

**ACADEMIA ROMÂNĂ
INSTITUTUL DE MATEMATICĂ „SIMION STOILOW”**

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**METODE VARIATIONALE PENTRU PROBLEME DE
REAȚIE-DIFUZIE ȘI APLICAȚII**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
C.S. I dr. GABRIELA MARINOSCHI**

**DOCTORAND:
IOANA-LUCIA BOACĂ**

**BUCUREȘTI
2016**

Teza are ca obiect studiul unui sistem de ecuații neliniare hiperbolice care modelează evoluția sistemului de celule ale unei epiderme normale și influența unor tratamente medicamentoase administrate în diverse scopuri. Sistemul hiperbolic este cuplat astfel cu o problemă bilocală care descrie interacțiunea între epidermă și tratament.

Structura tezei este următoarea: în primul capitol prezentăm pe scurt modelul cu structură spațială și de vârstă al unei epiderme normale propus în [27], model ce descrie structura unei epiderme normale formată din patru tipuri de celule. În capitolul doi pornim de la acest model pe care îl adaptăm pentru studiul evoluției unei epiderme supusă unui tratament medicamentos în scopul reglării proceselor de diviziune și diferențiere ale celulelor. Obținem astfel modelul matematic pentru stratul suprabazal, care constituie problema principală de care ne vom ocupa. Pentru a determina intrările în sistemul ce formează modelul stratului suprabazal, prezentăm în acest capitol modelul în stratul bazal și obținem soluția acestuia. Capitolul mai conține calculul vitezei de deplasare a celulelor în stratul suprabazal și condiția de determinare a suprafeței libere.

În capitolul trei demonstrăm existența soluției stricte a unei probleme generice intermediară care apare în demonstrarea existenței soluției sistemului de ecuații din capitolul patru. Utilizăm aici teoria semigrupurilor de operatori liniari (Hille-Yosida).

În capitolul patru prezentăm proprietățile funcției U care modelează viteza celulelor și demonstrăm existența și unicitatea soluției problemei de care ne ocupăm. Utilizăm aici o procedură de punct fix care se bazează în esență pe teorema de punct fix a lui Schauder.

În ultimul capitol al lucrării propunem o soluție numerică a problemei. Schema numerică propusă are la bază o schemă cu diferențe care are utilizează aproximarea caracteristicilor problemelor la limită nonlocale care compun

modelul matematic. Partea finală a capitolului conține expresiile parametrilor modelului, estimarea erorii, rezultatele numerice și interpretarea acestora.

Modelele de populații structurate în funcție de vârstă, mărime și structură spațială și-au găsit multe aplicații în biologie. Astfel în [27], [28], [29], sunt prezentate și analizate modele ce descriu structura și evoluția celulelor care compun epiderma. Epiderma este formată din mai multe straturi de celule epiteliale care suferă un continuu proces de reînnoire. În [27] se propune un model staționar pentru evoluția unei epiderme normale, neperturbate, model având structură spațială și de vârstă. În pielea normală, proliferarea celulelor are loc aproape exclusiv în stratul bazal, unde celulele stem generează celule proliferante care după câteva cicluri de proliferare încetează să se mai dividă, producând astfel celule neproliferante diferențiate. Modelul propus în [27]

pentru domeniile $(0, a_i^+) \times (0, L)$, $i = \overline{1, 4}$ cuprinde patru tipuri de celule (*proliferante -1, diferențiate -2, corneocite -3 și apoptotice -4*).

În cele ce urmează ne referim la modelul cu structura spațială și de vârstă a celulelor pentru evoluția epidermei suprabazale prezentat în [27]. Vom considera o geometrie unidimensională astfel încât coordonata carteziană x este perpendiculară pe suprafața plană a epidermei. Variabila x variază de la $x = 0$ (stratul suprabazal) până la $x = L$ (sfârșitul stratului corneocitelor).

În epiderma normală proliferarea celulelor are loc în stratul bazal unde celulele stem generează celule proliferante. După patru-cinci runde de proliferare, aceste celule încetează să se mai dividă, producând astfel celule neproliferante diferențiate. Celulele diferențiate sunt împinse în stratul suprabazal și se transformă în celule corneocite printr-un proces de keratinizare. Modelul cuprinde patru tipuri de celule: celule *proliferante*, celule *diferențiate*, celule *corneocite* și celule *apoptotice*. Celulele apoptotice sunt celulele moarte care provin din fenomenul de mitoză patologică și din moartea celulelor proliferante și diferențiate datorată unor cauze externe. Aceste tipuri de celule sunt indexate în raport cu $i = 1, \dots, 4$. Notăm cu $n_i(a, x)$ densitatea în raport cu vârsta $a \in [0, a_i^+]$ a numărului de celule i în unitatea de volum, la poziția x . Vom presupune că toate celulele se deplasează către suprafața epidermei cu aceeași viteză pozitivă $u(x)$.

Noutatea modelului propus în teză este aceea că modelul este mai complex prin aceea că se ia în considerare o acțiune medicamentoasă asupra sistemului de celule, cu scopul de a acționa asupra proliferării celulelor proliferante în ele însele în stratul suprabazal. Prin acest tratament celulele $n_1(a, x)$ nu mai proliferază pentru o perioadă de viață, rămânând inactive și formând populația notată cu $n_5(a, x)$. Dacă tratamentul încetează sau nu este suficient, celulele $n_5(a, x)$ pot începe să prolifereze la o anumită vârstă, întorcându-se iarăși în populația $n_1(a, x)$. O altă situație constă în accelerarea proliferării celulelor proliferante dacă această situație este dorită. Notăm cu σ concentrația medicamentului și cu λ_1, λ_5 ratele de transfer corespunzătoare transformării celulelor de tipurile 1 și respectiv 5, în urma tratamentului.

