Metody słabej zbieżności dla równań fizyki i biologii matematycznej

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Tomasz Dębiec

1 Wstęp i motywacja

Teoria równań różniczkowych cząstkowych zrodziła się z potrzeby odpowiedzi na pytania zadawane w fizyce, biologii, czy innych naukach przyrodniczych. Powszechnie uważa się, że wiele istotnych zjawisk fizycznych (np. ruch płynów, zachowanie materiałów sprężystych, czy wzrost komórkowy) jest dobrze opisanych układami równań różniczkowych cząstkowych (przeważnie nieliniowych). Wiele ważkich otwartych zagadnień – od podstawowych kwestii analitycznych, takich jak istnienie, jednoznaczność i stabilność rozwiązań, poprzez jakościowe własności rozwiązań, po walidację czysto matematycznego modelu w zastosowaniach – wciąż pozostaje bez rozwiązania. Praktyczna istotność tych zagadnień sprawia, że ta trudna dziedzina jest zarówno ekscytująca, jak i satysfakcjonująca, inspirując nieustające wysiłki badawcze kolejnych pokoleń matematyków.

Niniejsza rozprawa dotyczy następujących trzech wiodących zagadnień badawczych.

Związek pomiędzy regularnością rozwiązań a zasadą zachowania energii w mechanice płynów: Zadajemy tutaj następujące pytanie: *Jaka minimalna regularność słabych rozwiązań danego układu jest potrzebna, aby zagwarantować, że spełniony jest odpowiedni bilans energetyczny?* W szczególności badamy ściśliwy układ Eulera oraz układ Eulera-Kortewega. Ta część rozprawy składa się z następujących dwóch publikacji:

> T. Dębiec, P. Gwiazda, A. Świerczewska-Gwiazda, A. Tzavaras, Energy conservation for the Euler-Korteweg equations. *Calc. Var. Partial Differential Equations* 57(6): Art. 160, 2018;

> I. Akramov, T. Dębiec, J. Skipper, E. Wiedemann, Energy conservation for the compressible Euler and Navier-Stokes equations with vacuum. *Anal. PDE*, 13(3):789–811, 2020.

Zastosowania metody relatywnych entropii dla miarowych rozwiązań modeli populacji ze strukturą: Zajmujemy się analizą jednego z podstawowych równań w dziedzinie dynamiki populacyjnej, a mianowicie modelem wzrostu-podziału w dość ogólnej postaci. Głównym wynikiem jest zapewnienie, że rozwiązania pochodzące z danych początkowych w przestrzeni miar, zbiegają, w odpowiednim sensie, do profilu stacjonarnego. Tę część rozprawy stanowi następująca praca:

T. Dębiec, M. Doumic, P. Gwiazda, E. Wiedemann, Relative entropy method for measure solutions of the growth-fragmentation equation. *SIAM J. Math. Anal.* 50(6):5811–5824, 2018.

Wielofazowe modele wzrostu żywych tkanek: W ostatniej części rozprawy badamy dwufazowy model z zastosowaniami w opisie rozwoju komórek nowotworowych, sprzężony poprzez prawo Brinkmana. Głównymi wynikami są twierdzenie o istnieniu i jednoznaczności słabych rozwiązań oraz ścisłe powiązanie rozważanego modelu z modelem geometrycznym, w którym guz opisany jest jako związany (nieściśliwy) płyn zanurzony w ściśliwym płynie (otaczająca zdrowa tkanka). Ta część rozprawy składa się z następującej publikacji:

T. Dębiec, M. Schmidtchen, Incompressible limit for a two-species tumour model with coupling through Brinkman's law in one dimension. *Acta Appl. Math.*, w druku, 2020, https://doi.org/10.1007/s10440-020-00313-1.

W kolejnym rozdziale opiszemy bardziej szczegółowo powyższe zagadnienia oraz uzyskane wyniki.

2 Przegląd najważniejszych wyników

2.1 Zasada zachowania energii w mechanice płynów

Pierwsza część rozprawy dotyczy kwestii, czy słabe rozwiązania danego prawa zachowania lub bilansu spełniają dodatkowe *prawa stowarzyszone*, a w szczególności bilans energii. Ewolucyjne równania różniczkowe cząstkowe przeważnie posiadają pewne naturalne fizycznie wielkości (np. energia) które są, przynajmniej formalnie, zachowywane – tzn. zależą jedynie od danych początkowych i ich wartość nie zmienia się w czasie. Znane są jednak przypadki, kiedy takie formalnie wyprowadzone dodatkowe prawo zachowania przestaje być prawdziwe dla słabych rozwiązań o niskiej regularności. Istotnie, słabe rozwiązania, nie dość że niejednoznaczne, nierzadko wykazują niefizyczne własności, takie jak na przykład spontaniczne generowanie lub rozpraszanie energii.

Ścisła zależność między regularnością a zachowywanymi wielkościami jest związana np. z pojęciem renormalizacji w teorii DiPerny-Lionsa [14] i sławną *hipotezą Onsagera* [28] o zachowaniu energii dla nieściśliwego układu Eulera. Przewiduje ona, że istnieje próg regularności dla zachowania energii kinetycznej – wystarczająco gładkie słabe rozwiązania (mianowicie takie, które posiadają 1/3 pochodnej przestrzennej) zawsze będą zachowywały energię, podczas gdy poniżej tego progu istnieje możliwość rozpraszania energii (ang. *anomalous dissipation*). Ten kierunek badań cieszył się w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci ogromnym zainteresowaniem i doprowadził m.in. do rozwoju techniki wypukłego całkowania (ang. *convex integration*) w kontekście dynamiki płynów.

Obie części hipotezy stały się dynamicznymi programami badawczymi, których kulminacją był pełny dowód postulatu Onsagera [7, 24], a także liczne studia dotyczące innych układów równań pochodzących z dynamiki płynów, jak i ogólnych praw zachowania.

