結果分析

本節將展示本研究所建立之系統模型在不同條件下所進行的模擬結果，並對各項模擬結果進行詳細的比較與分析。



4.1 目標函數一

4.1.1 收斂性分析

在進行數值模擬分析的過程中，可針對時間網格數(N)以及第 3.5 節所提及之容許誤差值(δ)進行參數設定。雖然理論上這些參數設得越大或小，模擬結果將越精細，但過於嚴格的設定亦可能導致計算資源的過度消耗，進而影響整體運算效率。因此，本研究將先進行收斂性分析，以確保所採用之數值條件能兼顧精度與計算效率。

具體而言，本文以目標函數值(J)作為收斂性判斷的依據，透過固定容許誤差條件下先進行粗略掃描時間網格數，初步掌握結果收斂趨勢後，再以更細緻的網格分布進行局部放大與確認。同樣地，接著在時間網格數固定的情況下，也針對容許誤差值進行逐步細化，以觀察數值解的穩定性。最終，透過交叉比對各組模擬結果，驗證所選參數組合在精度與計算效率間具備良好平衡，並據此作為後續模擬之標準設定。

在進行收斂性分析時，本研究首先針對時間網格數進行測試。圖 4.1 與圖 4.2 展示了在固定容許誤差值為 10^{-3} 的條件下，分別以粗略與細緻的方式掃描時間網格數對目標函數值 J 的影響。圖 4.1 為將時間網格數以 1000 為起始值逐次乘以 2 的倍數進行掃描，結果顯示當網格數增加至一定程度後，目標函數 J 趨於穩定。為更準確界定穩定區間圖 4.2 進一步以 577000 為起始點，將時間網格數以間距 100 進行細部調整，結果顯示當時間網格數達到 580000 時，目標函數 J 趨於穩定。

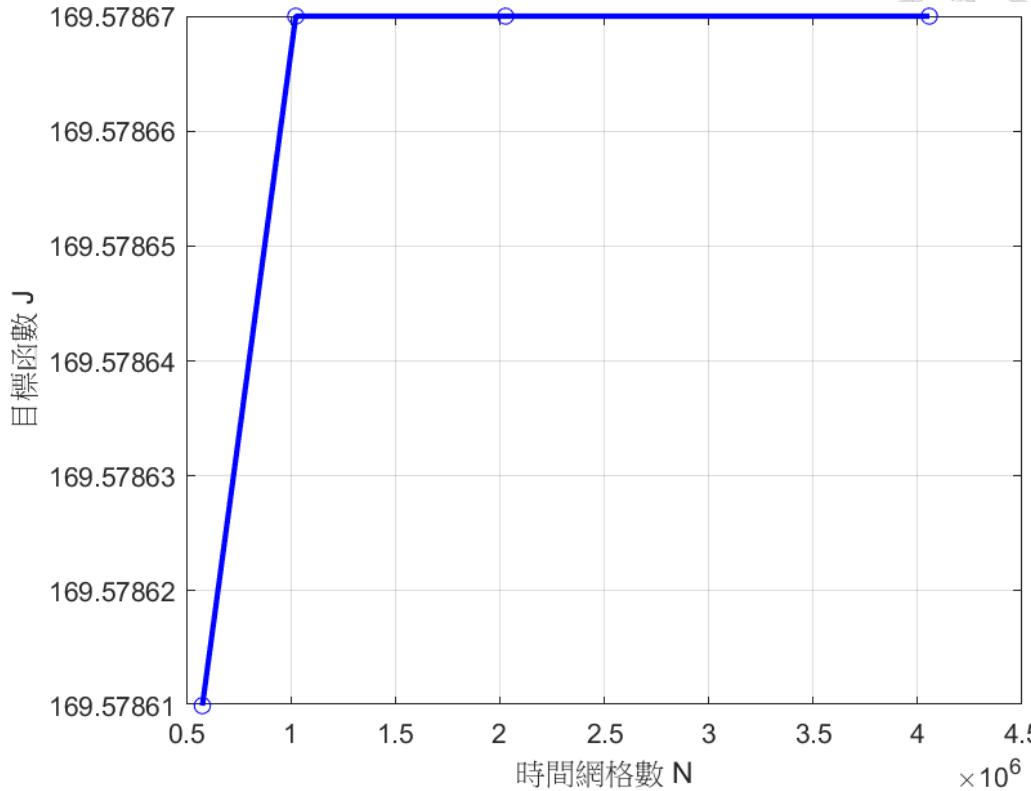


圖 4.1 $\delta = 10^{-3}$ 下之時間網格數與目標函數值關係(粗略掃描)。

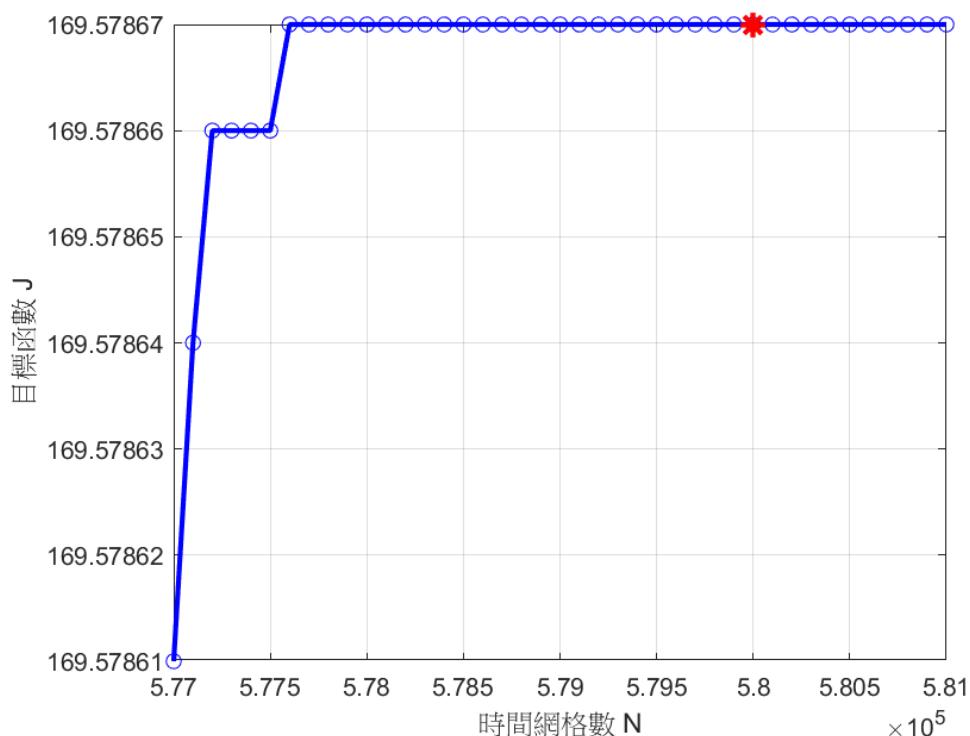


圖 4.2 $\delta = 10^{-3}$ 下之時間網格數與目標函數值關係(細緻掃描)。

接下來圖 4.3 與圖 4.4 則探討在固定時間網格數為 580000 的條件下，分別以粗略與細緻的方式掃描容許誤差值對目標函數值 J 的影響。圖 4.3 中將容許誤差值以 10 為起始值，逐次除以 2 進行掃描，可見當誤差值逐漸縮小後，目標函數 J 趨於穩定。為更精確界定穩定區間，圖 4.4 進一步將容許誤差值以 7.5×10^{-8} 為起始，逐步遞減 0.1×10^{-8} 進行細部調整，結果顯示，當容許誤差值減至 5.9×10^{-8} 時，目標函數 J 趨於穩定。

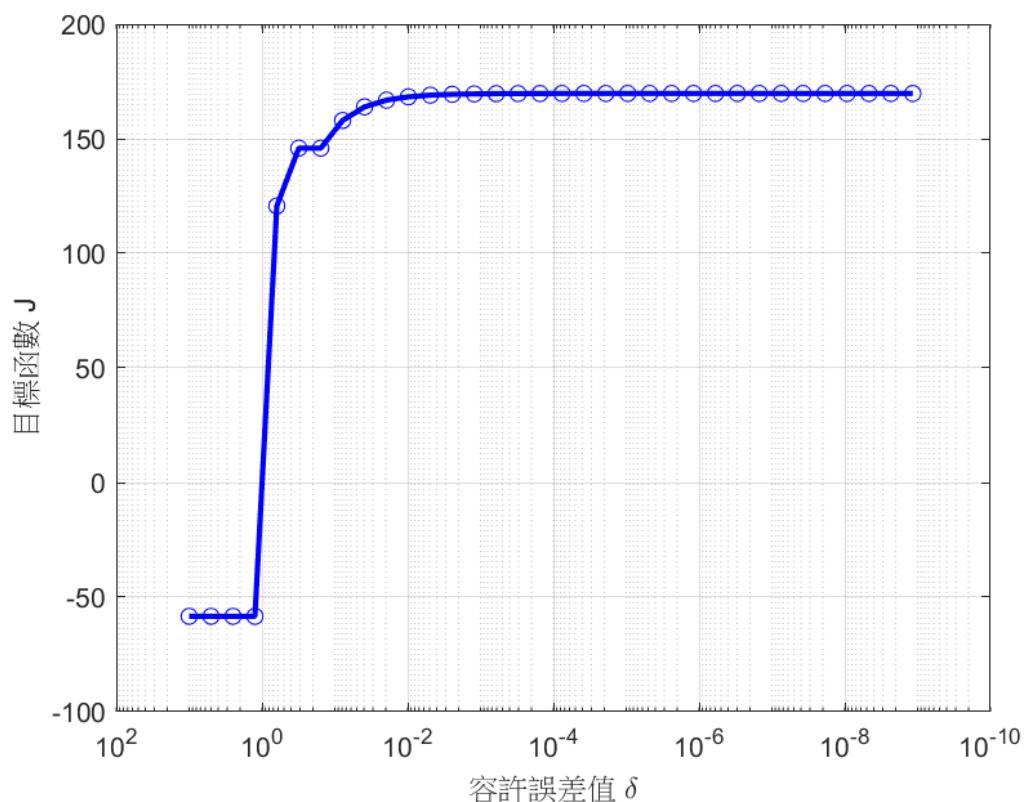


圖 4.3 $N = 580000$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(粗略掃描)。

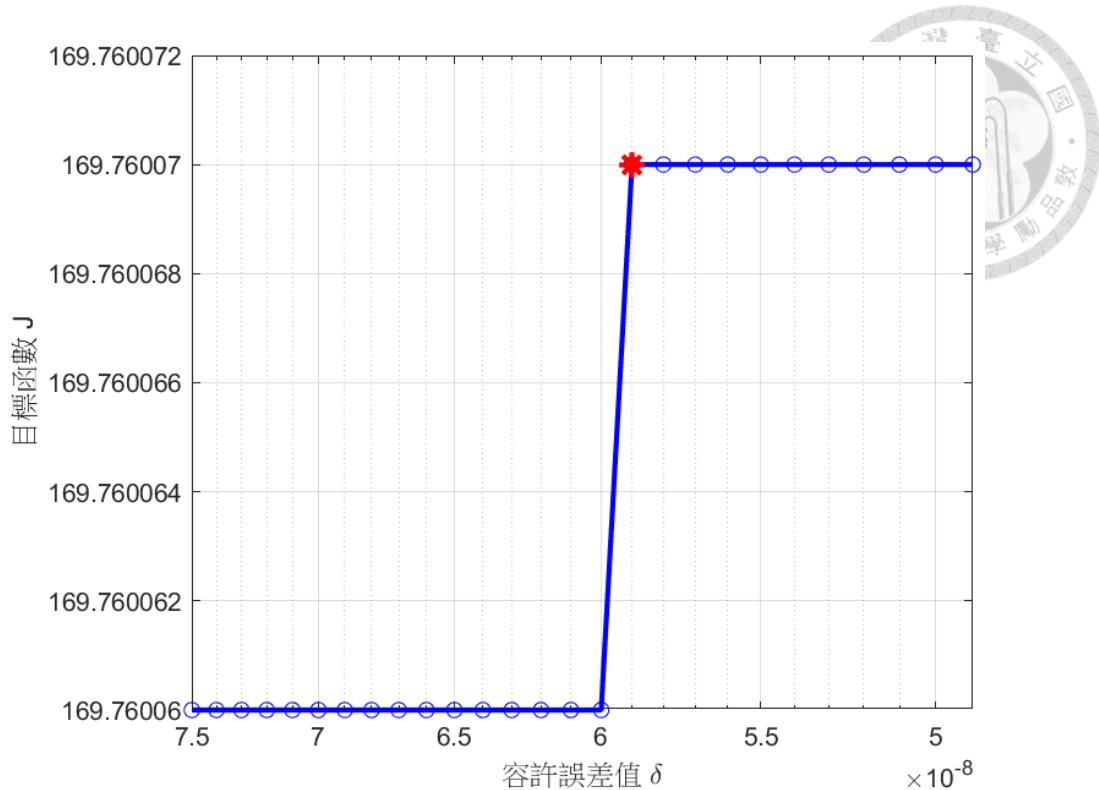


圖 4.4 $N = 580000$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(細緻掃描)。

圖 4.5 進一步驗證在容許誤差值設定為 5.9×10^{-8} 的條件下，時間網格數是否已在先前所選之580000附近達成穩定。本圖呈現不同時間網格數設定對目標函數值 J 的影響，可觀察到當時間網格數增加至580000後，目標函數 J 已趨近穩定，不再隨時間網格數增加而產生明顯變化。此交叉驗證結果進一步確認在 $\delta = 5.9 \times 10^{-8}$ 的條件下， $N = 580000$ 為合理且具代表性的設定。

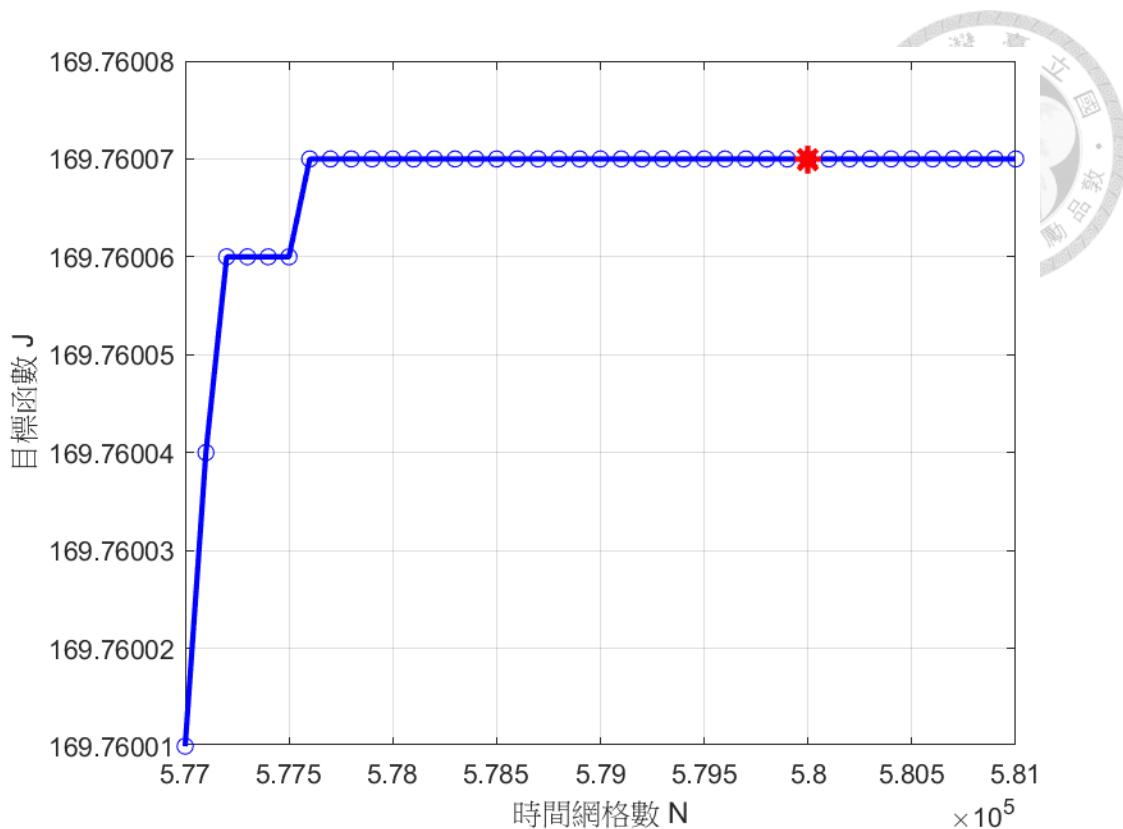


圖 4.5 $\delta = 5.9 \times 10^{-8}$ 下之時間網格數與目標函數值關係(交叉比對)。

最終，本研究採用表格 2 此組合作為後續模擬條件，以兼顧運算效率與解的穩定性。

表格 2 目標函數一採用之數值參數。

參數類別	參數符號	採用數值
時間網格數	N	580000
容許誤差值	δ	5.9×10^{-8}

4.1.2 應用最佳控制理論之模擬結果

透過 MATLAB 進行數值模擬後，可得目標函數一之模擬結果，從圖 4.7 和圖 4.8 中可以看到施加在細胞上的最佳振幅與最佳外力，而最佳的振幅並不是單一的常數而是週期性弦波的函數，展現出最佳控制理論的應用價值，並且使得細胞的最佳變形量可以來到 55 左右，如圖 4.6 所示。

