

**KANSER HÜCRE İSTİLASININ MATEMATİKSEL
MODELLEMESİ, ANALİZİ VE NÜMERİK SİMÜLASYONU**

İbrahim Çağatay YAMANLAR

**Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

ZONGULDAK

Haziran 2014

KABUL:

İbrahim Çağatay YAMANLAR tarafından hazırlanan "KANSER HÜCRE İSTİLASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ, ANALİZİ VE NÜMERİK SİMÜLASYONLARI" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 20/06/2014

Başkan: Doç. Dr. Gülnihal MERAL
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Nazmiye GÖNÜL
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Süreyya ÖZÖĞÜR AKYÜZ
Bahçeşehir Üniversitesi



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum./....../2014



Prof. Dr. Şadi ŞEN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”


İbrahim Çağatay YAMANLAR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KANSER HÜCRE İSTİLASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ, ANALİZİ VE NÜMERİK SİMÜLASYONLARI

İbrahim Çağatay YAMANLAR

Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülnihal MERAL

Haziran 2014, 73 Sayfa

Bu tezde metastaz oluşumunda en önemli aşamalardan biri olan dokunun kanser hücreleri tarafından istilasını içeren ve matris aşındırıcı enzim, kemotaksis ve haptotaksisin istila üzerindeki rolüne odaklanan matematiksel model incelenmiştir. İlgili modelin ayrıca tek zayıf yerel çözümünün varlığı iteratif bir prosedür kullanılarak ispatlanmıştır. Daha sonra model sonlu fark metodu kullanılarak sayısal olarak da çözümlenmiştir. Nümerik simülasyon sonuçlarının istilanın beklenen davranışı ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Ayrıca haptotaksis, kemotaksis, kanser hücreleri ve bağ dokunun yeniden yapılanması gibi çeşitli faktörlerin istila üzerindeki etkisi de nümerik simülasyonlar yardımıyla incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanser hücre istilası, Reaksiyon-difüzyon denklemleri, Matris aşındırıcı enzim, Kemotaksis, Haptotaksis.

Bilim Kodu: 403.06.01

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

MATHEMATICAL MODELLING; ANALYSIS AND NUMERICAL SIMULATIONS FOR CANCER CELL

İbrahim Çağatay YAMANLAR

**Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Mathematics**

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Gülnihal MERAL

June 2014, 73 pages

In this thesis, a model considering one of the most important stages of metastasis, namely the tissue invasion is investigated by focusing on the role of the matrix degrading enzymes, chemotaxis and haptotaxis. Furthermore, the existence of a unique weak solution for the corresponding model is proved by using an iterative procedure. Next the model is solved numerically by using finite difference method. It has been seen that the results of the numerical simulations agree well with the expected behaviour of the invasion. Moreover the effect of the factors such as chemo-taxis, haptotaxis and re-establishment of cancer cells and the tissue, on invasion, is examined by the help of the numerical simulations.

Keywords: Cancer cell invasion, Reaction-diffusion equation, Matrix degrading enzyme, Chemotaxis, Haptotaxis.

Science Code: 403.06.01

TEŞEKKÜR

Bu tez alıőmasının planlanmasında, araőtırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalıőmamı bilimsel temeller ışığında őekillendiren sayın hocam Doç. Dr. Gülnihal MERAL'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Desteęini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen öğretmenim Nurettin DİNÇER'e teşekkür ederim.

Yardımlarını hiçbir şekilde esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
1.1 KANSER İSTİLASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ	3
1.2 TEZ PLANI	6
BÖLÜM 2 KANSER HÜCRE İSTİLASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ	7
2.1 PROTEOLİZ VE HÜCRELER ARASI ORTAM BOZUNMASI	8
2.1.1 uPA'nın Yapısı ve Fonksiyonu	9
2.1.2 Hücre Göçünün Proteolitik Uyarılması	9
2.1.3 Kemotaksis ve Haptotaksis	10
2.2 uPA SİSTEMİ VE DOKU İSTİLASININ UZAY-ZAMAN MODELLERİ	12
2.2.1 Kanser Hücreleri	12
2.2.2 Hücreler Arası Ortam (Dış Hücresel Matriks, ECM)	13
2.2.3 Ürokinaz Plazminojen Aktivatör (uPA) Proteazı	14

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 3 MODELİN ÇÖZÜMÜ VE ANALİZİ	15
3.1 SINIR VE BAŞLANGIÇ KOŞULLARI	15
3.2 ZAMANDA LOKAL (YEREL) ÇÖZÜMLERİN VARLIĞI	16
3.2.1 Zayıf Çözümler	16
3.2.2 Varlık ve Teklik	36
BÖLÜM 4 NÜMERİK SONUÇLAR	43
4.1 BİRİMSİZLEŞTİRME	43
4.2 MODELİN AYRIŞTIRILMASI	44
4.3 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR	46
BÖLÜM 5 SONUÇ	55
KAYNAKLAR	57
EK AÇIKLAMALAR A SOBOLEV UZAYLARI	59
EK AÇIKLAMALAR B TEZDE LİNEER KISMİ DİFERANSİYEL DENKLEM TEORİSİNDEN KULLANILAN TEOREMLER	63
EK AÇIKLAMALAR C EŞİTSİZLİKLER.....	69
ÖZGEÇMİŞ	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Matematiksel modelleme süreci	2
1.2 Hücre mutasyonu	4
4.1 Kanser hücre - uPA - ECM yoğunluklarının çoğalma terimi olmadığı durumda farklı zamanlardaki değişimleri	47
4.2 Haptotaksisin istilaya etkisi	48
4.3 uPA'nın istilaya etkisi.....	49
4.4 Kanser hücre çoğalmasının ve ECM yeniden yapılandırmasının istilaya etkisi.....	50
4.5 Kemotaktik ve haptotaktik etki arttırıldığında istila	52
4.6 Şekil 4.5'in ileri zamanları.....	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
4.1	Parametre değer aralığı	46

EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
EK A SOBOLEV UZAYLARI	59
EK B TEZDE LİNEER KISMİ DİFERANSİYEL DENKLEM TEORİSİNDEN KULLANILAN TEOREMLER	63
EK C EŞİTSİZLİKLER	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

D_k	: Kanser hücrelerinin gelişigüzel hareket katsayısı
D_u	: Ürokinaz plazminojen aktivatör difüzyon katsayısı
k	: Ortamdaki kanser hücre yoğunluğu
k_0	: Kanser hücrelerinin başlangıç yoğunluğu
k_c	: Kanser hücreleri için taşıma kapasitesi
t	: Zaman değişkeni
t^n	: n-inci zaman düzeyi
T	: Zaman üst sınır
u	: Ortamdaki uPA konsantrasyonu
u_0	: Ürokinaz plazminojen aktivatör başlangıç konsantrasyonu
v	: Ortamdaki ECM yoğunluğu
v_0	: Hücreler arası ortam başlangıç yoğunluğu
v_c	: Hücreler arası ortam için taşıma kapasitesi
x	: Uzay değişkeni
α	: Ürokinaz plazminojen aktivatör üretim oranı
β	: Ürokinaz plazminojen aktivatör bozunma oranı
δ	: Hücreler arası ortam proteoliz kat sayısı
μ_1	: Kanser hücrelerinin çoğalma oranı
μ_2	: Hücreler arası ortamın yeniden yapılanma oranı
ξ_k	: Haptotaktik katsayı
χ_k	: Kemotaktik katsayı
Ω	: İstila alanı
∇	: Gradyent
∇^2	: Laplace operatörü

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

KISALTMALAR

BSDP	:	Başlangıç ve Sınır Değer Problemi
ECM	:	Hücreler Arası Ortam
KDD	:	Kısmi Diferansiyel Denklem
PA	:	Plazminojen Aktivatör
PAI-1	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1
PAI-2	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-2
pro-uPA	:	Tek Moleküllü uPA
uPA	:	Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
uPAR	:	Ürokinaz Reseptör
VN	:	Vitronektin

BÖLÜM 1

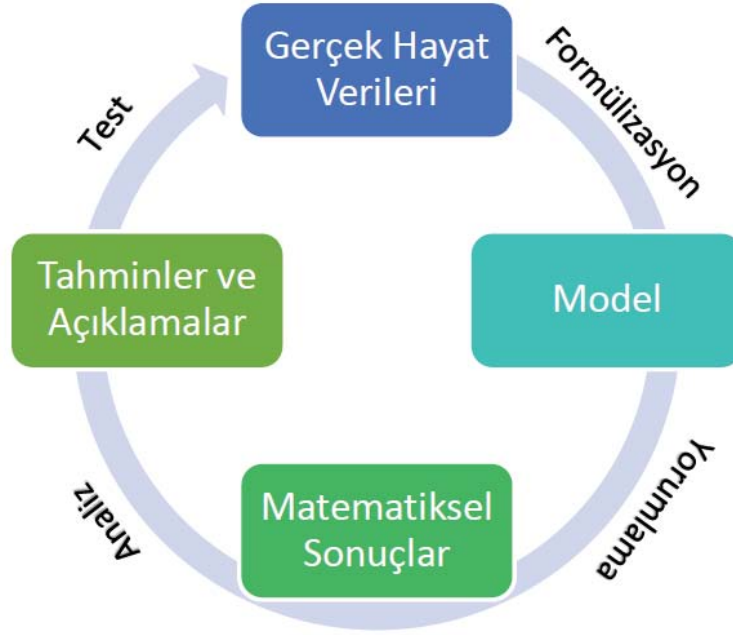
GİRİŞ

Matematiksel modelleme gerçek hayat problemlerinin matematiksel denklemler ve araçlar yardımı ile ifade edilmesidir.

Matematiksel modelleme kullanılmasının birçok nedeni vardır. Bazen bir akarsu veya denizdeki balık sayısının belirlenmesi örneğinde olduğu gibi, problemin çözümünü bulmak için deneysel yöntemlere başvurmanın maliyeti çok yüksek olabilir veya yerçekiminin sıfır olduğu bir ortamda cisimlerin nasıl hareket ettiklerinin ortaya konulması gibi, deneysel yollara başvurmak olanaksız olabilir. Gerçek dünyanın deneysel olarak ele alınmasında zorlukların olduğu her durumda sistemlerin nasıl davranacağını öngörebilmek amacıyla matematiksel modellemeye başvurulmaktadır.

İnsanlık tarihinin en eski zamanlarından beri matematiksel modelleme kullanılmaktadır. Gerçek dünyayı anlamak, açıklamak, tahmin etmek isteyen ilk insanlar matematiksel modellemeye başvurmuşlardır. Bu nedenle Mısırlılar toprak problemlerini çözmek, toprakları için su temin edebilmek için geometriyi, astronomlar da gezegenlerin hareketlerini hatasız tahmin etmek için matematiksel modellemeyi kullanmışlardır (URL-1 2006).

Matematik her zaman gelişmekte olan bilimlerden yararlanmıştır. Her ne kadar biyomedikal bilimlerdeki matematiksel modeller ön plana çıksa da ekonomiden spora, mühendislikten ekolojiye bir çok alanda modelleme yapılmaktadır. Modellemede modelleme yapılan dal ve matematiğin her ikisinin de birbirine katkıları vardır. Örneğin, biyoloji matematik için ilgi çekici lineer olmayan problem kaynağıdır. Bu problemler uygulamalı matematik ve hesaplama metodları için birer test tabanıdır ve bu da matematiksel hesaplama metodları ve yaklaşımlarının gelişimini sağlar. Matematik ve hesaplama ise biyolojik araştırmalarda gelişmekte olan bir problemi çözmeye yardımcı olur. Matematiksel modellerin analizi kompleks sistemlerdeki sebep ve etki süreçlerini formülize etmemize ve onu biyolojik gözlemlerle ilişkilendirmemize izin verir.



Şekil 1.1. Matematiksel modelleme süreci.

Şekil 1.1’de matematiksel modelleme sürecini kısaca ifade eden şemadan da görüleceği gibi ilk olarak gerçek dünya verilerinin bileşenleri arasındaki etkileşim matematiksel terimlerle ifade edilerek model oluşturulur. Modelin hesaplama ve uygulamalı matematik metotları ile analizi bu etkileşimleri anlamamızı sağlar. Elde edilen sonuçlarla yapılan tahminler gerçek hayat verileri ile test edilir. Test sonucuna göre tekrar modele dönülüp eksiklikler giderilerek döngü devam ettirilebilir. Örneğin yeni enfekte olmuş bireylerin davranış ve hayatta kalma mücadeleleri hastalık modelleri için girdilerdir. Hastalığın ne zaman ve nerede salgına dönüşeceği ve nasıl kontrol edilebileceği çıktılardır. Bu çıktılar sonucu elde edilen bilgiler ile hastalığı nasıl kontrol altına alabileceğimiz ile ilgili tahminler de bulunulabilir. Yaptığımız bu tahminler gerçek hayatla karşılaştırılarak model test edilir.

İyi bir modelci olmak için modelleme tekniklerine ihtiyaç vardır. İyi bir matematiksel model sürecin nasıl işlediğini tahmin eder. Biyolojide yapılan bir modellemede tahminler biyologlar tarafından henüz bilinmeyen gerçeklere işaret ediyorsa biyologların dikkati çekilmiş ve disiplinler arası ilgi çekici çalışmalar yapılabilir demektir.

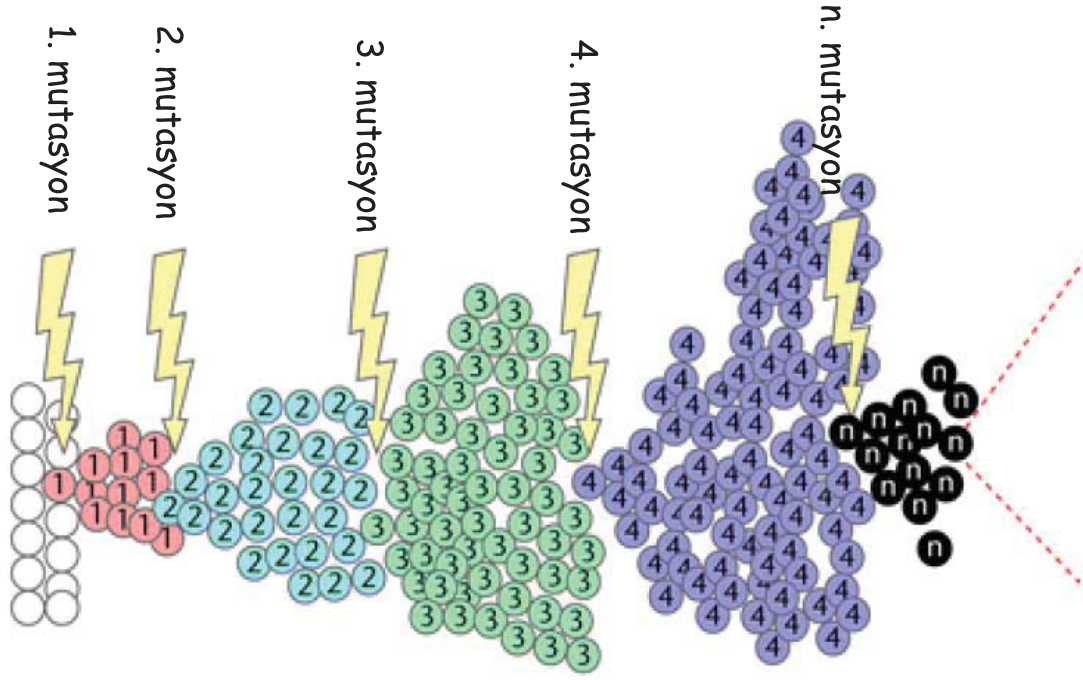
Matematiksel modeller genel olarak deterministik ve stokastik modeller olmak üzere iki sınıfta toplanır. Deterministik modellerde eğer zamanda belirli bir anda sistemin durumu biliniyorsa,

bütün gelecek durumlar karşılık gelen model çözülerek belirlenir. Deterministik modelleme sonucunda karşımıza ya fark denklemleri ya da diferensiyel denklemler çıkar. Modellenen fenomende zaman değişkeninin ayırık olması durumunda fark denklemleri, sürekli olması durumunda diferansiyel denklemler elde edilir. Örneğin insanlar sürekli nefes almayacağı ya da vermeyeceği için nefes alıp verme ayırık bir zamanda gerçekleşir ve kişinin anfizem hastası olup olmadığını belirlemek için kullanılan bir solunum modeli ayırık olmak zorundadır (Mahaffy and Chavez-Ross 2004). Diğer taraftan kanser hücre istilasında kanser hücreleri ve bulunduğu doku arasındaki etkileşim sürekli bir etkileşimdir. Bu nedenle karşılık gelen model sürekli bir model olmalıdır (Chaplain and Lolas 2005, 2006). Bazen olasılıksal etkiler de model için etkin bir rol oynayabilir. Örneğin, bir laboratuvar düzeneğinde bir çift sağlıklı tavşanın yavru üretebileceğini tahmin edebilirsiniz. Laboratuvarın dışında, hayat daha az tahmin edilebilirdir ve aynı tavşan çifti üremeyebilir. Genel olarak olasılıksal değişimler küçük boyuttaki popülasyonlar için daha önemlidir. Küçük popülasyonlar ve tahmin edilemez ortamlar için olan bir model olasılıksal formülasyonlar yoluyla belirsizlik içermelidir. Sabit ortamlardaki büyük popülasyonlar çoğunlukla deterministik modellerle modellenir (Vries et al. 2006).

1.1 KANSER İSTİLASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Kanser normal olmayan tek bir hücrenin DNA dizilimindeki değişimi (mutasyonu) sonucu oluşan çok genli ve çok aşamalı bir hastalıktır. Anormal hücrelerin ard arda gerçekleşen mutasyonu sonucu oluşan kontrol edilemeyen çoğalmaları bu hücrelerin tümör adı verilen topluluklarının oluşmasına neden olur.

Vücudumuzdaki hücrelerde her gün yaklaşık 10.000 mutasyon gerçekleşir fakat mutasyona uğrayan hücrelerin yaşam şansı normal hücrelere göre daha azdır, çoğu ölür. Hayatta kalabilenlerin çok azı kanserli hücreye dönüşür çünkü hala aşırı büyümeyi önleyen tümör baskılayıcı genler mevcuttur. Bağışıklık sistemimiz kanserli hücreye dönüşenleri ise her milisaniye tarayarak yok eder. Bağışıklık sisteminin etkinliğini bozan durumlar kanseri hazırlayıcı (predispozan) durumlardır. DNA replikasyon anomalisine sebep olan, kanserin başlamasını ve gelişmesini sağlayan çevresel faktörler (tütün, kimyasallar, radyasyon, enfeksiyona yol açan organizmalar) ve hücre içi faktörler (kalıtsal mutasyonlar, hormonlar, bağışıklık durumu ve metabolizmadaki mutasyonlar) bulunmaktadır. Bu faktörlerin bir dizi halinde ya da beraber etkisi, normal olmayan hücre davranışı ve aşırı çoğalmasıyla sonuçlanır. Çoğalma, normal hücrenin etrafından gelen bölünmeyi tetikleyici büyüme sinyallerine bağlıdır. Bu dış büyüme sinyalleri zardaki reseptörlere bağlanarak bölünmeyi tetikleyen ya da engelleyen genlerin ifadesini sağlayıcı mesaj



Şekil 1.2. Hücre mutasyonu.

iletken hücre içi sinyaller aktarılmasını sağlar. Eğer bu sinyaller yoksa hücre aktif bölünme yerine durgun konuma geçer. Dış büyüme sinyallerine olan bu bağımlılık dokunun içindeki hücre davranış kontrolü için önemli bir homeostatik (hücre dışı olaylar karşısında hücrenin kendi metabolizmasını koruma eğilimi) mekanizmadır. Diğer yandan kanser hücreleri normal büyüme sinyallerini taklit eden mutant proteinler oluşturarak bu dış büyüme sinyal faktörlerinden bağımsız hale gelirler. Sonuç olarak aşırı büyüyen ve çoğalan hücre toplulukları (tümör) kendilerini çevreleyen zarı parçalayarak hücre dışı ortama (ECM) çıkarak çevreleyen dokuyu istila ve harap ettikten sonra damar ya da lenf yoluyla vücudun değişik yerlerine göç eder ve orada ikincil tümörler oluştururlar ki bu süreç metastaz olarak adlandırılır. Araştırmalar kanser ölümlerinin %90'ının metastazdan kaynaklandığını göstermektedir (Hejmadi 2010).