W artykule [12] (we współpracy z P. Gwiazdą, A. Świerczewską-Gwiazdą oraz A. Tzavarasem) rozważamy następujący układ równań Eulera-Kortewega:

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t}(\rho u) + \mathrm{div}_x(\rho u \otimes u) &= -\rho \nabla_x \Big(h'(\rho) + \frac{\kappa'(\rho)}{2} |\nabla_x \rho|^2 - \mathrm{div}_x(\kappa(\rho) \nabla_x \rho) \Big), \\
\frac{\partial \rho}{\partial t} + \mathrm{div}_x(\rho u) &= 0,
\end{aligned}
\tag{2.1}
$$

w $(0, T) \times \mathbb{T}^d$ dla pewnego $T > 0$, gdzie

- $d > 1$ oznacza wymiar przestrzenny, a $\mathbb{T} = \mathbb{R}/\mathbb{Z}$ płaski 1-wymiarowy torus;
- $\rho(t, x) \geq 0$ oznacza gęstość płynu w czasie $t \geq 0$ oraz w pozycji $x \in \mathbb{T}^d$;
- $u(t, x) \in \mathbb{R}^d$ jest lokalnym polem prędkości płynu;
- $h(\rho)$ jest gęstością energii, a $\kappa(\rho) > 0$ oznacza współczynnik kapilarności. Przyjmujemy następujące założenie:
$$h, \kappa \in C^3(\mathcal{T}), \tag{2.2}$$
gdzie, w zależności od konkretnej postaci funkcji h oraz κ, jako zbiór $\mathcal{T}$ możemy wybrać $[0, \infty)$ lub $(0, \infty)$.

Układ (2.1) jest znanym modelem opisującym mieszaniny ciekło-gazowe, zob. [16]. Można łatwo wykazać, że klasyczne rozwiązania spełniają następujący lokalny bilans energii

$$
\begin{aligned}
&\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{2} \rho |u|^2 + h(\rho) + \frac{1}{2} \kappa(\rho) |\nabla_x \rho|^2 \right) \\
&+ \mathrm{div}_x \Big[\rho u \Big(\frac{1}{2} |u|^2 + h'(\rho) + \frac{1}{2} \kappa'(\rho) |\nabla_x \rho|^2 - \mathrm{div}_x(\kappa(\rho) \nabla_x \rho) \Big) + \kappa(\rho) \nabla_x \rho \, \mathrm{div}_x(\rho u) \Big] = 0,
\end{aligned}
\tag{2.3}
$$

w sensie dystrybucyjnym. Możliwe jest występowanie wysoce niejednoznacznych, niefizycznych słabych rozwiązań układu (2.1). Zostało to wykazane w pracy [15], gdzie, za pomocą metody wypukłego całkowania, autorzy konstruują globalne w czasie ograniczone rozwiązania dysypatywne. Istnienie zarówno rozwiązań zachowujących energię oraz rozwiązań niezachowawczych motywuje studia nad analogiem hipotezy Onsagera dla układu Eulera-Kortewega. W pracy [12] wykazujemy następujący warunek konieczny (w odpowiednich przestrzeniach Biesowa), gwarantujący, że słabe rozwiązania będą spełniać prawo zachowania energii.

Zasada zachowania energii dla układu Eulera-Kortewega (Twierdzenie 1.1 w [12]):

Niech (ρ, u) będzie słabym rozwiązaniem układu (2.1) oraz

$$u \in (B_3^{\alpha,\infty} \cap L^\infty)((0,T) \times \mathbb{T}^d), \quad \rho, \nabla_x \rho, \Delta\rho \in (B_3^{\beta,\infty} \cap L^\infty)((0,T) \times \mathbb{T}^d),$$

gdzie $1 > \alpha \geq \beta > 0$ spełniają $\min(2\alpha + \beta, \alpha + 2\beta) > 1$.
Wówczas bilans energii (2.3) jest spełniony w sensie dystrybucji na $(0,T) \times \mathbb{T}^d$.

Przyjrzyjmy się bliżej założeniu (2.2). Nie jest ono szczególnie restryktywne w tym sensie, że nie wyklucza dwóch najczęściej badanych przypadków współczynnika kapilarności, a mianowicie stałej kapilarności $\kappa(\rho) \equiv \kappa$, oraz przypadku $\kappa(\rho) = \frac{\epsilon_0^2}{4\rho}$, gdzie ϵ_0 oznacza stałą Plancka, co prowadzi do tzw. układu hydrodynamiki kwantowej (ang. *quantum hydrodynamics*):

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho u) + \operatorname{div}_x(\rho u \otimes u) + \nabla_x p(\rho) = \frac{\epsilon_0^2}{2}\rho \nabla_x \left(\frac{\Delta\sqrt{\rho}}{\sqrt{\rho}} \right),$$
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \operatorname{div}_x(\rho u) = 0.$$

Z technicznego punktu widzenia założenie (2.2) jest wymagane do oszacowania pewnych wyrazów w oszacowaniach typu *commutator estimates.* We wcześniejszej pracy Feireisl i in. [17] wykazali podobny warunek wystarczający dla spełnienia zasady zachowania energii dla rozwiązań ściśliwego układu Eulera. Ich kluczowym założeniem jest aby ciśnienie, $p = p(\rho)$, było dwukrotnie różniczkowalne w sposób ciągły względem gęstości. Mogli wówczas zastosować metodę *commutator estimates*, która wcześniej była stosowana tylko do nieliniowości typu kwadratowego, jak w [7] dla nieściśliwego układu Eulera.