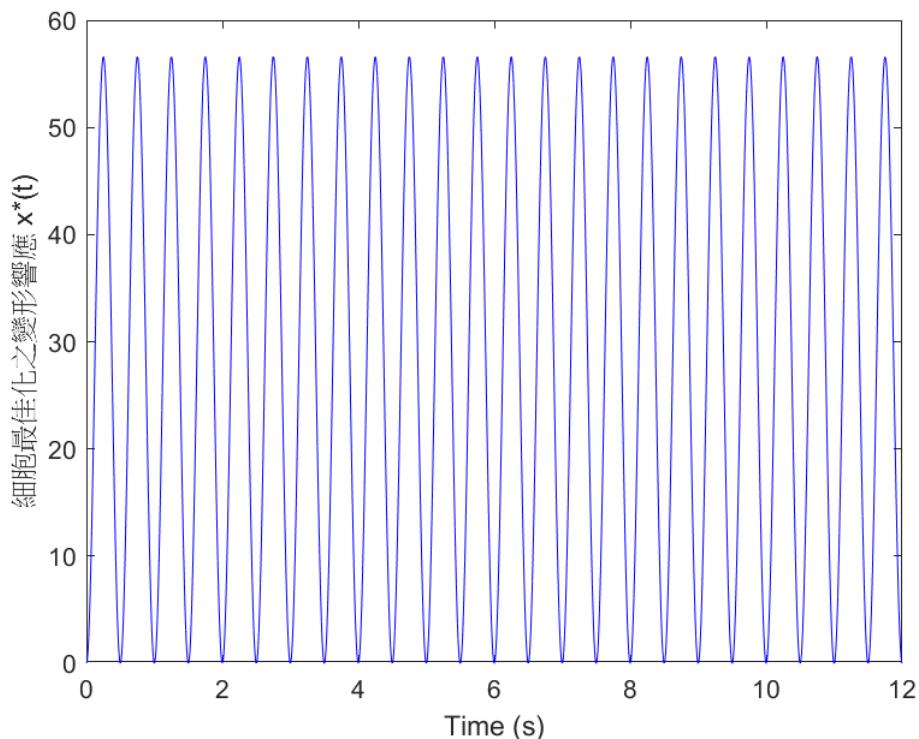


圖 4.6 細胞最佳化之細胞變形響應 $x^*(t)$ 。

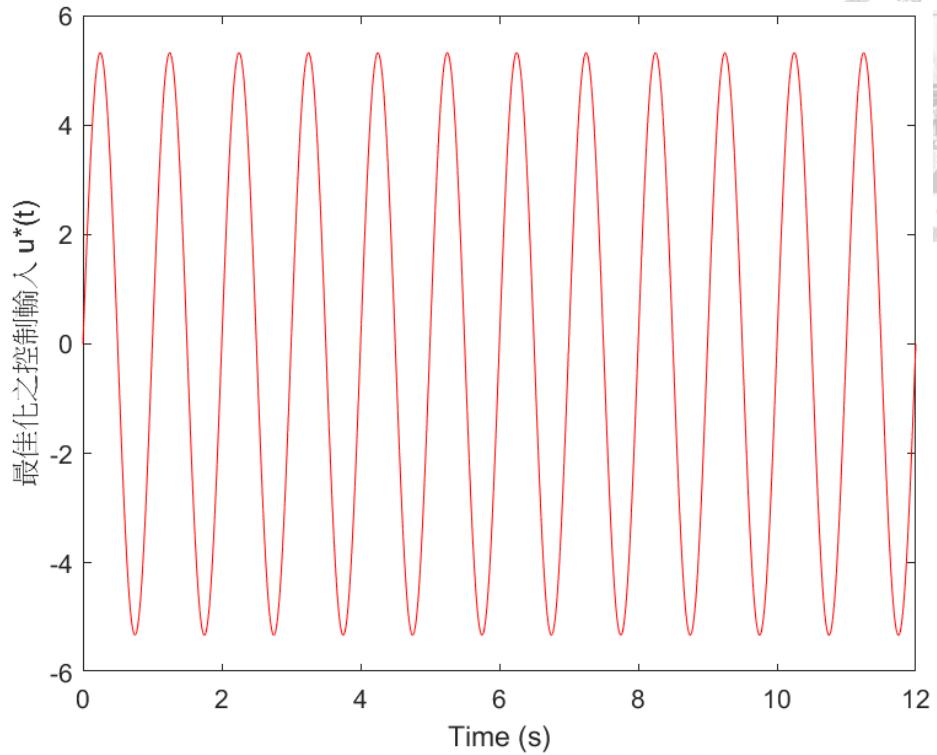


圖 4.7 最佳化之控制輸入 $u^*(t)$ 。

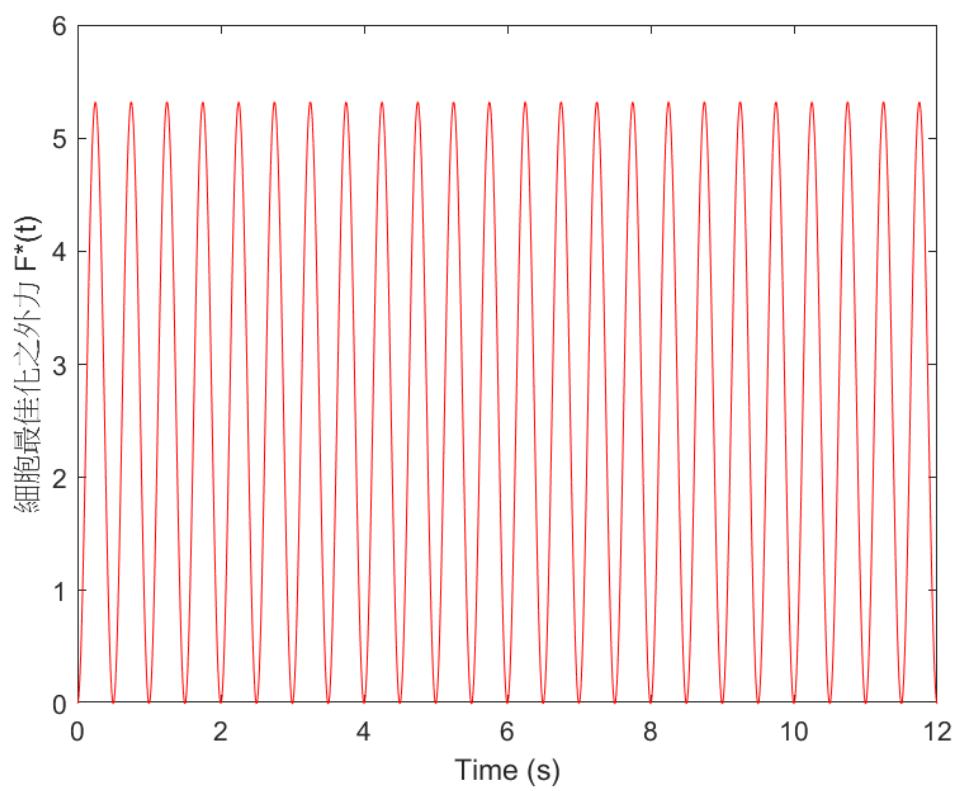


圖 4.8 細胞最佳化之外力 $F^*(t)$ 。



4.1.3 未應用最佳控制理論之模擬結果

在本節中，將直接以數學模型式(3.2.5)進行數值模擬，在沒有使用最佳控制方法的情境下，將 $u(t)$ 設定於0.5至10的範圍內，並以此作為對照。其模擬結果如圖4.9至圖4.28所示：