2. Modelul matematic

2.1. Modelul matematic pentru stratul suprabazal

În condițiile prezentate mai sus, modelul care descrie structura epidermei în domeniile $(0, a_i^+) \times (0, L)$, $i = \overline{1, 5}$ este următorul:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n_1}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (un_1) + \beta_1(a) n_1 + \mu_1(a, x) n_1 + \lambda_1(\sigma) n_1 - \lambda_5(\sigma) n_5 = 0, \\ n_1(0, x) = \chi(x) \int_0^{a_1^+} \beta_P(a) n_1(a, x) da, \\ u(0) n_1(a, 0) = S_1(a), \end{array} \right. \quad (1)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n_2}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (un_2) + \beta_2(a) n_2 + \mu_2(a, x) n_2 = 0, \\ n_2(0, x) = r(x) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) n_1(a, x) da, \\ u(0) n_2(a, 0) = S_2(a), \end{array} \right. \quad (2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n_3}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (un_3) + \beta_3(a) n_3 = 0, \\ n_3(0, x) = \int_0^{a_2^+} \beta_2(a) n_2(a, x) da, \\ u(0) n_3(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (3)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n_4}{\partial a_4} + \frac{\partial}{\partial x} (un_4) + \beta_4(a_4) n_4 = 0, \\ n_4(0, x) = \sum_{i=1}^2 \int_0^{a_i^+} \mu_i(a, x) n_i(a, x) da_i, \\ + (2 - r(x)) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) n_1(a, x) da, \\ u(0) n_4(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n_5}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (un_5) + \mu_5(a, x) n_5 + \lambda_5(\sigma) n_5 - \lambda_1(\sigma) n_1 + \beta_5(a) n_5 = 0, \\ n_5(0, x) = 0, \\ n_5(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{d^2 \sigma}{dx^2} = d_1(\sigma) \int_0^{a_1^+} n_1(a) v_1(a) da \\ + d_2(\sigma) \int_0^{a_2^+} n_2(a) v_2(a) da \\ + d_5(\sigma) \int_0^{a_5^+} n_5(a) v_5(a) da + f(x), \\ \sigma(0) = \sigma_0, \frac{d\sigma}{dx}(L) + \tilde{\alpha}\sigma(L) = \sigma_L. \end{array} \right. \quad (6)$$

Ecuția (6) descrie acțiunea tratamentului. Presupunem că medicamentul este introdus printr-o relație de tip flux sau printr-o condiție de tip Dirichlet.

În problema (1)-(6) s-au folosit următoarele notații:

β_p reprezintă rata de proliferare (fertilitate) a celulelor de tipul 1 care se transformă tot în celule de tipul 1;

β_1 reprezintă rata de transfer a celulelor proliferante în celule diferențiate;

β_2 reprezintă rata de tranziție a celulelor diferențiate în celule corneocite;

β_3 reprezintă rata de degradare a celulelor corneocite;

β_4 reprezintă rata de degradare a celulelor apoptotice în deșeuri lichide;

β_5 reprezintă rata de degradare a celulelor n_5 ;

σ reprezintă concentrația tratamentului;

d_i reprezintă rata de absorbție a medicamentului de către celulele de tip i , $i \in \{1, 2, 5\}$;

λ_i reprezintă rata de transformare a celulelor de tipul i în urma tratamentului medicamentos, $i \in \{1, 5\}$.

Funcția r reprezintă numărul mediu de celule viabile care rezultă din procesul de diviziune a celulelor proliferante. În condiții normale $r \equiv 2$. În condiții patologice, $r \in [0, 2)$. Funcția χ reprezintă numărul de celule proliferante care se obțin printr-o diviziune a celulelor proliferante în ele însele. Dacă $r = 2$ atunci $\chi = 0$ și dacă $r = 0$ atunci $\chi = 1$ sau $\chi = 2$.

Funcțiile μ_1, μ_2 reprezintă ratele de mortalitate a celulelor proliferante și respectiv diferențiate, datorate unor cauze externe. Funcțiile $S_1(a), S_2(a)$ reprezintă fluxul de celule proliferante și respectiv diferențiate din stratul bazal, generat de celulele stem. Presupunem că în stratul bazal nu avem intrări de celule de tip 3 și 4 deci luăm $S_3(a) = S_4(a) = 0$.

Vom considera că ratele β_i, β_p depind de vârsta celulelor și explodează la $a = a_i^+$, $i = \overline{1, 5}$ astfel încât

$$\int_0^{a_i^+} \beta_i(a) da = +\infty, i = \overline{1, 5}, \quad (7)$$

$$\int_0^{a_1^+} \beta_p(a) da = +\infty. \quad (8)$$

Astfel, vârsta celulelor n_i este limitată de o valoare finită a_i^+ , $i = \overline{1, 5}$ și densitatea celulelor n_i se anulează la $a = a_i^+$. Considerăm $a_1^+ = a_5^+$.

2.4. Modelul în stratul bazal

În cele ce urmează vom completa modelul (1)-(6) cu un model ce descrie activitatea celulelor în stratul bazal. Scopul acestui model este acela de a obține expresiile analitice ale funcțiilor S_1, S_2, S_3, S_4, S_5 .

Aceste funcții reprezintă intrările în sistemul (1)-(6) și modelează activitatea de producere a celulelor în stratul bazal.

Funcțiile $S_1(a)$, $S_2(a)$ reprezintă fluxul celulelor proliferante respectiv diferențiate din stratul bazal și reprezintă intrările în sistem. Considerăm că nu avem flux de celule corneocite din stratul bazal, deci $S_3(a) = 0$.