Son yıllarda tümör gelişimi ile ilgili birçok model önerilmiştir. Bu modeller neoplastik dokunun uyarılma ya da apoptosis (programlanmış hücre ölümü) ile koşullandırılan gelişiminde hücre içi sinyal yollarının mikroskopik düzeyini (Ashkenazi and Dixit 1998) ya da iskeletini şekillendirerek veya matris aşındırıcı enzimler yoluyla hücre hareketini (Yamaguchi et al. 2006) inceleyen modeller gibi mikroskopik modellerden var olan modellerin büyük bir kısmını oluşturan hücre-hücre veya hücre-doku etkileşimlerini içeren ve bütün hücre popülasyonunun davranışını karakterize eden makroskopik modellere kadar çeşitlilik göstermektedir. Ayrıca son yıllarda

aynı anda hem hücre içi dinamiklerini hem de hücreler ile doku arasındaki etkileşimleri göz önüne alan çok ölçekli modeller de geliştirilmiştir (Meral and Surulescu 2013, Meral et al. 2014).

Makroskopik modeller hücre popülasyonu düzeyindeki süreçlerle ilgilenen ve kemotaksis/haptotaksis tabiatlı (bk. s.10) reaksiyon-difüzyon (transport) denklem sistemleri ile sonuçlanan (Gatenby and Gawlinski 1996, Perumpanani and Byrne 1999, Anderson and Chaplain 2000, Meral et al. 2013, Deakin and Chaplain 2013) modellerdir.

İstila sürecinin önemi ile ilgili daha çok detay içeren urokinaze plazmiojen aktivatör (uPA) sistem dinamiklerini içeren modeller Chaplain ve Lolas'ın (Chaplain and Lolas 2005, 2006) çalışmalarında yer almaktadır. Bu modele ait klasik çözümün varlığı ve tekliği Baghaei et al. (2012) de yer almaktadır. Ayrıca Marchant et al. (2000, 2001, 2006) çalışmalarında Anderson et al. (2000) tarafından verilen tümör istila ve metastaz modelini geliştirmiş ve seyahat eden şok dalga analizini yapmışlardır.

Bahsettiğimiz doku düzeyindeki makroskopik modeller kanser hücrelerinin kemotaktik (kimyasal yönünde) ve haptotaktik (ECM gradientleri yönünde) hareketi varsayımı üzerine kurulmuştur. Bu hareket hücre yüzey moleküllerinin diğer hücrelere ve/veya ECM ye bağlanması ya da ayrılması ile yani sırasıyla hücre-hücre ve hücre-ortam yapışması ile gerçekleşmektedir. Literatürde daha sonraki yıllarda aynı konuda Armstrong et al. (2006)'ın kontinum anlatımlı modelini takip eden çalışmalar da (Gerisch and Chaplain 2008, Chaplain et al. 2009) yer almaktadır.

Bu tezde, Chaplain ve Lolas'ın (Chaplain and Lolas 2006) tanıttığı matris aşındırıcı enzim, kemotaksis ve haptotaksisin istila üzerine rolüne odaklanan matematiksel model incelenmiştir. Ayrıca reaksiyon-difüzyon (transport) denklemlerinden oluşan başlangıç ve sınır değer probleminin (BSDP) zayıf çözümünün lokal varlığı ve tekliği ispatlanmıştır. Daha sonra birimsizleştirilen sisteme ait nümerik simülasyonlar bir boyutta gerçekleştirilmiştir. Nümerik simülasyon sonuçlarının istilanın beklenen davranışını sergilediği görülmüştür.

1.2 TEZ PLANI

Bu tezde Chaplin ve Lolas'ın (Chaplain and Lolas 2006) kanser hücresi, hücre dışı ortam ve uPA (ürokinaz plazminojen aktivatör) arasındaki etkileşimi içeren matematiksel model incelenmiş ve karşılık gelen sistemin varlık ve teklik analizi yapılarak bir boyutta nümerik simülasyonları gerçekleştirilmiştir.

İkinci bölümde ilk olarak kanser ve metastaz ile ilgili genel bilgi verilmiştir. Daha sonra doku istilası düzeyinde uPA'nın istilaya ve kemotaksis ve haptotaksise etkisi ifade edilmiştir. Bütün bu veriler ışığında her bir bileşenin (kanser hücreleri, normal doku hücreleri, uPA konsantrasyonu) zaman içerisindeki değişimi ayrı ayrı anlatılarak karşılık gelen reaksiyon-difüzyon (transport) denklemler sisteminden oluşan matematiksel model elde edilmiştir.

İkinci bölümde elde edilen model üçüncü bölümde istilanın bilinen sınır ve başlangıç davranışı kullanılarak sınır ve başlangıç değer problemi olarak yazılmıştır. Bir sonraki aşamada sisteme ait zayıf çözüm oluşturularak bu çözümün varlığı ve tekliği ispatlanmıştır. Çözümün varlığını ispatlamak için önce bir dizi inşa edilmiş ve daha sonra bu dizinin bir Cauchy dizisi olduğu gösterilmiştir. Dizinin inşa edildiği uzaylar tam uzaylar olduğundan Cauchy dizisi olduğu ispatlanan bu dizinin zayıf çözümlere yakınsayacağı sonucuna varılmıştır.

Çözümün yerel olarak var ve tek olduğu ispatlanan model, dördüncü bölümde birimsizleştirildikten sonra sonlu farklar metodu kullanılarak çözülmüştür. Simülasyonlarda uPA çoğalması ve bozunmasının, haptotaksisin, kanser hücresi çoğalmasının, ECM'nin yeniden yapılanmasının ve kemotaksisin istilaya etkileri incelenmiştir. Elde edilen nümerik sonuçların istilanın beklenen davranışıyla uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

BÖLÜM 2

KANSER HÜCRE İSTİLASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Tıpta ve bilimdeki büyük gelişmelere rağmen hala insan hayatını tehdit eden hastalıklar vardır. Bu hastalıklar arasında en sık rastlanılanlardan biri olan kanser, mutasyonlar sonrası organizma tarafından üretilen kontrolsüz hücre büyümesi olarak ortaya çıkar. Kontrolsüz olarak büyüyen bu hücreler ölmez ve tümör olarak adlandırılan bir doku kütlesi oluştururlar. Tümörler en genel kapsamda iyi huylu (selim) ve kötü huylu (habis) olmak üzere iki gruba ayrılır. İyi huylu tümörler büyüdükleri dokuda kalırlar, farklı dokulara yayılmazlar. Genel olarak iyi huylu tümörler kollojen dokunun koruyucu bir kapsülü içinde tamamıyla kapalı bir ortamda bulunurlar ve kötü huylu tümörlerin aksine ölümcül değildirler. Erken tespit edilme durumunda cerrahi müdahale ile alınabilir ya da kemoterapi ile iyileştirilebilirler. Hem iyi hemde kötü huylu tümörler kontrolsüz bir şekilde büyüseler de, habis (kanserli) tümörler çok daha ciddi vakalardır. Habis tümörler esas tümör kitlesinden ayrılıp, çevre dokuyu istila ve harap ederek kan veya lenf sistemi yoluyla vücudun başka bölgelerindeki dokularda yeni tümör hücreleri oluşturabilir. Bu oluşan kötü huylu tümörler yeniden parçalanabilir ve daha da çok koloni oluşturabilir.

İlk aşamada tümör hücreleri nisbeten zararsız ve avaskülerdir yani besin ve oksijen sağlayacak ve artıkları atmasını sağlayacak kan damar ağından yoksundur. Burada dönüm noktası tümörün vasküler (damarlı) hale gelmesi ve artık kendi kendine yeter hale dönüşen sapkın hücre paketlerinin hızla habisleşmesidir.

Kanser hücreleri ayrıca kan damarları yönünde kendilerini çevreleyen dokuları istila ederek dokular üzerinde uzak organlara göç eder ve orada başka tümörler oluşturur ve geliştirirler ki bu süreç metastaz olarak adlandırılır. Metastaz kanserin dönüm noktasıdır. Metastaz açık bir şekilde tümörün habis olduğunu belirtir ve bu da aslında kanseri ölümcül yapan gerçektir. Teorik olarak metastaz komşu dokuyu istila ve komşu dokuya nüfuz etme sonrasında kan damar sisteminde (hemotojen metastaz) ve lenf sisteminde (lenf metastaz) hücrelerin yayılımı ile oluşur. Karmaşıklığı nedeniyle moleküler mekanizması çok anlaşılmayan metastazın metastatik basamak olarak adlandırılan aşamaları aşağıdaki gibidir (Chaplain and Lolas 2006):

- Genomik kararsızlıkların bir sonucu olarak neoplastic (tümör yapısında)/tümörjenic hücrelerin bir popülasyonu içerisinde metastatik hücrelerin ortaya çıkması
- Yeni kan damarlarının gelişmesiyle tümörün damarlı hale gelmesi
- Daha önceden gelişmiş olan metastatik, kendine, yeterli hücrelerin ayrılması
- Metastatik hücrelerin göçü
- Kanser hücrelerinin ECM bileşenlerine yapışmasının ardından ECM bileşenlerini bozarak kendisini çevreleyen dokuyu lokal istilası
- Metastatik hücrelerin bireysel veya sadece tümör hücreleri (hemotipik) ya da tümör hücreleri ve ev sahibi hücreler (heterotipik) olarak embolik (toplu) yolculuğu
- Metastatik hücreler yolculuklarını dolaşım sistemi içerisinde devam ettirmesi
- Metastatik hücrelerin tüp şeklinde organ içi boşluk olan lümeninden geçiş için çok büyük olması gibi fiziksel kısıtlamalardan dolayı embolik olarak tutulması ya da belirli organlar ya da dokuların belirli moleküllerine bağlanarak ikincil bölgeye yapışması veya orada tutulması
- Kan dolaşımından kaçma
- Metastatik tümör hücrelerinin çoğalması
- Yeni organda ikincil tümörün büyümesi

Metastaz ameliyattan kısa süre sonra görülebilir fakat klinik olarak fark edilinceye kadar on yıldan fazla gizli olarak da kalabilir (Chaplain and Lolas 2006). Bu durum yayılan kanser hücrelerinin uyku durumunda yani gelişerek artan bir tümör kütlesi oluşturmadan kalmakta ısrar edebileceğini göstermektedir. Ortaya çıkıştaki bu heterojenlik ameliyattan önce uzak organlara sıçrayan kanserin kaderinin ya doğasında olan kanser hücre özellikleri ya hedef organın çevresi ya da her ikisi tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Metastazın uyku durumunda gizli kaldığı hali belirlemek kanser araştırmasının en büyüleyici ve önemli parçalarından biridir.

2.1 PROTEOLİZ ve HÜCRELER ARASI ORTAM BOZUNMASI

Kanser prognozu (seyri) onun istila ve metastaz yetisine bağlıdır. Tümör istilası ve metastaz sırasında oluşan bir çok adım düzenli olarak ECM (Ekstraselüler matriks, hücreler arası ortam) makro moleküllerini harap eder. ECM'nin çöküşü iki genel sınıf proteazın, metaloproteaz ve serine proteazın, ortak eylemiyle gerçekleşir.

Bununla birlikte ECM proteolitik degradasyonu dokunun yeniden modellenmesi süreçlerin de de önemlidir. Bu süreçler dokunun yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi sağlıklı organizmadaki fizyolojik olaylarda yer alırlar. Plazminojen aktivatör (PA) sistemi, proteolitik kaskad ile aktif proteazlar ve onların proenzimleri, proteaz inhibitörleri ve ekstrasellüler bağlayıcı proteinler ile oluşur. Aşağıdaki bölümde ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) sisteminin hücre göçü, hücre hareketi, tümör ilerleyişi ve metastaza olan etkisinden bahsedilecek.

2.1.1 uPA'nın Yapısı ve Fonksiyonu

uPA enzimatik sistemi; ürokinaz reseptör (uPAR), ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA), matris yapısındaki protein Vitronektin (VN) ve plazminojen aktivatör inhibitör: tip-1 (PAI-1) ve tip-2 (PAI-2) den oluşur. Normal hücrelerde uPA fibronojeni fibrine çevirerek yaranın oluştuğu yerde fibrin birikimi yaptırarak kan pıhtılaşmasını sağlar. PAI-1'ler ise fazla fibrin birikimini engeller. Kanser hücrelerinde ise uPA kanser hücreleri tarafından tek zincirli molekül pro-uPA olarak üretilir. pro-uPA; uPAR ile birleşerek pro-uPA'yı uPA'ya dönüştürür. uPA ECM'nin yapısındaki plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin ECM'nin yapısındaki VN'yi parçalayarak kanser hücrelerinin hareketini sağlayacak bir ortam oluşturur. PAI-1 uPA ile etkileşime girerek uPA'yı inaktif duruma getirip yani plazminojeni plazmine dönüştürmesini engelleyerek ECM'nin degradasyonunu önler ve bu yolla kanser hücrelerinin yayılımını engellemiş olur. Ayrıca uPA'nın etkisiz olduğu durumlarda uPAR ve PAI-1 Vitronektine (VN) bağlanmaya çalışır. uPAR ECM'ye bağlanarak VN'yi parçalar yani kanser hücrelerinin ilerlemesine yardımcı olur. PAI-1 ise VN'ye bağlanarak kanser hücrelerinin yayılmasını engellemiş olur. uPA sisteminin kanser yayılmasındaki diğer bir etkisi de; kanser hücresi üzerindeki uPAR'lerin uPA ile birleşerek hücre yüzeyinden ayrılması ve bu ayrılan uPA\ uPAR'nin kemotaksis için uyarıcı görevi görmesi sonucu kanser hücrelerinin uPA\ uPAR yönünde ilerlemesidir.

2.1.2 Hücre Göçünün Proteolitik Uyarılması

Hücre göçü; embriyonel gelişme, iltihap ve kanser metastası gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte önemli rol oynar. Hücreler iskeletlerini yeniden organize etmek ve göç için önemli olan çıkıntılar oluşturmak için ECM üzerinde yapışacak yerlere ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle kanser hücreleri göç için iyi düzenlenmiş çevre hücrel proteolize ihtiyaç duyarlar.

Hücre göçü diğer olaylarla birlikte birçok proteaz ve onların ECM protein ligandları (proteine bağlanan atom, molekül ya da iyon) vasıtasıyla yapışmayı içeren önde gelen sitoplazmik kenarın harekete geçmesi ile ilerler. Bu tarz iletişimler özel hücre içi sinyallerin üretilmesine ve hücre iskeletinin yeniden organizasyonuna öncülük eder. Hücrenin ön kenarının yapışmasının hücrenin kalan kısmını öne çekmesi için rehberlik yaptığı düşünülmektedir. İntegrin/ligandların ve hücre yüzeyi reseptör/ligand komplekslerinin ayrışması, hücre içinden gelen alınan düzenlenmiş sinyaller art kenarın büzülmesine izin vermektedir.

Yapışma ne hareketi önleyecek kadar zorlayıcı ne de çekilmeyi sağlayacak kadar zayıftır. Göçün kapsamı yapışma isteğine göre değişiklik gösterebilir. Ayrıca yapışma ayrılmaya da izin verecek şekilde olmalıdır. Plazminojen aktivasyon sistemi gibi ECM proteolitik enzim sistemleri ECM proteinlerini yıkarak (degradasyon) art kenarın serbest bırakılmasını kolaylaştırmaktadır. Hücre göçü ve istilasında bir çok proteaz içerilmektedir fakat bunlar arasında plazminojen aktivasyon sisteminin önemli bir yeri vardır.

Hücre göçünde plazminojen aktivasyon sisteminin etkileri hem proteolitik hem de proteolitik olmayan mekanizmalara dayanmaktadır (Chaplain and Lolas 2006). Hücre göçünde proteolitik mekanizma uPAR'nin uPA'ya bağlanmasıyla katelite edilen odaksal yapışma yerlerinde plazmin oluşumunu gerektirir. Bu ise hücrenin art kenarının hücre göçünü engelleyen matris proteinlerinden ayrılmasını sağlar. Diğer taraftan proteolitik mekanizma ile uPAR'nin VN'ye bağlanmasıyla, uPAR/integrin etkileşimleri ve/veya sinyal transdüksiyonu (bir hücrenin bir cins sinyal veya uyarıyı başka birine dönüştürme süreci) başlatması gibi uyarılarla uPA'nın hücrenin önde gelen kısmının yapışmasını sağlaması kastedilmektedir. Ayrıca göç eden hücrelerde bu mekanizmaların ikisinin birden aynı anda gerçekleşmesi de mümkündür. Eğer hücre gövdesinde pro-uPA aktif uPA'ya dönüştürülüyorsa, proteolitik olmayan mekanizmalar ise hücrenin ön kısmında ve proteolitik mekanizmalar hücrenin arka kısmında hakimdir.

2.1.3 Kemotaksis ve Haptotaksis

Tümör hücrelerinin yönlendirilmiş göçünü etkileyen kemotaksis ve haptotaksis olarak adlandırılan iki mekanizma söz konusudur.

Kemotaksis solüsyondaki kimyasal bir faktörün konsantrasyon gradiyenti yönündeki hücre hareketidir. Hücreler kimyasal hisseder ve onu salgılayan kaynağa ulaşana kadar bu maddenin

daha yüksek konsantrasyonlarına doğru göç eder. Diğer yandan gradientler çözüm içinde olmak zorunda değildir. ECM'de yükselen oranlarda yapışkan bir molekül bulunabilir. Bu tür molekül ile sürekli olarak yapışma ve kopma oluşturan bir hücre yapışkan maddenin konsantrasyonunun düşük olduğu bir bölgeden yüksek konsantrasyonlu bir bölgeye hareket edebilir ki buna **haptotaksis** denir.

uPA SİSTEMİ VE KEMOTAKSİS

Proteolitik degradasyonun ECM bileşenlerinin çözünmesi ile sonuçlandığı düşünüldüğünde ECM bileşenlerine verilen kemotaktik karşılığın önemi açıktır. Sonuç olarak tümör hücreleri hem çözünür parçaları (fragman) hem de çözünmemiş ECM moleküllerini makul bir şekilde fark eder ve karşılık verir. uPA sisteminin kemotaksis üzerindeki etkisi hücrenin uç kısmında bulunan uPA/uPAR'nin kimyasal fark ederek uPAR'ye bildirmesiyle kimyasal yönüne hücreyi ilerletmesidir. Bu göç için uPA sisteminin proteolitik etkisine ihtiyaç duyulur. Çünkü kimyasal yönünde ilerleme yapılacağı için ECM üzerindeki proteinlerin bozunup hareket için yer açılması gereklidir. Bunu da uPA sistemi sağlamaktadır. Kemotaktik göçün oluşması uPA'nın uPAR'ye bağlanmasıyla başlar. uPA\ uPAR'nin kimyasal algılamasıyla birlikte kimyasal yoğunluğuna hareketiyle devam eder.

uPA SİSTEMİ VE HAPTOTAKSİS

Hücre-hücre ve hücre-stroma etkileşimlerinin her ikisi de istila sırasında önemli rol oynar. Hücre yapışmasıyla oluşan bağlantılar yardımıyla hücre yüzeyindeki proteinlerde değişim ve kayıplar meydana gelmesi metastatik potansiyelin artmasına neden olur. uPAR'nin hücre yapışmasında doğrudan rolü VN'ye bağlanması dolaylı yoldan rolü ise integrinin tamamlayıcı ligandlarına bağlanmasını ayarlamaktır. Doğrudan etkide uPAR VN'ye bağlanarak (yapışarak) hücrenin hareketini sağlar. Diğer taraftan bu yapışmayı PAI-1 engellemek için VN'ye bağlanır. Böylece uPAR'nin VN'ye bağlanmasını engelleyerek hareketin önüne geçmiş olur. Dolaylı etkisi ise birleşmiş protein olarak hücre üzerinde bulunan integrinlerle olan etkileşimi ile sinyal transdüksiyonuna doğrudan ya da uzaktaki transmembrane adaptör proteinler ile aracılık etmesidir. VN'nin uPAR ve integrin tarafından simultane tanınması yapışma hareketini (haptotaksis) ve plazminojen sisteminin matrise proteolitik aktivitesini yönlendirir.