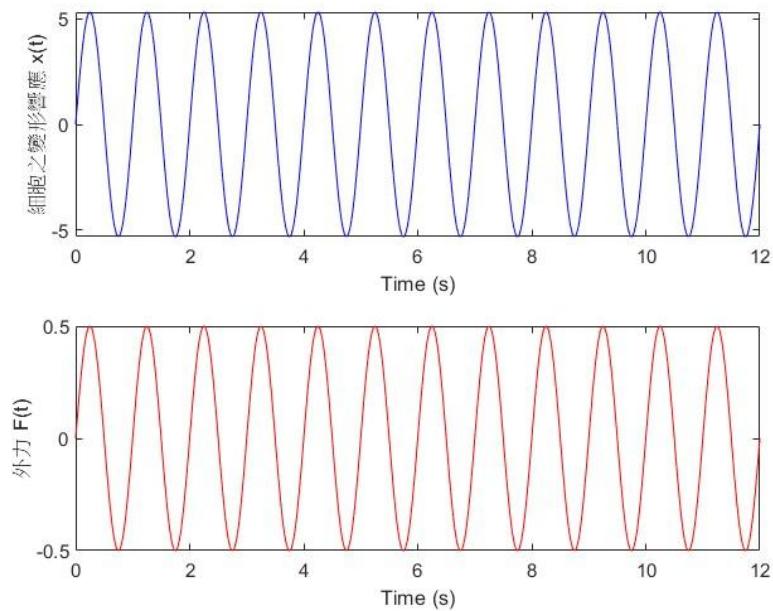


圖 4.9 $u(t) = 0.5$ 時細胞之變形響應與外力。

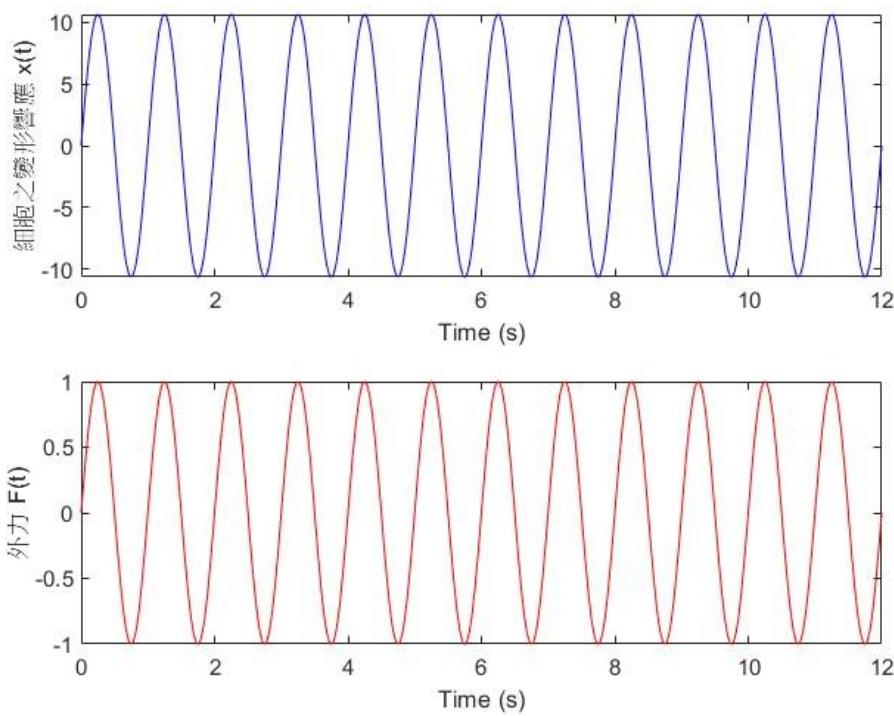


圖 4.10 $u(t) = 1$ 時細胞之變形響應與外力。

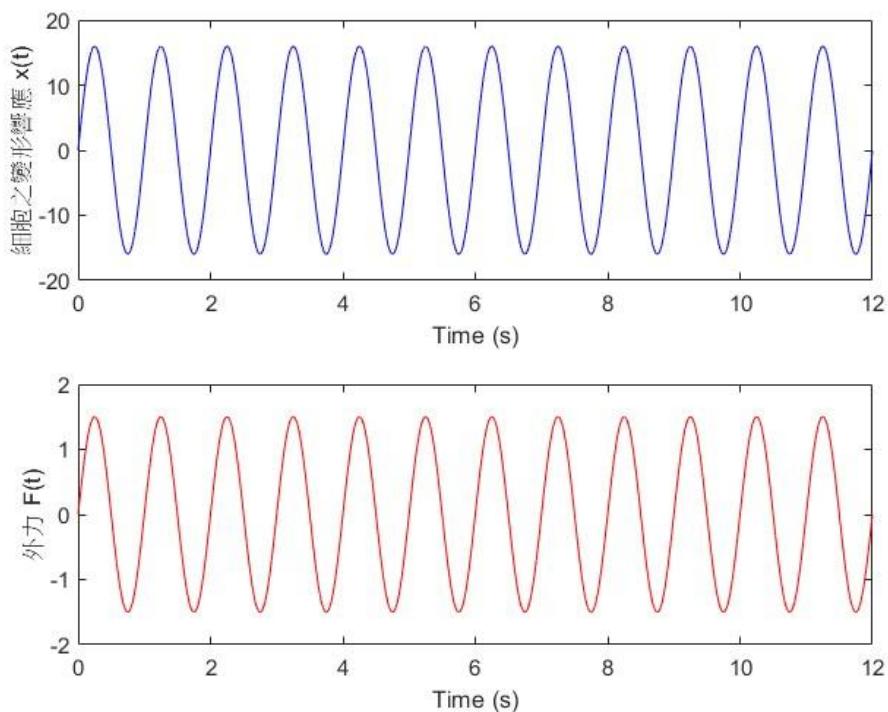


圖 4.11 $u(t) = 1.5$ 時細胞之變形響應與外力。

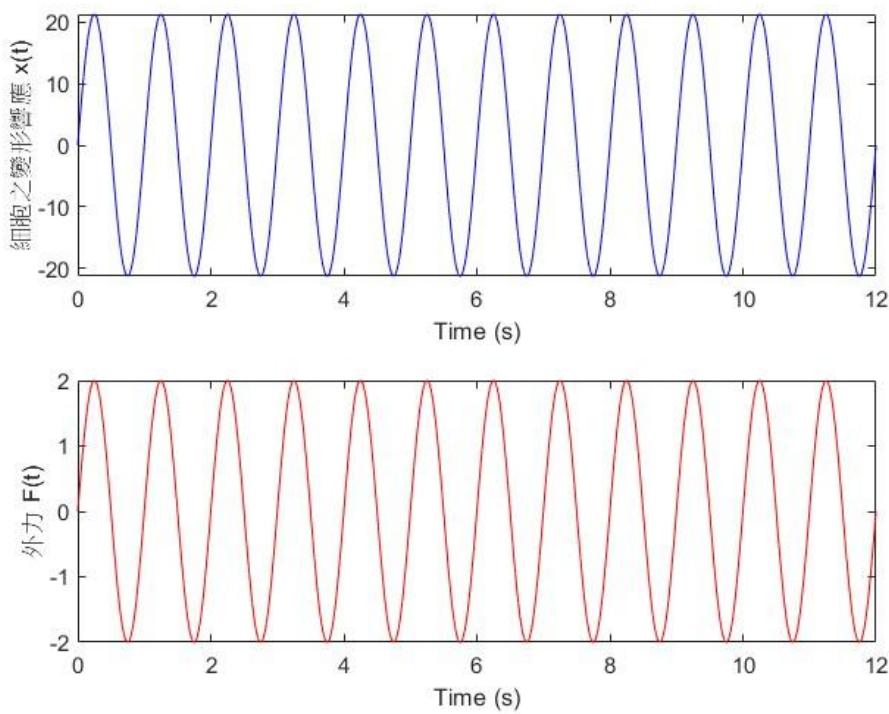


圖 4.12 $u(t) = 2$ 時細胞之變形響應與外力。

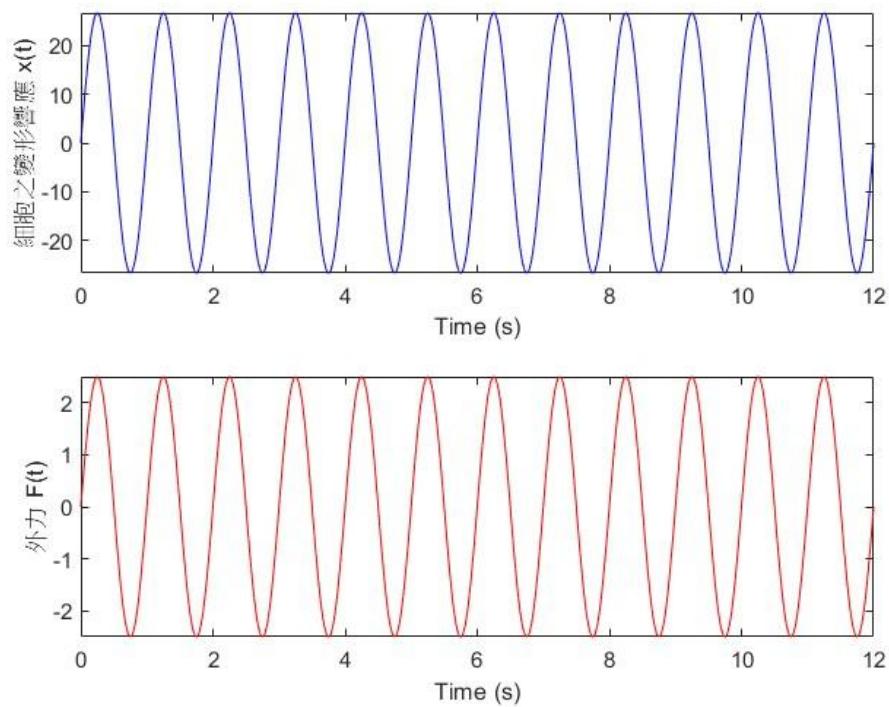


圖 4.13 $u(t) = 2.5$ 時細胞之變形響應與外力。

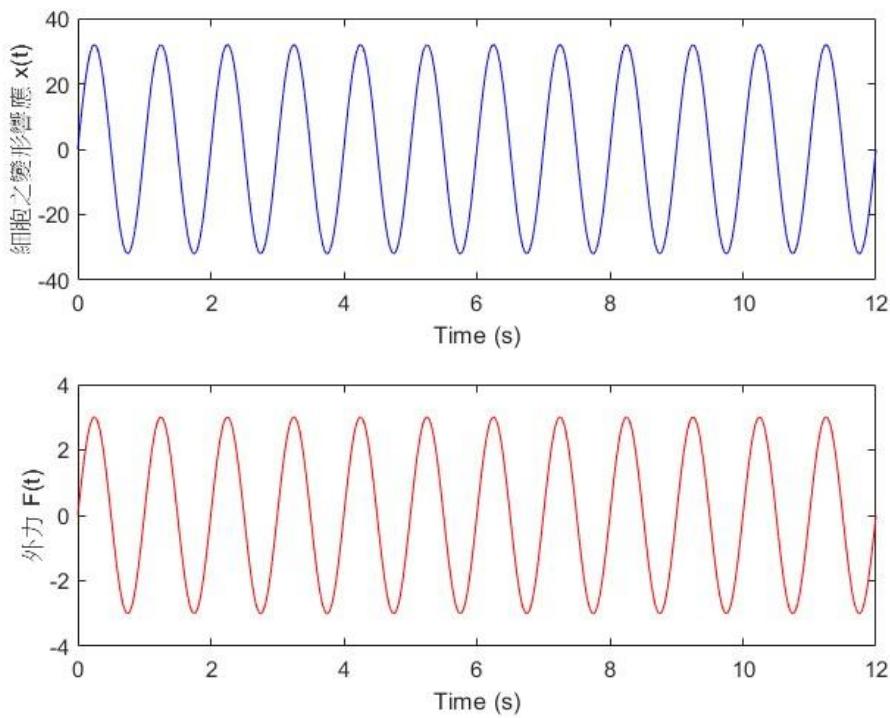


圖 4.14 $u(t) = 3$ 時細胞之變形響應與外力。

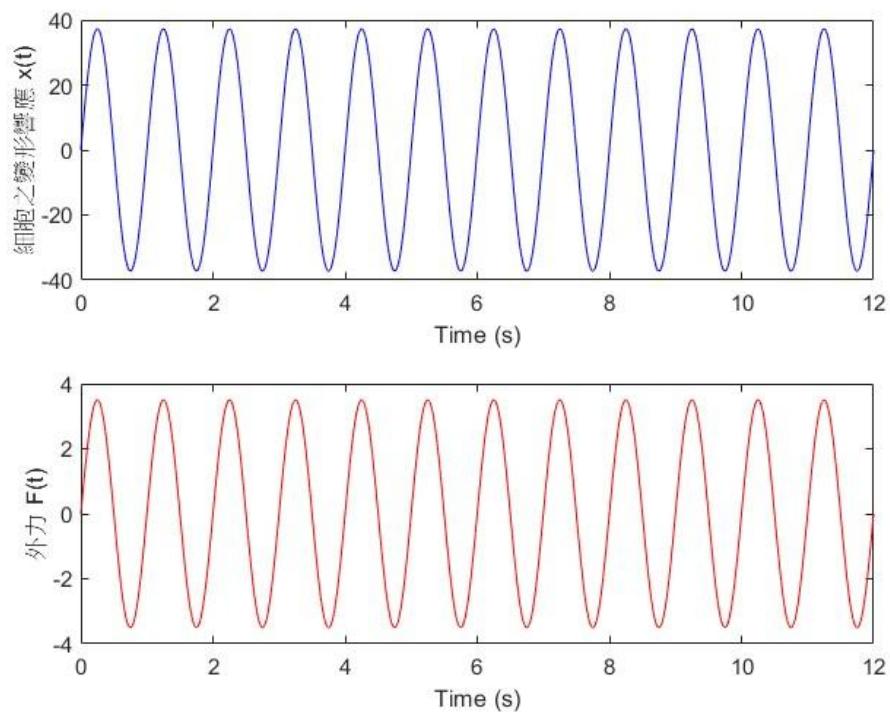


圖 4.15 $u(t) = 3.5$ 時細胞之變形響應與外力。

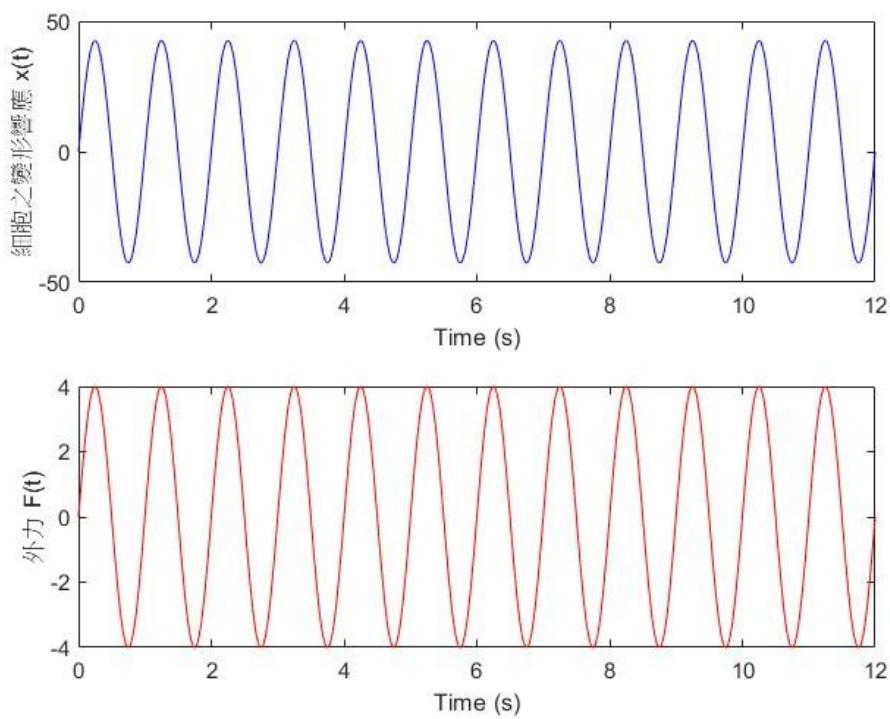


圖 4.16 $u(t) = 4$ 時細胞之變形響應與外力。

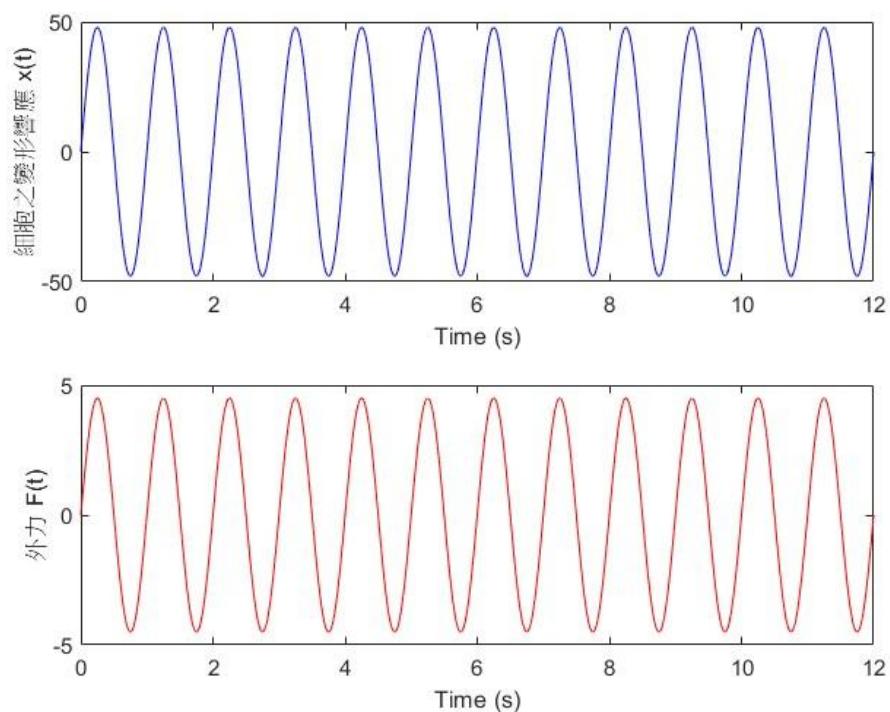


圖 4.17 $u(t) = 4.5$ 時細胞之變形響應與外力。

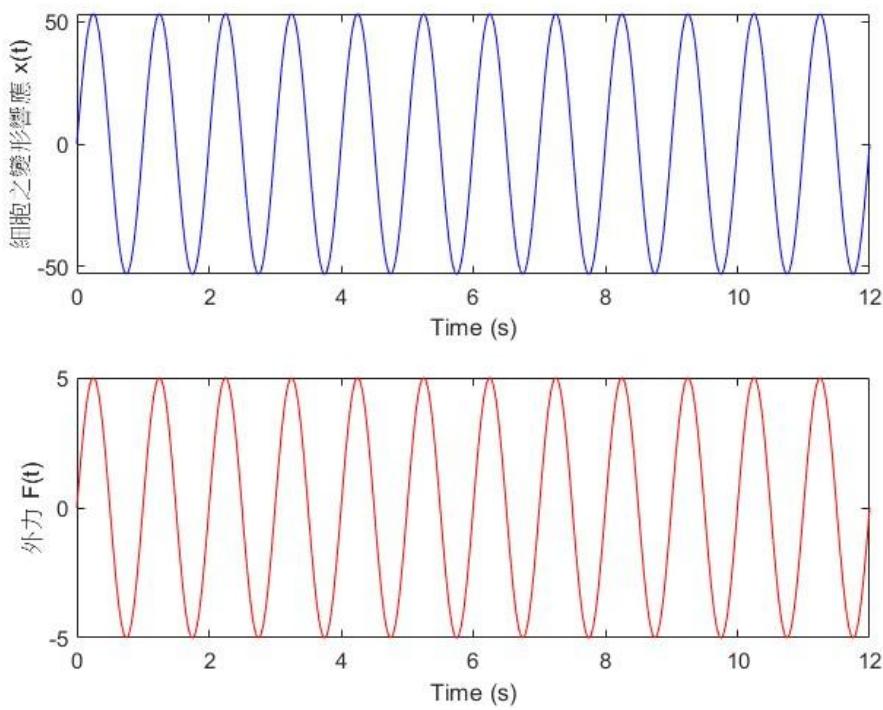


圖 4.18 $u(t) = 5$ 時細胞之變形響應與外力。

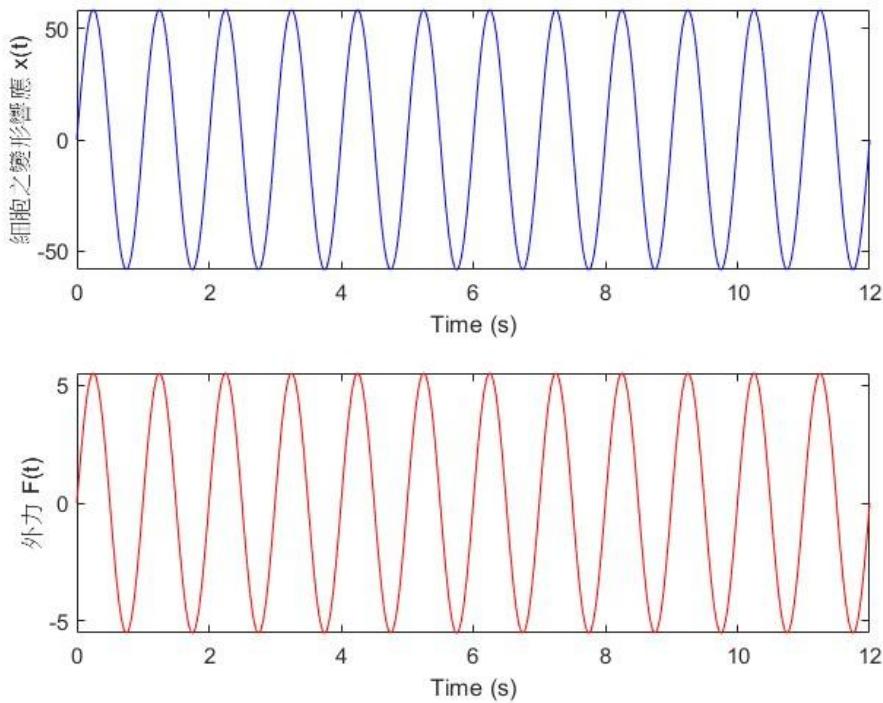


圖 4.19 $u(t) = 5.5$ 時細胞之變形響應與外力。

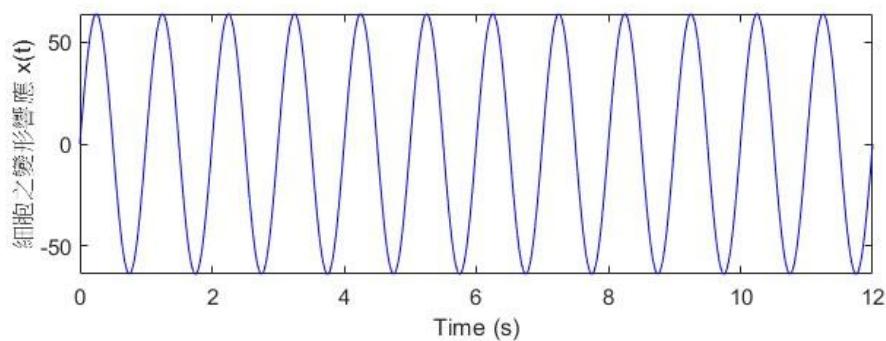


圖 4.20 $u(t) = 6$ 時細胞之變形響應與外力。

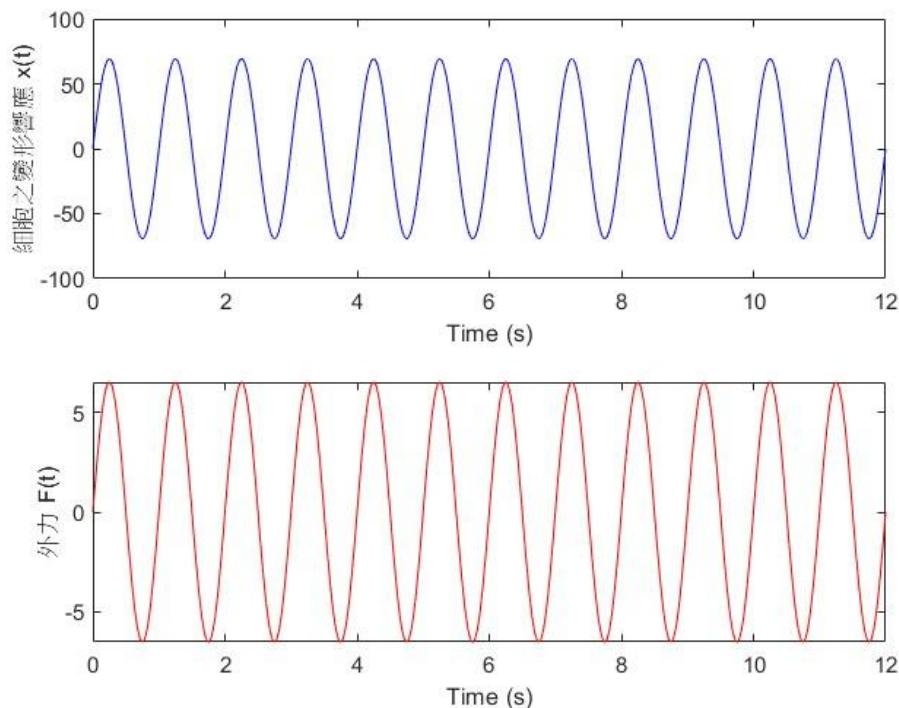


圖 4.21 $u(t) = 6.5$ 時細胞之變形響應與外力。

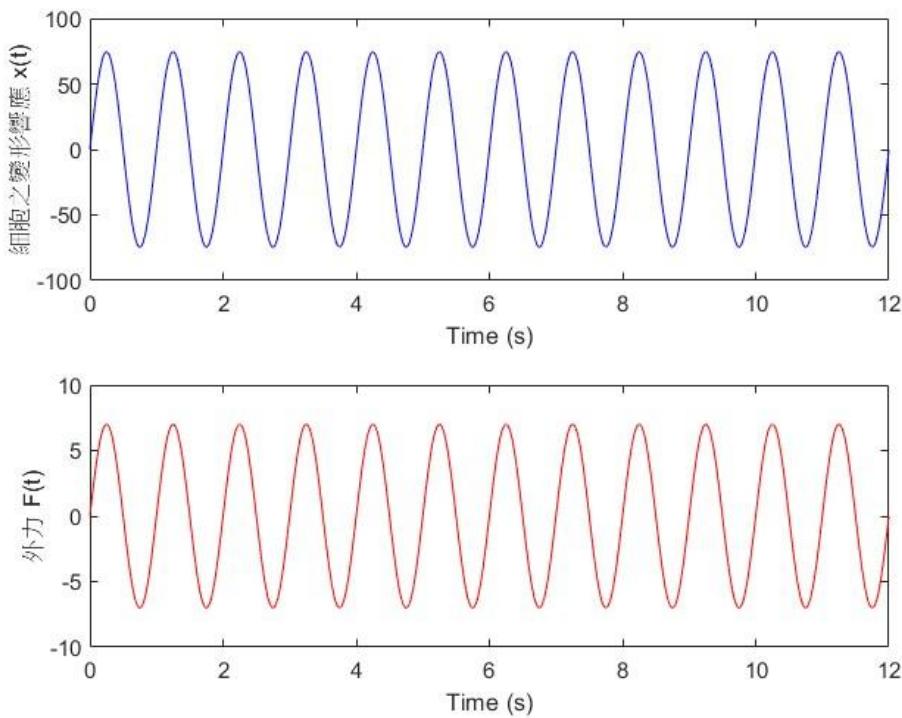


圖 4.22 $u(t) = 7$ 時細胞之變形響應與外力。

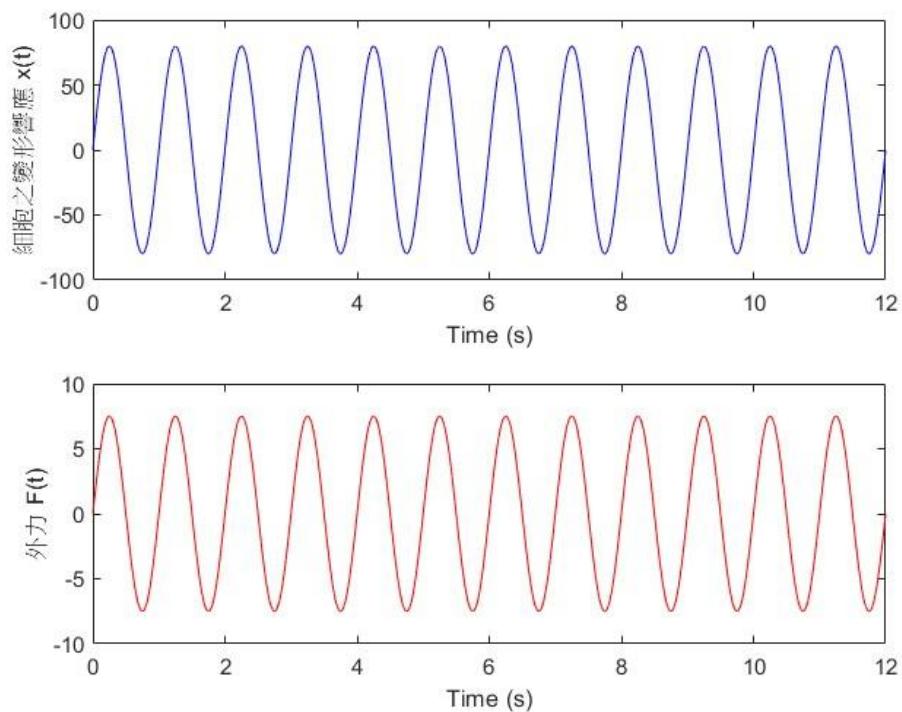


圖 4.23 $u(t) = 7.5$ 時細胞之變形響應與外力。

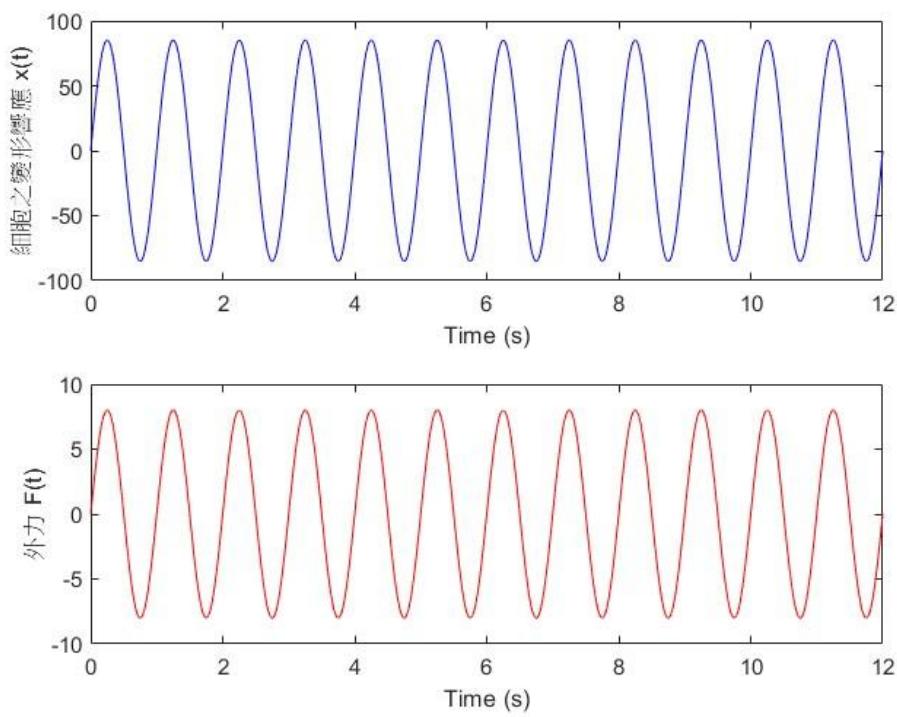


圖 4.24 $u(t) = 8$ 時細胞之變形響應與外力。

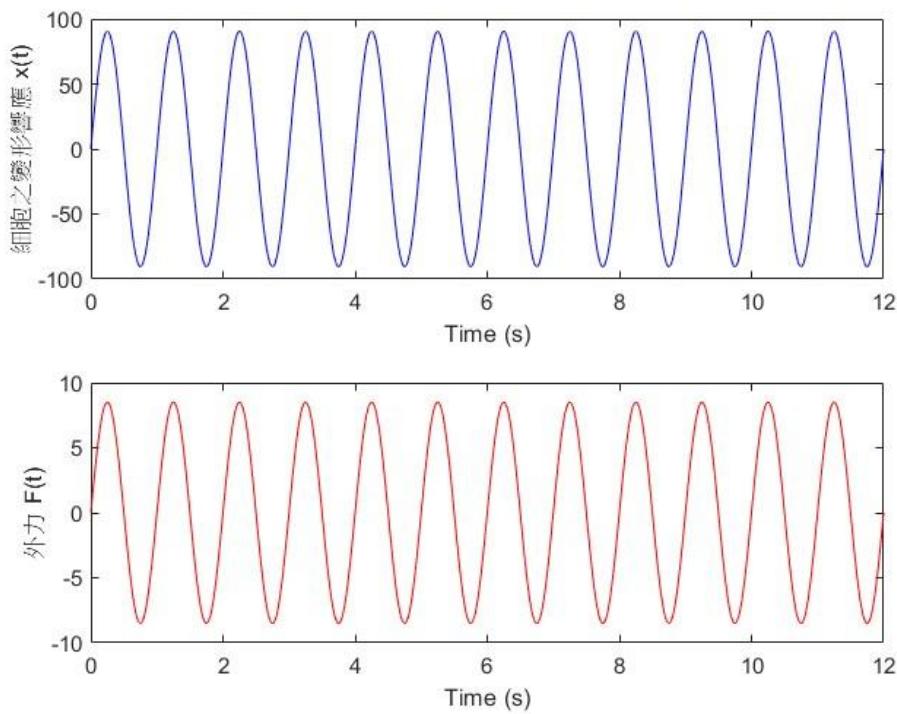


圖 4.25 $u(t) = 8.5$ 時細胞之變形響應與外力。

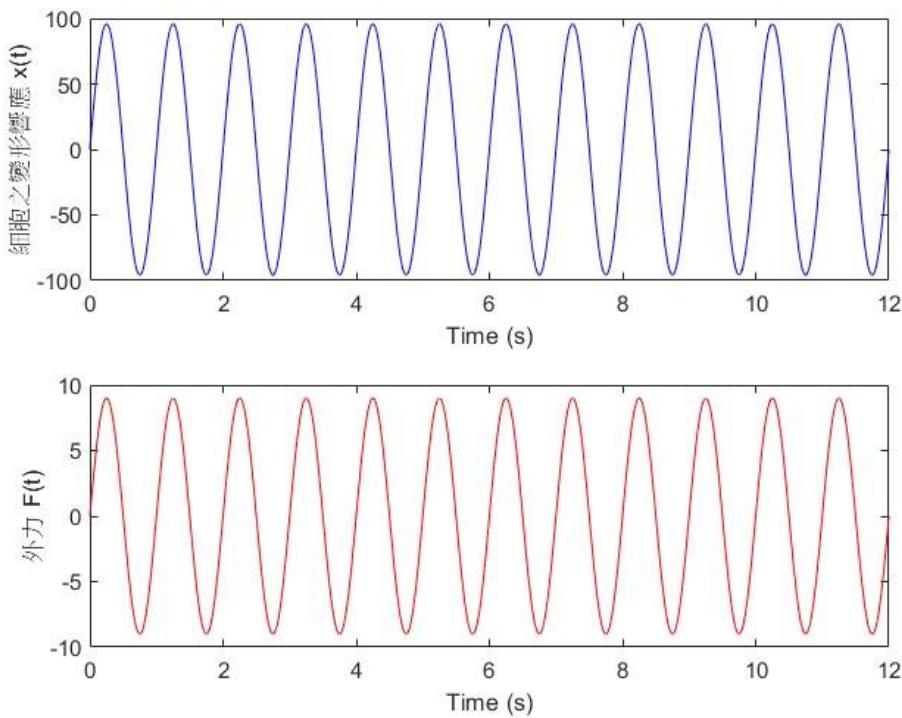


圖 4.26 $u(t) = 9$ 時細胞之變形響應與外力。

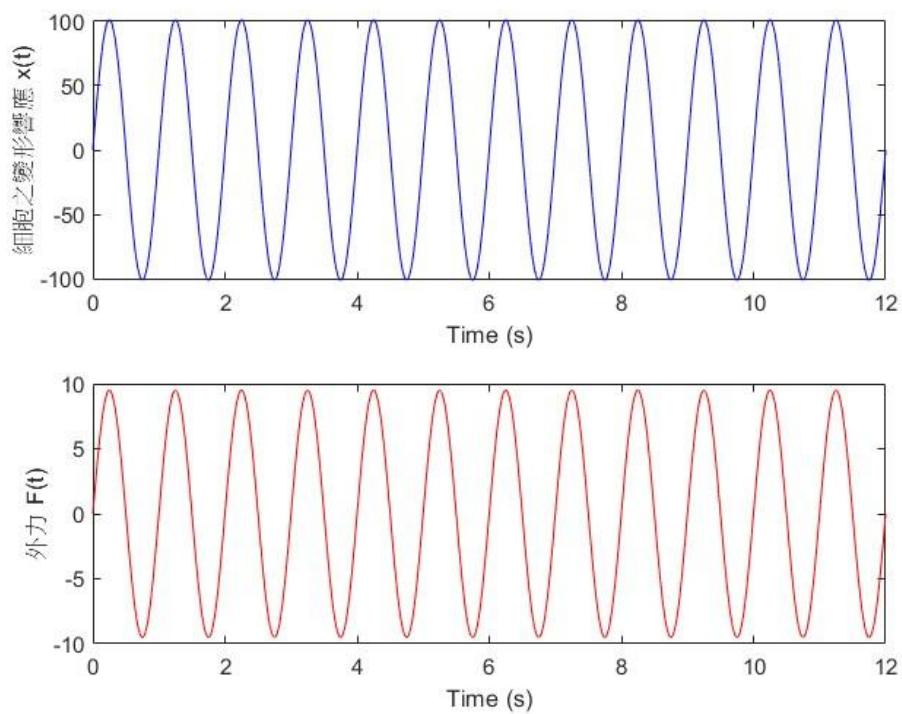


圖 4.27 $u(t) = 9.5$ 時細胞之變形響應與外力。

