AUTOREFERAT rozprawy doktorskiej

Analysis of some systems of partial differential equations describing cellular movement

Cristian Morales Rodrigo

W rozprawie rozpatruje się pewne układy nieliniowych równań różniczkowych cząstkowych opisujących różne aspekty ruchu komórek biologicznych. Dokładna motywacja biologiczna, wraz z odniesieniami bibliograficznymi, są przedstawione w rozdziale 1 (”Introduction”) rozprawy.

W rozdziale 2 badane są matematyczne własności zagadnienia początkowo–brzegowego (por. [17]):

$$\begin{cases} u_t = \Delta u + \nabla \cdot (u \nabla v) & \text{w } \ \Omega \times (0,T), \\ \tau \ v_t = D\Delta v - \beta v + u & \text{w } \ \Omega \times (0,T), \\ \dfrac{\partial u}{\partial n} = \dfrac{\partial v}{\partial n} = 0 & \text{na } \ \partial\Omega \times (0,T), \\ (u,v)(x,0) = (u_0,v_0)(x) & \text{w } \ \Omega\,, \end{cases} \tag{1}$$

gdzie u jest koncentracją komórek, v — koncentracją związków chemicznych, Ω jest otwartym, ograniczonym podzbiorem $\mathbb{R}^N$ z gładkim brzegiem $\partial\Omega$, n jest zewnętrznym, jednostkowym wektorem normalnym do $\partial\Omega$. Współczynniki τ, D i β są dodatnimi rzeczywistymi liczbami.

W przypadku, gdy $\tau = 0$ (por. 1), można zauważyć, że nie ma możliwości wybuchów (blow–up) rozwiązań w skończonym czasie, przynajmniej dla $N \leqslant 3$. Rzeczywiście w [9, 10] udowodniono, że rozwiązania istnieją globalnie (w czasie), są jednostajnie ograniczone, oraz zbiegają wykładniczo do rozwiązań stacjonarnych. Podobnych wyników można by oczekiwać dla (1) ale, nie wydaje się to takie proste do udowodnienia z powodu braku dobrych oszacowań na v_t. W szczególności istnienie globalne zostało udowodnione w [17] przy przyjęciu dość sztucznych warunków. Rzeczywiście, dla $N = 2$, zakłada się, że D oraz $\|u_0\|_1$ spełniają pewne warunki (por. [17, *A1*-*A3*]). Warunki te pozwalają na skonstruowanie funkcjonału Lapunowa dla (1) w sposób podobny do [8]. Ponadto dla $N \geqslant 3$ dowodzi się istnienia globalnych rozwiązań dla małych danych początkowych w $L^p(\Omega)$, z $p > N/2 + 1$. Do tej pory, według mojej wiedzy nie ma innych wyników dla (1).

W rozdziale 2 poprawiam w.w. wyniki. Po pierwsze, w przypadku $N = 2$ dowodzę globalnego istnienia i jednoznaczności jednostajnie ograniczonych, gładkich, klasycznych rozwiązań bez dodatkowych założeń o danych początkowych i parametrach. W wyższych wymiarach $N = 3, 4$ jestem w stanie udowodnić globalne istnienie słabych rozwiązań (w sensie definicji 1.2). Dodatkowo dowodzę, istnienie jednoznacznego (w sensie zachowania masy) rozwiązania stacjonarnego, oraz, że jest ono przestrzennie jednorodne. Moje podejście bazuje na obserwacji, że istnieje naturalny funkcjonał Lapunowa związany z (1), z którego można wyprowadzić kilka oszacowań. Jednakże nie daje to kontroli nad v_t, i w efekcie nie pozwala uzyskać gładkich, klasycznych rozwiązań dla $N \geqslant 3$.

W rezultacie otrzymuję następujące twierdzenia (wszystkie oznaczenia — standardowe w tej dziedzinie — można znaleźć w rozprawie)

Twierdzenie 1.1 *Niech $N = 2$. Jeżeli u_0, v_0 są nieujemnymi funkcjami w $W^{1,p_0}(\Omega)$ dla pewnego $p_0 > 2$, to istnieje jednoznaczne, globalne, gładkie rozwiązanie klasyczne zagadnienia (1). Ponadto,*

$$\lim_{t\to+\infty}(u,v)(\cdot,t) = (\overline{u},\overline{v}) \;\; w \quad C^2(\overline{\Omega};\mathbb{R}^2) \;\; gdzie \;\; \overline{u} = \overline{v} = \frac{1}{|\Omega|}\int_\Omega u_0\, dx$$

oraz zbieżność jest wykładnicza.