2.2 uPA SİSTEMİ ve DOKU İSTİLASININ UZAY-ZAMAN MODELLERİ

Bu bölümde kanser hücreleri, uPA ve ECM bileşenleri arasındaki etkileşimi ifade eden kısmi diferansiyel denklem sistemlerinin çıkarımını (Chaplain & Lolas, 2006) vereceğiz. Daha önce yapılan çalışmalarda (Meral et al. 2013) kanser hücrelerinin ECM gradiyentlerine verdiği tepki sadece haptotaksis yoluyla incelenmiştir. Gradiyentler ECM'nin matris aşındırıcı enzimler tarafından aşındırılması sonucu oluşmuştur. Burada başlangıç modeli olarak kolaylık olsun diye damarsız basamakta alınan ve sadece kanser hücreleri ve etrafındaki dokuya odaklanan bir model inceleyeceğiz. $k(t, x)$ tümör hücre yoğunluğu, $u(t, x)$ uPA proteaz konsantrasyonu ve $v(t, x)$ istilada içerilen ECM yoğunluğu olmak üzere ilk olarak bu sistem değişkenlerinin zaman (t) ve uzaydaki (x) değişimlerini ifade eden birleştirilmiş üç kısmi diferansiyel denklemden (KDD) oluşan bir modelden bahsedilecektir.

2.2.1 Kanser Hücreleri

Gelişigüzel hareket yeteneğinden kaynaklanan dağılım yüzünden hücre sayısı yoğunluğunda bir değişiklik olduğunu varsayılacak ve hücrelerin yüksek yoğunluktan alçak yoğunluğa nasıl yayıldığını karakterize eden D_k gelişigüzel hareket katsayısı olarak alınacaktır.

Hücre yoğunluğundaki değişikliği belirleyen ikinci en önemli faktör kemotaktik ve haptotaktik uyarılar gibi çevresel uyarıların uzaysal gradiyentlerinden kaynaklanan yönlendirilmiş akıştır. İncelenen modele bu etkiyi katabilmek için gradiyentlerinden kaynaklanan kanser hücre akışı $\chi_k, \xi_k > 0$ sırasıyla kemotaktik ve haptotaktik katsayılar olmak üzere

$$\begin{aligned} J_{akis} &= J_{kemo} + J_{hapto} \\ &= \chi_k k \nabla u + \xi_k k \nabla v \end{aligned}$$

olarak alınacaktır. Burada $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y} \right)$ gradiyent operatörünü ifade etmektedir.

Kanser hücrelerinin çoğalmasına gelince, herhangi bir ECM'nin yokluğunda, kanser hücrelerinin çoğalması mantıksal bir gelişme kanununu sağladığı varsayılacaktır. ECM'nin varlığı, ECM ile kanser hücreleri arasında yer yarışına neden olur ve bu yarış da modele kv ile orantılı bir kalabalıklaştırma terimi eklenerek yansıtılabilir.

Bütün bu etkiler kütle korunumu kanunu ile birleştirilirse kanser hücre yoğunluğu k için aşağıdaki denklemi elde edilir:

$$\frac{\partial k}{\partial t} + \nabla \cdot (J_{rastgele} + J_{kemo} + J_{hapto}) = R_k.$$

Burada R_k göç dışındaki mekanizmalar (örneğin çoğalma veya ölüm) tarafından belirlenen net çoğalma veya hücre kaybı oranını ifade etmekte olup bu düşünce ile kanser hücre yoğunluğu için aşağıdaki kısmi diferensiyel denkleme ulaşılır:

$$\frac{\partial k}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot (D_k \nabla k)}_{\text{difüzyon}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi_k k \nabla u)}_{\text{kemotaksis}} - \underbrace{\nabla \cdot (\xi_k k \nabla v)}_{\text{haptotaksis}} + \underbrace{\mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right)}_{\text{çoğalma}} \quad (2.1)$$

Burada D_k gelişigüzel hareket katsayısı; χ_k ve ξ_k sırasıyla kemotaktik ve haptotaktik katsayılarıdır. Ayrıca μ_1 hücrelerin çoğalma oranı iken, k_c ve v_c sırasıyla kanser hücreleri ve ECM için ortamın destekleyebildiği maksimum yoğunluklar yani taşıma kapasiteleridir.

2.2.2 Hücreler Arası Ortam (Dış Hüresel Matriks, ECM)

ECM'nin çeşitli matriks aşındırıcı enzimler tarafından özellikle de plazminojen aktivasyon tarafından aşındırılabilen vitronektin, laminin ve fibronektin gibi birçok makro molekülü içerdiği bilinir. ECM "statik" (durağan) olduğundan gelişigüzel hareketi ihmal edilerek sadece ECM'nin uPA proteazı tarafından aşındırılmasına odaklanılacaktır. uPA ECM ile etkileşimi sonucu ECM'yi aşındırır. ECM bileşenlerinin istilacı kanser hücreleri ile yer için savaşırken kendilerini yenilediği kanser hücrelerinde olduğu gibi modifiye edilmiş mantıksal büyüme terimi ile modellenecektir. Böylece genel olarak μ_1 'den farklı olan μ_2 sabitiyle alınan mantıksal büyümeyi ve δuv aşındırma terimini içeren ECM yoğunluğundaki değişimi ifade eden denklem

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \underbrace{-\delta uv}_{\text{proteoliz}} + \underbrace{\mu_2 v \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right)}_{\text{yeniden yapılandırma}} \quad (2.2)$$

olarak elde edilir.

2.2.3 Ürokinaz Plasminojen Aktivatör (uPA) Proteazı

Proteaz konsantrasyonunu etkileyen faktörler difüzyon, proteaz üretim ve proteaz çürümedir. Özellikle, kanser hücreleri tarafından üretilen uPA, sabit difüzyon katsayısı D_u ile hücreler arası ortam boyunca yayılır ve bozunmaya uğrar. Bütün bunlar bir arada düşünülürse uPA konsantrasyonunun değişimi için

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot (D_u \nabla u)}_{\text{difüzyon}} + \underbrace{\alpha k}_{\text{üretim}} - \underbrace{\beta u}_{\text{bozunma}} \quad (2.3)$$

denklemini elde edilir.

Sonuç olarak (2.1)-(2.3) denklemleri bize tümör hücreleri, hücreler arası ortam ve uPA arasındaki etkileşimi ifade eden aşağıdaki denklem sistemini verir:

$$\begin{aligned} \frac{\partial k}{\partial t} &= \underbrace{D_k \nabla^2 k}_{\text{difüzyon}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi_k k \nabla u)}_{\text{kemotaksis}} - \underbrace{\nabla \cdot (\xi_k k \nabla v)}_{\text{haptotaksis}} + \underbrace{\mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right)}_{\text{çoğalma}}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \underbrace{-\delta uv}_{\text{proteoliz}} + \underbrace{\mu_2 v \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right)}_{\text{yeniden yapılandırma}}, \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= \underbrace{D_u \nabla^2 u}_{\text{difüzyon}} + \underbrace{\alpha k}_{\text{üretim}} - \underbrace{\beta u}_{\text{bozunma}}. \end{aligned}$$

BÖLÜM 3

MODELİN ÇÖZÜMÜ VE ANALİZİ

Bu bölümde bir önceki bölümde ayrıntılı olarak modellenmesinden bahsettiğimiz kanser hücrelerinin doku istilası modeline karşılık gelen kısmi diferansiyel denklem sisteminin çözümünün lokal varlık ve teklik ispatlarını vereceğiz. Tümör hücreleri (k), hücreler arası ortam (ECM) (v) ve uPA (u) arasındaki ilişkiyi ifade eden denklemlerin sistemi aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned}\frac{\partial k}{\partial t} &= D_k \nabla^2 k - \nabla \cdot (\chi_k k \nabla u) - \nabla \cdot (\xi_k k \nabla v) + \mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= -\delta u v + \mu_2 v \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right), \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \nabla^2 u + \alpha k - \beta u.\end{aligned}\tag{3.1}$$

3.1 SINIR VE BAŞLANGIÇ KOŞULLARI

Sistemi tamamlamak için k , u ve v için sınır ve başlangıç koşullarına ihtiyaç vardır.

Sınır Koşulları

İstilanın yalıtılmış bir sistem içerisinde olduğu in vitro deney protokolü kılavuzluğunda bölgenin sınırları boyunca proteaz veya tümör hücreleri akışı olmadığını varsayarsak bölge sınırlarında

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial k}{\partial x} = 0,\tag{3.2}$$

koşulları elde edilir.

Başlangıç Koşulları

Başlangıçta kanser hücrelerinin ECM üzerinde çok küçük bir uzaklığa nüfuz ettiği ve kalan bütün uzayın sadece ECM tarafından işgal edildiği ve uPA proteazının başlangıç konsantrasyonunun başlangıç tümör yoğunluğuyla orantılı olduğu varsayılmaktadır. Tüm bu bilgiler bir araya getirildiğinde göz önüne alınan bölgede $\varepsilon > 0$ olmak üzere tümör hücreleri ve ECM yoğunluğu ve proteaz konsantrasyonunun başlangıç dağılımları için

$$\begin{aligned}k(0, x) &= k_0, \\v(0, x) &= v_0, \\u(0, x) &= u_0\end{aligned}\tag{3.3}$$

başlangıç koşulları elde edilir.

3.2 ZAMANDA LOKAL (YEREL) ÇÖZÜMLERİN VARLIĞI

Bu bölümde, (3.2) sınır ve (3.3) başlangıç koşullarıyla birlikte zayıf çözümün varlığı ve tekliği için doğal bir kanıt kullanılacaktır. Klasik yarı grup yaklaşımı yerine her adımda ayrı ayrı üç denklemin incelenmesini içeren iteratif bir prosedürden (Meral et al. 2013) faydalanılacaktır. Bunun için

$$X : = L^\infty(0, T; H^1(\Omega)),\tag{3.4}$$

$$Y : = \{u \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) : u_t \in L^2(0, T; L^2(\Omega))\},\tag{3.5}$$

$$Z : = L^\infty(0, T; L^2(\Omega))\tag{3.6}$$

fonksiyon uzayları dikkate alınacaktır. Burada $\Omega \subset \mathbb{R}^d$, ($d = 1, 2, 3$) açık ve sınırlı bir bölgeyi temsil etmektedir. İlgili uzayların tanımları (L^∞ , L^2 , H^2 , H^1) ekler bölümünde sayfa 61 yer almaktadır.

3.2.1 Zayıf Çözümler

$\phi \in H^1(\Omega)$ yardımcı fonksiyon olmak üzere (3.1) sistemindeki denklemleri ϕ ile çarpıp Ω üzerinden integral alındığında;

$$\int_{\Omega} \mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right) \phi dx = \int_{\Omega} \frac{\partial k}{\partial t} \phi dx - \int_{\Omega} \nabla D_k \nabla k \phi dx \quad (3.7)$$

$$+ \int_{\Omega} \nabla (\chi_k k \nabla u) \phi dx + \int_{\Omega} \nabla (\xi_k k \nabla v) \phi dx$$

$$\int_{\Omega} \mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right) \phi dx = \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial t} \phi dx + \int_{\Omega} \delta uv \phi dx \quad (3.8)$$

$$\int_{\Omega} \alpha k \phi dx = \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \phi dx - \int_{\Omega} D_u \nabla^2 u \phi dx + \int_{\Omega} \beta u \phi dx \quad (3.9)$$

denklemleri elde edilir. (3.7) denkleminin sağtarafıda difüzyonu içeren terime 1. Green özdeşliği uygulanırsa

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \nabla D_k \nabla k \phi dx &= \int_{\Omega} D_k \nabla^2 k \phi dx \\ &= \int_{\partial\Omega} D_k \phi \underbrace{\frac{\partial k}{\partial n}}_{=0} d\sigma - \int_{\Omega} D_k \nabla k \nabla \phi dx \\ \int_{\Omega} \nabla D_k \nabla k \phi dx &= - \int_{\Omega} D_k \nabla k \nabla \phi dx \end{aligned} \quad (3.10)$$

eşitliği elde edilir.

Benzer işlemler haptotaksis, kemotaksis terimleri ve uPA'nın difüzyon terimi içinde uygulandığında

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (\chi_k k \nabla u) \phi dx = -\chi_k \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla \phi k dx \quad (3.11)$$

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (\xi_k k \nabla v) \phi dx = -\xi_k \int_{\Omega} \nabla v \cdot \nabla \phi k dx \quad (3.12)$$

$$\int_{\Omega} D_u \nabla^2 u \phi dx = -D_u \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla \phi dx \quad (3.13)$$

olur.

Denklem (3.10)-(3.13), (3.7)-(3.9) da yerine yazıldığında (k, u, v) fonksiyon üçlüsü için aşağıdaki zayıf çözüm tanımına ulaşılır.

Tanım 3.2.1 *İlgili sınır ve başlangıç koşulları (sırasıyla denklem (3.2) ve (3.3)) ile (3.1) adi ve kısmi diferansiyel denklemler sistemiyle tanımlanan BSDP'nin zayıf çözümü (u, v, k)*

$X \times Y \times Y$ de üçlü fonksiyonlar ve $\phi \in H^1(\Omega)$ yardımcı fonksiyon olmak üzere

$$\int_{\Omega} \mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right) \phi dx = \int_{\Omega} \frac{\partial k}{\partial t} \phi dx + \int_{\Omega} D_k \nabla k \nabla \phi dx - \chi_k \int_{\Omega} \nabla u \nabla \phi k dx \quad (3.14)$$

$$- \xi_k \int_{\Omega} \nabla v \nabla \phi k dx,$$

$$\int_{\Omega} \mu_1 k \left(1 - \frac{k}{k_c} - \frac{v}{v_c}\right) \phi dx = \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial t} \phi dx + \int_{\Omega} \delta_{uv} \phi dx, \quad (3.15)$$

$$\int_{\Omega} \alpha k \phi dx = \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} \phi dx + \int_{\Omega} D_u \nabla u \nabla \phi dx + \int_{\Omega} \beta u \phi dx. \quad (3.16)$$

Burada hiç bir sınır terimi yoktur. (3.1) sisteminin zayıf çözümleri (u, v, k) (3.14), (3.15), (3.16) eşitliklerini sağlar.

Bu amaçla (3.2) sınır koşulları ve (3.3) başlangıç koşulları ile verilen (3.1) BSDP'ne ait başlangıç koşullarının

$$u_0 \in H^1(\Omega) \cap C(\Omega), v_0 \in L^\infty(\Omega) \cap H^1(\Omega), k_0 \in H^1(\Omega) \quad (3.17)$$

ve

$$u_0 \geq C_H > 0, 0 < v_0 < \frac{v_c}{2}, 0 < k_0 < k_c \quad (3.18)$$

şartlarını sağladığı kabul edilecektir.

Zayıf çözümün varlığını ispatlamak için $m \in N_0$ olmak üzere

$$(u^m, k^m) \in (X \times X) \cap (Y \times Y) \text{ ve } (v^m) \in Z$$

olacak şekilde bir dizi inşa edilecektir ve bu dizinin, sistemin zayıf çözümlerine yakınsadığını ispatlanacaktır. Oluşturulan dizinin ilk elemanı $(u^0, k^0) \in (X \times X) \cap (Y \times Y)$ ve $v^0 \in Z$

$$\frac{\partial u^0}{\partial t} - D_u \nabla^2 u^0 + \beta u^0 = 0, \quad (3.19)$$

$$\frac{\partial v^0}{\partial t} + \delta u^0 v^0 = 0, \quad (3.20)$$

$$\frac{\partial k^0}{\partial t} - D_k \nabla^2 k^0 + \nabla \cdot (\chi_k k^0 \nabla u^0) + \nabla \cdot (\xi_k k^0 \nabla v^0) = 0 \quad (3.21)$$

homojen sisteminin çözümü ve $m > 0$ için $(u^m, k^m) \in (X \times X) \cap (Y \times Y)$ ve $v^m \in Z$ olmak üzere (u^m, v^m, k^m)

$$\frac{\partial u^{m+1}}{\partial t} - D_u \nabla^2 u^{m+1} + \beta u^{m+1} = \alpha k^m, \quad (3.22)$$

$$\frac{\partial v^{m+1}}{\partial t} + \delta u^{m+1} v^{m+1} = \mu_2 v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c}\right), \quad (3.23)$$

$$\frac{\partial k^{m+1}}{\partial t} - D_k \nabla^2 k^{m+1} + \nabla \cdot (\chi_k k^{m+1} \nabla u^{m+1}) + \nabla \cdot (\xi_k k^{m+1} \nabla v^{m+1}) = \mu_1 v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c}\right) \quad (3.24)$$

sistemini sağladığını kabul edelim.

Lemma 3.2.2 (İterasyon dizisinin özellikleri) *Bir $T > 0$ için (3.17) ve (3.18) varsayımları altında*

(i) *Her $m \in N_0$ için ve (3.17) ve (3.18) koşulları ile (3.22)-(3.24) ve (3.19)-(3.21) sistemlerinin tek bir zayıf çözümü vardır ve*

$$v^m, \frac{\partial v^m}{\partial t} \in L^\infty((0, T] \times \Omega), \quad (3.25)$$

$$u^m, k^m \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H^1(\Omega)), \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial u^m}{\partial t}, \frac{\partial k^m}{\partial t} \in L^2(0, T; L^2(\Omega)) \quad (3.27)$$

sağlanır.

(ii) u^m, k^m, v^m fonksiyonları pozitifdir ve her $x \in \Omega, t \in [0, T]$ için aşağıdaki eşitsizlikler sağlanır:

$$u^m(t, x) \geq C_H e^{-\beta t}, v^m(t, x) \leq \frac{v_c}{2} \text{ ve } k^m(t, x) \leq k_c \quad (3.28)$$

(iii) Uygun $C(\Omega, t)$ sabitleri için u^m, v^m, k^m fonksiyonları aşağıdaki eşitsizlikleri sağlar.

$$\|u^m\|_X + \|u^m\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} \leq C(\Omega, t)(\|k_0\|_{H^1(\Omega)} + \|u_0\|_{H^1(\Omega)}), \quad (3.29)$$

$$\|v^m\|_X^2 \leq C(\Omega, t) \|v_0\|_{H^1(\Omega)}^2, \quad (3.30)$$

$$\|k^m\|_X + \|k^m\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} \leq 2C(\Omega, t) \|k_0\|_{H^1(\Omega)}. \quad (3.31)$$

Uyarı 3.2.3 Her $m \in N_0$ için (3.25) den

$$v^m \in L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \quad (3.32)$$

sonucu çıkar.

$T_i \leq 1$ tanımlanmak üzere T ilerleyen adımlarda

$$T := \prod_{i=1}^6 T_i \quad (3.33)$$

şeklinde oluşturulacaktır.

İspat (Lemma 3.2.2). m' 'ye göre tümevarım kuralını uygulayacağız.

Tümevarım Başlangıcı: $m = 0$ için Lemma 3.2.2' deki iddianın ispatı her bir (3.19)-(3.21) denklemini için ayrı ayrı yapılır.

(a) $u^0 = \tilde{u}^0 e^{-\beta t}$ değişken değiştirmesi (3.19) da yapılırsa

$$\frac{\partial \tilde{u}^0}{\partial t} - D_u \nabla^2 \tilde{u}^0 = 0 \quad (3.34)$$

1sı denklemini elde ederiz, böylece lineer parabolik diferansiyel denklemler teorisine göre ve $u_0 \in H^1(\Omega)$ varsayımı ile (3.19) un tek bir u^0 çözümü değişken dönüşümüyle vardır, öyle ki

$$u^0 \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H^1(\Omega)),$$

$$u_t^0 \in L^2(0, T; L^2(\Omega)).$$

Bu zayıf çözüm ayrıca

$$\|u^0\|_X + \|u^0\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} \leq C(\Omega, T) \|u^0\|_{H^1(\Omega)}$$

ifadesini de sağlar.

Böylece $x \in \Omega$, $t > 0$ olmak üzere (3.19)'un çözümü

$$u^0(t, x) = \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{x^2}{4D_u t} - \beta t} > 0 \quad (3.35)$$

olur (Evans 2010).