Făcând abstracție de structura spațială a stratului bazal și urmărind ideile din [38] putem descrie populația de celule prin densitățile de vârstă ale numărului de celule pe unitatea de suprafață. Fie m numărul de cicluri de diviziune ale celulelor proliferante, $\nu_i(a)$ densitatea de vârstă a celulelor în timpul rundei i de diviziune, $\nu_D(a)$ densitatea de vârstă a celulelor diferențiate și $\nu_A(a)$ densitatea de vârstă a celulelor apoptotice. Putem scrie următorul sistem de ecuații:

$$\begin{cases} \frac{\partial \nu_1}{\partial a} = -(\beta_1(a) + \mu_{1_0}(a)) \nu_1(a), \\ \nu_1(0) = s, \end{cases} \quad (9)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \nu_2}{\partial a} = -(\beta_1(a) + \mu_{1_0}(a)) \nu_2(a), \\ \nu_2(0) = r_0 \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) \nu_1(a) da, \end{cases} \quad (10)$$

⋮

$$\begin{cases} \frac{\partial \nu_{m-1}}{\partial a} = -(\beta_1(a) + \mu_{1_0}(a, t)) \nu_{m-1}(a), \\ \nu_{m-1}(0) = r_0 \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) \nu_{m-2}(a) da, \end{cases} \quad (11)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \nu_m}{\partial a} = -(\beta_1(a) + \eta_1(a) + \mu_{1_0}(a)) \nu_m(a), \\ \nu_m(0) = r_0 \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) \nu_{m-1}(a) da, \end{cases} \quad (12)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \nu_D}{\partial a} = -(\eta_2(a) + \mu_{2_0}(a)) \nu_D(a), \\ \nu_D(0) = r_0(t) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) \nu_m(a) da, \end{cases} \quad (13)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \nu_A}{\partial a} = -(\beta_4(a) + \eta_4(a)) \nu_A(a), \\ \nu_A(0) = \sum_{i=1}^m \int_0^{a_1^+} (\mu_{1_0}(a) + (2 - r_0) \beta_1(a)) \nu_i(a) da \\ \quad + \int_0^{a_2^+} \mu_{2_0}(a) \nu_D(a) da. \end{cases} \quad (14)$$

În formulele de mai sus, s caracterizează fluxul de celule proliferante care sunt generate de celulele stem, $\beta_1(a)$ reprezintă viteza de transfer a celulelor proliferante, μ_{1_0}, μ_{2_0} reprezintă acțiunea distructivă a agenților externi, η_1, η_2 reprezintă rata de desprindere a celulelor în ciclul m de diviziune și, respectiv, a celulelor diferențiate. Funcția $\eta_4(a)$ reprezintă rata de desprindere a celulelor apoptotice de stratul bazal.

În aceste condiții, fluxurile $S_1(a)$ și $S_2(a)$ sunt date de formulele:

$$S_1(a) = \eta_1(a) \nu_m(a), \quad (15)$$

$$S_2(a) = \eta_2(a) \nu_D(a), \quad (16)$$

$$S_4(a) = \eta_4(a) \nu_A(a). \quad (17)$$

Vom considera că fluxul celulelor corneocite în regiunea suprabazală este zero, adică $S_3(a) = 0$.

2.5. Modelul transformat în stratul suprabazal

Introducem funcțiile de probabilitate de supraviețuire:

$$M_i(a_i) = \exp\left(-\int_0^{a_i} \beta_i(\xi) d\xi\right), i = \overline{1, 5}, \quad (18)$$

iar în locul variabilelor de stare $n_i(a, x)$ (densitatea celulelor i) introducem densitățile normalizate

$$p_i(a, x) = \frac{n_i(a, x)}{M_i(a)}, i = \overline{1, 5}. \quad (19)$$

Viteza de deplasare a celulelor a fost determinată în paragraful 2.3. Deoarece u depinde de p_i , adoptăm pentru viteza celulelor notația

$$U(x, p) = u_0 + \frac{1}{\Phi^*} \sum_{i=1}^5 \int_0^x \int_0^{a_i^+} k_i(a, \xi) M_i(a) p_i(a, \xi) da d\xi, \quad (20)$$

unde $u_0 > 0$ este

$$u_0 = \frac{1}{\Phi^*} \sum_{i=1}^5 \int_0^{a_i^+} v_i(a) S_i(a), \quad (21)$$

iar $p = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$.

Dacă utilizăm acum (19) problema (1)-(6) devine:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_1}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, p) p_1) + (\mu_1(a, x) + \lambda_1(\sigma)) p_1 - \lambda_5(\sigma) p_5 \frac{M_5(a)}{M_1(a)} = 0, \\ p_1(0, x) = \chi(x) \int_0^{a_1^+} \beta_p(a) p_1(a, x) M_1(a) da, \\ p_1(a, 0) = \tilde{N}_1(a), \end{array} \right. \quad (22)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_2}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, p) p_2) + \mu_2(a, x) p_2 = 0, \\ p_2(0, x) = r(x) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) p_1(a, x) M_1(a) da, \\ p_2(a, 0) = \tilde{N}_2(a), \end{array} \right. \quad (23)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_3}{\partial a_3} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, p) p_3) = 0, \\ p_3(0, x) = \int_0^{a_2^+} \beta_2(a) p_2(a, x) M_2(a) da, \\ p_3(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (24)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_4}{\partial a_4} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, p) p_4) = 0, \\ p_4(0, x) = \sum_{i=1}^2 \int_0^{a_i^+} \mu_i(a) p_i(a, x) M_i(a) da \\ + (2 - r(x)) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) M_1(a) p_1(a, x) da, \\ p_4(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (25)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_5}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, p) p_5) + (\mu_5(a, x) + \lambda_5(\sigma)) p_5 - \lambda_1(\sigma) p_1 = 0, \\ p_5(0, x) = 0, \\ p_5(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (26)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{d^2 \sigma}{dx^2} = d_1(\sigma) \int_0^{a_1^+} M_1(a) v_1(a) p_1(a, x) da \\ + d_2(\sigma) \int_0^{a_2^+} M_2(a) v_2(a) p_2(a, x) da \\ + d_5(\sigma) \int_0^{a_5^+} M_5(a) v_5(a) p_5(a, x) da + f(x), \\ \sigma(0) = \sigma_0, \frac{d\sigma}{dx}(L) + \tilde{\alpha}\sigma(L) = \sigma_L. \end{array} \right. \quad (27)$$

În problema de mai sus $a_i^+, L > 0$ iar $\mu_i, \beta_i, M_i, \tilde{N}_i, \lambda_i$ sunt funcții cunoscute.