Dowód twierdzenia 1.1 przeprowadza się w rozdziale 2 w kilku krokach. Najpierw, bazując na abstrakcyjnej teorii quasiliniowych układów parabolicznych z [1] dowodzi się lokalnego istnienia. Następnie, korzystając z funkcjonału Lapunowa

$$F(u,v) = \int_\Omega \left(u \ln u + \frac{|\nabla v|^2}{2} \right)$$

otrzymuje się bazowe oszacowania rozwiązań (1) niezależne od czasu t. Te oszacowania wystarczają w przypadku 2–wymiarowym do udowodnienia, bazując na regularyzacji zagadnień parabolicznych, że rozwiązanie jest globalne i regularne względem t, niezależnie od danych początkowych. Ponadto funkcjonał Lapunowa F odgrywa istotną rolę w dowodzie zbieżności do stanów stacjonarnych.

Oszacowania, otrzymane poprzez analizę funkcjonału Lapunova nie wydają się wystarczać w wyższych wymiarach.

W wyższych wymiarach dowodzę (rozdział 2)

Twierdzenie 1.3 *Niech $N = 3$. Jeżeli u_0, v_0 są nieujemnymi funkcjami w $W^{1,p_0}(\Omega)$ dla pewnego $p_0 > 3$, to istnieje globalne słabe rozwiązanie (u, v) zagadnienia (1), które spełnia*

$$(u,v) \in L^{5/4}(0,T;W^{1,5/4}(\Omega;\mathbb{R}^2))$$

dla każdego $T > 0$. Ponadto

$$\lim_{t\to+\infty}\left[\int_\Omega (u(t)-\overline{u})\ \phi\ dx + \|v(t)-\overline{v}\|_2\right] = 0$$

dla każdej $\phi \in L^\infty(\Omega)$, gdzie $\overline{u}$, $\overline{v}$ są zdefiniowane w twierdzeniu 1.1.

Twierdzenie 1.4 *Niech $N = 4$. Jeżeli u_0, v_0 są niejemnymi funkcjami w $W^{1,p_0}(\Omega)$ dla pewnego $p_0 > 4$, to istnieje globalne słabe rozwiązanie (u, v) zagadnienia (1). Ponadto,*

$$\lim_{t\to+\infty}\left[\int_\Omega (u(t)-\overline{u})\ \phi\ dx + \|v(t)-\overline{v}\|_2\right] = 0$$

dla każdego $\phi \in L^\infty(\Omega)$.

W dowodach (w rozdziale 2) określam zagadnienie zregularyzowane odpowiadające (1) oraz pokazuję istnienia globalnych słabych rozwiązań stosując "*compactness method*".

W rozdziale 3 rozpatruję zagadnienie

$$\begin{cases} u_t = \nabla\cdot(\nabla u - u\nabla w) + \delta u(1-u) & \text{in } \Omega\times(0,T), \\ w_t = -uw & \text{in } \Omega\times(0,T), \\ \dfrac{\partial u}{\partial n} - u\dfrac{\partial w}{\partial n} = 0 & \text{on } \partial\Omega\times(0,T), \\ (u(x,0), w(x,0)) = (u_0(x), w_0(x)) & \text{in } \Omega, \end{cases} \tag{2}$$

gdzie $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ jest ograniczonym obszarem o regularnym brzegu oraz δ jest nieujemną stałą.

Zagadnienie (2) było badane przez Rascle w [16] (także [15]) z warunkami brzegowymi

$$\frac{\partial u}{\partial n} = 0\,.$$

Dodatkowo Rascle zakładał, że dane początkowe są takie, że w_0 jest stałe: $w_0(x) \equiv w_0 > 0$. pokazał (por. [15], [16]), że zagadnienie (2) ma jednoznaczne, globalne rozwiązanie klasyczne w przypadku jedno–wymiarowym $N = 1$.

W przypadku wielo–wymiarowym pojawiły się ostatnio prace dowodzące istnienia globalnych słabych rozwiązań dla małych danych początkowych [4, 5, 6]. Ponadto należy wymienić prace [7] oraz [12, 13].