(b) (3.20) denklemi lineerdir ve $u^0(t, x)$ 'e bağlı olan pozitif çözüme sahiptir,

$$\frac{\partial v^0}{\partial t} + \delta u^0 v^0 = 0 \quad (3.36)$$

$$v^0(t, x) = v_0 e^{-\int_0^t \delta u^0(s, x) ds} > 0 \quad (3.37)$$

ve böylece $m = 0$ için (3.30) elde edilir:

$$\|v^0\|_{L^\infty(0, T; H^1(\Omega))}^2 = \left\| v_0 e^{-\int_0^t \delta u^0(s, x) ds} \right\|_{L^\infty(0, T; H^1(\Omega))}^2 \leq \|v_0\|_{H^1(\Omega)}^2$$

v^0 için (3.25) durumuna karşılık gelen ifade aşağıda gerçekleştirilecektir.

$$\|v^0\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} \stackrel{(3.37)}{=} \left\| v_0 e^{-\int_0^t \delta u^0(s, x) ds} \right\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} \leq \|v_0\|_{L^\infty(\Omega)} < \infty \quad (3.38)$$

dir. $t \geq \eta > 0$ için

$$\begin{aligned} \left\| \frac{\partial v^0}{\partial t} \right\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} &\stackrel{(3.37)}{=} \delta \left\| v_0 e^{-\int_0^t \delta u^0(s, x) ds} u^0 \right\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} \\ &\leq \delta \|v_0 u^0\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} \\ &\stackrel{(3.35)}{=} \delta \left\| v_0 \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{x^2}{4D_u t} - \beta t} \right\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} \end{aligned}$$

$$\left\| \frac{\partial v^0}{\partial t} \right\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} \leq \delta \left\| v_0^0 \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} \right\|_{L^\infty((0, T] \times \Omega)} < \infty \quad (3.39)$$

olduğundan (3.25) eşitsizliği sağlanmış olur.

$t \rightarrow 0$ için \tilde{u}^0 çözümü göz önüne alınırsa:

$$\tilde{u}^0(t, x) = \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} \int_{\Omega} \exp\left(-\frac{|x-y|^2}{4D_u t}\right) u_0(y) dy$$

($x \in \Omega, t > 0$).

İddia: $\forall x^0 \in \Omega$ için $\lim_{(t,x) \rightarrow (0,x^0)} \tilde{u}^0(t, x) = u_0(x^0)$.

İspat. $t > 0$ için

$$\Phi(t, x) = \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} \exp\left(-\frac{|x|^2}{4D_u t}\right)$$

fonksiyonu tanımlansın. Bu fonksiyonun \mathbb{R}^n üzerinde integralinin 1 olduğu aşağıdaki gibi gösterilebilir:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \Phi(t, x) dx &= \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} \int_{\mathbb{R}^n} \exp\left(-\frac{|x|^2}{4D_u t}\right) dx \\ &= \frac{1}{(4\pi D_u t)^{\frac{n}{2}}} \int_{\mathbb{R}^n} \exp\left(-\left|\frac{x}{\sqrt{4D_u t}}\right|^2\right) dx \\ &= \frac{1}{\pi^{n/2}} \int_{\mathbb{R}^n} \frac{1}{\sqrt{4D_u t}} \exp\left(-\left|\frac{x}{\sqrt{4D_u t}}\right|^2\right) dx. \end{aligned}$$

Burada $z = \frac{x}{\sqrt{4D_u t}}$ değişken dönüşümü yapılırsa $dz = \frac{dx}{\sqrt{4D_u t}}$ olmak üzere

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \Phi(t, x) dx &\leq \frac{1}{\pi^{n/2}} \int_{\mathbb{R}^n} \exp(-|z|^2) dz \\ &\leq \frac{1}{\pi^{n/2}} \prod_{i=1}^n \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(-|z_i|^2) dz_i \end{aligned}$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \exp(-|z_i|^2) dz_i = 2 \int_0^{+\infty} \exp(-|z_i|^2) dz_i = \Gamma(1/2) = \sqrt{\pi} \text{ dir (Kaptanoğlu 1996).}$$

Dolayısıyla

$$\int_{\Omega} \Phi(t, x) dx \leq \frac{1}{\pi^{n/2}} \prod_{i=1}^n \sqrt{\pi} = \frac{\pi^{n/2}}{\pi^{n/2}} = 1.$$

$x^0 \in \mathbb{R}^n$, $\varepsilon > 0$ olsun. $\delta > 0$ seçimi için $y \in \mathbb{R}^n$ olmak üzere eğer

$$|y - x^0| < \delta \text{ ise } |u_0(y) - u_0(x^0)| < \varepsilon \quad (3.40)$$

dir. Eğer $|x - x^0| < \frac{\delta}{2}$ ise

$$\begin{aligned} |\tilde{u}^0(t, x) - u_0(x^0)| &= \left| \int_{\Omega} \Phi(t, x - y) [u_0(y) - u_0(x^0)] dy \right| \\ &\leq \int_{B(x^0, \delta)} \Phi(t, x - y) |[u_0(y) - u_0(x^0)]| dy \\ &\quad + \int_{\Omega - B(x^0, \delta)} \Phi(t, x - y) |[u_0(y) - u_0(x^0)]| dy \\ &= : I + J \end{aligned}$$

elde ederiz. (3.40)'dan ve $\Phi(x)'$ in integralinden

$$I \leq \varepsilon \underbrace{\int_{\mathbb{R}^n} \Phi(t, x - y) dy}_{=1} = \varepsilon$$

bulunur. Diğer taraftan eğer $|x - x^0| \leq \frac{\delta}{2}$ ve $|y - x^0| \geq \delta$ ise

$$\begin{aligned} |y - x^0| &= |y - x + x - x^0| \leq |y - x| + |x - x^0| \\ &\leq |y - x| + \frac{\delta}{2} \leq |y - x| + \frac{1}{2} |y - x^0| \end{aligned}$$

dir. Böylece $\frac{1}{2} |y - x^0| \leq |y - x|$ olur. Sonuç olarak

$$\begin{aligned}
J &= \int_{\Omega-B(x^0,\delta)} \Phi(t, x-y) |[u_0(y) - u_0(x^0)]| dy \\
&\leq 2 \|u_0\|_{L^\infty} \int_{\Omega-B(x^0,\delta)} \Phi(t, x-y) dy \\
&\leq \frac{C}{t^{n/2}} \int_{\Omega-B(x^0,\delta)} \exp\left(-\frac{|x-y|^2}{4D_u t}\right) dy \\
&\leq \frac{C}{t^{n/2}} \int_{\Omega-B(x^0,\delta)} \exp\left(-\frac{|y-x^0|^2}{16D_u t}\right) dy
\end{aligned}$$

elde edilir. Burada kutupsal koordinatlara geçildiğinde $|y - x^0| = r$ olur. Çalışılan uzay 1, 2 ve 3 boyutlu uzayları kapsadığından Jakobiyen matrisinin sonucu 1 boyutlu uzayda 1 olur. 2 boyutlu uzayda r , 3 boyutlu uzayda r^2 bulunur. Buradan uzay boyutu(n)- Jakobiyen sonucu ilişkisi çalışılan uzaylar için r^{n-1} elde edilir. Buradan

$$J \leq \frac{C}{t^{n/2}} \int_{\delta}^{\infty} \exp\left(-\frac{r^2}{16D_u t}\right) r^{n-1} dr \quad (3.41)$$

bulunur. Dolayısıyla $t \rightarrow 0^+$ yakınsadığında (3.41) nin sağ tarafı

$$\frac{C}{t^{n/2}} \int_{\delta}^{\infty} \exp\left(-\frac{r^2}{16D_u t}\right) r^{n-1} dr \rightarrow 0$$

olur. Böylece eğer $|x - x^0| \leq \frac{\delta}{2}$ ve $t > 0$ yeteri kadar küçük seçildiğinde

$$|\tilde{u}^0(t, x) - u_0(x^0)| < 2\varepsilon$$

bulunur. Bu da iddianın doğruluğunu gösterir.

O halde

$$\lim_{(t,x) \rightarrow (0,x^0)} u^0(t, x) = \lim_{(t,x) \rightarrow (0,x^0)} \tilde{u}^0(t, x) e^{D_u t} = u_0(x^0)$$

eşitliği kanıtlanmış olur. ■

(c) (3.24) den başlamak üzere (3.26), (3.27), (3.31)'in aşağıda verilen ispatı Teorem (7.0.3)'e dayanır. Bu amaçla öncelikle kanser hücre yoğunluğundaki değişimi ifade eden (3.21) denklemini Lk^0 diferansiyel operatörü yardımıyla yazarsak

$$\frac{\partial k^0}{\partial t} - Lk^0 = 0$$

elde ederiz.

Burada

$$\begin{aligned} Lk^0 &= -D_k \nabla^2 k^0 + \chi_k \nabla k^0 \cdot \nabla u^0 + \chi_k k^0 \nabla^2 u^0 + \xi_k \nabla k^0 \cdot \nabla v^0 + \xi_k k^0 \nabla^2 v^0 \\ &= -D_k \nabla^2 k^0 + \nabla k^0 \cdot (\chi_k \nabla u^0 + \xi_k \nabla v^0) + k^0 (\chi_k \nabla^2 u^0 + \xi_k \nabla^2 v^0) \\ Lk^0 &= - \sum_{i,j=1}^n a^{ij} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} k^0 + \sum_{i=1}^n b^i \frac{\partial}{\partial x_i} k^0 + ck^0 \end{aligned}$$

ve $a^{ij}(x, t) = D_k$, $b^i(x, t) = \chi_k \nabla u^0 + \xi_k \nabla v^0$, $c(x, t) = \chi_k \nabla^2 u^0 + \xi_k \nabla^2 v^0$ dır.

Teorem 7.0.3'ü uygulayabilmek için a^{ij}, b^i, c katsayılarının $L^\infty(\Omega)$ uzaylarında olduğu gösterilmelidir. Burada $a^{ij} = D_k \in L^\infty(\Omega)$ olduğu aşıkardır, b^i ve c katsayıları için

$$v^0(t, x) = v_0 \exp\left(-\int_0^t \delta u^0(s, x) ds\right)$$

$$u^0 \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$$

$$\nabla v^0(t, x) = \nabla v_0 \exp\left(-\int_0^t \delta u^0(s, x) ds\right) + v_0 \exp\left(-\delta \int_0^t \nabla u^0(s, x) ds\right)$$

$$\begin{aligned} \nabla^2 v^0(t, x) &= \nabla^2 v_0 \exp\left(-\delta \int_0^t u^0(s, x) ds\right) + 2\nabla v_0 \exp\left(-\delta \int_0^t \nabla u^0(s, x) ds\right) \\ &\quad + v_0 \exp\left(-\delta \int_0^t \nabla^2 u^0(s, x) ds\right) \end{aligned}$$

olup u^0 ısı denkleminin bir çözümü olduğundan; $u^0 \in W^{2,\infty}(\Omega)$ ve böylece $v^0 \in W^{2,\infty}(\Omega)$ dır. Bu da a^{ij}, b^i, c katsayılarının $L^\infty(\Omega)$ uzayında olduğunu gösterir.

$\psi, \phi \in H^1(\Omega)$ için L^k operatöründen yararlanarak

$$\begin{aligned} B[\psi, \phi] &:= \underbrace{\int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n a^{ij} \frac{\partial \psi}{\partial x_i} \frac{\partial \phi}{\partial x_j} dx}_{A(\psi, \phi)} + \underbrace{\int_{\Omega} \left(\sum_{i,j=1}^n b^i \frac{\partial \psi}{\partial x_i} \phi + c \psi \phi \right) dx}_{B(\psi, \phi)} \\ &:= A(\psi, \phi) + B(\psi, \phi) \end{aligned}$$

bilineer formu tanımlansın.

Farzedelim ki $w_i = w_i(x)$ ($i = 1, \dots$) fonksiyonları düzgündür ve

$$\begin{aligned} \{w_i\}_{i=1}^{\infty} & \quad H^1(\Omega)' nın bir ortogonal tabanı, \\ \{w_i\}_{i=1}^{\infty} & \quad L^2(\Omega)' nın bir ortonormal tabanıdır. \end{aligned}$$

m pozitif tamsayısını sabit olmak üzere

$$k_m^0(t) := \sum_{i=1}^m d_m^i(t) w_i \tag{3.42}$$

formunda $k_m : [0, T] \longrightarrow H^1(\Omega)$ fonksiyonuaranmaktadır. Burada

$$d_m^i(0) = (k_0^0, w_i)$$

katsayılarını ve

$$B[k_m^0, w_i; t] := \int_{\Omega} \left(\sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial k_m^0}{\partial x_i} \frac{\partial w_i}{\partial x_j} \right) dx + \int_{\Omega} \left(\sum_{i=1}^n b^i \frac{\partial k_m^0}{\partial x_i} w_i + c k_m^0 w_i \right) dx$$

olmak üzere

$$\left(\frac{\partial k_m^0}{\partial t}, w_i \right) + B[k_m^0, w_i; t] = 0 \tag{3.43}$$

i sağlayacak şekilde seçilsin.

Denklem (3.43)'ü $\frac{\partial}{\partial t} d_m^i(t)$ ile çarpıp $i = 1, \dots, m$ için toplayıp ve (3.42)'yi yerine yazarsak $0 \leq t \leq T$ aralığı için hemen hemen her yerde

$$\left(\frac{\partial k_m^0}{\partial t}, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right) + B \left[k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t}; t \right] = 0$$

eşitliğini bulunur.

Şimdi

$$B \left[k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right] = \underbrace{\int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n a^{ij} \frac{\partial k_m^0}{\partial x_i} \frac{\partial^2 k_m^0}{\partial t \partial x_i} dx}_{A \left(k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right)} + \underbrace{\int_{\Omega} \left(\sum_{i=1}^n b^i \frac{\partial k_m^0}{\partial x_i} \frac{\partial k_m^0}{\partial t} + c k_m^0 \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right) dx}_{B \left(k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right)}$$

$$B \left[k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right] := A \left(k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right) + B \left(k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right).$$

$a^{ij} = D_k$ olduğundan $i, j = 1, \dots, n$ için $a^{ij} = a^{ji}$ olup t 'ye bağımlılık söz konusu olmadığından

$$A[\psi, \phi] = \int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial \psi}{\partial x_i} \frac{\partial \phi}{\partial x_j} dx$$

olmak üzere

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} A[k_m^0, k_m^0] \right) &= \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left(\int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial k_m^0}{\partial x_i} \frac{\partial k_m^0}{\partial x_j} dx \right) \\ &= \frac{1}{2} \left(\int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial^2 k_m^0}{\partial t \partial x_i} \frac{\partial k_m^0}{\partial x_j} dx + \int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial k_m^0}{\partial x_j} \frac{\partial^2 k_m^0}{\partial t \partial x_i} dx \right) \\ &= \frac{1}{2} \cdot 2 \left(\int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial k_m^0}{\partial x_j} \frac{\partial^2 k_m^0}{\partial t \partial x_i} dx \right) \\ &= A(k_m^0, k_m^0). \end{aligned} \tag{3.44}$$

Buna ek olarak her $\epsilon > 0$ için Teorem (7.0.5) den ve (8.2) Hölder eşitsizliğinden

$$\left| B \left[k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right] \right| \leq C \|k_m^0\|_{H^1(\Omega)} \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}$$

dir. Bu son eşitsizliğe ϵ 'lu Cauchy (bk. Ekler denklem 8.1) eşitsizliği uygulanırsa

$$\left| B \left[k_m^0, \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right] \right| \leq \frac{C}{4\epsilon} \|k_m^0\|_{H^1(\Omega)}^2 + \epsilon \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \tag{3.45}$$

elde edilir. (3.44)-(3.45) birleştirilirse

$$\left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} A[k_m^0, k_m^0] \right) \leq \frac{C}{4\varepsilon} \|k_m^0\|_{H_0^1(\Omega)}^2 + \varepsilon \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2$$

sonucuna varılır. $\varepsilon = \frac{1}{2}$ için

$$\begin{aligned} \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} A[k_m^0, k_m^0] \right) &\leq \frac{C}{4 \times \frac{1}{2}} \|k_m^0\|_{H_0^1(\Omega)}^2 + \frac{1}{2} \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ 2 \left[\left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} A[k_m^0, k_m^0] \right) \right] &\leq 2 \left[\frac{C}{2} \|k_m^0\|_{H_0^1(\Omega)}^2 + \frac{1}{2} \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \right] \\ 2 \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d}{dt} (A[k_m^0, k_m^0]) &\leq 2 \left[\frac{C}{2} \|k_m^0\|_{H_0^1(\Omega)}^2 + \frac{1}{2} \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \right] \\ 2 \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d}{dt} (A[A[k_m^0, k_m^0]]) &\leq 2 \times \frac{C}{2} \|k_m^0\|_{H_0^1(\Omega)}^2 + \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d}{dt} (A[A[k_m^0, k_m^0]]) &\leq C \|k_m^0\|_{H_0^1(\Omega)}^2 \end{aligned}$$

Şimdi en son bulunan eşitsizliğin integralini aldığımızda

$$\begin{aligned} \int_0^T \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 dt + \int_0^T \frac{d}{dt} (A[k_m^0, k_m^0]) dt &\leq C \int_0^T \|k_m^0\|_{H^1(\Omega)}^2 dt \\ \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \sup_{0 \leq t \leq T} (A[k_m^0(t), k_m^0(t)]) - A[k_m^0(0), k_m^0(0)] &\leq C \int_0^T \|k_m^0\|_{H^1(\Omega)}^2 dt \\ \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \sup_{0 \leq t \leq T} (A[k_m^0(t), k_m^0(t)]) &\leq A[k_m^0(0), k_m^0(0)] \\ &\quad + C \int_0^T \|k_m^0\|_{H^1(\Omega)}^2 dt \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A[k_m^0(0), k_m^0(0)] &= \int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k \frac{\partial k_m^0(0)}{\partial x_i} \frac{\partial k_m^0(0)}{\partial x_j} dt \\ &= \int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n D_k d_m^i(0) w_i d_m^j(0) w_j dt \\ &= C \int_{\Omega} \sum_{i,j=1}^n (k_0)^2 dt \\ &= C \|k_0\|_{H^1(\Omega)}^2 \end{aligned}$$

dir. Teorem 7.0.2'den $\|k_m^0(0)\|_{H^1(\Omega)} \leq \|k_0\|_{H^1(\Omega)}$.

Böylece

$$\left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))} + \sup_{0 \leq t \leq T} \|k_m^0(t)\|_{H^1(\Omega)}^2 \leq C \int_0^T \|k_0\|_{H^1(\Omega)}^2 dt$$

elde edilir.

$$\forall k_m^0 \in H_0^1(\Omega) \text{ için } A[k_m^0, k_m^0] \geq \theta \int_{\Omega} |\nabla k_m^0|^2 dx \text{ olduğundan}$$

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|k_m^0(t)\|_{H^1(\Omega)}^2 \leq C \|k_0\|_{H^1(\Omega)}^2. \quad (3.46)$$

$m = m_l \rightarrow \infty$ giderken yukarıdaki eşitsizliğin limitini alırsak $k_m^0 \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$, $\frac{\partial k_m^0}{\partial t} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ sonucuna varılır.

Özellikle hemen hemen her t için her $z \in H^1(\Omega)$ için

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial k_m^0}{\partial t}, z \right) + B[k_m^0, z] &= 0 \\ B[k_m^0, z] &= - \left(\frac{\partial k_m^0}{\partial t}, z \right) \\ B[k_m^0, z] &= \left(-\frac{\partial k_m^0}{\partial t}, z \right). \end{aligned}$$

Hemen hemen her $0 \leq t \leq T$ için $\frac{\partial k_m^0}{\partial t} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ dir. $\frac{\partial k_m^0}{\partial t} \in H^1(\Omega)$ olduğundan eliptik düzgünlük teoreminden yani Teorem 7.0.1'den hemen hemen her $0 \leq t \leq T$ için $k_m^0 \in H^2(\Omega)$.

Böylece

$$\|k_m^0\|_{H^2(\Omega)}^2 \leq C \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|k_m^0\|_{L^2(\Omega)}^2$$

dir. Her iki tarafın integralini alırsak

$$\begin{aligned} \int_0^T \|k_m^0\|_{H^2(\Omega)}^2 dt &\leq C \int_0^T \left(\left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \left\| \frac{\partial k_m^0}{\partial t} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) dt \\ \|k_m^0\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} &\leq C \|k_0\|_{H^1(\Omega)} \end{aligned} \quad (3.47)$$

elde edilir.

Böylece (3.46), (3.47) deki eşitsizlikleri toplarsak

$$\|k^0\|_X + \|k^0\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} \leq 2C(\Omega, T) \|k_0\|_{H^1(\Omega)}$$

elde edilir.

$$k_0 > 0$$

olduğundan zayıf maksimum prensibinden $k^0(t, x) > 0$ 'ı ve böylece $k^0(t, x)$ in pozitifliği sağlar. (3.28)'deki eşitsizliklerin $m = 0$ için olanı aşağıda verilen genel $m \in \mathbb{N}$ için olandan farklı değildir ve bu nedenle tekrar ele alınmamıştır.

