

# Modele Populacyjne ze Strukturą Procesu Różnicowania się Komórek

(Structured Population Models of Cell Differentiation)

AUTOREFERAT ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Grzegorz Jamróż

28 marca 2013

## 1 Wstęp

Ciało człowieka składa się z komórek. Komórki różnych tkanek mają odmienną budowę i pełnią różne funkcje – można powiedzieć, że są różnego typu. Przykładowo, komórki skóry, komórki krwi, komórki nerwowe i komórki mięśni różnią się między sobą istotnie wyglądem i funkcją. Wszystkie one powstały jednak z pojedynczej komórki – zapłodnionej komórki jajowej. Jak to możliwe?

Odpowiedzialny jest za to *proces różnicowania się komórek*. Nie wnikając w jego szczegóły w skali molekularnej, zdefiniujemy proces różnicowania się komórek jako proces powstawania komórek bardziej wyspecjalizowanych (dojrzałych) z komórek mniej wyspecjalizowanych (mniej dojrzałych) przez podział lub za pomocą innych mechanizmów. I tak, zapłodniona komórka jajowa różnicuje się w wielu etapach do komórek macierzystych różnych tkanek, które różnicując się dalej dają początek dojrzałym komórkom krwi, mięśni i innym. Jakie są własności procesu różnicowania się komórek? Co wpływa na jego szybkość? Jak zmusić komórki, by różnicowały się w laboratorium w określony sposób? Jak przeszczepiać komórki ludziom, by uzyskać pożądaną efekt leczniczy?

Na te i inne pytania szukają odpowiedzi naukowcy zajmujący się biologią i medycyną. Matematyka ma w tym swój skromny udział, dostarczając, analizując i symulując numerycznie modele matematyczne zjawiska. Dobrze skonstruowany model może zostać wykorzystany w praktyce laboratoryjnej lub klinicznej.

W literaturze naukowej znane są różne modele zjawiska różnicowania się komórek. Kładą one nacisk na rozmaite aspekty procesu i opierają się na różnych strukturach matematycznych. Przykładowo, wykorzystują one łańcuchy Markowa lub układy równań różniczkowych zwyczajnych do modelowania tzw. biologicznych przełączników ([23, 40, 8]), opisują losowość zjawiska za pomocą stochastycznych procesów gałązkowych ([27, 36, 29]), modelują opóźnienia za pomocą równań różniczkowych z opóźnieniem ([1, 6, 18]), opisują przestrzenną dynamikę populacji komórek za pomocą automatów komórkowych lub równań reakcji-dyfuzji ([24, 41]) i wiele innych.

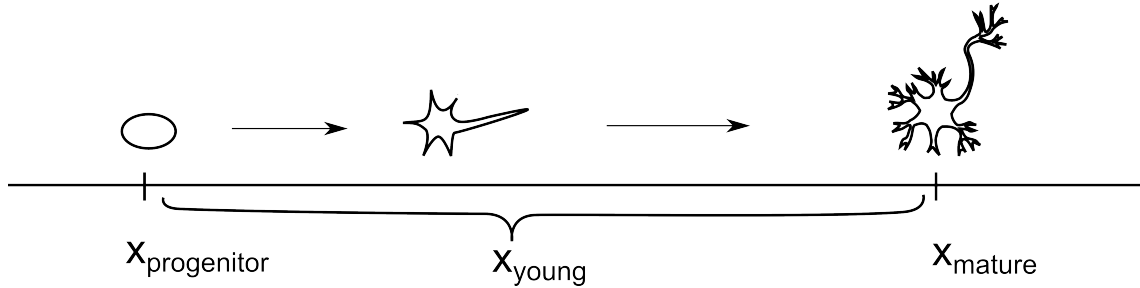
W niniejszej rozprawie zajmujemy się *modelami populacji ze strukturą* (ang. *structured population models*). To podejście polega na opisywaniu populacji komórek z uwzględnieniem *poziomu dojrzałości (różnicowania) komórki*, któremu odpowiada rzeczywista zmienna strukturalna  $x \in \mathbb{R}$ . Porządek na stanach komórek  $x$  jest odziedziczony z  $\mathbb{R}$ , co oznacza, że stan  $x_2$  jest *bardziej zróżnicowany* (tzn. bardziej wyspecjalizowany, bardziej dojrzały) niż stan  $x_1$  wtedy i tylko wtedy gdy  $x_1 < x_2$ . To z kolei oznacza, że komórka w stanie  $x_1$  może się przekształcić w komórkę w stanie  $x_2$ , jednak nie odwrotnie. Wyróżniamy dwa typy stanów komórek:

- *stany dyskretne*, w których komórki mogą przebywać przez pewien czas (np. stan komórki macierzystej, komórki dojrzałej),
- *stany ciągłe*, przez które komórki przechodzą nie zatrzymując się w nich.

W zależności od topologii przestrzeni stanów, modele populacyjne ze strukturą różnicowania się komórek możemy podzielić na trzy grupy:

- modele dyskretne, w których przestrzeń stanów, wyłącznie dyskretnej, jest skończonym podzbiorem  $\mathbb{R}$ , zaś dynamika jest oparta na układzie równań różniczkowych zwyczajnych ([28, 31, 33, 38]),
- modele ciągłe, w których przestrzeń stanów, wyłącznie ciągłych, jest odcinkiem; ewolucja populacji komórek jest opisana przez gęstość  $u(t, x)$  lub, ogólniej, przez miarę Radona zależną od czasu<sup>1</sup>, której ewolucja wyznaczona jest przez równanie transportu  $\partial_t \mu + \partial_x(g\mu) = p\mu$ , [2, 7, 11, 16, 37],
- modele mieszane, w których występują składowe zarówno dyskretne jak i ciągłe ([19]).

Przykładem zjawiska, które może być opisywane przez modele populacyjne ze strukturą jest proces neurogenezy, czyli proces powstawania nowych komórek nerwowych, patrz Rysunek 1.



Rysunek 1: Schematyczne przedstawienie procesu różnicowania się neuronów. Z dyskretnego stanu neuronalnego prekursora, komórka różnicuje się, by stać się młodym neuronem. Ta ciągła faza trwa około czterech tygodni i polega na migracji i dojrzewaniu morfologicznym. W końcu, młody neuron osiąga dyskretny stan dojrzałości.

Celem niniejszej rozprawy jest przedstawienie ścisłego teoriomiarowego podejścia, które umożliwia opisanie modeli ciągłych i mieszanych (a w przyszłości również dyskretnej) za pomocą jednej wspólnej struktury matematycznej opartej na przepływie miary i równaniu transportu.