Okazuje się, że osłabienie wymagania, aby nieliniowości były klasy C^2 jest ciekawym i istotnie nietrywialnym zagadnieniem. W pracy [1] (we współpracy z I. Akramovem, J. Skipperem oraz E. Wiedemannem) rozważamy ściśliwy układ Eulera:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}(\rho u) + \operatorname{div}_x(\rho u \otimes u) + \nabla_x p(\rho) = 0, \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} + \operatorname{div}_x(\rho u) = 0. \end{aligned} \tag{2.4}$$

Lokalna forma równości energetycznej dla tego układu ma następującą postać:

$$\frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{1}{2}\rho|u|^2 + P(\rho)\right) + \operatorname{div}_x\left[\left(\frac{1}{2}\rho|u|^2 + p(\rho) + P(\rho)\right)u\right] = 0, \tag{2.5}$$

w sensie dystrybucyjnym, gdzie tzw. potencjał ciśnienia, P, jest zdefiniowany poprzez

$$P(\rho) = \rho \int_1^\rho \frac{p(r)}{r^2}\, \mathrm{d}r.$$

Wspomniana wyżej praca [17] jest pierwszym odpowiednikiem wyniku Constantina i in. [7] dla dynamiki gazu ściśliwego. Autorzy rozważają słabe rozwiązania w klasie

$$u \in B_3^{\alpha,\infty}((0,T) \times \mathbb{T}^d), \quad \rho, \rho u \in B_3^{\beta,\infty}((0,T) \times \mathbb{T}^d), \quad 0 \leq \underline{\rho} \leq \rho \leq \overline{\rho} \ \text{ p.w. w } (0,T) \times \mathbb{T}^d,$$

dla pewnych stałych $\underline{\rho}$, $\overline{\rho}$ oraz $0 \leq \alpha, \beta \leq 1$, takich że $\min(2\alpha+\beta, \alpha+2\beta) > 1$. Wówczas, zakładając również, że $p \in C^2[\underline{\rho}, \overline{\rho}]$, wykazują, że prawo zachowania energii (2.5) jest spełnione w sensie dystrybucji na $(0,T) \times \mathbb{T}^d$, por. [17, Twierdzenie 4.1].

Zauważmy, że założenie o ciśnieniu jest oczywiście spełnione w przypadku politropowego równania stanu $p(\rho) = \kappa\rho^\gamma$, dla dowolnego wykładnika adiabaty $\gamma > 2$. Jednakże, w przedziale $1 < \gamma < 2$ należy wykluczyć stany próżniowe (tzn. $\underline{\rho} > 0$) – tymczasem zakres ten jest niewątpliwie znaczący fizycznie (istotnie, dla gazu monoatomowego mamy $\gamma = 5/3$, a dla gazu diatomowego $\gamma = 7/5$).

Potencjalna możliwość występowania obszarów próżni stanowi zdegenerowanie, które w wielu przypadkach znacznie utrudnia matematyczną analizę modeli ściśliwych. Na przykład ściśliwy układ Eulera przestaje być ściśle hiperboliczny w takich obszarach. W szczególności, gęstości bliskie zera sprawiają, że nie można zastosować wspomnianych wcześniej metod pozwalających na traktowanie wyrażeń nieliniowych jako nieliniowości kwadratowych w oszczowaniach typu *commutator estimates*.

W pracy [1] badamy różne warunki konieczne na regularność rozwiązań, które gwarantują prawdziwość równości energetycznej nawet w takich zdegenerowanych sytuacjach.

Po pierwsze, możemy założyć, że prędkość płynu należy do klasy tzw. *divergence-measure fields*, która jest dobrze znana w dziedzinach geometrycznej teorii miary oraz hiperbolicznych praw zachowania. Należy przyznać, że jest to dosyć silne założenie dla rozwiązań ściśliwego układu Eulera, jednakże jest ono motywowane natychmiastowym zastosowaniem w przypadku ściśliwego układu Naviera-Stokesa, zob. Wniosek 3.3 w [1].

Następujące twierdzenie formułuje warunek konieczny dla zachowania energii, zakładając dostępność dodatkowego oszacowania na iloraz funkcji gęstości oraz jej regularyzacji.

Zasada zachowania energii dla ściśliwego układu Eulera w obecności próżni (Twierdzenie 4.1 w [1]):

Niech (ρ, u) będzie słabym rozwiązaniem układu (2.4) oraz

$$u \in B_p^{\alpha,\infty}((0,T)\times\mathbb{T}^d), \quad \rho, \rho u \in B_q^{\beta,\infty}((0,T)\times\mathbb{T}^d), \quad 0 \leq \underline{\rho} \leq \rho \leq \overline{\rho} \text{ p.w. w } (0,T)\times\mathbb{T}^d,$$

dla pewnych stałych $\underline{\rho}$, $\overline{\rho}$ oraz $0 \leq \alpha, \beta \leq 1$, takich że

$$\frac{1}{p}+\frac{2}{q} \leq 1, \qquad \frac{2}{p}+\frac{1}{q} \leq 1, \qquad p, q \geq 2, \qquad \alpha+\gamma\beta > 1 \qquad \text{oraz} \qquad 2\alpha+\beta > 1.$$

Zdefiniujmy zbiór $\mathcal{B}_{\epsilon^\beta} := \{x : 0 < \rho^\epsilon(x) < \epsilon^\beta \text{ oraz } \rho \neq 0\}$ i założmy, że

$$\left\| \frac{\rho^\epsilon - \rho}{\rho^\epsilon} \right\|_{L^q(\mathcal{B}_{\epsilon^\beta})} \leq C(\rho), \tag{2.6}$$

gdzie stała C nie zależy od ϵ. Załóżmy ponadto, że $p \in C^{1,(\gamma-1)}([\underline{\rho}, \overline{\rho}])$, oraz $p'(0) = 0$ jeśli $\underline{\rho} = 0$.

Wówczas energia jest lokalnie zachowywana, tzn. równość (2.5) jest spełniona w sensie dystrybucji na $(0, T) \times \mathbb{T}^d$.