Tümevarım hipotezi: Keyfi bir $m \in \mathbb{N}_0$ için Lemma 3.2.2'deki iddiaları sağlansın.

Tümevarım adımı: $m + 1$ için kanıt (3.22)-(3.24) arasındaki üç denklemin her biri için ayrı ayrı yapılacaktır. Uygun $c_1 := c_1(\Omega, T)$ gömme sabiti için ve tümevarım hipotezi kullanırsak

$$\begin{aligned} \int_0^T \|k^m\|_{L^2(\Omega)}^2 dt &\leq c_1 \int_0^T \|k^m\|_{H^1(\Omega)}^2 dt \\ &\leq 4c_1 C^2(\Omega, T) T \|k_0\|_{H^1(\Omega)}^2 < \infty \end{aligned}$$

(7.4) yardımıyla bulunur ve böylece $k^m \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ elde edilir. Bununla birlikte lineer parabolik diferansiyel denklem teoreminden yola çıkarak ve (3.2), (3.3) ve (3.22) den oluşan başlangıç-sınır değer probleminin tek zayıf çözümünün varlığı bulunur ve $u^{m+1}(t, x)$ çözümü

$$\begin{aligned} u^{m+1} &\in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \\ \frac{\partial u^{m+1}}{\partial t} &\in L^2(0, T; L^2(\Omega)) \end{aligned}$$

ve $C(\Omega, T) = \max \{C_1(\Omega, T), C_1(\Omega, T)2\alpha C(\Omega, T)\sqrt{c_1 T}\}$ olmak üzere

$$\begin{aligned} \|u^{m+1}\|_X + \|u^{m+1}\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} &\leq C_1(\Omega, T) \left(2\alpha C(\Omega, T)\sqrt{c_1 T} \|k_0\|_{H^1(\Omega)} + \|u_0\|_{H^1(\Omega)} \right) \\ &\leq C(\Omega, T) \left(\|k_0\|_{H^1(\Omega)} + \|u_0\|_{H^1(\Omega)} \right) \end{aligned}$$

sağlar.

u^{m+1} için alt sınır tanımlamak amacı ile

$$\langle \varphi_t^{m+1}(t), \phi \rangle + D_u \int_{\Omega} \nabla \varphi^{m+1} \nabla \phi dx + \beta \int_{\Omega} \varphi^{m+1} \phi dx = \langle \alpha k^m, \phi \rangle \quad (3.48)$$

eşitliğine dayanan

$$\varphi^{m+1}(t, x) := u^{m+1}(t, x) - C_H e^{-\beta t} \quad (3.49)$$

yardımcı fonksiyonu tanımlansın. Her negatif olmayan $\phi \in H^1(\Omega)$ için (3.49) sağ tarafı pozitifdir. Ayrıca tanımı gereği $\varphi^{m+1}(0, x) \geq 0$ dir. Böylece zayıf maksimum prensibinin takibi ile $\varphi(0, x) \geq 0$ bulunur bu da $u^{m+1}(t, x) \geq C_H e^{-\beta t}$ sonucuna götürür.

$$\alpha(t, x) = \int_0^t \delta u^{m+1}(v, x) dv$$

ve

$$\beta(s, x) = \mu_2 v^m(s, x) \left(1 - \frac{v^m(s, x)}{v_c} - \frac{k^m(s, x)}{k_c} \right)$$

olmak üzere

$$v^{m+1}(t, x) = e^{-\alpha t} \left(v_0(x) + \int_0^t \beta(s, x) e^{\alpha(s, x)} ds \right) \quad (3.50)$$

lineer homojen olmayan (3.23) diferansiyel denkleminin çözümüdür.

(3.25)'i ispatlamak için

$$v^{m+1} \in L^\infty((0, T] \times \Omega) \quad (3.51)$$

ve

$$\frac{\partial v^{m+1}}{\partial t} \in L^\infty((0, T] \times \Omega) \quad (3.52)$$

olduğu gösterilmelidir.

Tümevarım hipotezinden dolayı ilk iddia (3.51)'in sağlandığı aşıkardır. (3.52)'nin ispatı için (3.23) denklemini kullanırsak

$$\begin{aligned} \left\| \frac{\partial v^{m+1}}{\partial t} \right\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} &\leq \mu_2 \|v^m\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} \left\| 1 - \frac{v^m}{v_c} - \frac{k^m}{k_c} \right\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} \\ &\quad + \delta \|v^{m+1}\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} \|u^{m+1}\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} \end{aligned} \quad (3.53)$$

tümevarım hipotezi başlangıç verilerinin düzgünlüğü ve ısı denklemlerinin çözümünün özellikleri

$$\|u^{m+1}\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} < \infty$$

yardımla (3.53) eşitsizliğinin sağ tarafının sonlu olduğu sonucuna varılır ki bu da (3.52)'nin ispatıdır.

Şimdi v^{m+1} in pozitifliğini ve (3.28)'deki ilgili eşitsizliği ispatlayalım. Bu amaçla tümevarım hipotezini kullanarak

$$\begin{aligned} v^{m+1}(t, x) &\leq \frac{v_c}{2} e^{-\alpha(t,x)} + \int_0^t \beta(s, x) e^{-(\alpha(t,x) - \alpha(s,x))} ds \\ &\leq \frac{v_c}{2} e^{-\alpha(t,x)} + \mu_2 \frac{v_c}{2} \int_0^t e^{-(\alpha(t,x) - \alpha(s,x))} ds \end{aligned}$$

olduğu görülür. Her $x \in \Omega$, $t \in [0, T]$ için $u^{m+1}(t, x) \geq \tilde{C}_H$ olacak şekilde pozitif \tilde{C}_H vardır.

Bu ise

$$\begin{aligned} v^{m+1}(t, x) &\leq \frac{v_c}{2} e^{-\delta \tilde{C}_H t} + \mu_2 \frac{v_c}{2} \frac{1}{\delta \tilde{C}_H} \left(1 - e^{-\delta \tilde{C}_H t} \right) \\ &\leq \frac{v_c}{2} \left(\left(1 - \frac{\mu_2}{\delta \tilde{C}_H} \right) e^{-\delta \tilde{C}_H t} + \frac{\mu_2}{\delta \tilde{C}_H} \right) \leq \frac{v_c}{2} \end{aligned}$$

eşitliğini verir.

Bu (3.50) ile birlikte v^{m+1} in pozitifliğini gerektirir.

Sonraki adımda $v^{m+1}(t, x)$ için denklem (3.30) ispatlanacaktır. Denklem (3.50)'yi kullanarak (3.30) ve tümevarım hipotezi yardımla

$$\begin{aligned}
\|v^{m+1}(t)\|_{H^1(\Omega)}^2 &= \left\| e^{-\alpha(t)}v_0 + e^{-\alpha(t)} \int_0^t \beta e^{\alpha(s)} ds \right\|_{H^1(\Omega)}^2 \\
&\leq \left\| v_0 + \int_0^t \left(\mu_2 v^m(s) - \mu_2 \frac{(v^m(s))^2}{v_c} - \mu_2 \frac{v^m(s) - k^m(s)}{k_c} \right) \right\|_{H^1(\Omega)}^2 \\
&\leq 2 \|v_0\|_{H^1(\Omega)}^2 + 2\mu_2^2 \left\| \int_0^t v^m(s) \left(1 - \frac{v^m(s)}{v_c} - \frac{k^m(s)}{k_c} \right) ds \right\|_{H^1(\Omega)}^2 \\
&\leq 2 \|v_0\|_{H^1(\Omega)}^2 + 2\mu_2^2 \left\| \int_0^t v^m(s) \left(1 - \frac{v^m(s)}{v_c} \right) ds \right\|_{H^1(\Omega)}^2 \\
&\leq 2 \|v_0\|_{H^1(\Omega)}^2 + 4\mu_2^2 \left(\left\| \int_0^t v^m(s) ds \right\|_{H^1(\Omega)}^2 + \frac{1}{v_c^2} \left\| \int_0^t (v^m(s))^2 ds \right\|_{H^1(\Omega)}^2 \right) \\
&\leq 2 \|v_0\|_{H^1(\Omega)}^2 [2 + 4\mu_2^2 C(\Omega, T) T^2] \leq \Theta(\Omega, T).
\end{aligned}$$

Lemma 3.2.2'nin $k^{m+1}(t, x)$ için olan iddiasını ispatlamak için $k^{m+1}(t, x)$ 'e (3.51), (3.52) ile Teorem (7.0.3) ve (c)'deki tümevarımın ilk adımındaki gerekçeler uygulanabilir.

Tümevarım hipotezi (3.31) kullanarak; $k_0(x) \in H^1(\Omega)$ olduğundan bir uygun gömme sabiti $c_2 := c_2(\Omega, T)$ ile

$$\begin{aligned}
\int_0^T \left\| k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 dt &\leq \int_0^T \left\| k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} \right) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 dt \\
&\leq 2 \int_0^T \|k^m\|_{L^2(\Omega)}^2 dt + 2 \int_0^T \left\| \frac{(k^m)^2}{k_c} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 dt \\
&\leq 2c_1^2 \int_0^T \|k^m\|_{H^1(\Omega)}^2 dt + 2\frac{c_2^4}{k_c^2} \int_0^T \|k^m\|_{H^1(\Omega)}^4 dt \\
&\leq 8c_1^2 C^2(\Omega, T) \|k_0\|_{H^1(\Omega)}^2 T_1 T_2 \\
&\quad + 32\frac{c_2^4}{k_c^2} C^4(\Omega, T) \|k_0\|_{H^1(\Omega)}^4 T_1 T_2 < \infty,
\end{aligned}$$

$k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ olduğu görülür.

Teorem (7.0.3)'ü uygularsak (3.2), (3.3) ve (3.24) den oluşan başlangıç-sınır değer probleminin

$$k^{m+1} \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$$

$$k_t^{m+1} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$$

özelliklerine sahip $k^{m+1}(t, x)$ tek bir zayıf çözümlü vardır.

Şimdi T_1 'i öyle seçelimki $\max \{T_1 C^2(\Omega, T), T_1 C^4(\Omega, T)\} \leq 1$ ve

$$T_2 := \min \left\{ \frac{1}{2}, \frac{1}{16\mu_2^2 c_1^2 \|k_0\|}, \frac{1}{64\mu_2^2 c_1^4 \|k_0\|^2} \right\}.$$

sağlasın. Şu halde

$$\int_0^T \left\| \mu_2 k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 dt \leq \|k_0\|_{H^1(\Omega)}$$

ve böylece

$$\|k^m\|_X + \|k^m\|_{L^2(0, T; H^2(\Omega))} \leq 2C(\Omega, T) \left(\|k_0\|_{H^1(\Omega)} \right)$$

eşitsizliği elde edilir.

k^{m+1} 'in pozitifliğinin ispatı amacı ile

$$\varrho^m := \frac{\eta t + k_c}{2} - k^m(t, x), \tag{3.54}$$

yardımcı fonksiyonunu her $m \in \mathbb{N}$ için $T_3 > 0$ in varlığını ispatlamamızı (matematiksel tümevarım yoluyla) olacak şekilde

$$k^m \leq k_c \tag{3.55}$$

sağlayacak şekilde tanımlansın.

İspat ((3.55) için). Tümevarım başlangıcı: $m = 0$ için (3.55)'deki ifadenin ispatı $m + 1$ için olanla özdeştir.

Tümevarım hipotezi: Keyfi bir $m \in \mathbb{N}_0$ için (3.55)'deki iddiayı sağlasın.

Tümevarım adımı: (3.24)'de (3.54)'ü yazarak

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varrho^{m+1}}{\partial t} - D_k \nabla^2 \varrho^{m+1} &= \frac{\eta}{2} - \mu_1 k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) + \nabla (\chi_c k^m \nabla u^{m+1}) \\ &\quad + \nabla (\xi_c k^m \nabla v^{m+1}) \end{aligned} \quad (3.56)$$

eşitliği elde edilir.

$$\eta = \frac{k_c}{T_3} \quad \text{and} \quad T_3 \leq \frac{1}{\mu_1}$$

olsun.

$$k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \leq \frac{k_c}{2}$$

olduğundan (3.56)'nın sağtarafı için aşağıdaki eşitsizlik

$$\frac{\eta}{2} - \mu_1 k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \geq \mu_1 \left(\frac{k_c}{2} - \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \right) \geq 0$$

elde edilir.

$\varrho^{m+1}(0, x) \geq 0$ 'ın inşasına göre $T \leq \frac{1}{\mu_1}$ için zayıf maksimum prensibini uygularsak

$$k^{m+1} < k_c$$

sonucundan

$$\varrho^m := \frac{\eta t + k_c}{2} - k^m(t, x) = \varrho^{m+1} \geq 0$$

olduğunu görülür. ■

(3.55) sayesinde, $\varrho^{m+1}(0, x) \geq 0$ için (3.28) in sağ tarafı pozitifdir. $k_0^{m+1} > 0$ hipotezini kullandığımızda, zayıf maksimum prensibi k^{m+1} 'in pozitifliğini söyler. Bu keyfi bir $m \in N_0$ için Lemma 3.2.2 deki tüm durumların ispatını ve dolayısıyla lemmanın ispatını sonlandırır. ■

Şimdi Teorem 3.2.4'ü ispatlanabilir.

3.2.2 Varlık ve Teklik

Teorem 3.2.4 *Denklem (3.2) ile verilen sınır koşulları ve denklem (3.3) ile verilen ve (3.17) ve (3.18) şartlarını sağlayan başlangıç koşullarına sahip (3.1) denklem sistemiyle verilen BSDP'nin $(u, k) \in (X \times X) \cap (Y \times Y)$ ve $v \in Z$ olan tek çözümünün olduğu bir $T > 0$ vardır.*

BSDP'nin zayıf çözümünün varlığını ispatlamak için $(v^m, k^m, u^m)_{m \in \mathbb{N}_0}$ tekrarlı dizisinin Cauchy dizisi olduğunu gösterilecektir.

$H^1(\Omega)$ ve $L^2(\Omega)$ 'nin tamlığından dolayı, bu durum dizinin (v, k, u) limit fonksiyonlarına dizinin yakınsaklığını gerektirecektir.

$$\begin{aligned} u^{m+1} - u^m &= U_1, & u^m - u^{m-1} &= U_2, \\ k^{m+1} - k^m &= K_1, & k^m - k^{m-1} &= K_2, \\ v^{m+1} - v^m &= V_1, & v^m - v^{m-1} &= V_2 \end{aligned} \quad (3.57)$$

olsun.

$m \in \mathbb{N}_0$ keyfi olsun. $u_0^m, u_0^{m+1} \in H^1(\Omega)$ ve $k^m, k^{m+1} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ olduğundan

$$u_0^{m+1} - u_0^m \in H^1(\Omega) \quad \text{ve} \quad k^{m+1} - k^m \in L^2(0, T; L^2(\Omega)).$$

Bir sonraki adımda $u^{m+1} - u^m$ farkına Teorem 7.0.3 uygularsak aşağıdaki denklemlere ulaşılır:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u^{m+1}}{\partial t} - D_u \nabla^2 u^{m+1} + \beta u^{m+1} &= \alpha k^m, \\ \frac{\partial u^m}{\partial t} - D_u \nabla^2 u^m + \beta u^m &= \alpha k^{m-1} \end{aligned}$$

ve bu iki denklem taraf tarafa çıkarılırsa

$$\frac{\partial (u^{m+1} - u^m)}{\partial t} - D_u \nabla^2 (u^{m+1} - u^m) + \beta (u^{m+1} - u^m) = \alpha (k^m - k^{m-1})$$

$$\|u^{m+1} - u^m\|_X^2 \leq C(\Omega, T) \int_0^T \|\alpha k^m - \alpha k^{m-1}\|_{L^2(\Omega)}^2 dt.$$

Yukarıdaki eşitsizliğin sağ tarafı gömme sabiti $c_3 := c_3(\Omega, T)$ ile aşağıdaki gibi daha iyi tahmin edilir. Burada $T_4 = \min \left\{ \frac{1}{4}, \frac{1}{4C(\Omega, T)\alpha^2 c_3^2} \right\}$ olmak üzere

$$\begin{aligned} \|u^{m+1} - u^m\|_X^2 &\leq C(\Omega, T) \alpha^2 c_3^2 \int_0^T \|k^m - k^{m-1}\|_{H^1(\Omega)}^2 dt \\ &\leq C(\Omega, T) \alpha^2 c_3^2 T_4 \|k^m - k^{m-1}\|_X^2 \leq \frac{1}{4} \|k^m - k^{m-1}\|_X^2 \end{aligned} \quad (3.58)$$

elde edilir.

$(v^m)_{m \in \mathbb{N}}$ dizisinin bir Cauchy dizisi olduğunu göstermek için, denklem (3.23)'de v^m ve v^{m+1} için yazılan terim göz önüne alınır ve taraf tarafa çıkarılırsa

$$\begin{aligned} \frac{\partial v^{m+1}}{\partial t} + \delta u^{m+1} v^{m+1} &= \mu_2 v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right), \\ \frac{\partial v^m}{\partial t} + \delta u^m v^m &= \mu_2 v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right) \end{aligned}$$

olduğundan

$$\frac{\partial (v^{m+1} - v^m)}{\partial t} + \delta (u^{m+1} v^{m+1} - u^m v^m) = \mu_2 \left(v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) - v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right) \right).$$

elde edilir.

$$h(v^m, v^{m-1}) := \mu_2 \left(v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) - v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right) \right) \text{ olsun.}$$

(3.57)'den

$$\frac{\partial}{\partial t} (V_1)^2 + \delta (u^{m+1} v^{m+1} - u^m v^m) (V_1) = h(v^m, v^{m-1}) (V_1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} (V_1)^2 + \delta u^{m+1} (v^{m+1})^2 - \delta u^{m+1} v^{m+1} v^m - \delta u^m v^m v^{m+1} + \delta u^m (v^m) &= \\ h(v^m, v^{m-1}) (V_1) \end{aligned}$$

$$\frac{1}{2} \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} (V_1)^2 dx + \delta \int_{\Omega} (V_1)^2 u^{m+1} dx = \int_{\Omega} (h(v^m, v^{m-1}) - \delta v^m (U_1)) (V_1) dx$$

Böylece

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|V_1\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \\ &2\mu_2 \int_{\Omega} \left| \left(v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) - v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right) \right) (V_1) \right| dx \\ &+ 2\delta \int_{\Omega} |v^m (U_1) (V_1)| dx \\ &\leq 2\mu_2 \left\| v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) - v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right) \right\|_{L^2(\Omega)} \\ &+ 2\delta \|v^m (U_1)\|_{L^2(\Omega)} \|V_1\|_{L^2(\Omega)}. \end{aligned} \quad (3.59)$$

Yukarıdaki terimlerin herbiri için sınırlar bir sonraki adımda bulunacaktır..

Bu amaçla ilk olarak gömme sabiti $c_4 := c_4(\Omega, T)$ olmak üzere sağdaki birinci terim için (3.25) kullanılarak

$$M_{\max} := \left\{ M_{v^m} := \|v^m\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)}, N_{v^{m-1}} := \|v^{m-1}\|_{L^\infty((0,T] \times \Omega)} \right\}$$

$$C_{\bar{v}} := 4\mu_2 \left(1 + \frac{M_{\max}}{v_c} \right) \text{ ve } C_{\bar{k}} := \frac{2\mu_2 v_c}{k_c} \text{ olmak üzere}$$

$$\begin{aligned} \left\| 2\mu_2 v^m - v^{m-1} - \frac{(v^m)^2}{v_c} + \frac{(v^{m-1})^2}{v_c} - \frac{v^m k^m}{k_c} + \frac{v^{m-1} k^{m-1}}{k_c} \right\|_{L^2(\Omega)} &\leq \\ 2\mu_2 \|V_2\|_{L^2(\Omega)} + \frac{4\mu_2 M_{\max}}{v_c} \|V_2\|_{L^2(\Omega)} + 2\frac{\mu_2 v_c}{k_c} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + 2\mu_2 \|V_2\|_{L^2(\Omega)} & \\ \leq C_{\bar{v}} \|V_2\|_{L^2(\Omega)} + C_{\bar{k}} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} & \end{aligned}$$

eşitsizliği elde edilir.