Rozprawa składa się z rozdziału wstępnego (Preamble), sześciu rozdziałów zasadniczych i dodatku. W rozdziale wstępnym (Preamble) przedstawiamy proces różnicowania się komórek oraz główne założenia i motywacje rozprawy. Rozdział 1 (Introduction) opisuje znane w literaturze podejścia do modelowania procesu różnicowania się komórek oraz metody jego matematycznej analizy. Rozdział 2 (Preliminaries) szczegółowo przedstawia narzędzia matematyczne potrzebne do budowy matematycznej teorii rozpatrywanej w rozprawie. Wprowadza on również nową metrykę (patrz Definicja 3). Rozdział 3 (Mathematical framework of cell differentiation) definiuje równania modelu oraz przedstawia twierdzenia o istnieniu, jednoznaczności i stabilności ich rozwiązań. Rozdział 4 (The hybrid model—existence and uniqueness of solutions) poświęcony jest udowodnieniu istnienia i jednoznaczności rozwiązań równań modelu. W rozdziale 5 (The hybrid model – stability of solutions in case  $p = 0$ ), natomiast, wykazujemy stabilność rozwiązań

<sup>1</sup>Tę gęstość lub miarę interpretujemy w ten sposób, iż ilość komórek znajdujących się w stanach z przedziału  $[a, b]$  w czasie  $t$  dana jest wzorem  $\int_{[a,b]} u(t, x) dx$  lub  $\int_{[a,b]} d\mu(t)(dx)$ .

względem zaburzeń warunku początkowego w uproszczonym przypadku  $p = 0$ . Ponadto, wykorzystując twierdzenie o stabilności, konstruujemy schemat numeryczny do symulacji rozwiązań. Dowodzimy jego zbieżność i przedstawiamy wyniki przykładowych symulacji. W rozdziale 6 (Discussion and further work) podsumowujemy uzyskane wyniki i przedstawiamy możliwe kierunki dalszych badań. Wreszcie w dodatku (Appendix A) podajemy oszacowania, które dla zwięzłości rozumowań zostały pominięte w tekście zasadniczym.

Przedstawiony model, jak również dowody zawarte w rozdziałach 4.2 i 4.3 rozprawy są częściowo oparte na pracy [25]. Pozostała część wyników jest oryginalna i nigdzie wcześniej nie publikowana.

## 2 Model

Nasz model ma postać następującą (por. równania (3.1)-(3.3) w rozprawie):

$$\partial_t \mu(t) + \partial_x (g_1(v(t)) \mathbf{1}_{x \neq x_i}(x) \mu(t)) = p(v(t), x) \mu(t), \quad (1)$$

$$g_1(v(t)) \frac{D\mu(t)}{D\mathcal{L}^1}(x_i^+) = c_i(v(t)) \int_{\{x_i\}} d\mu(t), \quad i = 0, \dots, N \quad (2)$$

$$\mu(0) = \mu_0, \quad (3)$$

gdzie  $t \in \mathbb{R}^+$  zaś  $x \in \mathbb{R}$ .  $x_0 < x_1 < \dots < x_N$  jest skończonym ciągiem punktów z  $\mathbb{R}$ , które odpowiadają stanom dyskretnym.  $\mathbf{1}_{x \neq x_i}$  jest równa 1 jeśli  $x \in (x_0, x_1) \cup (x_1, x_2) \cup \dots \cup (x_{N-1}, x_N)$  i 0 w przeciwnym razie.  $\frac{D\mu}{D\mathcal{L}^1}$  oznacza gęstość  $\mu$  względem jednowymiarowej miary Lebesgue'a zaś  $v(t) := \int_{\{x_N\}} d\mu(t)$  odpowiada masie punktu  $x_N$ . Dane początkowe  $\mu_0$  są miarą Radona o nośniku zawartym w  $[x_0, x_N]$ .

Skomplikowane na pierwszy rzut oka równania można łatwo zinterpretować.

- Równanie (1) jest równaniem transportu. Miara  $\mu(t)$  odpowiada rozkładowi komórek na przestrzeni stanów  $[x_0, x_N]$ . Współczynnik  $g_1(v) \mathbf{1}_{x \neq x_i}$  oznacza, że dla punktów spoza zbioru  $\{x_0, x_1, \dots, x_N\}$  prędkość transportu miary, odpowiadająca prędkości różnicowania się komórek, wynosi  $g_1(v)$ , zaś dla punktów  $x_0, x_1, \dots, x_N$  owa prędkość jest zerowa. Funkcja  $p(v, x)$  jest współczynnikiem wzrostu miary i odpowiada za prędkość podziału lub śmierci komórek. Oba współczynniki zależą nieliniowo od ilości komórek dojrzałych  $v$ .
- Równania (2) są to tzw. *miarowe warunki przejścia*. Są to relacje konstytutywne, definiowane przez współczynniki  $c_i$ , które wiążą gęstość miary „emitowanej” ze stanów dyskretnych  $x_i$ , tzn. wielkości  $\frac{D\mu(t)}{D\mathcal{L}^1}(x_i^+)$ , z ilością komórek w tych stanach daną przez całkę  $\int_{\{x_i\}} d\mu(t)$ . Również tutaj, współczynniki  $c_i$  mogą zależeć nieliniowo od  $v$ .
- Równanie (3) jest warunkiem początkowym.

Model w postaci podobnej do modelu (1)-(3) został wprowadzony w pracy [25]. Główna różnica modelu badanego w rozprawie w stosunku do modelu z [25] polega na zastosowaniu innej metryki do wyrażenia ciągłości rozwiązań. Tym samym, model (1)-(3) nie tylko posiada jednoznaczne rozwiązania, jak w [25], ale również rozwiązania te są stabilne względem zaburzeń danych początkowych.

### 3 Główne rezultaty

W tym rozdziale przedstawimy główne wyniki rozprawy. Dotyczą one dobrego postawienia modelu (1)-(3) oraz numerycznej symulacji jego rozwiązań. Rozpocznijmy od założeń dotyczących współczynników modelu. Przez  $Lip^b(\mathbb{R})$  oznaczamy przestrzeń ograniczonych funkcji lipschitzowskich zaś  $\mathcal{B}^b(\mathbb{R})$  – przestrzeń ograniczonych funkcji borelowskich na  $\mathbb{R}$ .