Ipoteze:

- i) $\mu_i \in C^2([0, a^+] \times [0, L]); \mu_i \geq 0;$
- ii) $\beta_i \in L_{loc}^1(0, a_i^+); \int_0^{a_i^+} \beta_i(a) da = +\infty, \beta_i \geq 0, i = \overline{1, 5},$
 $\beta_1 = \beta_5 + \delta(a), |\delta(a)| \leq \bar{\delta}; \delta \in L^\infty(0, a_1^+).$
- iii) $r \in C^1([0, L]), 0 \leq r(x) \leq 2, x \in [0, L].$
- iv) $\tilde{N}_i \in C^2([0, a_i^+]), \tilde{N}_i \geq 0, a_i \in [0, a_i^+],$ unde

$$\tilde{N}_i(a) = \frac{N_i(a)}{M_i(a)} = \frac{S_i(a)}{u_0 M_i(a)}, a_i \in [0, a_i^+], i = 1, 2, \quad (28)$$

- v) $\chi \in C[0, L];$
- vi) $M_i(a) = \exp\left(-\int_0^a \beta_i(\xi) d\xi\right), i = \overline{1, 5};$

- vii) $\lambda_1, \lambda_5 \in Lip(\mathbb{R}) \cap L^\infty(\mathbb{R})$;
- viii) $v_i \in C^1[0, a_i^+], i = \overline{1, 5}$;
- ix) $\beta_p \in L^1_{loc}(0, a_1^+), \int_0^{a_1^+} \beta_p(a) da = +\infty, \beta_p \geq 0, |\beta_p - \beta_1| < \delta_p, \delta_p > 0$;
- x) $d_1, d_2, d_5 \in Lip(\mathbb{R}) \cap L^\infty(\mathbb{R})$

3. Rezultate preliminare

În următoarele rezultate teoretice presupunem L fixat, iar determinarea lui se va face numeric. Sistemul (22)-(27) se va rezolva prin teoreme de punct fix. Se alege vectorul $(p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$ într-un anumit spațiu de funcții, se fixează p_1, p_2, p_3, p_4, p_5 în termenii neliniari din ecuațiile (22)-(27) și în anumiți termeni liniari. Prin această fixare fiecare din sistemele (22)-(26) are următoarea formă generală:

$$\begin{cases} \varphi_a + (g(x)\varphi)_x + h(a, x)\varphi = f, & (a, x) \in (0, a^+) \times (0, L), \\ \varphi(a, 0) = G(a), & a \in (0, a^+), \\ \varphi(0, x) = F(x), & x \in (0, L), \end{cases} \quad (29)$$

Se fac următoarele ipoteze:

$$g \in H^2(0, L), \quad g > 0 \text{ pentru } x \in (0, L), \quad (30)$$

$$G \in C^2[0, a^+], \quad F \in H^1(0, L), \quad F(0) = G(0), \quad (31)$$

$$h \in C^2([0, a^+] \times [0, L]), \quad f \in C^1([0, a^+]; H^1[0, L]). \quad (32)$$

Sistemul (29) este liniar, cu condiții la limită locale și cu frontieră liberă.

Definiția 3.1. Se numește soluție strictă a problemei (29) o funcție

$$\varphi \in C^1([0, a^+]; L^2(0, L)) \cap C([0, a^+]; H^1(0, L)) \quad (33)$$

care satisface (29).

Fie

$$h_+ = \|h\|_{C^1([0, a^+] \times [0, L])} \quad (34)$$

$$\varpi = \frac{3}{2} \|g_x\|_\infty + \|g_{xx}\| \sqrt{L} + h_+(L+1) + \frac{1}{2}. \quad (35)$$

În cele ce urmează, vom nota norma unei funcții $u \in L^2(0, L)$ prin $\|u\|$.

Rezultatul central al dezvoltărilor ce urmează este dat de Teorema 3.1 .

Teorema 3.1. Presupunem că sunt îndeplinite ipotezele (30), (31), (32). Atunci problema (29) are o unică soluție strictă care satisface inegalitatea

$$\begin{aligned} \|\varphi\|_{C([0,a^+];H^1(0,L))} &\leq e^{\varpi a^+} \{ \|F\|_{H^1(0,L)} + \sqrt{a^+} \sqrt{g(0)} \|G\|_{C[0,a^+]} \\ &\quad + \sqrt{a^+} \|f\|_{C([0,a^+];H^1(0,L))} \}. \end{aligned} \quad (36)$$

Dacă în plus

$$F(x) \geq 0 \text{ pentru } x \in [0, L], \quad G(a) \geq 0 \text{ pentru } a \in [0, a^+], \quad f = 0, \quad (37)$$

atunci soluția problemei (29) are proprietatea

$$\varphi(a, x) \geq 0, \quad (\forall) \quad (a, x) \in [0, a^+] \times [0, L]. \quad (38)$$

4. Rezultate de existență și unicitate pentru modelul complet

Scopul acestui capitol este demonstrarea existenței și unicității soluției problemei (22)-(27).

Vom considera spațiile

$$V_i = C([0, a_i^+]; H^1(0, L)) \quad \text{și} \quad H_i = C([0, a_i^+]; L^2(0, L)) \quad (39)$$

$$\|\psi\|_{V_i} = \max_{a \in [0, a_i^+]} \|\psi(a)\|_{H^1(0,L)}, \quad \|\psi\|_{H_i} = \max_{a \in [0, a_i^+]} \|\psi(a)\|_{L^2(0,L)}.$$

$$Y = \prod_{i=1}^5 C([0, a_i^+]; L^2(0, L)), \quad (40)$$

$$\|z\|_Y = \left(\sum_{i=1}^5 \|z_i\|_{H_i}^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad z = (z_1, z_2, z_3, z_4, z_5) \in Y. \quad (41)$$

Fie $R > 0$. Considerăm mulțimea

$$\mathcal{M} = \left\{ z \in Y; z_i \in V_i, \|z_i\|_{V_i} \leq R, z_i(a, x) \geq 0, z_i(a, 0) = \tilde{N}_i(a), i = \overline{1, 5} \right\}, \quad (42)$$

$$R < \frac{u_0}{\sqrt{LC_\alpha}}. \quad (43)$$

Pentru a asigura pozitivitatea funcției U vom căuta soluții ale problemelor (22)-(26) cu proprietatea

$$\|p_i\|_{C([0,a_i^+];H^1(0,L))} < \frac{u_0}{\sqrt{LC_\alpha}}, \quad (44)$$

$$C_\alpha = \frac{1}{\Phi^*} \sum_{i=1}^5 \left\| \tilde{k}_i \right\|_{L^1(0, a_i^+; C^1[0, L])}. \quad (45)$$

Rezultatul central este dat de teorema următoare. Fie \mathcal{K} și \mathcal{L} două constante pozitive care depind de parametrii problemei. Această dependență este descrisă de expresii foarte complicate care vor fi determinate în cursul demonstrației Teoremei 4.1. Din acest motiv nu le indicăm în enunț.