Şimdi (3.59) un sağ tarafındaki ikinci terimi için $C_u := \delta v_c C_4$ olmak üzere

$$\begin{aligned} 2\delta \|v^m (U_1)\|_{L^2(\Omega)} &\leq 2\delta C_4 \frac{v_c}{2} \|U_1\|_{H^1(\Omega)} \\ &= C_{\bar{u}} \|U_1\|_{H^1(\Omega)} \end{aligned}$$

elde edilir.

Yukarıdaki iki tahmin böylece

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|V_1\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \frac{1}{2} \left(C_{\tilde{v}} \|V_2\|_{L^2(\Omega)} + C_{\tilde{k}} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + C_{\tilde{u}} \|U_2\|_{H^1(\Omega)} \right)^2 + \frac{1}{2} \|V_1\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ &\leq C_{\tilde{v}}^2 \|V_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{\tilde{k}}^2 \|K_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{\tilde{u}}^2 \|U_1\|_{H^1(\Omega)}^2 + \frac{1}{2} \|V_1\|_{L^2(\Omega)}^2 \end{aligned}$$

eşitsizliğini verir.

Gronwall eşitsizliği uygulandığında

$$\|V_1\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq e^{t/2} \int_0^t \left(C_{\tilde{v}}^2 \|V_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{\tilde{k}}^2 \|K_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{\tilde{u}}^2 \|U_1\|_{H^1(\Omega)}^2 \right) ds$$

sonucuna varılır ve son olarak $D(\Omega, T) = e^{t/2} \max \{ C_{\tilde{v}}^2, C_{\tilde{k}}^2, C_{\tilde{u}}^2 \}$ ile

$$\begin{aligned} \|V_1\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 &\leq D(\Omega, T) \left(\|V_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \|K_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \|U_1\|_X^2 \right) T_5 \\ &\leq \frac{1}{4} \left(\|V_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \|K_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \|U_1\|_X^2 \right) \\ &\leq \frac{1}{4} \left(\|V_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \frac{5}{4} \|K_2\|_X^2 \right) \end{aligned} \quad (3.60)$$

elde edilir. Burada $T_5, D(\Omega, T) T_5 \leq \frac{1}{4}$ olacak şekilde seçilmiştir.

Şimdi

$$k_0^m, k_0^{m+1} \in H^1(\Omega) \text{ ve } k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right), k^{m+1} \left(1 - \frac{k^{m+1}}{k_c} - \frac{v^{m+1}}{v_c} \right) \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$$

olduğundan

$$k_0^{m+1} - k_0^m \in H^1(\Omega)$$

ve

$$\left[\mu_1 k^{m+1} \left(1 - \frac{k^{m+1}}{k_c} - \frac{v^{m+1}}{v_c} \right) - \mu_1 k^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) \right] \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$$

elde edilir.

$k^{m+1} - k^m$ farkına Teorem 7.0.3'ü uygulandığında aşağıdaki ifadelere ulaşılır. Burada

$$K_{\max} := \max \left\{ K_{k^m} := \|k^m\|_{L^2(\Omega)}, V_{k^{m-1}} := \|k^{m-1}\|_{L^2(\Omega)} \right\}$$

olmak üzere

$$\frac{\partial k^{m+1}}{\partial t} - D_k \nabla^2 k^{m+1} + \nabla (\chi_k k^m \nabla u^{m+1}) + \nabla (\xi_k k^m \nabla v^{m+1}) = \mu_1 v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right)$$

$$\frac{\partial k^m}{\partial t} - D_k \nabla^2 k^m + \nabla (\chi_k k^{m-1} \nabla u^m) + \nabla (\xi_k k^{m-1} \nabla v^m) = \mu_1 v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right)$$

$$\|K_1\|_X^2 \leq C(\Omega, T) \int_0^T \left\| \mu_1 v^m \left(1 - \frac{k^m}{k_c} - \frac{v^m}{v_c} \right) - \mu_1 v^{m-1} \left(1 - \frac{k^{m-1}}{k_c} - \frac{v^{m-1}}{v_c} \right) \right\| dt$$

$$\begin{aligned} \mu_1 \left\| k^m - k^{m-1} - \frac{(k^m)^2}{k_c} + \frac{(k^{m-1})^2}{k_c} - \frac{k^m v^m}{v_c} + \frac{k^{m-1} v^{m-1}}{v_c} \right\|_{L^2(\Omega)} &\leq \\ \mu_1 \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + \frac{2\mu_1 K_{\max}}{k_c} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + \frac{\mu_1 k_c}{v_c} \|V_2\|_{L^2(\Omega)} &\quad (3.61) \end{aligned}$$

eşitsizliği elde edilir.

$$\text{Eşitsizlik (3.61)'de } T_6 = \min \left\{ \frac{1}{4}, \frac{1}{4C(\Omega, T) k_{\tilde{k}}^2 c_6^2} \right\}, T_7 = \min \left\{ \frac{1}{4}, \frac{1}{4C(\Omega, T) k_{\tilde{v}}^2 c_7^2} \right\} \text{ ve}$$

$$k_{\tilde{k}} := \mu_1 \left(1 + \frac{2K_{\max}}{k_c} \right), k_{\tilde{v}} := \frac{\mu_1 k_c}{v_c}$$

tanımları yapılırsa

$$\mu_1 \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + \frac{2\mu_1 K_{\max}}{k_c} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + \frac{\mu_1 k_c}{v_c} \|V_2\|_{L^2(\Omega)} = k_{\tilde{k}} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + k_{\tilde{v}} \|V_2\|_{L^2(\Omega)}$$

$$\begin{aligned}
\|K_1\|_X^2 &\leq C(\Omega, T) \int_0^T \left(k_{\bar{k}} \|K_2\|_{L^2(\Omega)} + k_{\bar{v}} \|V_2\|_{L^2(\Omega)} \right)^2 dt \\
&\leq C(\Omega, T) \left[k_{\bar{k}}^2 \int_0^T \|K_2\|_{L^2(\Omega)}^2 dt + k_{\bar{v}}^2 \int_0^T \|V_2\|_{L^2(\Omega)}^2 dt \right] \\
&\leq C(\Omega, T) \left[k_{\bar{k}}^2 c_6^2 \int_0^T \|K_2\|_{H^1(\Omega)}^2 dt + k_{\bar{v}}^2 c_7^2 \int_0^T \|V_2\|_{H^1(\Omega)}^2 dt \right] \\
&\leq C(\Omega, T) k_{\bar{k}}^2 c_6^2 T_6 \|K_2\|_X^2 + C(\Omega, T) k_{\bar{v}}^2 c_7^2 T_7 \|V_2\|_X^2 \\
&\leq \frac{1}{4} \|K_2\|_X^2 + \frac{1}{4} \|V_2\|_X^2
\end{aligned} \tag{3.62}$$

elde edilir.

Yukarıdaki eşitsizlikler bir arada düşünülürse

$$\begin{aligned}
\|K_1\|_X^2 + \|V_1\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \|U_1\|_X^2 &\leq \frac{1}{4} \|K_2\|_X^2 + \frac{1}{4} \|V_2\|_X^2 \\
&\quad + \frac{1}{4} \left(\|V_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 + \frac{5}{4} \|K_2\|_X^2 \right) \\
&\quad + \frac{1}{4} \|K_2\|_X^2 \\
&\leq \frac{1}{16} \left[14 \|K_2\|_X^2 + 9 \|V_2\|_{L^\infty(0,T;L^2(\Omega))}^2 \right]
\end{aligned}$$

eşitsizliği elde edilir.

Bu nedenle $(u^m, v^m, k^m) \in X \times L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \times X$ de bir Cauchy dizisidir. Buradan zayıf çözümün varlığına ulaşılır.

(u_1, v_1, k_1) ve (u_2, v_2, k_2) (3.1) denklem sisteminin iki çözümü olsun. Önceki (3.58),(3.60) ve (3.62) eşitsizliklerinden

$$\|k_1 - k_2\|_X^2 \leq \frac{1}{4} \|k_1 - k_2\|_X^2 + \frac{1}{4} \|v_1 - v_2\|_X^2 \tag{3.63}$$

$$\|u_1 - u_2\|_X^2 \leq \frac{1}{4} \|k_1 - k_2\|_X^2 \tag{3.64}$$

$$\|v_1 - v_2\|_X^2 \leq \frac{1}{4} \|k_1 - k_2\|_X^2 + \frac{1}{4} \|v_1 - v_2\|_X^2 \tag{3.65}$$

olacaktır. Böylece (3.63) ve (3.65) ifadelerinden $k_1 = k_2$ ve (3.64) ifadesi ile de $u_1 = u_2$ bulunur. Son olarak yine (3.65) eşitsizliği kullanılarak $v_1 = v_2$ bulunur. Bu ise çözümlerin tek olduğunu gösterir.

BÖLÜM 4

NÜMERİK SONUÇLAR

Bu bölümde (4.2) modeli nümerik olarak çözümlenerek sistemin davranışı belirlenmiştir. Nümerik olarak çözmek için öncelikle sistem denklemleri birimsizleştirilmiş ve birimsiz sistem sonlu farklar metodu yardımıyla ayrıştırılarak çözülmüştür.

4.1 BİRİMSİZLEŞTİRME

Model sistem denklemlerini birimsizleştirmek için denklemlerdeki değişkenler ve parametreler aşağıdaki referans değişkenleri kullanılarak birimsiz niceliklere dönüştürülmüştür:

1. L : referans uzunluk ölçüğü, (istilanın erken aşamasında kanser hücrelerinin maksimum istila uzunluğu $0.1 - 1\text{cm}$)

2. $\tau = \frac{L^2}{D}$: referans zaman birimi. Burada D referans kimyasal difüzyon katsayısıdır (örneğin $10^{-6}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$). Buradan, τ 'nin $10^4 - 10^6$ saniye arasında değiştiği görülür.

3. k_c : Referans tümör hücresi yoğunluğu, v_c : ECM yoğunluğu ve u_c : uPA referans konsantrasyonu (k_c , v_c ve u_c uygun referans değişkenleridir.)

Referans birimlerini kullanarak aşağıdaki birimsiz değişkenler elde edilir:

$$\tilde{t} = \frac{t}{\tau}, \tilde{x} = \frac{x}{L}, \tilde{k} = \frac{k}{k_c}, \tilde{v} = \frac{v}{v_c}, \tilde{u} = \frac{u}{u_c}. \quad (4.1)$$

(4.1) ifadesindeki birimsiz değişkenler ve model sistemimiz (3.1) kullanılarak aşağıdaki yeni parametreler

$$\begin{aligned}\tilde{D}_k &= \frac{D_k}{D}, \quad \tilde{D}_u = \frac{D_u}{D}, \quad \tilde{\chi}_k = \chi_k \frac{u_c}{D}, \quad \tilde{\xi}_k = \xi_k \frac{v_c}{D}, \\ \tilde{\mu}_1 &= \mu_1 \tau, \quad \tilde{\mu}_2 = \mu_2 \tau, \quad \tilde{\delta} = \delta u_c \tau, \quad \tilde{\alpha} = \alpha \tau \frac{k_c}{u_c}, \quad \tilde{\beta} = \beta \tau\end{aligned}$$

ile karşılık gelen birimsiz denklem sistemi

$$\begin{aligned}\frac{\partial k}{\partial t} &= \underbrace{D_k \nabla^2 k}_{\text{difüzyon}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi_k k \nabla u)}_{\text{kemotaksis}} - \underbrace{\nabla \cdot (\xi_k k \nabla v)}_{\text{haptotaksis}} + \underbrace{\mu_1 k (1 - k - v)}_{\text{çoğalma}} \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \underbrace{-\delta uv}_{\text{proteoliz}} + \underbrace{\mu_2 v (1 - k - v)}_{\text{yeniden yapılandırma}} \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= \underbrace{D_u \nabla^2 u}_{\text{difüzyon}} + \underbrace{\alpha k}_{\text{üretim}} - \underbrace{\beta u}_{\text{bozunum}}\end{aligned}\tag{4.2}$$

elde edilir. Burada notasyonda kolaylık amacıyla tildeler (\sim) atılmıştır.

4.2 MODELİN AYRIŞTIRILMASI

Modeli ayırıştırmak için sonlu farklar metodu kullanılmıştır. $[0, 1]$ aralığı m eşit parçaya bölünerek $m + 1$ tane düğüm noktası elde edilmiştir. Sistemdeki denklemde zaman türevini ayırıştırmak için ileri fark metodu kullanılmıştır.

İlk olarak uPA dinamiğini karakterize eden denklemde uzaysal türevi ayırıştırmak için merkezi fark uygulanarak

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} = D_u \left(\frac{u_{i-1}^{n+1} - 2u_i^{n+1} + u_{i+1}^{n+1}}{\Delta x^2} \right) - \alpha k_i^{n+1} - \beta u_i^{n+1} \quad i = 1, 2, \dots, m\tag{4.3}$$

fark denklemi elde edilmiştir. Burada Δt ve Δx sırasıyla zaman ve uzay yönlerindeki artış miktarını, n zaman düzeyini belirtmektedir. (4.3) fark denkleminde k 'nin güncellenmiş değerleri bilinmediğinden k açık olarak hesaplanmaktadır. $n + 1$ zaman düzeyinde ayırıştırlan uzay noktalarında (4.3) denkleminin kullanımı ile

$$\mathbf{A}_u \mathbf{u}^{n+1} = \mathbf{u}^n + \alpha \Delta t \mathbf{k}^n\tag{4.4}$$

matris vektör sistemi elde edilmiştir. Burada 1. ve m . vektör bileşenlerinin hesabında karşılaşılan u_{-1} , k_{-1} ve u_{m+1} , k_{m+1} değerleri (3.2) ile verilen sınır koşullarına geri fark uygula-

arak bulunmuştur. (4.4) eşitliğinde $\mathbf{A}_u (n + 1) \times (n + 1)$ boyutlu tridiogonal (üç köşegensel) matris, \mathbf{k} ve \mathbf{u} $(n + 1)$ boyutlu sırasıyla k ve u nun ayrıştırmadaki değerlerini içeren vektörlerdir.

Şimdi (4.4) denklemi ile bir sonraki zaman adımı olan $(n + 1)$ 'de hesaplanan güncellenmiş uPA değerleri u_i^{n+1} kullanılarak ECM konsantrasyonu v nin $(n + 1) -$ inci zaman düzeyinde her $i = 0, 1, 2, \dots, m$ için değeri

$$v_i^{n+1} = \frac{v_i^n (1 + (\mu_2 \Delta t - \mu_2 \Delta t k_i^n - \mu_2 \Delta t v_i^n))}{1 + \delta \Delta t u_i^{n+1}} \quad (4.5)$$

denklemleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Kanser yoğunluğu için olan kısmi diferansiyel denklem sistemi (4.2)'deki ilk denklemin sağ tarafındaki ikinci ve üçüncü terimi ayrıştırmak için Eberl (Eberl and Demaret 2007) tarafından verilen standart olmayan sonlu fark metodu kullanılırsa x_i ' nin düzlemdeki komşu noktalarının kümesi $N_i = \{i - 1, i + 1\}$, $i = 1, 2, 3, \dots, m$ olmak üzere

$$\nabla (\chi_k k \nabla u)|_{x_i} = \frac{1}{2\Delta x^2} \sum_{j \in N_i} (k_j^n + k_i^n) (u_j^{n+1} - u_i^{n+1}) \quad (4.6)$$

$$\nabla (\xi_k k \nabla v)|_{x_i} = \frac{1}{2\Delta x^2} \sum_{j \in N_i} (k_j^n + k_i^n) (v_j^{n+1} - v_i^{n+1}) \quad (4.7)$$

elde edilir. Burada $i = 1$ ve $i = m$ için uPA konsantrasyon denklemi ayrıştırmada olduğu gibi Neumann tipindeki (3.2) sınır koşulları kullanılmıştır. Böylece kanser hücre yoğunluğunu ihtiva eden denklem $(n + 1)$ zaman düzeyinde ayrıştırdığımız uzay noktalarındaki değerlerini hesaplamak için

$$\mathbf{A}_k \mathbf{k}^{n+1} = \mathbf{k}^n + \mathbf{k}_k^{\tilde{n}} \quad (4.8)$$

matris vektör sistemi elde edilir. (4.8) eşitliğinde $\mathbf{A}_k (n + 1) \times (n + 1)$ boyutlu tridiogonal (üç köşegensel) matris olup, k yı ayrıştırmadaki değerleri içeren \mathbf{k} vektörü ve $\mu_1 k_i^n (1 - k_i^n - v_i^{n+1})$ çoğalma terimini içeren $\mathbf{k}_k^{\tilde{n}}$ vektörü $(n + 1)$ boyutludur.

Başlangıç koşulu olarak ECM ile kaplı uzayın ufak bir bölümünde kanser hücrelerinin var olduğu ve uPA konsantrasyonu kanser hücre yoğunluğu ile orantılı olduğu kabulü ile

$$k(x, 0) = \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right), \quad x \in [0, 1] \text{ ve } \varepsilon > 0$$

$$v(x, 0) = 1 - \frac{1}{2} \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right), \quad x \in [0, 1] \text{ ve } \varepsilon > 0 \quad (4.9)$$

$$u(x, 0) = \frac{1}{2} \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right), \quad x \in [0, 1] \text{ ve } \varepsilon > 0$$

başlangıç koşul sistemi elde edilmiş olur.

Nümerik çözümler yapılırken parametreler Çizelge 4.1'de verilen değer aralıklarında alınmıştır.

Çizelge 4.1. Parametre değer aralığı (Chaplain and Lolas 2006).