**Założenia 1** (por. Assumptions 3.1). (i)  $g_1(v) \in Lip^b(\mathbb{R})$  i  $g_1 > 0$ ,

$$(ii) \quad p = p(v(t), x) = p_1(v(t))p_2(x),$$

$$(iii) \quad p_1(v) \in Lip^b(\mathbb{R}),$$

(iv)  $p_2(x) \in \mathcal{B}^b(\mathbb{R})$ ,  $p_2(x) = 0$  dla  $x \in \mathbb{R} \setminus [x_0, x_N]$  i  $p_2$  obcięte do  $(x_{i-1}, x_i)$  jest lipschitzowsko ciągła dla każdego  $i \in \{1, \dots, N\}$ ,

$$(v) \quad c_i = c_i(v) \in Lip^b(\mathbb{R}), \quad i = 0, 1, \dots, N,$$

$$(vi) \quad c_i \geq 0, \quad i = 0, 1, \dots, N,$$

$$(vii) \quad c_N = 0.$$

Następnie, zdefiniujemy rozwiązania układu (1)–(3). Poniżej, przez  $BV_{loc}$  rozumiemy przestrzeń prawostronnie ciągłych funkcji o lokalnie skończonym wahanu, zaś  $C([0, \infty), (\mathcal{M}, \rho_{MT}))$  jest przestrzenią funkcji ciągłych o wartościach w metrycznej przestrzeni miar Radona z metryką  $\rho_{MT}$ , zdefiniowaną w dalszej części rozdziału (Definicja 3).  $C_c^\infty([0, \infty) \times \mathbb{R})$  jest przestrzenią funkcji gładkich o nośniku zwartym zawartym w  $[0, \infty) \times \mathbb{R}$ .

**Definicja 2** (Rozwiązanie miarowo-transmisyjne, por. Definition 3.2). Niech  $\mu_0$  będzie miarą Radona o nośniku zawartym w  $[x_0, x_N]$ . Funkcję o wartościach w miarach  $\mu \in C([0, \infty), (\mathcal{M}, \rho_{MT}))$ , gdzie  $\int_{\{x_i\}} d\mu(t) \in BV_{loc}([0, \infty))$  dla  $i = 0, 1, \dots, N$  nazywamy rozwiązaniem miarowo-transmisyjnym problemu (1)–(3), jeśli

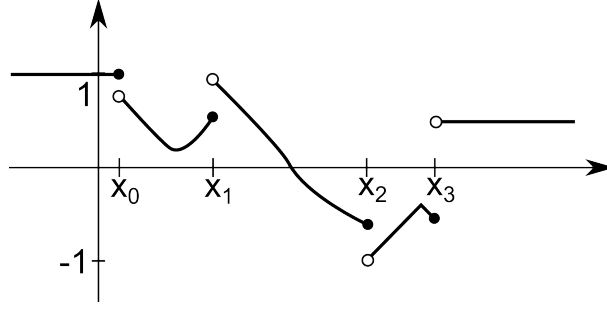
(i) dla każdego  $\phi \in C_c^\infty([0, \infty) \times \mathbb{R})$

$$\begin{aligned} & - \int_{\mathbb{R}^+} \int_{\mathbb{R}} \partial_t \phi(t, x) d\mu(t)(x) dt - \int_{\mathbb{R}^+} \int_{\mathbb{R}} g_1(v(t)) \mathbf{1}_{x \neq x_i}(x) \partial_x \phi(t, x) d\mu(t)(x) dt \\ & = \int_{\mathbb{R}^+} \int_{\mathbb{R}} p_1(v(t)) p_2(x) \phi(t, x) d\mu(t)(x) dt + \int_{\mathbb{R}} \phi(0, x) d\mu_0(x), \end{aligned} \quad (4)$$

(ii) dla każdego  $t \in (0, \infty)$  oraz  $i \in \{0, 1, \dots, N\}$

$$g_1(v(t^-)) \lim_{x \rightarrow x_i^+} \frac{D\mu(t)}{D\mathcal{L}^1}(x) = c_i(v(t^-)) \int_{\{x_i\}} d\mu(t^-), \quad (5)$$

gdzie  $v(t^-) := \lim_{s \rightarrow t^-} v(s)$  zaś  $\int_{\{x_i\}} d\mu(t^-) = \lim_{s \rightarrow t^-} \int_{\{x_i\}} d\mu(s)$ .



Rysunek 2: Przykładowa funkcja testująca należąca do przestrzeni  $B_{MT}(\mathbb{R})$ . Funkcja jest ograniczona co do modułu przez 1 i lipschitzowsko ciągła ze stałą 1 na odcinkach  $(x_{i-1}, x_i]$ .

Równanie (4) jest zgodne ze standardowym pojęciem rozwiązań dystrybucyjnych równań różniczkowych cząstkowych, natomiast równanie (5) jest interpretacją miarowych warunków przejścia dla *wszystkich*  $t \in (0, \infty)$ .

Istotnym elementem Definicji 2 jest nowa metryka  $\rho_{MT}$ , będąca modyfikacją metryki Wassersteina znanej z problemów optymalnego transportu (patrz np. [39]), zdefiniowana następująco.

**Definicja 3** (Metryka miarowo-transmisyjna, por. Definition 2.57 i Definition 2.58). *Niech  $\mu_1, \mu_2$  będą skończonymi miarami Radona na  $\mathbb{R}$ . Definiujemy metrykę miarowo-transmisyjną jako*

$$\rho_{MT}(\mu_1, \mu_2) := \sup_{\psi \in B_{MT}(\mathbb{R})} \int_{\mathbb{R}} \psi d(\mu_1 - \mu_2),$$

gdzie (por. Rysunek 2)

$$B_{MT}(\mathbb{R}) := \left\{ \psi \in \mathcal{B}^b(\mathbb{R}) : \sup |\psi| \leq 1, \|\psi|_{(-\infty, x_0]}\|_{\text{Lip}} \leq 1, \|\psi|_{(x_0, x_1]}\|_{\text{Lip}} \leq 1, \dots, \|\psi|_{(x_{N-1}, x_N]}\|_{\text{Lip}} \leq 1, \|\psi|_{(x_N, +\infty)}\|_{\text{Lip}} \leq 1 \right\},$$

przy czym  $x_0 < x_1 < \dots < x_N$  są punktami z  $\mathbb{R}$ , które odpowiadają stanom dyskretnym.

Pierwszym wynikiem rozprawy jest twierdzenie, iż rozwiązania miarowo-transmisyjne problemu (1)–(3) istnieją i są jednoznaczne.