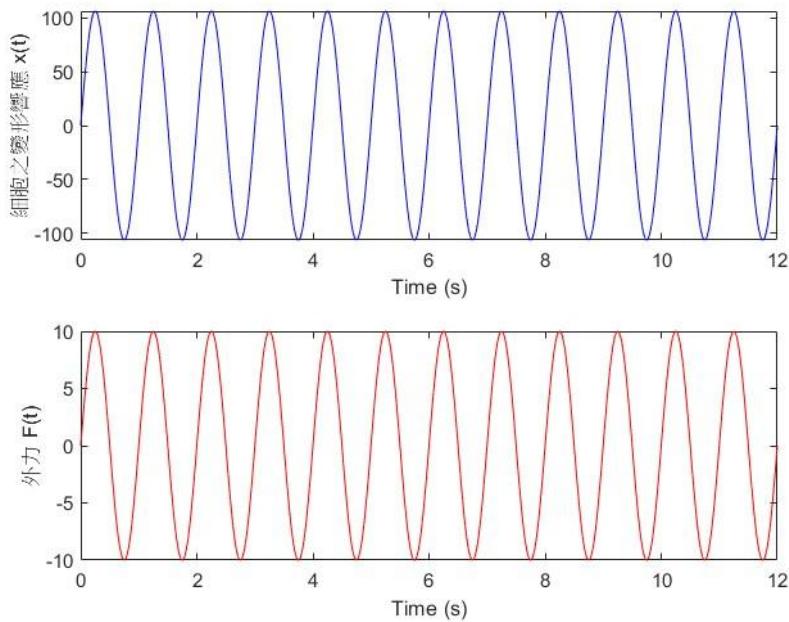


圖 4.28 $u(t) = 10$ 時細胞之變形響應與外力。

4.1.4 最佳頻率輸入

本節的目的是探討，在固定最佳控制輸入條件下，調整頻率0 Hz至5 Hz是否亦可提升系統效益。圖 4.29 和圖 4.30 為針對不同頻率輸入所對應之目標函數值 J 變化趨勢。

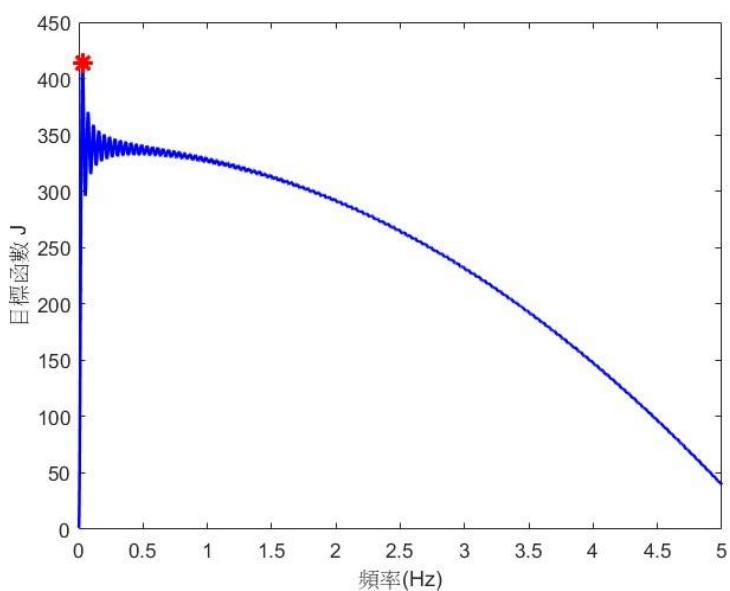


圖 4.29 頻率輸入0 Hz至5 Hz與目標函數值關係。

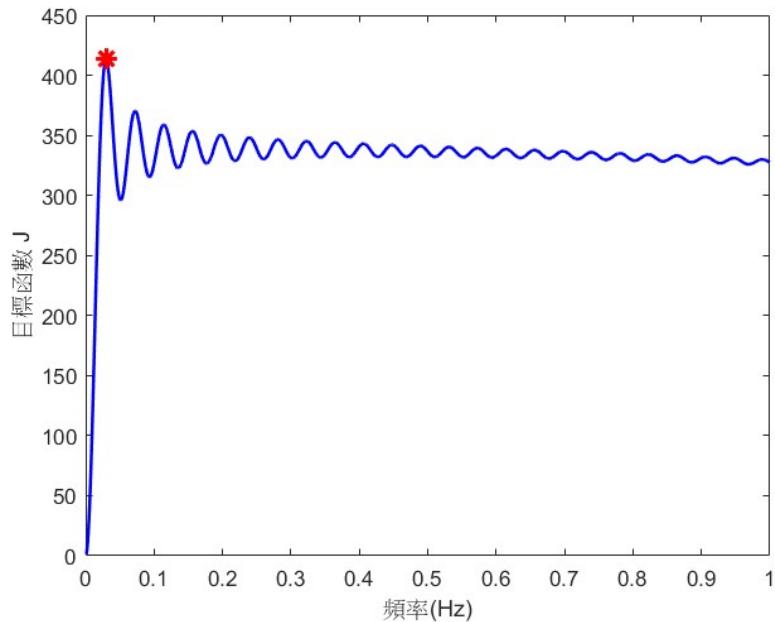


圖 4.30 頻率輸入 0 Hz 至 1 Hz 與目標函數值關係。

4.2 目標函數二

4.2.1 收斂性分析

對於目標函數二一樣先進行收斂性分析，圖 4.31 與圖 4.32 展示了在固定容許誤差值為 10^{-3} 的條件下，分別以粗略與細緻的方式掃描時間網格數對目標函數值 J 的影響。圖 4.31 為將時間網格數以 1000 為起始值逐次乘以 2 的倍數進行掃描，結果顯示當網格數增加至一定程度後，目標函數 J 趨於穩定。為更準確界定穩定區間圖 4.32 進一步以 2920000 為起始點，將時間網格數以間距 100 進行細部調整，結果顯示當時間網格數達到 2924700 時，目標函數 J 趨於穩定。

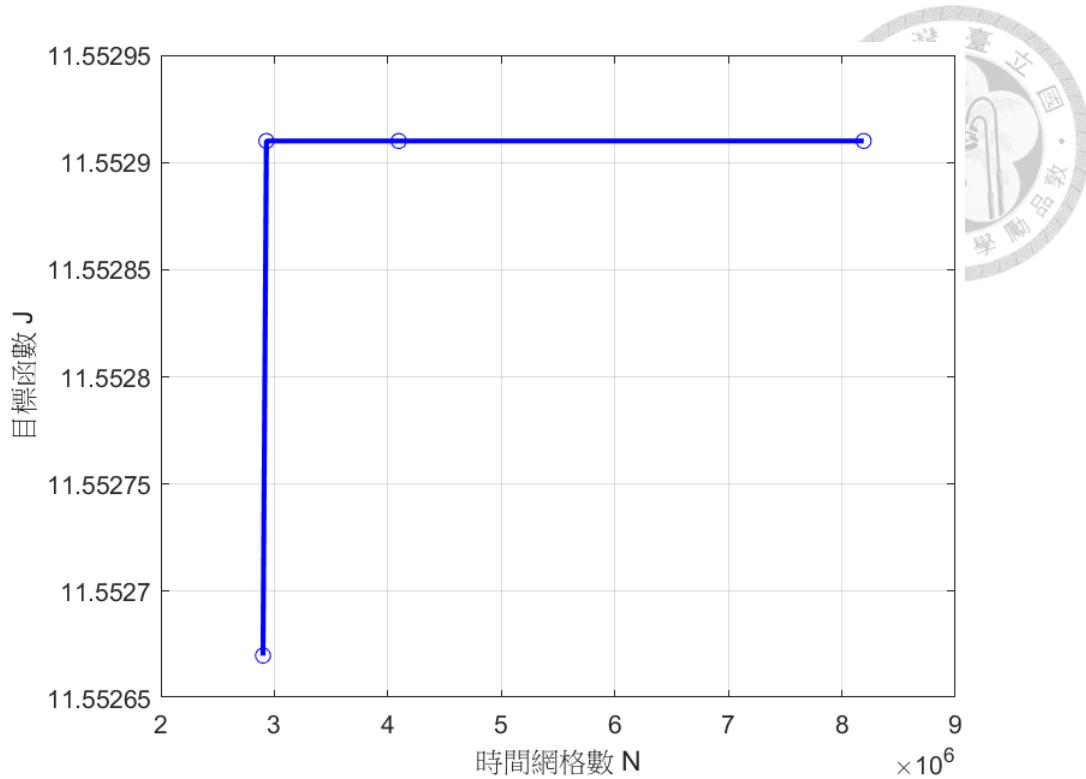


圖 4.31 $\delta = 10^{-3}$ 下之時間網格數與目標函數值關係(粗略掃描)。

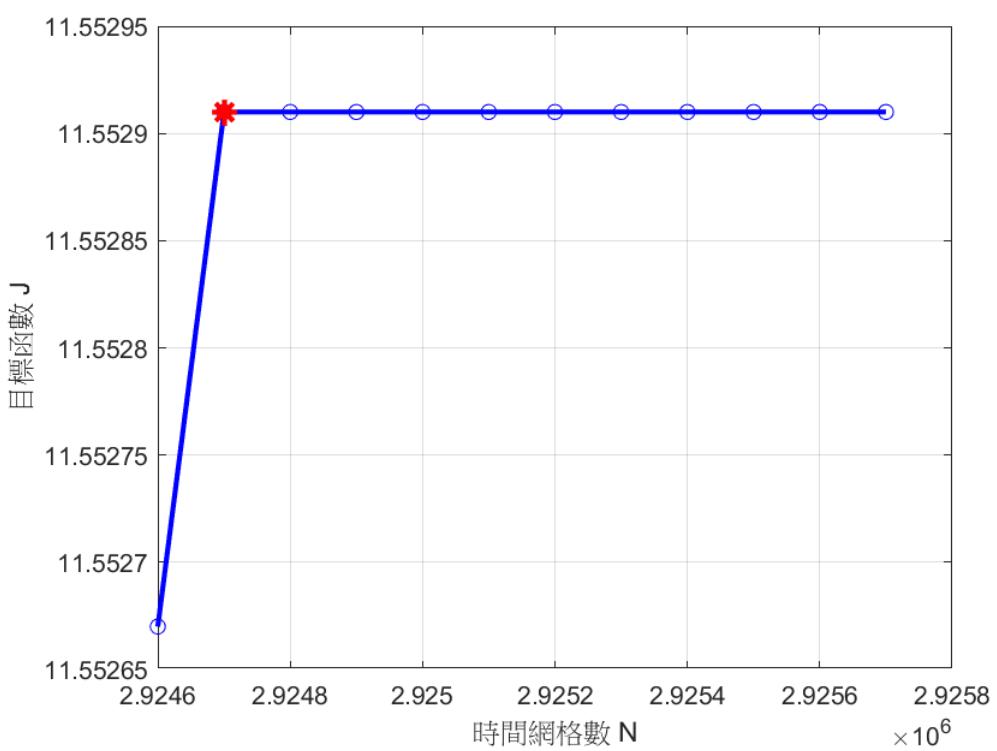


圖 4.32 $\delta = 10^{-3}$ 下之時間網格數與目標函數值關係(細緻掃描)。

接下來圖 4.33 與圖 4.34 則探討在固定時間網格數為 2924700 的條件下，分別以粗略與細緻的方式掃描容許誤差值對目標函數值 J 的影響。圖 4.33 中將容許誤差值以 10 為起始值，逐次除以 2 進行掃描，可見當誤差值逐漸縮小後，目標函數 J 趨於穩定。為更精確界定穩定區間，圖 4.34 進一步將容許誤差值以 6.1×10^{-4} 為起始，逐步遞減 0.1×10^{-4} 進行細部調整，結果顯示，當容許誤差值減至 3.8×10^{-4} 時，目標函數 J 趨於穩定。

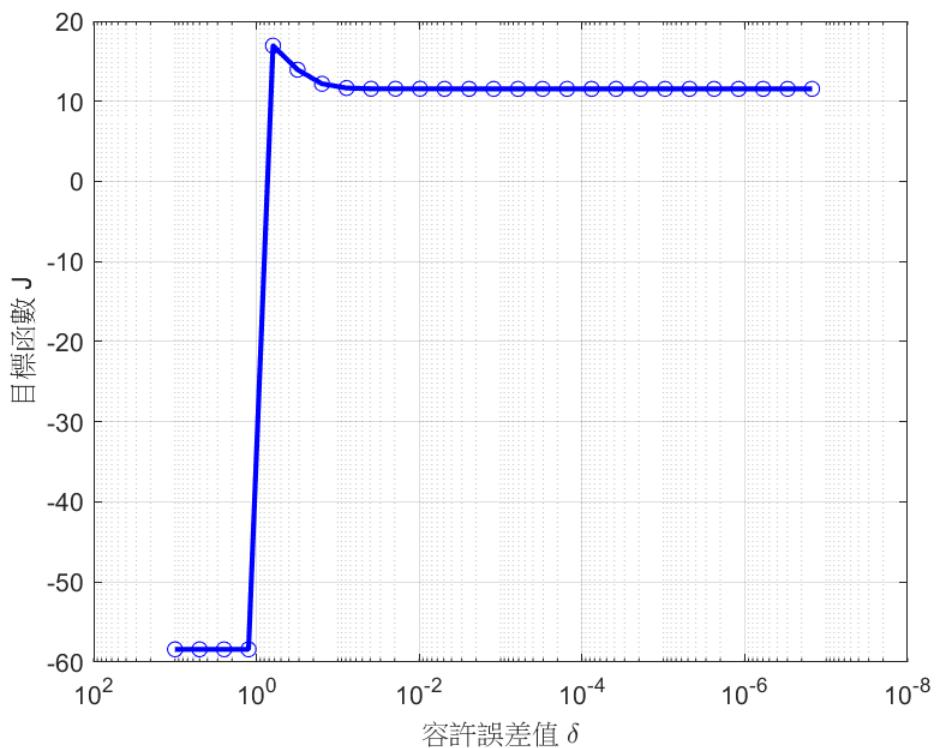


圖 4.33 $N = 2924700$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(粗略掃描)。

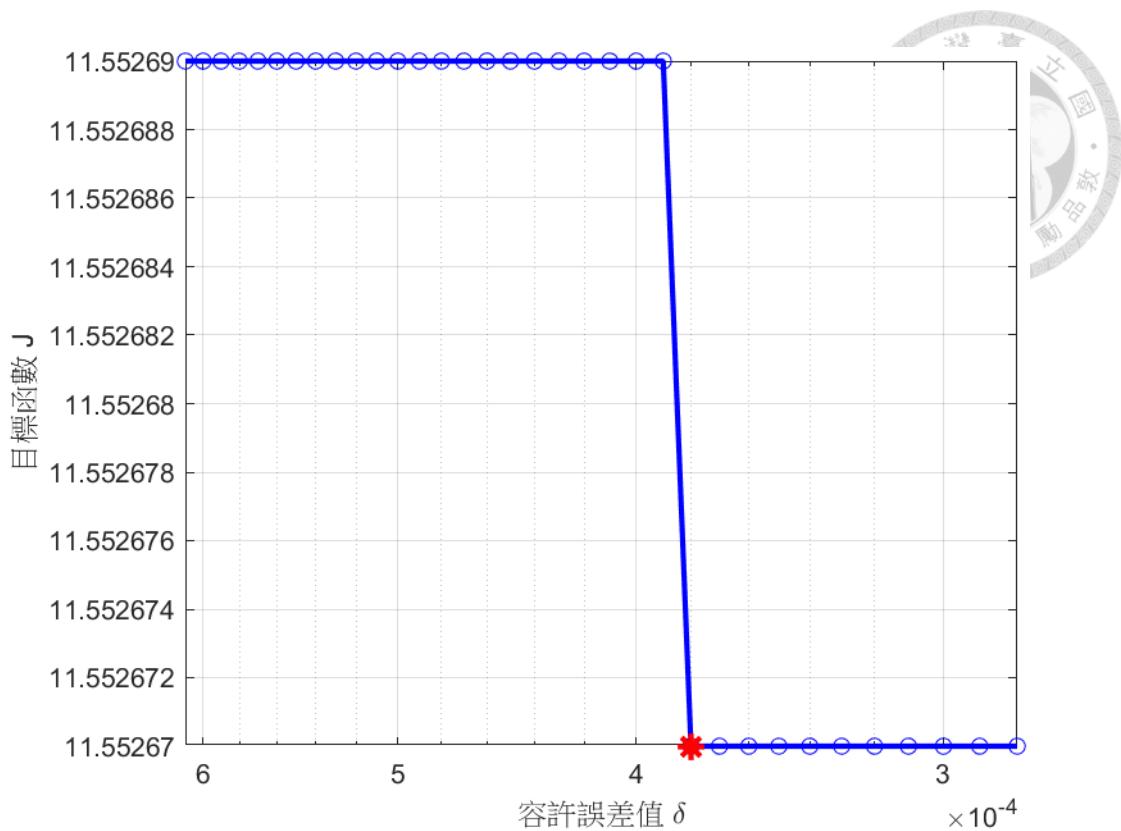


圖 4.34 $N = 2924700$ 下之容許誤差值與目標函數值關係(細緻掃描)。

圖 4.35 進一步驗證在容許誤差值設定為 3.8×10^{-4} 的條件下，時間網格數是否已在先前所選之 2924700 附近達成穩定。本圖呈現不同時間網格數設定對目標函數值 J 的影響，可觀察到當時間網格數增加至 2924700 後，目標函數 J 已趨近穩定，不再隨時間網格數增加而產生明顯變化。此交叉驗證結果進一步確認在 $\delta = 3.8 \times 10^{-4}$ 的條件下， $N = 2924700$ 為合理且具代表性的設定。