Warunek (2.6) wynika z uważnej analizy *commutator estimates* związanych z obecnością ciśnienia w równaniu i potencjału ciśnienia w równości energetycznej. Jest to więc techniczny warunek, który może się wydawać raczej sztucznym. W artykule [1] analizujemy bardziej naturalne założenia, które gwarantowałyby spełnienie (2.6): zakładając hölderowską ciągłość rozwiązań (co odpowiada wzięciu $p = q = \infty$) wykazujemy, że energia jest zachowana niezależnie od tego, jak zachowuje się gęstość płynu w pobliżu obszarów próżni, por. [1, Wniosek 4.4]. Chcąc koniecznie pozostać w klasie Biesowa, musimy dodać założenia o sposobie zbliżania się do obszarów zerowej gęstości: na przykład, gęstość powinna zanikać dostatecznie szybko [1, Wniosek 4.6] lub dostatecznie powolni [1, Wniosek 4.10]. Otrzymane wyniki pozostają prawdziwe również w przypadku, gdy równanie jest postawione w obszarze ograniczonym (z odpowiednio regularnym brzegiem), przy założeniu o ciągłości składowej normalnej pola prędkości płynu, zob. [1, Wniosek 5.1].

W powiązanym tematycznie artykule [9], badam możliwości rozszerzenia powyższych wyników do przypadku ogólnych praw zachowania w postaci:

$$\mathrm{div}_X\, G(U(X)) = 0,$$

gdzie pole strumienia nie jest funkcją klasy C^2 (w przeciwieństwie do wcześniejszej pracy Gwiazdy i in. [20]), dla rozwiązań spełniających warunek typu Biesowa-VMO, który został zaproponowany po raz pierwszy przez Fjordholma i Wiedemanna [18] w kontekście nieściśliwego układu Eulera.

2.2 Asymptotyka długookresowa miarowych rozwiązań modeli populacji ze strukturą

Modele populacji ze strukturą są pokrewne równaniu transportu, a ich celem jest zrozumienie dynamiki danej populacji względem pewnej zmiennej (lub grupy zmiennych), określającej jej strukturę (np. wiek, rozmiar, czy cechy fenotypowe). Przykładami zjawisk opisywanych takimi równaniami są wzrost i podział komórkowy, polimeryzacja, nasycenie komórkowe, replikacja prionów, oraz wiele innych. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest zrozumienie zachowania rozwiązań tego typu modeli w długim okresie czasu, zob. np. [32].

Zagadnienie asymptotyki długookresowej dla całkowalnych rozwiązań modeli populacji ze strukturą zostało podjęte już w latach 80. ubiegłego wieku, poczynając od najprostszego takiego równania – modelu McKendricka-von Foerstera. Różne metody znalazły zastosowanie w celu wykazania zbieżności (w przestrzeni L^1 z odpowiednią wagą) do profilu stacjonarnego.

Szczególnie owocną metodę zaproponowali Perthame i współpracownicy [25–27]. Ich uogólniona metoda relatywnych entropii (ang. *generalised relative entropy method*, GRE) umożliwia studiowanie asymptotyki długookresowej dużej klasy liniowych modeli, nawet przy braku luki spektralnej.

Niedawno Gwiazda i Wiedemann [19], przy pomocy metod współczesnego rachunku wariacyjnego oraz teorii miary, zastosowali metodę GRE do analizy własności asymptotycznych równania McKendricka-von Foerstera z danymi początkowymi w przestrzeni miar. Zaznaczmy, że takie studia są istotne z biologicznego punktu widzenia, ponieważ dopuszczają sytuację, gdy badana populacja jest początkowo skoncentrowana względem zmiennej strukturyzującej (i, w szczególności, nie jest absolutnie ciągła względem miary Lebesgue'a). Jest tak, na przykład, gdy populacja wywodzi się z pojedynczej komórki.

Ich strategia może być potencjalnie zastosowana do otrzymania podobnych wyników dla innych modeli populacji, jednak, w zależności od struktury entropijnej modelu, wymaga to rozwiązania znacznych trudności. W pracy [11] (we współpracy z M. Doumic, P. Gwiazdą oraz E. Wiedemannem) rozważamy następujące ogólne liniowe równanie wzrostu-podziału z danymi początkowymi w przestrzeni miar:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t}(t,x) + \frac{\partial}{\partial x}(g(x)n(t,x)) + B(x)n(t,x) &= \int_x^\infty k(x,y)B(y)n(t,y)\,\mathrm{d}y, \\ g(0)n(t,0) &= 0, \\ n(0,x) &= n^0(x), \end{aligned} \tag{2.7}$$

gdzie

- $n(t,x)$ oznacza gęstość agentów o rozmiarze $x \geq 0$ w czasie $t > 0$;
- $g(x) \geq 0$ zadaje tempo wzrostu jednostek, a $B(x) \geq 0$ tempo ich podziału;
- $k(x,y)$ oznacza odsetek osobników rozmiaru x powstałych z podziału osobników rozmiaru y.

Powyższe równanie łączy w sobie bardzo istotnie w biologii zjawisko, a mianowicie współzawodnictwo pomiędzy podziałem a wzrostem. Oczywiście mają one przeciwny wpływ na całkowitą dynamikę, a w zależności od tego, który z czynników jest dominujący, zaobserwować można różną długookresową asymptotykę rozkładu populacji.