**Twierdzenie 4** (Istnienie i jednoznaczność rozwiązań miarowo-transmisyjnych, por. Theorem 3.3). *Dla każdej miary Radona  $\mu_0 \in \mathcal{M}(\mathbb{R})$  takiej, że  $\text{supp}(\mu_0) \subset [x_0, x_N]$ , istnieje jednoznaczne rozwiązanie miarowo-transmisyjne problemu (1)–(3) w rozumieniu Definicji 2.*

Jak wspomnieliśmy wyżej, metryka  $\rho_{MT}$ , określająca charakter ciągłości rozwiązań, jest narzędziem, które pozwala uzyskać nie tylko twierdzenie o istnieniu i jednoznaczności rozwiązań ale również twierdzenie o ich stabilności względem zaburzeń warunku początkowego. To odróżnia wynik z niniejszej rozprawy od wyniku uzyskanego w [25]. Dla uproszczenia, rozważamy jedynie przypadek  $p = 0$ , odkładając pełny wynik do przyszłych prac. Załóżmy mianowicie, że

- $\text{sup}(c) := \max_{i \in \{0, \dots, N\}} \sup_{v \in \mathbb{R}} |c_i(v)|$ ,
- $\text{sup}(g_1) := \sup_{v \in \mathbb{R}} g_1(v)$ ,

- $\min(g_1) := \min_{k=1,2} \inf_{t \in [0, \infty)} g_1(v_k(t))$ , where  $v_k(t) = \int_{\{x_N\}} d\mu_k(t)$ ,
- $\text{Lip}(g_1)$  jest stałą Lipschitza funkcji  $g_1$ ,
- $\text{Lip}(c) := \max_{i=0, \dots, N} \text{Lip}(c_i)$ , gdzie  $\text{Lip}(c_i)$  są stałymi Lipschitza funkcji  $c_i$ ,
- $TV(\mu)$  jest całkowitą wariacją miary zdefiniowaną jako  $TV(\mu) = \int_{\mathbb{R}} d\mu$ .

Wówczas zachodzi następujące twierdzenie.

**Twierdzenie 5** (Stabilność rozwiązań miarowo-transmisyjnych, por. Theorem 3.4). *Niech  $\mu_1(t)$  i  $\mu_2(t)$  będą dwoma rozwiązaniami miarowo-transmisyjnymi układu (1)–(3) z  $p = 0$ , odpowiadającymi warunkom początkowym  $\mu_1(0)$  i  $\mu_2(0)$ , odpowiednio. Wówczas istnieją stałe  $\alpha, \beta$ , zależne wyłącznie od  $\sup(c)$ ,  $\sup(g_1)$ ,  $\min(g_1)$ ,  $\text{Lip}(g_1)$ ,  $\text{Lip}(c)$ ,  $TV(\mu_1(0))$ ,  $TV(\mu_2(0))$  takie, że*

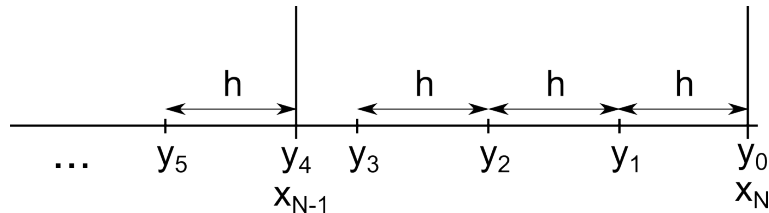
$$\rho_{MT}(\mu_1(t), \mu_2(t)) \leq e^{\alpha \lceil \frac{t}{\beta} \rceil} \rho_{MT}(\mu_1(0), \mu_2(0)),$$

gdzie  $\lceil \frac{t}{\beta} \rceil$  jest najmniejszą liczbą naturalną nie mniejszą niż  $\frac{t}{\beta}$ .

Jako zastosowanie, wykorzystujemy Twierdzenie 5 do skonstruowania zbieżnego schematu numerycznego symulującego rozwiązanie. Schemat ten, nazwany TEBT (ang. *transshipment escalator boxcar train*), jest rozszerzeniem algorytmu EBT (ang. *escalator boxcar train*) wprowadzonego przez de Roosa w [15]. Nowością jest uwzględnienie osobliwości w punktach  $x_0, \dots, x_N$ . Algorytm TEBT jest oparty na metodzie cząstek (ang. *particle method*), szeroko używanej do symulacji rozwiązań równań hiperbolicznych (m.in. Eulera, Boltzmana, Vlasova-Poissona, patrz np. [10, 22, 21, 34]). Polega on na aproksymacji rozwiązania  $\mu(t)$  równań (1)–(3) z  $p = 0$  za pomocą miary

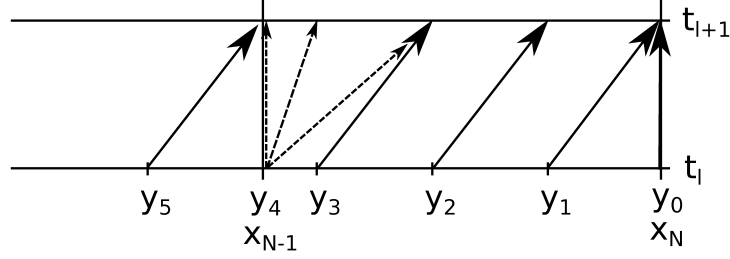
$$\tilde{\mu}(\tilde{t}_l) := \sum_{k=0}^K \tilde{m}_k^l \delta_{y_k},$$

gdzie punkty  $y_k$  odpowiadają dyskretyzacji przestrzennej, zaś  $t_l$  – związanej z nią dyskretyzacji czasowej. Szczegółowe wzory definiujące dyskretyzację i sam algorytm, polegający na obliczaniu czasów  $t^l$  oraz współczynników  $m_k^l$ , opisane są w rozdziale 5.4 rozprawy. Poglądowo, funkcjonowanie TEBT jest przedstawione na Rysunkach 3 i 4. Nadmienimy, że w odróżnieniu od klasycznych metod cząstek dla równań zachowawczych (a takim jest równanie (1) przy  $p = 0$ ), algorytm TEBT uwzględnia kreację jak również fuzję i podział cząstek w punktach osobliwych  $x_i$ .



Rysunek 3: Konstrukcja siatki przestrzennej używanej do dyskretyzacji problemu (1)–(3). Jest to siatka niemal równoodległa o skoku  $h$  i zawierająca wszystkie punkty osobliwe  $x_i$ .