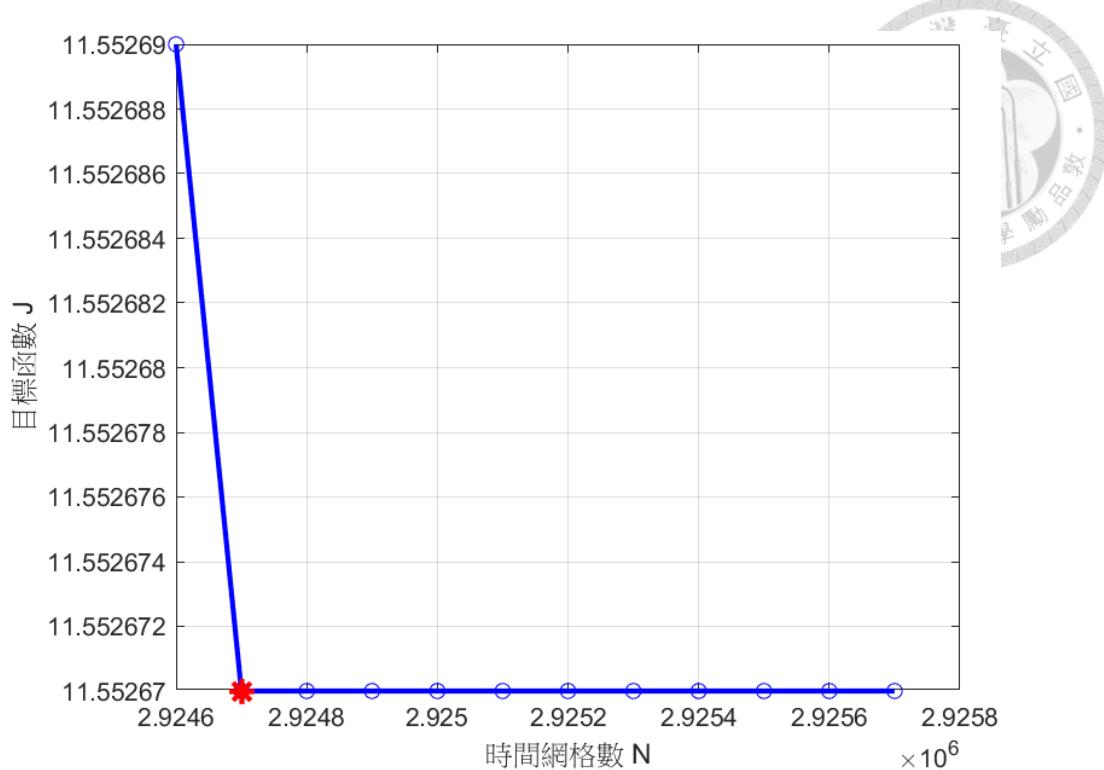


圖 4.35 $\delta = 3.8 \times 10^{-4}$ 下之時間網格數與目標函數值關係(交叉比對)。

最終，本研究採用如表格 3 此組合作為後續模擬條件，以兼顧運算效率與解的穩定性。

表格 3 目標函數二採用之數值參數。

參數類別	參數符號	採用數值
時間網格數	N	2924700
容許誤差值	δ	3.8×10^{-4}



4.2.2 應用最佳控制理論之模擬結果

透過 MATLAB 進行數值模擬後，可得目標函數二之模擬結果，從圖 4.37 和圖 4.38 中可以看到施加在細胞上的最佳振幅與最佳外力，最佳的振幅並不是單一的常數而是類似週期性弦波的函數，展現出最佳控制理論的應用價值，並且使得細胞的最佳變形量可以來到 1.6 左右，如圖 4.36 所示。

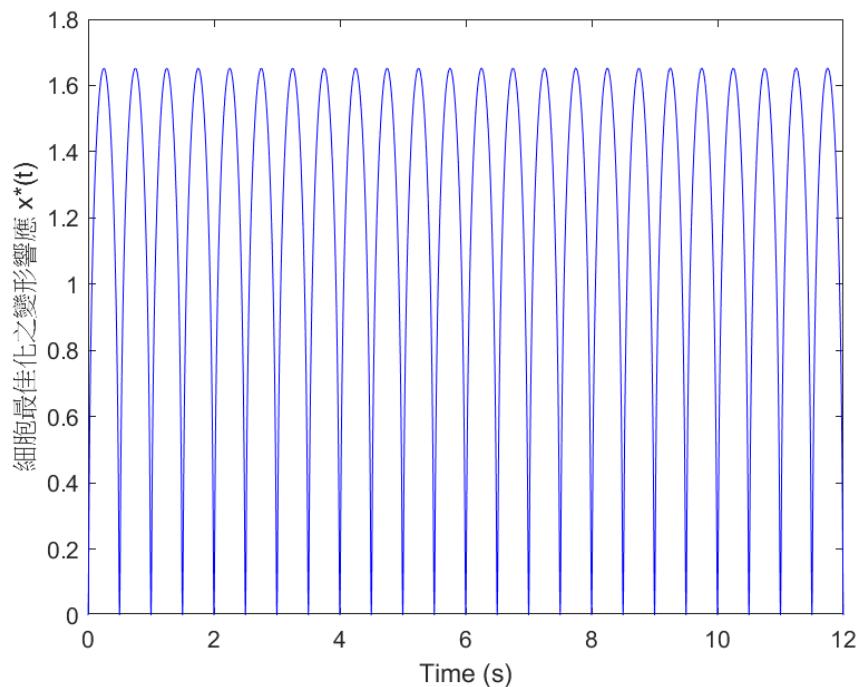


圖 4.36 細胞最佳化之細胞變形響應 $x^*(t)$ 。

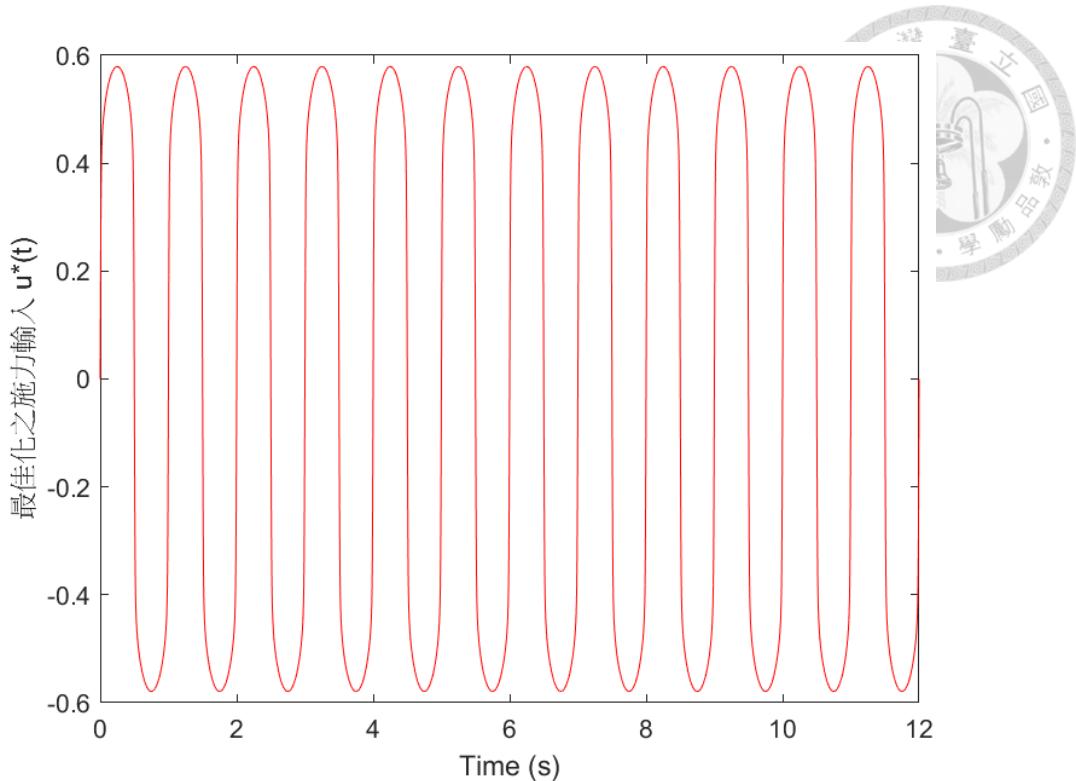


圖 4.37 最佳化之施力輸入 $u^*(t)$ 。

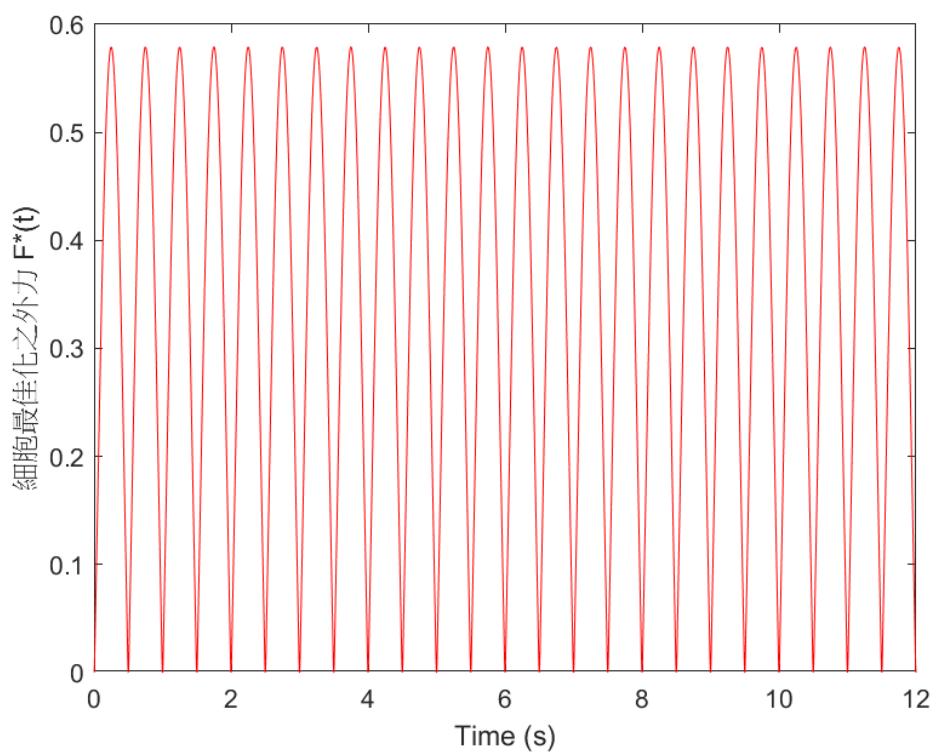


圖 4.38 細胞最佳化之外力 $F^*(t)$ 。



4.2.3 未應用最佳控制理論之模擬結果

在本節中，將直接以數學模型式(3.2.13)進行數值模擬，在沒有使用最佳控制方法的情境下，將 $u(t)$ 設定於0.05至1的範圍內，並以此作為對照。其模擬結果如圖 4.39 至圖 4.58 所示：