Podstawowym wymaganiem przy badaniu asymptotyki długookresowej metodą GRE jest istnienie i jednoznaczność wiodącego wektora własnego (λ, N, ϕ), tzn. rozwiązań następujących stacjonarnych zagadnień własnych:

$$\begin{aligned} &\frac{\partial}{\partial x}(g(x)N(x)) + (B(x)+\lambda)N(x) = \int_x^\infty k(x,y)B(y)N(y)\,\mathrm{d}y, \\ &g(0)N(0) = 0, \quad N(x) > 0, \ \text{ dla } \ x > 0, \quad \int_0^\infty N(x)\,\mathrm{d}x = 1, \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
& - g(x)\frac{\partial}{\partial x}\phi(x) + (B(x)+\lambda)\phi(x) = B(x)\int_0^x k(y,x)\phi(y)\,\mathrm{d}y,\\
& \phi(x) > 0, \quad \int_0^\infty \phi(x)N(x)\,\mathrm{d}x = 1.
\end{aligned}
$$

Wiemy, zob. np. [29], że gdy dane początkowe, n^0, należą do przestrzeni $L^1(\phi\,\mathrm{d}x)$[1], to rozwiązanie równania (2.7) spełnia następującą nierówność (ang. *relative entropy inequality*)

$$
\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\left\{\int_0^\infty \phi(x)N(x)H\left(\frac{n(t,x)e^{-\lambda t}}{N(x)}\right)\,\mathrm{d}x\right\} = -D^H(t) \le 0,
$$

dla dowolnej nieujemnej funkcji wypukłej H, gdzie D^H oznacza tzw. *entropy dissipation*

$$
\begin{aligned}
D^H(t) = \int_0^\infty\int_0^\infty \phi(x)N(y)B(y)k(x,y)\Bigg\{ & H\left(\frac{n(t,y)e^{-\lambda t}}{N(y)}\right) - H\left(\frac{n(t,x)e^{-\lambda t}}{N(x)}\right)\\
& - H'\left(\frac{n(t,x)e^{-\lambda t}}{N(x)}\right)\left[\frac{n(t,y)e^{-\lambda t}}{N(y)} - \frac{n(t,x)e^{-\lambda t}}{N(x)}\right]\Bigg\}\,\mathrm{d}x\,\mathrm{d}y.
\end{aligned}
$$

Gdy dane początkowe są jedynie miarą, stosujemy aproksymację, aby uzyskać ciąg, n_ϵ, rozwiązań równania (2.7) pochodzących z odpowiednio regularnych danych – wówczas każdy element ciągu spełnia powyższą nierówność. W Stwierdzeniu 3.1 w [11] zapewniamy, że możemy przejść do granicy i uzyskać analogiczne nierówności dla rozwiązania miarowego (czy, bardziej ściśle, rozwiązania o wartościach w przestrzeni miar) generowanego przez ciąg n_ϵ.

Warto odnotować pewną szczególną trudność techniczną, jaką po drodze napotykamy – mianowicie wielkość D^H zawiera składnik będący iloczynem wyrazów, w których wartość zregularyzowanego rozwiązania liczona jest w dwóch różnych punktach "przestrzennych". Nie jest wówczas jasne, czy taki iloczyn zbiega do iloczynu odpowiednich słabych granic, ponieważ ewentualne oscylacje w czasie mogą prowadzić do braku zwartości. Mówiąc bardziej precyzyjnie, ciąg generujący miarę Younga sparametryzowaną w czasie i przestrzeni, niekoniecznie generuje tę samą miarę Younga punktowo względem czasu. Ta subtelna różnica może zachodzić dokładnie w sytuacji, gdy ciąg oscyluje z dużą częstotliwością względem zmiennej czasowej.

Aby rozwiązać ten problem potrzebujemy zagwarantować ciągłość względem czasu w jakiejś słabej topologii (np. topologii indukowanej przez tzw. *bounded Lipschitz distance*). Dla powyższego równania wzrostu-podziału dodatkową informację o zwartości zapewnia wynik Carrillo i in. [5]. Dla bardziej ogólnych modeli niezbędne może być wykazanie odpowiednich oszacowań, prowadzących do zastosowania wersji twierdzenia Arzeli-Ascoliego.

Głównym wynikiem tej części rozprawy jest następujące twierdzenie dotyczące asymptotyki długookresowej.

[1] Przez $L^1(\phi\,\mathrm{d}x)$ oznaczamy przestrzeń tych funkcji mierzalnych $f : [0,\infty) \to \mathbb{R}$, dla których norma $\int_0^\infty |f(x)|\,\phi(x)\,\mathrm{d}x$ jest skończona.

Zbieżność rozwiązań miarowych do stanu stacjonarnego:

Niech $n^0 \in \mathcal{M}(\mathbb{R}_+;\phi)$[2] oraz niech n będzie rozwiązaniem równania wzrostu-podziału (2.7). Wówczas

$$\lim_{t\to\infty}\int_0^\infty \phi(x)\,\mathrm{d}|n(t,x) - m_0 N(x)\mathcal{L}^1| = 0,$$

gdzie $m_0 := \int_0^\infty \phi(x)\,\mathrm{d}n^0(x)$, a $\mathcal{L}^1$ oznacza 1-wymiarową miarę Lebesgue'a.

2.3 Ściśliwe modele rozwoju tkanek

Modele opisujące żywe tkanki jako płyny stały się bardzo powszechne w biologii matematycznej i skupiają w ostatnich latach wiele uwagi, szczególnie ze względu na ich zastosowanie do modelowania rozwoju komórek nowotworowych. Opisują one dynamikę gęstości komórek, która jest napędzana przez mechaniczne ciśnienie oraz podział komórkowy. Najprostszy tego typu model bierze pod uwagę tylko ograniczenia związane z fizyczną przestrzenią – proliferacja jest hamowana przez "przeludnienie" dostępnego obszaru. Rozważa się wówczas następujące zagadnienie początkowe:

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} - \mathrm{div}_x(nv) &= nG(p),\\ n(t=0,x) &= n^0(x) \geq 0,\\ v &= -\nabla_x p,\end{aligned}$$

gdzie

- $n(t,x) \geq 0$ jest gęstością populacji komórek w czasie $t \geq 0$ oraz w pozycji $x \in \mathbb{R}^d$;
- $p(t,x) \geq 0$ jest ciśnieniem wywołanym przez gęstość komórkową;
- $v(t,x)$ oznacza lokalne pole prędkości generowanej przez ciśnienie. Napędza ona ruch komórek i jest powiązana z gradientem ciśnienia poprzez prawo Darcy'ego $v = -\nabla_x p$;
- $G = G(p)$ odpowiada za wzrost i śmierć komórek. Zwykle przyjmuje się, że

  $$G(0) > 0, \quad G' < 0, \quad G(p_H) = 0 \text{ dla pewnego } p_H > 0,$$

  aby uwzględnić zahamowanie wzrostu, gdy ciśnienie staje się zbyt duże;
- często zakłada się, że ciśnienie spełnia następujące "ściśliwe" prawo stanu

  $$p(t,x) \equiv \Pi(n) = \kappa n^\gamma, \quad \gamma > 1.$$

[2] Przez $\mathcal{M}(\mathbb{R}_+;\phi)$ oznaczamy przestrzeń tych skończonych miar Radona μ, dla których $\int_0^\infty \phi(x)\,\mathrm{d}|\mu|(x) < \infty$.

Związek pomiędzy ciśnieniem i gęstością komórkową może być wykorzystany do odkrycia bogatej struktury analitycznej powyższego równania. Możemy je na przykład zapisać w następującej postaci

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \Delta\left(\frac{\kappa\gamma}{\gamma+1} n^{\gamma+1}\right) = nG(p),$$

co, ignorując funkcję wzrostu, daje klasyczne równanie ośrodka porowatego. Ponadto, korzystając z zasady łańcuchowej, możemy wyprowadzić równanie na ciśnienie, p,

$$\frac{\partial p}{\partial t} - \gamma p \Delta p = |\nabla_x p|^2 + \gamma p G(p),$$

które można wykorzystać, aby zrozumieć, jakie są jakościowe różnice pomiędzy ciśnieniem, a gęstością komórkową (np. będą w ogólności miały różne wykładniki całkowalności).

W ostatnich latach badano również wiele pokrewnych, bardziej złożonych modeli z mniej uproszczonym opisem proliferacji komórek. W artykule [10] (we współpracy z M. Schmidtchenem) badamy następujący dwugatunkowy model w jednym wymiarze przestrzennym:

$$\begin{aligned} &\frac{\partial n_k^{(1)}}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x}\left(n_k^{(1)} \frac{\partial W_k}{\partial x}\right) = n_k^{(1)} G^{(1)}(p_k), \\ &\frac{\partial n_k^{(2)}}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x}\left(n_k^{(2)} \frac{\partial W_k}{\partial x}\right) = n_k^{(2)} G^{(2)}(p_k), \\ &-\nu \frac{\partial^2}{\partial x^2} W_k + W_k = p_k, \end{aligned} \tag{2.8}$$

zadany na $(0, T) \times \mathbb{R}$, gdzie $n^{(i)}$ reprezentuje gęstość normalnych (odp. anormalnych) komórek, dla $i = 1, 2$, a $k \in \mathbb{N}$ jest daną stałą modelującą "sztywność" ciśnienia, p_k. Mamy teraz dwojakie sprzężenie pomiędzy równaniami. Po pierwsze, tempo wzrostu obu populacji zależy od ciśnienia – które generowane jest przez *całkowitą* gęstość komórkową, $n_k = n_k^{(1)} + n_k^{(2)}$, tzn.

$$p_k := \frac{k}{k-1}\left(n_k^{(1)} + n_k^{(2)}\right)^{k-1} = \frac{k}{k-1} n_k^{k-1}.$$

Po drugie, potencjał prędkości, W_k, jest powiązany z ciśnieniem poprzez równanie eliptyczne, zwane zwyczajowo prawem Brinkmana. W przeciwieństwie do prawa Darcy'ego związek ten bierze pod uwagę zjawisko lepkości w poszczególnych gatunkach (istotnie, komórki mogą wchodzić ze sobą w kontakt nawet gdy nie są stłoczone).

Głównym celem wspomnianej wyżej pracy jest uzasadnienie przejścia granicznego ze współczynnikiem sztywności prawa stanu do nieskończoności, tj. $k \to \infty$. Nazwiemy to "nieściśliwą granicą", ponieważ ukazuje ona przejście asymptotyczne od mechanicznego modelu ściśliwego do modelu ze swobodnym brzegiem, który jest w pewnym sensie uogólnieniem klasycznego równania Hele-Shaw i stanowi inne powszechne w literaturze matematyczne podejście do opisu rozwoju komórek nowotworowych.

Odsyłamy czytelnika np. do prac [30, 31], oraz literatury w nich cytowanej, gdzie znajdzie obszerną analizę podobnego lepko-sprężystego modelu w przypadku jednogatunkowym. Jak wyżej, pole prędkości można wyznaczyć rozwiązując równanie eliptycznie związane z ciśnieniem, które w ich przypadku dane jest jako potęga jedynej gęstości komórkowej.

Wprowadzenie drugiego gatunku oraz sprzężenie równań drastycznie zmienia własności modelu. W szczególności metoda skompensowanej zwartości zastosowana w [30] nie może być zastosowana (a przynajmniej jej potencjalne zastosowanie jest dalece nieoczywiste), a zatem należy opracować inne metody, lepiej dostosowane do analizy modelu wielogatunkowego.

Zaznaczmy również, że nawet w przypadku nielepkim, $\nu = 0$, fakt, że mamy do czynienia z układem prowadzi do całej gamy dodatkowych trudności, zob. [3, 4, 21]. W tym przypadku ciśnienie zyskuje trochę na regularności – jest to jednak wystarczające jedynie do zapewnienia zwartości jego gradientu. Podkreślmy, że napotykamy podobne trudności również, gdy prawo stanu nie przyjmuje formy potęgowej, a ciśnienie posiada osobliwości, zob. np. [6, 8, 22].