Teorema 4.1. Fie u_0, C_α și R astfel încât (43) are loc și fie \mathcal{K} astfel încât

$\mathcal{K} < R$. Atunci problema (22)-(26) are cel puțin o soluție

$p = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$ astfel încât

$$p_i \in C^1([0, a_i^+]; L^2(0, L)) \cap C([0, a_i^+]; H^1(0, L)), i = \overline{1, 5}, \quad (46)$$

$$\|p_i\|_{C([0, a_i^+]; H^1(0, L))} < R, i = \overline{1, 5}, \quad (47)$$

$$0 \leq p_i(a, x) \leq C_N + \frac{u_0}{C_\alpha}, (a, x) \in [0, a_i^+] \times [0, L], i = \overline{1, 5}. \quad (48)$$

În plus, pentru $\mathcal{L} < 1$, soluția este unică.

Fixăm $z \in \mathcal{M}$ și definim

$$U(x, z) = u_0 + \frac{1}{\Phi^*} \sum_{i=1}^5 \int_0^x \int_0^{a_i^+} \tilde{k}_i(a, \xi) z_i(a, \xi) da d\xi. \quad (49)$$

4.2. Demonstrarea existenței și unicității soluției sistemului

Remarcăm că soluția sistemului în σ depinde de p_i și o notăm σ^p . Luăm $z = (z_1, z_2, z_3, z_4, z_5) \in \mathcal{M}$. Se fixează acest z în (22)-(27) în toți termenii neliniari (respectiv în $U(x, z)$), în membrul drept al ecuației (22), în membrul drept al condiției la limită în $a = 0$ din (22) și în membrul drept al ecuației (27).

Obținem astfel sistemul:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_1}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, z) p_1) + (\mu_1(a, x) + \lambda_1(\sigma)) p_1 - \lambda_5(\sigma) z_5 \frac{M_5(a)}{M_1(a)} = 0, \\ p_1(0, x) = \chi(x) \int_0^{a_1^+} \beta_p(a) z_1(a, x) M_1(a) da, \\ p_1(a, 0) = \tilde{N}_1(a), \end{array} \right. \quad (50)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_2}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, z) p_2) + \mu_2(a, x) p_2 = 0, \\ p_2(0, x) = r(x) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) p_1(a, x) M_1(a) da, \\ p_2(a, 0) = \tilde{N}_2(a), \end{array} \right. \quad (51)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_3}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, z) p_3) = 0, \\ p_3(0, x) = \int_0^{a_2^+} \beta_2(a) p_2(a, x) M_2(a) da, \\ p_3(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (52)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_4}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, z) p_4) = 0, \\ p_4(0, x) = \sum_{i=1}^2 \int_0^{a_i^+} \mu_i(a) p_i(a, x) M_i(a) da \\ \quad + (2 - r(x)) \int_0^{a_1^+} \beta_1(a) M_1(a) p_1(a, x) da, \\ p_4(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (53)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_5}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x} (U(x, z) p_5) + (\mu_5(a, x) + \lambda_5(\sigma)) p_5 - \lambda_1(\sigma) p_1 = 0, \\ p_5(0, x) = 0, \\ p_5(a, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (54)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{d^2 \sigma}{dx^2} = d_1(\sigma) \int_0^{a_1^+} M_1(a) v_1(a) z_1(a, x) da \\ \quad + d_2(\sigma) \int_0^{a_2^+} M_2(a) v_2(a) z_2(a, x) da \\ \quad + d_5(\sigma) \int_0^{a_5^+} M_5(a) v_5(a) z_5(a, x) da + f(x), \\ \sigma(0) = \sigma_0, \frac{d\sigma}{dx}(L) + \tilde{\alpha} \sigma(L) = \sigma_L. \end{array} \right. \quad (55)$$

Fie σ soluția problemei (55) și $p = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$ soluția problemei

(50)-(54)

Fie aplicația

$$\psi : \mathcal{M} \rightarrow \mathcal{M}, \quad \psi(z) = p, \quad (56)$$

care asociază elementului $z = (z_1, z_2, z_3, z_4, z_5) \in \mathcal{M}$ elementul $p = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$. Arătăm că aplicația ψ este bine definită și că satisface condițiile din teorema lui Schauder, deci are un punct fix. După aceea arătăm că aplicația ψ este o contracție, de unde va rezulta că soluția sistemului (22)-(26) este unică.

Considerăm problema (55)

Propoziția 4.1. Dacă

$$v_{1M}a_1^+L_1 + v_{2M}a_2^+L_2 + v_{5M}a_5^+L_5 < \frac{2}{L^2(C_N + \sqrt{LR})}, \quad (57)$$

atunci problema (55) are o unică soluție $\sigma \in H^2(0, L)$.

Propoziția 4.2. Fie $z, \bar{z} \in \mathcal{M}$ și $\sigma, \bar{\sigma}$ soluțiile problemei (55) corespunzătoare lui z respectiv \bar{z} . Dacă are loc (57) atunci există $C_\sigma > 0$ astfel încât:

$$\|\sigma - \bar{\sigma}\| \leq C_\sigma \|z - \bar{z}\|_Y \quad (58)$$

Pentru calculele care urmează remarcăm că problemele (50)-(54) sunt de tipul

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_i}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial x}(g(x)p_i) + h_i(a, x)p_i = f_i(a, x), (a, x) \in (0, a_i^+) \times (0, L) \\ p_i(0, x) = F_i(x), x \in (0, L) \\ p_i(a, 0) = G_i(a), a \in (0, a_i^+). \end{array} \right. \quad (59)$$

Propoziția 4.3. Pentru $\mathcal{K} < R$ aplicația (56) este bine definită, adică $\psi(z) \in \mathcal{M}, (\forall) z \in \mathcal{M}$.