Oprócz symulacji numerycznych, pokazujących profile rozkładu miary, w rozprawie uzyskujemy następujące twierdzenie o zbieżności algorytmu TEBT.



Rysunek 4: Schematyczna prezentacja kroku algorytmu TEBT. Cząstki (których masa jest dana przez współczynniki  $m_k^l$ ) z  $y_0$  i  $y_1$  łączą się. Cząstka z  $y_2$  przesuwa się o jedną pozycję. Cząstka  $y_4$  dzieli się wnosząc wkład do trzech cząstek: pierwsza część łączy się z cząstką z  $y_3$ , druga część przemieszcza się do  $y_3$  zaś trzecia część łączy się z cząstką z  $y_5$ .

**Twierdzenie 6** (Twierdzenie o zbieżności algorytmu TEBT, por. Theorem 5.21).

$$\begin{aligned} \rho_{MT}(\mu(t^l), \tilde{\mu}(\tilde{t}^l)) &\leq h \left( 1 + e^{\alpha \lceil \frac{t^l}{\beta} \rceil} \right) TV(\mu_0) + lC_{num}\epsilon_{num}, \\ |\tilde{t}^l - t^l| &\leq lhC'_{num}\epsilon_{num}. \end{aligned}$$

Powyżej,  $\tilde{t}^l$  są numerycznymi przybliżeniami punktów dyskretyzacji czasowej  $t^l$ ,  $\epsilon_{num}$  jest stałą porównywalną z precyzją arytmetyki zmiennopozycyjnej, zaś  $T_{max}$  jest pewną stałą.

Możliwość przedłużenia wyniku z Twierdzenie 6 na dowolnie długie czasy  $t^l$  wynika z faktu, iż  $T_{max}$  jest stałą zależną wyłącznie od postaci funkcji  $g$  i całkowitej wariacji  $\mu_0$ .

## 4 Strategie i narzędzia dowodowe

Równanie (1) jest miarową wersją równania transportu,  $\partial_t u + \partial_x g u = pu$ . W przypadku, gdy współczynniki tego równania są wystarczająco regularne, można je rozwiązać za pomocą klasycznej metody charakterystyk (patrz np. [20]). W przypadku zaś gdy  $g$  należy do przestrzeni Sobolewa lub przestrzeni  $BV$ , możemy stosować teorię istnienia i jednoznaczności rozwijaną przez DiPernę i Lionsa [17], Ambrosio [3] i innych, patrz np. [14, 32]. Osobliwość funkcji  $g$  rozpatrywanej w tej rozprawie nie pozwala jednak na zastosowanie tych metod. Wobec tego, wykazanie istnienia, jednoznaczności i stabilności rozwiązań modelu (1)-(3) oparte zostało na innym podejściu. W tym rozdziale przedstawimy pokrótce metody i narzędzia użyte do udowodnienia twierdzeń 4, 5 i 6.

Dowód Twierdzenia 4, przedstawiony w rozdziale 4 pracy, przebiega w następujących krokach.

1. Konstrukcja rozwiązania równań modelu zlinearyzowanego, które otrzymujemy z równań (1)-(3) po ustaleniu dowolnie wybranej funkcji  $v \in BV_{loc}$ .
2. Wykazanie jednoznaczności rozwiązań równań modelu zlinearyzowanego.
3. Wykazanie istnienia jednoznacznych rozwiązań pełnego problemu (1)-(3).

W kroku pierwszym dowodu konstruujemy explicite rozwiązania problemu liniowego. Z uwagi na niejednoznaczność charakterystyk, zdefiniowanych jako rozwiązania równania  $\dot{x} = g$ , metoda charakterystyk nie może być bezpośrednio zastosowana. Przydatna natomiast okazuje się

jej wersja znana pod nazwą metody *rozwiązań superpozycyjnych* (ang. *superposition solutions*), polegająca na obliczaniu wartości rozwiązania w danym punkcie jako pewnej średniej po charakterystykach kończących się w danym punkcie. Metoda opiera się o następujące stwierdzenie, które jest szczególnym przypadkiem metod rozwijanych m.in. w [4, 5, 12].

**Stwierdzenie 7** (Rozwiązania superpozycyjne, por. Proposition 2.61). *Ustalmy  $d \in \mathbb{N}$ . Niech  $\{\gamma_{\mathbf{r}}^x\}_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^d}$  będzie, dla każdego  $x \in \mathbb{R}$ , rodziną charakterystyk zlinearyzowanego układu*

$$\partial_t \mu + \partial_x(g(t, x)\mu) = p(t, x)\mu, \quad (6)$$

$$\mu(t=0) = \mu_0 \quad (7)$$

*taką, że  $\gamma_{\mathbf{r}}^x(0) = x$  dla każdego  $\mathbf{r} \in \mathbb{R}^d$ . Załóżmy, że dla każdego  $t \geq 0$  odwzorowanie  $(\mathbf{r}, x) \mapsto \gamma_{\mathbf{r}}^x(t)$  jest borelowsko mierzalne. Niech, ponadto,  $\{\eta_x\}_{x \in \mathbb{R}}$  będzie rodziną miar Radona takich, że  $\int_{\mathbb{R}^d} d\eta_x(\mathbf{r}) = 1$  dla każdego  $x \in \mathbb{R}$  i odwzorowanie  $x \mapsto \eta_x(A)$  jest borelowsko mierzalne dla każdego zbioru  $A$ . Wówczas  $\mu(t)$  zdefiniowane przez*

$$\mu(t)(A) := \int_{\mathbb{R}} \left( \int_{\mathbb{R}^d} e^{\int_0^t p(s, \gamma_{\mathbf{r}}^x(s)) ds} \mathbf{1}_A(\gamma_{\mathbf{r}}^x(t)) d\eta_x(\mathbf{r}) \right) d\mu_0(x) \quad (8)$$

*lub, równoważnie,*

$$\int_{\mathbb{R}} \psi d\mu(t) := \int_{\mathbb{R}} \left( \int_{\mathbb{R}^d} e^{\int_0^t p(s, \gamma_{\mathbf{r}}^x(s)) ds} \psi(\gamma_{\mathbf{r}}^x(t)) d\eta_x(\mathbf{r}) \right) d\mu_0(x) \quad (9)$$

*jest miarowym rozwiązaniem układu (6)-(7).*

W świetle powyższego stwierdzenia, by wykazać istnienie rozwiązań zlinearyzowanego (tzn. z ustaloną funkcją  $v$ ) układu (1)-(3) należy sparametryzować charakterystyki za pomocą parametru  $\mathbf{r} \in \mathbb{R}^d$ , a następnie wybrać rodzinę miar  $\{\eta_x\}_{x \in \mathbb{R}}$  w ten sposób by były spełnione miarowe warunki przejścia. Tym zajmujemy się w rozdziale 4.1. Nadmienmy, że rozwiązania można konstruować również bardziej bezpośrednio, patrz [25]. Wydaje się jednak, że podejście za pomocą rozwiązań superpozycyjnych jest bardziej przejrzyste i zgodne z duchem pracy. Ponadto, pozwala ono wykazać dla naszego układu tzw. *zasadę superpozycji* znaną z teorii liniowych równań ciągłości (patrz np. [4, 5, 30]). Zasada ta mówi, że każde miarowo-transmisyjne rozwiązanie zlinearyzowanego układu (1)-(3) można zapisać jako rozwiązanie superpozycyjne, patrz Proposition 4.27 w rozprawie.