Cechą wspólną dla każdego z powyższych przypadków jest to, że do ich analizy niezbędne jest dokładne przestudiowanie równania spełnionego przez ciśnienie populacji. Pozwala to na uzyskanie wyników o istnieniu rozwiązań oraz wyprowadzenie jednostajnych (względem parametru k) oszacowań. W pracy [10] również podążamy tą ścieżką. Proste zastosowanie zasady łańcuchowej prowadzi, w połączeniu z równaniem na całkowitą gęstość komórkową, $n_k = n_k^{(1)} + n_k^{(2)}$, do

$$\frac{\partial p_k}{\partial t} - \frac{\partial p_k}{\partial x}\frac{\partial W_k}{\partial x} = \frac{k-1}{\nu} p_k \Big[W_k - p_k + \nu r_k G^{(1)}(p_k) + \nu(1-r_k) G^{(2)}(p_k) \Big], \qquad (2.9)$$

gdzie wielkość $r_k := n_k^{(1)}/n_k$ spełnia

$$\frac{\partial r_k}{\partial t} - \frac{\partial r_k}{\partial x}\frac{\partial W_k}{\partial x} = r_k(1-r_k)\Big[G^{(1)}(p_k) - G^{(2)}(p_k) \Big].$$

Stawiając stosowne wymagania na dane początkowe, otrzymujemy następujące wyniki.

Istnienie rozwiązań (Twierdzenie 2.1 w [10]):

Dla dowolnego $k \geq 2$, układ (2.8) posiada jednoznaczne słabe rozwiązanie $(n_k^{(1)}, n_k^{(2)})$ z $n_k^{(i)} \in L^\infty(0,T; BV(\mathbb{R}))$, $i = 1, 2$.

Segregacja (Lemat 3.3 w [10]):

Jeżeli obie populacje są oddzielone w czasie początkowym, tzn. $r_k(0,x)(1 - r_k(0,x)) = 0$, dla p.w. $x \in \mathbb{R}$, to pozostają oddzielone w każdej kolejnej chwili czasu, tzn. $r_k(t,x)(1 - r_k(t,x)) = 0$ dla każdego $t \in [0,T]$ i p.w. $x \in \mathbb{R}$.

Nieściśliwa granica oraz zasada komplementarności (Twierdzenie 2.2 w [10])

Możemy przejść do granicy $k \to \infty$ w równaniu na ciśnienie (2.9). Daje to tzw. zasadę komplementarności, tj.

$$0 = p_\infty\Big[W_\infty - p_\infty + \nu n_\infty^{(1)} G^{(1)}(p_\infty) + \nu n_\infty^{(2)} G^{(2)}(p_\infty)\Big], \tag{2.10}$$

w sensie dystrybucyjnym, gdzie $n_\infty^{(i)}$, $i = 1, 2$, spełnia

$$\frac{\partial n_\infty^{(i)}}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x}\left(n_\infty^{(i)} \frac{\partial W_\infty}{\partial x}\right) = n_\infty^{(i)} G^{(i)}(p_\infty),$$

$$-\nu \frac{\partial^2 W_\infty}{\partial x^2} + W_\infty = p_\infty.$$

Ponadto mamy, prawie wszędzie,

$$p_\infty(n_\infty - 1) = 0.$$

Twierdzenie 2.2 dostarcza ścisłego związku pomiędzy opisem ewolucji dwu populacji komórek (2.8), a geometrycznym zagadnieniem ze swobodnym brzegiem typu Hele-Shaw. Obszary o dodatnim ciśnieniu odpowiadają w pełni wysyconym strefom, ponieważ mamy $p_\infty(n_\infty - 1) = 0$, a ciśnienie na takich obszarach zadane jest zasadą komplementarności (2.10). Ścisłe wyprowadzenie tego typu powiązania znane było dotychczas w przypadku jednogatunkowym (choć w dowolnym wymiarze przestrzennym), por. [30]. Podkreślmy, że możliwe jest występowanie nieciągłości skokowych w funkcji ciśnienia, co sprawia, że uzyskanie zwartości jest dalece nietrywialne.

Nasz dowód opiera się w głównej mierze na uzyskaniu jednostajnych oszacowań w przestrzeni BV jednocześnie dla poszczególnych gęstości komórkowych oraz dla całkowitej populacji. W połączeniu ze znanym kryterium zwartościowym (zob. [23, Lemma A]) wnioskujemy o silnej zwartości ciągu ciśnień, która jest wystarczająca do wykonania przejścia granicznego. Niestety, próby rozszerzenia tej strategii do przypadku wyżej wymiarowego, jak również zastosowania do układu wielogatunkowego metody skompensowanej zwartości z pracy [30], wydają się daremne.

Wspomnijmy jednak, że możliwe okazało się obejście powyższych problemów. Udało nam się to w pracy [13] (we współpracy z B. Perthame, M. Schmidtchenem oraz N. Vauchelet), gdzie otrzymujemy wynik analogiczny do cytowanego wyżej Twierdzenia 2.2, ale bez ograniczeń na wymiar przestrzeni. Stosujemy w tym celu połączenie kilku technik: tych stosowanych dla jednego gatunku w dowolnym wymiarze, dla układu w jednym wymiarze, oraz nielokalnego kryterium zwartościowego zaproponowanego przez Brescha i Jabina dla ściśliwego układu Naviera-Stokesa, zob. [2].

Literatura

[1] I. Akramov, T. Dębiec, J. Skipper, and E. Wiedemann. Energy conservation for the compressible Euler and Navier-Stokes equations with vacuum. *Anal. PDE*, 13(3):789–811, 2020.

[2] D. Bresch and P.-E. Jabin. Global existence of weak solutions for compressible Navier-Stokes equations: thermodynamically unstable pressure and anisotropic viscous stress tensor. *Ann. of Math. (2)*, 188(2):577–684, 2018.

[3] F. Bubba, B. Perthame, C. Pouchol, and M. Schmidtchen. Hele–shaw limit for a system of two reaction-(cross-)diffusion equations for living tissues. *Arch. Ration. Mech. Anal.*, 236(2):735–766, 2020.