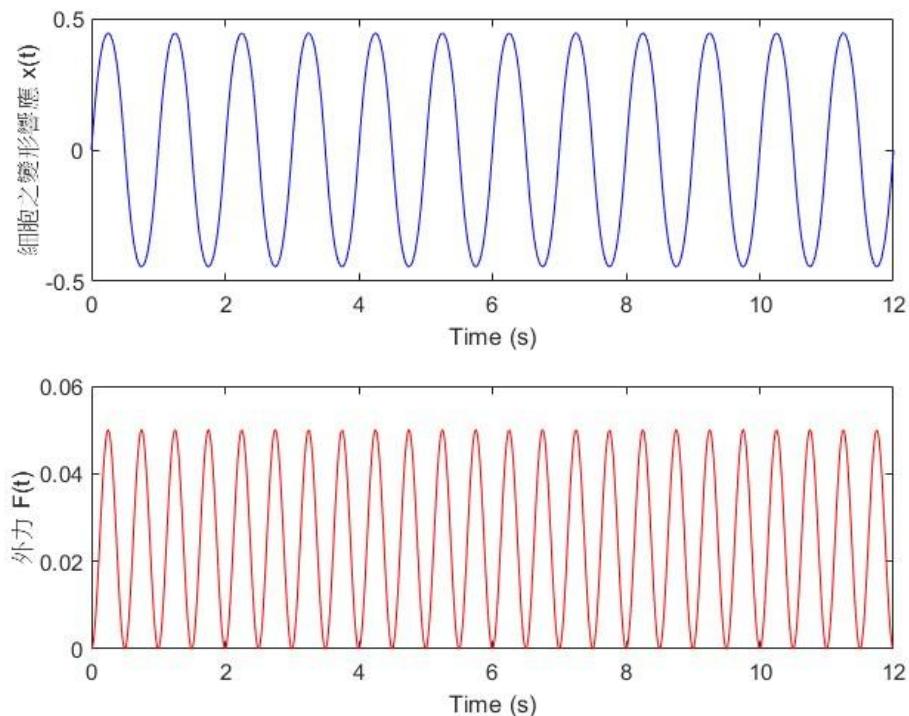


圖 4.39 $u(t) = 0.05$ 時細胞之變形響應與外力。

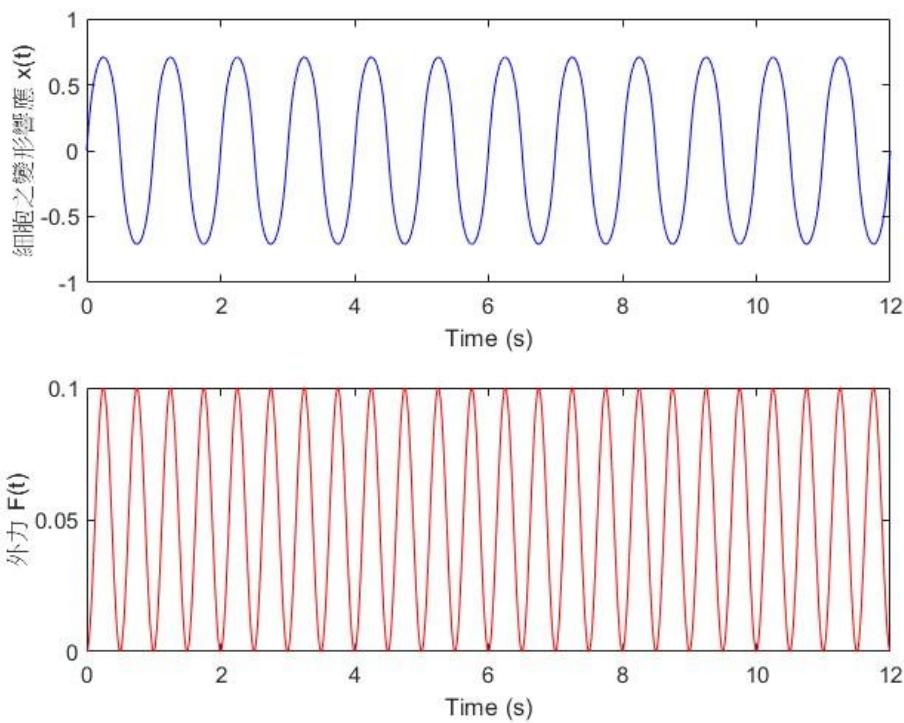


圖 4.40 $u(t) = 0.1$ 時細胞之變形響應與外力。

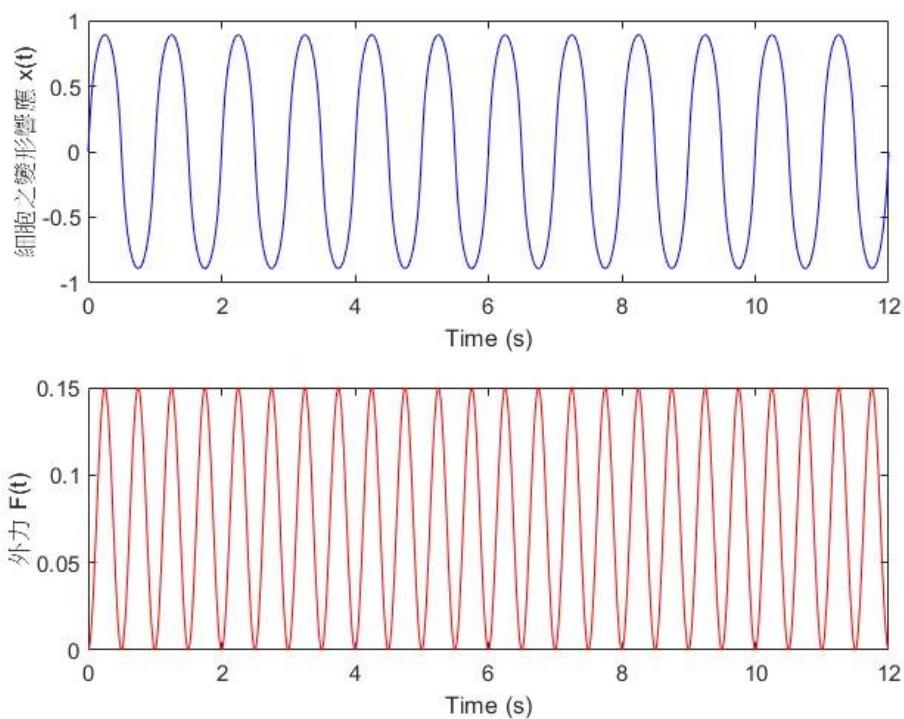


圖 4.41 $u(t) = 0.15$ 時細胞之變形響應與外力。

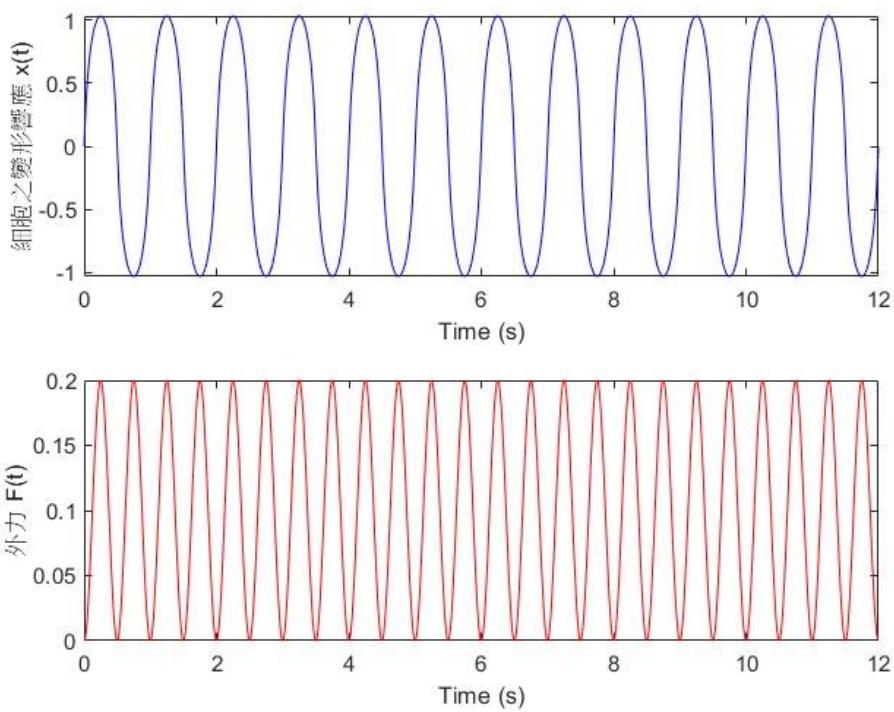


圖 4.42 $u(t) = 0.2$ 時細胞之變形響應與外力。

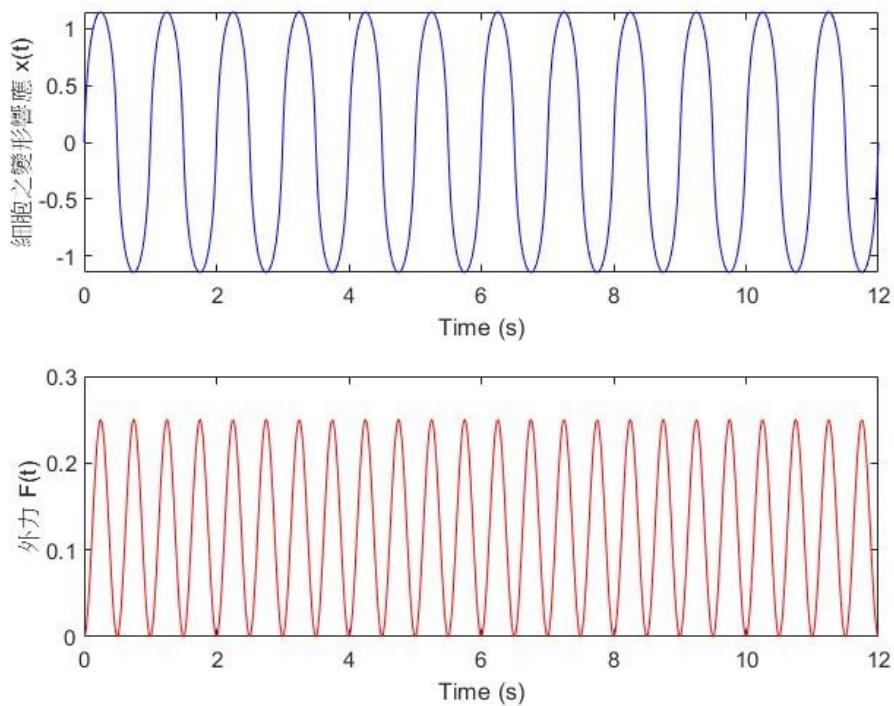


圖 4.43 $u(t) = 0.25$ 時細胞之變形響應與外力。

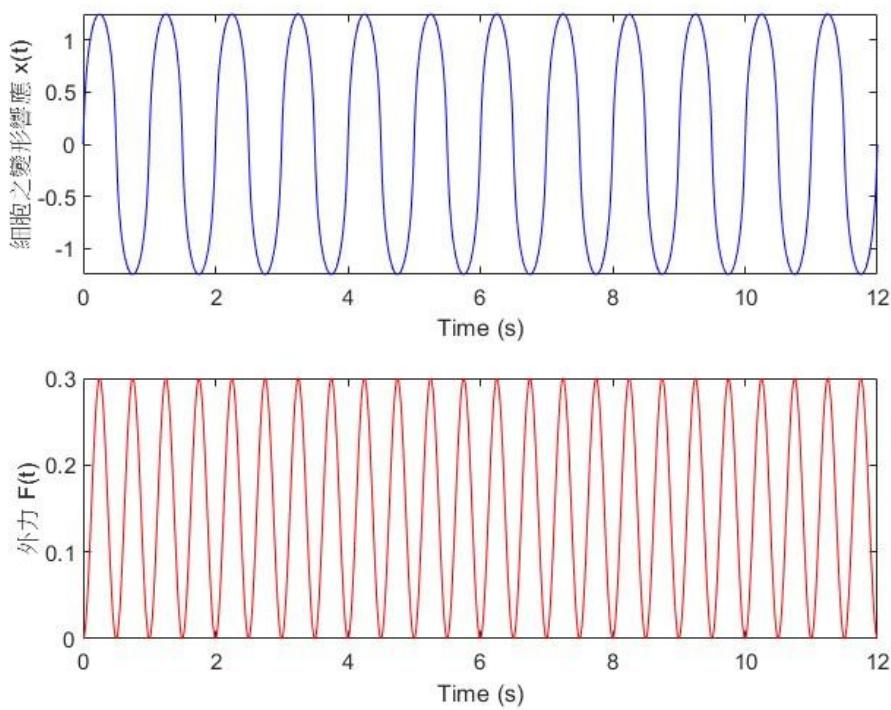


圖 4.44 $u(t) = 0.3$ 時細胞之變形響應與外力。

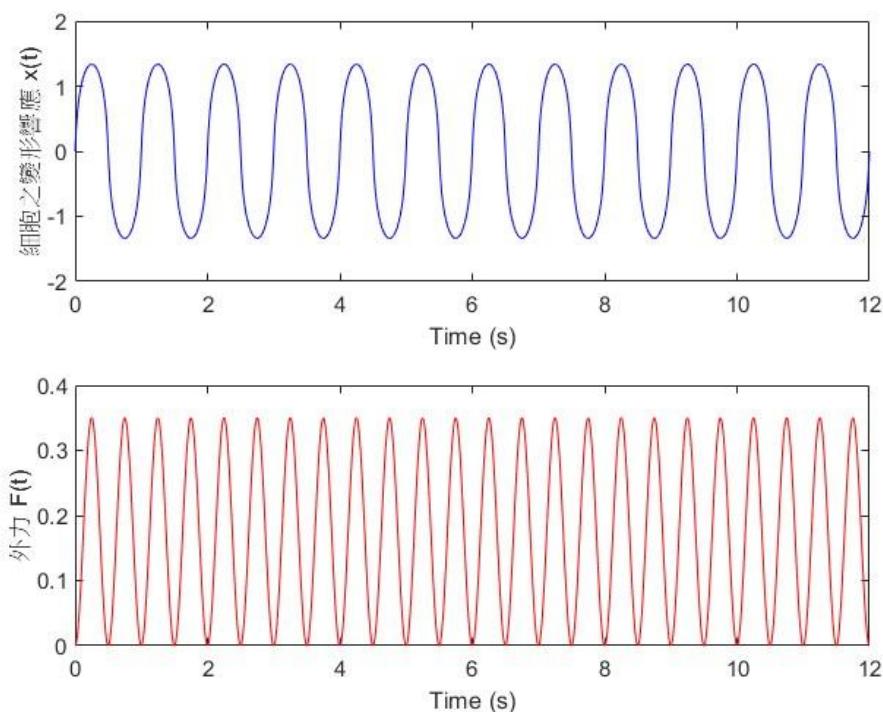


圖 4.45 $u(t) = 0.35$ 時細胞之變形響應與外力。

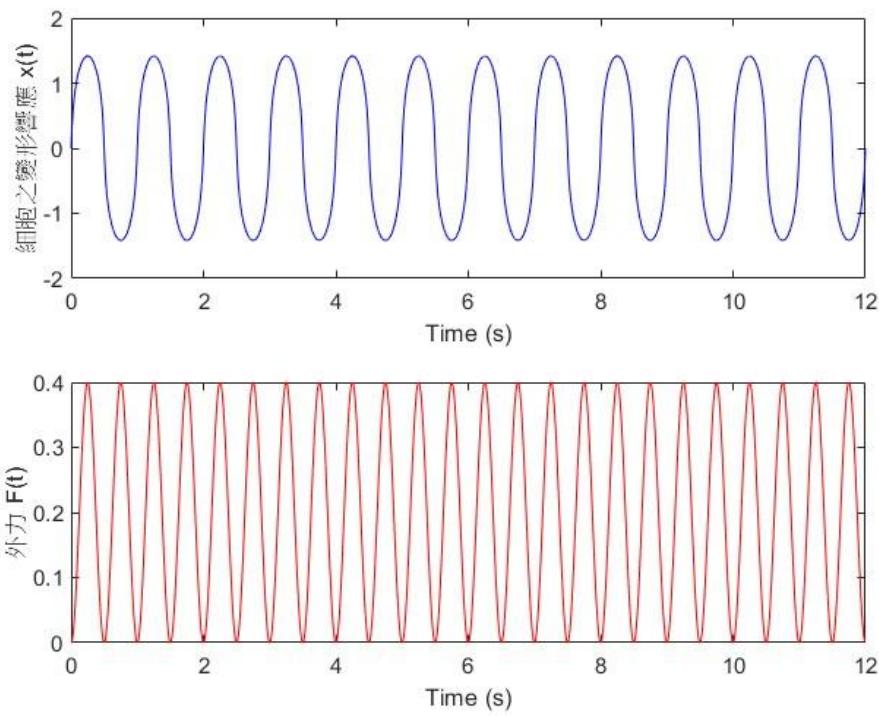


圖 4.46 $u(t) = 0.4$ 時細胞之變形響應與外力。

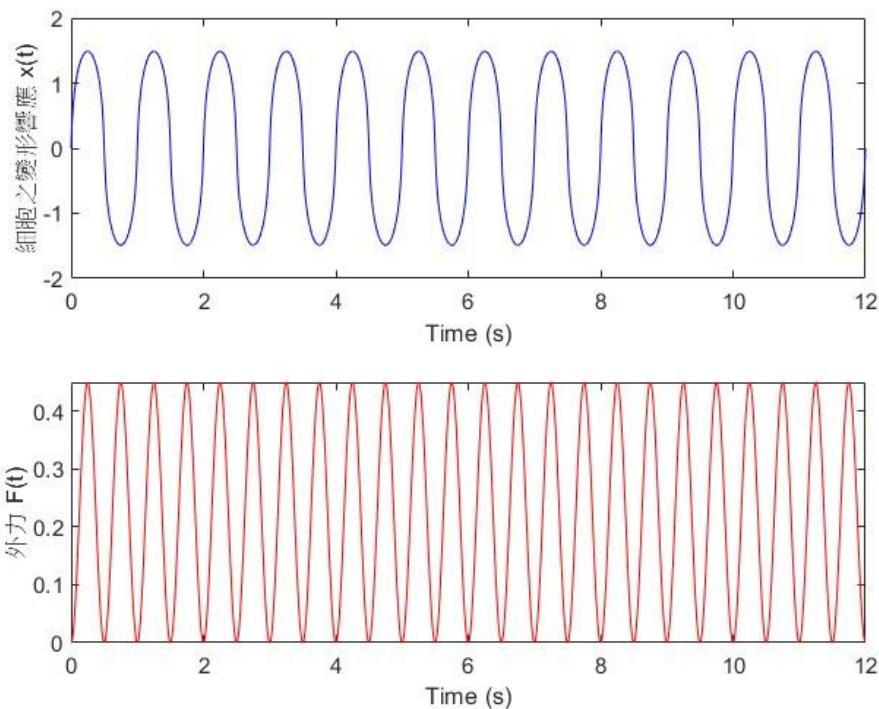


圖 4.47 $u(t) = 0.45$ 時細胞之變形響應與外力。

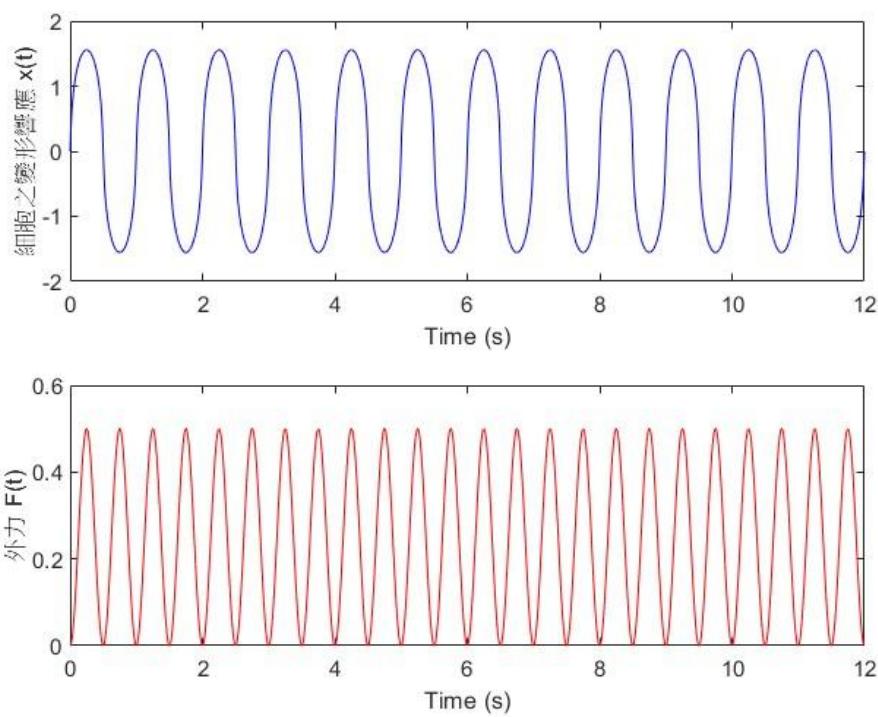


圖 4.48 $u(t) = 0.5$ 時細胞之變形響應與外力。

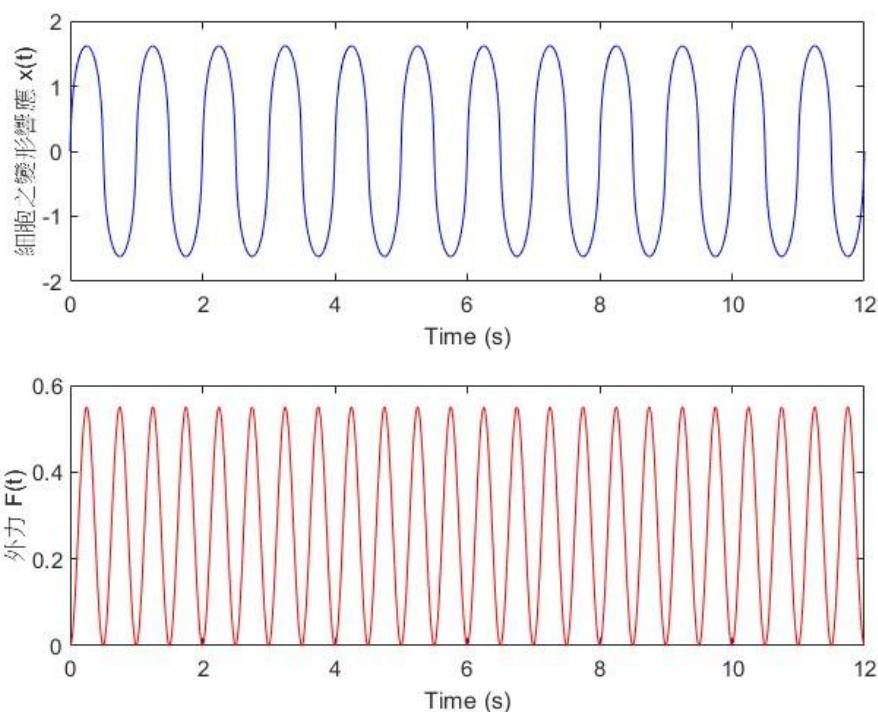


圖 4.49 $u(t) = 0.55$ 時細胞之變形響應與外力。

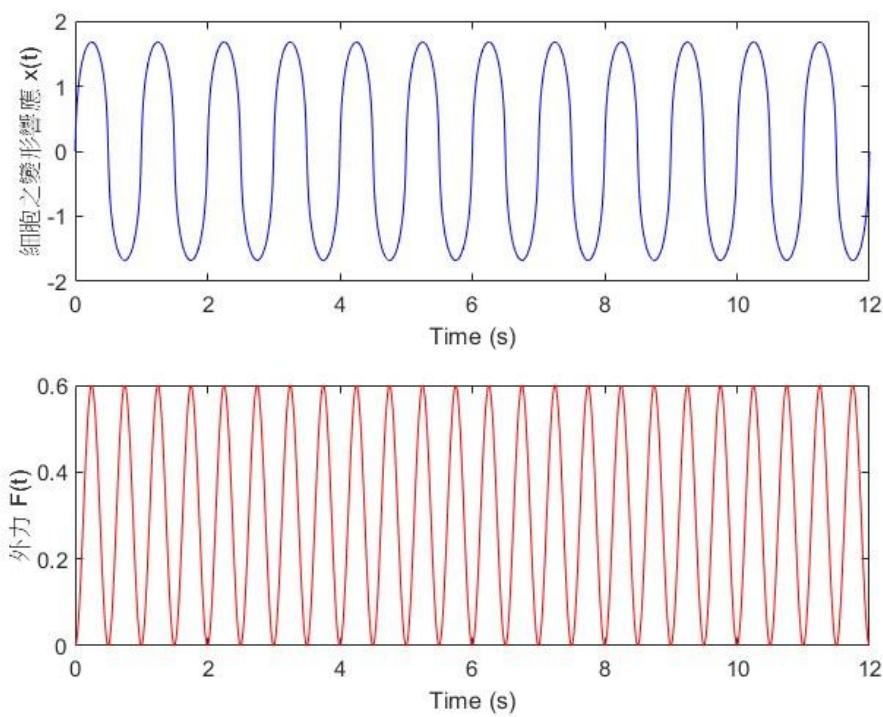


圖 4.50 $u(t) = 0.6$ 時細胞之變形響應與外力。

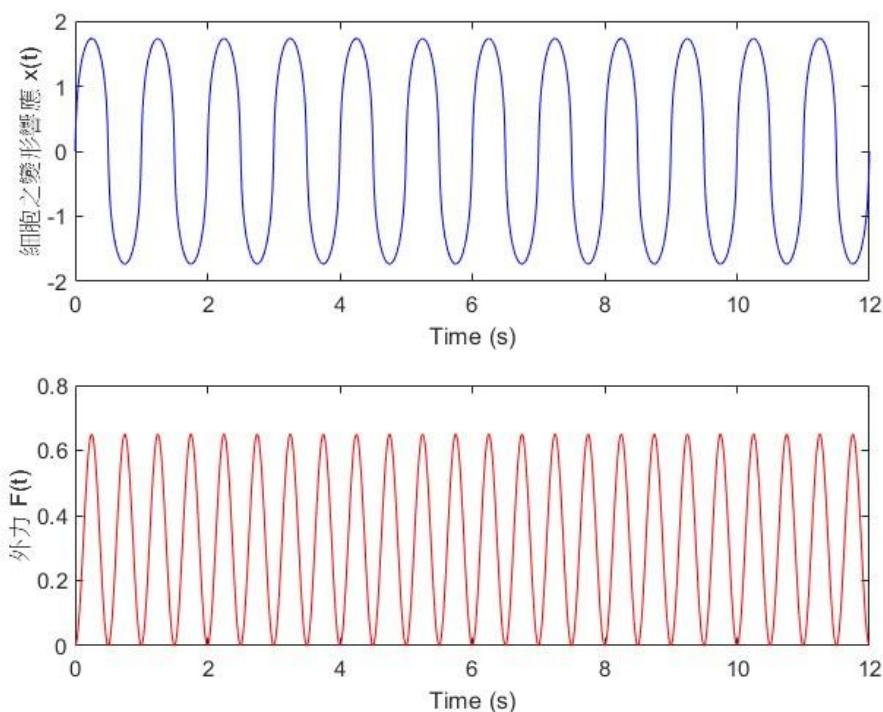


圖 4.51 $u(t) = 0.65$ 時細胞之變形響應與外力。

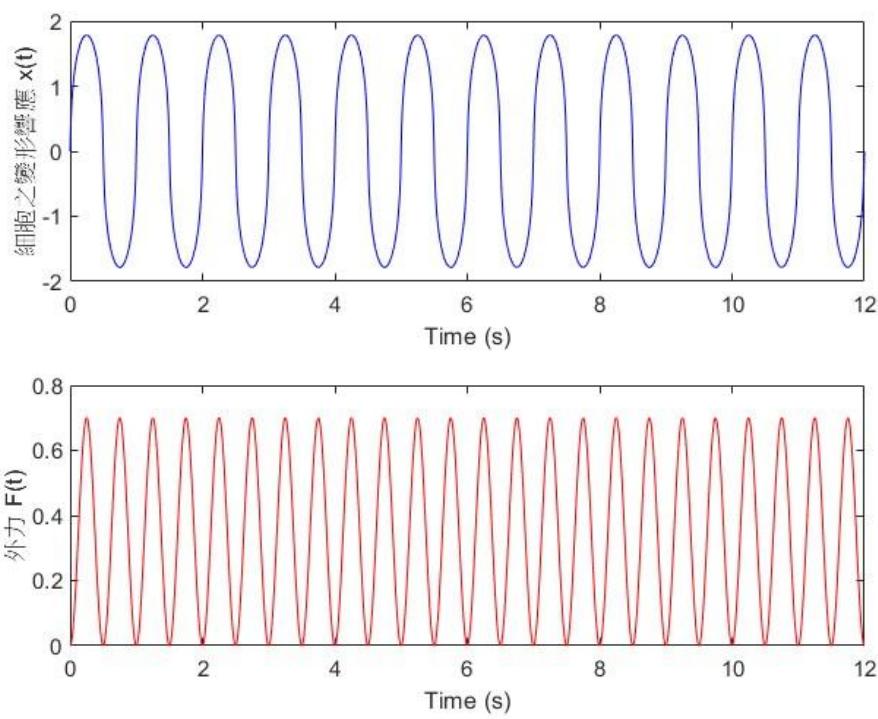


圖 4.52 $u(t) = 0.7$ 時細胞之變形響應與外力。

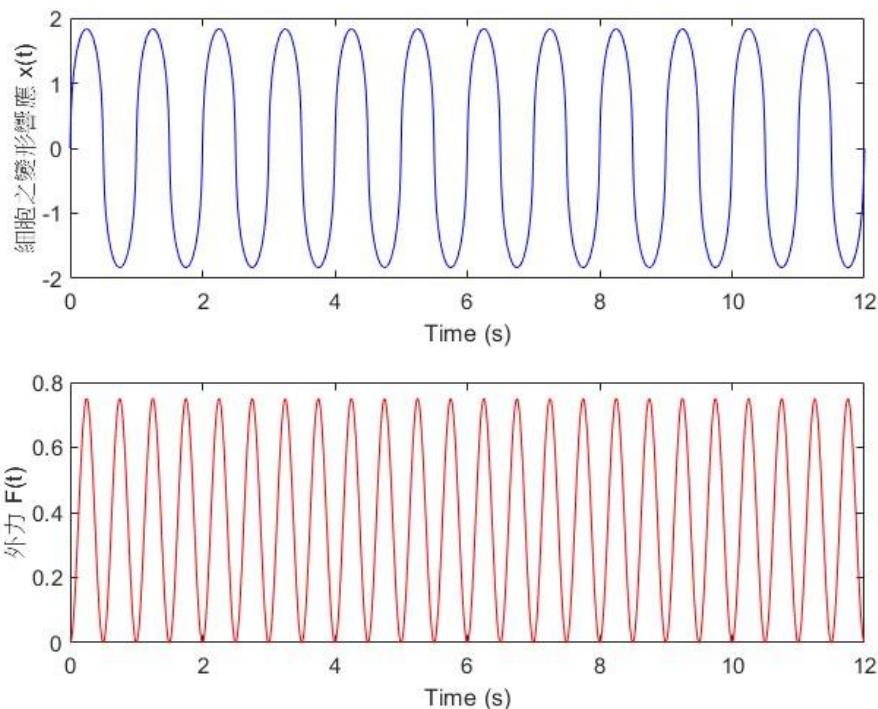


圖 4.53 $u(t) = 0.75$ 時細胞之變形響應與外力。

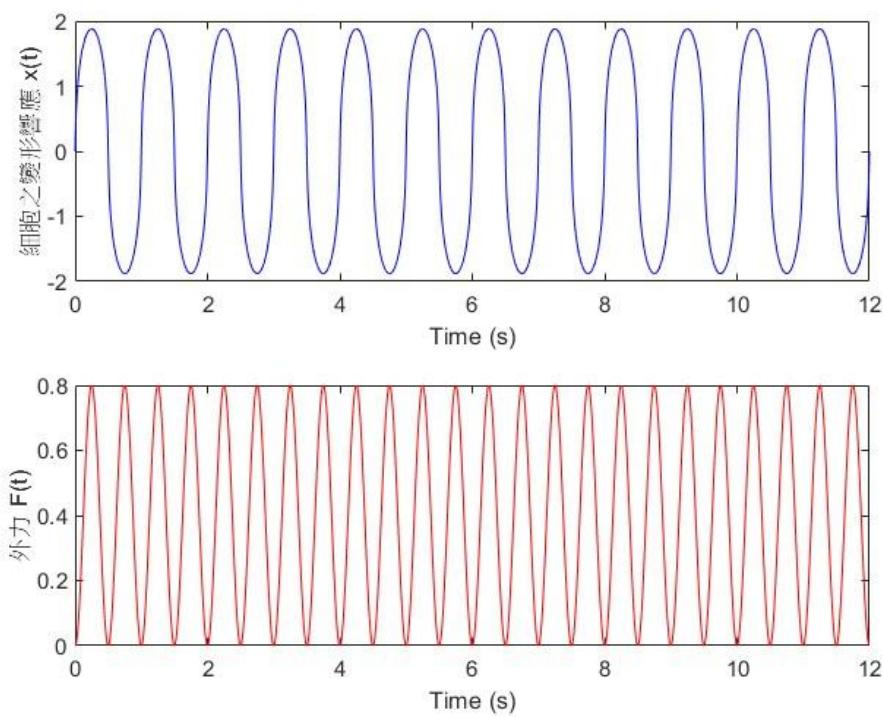


圖 4.54 $u(t) = 0.8$ 時細胞之變形響應與外力。

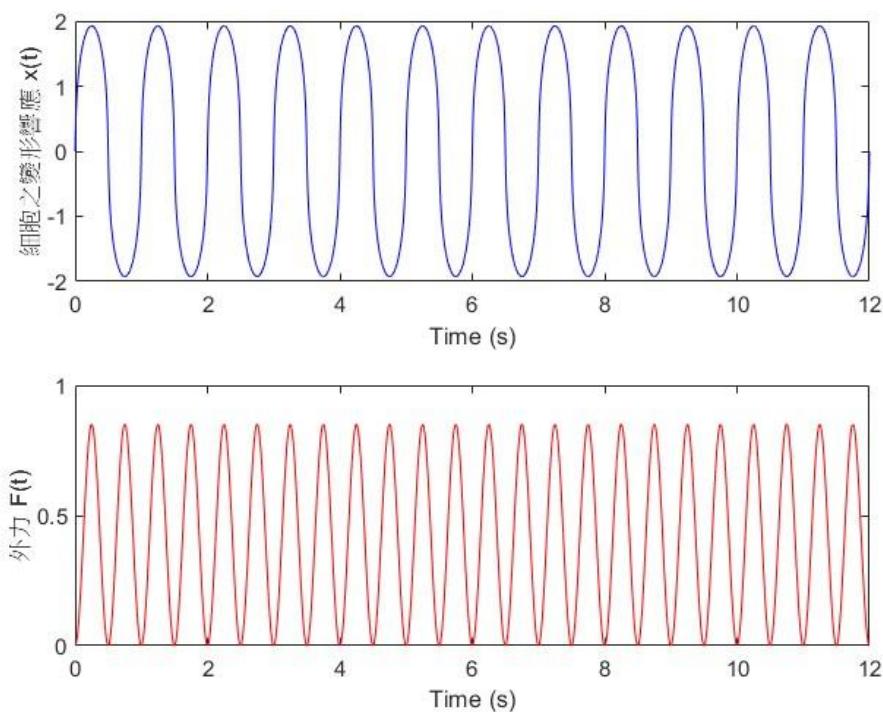


圖 4.55 $u(t) = 0.85$ 時細胞之變形響應與外力。

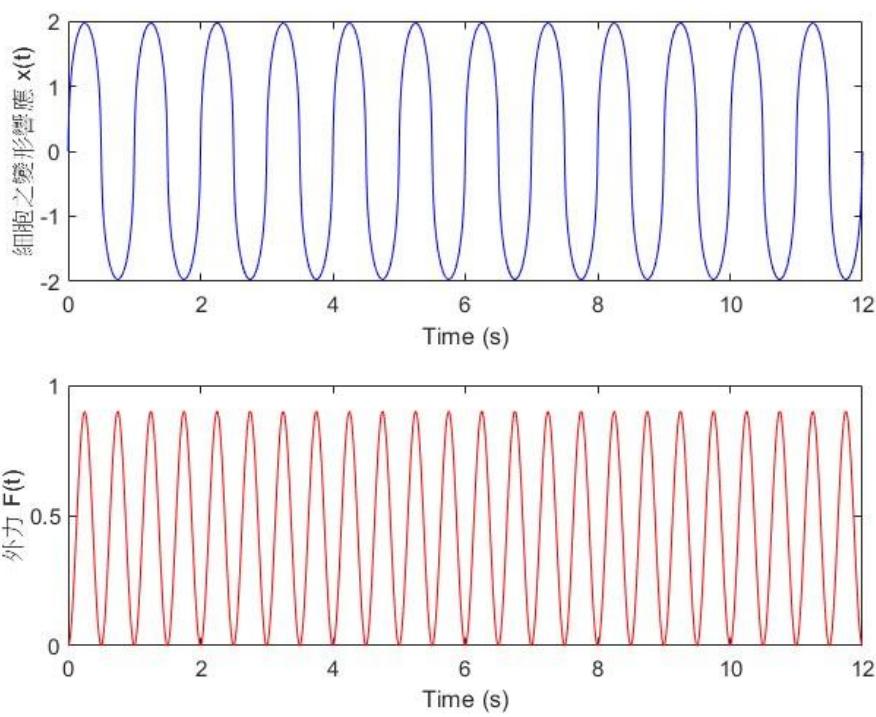


圖 4.56 $u(t) = 0.9$ 時細胞之變形響應與外力。