W kroku drugim, opisanym w rozdziale 4.2 rozprawy, wykazujemy jednoznaczność rozwiązań miarowo-transmisyjnych układu zlinearyzowanego. W tym celu uogólniamy metodę rozwiązania dualnego (patrz np. [35]). Metoda ta polega na takim dobraniu funkcji testującej  $\phi$  w równaniu (4) by spełniała ona dualny układ równań

$$\begin{aligned} (\partial_t + g_1(t)\partial_x)\phi(t, x) &= -\tilde{p}(t, x)\phi(t, x), \\ \phi(T, x) &= \phi^T(x). \end{aligned}$$

To pozwala wykazać, dla ustalonych dwóch rozwiązań  $\mu_1(t), \mu_2(t)$  spełniających  $\mu_1(0) = \mu_2(0)$ , iż

$$\int_{\mathbb{R}} \phi(T, x) d(\mu_1(T) - \mu_2(T)) = 0$$

dla dowolnego czasu  $T > 0$ . Jako wniosek dostajemy jednoznaczność rozwiązań. Naszym rozszerzeniem w stosunku do klasycznej metody jest uwzględnienie punktów osobliwych  $x_i$ , w których



charakterystyki się rozgałęziają. W związku z tym dowód jednoznaczności przebiega indukcyjnie i polega na wykazaniu, że rozwiązania  $\mu_1(t)$  i  $\mu_2(t)$  są tożsame kolejno na przedziałach  $(-\infty, x_0]$ ,  $(-\infty, x_1)$ ,  $(-\infty, x_1]$ ,  $(-\infty, x_2)$ ,  $\dots$ ,  $(-\infty, x_N]$ . Wymaga to wykorzystania w równaniu (4) również drugiej postaci funkcji testującej, która pozwala, przy oznaczeniu  $w_j(t) := \int_{\{x_i\}} d\mu_j(t)$ , otrzymać równość

$$w_2(t) - w_1(t) = \int_0^t p(s, x_i)(w_2(s) - w_1(s))ds - \int_0^t c_1(s)(w_2(s) - w_1(s))ds$$

dla  $i \in \{0, 1, \dots, N\}$ . Dodajmy, że dowody w rozdziale 4.2 są bardzo techniczne i wymagają precyzyjnych szacowań analitycznych, zaś nieco podobny, indukcyjny względem punktów osobliwych, schemat postępowania został użyty przez Crippę w [13] do badania rozwiązań klasy  $L^1$  równania ciągłości.

Krok trzeci, opisany w rozdziale 4.3, polega na wykorzystaniu klasycznego twierdzenia Banacha o punkcie stałym. Definiujemy, mianowicie, nieliniowy operator

$$S : L^1([t_0, t_0 + \varepsilon]) \rightarrow L^1([t_0, t_0 + \varepsilon]),$$

który przypisuje dowolnej funkcji  $v$  należącej do  $BV([t_0, t_0 + \varepsilon])$  wartość  $\int_{\{x_N\}} d\mu^v(t)$ , gdzie  $\mu^v$  jest rozwiązaniem problemu zlinearyzowanego z daną funkcją  $v$ . Punkt stały operatora  $S$  odpowiada takiej funkcji  $v$ , dla której  $\mu^v$  jest rozwiązaniem układu (1)-(3). Rozwiązanie uzyskane w ten sposób jest lokalne w czasie. By uzyskać globalność w czasie, przedłużamy je za pomocą metod opartych o argument spójności, wykazując iż czas istnienia jest przedziałem zarówno otwartym jak i domkniętym. Rozdział 4 kończymy szczegółowym porównaniem wyników rozdziału z wynikami pracy [25].

Dowodom Twierdzeń 5 i 6 poświęcony jest rozdział 5 rozprawy. Dowód Twierdzenia 5 przebiega w następujących krokach:

1. Uzyskujemy oszacowanie  $\int_0^T |v_1(t) - v_2(t)|dt$  za pomocą  $\rho_{MT}(\mu_1(0), \mu_2(0))$  i wielkości  $\mu_1(0)(U)$  oraz  $\mu_2(0)(U)$ , gdzie  $U$  jest pewnym otoczeniem  $x_N$  (Oszacowanie Nieliniowe). Powyżej,  $v_j(t) := \int_{\{x_N\}} d\mu_j(t)$ ,  $j \in \{1, 2\}$ .
2. Uzyskujemy oszacowanie  $\rho_{MT}(\mu_1(T), \mu_2(T))$  dla małych  $T$  za pomocą  $\int_0^T |v_1(t) - v_2(t)|dt$  i  $\rho_{MT}(\mu_1(0), \mu_2(0))$  (Oszacowanie Liniowe).
3. Podstawiamy Oszacowanie Nieliniowe do Oszacowania Liniowego, uzyskując oszacowanie  $\rho_{MT}(\mu_1(T), \mu_2(T))$  za pomocą  $\rho_{MT}(\mu_1(0), \mu_2(0))$  dla małych  $T$ .
4. Przedłużamy oszacowanie na długie czasy  $T$ .

Krok pierwszy (rozdział 5.1) polega na wykorzystaniu uwikłanych wzorów na  $v$  i przekształceniu wyrażenia  $\int_0^T |v_1(t) - v_2(t)|dt$  za pomocą twierdzenia Fubinięgo w taki sposób, by otrzymać jego oszacowanie za pomocą

$$\int_{\mathbb{R}} \chi(x_b) d(\mu_1(0) - \mu_2(0))(x_b)$$

dla pewnej dopuszczalnej funkcji testującej  $\chi$ .