W rozdziale 3 dowodzę globalnego istnienia i jednoznaczności rozwiązań klasycznych zagadnienia (2) w przypadku 2–wymiarowym oraz określam zachowanie asymptotyczne. Formułuje następujące twierdzenie

Twierdzenie 1.5 *Niech* $0 < l < 1$ *oraz* $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ *będzie ograniczonym obszarem z* C^{l+2} *brzegiem* $\partial\Omega$. *Jeżeli* $(u_0, w_0) \in \left(C^{l+2}(\overline{\Omega})\right)^2$, $u_0 \geqslant 0$, $w_0 > 0$, $u_0 \not\equiv 0$ *oraz warunek zgodności*

$$\frac{\partial u_0}{\partial n} = u_0 \frac{\partial w_0}{\partial n}$$

jest spełniony dla każdego $x \in \partial\Omega$, *to zagadnienie (2) ma jednoznaczne, nieujemne, globalne rozwiązanie określone na* $[0, +\infty) \subset \mathbb{R}$ *oraz*

$$(u, w) \in \left(C^{l+2,l/2+1}(\overline{\Omega \times (0,t)})\right)^2 ,$$

dla każdego $t \in [0, +\infty)$. *Ponadto jeżeli* $\delta = 0$, *to*

$$\lim_{t \to +\infty} \|u - \overline{u}\|_2 = 0 , \qquad \lim_{t \to +\infty} \|w\|_2 = 0.$$

Natomiast, jeżeli $u_0 > 0$, *to*

$$\lim_{t \to +\infty} \|u(t) - u_\delta\|_1 \leqslant Ce^{-\theta t} , \qquad \lim_{t \to +\infty} \|w\|_\infty \leqslant Ce^{-\theta' t} ,$$

gdzie θ, θ' *są dodatnimi stałymi i*

$$u_\delta := \begin{cases} \dfrac{1}{|\Omega|} \displaystyle\int_\Omega u_0 & \text{dla } \delta = 0, \\ 1 & \text{dla } \delta > 0. \end{cases}$$

Dowód twierdzenia 1.5 przebiega następująco. Najpierw dowodzę lokalnego istnienia rozwiązań podobnie jak [15, 16]. Główna trudność, jaka tu się pojawia w porównaniu z wymienionymi pracami, związana jest z innymi warunkami brzegowymi. Następnie odpowiednie oszacowania są udowodnione gwarantujące globalne istnienie. Jednakże, w przeciwieństwie do rozdziału 2, brak przestrzennej regularyzacji dla w powoduje konieczność dokonania bardzo żmudnych oszacowań. W oszacowaniach, podobnie jak w rozdziale 2, funkcjonał Lapunowa

$$F(u, w) = \int_\Omega u(\ln u - 1) + \frac{1}{2} \int_\Omega w^{-1} |\nabla w|^2$$

związany z (2) odgrywa istotną rolę. Dla $\delta = 0$ ten funkcjonał Lapunowa był wprowadzony w [4]. W przypadku $\delta > 0$ L^1–norma u nie jest zachowana w czasie, co powoduje dodatkowe komplikacje.

W rozdziale 3 ponadto charakteryzuje w sposób jawny wszystkie rozwiązania stacjonarne odpowiadające (2) — por. twierdzenie 1.6.

Rozdział 4 poświęcony jest układowi opisującemu inwazję nowotworu (por. [14, 3])

$$\begin{cases} u_t = \rho\Delta u - \nabla\cdot(u\chi(v)\nabla v) + \mu u(1-u-v) & \text{w } \Omega\times(0,T), \\ v_t = -\gamma m v & \text{w } \Omega\times(0,T), \\ m_t = \Delta m - \beta m + \alpha u g(v) & \text{w } \Omega\times(0,T), \\ \rho\dfrac{\partial u}{\partial n} - u\chi(v)\dfrac{\partial v}{\partial n} = \dfrac{\partial m}{\partial n} = 0 & \text{na } \partial\Omega\times(0,T), \\ (u,v,m)(x,0) = (u_0,v_0,m_0)(x) & \text{w } \Omega\,, \end{cases} \tag{3}$$

gdzie u jest koncentracją komórek nowotworowych, v jest koncentracją otaczającej tkanki (ECM) oraz m jest koncentracją degradujących enzymów, $\Omega\subset\mathbb{R}^3$ jest ograniczonym regularnym obszarem, $g,\chi\in C^2(\mathbb{R}_+)$ oraz α,β,γ,ρ są nieujemnymi parametrami.