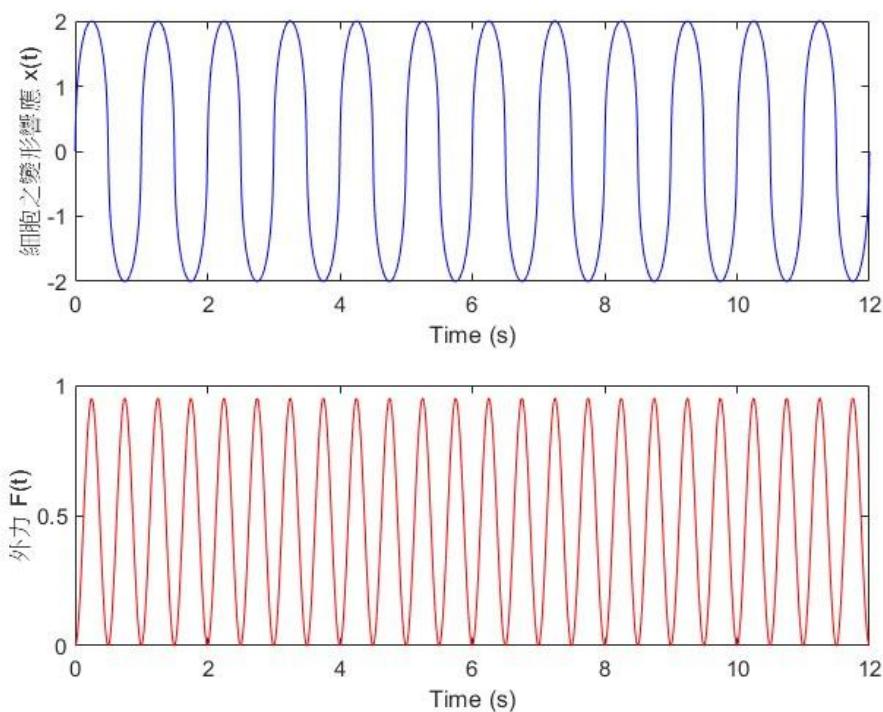


圖 4.57 $u(t) = 0.95$ 時細胞之變形響應與外力。

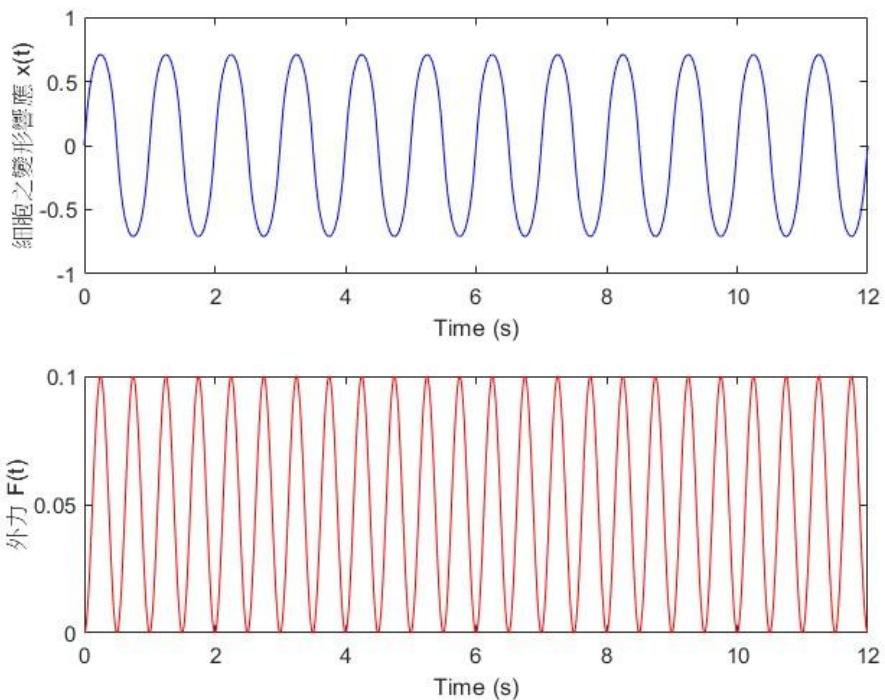


圖 4.58 $u(t) = 0.1$ 時細胞之變形響應與外力。

4.2.4 最佳頻率輸入

本分析的目的是探討，在固定最佳控制輸入條件下，調整頻率0 Hz至5 Hz是否亦可提升系統效益。圖 4.59 和圖 4.60 為針對不同頻率輸入所對應之目標函數值 J 變化趨勢。

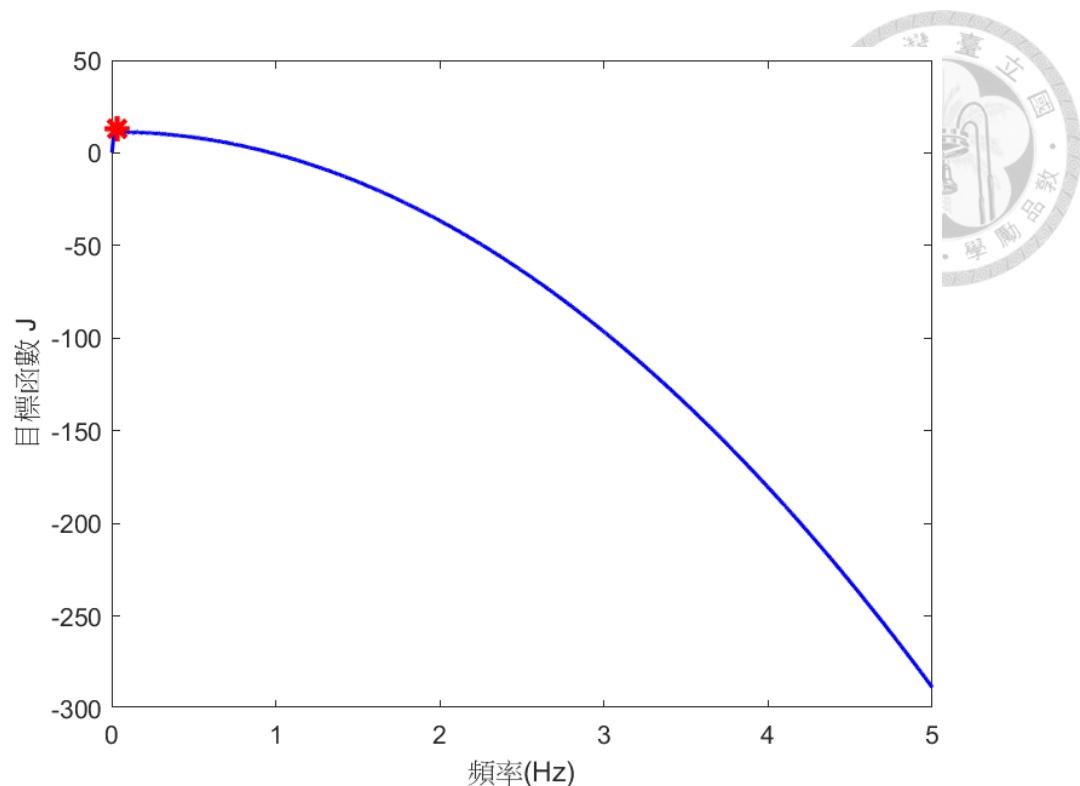


圖 4.59 頻率輸入0 Hz至5 Hz與目標函數值關係。

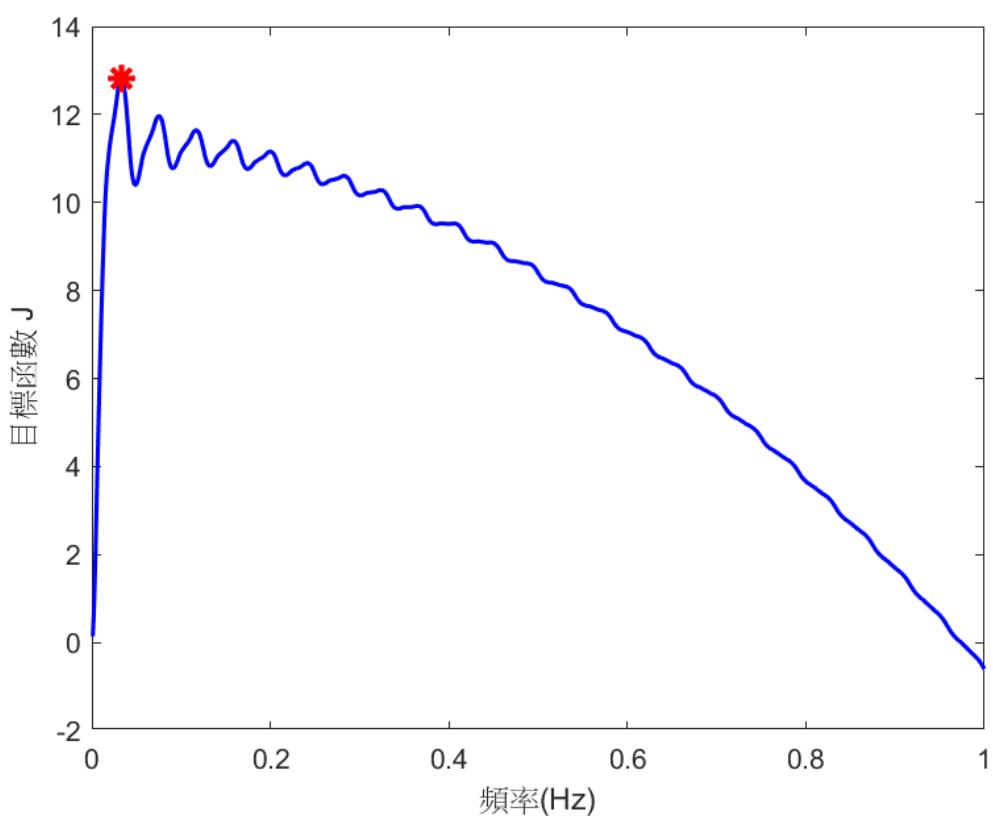


圖 4.60 頻率輸入0 Hz至1 Hz與目標函數值關係。



4.3 分析

在獲得目標函數一與目標函數二中的數值解後，我們可由圖 4.9 至圖 4.28 以。及圖 4.39 至圖 4.58 觀察到，細胞之變形響應與施力輸入之間呈現正相關關係，即施加於細胞的外力越大，所誘發的變形量亦相對增加，此結果符合實際生理構造中的物理特性。然而，若施力過大，可能導致細胞結構損傷；反之，若施力過小，則可能無法激發足夠的細胞反應，因此施力大小需取得適當平衡。為進一步比較各種控制條件下的效益，將模擬所得的數值解帶回目標函數中，並透過梯形法進行數值積分，以量化不同控制策略下的整體效能，作為後續分析與比較之依據。

表格 4 與表格 5 為應用最佳控制理論及未應用最佳控制理論之結果，目標函數一之 $u(t)$ 介於 0.5 至 10 的範圍內，而目標函數二之 $u(t)$ 介於 0.05 至 1 的範圍內，對目標函數值 J 所產生的量化結果。從表格中可明顯看出，隨著施力振幅的增加，目標函數值 J 先上升後下降。這代表當施力過小時，雖有較低的能量消耗，但細胞變形量不足，導致系統效益不高；而當施力過大時，儘管變形增加，但因能量損耗項迅速增加，反而降低整體效益。透過最佳控制理論求得之控制輸入，可獲得最大目標函數值 $J = 169.76007$ 及 $J = 11.55267$ 。顯示最佳控制策略在兼顧變形反應、能量消耗與結構損壞之下，確實能實現系統效能最優化。

表格 4 目標函數一不同控制輸入下之目標函數值。

$u(t)$	0.5	1	1.5	2	2.5
目標 函數 J	37.6353	69.27061	94.90591	114.54122	128.17652
$u(t)$	3	3.5	4	4.5	5
目標 函數 J	135.81183	137.44713	133.08244	122.71774	106.35305
$u(t)$	5.5	6	6.5	7	7.5
目標 函數 J	83.98835	55.62366	21.25896	-19.10573	-65.47043
$u(t)$	8	8.5	9	9.5	10
目標 函數 J	-117.83512	-176.19982	-240.56451	-310.92921	-387.2939
$u^*(t)$					
目標 函數 J	169.76007				