W kroku drugim (rozdział 5.2) wykorzystujemy przedstawienie rozwiązania jako rozwiązania superpozycyjnego. Aplikując wzór (9), przepisujemy wielkość

$$\rho_{MT}(\mu_1(T), \mu_2(T)) := \sup_{\psi \in B_{MT}(\mathbb{R})} \int_{\mathbb{R}} \psi d(\mu_2(T) - \mu_1(T))$$

jako

$$\sup_{\psi \in B_{MT}(\mathbb{R})} \int_{\mathbb{R}} \left( \int_{\mathbb{R}^d} \left( e^{\int_0^T p(s, \gamma_{\mathbf{r}}^x(s)) ds} \psi(\gamma_{\mathbf{r}}^x(T)) d\eta_x^1(\mathbf{r}) - e^{\int_0^T p(s, \gamma_{\mathbf{r}}^x(s)) ds} \psi(\gamma_{\mathbf{r}}^x(T)) d\eta_x^2(\mathbf{r}) \right) \right) d\mu_0(x),$$

gdzie  $\eta_x^1$  i  $\eta_x^2$  są rodzinami miar odpowiadającymi, odpowiednio, rozwiązaniom  $\mu_1(t)$  i  $\mu_2(t)$ . To pozwala porównywać przepływy miar  $\mu_1$  i  $\mu_2$  na pojedynczych charakterystykach  $\gamma_{\mathbf{r}}^x$  i precyzyjnie szacować różnice między nimi. Żmudne choć nietrudne obliczenia wykorzystujące fakt, iż  $\psi \in B_{MT}(\mathbb{R})$  prowadzą do pożądanego rezultatu.

Krok trzeci jest wnioskiem z dwóch pierwszych kroków. Otrzymujemy oszacowanie

$$\rho_{MT}(\mu_1(T), \mu_2(T)) \leq C_1(T) \rho_{MT}(\mu_1(0), \mu_2(0)). \quad (10)$$

Powyżej,  $\lim_{T \rightarrow 0} C_1(T) > 1$  (patrz przykłady 5.3 i 5.4 w rozprawie), co ma pewne konsekwencje przy dowodzeniu zbieżności schematu numerycznego.

W ostatnim, czwartym kroku (rozdział 5.3) przedłużamy oszacowanie na dowolne czasy. Warto tutaj wspomnieć, że w nierówności (10) stała  $C_1(T)$  jest bardzo osobliwa i wybucha w skończonym czasie. Czas ten jest zależny od miar  $\mu_1(0), \mu_2(0)$ . To nie pozwala na prostą iterację oszacowania, by uzyskać wynik globalny. Pokonanie tej trudności wymaga iteracji oszacowania nie względem czasu a względem masy. Po dalsze szczegóły odsyłamy do rozdziału 5.3 rozprawy.

W rozdziale 5.4 konstruujemy schemat numeryczny opisany zwięźle w punkcie 3 niniejszego autoreferatu. Dowód twierdzenia o zbieżności schematu (Twierdzenie 6), przy wykorzystaniu Twierdzenia 5 jest nietrudny. Należy zauważyć, iż twierdzenie o stabilności jest kluczem do udowodnienia zbieżności. W przypadku podobnego algorytmu EBT, dowód zbieżności został podany stosunkowo niedawno [9] niezwłocznie po tym jak udowodniono stabilność odpowiednich równań, [26].

Rozdział 5 kończymy podaniem wyników symulacji numerycznych w kilku przykładowych przypadkach oraz zobrazowaniem ich profili w postaci wykresów (rozdział 5.5).

## 5 Podsumowanie

Różnicowanie się komórek jest procesem, który może mieć składowe zarówno ciągłe jak i dyskretne. W niniejszej rozprawie przedstawiliśmy próbę zunifikowania różnych modeli populacyjnych zjawiska. Spojrzenie na różnicowanie się populacji komórek jako na przepływ ich rozkładu w przestrzeni stanów (patrz Rozdział 6 rozprawy) wydaje się naturalny. W tym kontekście unifikacja modeli wydaje się zasadna, podobnie jak zasadne wydaje się spojrzenie na ewolucję układu jako na proces stochastyczny wyrażający się przez rozwiązania superpozycyjne. To, naszym zdaniem, jest główna zaleta nowego podejścia – zamiast rozważać układ sprzężonych równań różniczkowych zwyczajnych i transportu, możemy rozpatrywać przepływ miary odpowiadającej rozkładowi komórek w przestrzeni stanów. Nie twierdzimy, że jest to jedyne sensowne podejście. Jednak podejście to pozwala, naszym zdaniem, łatwiej uzyskać, zrozumieć i zwizualizować wyniki analityczne. Czy tak jest w rzeczywistości, pozostawiamy pod osąd zainteresowanemu czytelnikowi.

## Literatura

- [1] M. Adimy, F. Crauste. *Delay Differential Equations and Autonomous Oscillations in Hematopoietic Stem Cell Dynamics Modelling*. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 7(6): 1-22, 2012.