Propoziția 4.4. Aplicația $\psi : \mathcal{M} \rightarrow \mathcal{M}$ dată de (56) este continuă în raport cu norma indusă pe \mathcal{M} de norma din Y .

Propoziția 4.5. $\psi(\mathcal{M})$ este relativ compactă în Y .

Cu teorema lui Schauder rezultă că aplicația ψ are un punct fix.

5. Soluția numerică a problemei

5.1. Schema numerică

Pentru obținerea unei soluții numerice a problemei (22)-(27) vom utiliza o schemă cu diferențe finite. Pentru construcția schemei cu diferențe urmărim ideile prezentate în [28]. Vom scrie $U(x)$ în loc de $U(x, p)$. Obținem un sistem echivalent cu (22)-(27). Multiplicăm (22)-(27) cu $U(x)$ și introducem funcțiile:

$$\bar{p}_i(a, x) = U(x)p_i(a, x), i = \overline{1, 5}. \quad (60)$$

$$n_i(a, x) = M_i(a) p_i(a, x) = M_i(a) \frac{\bar{p}_i(a, x)}{U(x)}, i = \overline{1, 5}. \quad (61)$$

Sistemul (22)-(27) devine:

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{p}_1}{\partial a} + U(x) \frac{\partial \bar{p}_1}{\partial x} + (\mu_1(a, x) + \lambda_1(\sigma)) \bar{p}_1 - \lambda_5(\sigma) \bar{p}_5 \frac{M_5(a)}{M_1(a)} = 0, \\ \bar{p}_1(0, x) = F_1(x), \\ \bar{p}_1(a, 0) = G_1(a), \end{cases} \quad (62)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{p}_2}{\partial a} + U(x) \frac{\partial \bar{p}_2}{\partial x} + \mu_2(a, x) \bar{p}_2 = 0, \\ \bar{p}_2(0, x) = F_2(x), \\ \bar{p}_2(a, 0) = G_2(a), \end{cases} \quad (63)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{p}_3}{\partial a} + U(x) \frac{\partial \bar{p}_3}{\partial x} = 0, \\ \bar{p}_3(0, x) = F_3(x), \\ \bar{p}_3(a, 0) = G_3(a), \end{cases} \quad (64)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{p}_4}{\partial a_4} + U(x) \frac{\partial \bar{p}_4}{\partial x} = 0, \\ \bar{p}_4(0, x) = F_4(x), \\ \bar{p}_4(a_4, 0) = G_4(a_4), \end{cases} \quad (65)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{p}_5}{\partial a_5} + U(x) \frac{\partial \bar{p}_5}{\partial x} + (\mu_5(a_5, x) + \lambda_5(\sigma)) \bar{p}_5 - \lambda_1 \bar{p}_1 = 0, \\ \bar{p}_5(0, x) = F_5(x), \\ \bar{p}_5(a_5, 0) = G_5(a_5), \end{cases} \quad (66)$$

$$\begin{cases} -U(x) \frac{d^2 \sigma}{dx^2} = d_1 \int_0^{a_1^+} M_1(a) v_1(a) \bar{p}_1 da \\ \quad + d_2 \int_0^{a_2^+} M_2(a) v_2(a) \bar{p}_2 da \\ \quad + d_5 \int_0^{a_5^+} M_5(a) v_5(a) \bar{p}_5 da + U(x) f(x), \\ \sigma(0) = \sigma_0, \\ \frac{d\sigma}{dx}(L) + \tilde{\alpha} \sigma(L) = \sigma_L, \end{cases} \quad (67)$$

Prin discretizare se obțin ecuațiile

$$P_1^{i+1, j+1} = \frac{\lambda_5(\sigma^{j+1}) \frac{M_5^i}{M_1^i} P_5^{i, j} h + P_1^{i, j}}{1 + h(\mu_1^{i, j} + \lambda_1(\sigma^{j+1}))}, i = \overline{0, n_{a_1^+} - 1}, \quad (68)$$

$$P_2^{i+1, j+1} = \frac{P_2^{i, j}}{1 + \mu_2^{i, j} h}, i = \overline{0, n_{a_2^+} - 1}, \quad (69)$$

$$P_3^{i+1, j+1} = P_3^{i, j}, i = \overline{0, n_{a_3^+} - 1}, \quad (70)$$

$$P_4^{i+1,j+1} = P_4^{i,j}, i = \overline{0, n_{a_4^+} - 1}, \quad (71)$$

$$P_5^{i+1,j+1} = \frac{h\lambda_1(\sigma^{j+1})P_1^{i,j} + P_5^{i,j}}{1 + h(\mu_5^{i,j} + \lambda_5(\sigma^{j+1}))}, i = \overline{0, n_{a_5^+} - 1}. \quad (72)$$

$$U^{j+1} = \frac{h}{\Phi^*} \left[\sum_{i=0}^{n_{a_1^+}-1} v_1^i M_1^i P_1^{i,j+1} + \sum_{i=0}^{n_{a_2^+}-1} v_2^i M_2^i P_2^{i,j+1} + \sum_{i=0}^{n_{a_3^+}-1} v_3^i M_3^i P_3^{i,j+1} + \sum_{i=0}^{n_{a_4^+}-1} v_4^i M_4^i P_4^{i,j+1} + \sum_{i=0}^{n_{a_5^+}-1} v_5^i M_5^i P_5^{i,j+1} \right], \quad (73)$$

Eroarea estimării numerice a mărimilor $p_i, i = \overline{1, 5}$ este de același ordin cu h .

5.2. Algoritm numeric

Pasul 0. Se dau datele: $a_i^+, a_i^-, \dots, n_{a_i^+}, h, \sigma_0, \sigma_L, \alpha, \tilde{\alpha}$, funcțiile $\beta_i, M_i, v_i, \mu_i, \chi, r$, toți parametrii din stratul bazal.