Parametreler	Değer Aralığı
D_k	$10^{-3} - 10^{-5}$
D_u	$0.001 - 1$
χ_k	$0.001 - 1$
ξ_k	$0.001 - 1$
μ_1	$0.05 - 2$
α	$0.05 - 1$
β	$0.13 - 0.95$
μ_2	$0.15 - 2.5$

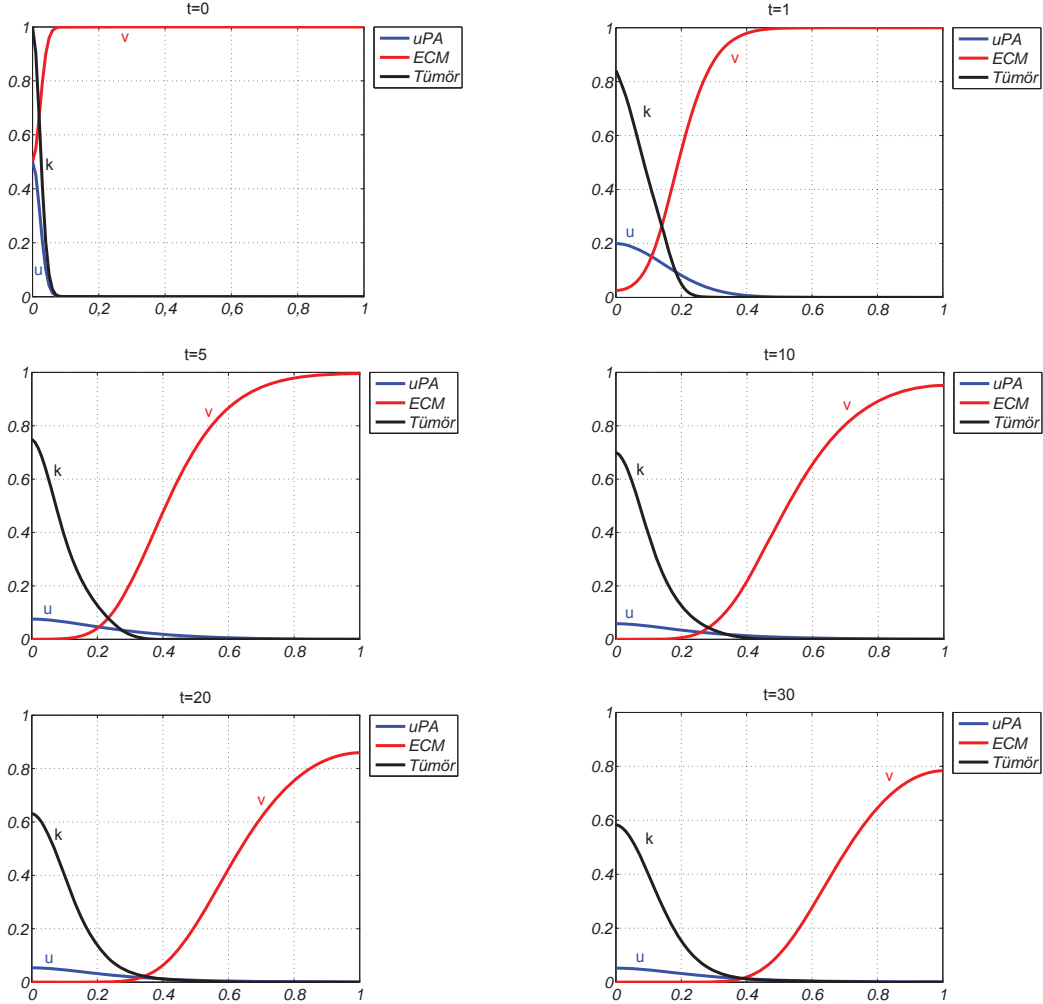
4.3 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR

İlk etapta kanser hücrelerinin kemotaksis yoluyla ilerlemesi ihmal edilerek

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial k}{\partial t} &= \underbrace{D_k \nabla^2 k}_{\text{difüzyon}} - \underbrace{\nabla \cdot (\xi_k k \nabla v)}_{\text{haptotaksis}} + \underbrace{\mu_1 k (1 - k - v)}_{\text{çoğalma}} \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= \underbrace{-\delta uv}_{\text{proteoliz}} + \underbrace{\mu_2 v (1 - k - v)}_{\text{yeniden yapılandırma}} \\
 \frac{\partial u}{\partial t} &= \underbrace{D_u \nabla^2 u}_{\text{difüzyon}} + \underbrace{\alpha k}_{\text{üretim}} - \underbrace{\beta u}_{\text{bozunum}}
 \end{aligned} \quad (4.10)$$

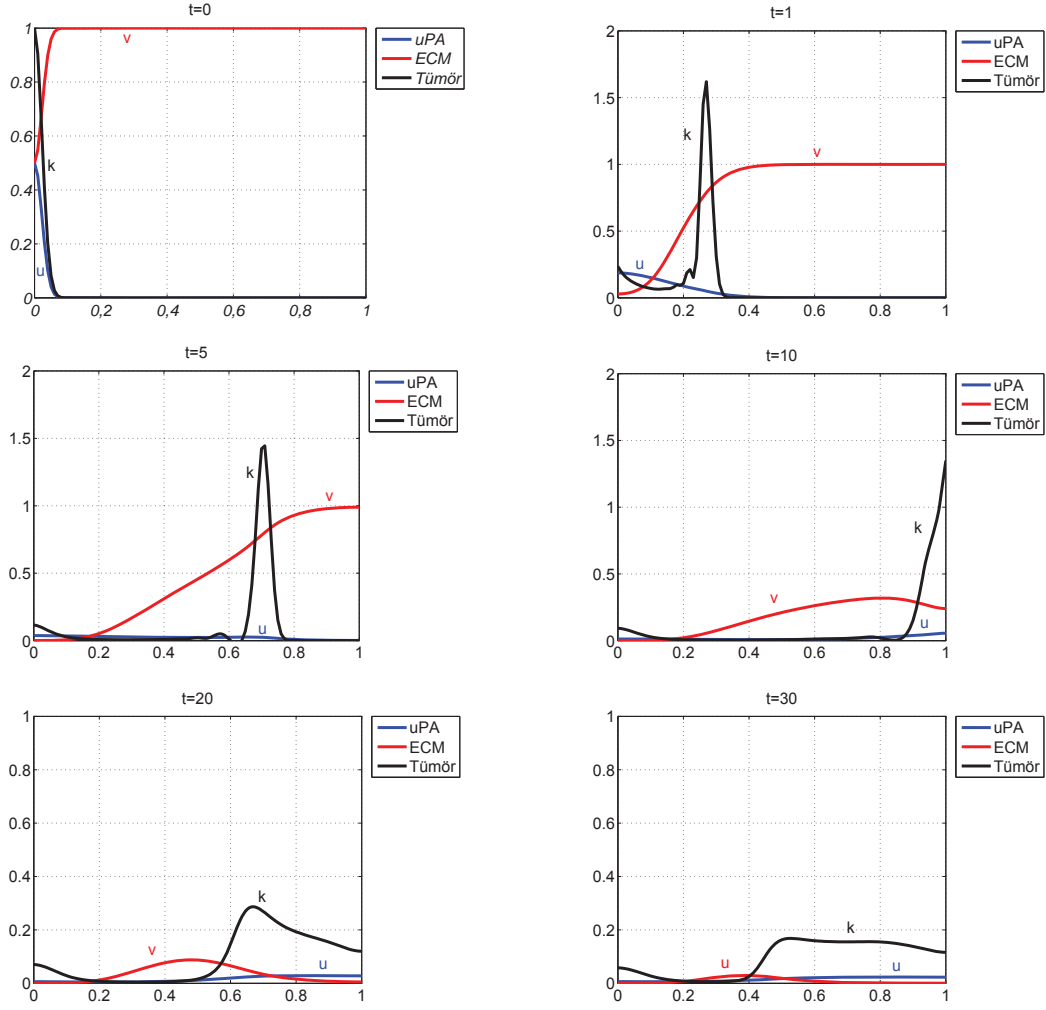
denklemler sistemi, (3.2) sınır koşulları ve (4.9) başlangıç koşullarından oluşan problem çözülmüştür. İlk simülasyonda aşağıdaki parametre değerleri sabitlenmiştir.

$$D_k = 10^{-4}, D_u = 10^{-2}, \xi_k = 5 \times 10^{-3}, \alpha = 0.05, \beta = 0.3, \delta = 10, \mu_1 = \mu_2 = 0$$



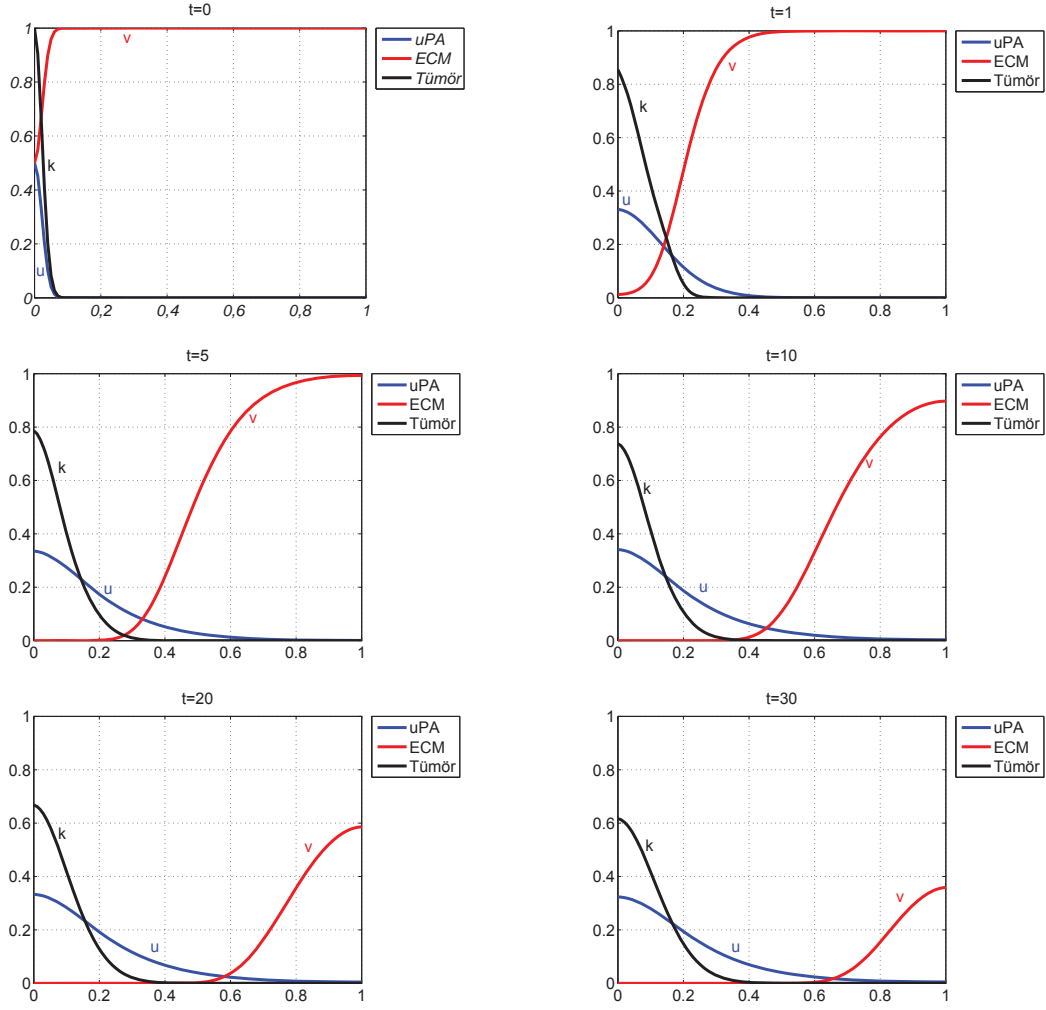
Şekil 4.1. Kanser hücre - uPA - ECM yoğunluklarının çoğalma terimi olmadığı durumda farklı zamanlardaki değişimleri.

Şekil 4.1’de altı farklı zamanda kanser hücre yoğunluğu, uPA konsantrasyonu ve ECM yoğunluğu değişimi gösterilmiştir. Başlangıçta $t = 1$ (~ 3 saat) de kanser hücresi ortamda küçük bir bölgeye nüfuz etmektedir. $t = 30$ ($\sim 3, 5$ gün) de düşük yoğunluktaki kanser hücreleri VN’nin yardımıyla bölgenin ortalarına doğru göç etmektedir.



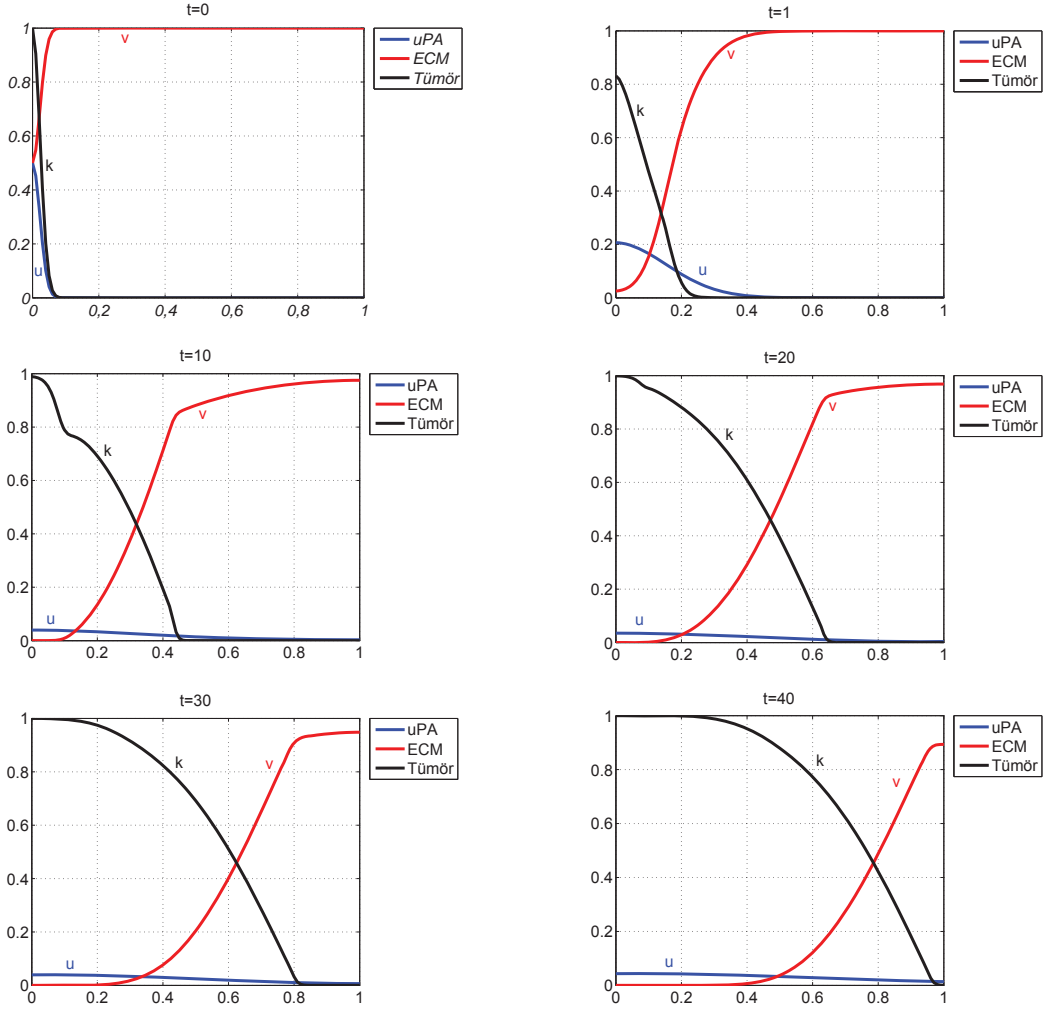
Şekil 4.2. Haptotaksisin istilaya etkisi.

Şekil 4.2 'yi elde ederken haptotaktik katsayı artırılarak $\xi_c = 0.05$ olarak alınmıştır. Diğer değerler Şekil 4.1 'i elde ederken kullanılanlarla aynı alınmıştır. Şekil 4.2 de $t = 1$ (~ 3 saat) de tümörün öncü kenarında bir hücre kümesi görülmektedir. $t = 10$ (~ 1 gün) da bu oluşan hücre kümesi ECM'nin aracılığıyla haptotaksisi kullanarak bölgenin yarısına kadar göç etmiştir. Başka bir söyleyişle uPA kanser hücreleri tarafından öncü kenarlarında üretilir böylece göçün ön liderlerinin olduğu yerlerde ECM bozunması oluşur. Kanser hücrelerinin bozunmuş doku bölgesindeki haptotaktik göçü v nin gradientlerinin sorumluluğundadır. $t = 30$ (~ 3.5 günde) de kanser hücreleri ekstraselüler çevreyi bozarak bölgenin tamamına yakın kısmına göç etmiştir.



Şekil 4.3. uPA'nın istilaya etkisi.

Şekil 4.3'ü elde ederken Şekil 4.1'de kullanılan değerlerden farklı olarak uPA üretim oranı α artırılarak $\alpha = 0.0075$ ve uPA'nın bozunum oranı β 'yi azaltılarak $\beta = 0.15$ olarak alınmıştır. $t = 1$ (~ 3 saat) de Şekil 4.1 ile Şekil 4.3'ü karşılaştırdığımızda Şekil 4.3'de ilk bölgelerde uPA konsantrasyonunun daha fazla olduğu görülmektedir. uPA konsantrasyonunun fazla olması nedeniyle görüldüğü gibi $t = 10$ (~ 1 gün) da Şekil 4.1'e göre Şekil 4.3'de ECM yoğunluğu azalmıştır. $t = 30$ ($\sim 3,5$ gün) da Şekil 4.1 ile Şekil 4.3'de kanser hücreleri hemen hemen aynı bölgelere nüfuz etmelerine rağmen Şekil 4.3' de uPA'nın etkisinden dolayı ECM yoğunluğu daha azdır.



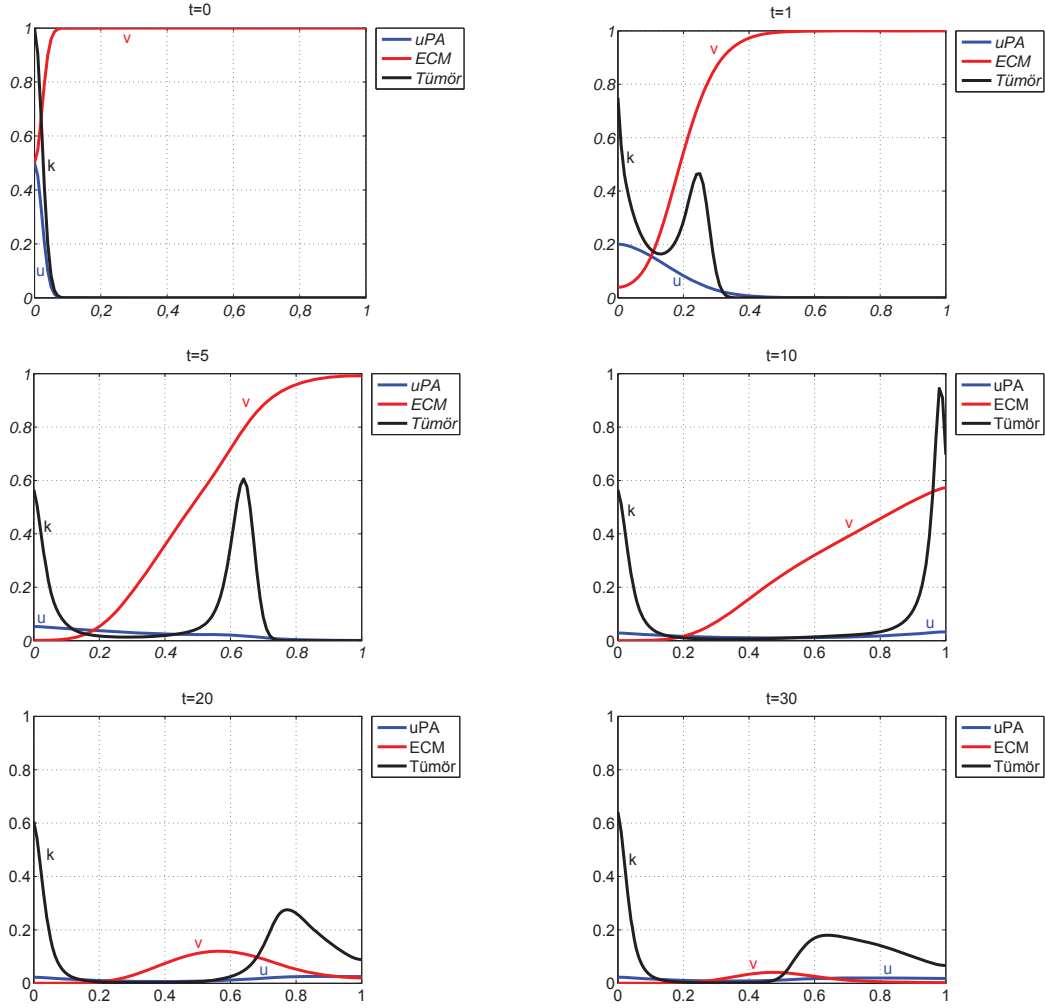
Şekil 4.4. Kanser hücre çoğalmasının ve ECM yeniden yapılandırmasının istilaya etkisi.

Şekil 4.4'te kanser hücrelerinin çoğalması ve ECM bileşenlerinin kendini yapılandırmasının istilaya etkisi incelenmiştir. Bu amaçla Şekil 4.3'ten farklı olarak kanser hücrelerinin çoğalma katsayısı $\mu_1 = 0.5$ ve ECM yeniden yapılanma katsayısı $\mu_2 = 1.25$ olarak alınmıştır. $t = 1$ de bölgenin solunda kümelenen kanser hücreleri $t = 10$ da bölgenin hemen hemen yarısını işgal etmişlerdir. Bu durum bölgenin solunda kümelenen kanser hücreleri tarafından salgılanan uPA'nın ECM yi aşındırmasının doğal bir sonucudur. Aşındırılan doku üzerinde kanser hücreleri aşındırılan ECM gradientleri yönünde haptotaktik olarak hareket etmektedir. $t = 40$ ' da kanser hücrelerinin aşındırılmış ECM'yi tamamen işgal etmiş oldukları görülmektedir.