[4] J. A. Carrillo, S. Fagioli, F. Santambrogio, and M. Schmidtchen. Splitting schemes and segregation in reaction cross-diffusion systems. *SIAM J. Math. Anal.*, 50(5):5695–5718, 2018.

[5] J. A. Carrillo, R.M. Colombo, P. Gwiazda, and A. Ulikowska. Structured populations, cell growth and measure valued balance laws. *J. Differ. Equ.*, 252(4):3245–3277, 2012.

[6] A. Chertock, P. Degond, S. Hecht, and J.-P. Vincent. Incompressible limit of a continuum model of tissue growth with segregation for two cell populations. *Math. Biosci. Eng.*, 16(5):5804–5835, 2019.

[7] P. Constantin, W. E, and E. S. Titi. Onsager's conjecture on the energy conservation for solutions of Euler's equation. *Commun. Math. Phys.*, 165(1):207–209, 1994.

[8] P. Degond, S. Hecht, and N. Vauchelet. Incompressible limit of a continuum model of tissue growth for two cell populations. *Netw. Heterog. Media*, 15(1):57–85, 2020.

[9] T. Dębiec. On entropy conservation for general systems of conservation laws. *ArXiv preprint, https://arxiv.org/abs/1910.05793, submitted*, Oct. 2019.

[10] T. Dębiec and M. Schmidtchen. Incompressible limit for a two-species tumour model with coupling through Brinkman's law in one dimension. *Acta Appl. Math.*, to appear, 2020, https://doi.org/10.1007/s10440-020-00313-1.

[11] T. Dębiec, M. Doumic, P. Gwiazda, and E. Wiedemann. Relative Entropy Method for Measure Solutions of the Growth-Fragmentation Equation. *SIAM J. Math. Anal.*, 50(6):5811–5824, 2018.

[12] T. Dębiec, P. Gwiazda, A. Świerczewska-Gwiazda, and A. Tzavaras. Conservation of energy for the Euler-Korteweg equations. *Calc. Var. Partial Differ. Equ*, 57(6):Art. 160, 2018.

[13] T. Dębiec, B. Perthame, M. Schmidtchen, and N. Vauchelet. Incompressible limit for a two-species model with coupling through Brinkman's law in any dimension. https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02461406, January 2020.

[14] R. J. DiPerna and P.-L. Lions. Ordinary differential equations, transport theory and Sobolev spaces. *Invent. Math.*, 98(3):511–547, 1989.

[15] D. Donatelli, E. Feireisl, and P. Marcati. Well/ill posedness for the Euler-Korteweg-Poisson system and related problems. *Commun. Partial. Differ. Equ.*, 40(7):1314–1335, 2015.

[16] J. E. Dunn and J. Serrin. On the thermomechanics of interstitial working. *Arch. Ration. Mech. Anal.*, 88(2):95–133, 1985.

[17] E. Feireisl, P. Gwiazda, A. Świerczewska-Gwiazda, and E. Wiedemann. Regularity and energy conservation for the compressible Euler equations. *Arch. Ration. Mech. Anal.*, 223(3):1375–1395, 2017.

[18] U. S. Fjordholm and E. Wiedemann. Statistical solutions and Onsager's conjecture. *Phys. D*, 376/377:259–265, 2018.

[19] P. Gwiazda and E. Wiedemann. Generalized entropy method for the renewal equation with measure data. *Commun. Math. Sci.*, 15(2):577–586, 2016.

[20] P. Gwiazda, M. Michálek, and A. Świerczewska-Gwiazda. A note on weak solutions of conservation laws and energy/entropy conservation. *Arch. Ration. Mech. Anal.*, 229(3):1223–1238, 2018.

[21] P. Gwiazda, B. Perthame, and A. Świerczewska-Gwiazda. A two-species hyperbolic–parabolic model of tissue growth. *Commun. Partial. Differ. Equ.*, 44(12):1605–1618, 2019.

[22] S. Hecht and N. Vauchelet. Incompressible limit of a mechanical model for tissue growth with non-overlapping constraint. *Commun. Math. Sci.*, 15(7):1913, 2017.

[23] D. Hilhorst, R. van der Hout, and L. A. Peletier. Nonlinear diffusion in the presence of fast reaction. *Nonlinear Anal.*, 41(5-6, Ser. A: Theory Methods):803–823, 2000.

[24] P. Isett. A proof of Onsager's conjecture. *Ann. of Math. (2)*, 188(3):871–963, 2018.

[25] P. Michel, S. Mischler, and B. Perthame. General entropy equations for structured population models and scattering. *C. R. Math. Acad. Sci. Paris*, 338(9):697–702, 2004.

[26] P. Michel, S. Mischler, and B. Perthame. General relative entropy inequality: an illustration on growth models. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 84(9):1235–1260, 2005.

[27] S. Mischler, B. Perthame, and L. Ryzhik. Stability in a nonlinear population maturation model. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 12(12):1751–1772, 2002.

[28] L. Onsager. Statistical hydrodynamics. *Nuovo Cimento (9)*, 6(Supplemento, 2 (Convegno Internazionale di Meccanica Statistica)):279–287, 1949.

[29] B. Perthame. *Transport equations in biology.* Frontiers in Mathematics. Birkhäuser Verlag, Basel, 2007.

[30] B. Perthame and N. Vauchelet. Incompressible limit of a mechanical model of tumour growth with viscosity. *Philos. Trans. Roy. Soc. A*, 373(2050):20140283, 16, 2015.

[31] B. Perthame, F. Quirós, M. Tang, and N. Vauchelet. Derivation of a hele-shaw type system from a cell model with active motion. *Interfaces Free Boundaries*, 16:489–508, 2014.

[32] G. F. Webb. *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics.* Marcel Dekker, Inc., 1985.