- [2] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan *A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia*. SIAM Journal on Applied Mathematics, 65: 1328-1352, 2005.
- K. Alligood, T. Sauer, J. Yorke *Chaos. An introduction to dynamical systems*. Springer Verlag. New York, Berlin, Heidelberg, 2000.
- [3] L. Ambrosio *Transport equation and Cauchy problem for BV vector fields*. Inventiones Mathematicae 158: 227-260, 2004.
- [4] L. Ambrosio, G. Crippa *Existence, Uniqueness, Stability and Differentiability Properties of the Flow Associated to Weakly Differentiable Vector Fields*. Lecture Notes of the Unione Matematica Italiana, Springer, 5: 3-57, 2008.
- [5] L. Ambrosio, N. Gigli, G. Savaré *Gradient flows in metric spaces and in the space of probability measures*. Birkhäuser, ETH Lecture Notes in Mathematics, 2005.
- [6] O. Arino, M. Kimmel, *Stability analysis of models of cell production systems*. Mathematical Modelling 7, 9-12: 1269-1300, 1986.
- [7] J. Belair, M.C. Mackey, J. Mahaffy *Age structured and two-delay models for erythropoiesis*. Math. Biosci. 128: 317-346, 1995.
- [8] M. Bodaker, Y. Louzoun, E. Mitrani *Mathematical Conditions for Induced Cell Differentiation and Trans-differentiation in Adult Cells*. Bulletin of Mathematical Biology 75:819-844, 2013.
- [9] A. Brannstrom, L. Carlsson, D. Simpson *On the convergence of the escalator boxcar train*. Preprint. URL: <http://arxiv.org/abs/1210.1444>, 2012.
- [10] A. Chorin *Numerical study of slightly viscous flow* Journal of Fluid Mechanics 57(4): 785-796, 1973.
- [11] C. Colijn, M.C. Mackey *A mathematical model of hematopoiesis-I. Periodic chronic myelogenous leukemia*. Journal of Theoretical Biology 237: 117-132, 2005.
- [12] G. Crippa *The flow associated to weakly differentiable vector fields*. PhD Thesis. Scuola Normale Superiore di Pisa, Universitaet Zurich, 2007. URL: <http://user.math.uzh.ch/delellis/uploads/media/Gianluca.pdf>.
- [13] G. Crippa *Lagrangian flows and the one-dimensional Peano phenomenon for ODEs*. Journal of Differential Equations 250(7): 3135-3149, 2011.
- [14] G. Crippa, C. de Lellis *Estimates and regularity results for the DiPerna-Lions flow*. Journal für die reine und angewandte Mathematik (Crelles Journal), 2008.616: 15-46, 2008.
- [15] A. de Roos *Numerical methods for structured population models: the escalator boxcar train*. Numerical Methods for Partial Differential Equations 4(3): 173-195, 1988.
- [16] O. Diekmann, Ph. Getto *Boundedness, global existence and continuous dependence for nonlinear dynamical systems describing physiologically structured populations*. J. Differential Equations 215: 268-319, 2005.
- [17] R.J. DiPerna, P.L. Lions *Ordinary differential equations, transport theory and Sobolev spaces*. Invent. Math. 98: 511-547, 1989.
- [18] M. Doumic, P. Kim, B. Perthame *Stability analysis of a simplified yet complete model for chronic myelogenous leukemia*. Bulletin of Mathematical Biology 72: 1732-1759, 2010.
- [19] M. Doumic, A. Marciniak-Czochra, B. Perthame, J. Zubelli *Structured population model of stem cell differentiation*. SIAM J. Appl. Math. 71: 1918-1940, 2011.
- [20] L. Evans *Partial Differential Equations*. Graduate Studies in Mathematics. Volume 19. AMS, 1998,2010.
- [21] K. Ganguly, H. Victory, Jr. *On the convergence of particle methods for multidimensional Vlasov-Poisson systems*. SIAM Journal on Numerical Analysis 26(2): 249-288, 1989.

- [22] J. Goodman, T. Hou, J. Lowengrub *Convergence of the Point Vortex Method for the 2-D Euler Equations*. Communications on Pure and Applied Mathematics 43(3): 415-430, 1990.
- [23] Y. Goto, K. Kaneko *Minimal model for stem-cell differentiation*. Physical Review E 88: 032718, 2013.
- [24] F. Graner, J. Glazier *Simulation of Biological Cell Sorting Using a Two-Dimensional Extended Potts Model*. Physical Review Letters 69: 2013-2016, 1992.
- [25] P. Gwiazda, G. Jamróz, A. Marciniak-Czochra *Models of discrete and continuous cell differentiation in the framework of transport equation*. SIAM Journal on Mathematical Analysis. 44: 1103-1133, 2012.
- [26] P. Gwiazda, T. Lorenz, A. Marciniak-Czochra *A nonlinear structured population model: Lipschitz continuity of measure valued solutions with respect to model ingredients*. Journal of Differential Equations 248: 2703–2735, 2010.
- [27] M. Kimmel, S. Corey *Stochastic hypothesis of transition from inborn neutropenia to AML: interactions of cell population dynamics and population genetics*. Frontiers in oncology 3:89, 2013.
- [28] W. Lo, C. Chou, K. Gokoffski, F. Wan, A. Lander, A. Calof, Q. Nie, *Feedback regulation in multistage cell lineages*. Mathematical Biosciences and Engineering 6: 59-82, 2009.
- [29] H. MacMillan, M. McConnell *Seeing beyond the average cell: branching process models of cell proliferation, differentiation, and death during mouse brain development*. Theory in Biosciences 130:31-43, 2011.
- [30] S. Maniglia *Probabilistic representation and uniqueness results for measure-valued solutions of transport equations*. Journal de Mathématiques Pures et Appliquées 87: 601-626, 2007.
- [31] A. Marciniak-Czochra, T. Stiehl, A.D. Ho, W. Jaeger, W. Wagner *Modeling asymmetric cell division in hematopoietic stem cells - regulation of self-renewal is essential for efficient repopulation*. Stem Cells and Development 18: 377–385, 2009.
- [32] P. Mucha *Transport equation: extension of classical results for  $\text{div} b \in BMO$* . Journal of Differential Equations 249(8): 1871-1883, 2010.
- [33] Y. Nakata, Ph. Getto, A. Marciniak-Czochra, T. Alarcón *Stability analysis of multi-compartment models for cell production systems*. Journal of Biological Dynamics 6 Suppl 1: 2-18, 2012.
- [34] H. Neunzert, J. Struckmeier *Particle Methods for the Boltzmann Equation* Acta Numerica 4: 417-457, 1995.
- [35] B. Perthame *Transport equations in biology*. Birkhäuser Verlag. Basel, Boston, Berlin, 2007.
- [36] M. Sehl, Z. Hua, J. Sinsheimer, K. Lange *Extinction models for cancer stem cell therapy*. Mathematical Biosciences 234(2): 132-146, 2011.
- [37] K. Spalding, O. Bergmann, K. Alkass, S. Bernard, M. Salehpour, H. Huttner, E. Boström, I. Westerlund, C. Vial, B. Buchholz, G. Possnert, D. Mash, H. Druid, J. Frisen *Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans*. Cell 153(6) 1219-1227, 2013.
- [38] T. Stiehl, A. Marciniak-Czochra *Characterization of stem cells using mathematical models of multistage cell lineages*. Mathematical and Computer Modelling 53: 1505-1517, 2010.
- [39] C. Villani *Topics in optimal transportation*. Graduate Studies in Mathematics, 58. American Mathematical Society, Providence, RI, 2003
- [40] M. Villani, R. Serra *On the dynamical properties of a model of cell differentiation*. EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology 2013:4, 2013.
- [41] M-X. Wang, Y-J. Li, P-Y. Lai, C.K. Chan *Model on cell movement, growth, differentiation and de-differentiation: Reaction-diffusion equation and wave propagation*. The European Physical Journal E 36(6):65, 2013.