Bundan sonraki adımda ihmal edilen kemotaktik yayılma sisteme dahil edilecektir. Böylece kanser hücre istilası gelişiminde uPA kemotaksis ve ECM haptotaksisinin istilayı yavaşlatan veya hızlandıran etkileri açıklanabilir. Bu nedenle ilerleyen kısımlarda bu iki karakteristik göç mekanizmasının eş zamanlı olarak işleyişi araştırılacaktır. Bu amaçla, birleşik kemotaksis ve haptotaksis terimlerinin bulunduğu sistem yazılırsa:

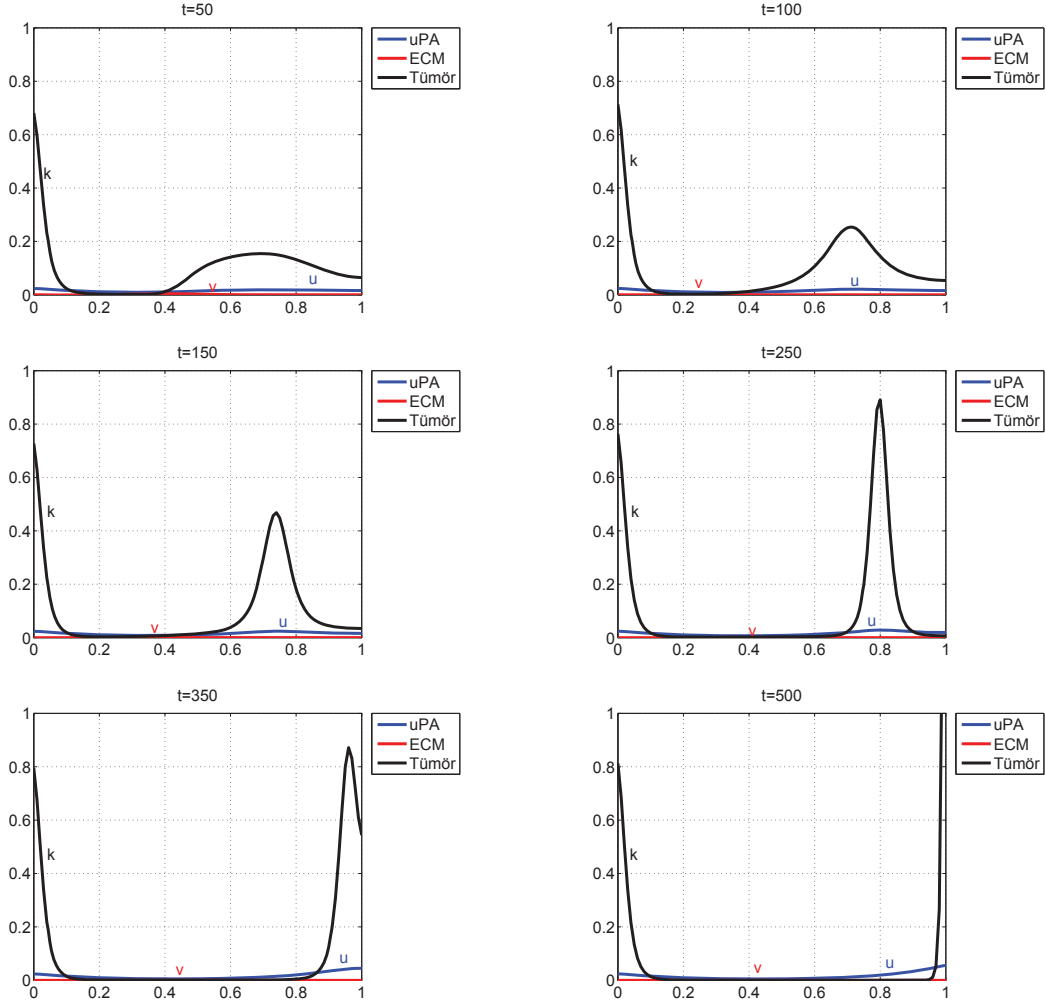
$$\begin{aligned}
\frac{\partial k}{\partial t} &= \underbrace{D_k \nabla^2 k}_{\text{difüzyon}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi_k k \nabla u)}_{\text{kemotaksis}} - \underbrace{\nabla \cdot (\xi_k k \nabla v)}_{\text{haptotaksis}} + \underbrace{\mu_1 k (1 - k - v)}_{\text{çoğalma}} \\
\frac{\partial v}{\partial t} &= \underbrace{-\delta uv}_{\text{proteoliz}} + \underbrace{\mu_2 v (1 - k - v)}_{\text{yeniden yapılandırma}} \\
\frac{\partial u}{\partial t} &= \underbrace{D_u \nabla^2 u}_{\text{difüzyon}} + \underbrace{\alpha k}_{\text{üretim}} - \underbrace{\beta u}_{\text{bozunum}} .
\end{aligned}$$

Sistemi tamamlamak için (3.2) tarafından sunulan sınır koşullarını, (4.9) tarafından sunulan başlangıç koşulları kullanılmıştır.



Şekil 4.5. Kemotaktik ve haptotaktik etki artırıldığında istila.

Şekil 4.5 ve 4.6 da $\xi_k = 5 \times 10^{-2}$, $\chi_k = 5 \times 10^{-2}$ olarak alınmıştır. (diğer parametreler Şekil 4.2 ile aynıdır). Burada $t = 1$ (~ 3 saat) de büyük bir hücre kümesinin tümörün öncü kenarında oluştuğu görülmektedir. $t = 5$ (~ 15 saat) Şekil 4.5 ile Şekil 4.2 kıyaslandığında hem kemotaksis hem de haptotaksis tarafından yönlendirilen kanser hücrelerinin sadece haptotaksis tarafından yönlendirilenlere göre daha yavaş göç ettiği görülmektedir. Burada uPA gradiyentlerinin (uPA kemotaksis) ECM ye ters yönlere göçü yavaşlatmıştır. $t = 10$ (~ 1 gün) da ise iki ayrı hücre kümesinin her bir sınır yakınında oluşmuştur. Bunun nedeni bu bölgedeki uPA'nın artan seviyesinden dolayı birincil hücre kümesinin sol taraftaki sınır yakınında kalması ve bu arada ECM arabuluculu haptotaksis nedeniyle ikincil hücre kümesinin sağ taraftaki sınır yakınında yerleşmesidir. Ayrıca bu birincil hücre kümesi sağ taraftaki sınıra ulaştığı zaman (bu bir sert doku ya da kemik bölgesini temsil edebilir) ECM arabuluculu haptotaksis tarafından yönlendirilen hücreler başlangıç yönlerine doğru geriye hareket etmeye başlar.



Şekil 4.6. Şekil 4.5'in ileri zamanları.

İlerleyen zamanlarda, (örneğin $t = 150$) geri dönen hücre kümelerinin tekrar bölgenin solunda ve sağında olmak üzere ilk zamanlardaki konumlarında (örneğin $t = 5$) iki hücre kümesi oluştuğuları görülmektedir. Bununla birlikte yine zaman ilerledikçe kemotaksis ve haptotaksis tarafından yönlendirilen istilacı hareketlerine devam etmektedirler.

BÖLÜM 5

SONUÇ

Bu tezde kanser hücrelerinin doku istilası modeli incelenmiş ve bu modelin analizi ve nümerik simülasyonları gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak kanser, oluşumu ve metastazı ile ilgili genel bilgiler verilmiştir. Metastazın ilk aşaması olan doku istilasında kanser hücresi ve normal doku hücreleri arasındaki etkileşimi ve bu etkileşimde ortamda yer alan ve kanser hücrelerinin matris aşındırıcı enzim salgılamasını sağlayan uPA'nın istiladaki rolünü inceleyen model Chaplain ve Lolas'ın çalışması ışığında (Chaplain and Lolas 2006) oluşturulmuştur. Daha sonra reaksiyon-difüzyon (transport) denklemlerinden oluşan başlangıç ve sınır değer probleminin zayıf çözümünün varlığı iteratif bir yöntem kullanılarak ispatlanmıştır. İspat için bir dizi inşa edilmiş ve bu dizinin Cauchy dizisi olduğunu gösterdikten sonra çalışılan uzayların tam olduğu gerçeği kullanılarak çözümün varlığına ulaşılmıştır. Tekliği için ise klasik yöntem kullanılmış ve sistemin iki ayrı çözümünün olduğu kabulü bu iki çözümün eşitliği ile sonuçlanmıştır.

Son olarak model nümerik olarak bir boyutta çözülmüştür. Çözüm için sonlu farklar metodu uygulanmıştır. Kanser hücre yoğunluğunun zaman içerisindeki değişimini ifade eden denklemlerde haptotaksis ve kemotaksise karşılık gelen lineer olmayan terimleri ayrıştırmak için Eberl ve Demaret (Eberl and Demaret 2007) tarafından verilen standart olmayan sonlu farklar metodu uygulanmıştır. Nümerik çözümlerde model bileşenlerinin ilerleyen zamanlardaki davranışı, kemotaksis-haptotaksis, kanser hücre çoğalması, ECM yapılanmasının istilaya etkileri test edilmiştir. Bölüm 4 de daha öncede belirlendiği gibi sonuçların istilanın beklenen davranışıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Anderson ARA, Chaplain MAJ, Newman EL, Steele RJC and Thompson AM** (2000) Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis *J. Theor. Med.*, 2:129-154.
- Anderson ARA and Chaplain MAJ** (2003) Mathematical modeling of tissue invasion. Chapman & Hall/CRT, London/Boca Raton, 267-297.
- Armstrong NJ, Painter KJ and Sherratt JA** (2006) A continuum approach to modelling cell-cell adhesion. *J. Theor. Biol.*, 243: 98-113.
- Ashkenazi A and Dixit VM** (1998) Death receptors: signaling and modulation. *Science*, 208: 1305-1308.
- Baghaei K, Ghaemi MB and Hesaaraki M** (2012) Global existence of classical solutions to a cancer invasion model. *Appl. Math.*, 3: 382-388.
- Chaplain MAJ and Lolas G** (2005) Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: the role of the urokinase plasminogen activation system. *Math. Mod. Meth. Appl. S.*, 15: 1685-1734.
- Chaplain MAJ and Lolas G** (2006) Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity. *Netw. Heterog. Media*, 1: 399-439.
- Chaplain M, Szymanska Z, Morales-Rodrigo C and Lachowicz M** (2009) Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: the role and effect of non-local interactions. *Math. Mod. Meth. Appl. S.*, 19: 257-281.
- Deakin NE and Chaplain MAJ** (2013) Mathematical modelling of cancer invasion: the role of membrane-bound matrix metalloproteinases. *Frontiers in Oncology*, 3: 1-9.
- Eberl HJ and Demaret L** (2007) A finite difference scheme for a degenerated diffusion equation arising in microbial ecology. *Electron. J. Differ. Equations*, 15: 77-95.
- Evans LC** (2010) Partial Differential Equations, Vol 19 ikinci baskı, American Mathematical Society, Providence, Rhode Island.
- Gatenby RA and Gawlinski ET** (1996) A reaction-diffusion model of cancer invasion *Cancer Res.*, 56: 5745-5753.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Greisch A and Chaplain MAJ** (2008) Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: local and non-local models and the effect of adhesion. *J. Theor. Biol.*, 250: 684-704.
- Hejmadi M** (2010) Introduction to Cancer Biology. Momna Hejmadi and Ventus Publishing ApS.
- Kaptanoğlu HT** (1996) Gama fonksiyonu. *Matematik Dünyası* 6, 2: 6-13.
- Mahaffy JM and Ross-Chavez A** (2004) Calculus: A modelling Approach for the Life Science. Pearson Custom Publishing.
- Marchant BP, Norbury J and Perumpanani AJ** (2000) Traveling shock waves arising in a model of malignant invasion. *Siam J. Appl. Math.*, 60: 463-476.
- Marchant BP, Norbury J and Sherratt JA** (2001) Traveling wave solutions to a haptotaxis-dominated model of malignant invasion. *Nonlinearity*, 14: 1653-1671.
- Marchant BP, Norbury J and Byrne HM** (2006) Biphasic behaviour in malignant invasion. *Math. Med. Biol.*, 23: 173-196.
- Meral G and Surulescu C** (2013) Mathematical modelling, analysis and numerical simulations for the influence of heat shock proteins on tumour invasion. *J. Math. Anal. Appl.*, 408: 597-614.
- Meral G, Surulescu C and Märkl C** (2013) Mathematical analysis and numerical simulations for a system modeling acid-mediated tumour cell invasion. *Int. J. Anal.*, 2013: 1-15.
- Meral G, Surulescu C and Stinner C** (2014) On a multiscale model involving cell contractivity and its effect on tumor invasion. Preprint TU Kaiserslautern, (yayına gönderildi).
- Perumpanani AJ and Byrne HM** (1999) Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cell. *Eur. J. Cancer*, 35: 1274-1280.
- URL-1** (2006) <http://web.firat.edu.tr/kimmuh/eskiweb/model/m1-10.pdf>, 03 Haziran 2014
- Vries G, Müller J, Hillen T, Schönfish B and Lewis M** (2006) A course in mathematical biology, S.I.A.M Philadelphia.
- Yamaguchi H, Pixley F and Condeelis J** (2006) Invadopodia and podosomes in tumor invasion. *Eur. J. Cell Biol.*, 85: 213-218.
- Zeidler E** (1989) Nonlinear functional analysis and its applications II/B, Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg.

EK AÇIKLAMALAR A
SOBOLEV UZAYLARI

Tanım (L^p uzayları) Ω , \mathbb{R}^n in açık bir alt kümesi ve $1 \leq p \leq \infty$ olsun. $L^p(\Omega)$ uzayı

$$\|f\|_{L^p(\Omega)} := \begin{cases} \left(\int_{\Omega} |f|^p dx \right)^{\frac{1}{p}} & 1 \leq p < \infty \\ \text{ess sup}_{\Omega} |f| & p = \infty \end{cases}$$

olmak üzere $\|f\|_{L^p(\Omega)}$ sonlu olan $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ ölçülebilir fonksiyonların linear uzayı olarak tanımlanır.

Tanım (Sobolev Uzayları) $W^{k,p}(\Omega)$ uzayı her $|\alpha| \leq k$ yı sağlayan α çoklu indeksi için zayıf anlamda $L^p(\Omega)$ uzayına ait $D^\alpha f$ türevleri olan ve lokal olarak toplanabilir $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ fonksiyonların uzayı olarak tanımlanır.

Not: ($H^k(\Omega)$ uzayları) Eğer $p = 2$ ise

$$H^k(\Omega) = W^{k,2}(\Omega) \quad (k = 0, 1, \dots)$$

olarak yazılır.

EK AÇIKLAMALAR B

**TEZDE LİNEER KİSMİ DİFERANSİYEL DENKLEM TEORİSİNDEN
KULLANILAN TEOREMLER**

Bu kısımda $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ bir açık, sınırlı küme ve $u = u(x) : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ olacak şekilde bilinmeyen fonksiyon ve L ikinci dereceden

$$Lu = - \sum_{i,j=1}^n a^{i,j}(x)u_{x_i x_j} + b^i(x)u_{x_i} + c(x)u$$

olarak verilen kısmi diferansiyel denklem operatörü olmak üzere

$$\begin{cases} Lu = f & x \in \Omega \\ u = 0 & x \in \partial\Omega \end{cases}$$

sınır değer problemi göz önüne alınacaktır.

Ayrıca $\Omega_T = \Omega \times [0, T]$ ve $\partial\Omega, \Omega'$ nın sınırını ifade etmektedir.

Teorem 7.0.1 (Evans 2010) $a^{ij} \in C^1(\bar{\Omega})$, $b^i, c \in L^\infty(\Omega)$ ($i, j = 1, \dots, n$) ve $f \in L^2(\Omega)$ olsun.

Ayrıca $u \in H_0^1(\Omega)$,

$$\begin{cases} Lu = f & x \in \Omega \\ u = 0 & x \in \partial\Omega \end{cases}$$

eliptik sınır değer probleminin zayıf çözümü ve

$$\partial\Omega \in C^2$$

olsun.

Bu durumda

$$u \in H^2(\Omega)$$

ve C , sadece Ω ve L 'nin olmak üzere

$$\|u\|_{H^2(\Omega)} \leq C \left(\|f\|_{L^2(\Omega)} + \|u\|_{L^2(\Omega)} \right) \quad (7.1)$$

eşitsizliği geçerlidir.

Teorem 7.0.2 (Evans 2010) C, Ω, T ve L 'nin katsayılarına bağlı sabit olsun. Bu durumda $m = 1, 2, \dots$ için

$$\begin{aligned} & \max_{0 \leq t \leq T} \|u_m(t)\|_{L^2(\Omega)} + \|u_m\|_{L^2(0,T;H_0^1(\Omega))} + \|\dot{u}_m\|_{L^2(0,T;H^{-1}(\Omega))} \\ & \leq C \left(\|f\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))} + \|g\|_{L^2(\Omega)} \right) \end{aligned} \quad (7.2)$$

eşitsizliği geçerlidir. Burada \dot{u} , u fonksiyonunun zaman türevini temsil etmektedir.

Teorem 7.0.3 (Evans 2010) $g \in H_0^1(\Omega)$, $f \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ olmak üzere

$$u \in L^2(0, T; H_0^1(\Omega)) \text{ ve } \dot{u} \in L^2(0, T; H^{-1}(\Omega))$$

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + Lu = f & (x, t) \in \Omega_T \\ u = 0 & (x, t) \in \partial\Omega \times [0, T] \\ u = g & (x, t) \in \Omega \times \{t = 0\} \end{cases}$$

denkleminin zayıf çözümü olsun.

$$u \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H_0^1(\Omega)), \frac{\partial u}{\partial t} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$$

ve C, Ω ve T ye bağlı L nin katsayısı olmak üzere

$$\begin{aligned} & \operatorname{ess\,sup}_{0 \leq t \leq T} \|u(t)\|_{H_0^1(\Omega)} + \|u\|_{L^2(0,T;H^2(\Omega))} + \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))} \\ & \leq C \left(\|f\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))} + \|g\|_{H_0^1(\Omega)} \right) \end{aligned} \quad (7.3)$$

eşitsizliği geçerlidir.

Tanım 7.0.4 (Zeidler 1989) $H^1(\Omega) \subset L^2(\Omega)$ için $C > 0$ olmak üzere

$$\|\phi\|_{L^2(\Omega)} \leq C \|\phi\|_{H^1(\Omega)}. \quad (7.4)$$

eşitsizliği sağlanır.

Teorem 7.0.5 (Lax-Milgram Teoremi) Kabul edelim ki

$$B : H \times H \rightarrow \mathbb{R}$$

bir bilineer form olsun. Bu durumda $\alpha > 0$ sabiti için ve $u, v \in H$ için

$$|B[u, v]| \leq \alpha \|u\| \|v\| \tag{7.5}$$

eşitsizliği sağlanır.

EK AÇIKLAMALAR C

EŞİTSİZLİKLER

ε 'lu Cauchy Eşitsizliği: $a, b > 0$ ve $\varepsilon > 0$ için

$$ab \leq \varepsilon a^2 + \frac{b^2}{4\varepsilon}. \quad (8.1)$$

Hölder Eşitsizliği: $1 \leq p, q \leq \infty$, $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$ olsun. $u \in L^p(\Omega)$, $v \in L^q(\Omega)$ için

$$\int |u, v| \leq \|u\|_{L^p(\Omega)} \|v\|_{L^q(\Omega)} \quad (8.2)$$

eşitsizliği sağlanır.

Green Özdeşlikleri:

$u, w \in C^2(D) \cap C^1(\bar{D})$ olmak üzere

Birinci Green Özdeşliği:

$$\int_D u \nabla^2 w \, dv = \int_{\partial D} u \frac{\partial w}{\partial n} \, \partial \sigma - \int_D (\nabla u) \cdot (\nabla w) \, dv \quad (8.3)$$

İkinci Green Özdeşliği:

$$\int_D (u \nabla^2 w - w \nabla^2 u) \, dv = \int_{\partial D} \left(u \frac{\partial w}{\partial n} - w \frac{\partial u}{\partial n} \right) \, \partial \sigma \quad (8.4)$$

ÖZGEÇMİŞ

09.11.1988 tarihinde İzmir’de doğdu; ilköğrenimini Ödemiş 50. Yıl İlköğretim Okulunda tamamladı; orta öğrenimimi Ödemiş Hulusi Uçaçelik Anadolu Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümüne yerleşti; 2011 yılında mezun oldu. Aynı yıl Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine kabul edildi ve halen öğrenimine devam etmektedir. 2012 yılında pedagojik formasyon eğitimi aldı. 2013 ve 2014 yıllarında Zonguldak Milli Eğitim Müdürlüğünde ücretli öğretmen olarak çalıştı.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Atatürk Mahallesi Yarbay Caddesi
No: 64 Daire: 4 Ödemiş/İzmir

Tel : (536) 580 27 58

E-posta : ibrahimcagatayyamanlar@gmail.com