Pasul 1. Se calculează valorile funcțiilor $G_l(a), F_l(x), l = 1, \dots, 5$ pentru $j = 0$ și pentru $i = 0$.

Pasul 2. Se verifică condițiile de compatibilitate.

Pasul 3. Se calculează $U^0 = u_0$.

Pasul 4. Se inițializează $j = 0, k^0 = u_0 h$ și $L^0 = 0$.

Pasul 5. Se calculează L^{j+1} și următoarele valori în această ordine: $\overline{p}_1^{i+1,j+1}, \overline{p}_1^{0,j+1}, \overline{p}_2^{0,j+1}, \overline{p}_2^{i+1,j+1}, \overline{p}_3^{0,j+1}, \overline{p}_3^{i+1,j+1}, \overline{p}_4^{0,j+1}, \overline{p}_4^{i+1,j+1}, \overline{p}_5^{0,j+1}, \overline{p}_5^{i+1,j+1}, U^{j+1}$, pentru $i = 0, \dots, n_{a_l^+} - 1$ ($l = 1, \dots, 5$) și $j = 0, \dots, N_x - 1$.

Pasul 6. Se rezolvă cu o schemă cu diferențe finite problema bilocală

$$\left\{ \begin{array}{l} -U(x) \frac{d^2 \sigma}{dx^2} = d_1 \int_0^{a_1^+} M_1(a) v_1(a) \overline{p}_1 da \\ \quad + d_2 \int_0^{a_2^+} M_2(a) v_2(a) \overline{p}_2 da \\ + d_5 \int_0^{a_5^+} M_5(a) v_5(a) \overline{p}_5 da + U(x) f(x), \\ \sigma(0) = \sigma_0 \\ \frac{d\sigma}{dx}(L^{j+1}) + \tilde{\alpha} \sigma(L^{j+1}) = \sigma_L \end{array} \right. \quad (74)$$

și se calculează $\sigma^{j+1} = \sigma(L^{j+1})$.

Pasul 7. Calcularea valorilor reale

$$n_l^{i,j} = M_l^i \frac{\overline{D}_l^{i,j}}{\overline{U}^j}, i = \overline{0, n_{a_1^+}}, j = \overline{0, N_x}, l = \overline{1, 5},$$

Pasul 8. Transformarea vectorilor de valori discrete în funcții de a și x .

Pasul 9. Calculul integralelor în raport cu n_l , în raport cu a și calculul funcției Φ .

Pasul 10. Calculul funcției $\Gamma(x)$ și a poziției suprafeței libere Λ^* .

5.5. Rezultate numerice

Pe baza algoritmului numeric prezentat mai sus am elaborat un program Matlab pentru obținerea unei soluții numerice a problemei de care ne-am ocupat în teză. Am fixat anumite valori numerice pentru unii dintre parametrii problemei pe alții i-am lăsat să varieze între anumite limite pentru a pune în evidență cât mai bine influența tratamentului medicamentos asupra epidermei. Concluziile analizei numerice pe care am efectuat-o asupra problemei de care m-am ocupat în teză sunt prezentate în partea finală a tezei. Figurile de mai jos reprezintă unul din cazurile studiate în teză și conțin variația concentrației tratamentului σ , variația funcțiilor λ_i care reprezintă rata de transformare a celulelor de tipul i în urma tratamentului medicamentos, $i \in \{1, 5\}$, variația densității numărului de celule în funcție de x (măsurată în celule/ μm^3) care este definită prin formula

$$\int_0^{a_i^+} n_i(a, x) da, i = \overline{1, 5},$$

și variația funcției de coeziune Γ .

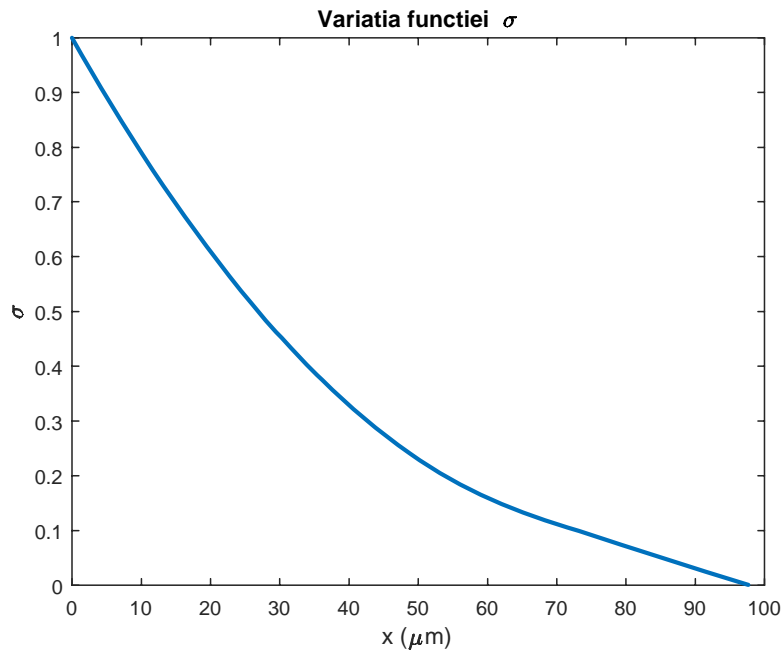


Figura 3a. Variația funcției σ , $\lambda_{1,\text{max}} = 1$ (cazul 2)