W pracach [18] i [11] udowodniono istnienie lokalne rozwiązań dla zagadnień związanych z modelami inwazji nowotworów zaproponowanych odpowiednio w [14] oraz w [3]. Praca [19] dowodzi globalnego istnienia i jednoznaczności dla uproszczonej wersji zaproponowanej w [2].

W rozdziale 4 charakteryzuje w pełni wszystkie dodatnie rozwiązania stacjonarne w dwóch przypadkach: dla $g(s)=1$ oraz dla $g(s)=s$ (por. twierdzenie 1.7 oraz twierdzenie 1.8, odpowiednio).

Lokalne istnienie dla (3) otrzymuję stosując teorie półgrup liniowych. Dodatkowo pokazuję ciągłą zależność rozwiązań od danych początkowych.

Twierdzenie 1.9 *Niech*

$$\nu\in\left(\frac{1}{2}+\frac{3}{2p},1\right), \qquad p\in(3,6)\,, \quad X_p^\nu := D((-\Delta+I)^\nu)\,.$$

Jeżeli

$$\mathbf{x_0} := (u_0,v_0,m_0)\in H^1(\Omega)\times W^{1,\infty}(\Omega)\times X_p^\nu := \mathbf{Y}\,,$$

to istnieje $\tau(\|\mathbf{x_0}\|_{\mathbf{Y}})$ *takie, że zagadnienie (3) posiada jednoznaczne rozwiązanie*

$$\begin{array}{ll} u & \in C\left([0,\tau];H^1(\Omega)\right)\cap C^1\left((0,\tau);W^{1,\infty}(\Omega)\right)\,, \\ v & \in C\left([0,\tau];W^{1,\infty}(\Omega)\right)\cap C^1\left((0,\tau);W^{1,\infty}(\Omega)\right)\,, \\ m & \in C\left([0,\tau];X_p^\nu\right)\cap C^1\left((0,\tau);X_p^\nu\right)\cap C\left((0,\tau);W^{2,p}(\Omega)\right)\,. \end{array}$$

Ponadto rozwiązanie zależy w sposób ciągły od danych początkowych.
Jeżeli $u_0(x), w_0(x), m_0(x) \geqslant 0$,
to $u(x,t), w(x,t), m(x,t) \geqslant 0$ *dla każdego* $(x,t) \in \Omega \times (0,\tau]$.

Do dowodu globalnego istnienia rozwiązań dla (3), wykorzystujemy odpowiednie oszacowania. Należy zauważyć, że trzecie równanie (na m) powoduje szybsze poprawienie regularności niż w poprzednio (w rozdziale 3) rozpatrywanym układzie. Umożliwia to udowodnienie globalnego istnienia w przypadku 3–wymiarowym bez zakładania małych danych początkowych.

Asymptotyczne zachowanie rozwiązań badam w przypadkach $g(s) = 1$ oraz $g(s) = s$. Brak naturalnego funkcjonału Lapunova powoduje dodatkowe trudności, które są przezwyciężone poprzez subtelne oszacowania.

Twierdzenie 1.10 *Niech* $g(v) = 1$, $p \in (2, +\infty)$, $\nu \in (0,1)$, $\mu \geqslant 0$. *Jeżeli dane początkowe* $u_0 > 0$, $v_0 > 0$, $m_0 \geqslant 0$ *są w klasie* $\mathbf{Y}$ *oraz dodatkowo* $v_0 < 1$ *jeżeli* $\mu > 0$, *to rozwiązanie (3)* (u, v, m) *spełnia*

$$\|m - (\beta/\alpha)u_\mu\|_{X_p^\nu} \leqslant Ce^{-\theta t}, \quad \|v\|_{1,\infty} \leqslant Ce^{-\delta t}, \quad \|u - u_\mu\|_{1,\infty} \leqslant Ce^{-\theta t},$$

$t \geqslant \tau > 0$, $\theta, \delta > 0$, *gdzie* u_μ *jest określone poprzez*

$$u_\mu := \begin{cases} \dfrac{1}{|\Omega|} \displaystyle\int_\Omega u_0 & \text{dla } \mu = 0, \\ 1 & \text{dla } \mu > 0. \end{cases}$$

Twierdzenie 1.11 *Niech* $g(v) = v$, $\tau > 0$, $t \geqslant \tau$. *Jeżeli dane początkowe* $u_0, v_0, m_0 \geqslant 0$, $v_0 > 0$, $u_0 > 0$ *są w klasie* $\mathbf{Y}$, *to rozwiązanie (3)* (u, v, m) *spełnia*