表格 5 目標函數二不同控制輸入下之目標函數值。

$u(t)$	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25
目標函數 J	-0.03	-0.12	-0.27	-0.48	-0.75
$u(t)$	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5
目標函數 J	-1.08	-1.47	-1.92	-2.43	-3
$u(t)$	0.55	0.6	0.65	0.77	0.75
目標函數 J	-3.63	-4.32	-5.07	-5.88	-6.75
$u(t)$	0.8	0.85	0.9	0.95	0.1
目標函數 J	-7.68	-8.67	-9.72	-10.83	-12
$u^*(t)$					
目標函數 J	11.55267				

另外，也針對不同頻率輸入所對應之目標函數值 J 變化趨勢。從圖 4.29 至圖 4.30 與圖 4.59 至圖 4.60 可觀察到，目標函數值 J 在低頻區段快速上升，並在接近某一最佳頻率處達到峰值後，開始呈現震盪式衰減。特別是在頻率接近 0.03 Hz 及 0.033 Hz 左右時，系統獲得最大目標函數值，該點以紅色星號標註，對應值約為 $J = 413.22$ 及 $J = 12.8$ 。此結果說明，當外力以某特定頻率施加時，能與動態系統產生最佳耦合，進而最大化細胞的變形反應效益。

為進一步探討細胞受到外力的反應與控制策略間的關係，本研究建立兩組具代表性的動態模型：模型一採用線性質量-彈簧-阻尼器模型，模型二則於彈簧力項中引入非線性立方項，構成 Duffing 類型之非線性力學系統。兩者分別對應目標函數一與目標函數二，並在相同控制架構與模擬條件下，進行數值求解與效能評估。從模擬結果可觀察到，在模型一中，細胞變形量與目標函數值皆顯著高於模型二，最佳控制下之目標函數最大值達 $J = 413.22$ ；反觀模型二，即使施加最佳控制輸入，

其變形量明顯受限，目標函數值僅約 $J = 12.8$ 。此差異主要來自於模型中彈簧力項由 kx 改為 $k(x + x^3)$ ，變形增大時呈現立方遞增，加劇系統的變化，進而強烈抑制細胞產生大幅變形的能力。



第五章 結果與討論



5.1 結論

綜觀現有文獻，細胞機械刺激設計多仍以經驗法則為主，尚缺乏具系統性與數學基礎的方法。而本研究以最佳控制理論作為基底，結合線性與非線性力學生物學模型，成功建立一套可用於優化設計週期性弦波動態機械刺激的數學分析架構。針對細胞受到外力反應，本文分別建構了兩個動態模型：第一個為具代表性的質量-彈簧-阻尼器線性黏彈性模型，第二個則是引入 Duffing 非線性黏彈性模型以模擬細胞變形到一定程度時所產生的非線性行為。我們可以藉由數值模擬的方法計算最佳控制問題，能有效求得最佳施力策略，從而達到最大化細胞變形量，並且同時節省能量消耗與降低細胞的受損的可能性。

首先為確保數值解的穩定性與準確性，本文進行時間網格數與容許誤差值的收斂性分析，結果證實本研究之數值方法於所設定參數範圍內具良好收斂特性與解穩定性，提供模擬結果的可信度與推論基礎。

模擬結果顯示，在相同時間區間與參數條件下，非線性模型的細胞變形量明顯受限，且對應施加的最佳控制輸入呈現較特殊的波型，顯示細胞反應對採用的數學模型具有關鍵性的影響。此外，對於兩種模型也去找到最佳施力頻率，表示存在一組最佳施力策略可使目標函數達最大值，使細胞能夠受到最有效的刺激。

本研究亦對應用最佳控制理論與未應用最佳控制理論的情境進行比較，模擬結果指出，最佳控制策略在兼顧細胞變形量、降低輸入能量及減少細胞內力方面皆具有優勢。

綜上所述，本研究驗證了最佳控制理論應用於力學生物學領域的可行性與效益。透過對控制參數的最佳系統性運算，可望提升細胞變形響應、優化能量的利用並且避免細胞結構損傷。此研究成果不僅補足現有以經驗法則設計細胞機械刺激的不足外，也對組織工程與再生醫學的發展具有實質貢獻。

5.2 未來展望

儘管本研究提出一套可行的最佳控制架構，並完成初步數值模擬驗證，但仍存在若干限制。首先，模擬結果完全建立於電腦運算與理想化的數學模型之上，尚未

涵蓋實際細胞環境中的複雜變因。事實上，細胞所處之生理環境極為複雜，受多種物理與化學因子交互作用影響，例如細胞群體感應或是多維度組織結構等，單一維度或簡化結構的模型難以全面詮釋其動態反應特性。因此，未來研究應考慮引入更為真實與複雜的細胞力學模型，特別是細胞骨架作為細胞的主要架構，未來可考慮將細胞骨架建構為多尺度並結合黏彈性模型，以提升模擬的生理真實性。

其次，藉由最佳控制理論設計出的最佳施力策略也需透過實體實驗驗證有效性跟準確性。未來可結合實體細胞實驗，實際施加模擬出的最佳施力策略，觀察細胞變形、生長狀況與功能性改變，以驗證本研究所提出之最佳控制策略的可行性與實用性。

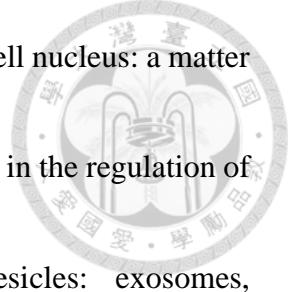
在最佳控制問題設計方面，仍具有進一步優化與擴充的空間。例如，可於最佳控制問題中的狀態函數與控制函數施加上下限條件，使模擬過程可以更加貼近細胞在實際受到機械刺激時的物理限制。此外，也可以在目標函數中的不同項目中分別加上可以調整的權重，以展示不同應用場景下的優先考量，讓整體的最佳控制問題更具彈性化，此設計也為後續搭配機器學習提供了可能性，透過大數據分析的方式自動調整權重，進一步實現不同決策者所需的策略，可以更加拓展最佳控制理論的應用層面。

總結而言，未來若能結合進階的建模技術、細胞實驗驗證與彈性化的控制策略設計，將有助於推進細胞機械刺激研究從理論走向應用，進而促進力學生物學、組織工程與再生醫學領域之發展。

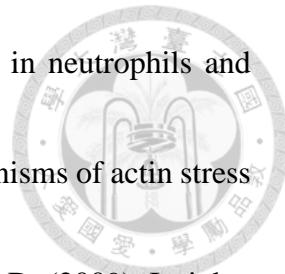
參考文獻



1. Moise, K., Arun, K. M., Pillai, M., Salvador, J., Mehta, A. S., Goyal, Y., & Iruela-Arispe, M. L. (2024). Endothelial cell elongation and alignment in response to shear stress requires acetylation of microtubules. *Frontiers in Physiology*, 15, 1425620.
2. Steward Jr, R., Tambe, D., Hardin, C. C., Krishnan, R., & Fredberg, J. J. (2015). Fluid shear, intercellular stress, and endothelial cell alignment. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 308(8), C657-C664.
3. Otoo, B. S., Moo, E. K., Komeili, A., Hart, D. A., & Herzog, W. (2025). From fluctuations to stability: In-Situ chondrocyte response to cyclic compressive loading. *Journal of Biomechanics*, 112734.
4. Waldman, S. D., Spiteri, C. G., Grynpas, M. D., Pilliar, R. M., & Kandel, R. A. (2004). Long-term intermittent compressive stimulation improves the composition and mechanical properties of tissue-engineered cartilage. *Tissue Engineering*, 10(9-10), 1323-1331.
5. Powell, C. A., Smiley, B. L., Mills, J., & Vandenburgh, H. H. (2002). Mechanical stimulation improves tissue-engineered human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 283(5), C1557-C1565.
6. Cezar, C. A., Roche, E. T., Vandenburgh, H. H., Duda, G. N., Walsh, C. J., & Mooney, D. J. (2016). Biologic-free mechanically induced muscle regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(6), 1534-1539.
7. Vatsa, A., Mizuno, D., Smit, T. H., Schmidt, C. F., MacKintosh, F. C., & Klein-Nulend, J. (2006). Bio imaging of intracellular NO production in single bone cells after mechanical stimulation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(11), 1722-1728.
8. Lammerding, J. (2011). Mechanics of the nucleus. *Comprehensive Physiology*, 1(2), 783-807.
9. Szczesny, S. E., & Mauck, R. L. (2017). The nuclear option: evidence implicating the cell nucleus in mechanotransduction. *Journal of Biomechanical Engineering*, 139(2), 021006.
10. Long, J. T., & Lammerding, J. (2021). Nuclear deformation lets cells gauge their physical confinement. *Developmental Cell*, 56(2), 156-158.

- 
11. Hertzog, M., & Erdel, F. (2023). The material properties of the cell nucleus: a matter of scale. *Cells*, 12(15), 1958.
 12. Glancy, B., & Balaban, R. S. (2012). Role of mitochondrial Ca^{2+} in the regulation of cellular energetics. *Biochemistry*, 51(14), 2959-2973.
 13. Raposo, G., & Stoorvogel, W. (2013). Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *Journal of Cell Biology*, 200(4), 373-383.
 14. Simons, K., & Toomre, D. (2000). Lipid rafts and signal transduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1, 31-39.
 15. Jiang, Y., Lee, A., Chen, J., Ruta, V., Cadene, M., Chait, B. T., & MacKinnon, R. (2003). X-ray structure of a voltage-dependent K^+ channel. *Nature*, 423(6935), 33-41.
 16. Lin, J. C., Duell, K., & Konopka, J. B. (2004). A microdomain formed by the extracellular ends of the transmembrane domains promotes activation of the G protein-coupled α -factor receptor. *Molecular and Cellular Biology*, 24(5), 2041-2051.
 17. Rivièvre, S., Challet, L., Fluegge, D., Spehr, M., & Rodriguez, I. (2009). Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature*, 459(7246), 574-577.
 18. Fletcher, D. A., & Mullins, R. D. (2010). Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*, 463(7280), 485-492.
 19. Rochlin, M. W., Dailey, M. E., & Bridgman, P. C. (1999). Polymerizing microtubules activate site-directed F-actin assembly in nerve growth cones. *Molecular Biology of the Cell*, 10(7), 2309-2327.
 20. Brangwynne, C. P., MacKintosh, F. C., Kumar, S., Geisse, N. A., Talbot, J., Mahadevan, L., ... & Weitz, D. A. (2006). Microtubules can bear enhanced compressive loads in living cells because of lateral reinforcement. *Journal of Cell Biology*, 173(5), 733-741.
 21. Mitchison, T., & Kirschner, M. (1984). Dynamic instability of microtubule growth. *Nature*, 312(5991), 237-242.
 22. Holy, T. E., & Leibler, S. (1994). Dynamic instability of microtubules as an efficient way to search in space. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(12), 5682-5685.
 23. Pollard, T. D., & Borisy, G. G. (2003). Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments. *Cell*, 112(4), 453-465.

24. Parent, C. A. (2004). Making all the right moves: chemotaxis in neutrophils and Dictyostelium. *Current Opinion in Cell Biology*, 16(1), 4-13.
25. Naumanen, P., Lappalainen, P., & Hotulainen, P. (2008). Mechanisms of actin stress fibre assembly. *Journal of Microscopy*, 231(3), 446-454.
26. Flitney, E. W., Kuczmarski, E. R., Adam, S. A., & Goldman, R. D. (2009). Insights into the mechanical properties of epithelial cells: the effects of shear stress on the assembly and remodeling of keratin intermediate filaments. *The FASEB Journal*, 23(7), 2110.
27. Janmey, P. A., & McCulloch, C. A. (2007). Cell mechanics: integrating cell responses to mechanical stimuli. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 1-34.
28. Janmey, P. A., Winer, J. P., Murray, M. E., & Wen, Q. (2009). The hard life of soft cells. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 66(8), 597-605.
29. Discher, D. E., Janmey, P., & Wang, Y. L. (2005). Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*, 310(5751), 1139-1143.
30. Théry, M., Racine, V., Pépin, A., Piel, M., Chen, Y., Sibarita, J. B., & Bornens, M. (2005). The extracellular matrix guides the orientation of the cell division axis. *Nature Cell Biology*, 7(10), 947-953.
31. Cheng, G., Tse, J., Jain, R. K., & Munn, L. L. (2009). Micro-environmental mechanical stress controls tumor spheroid size and morphology by suppressing proliferation and inducing apoptosis in cancer cells. *PloS One*, 4(2), e4632.
32. Engler, A. J., Sen, S., Sweeney, H. L., & Discher, D. E. (2006). Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 126(4), 677-689.
33. Sawada, Y., Tamada, M., Dubin-Thaler, B. J., Cherniavskaya, O., Sakai, R., Tanaka, S., & Sheetz, M. P. (2006). Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130Cas. *Cell*, 127(5), 1015-1026.
34. Mammoto, A., Connor, K. M., Mammoto, T., Yung, C. W., Huh, D., Aderman, C. M., ... & Ingber, D. E. (2009). A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature*, 457(7233), 1103-1108.
35. Chaudhuri, O., Parekh, S. H., Lam, W. A., & Fletcher, D. A. (2009). Combined atomic force microscopy and side-view optical imaging for mechanical studies of cells. *Nature Methods*, 6(5), 383-387.
36. Patwari, P., & Lee, R. T. (2008). Mechanical control of tissue morphogenesis. *Circulation Research*, 103(3), 234-243.



37. Zhang, Y., & Habibovic, P. (2022). Delivering mechanical stimulation to cells: state of the art in materials and devices design. *Advanced Materials*, 34(32), e2110267.
38. Kaunas, R., Nguyen, P., Usami, S., & Chien, S. (2005). Cooperative effects of Rho and mechanical stretch on stress fiber organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(44), 15895-15900.
39. Ouyang, X., Xie, Y., & Wang, G. (2019). Mechanical stimulation promotes the proliferation and the cartilage phenotype of mesenchymal stem cells and chondrocytes co-cultured in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, 109146.
40. Virjula, S., Zhao, F., Leivo, J., Vanhatupa, S., Kreutzer, J., Vaughan, T. J., ... & Miettinen, S. (2017). The effect of equiaxial stretching on the osteogenic differentiation and mechanical properties of human adipose stem cells. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 72, 38-48.
41. Ergene, E., Bilecen, D. S., Kaya, B., Huri, P. Y., & Hasirci, V. (2020). 3D cellular alignment and biomimetic mechanical stimulation enhance human adipose-derived stem cell myogenesis. *Biomedical Materials*, 15(5), 055017.
42. Wang, T., Thien, C., Wang, C., Ni, M., Gao, J., Wang, A., ... & Zheng, M. H. (2018). 3D uniaxial mechanical stimulation induces tenogenic differentiation of tendon-derived stem cells through a PI3K/AKT signaling pathway. *The FASEB Journal*, 32(9), 4804-4814.
43. Ahn, H., Ju, Y. M., Takahashi, H., Williams, D. F., Yoo, J. J., Lee, S. J., ... & Atala, A. (2015). Engineered small diameter vascular grafts by combining cell sheet engineering and electrospinning technology. *Acta Biomaterialia*, 16, 14-22.
44. Kapur, S., Baylink, D. J., & Lau, K. H. W. (2003). Fluid flow shear stress stimulates human osteoblast proliferation and differentiation through multiple interacting and competing signal transduction pathways. *Bone*, 32(3), 241-251.
45. Tse, J. M., Cheng, G., Tyrrell, J. A., Wilcox-Adelman, S. A., Boucher, Y., Jain, R. K., & Munn, L. L. (2012). Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(3), 911-916.
46. Novak, C. M., Horst, E. N., Lin, E., & Mehta, G. (2020). Compressive stimulation enhances ovarian cancer proliferation, invasion, chemoresistance, and mechanotransduction via CDC42 in a 3D bioreactor. *Cancers*, 12(6), 1521.

47. Sim, W. Y., Park, S. W., Park, S. H., Min, B. H., Park, S. R., & Yang, S. S. (2007). A pneumatic micro cell chip for the differentiation of human mesenchymal stem cells under mechanical stimulation. *Lab on a Chip*, 7(12), 1775-1782.
48. Neidlinger-Wilke, C., Würtz, K., Urban, J. P., Börm, W., Arand, M., Ignatius, A., ... & Claes, L. E. (2006). Regulation of gene expression in intervertebral disc cells by low and high hydrostatic pressure. *European Spine Journal*, 15, 372-378.
49. Jeong, J. Y., Park, S. H., Shin, J. W., Kang, Y. G., Han, K. H., & Shin, J. W. (2012). Effects of intermittent hydrostatic pressure magnitude on the chondrogenesis of MSCs without biochemical agents under 3D co-culture. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23, 2773-2781.
50. Henstock, J. R., Rotherham, M., Rose, J. B., & El Haj, A. J. (2013). Cyclic hydrostatic pressure stimulates enhanced bone development in the foetal chick femur in vitro. *Bone*, 53(2), 468-477.
51. Dou, W., Wang, L., Malhi, M., Liu, H., Zhao, Q., Plakhotnik, J., ... & Sun, Y. (2021). A microdevice platform for characterizing the effect of mechanical strain magnitudes on the maturation of iPSC-Cardiomyocytes. *Biosensors and Bioelectronics*, 175, 112875.
52. Kang, M. N., Yoon, H. H., Seo, Y. K., & Park, J. K. (2012). Effect of mechanical stimulation on the differentiation of cord stem cells. *Connective Tissue Research*, 53(2), 149-159.
53. Liu, C., Baek, S., Kim, J., Vasko, E., Pyne, R., & Chan, C. (2014). Effect of static pre-stretch induced surface anisotropy on orientation of mesenchymal stem cells. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 7, 106-121.
54. Ku, C. H., Johnson, P. H., Batten, P., Sarathchandra, P., Chambers, R. C., Taylor, P. M., ... & Chester, A. H. (2006). Collagen synthesis by mesenchymal stem cells and aortic valve interstitial cells in response to mechanical stretch. *Cardiovascular Research*, 71(3), 548-556.
55. O'Callaghan, C. J., & Williams, B. (2000). Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: Role of TGF- β 1. *Hypertension*, 36(3), 319-324.
56. Cheng, G. C., Libby, P., Grodzinsky, A. J., & Lee, R. T. (1996). Induction of DNA synthesis by a single transient mechanical stimulus of human vascular smooth muscle cells: role of fibroblast growth factor-2. *Circulation*, 93(1), 99-105.

57. Dartsch, P. C., & Betz, E. (1990). Cellular and cytoskeletal response of vascular cells to mechanical stimulation. In *Medical Textiles for Implantation* (pp. 193-218). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
58. Peterson, J. M., & Pizza, F. X. (2009). Cytokines derived from cultured skeletal muscle cells after mechanical strain promote neutrophil chemotaxis in vitro. *Journal of Applied Physiology*, 106(1), 130-137.
59. Fermor, B., Gundle, R., Evans, M., Emerton, M., Pocock, A., & Murray, D. (1998). Primary human osteoblast proliferation and prostaglandin E2 release in response to mechanical strain in vitro. *Bone*, 22(6), 637-643.
60. Mol, A., Bouting, C. V. C., Zünd, G., Günter, C. I., Visjager, J. F., Turina, M. I., ... & Hoerstrup, S. P. (2003). The relevance of large strains in functional tissue engineering of heart valves. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 51(02), 78-83.
61. Lenhart, S., & Workman, J. T. (2007). *Optimal control applied to biological models*. Chapman and Hall/CRC
62. Royden, H. L. (1968). Real Analysis, Macmillan Publishing Co. Inc, New York.
63. Rudin, W. (1987). *Real and Complex Analysis*. McGraw-Hill, Inc.
64. Stein, E. M., & Shakarchi, R. (2009). *Real Analysis: Measure Theory, Integration, and Hilbert Spaces*. Princeton University Press.
65. Pontryagin, L. S. (2018). *Mathematical Theory of Optimal Processes*. Routledge
66. Zhang, C., Shi, J., Wang, W., Xi, N., Wang, Y., & Liu, L. (2017). Simultaneous measurement of multiple mechanical properties of single cells using AFM by indentation and vibration. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(12), 2771-2780.
67. Bilen, H., Hocaoglu, M. A., Baran, E. A., Unel, M., & Gozuacik, D. (2009, May). Novel parameter estimation schemes in microsystems. In *2009 IEEE International Conference on Robotics and Automation* (pp. 2394-2399).