- *jeżeli* $\mu = 0$,

$$\lim_{t\to+\infty} \|u(t) - \overline{u}\|_2^2 = 0, \quad \lim_{t\to+\infty} \|v(t)\|_2 = 0, \quad \lim_{t\to+\infty} \|m(t)\|_2^2 = 0$$

- *jeżeli* $\mu > 0$,

$$\lim_{t\to+\infty} \|u(t) - 1\|_2^2 = 0, \quad \lim_{t\to+\infty} \|v(t)\|_2 = 0, \quad \lim_{t\to+\infty} \|m(t)\|_2^2 = 0,$$

  przy dodatkowym warunku $v_0 < 1$.

Literatura

[1] H. Amann, *Nonhomogeneous linear and quasilinear elliptic and parabolic boundary value problems*, in “Function Spaces, Differential Operators and Nonlinear Analysis”, H. Triebel, H.J. Schmeisser (eds.), Teubner-Texte Math. 133, Teubner, Stuttgart, 1993, pp. 9–126.

[2] A. R. A. Anderson, *A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: The importance of cell adhesion*, Math. Med. Biol. 22 (2005), 163-186.

[3] M.A.J. Chaplain and A.R.A. Anderson, *Mathematical modelling of tissue invasion*, in Cancer Modelling and Simulation, ed., L. Preziosi (Chapman & Hall/CRT, 2003), pp. 269–297.

[4] L. Corrias, B. Perthame and H. Zaag, *A chemotaxis model motivated by angiogenesis*, C.R. Math. Acad. Sci. Paris, Ser. I, 336, (2003), 141–146.

[5] L. Corrias, B. Perthame and H. Zaag, *Global solutions in some chemotaxis and angiogenesis systems in high space dimensions*, Milan J. Math., 72, (2004), 1–28.

[6] L. Corrias, B. Perthame and H. Zaag, *L^p and L^∞ a priori estimates for some chemotaxis models and aplications to the Cauchy problem*, The mechanism of the spatio-temporal pattern arising in reaction diffusion system, Kyoto, (2004).

[7] A. Friedman and J.I. Tello, *Stability of solutions of chemotaxis equations in reinforced random walks*, J. Math. Anal. Appl. 272 (2002) 138–163.

[8] H. Gajewski and K. Zacharias, *Global behaviour of a reaction-diffusion system modelling chemotaxis*, Math. Nachr. 195 (1998), 77–114.

[9] M.S. Mock, *An initial value problem from semiconductor device theory*, SIAM J. Math. Anal. 5 (1974), 597–612.

[10] M.S. Mock, *Asymptotic behavior of solutions of transport equations for semiconductor devices*, J. Math. Anal. Appl. 49 (1975), 215–225.

[11] C. Morales-Rodrigo, *Local existence and uniqueness of regular solutions in a model of tissue invasion by solid tumours*, Math. Compu. Model. (2007), doi: 10.1016/j.mcm.2007.02.031.

[12] F. R. Guarguaglini and R. Natalini, *Global existence of solutions to a nonlinear model of sulphation phenomena in calcium carbonate stones*, Nonlinear Anal. Real World Appl. 6 (2005) 477–494.

[13] F. R. Guarguaglini and R. Natalini, *Fast reaction limit and large time behavior of solutions to a nonlinear model of sulphation phenomena*, Commun. Partial Differ. Equations 32 (2007), 163–189.

[14] A.J. Perumpanani and H.M. Byrne, *Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells*, Euro. J. Cancer 35 (1999) 1274–1280.

[15] M. Rascle, *Sur un équation intégro-différentielle non linéaire issue de la biologie*, J. Diff. Eq. 32 (1979), 420–453.

[16] M. Rascle, *On a system of non linear strongly coupled partial differential equations arising in Biology*, Lectures Notes in Math. **846**, Everitt and Sleeman eds., Springer-Verlag, New-York, (1980) 290–298.

[17] J. Rencławowicz, T. Hillen, *Analysis of an attraction-repulsion chemotaxis model,* preprint.

[18] Y. Tao and Y. Yang, *Analysis of a model of tumor invasion*, Far East J. Appl. Math. 24 (2006), 177–192.

[19] C. Walker and G. F. Webb, *Global existence of classical solutions for a haptotaxis model*, SIAM J. Math. Anal. 38 (2007), 1694–1713.