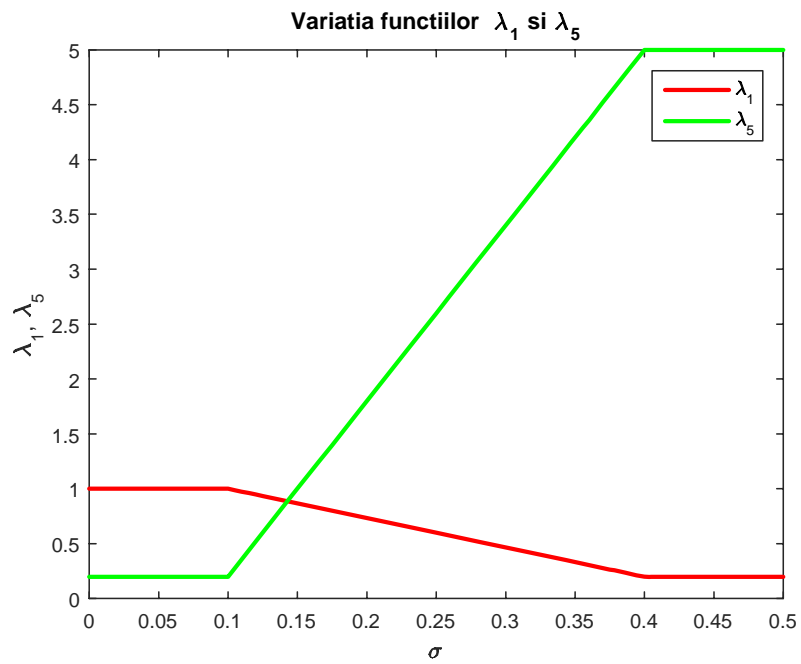


Figura 3b. Variația funcțiilor λ_1, λ_5 (cazul 2)

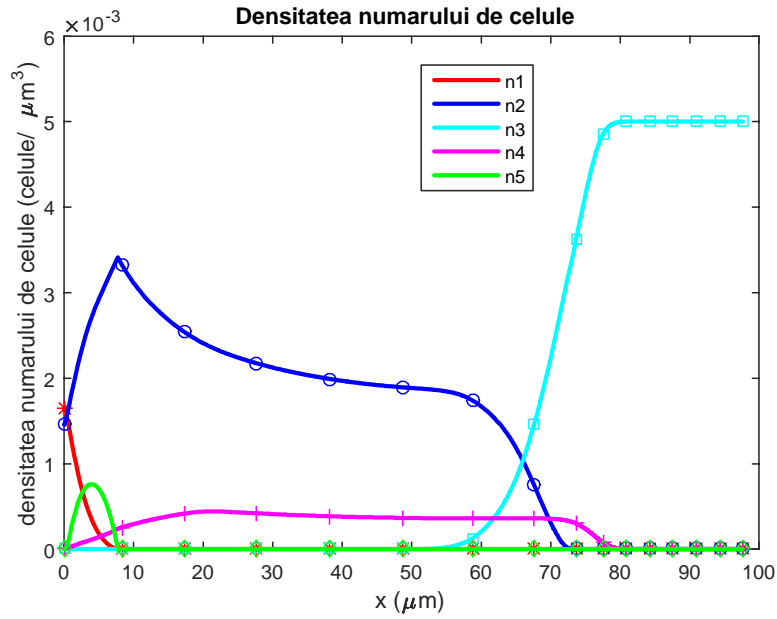


Figura 3c. Densitatea numărului de celule, $\lambda_{1,\max} = 1$ (cazul 2)

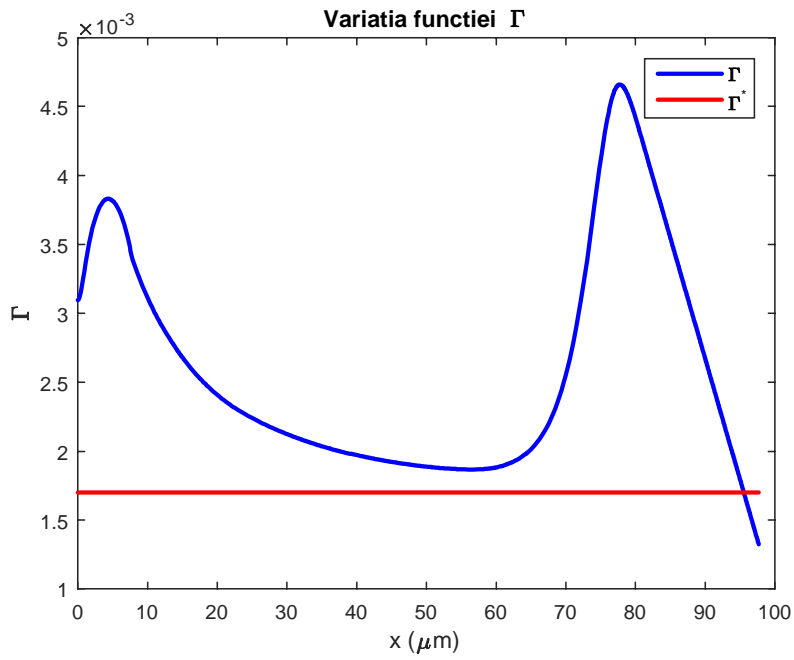


Figura 3d. Variația funcției Γ , $\lambda_{1,\max} = 1$ (cazul 2)

Bibliografie

- [1] Agmon, S., Douglis, A., Nirenberg, L., *Estimates near the boundary for solutions of elliptic partial differential equations satisfying general boundary conditions*, Communications on pure and applied mathematics 12, 623-727 (1959).
- [2] Anița, S., Arnăutu, V., Capasso, V., *An Introduction to Optimal Control Problems in Life Sciences and Economics*, Birkhäuser, 2011.
- [3] Anița, S., *Analysis and control of age-dependent population dynamics*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000.
- [4] Barbu, V., *Partial Differential Equations and Boundary Value Problems*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998.
- [5] Barbu, V., *Nonlinear semigroups and differential equations in Banach spaces*, Institutul European, Iasi, 2011.
- [6] Barbu, V., Iannelli, M., *The semigroups approach to non-linear age-structured population*, Rend. Inst. Mat. Univ. Trieste, Suppl. Vol. XXVIII, 59-71 (1997).
- [7] Beldiman, M., **Boaca, I.**, Marinocchi, G., *Optimization of a singular flow in a porous medium*, Z. Angew. Math. Mech. 93, No. 9, 633 – 647 (2013) / DOI 10.1002/zamm.201200178.
- [8] Bertuzzi, A., Fasano, A., Gandolfi, A., *A free boundary problem with unilateral constraints describing the evolution of a tumor cord under the influence of cell killing agents*, SIAM J. Math. Anal., 36 (3), 882–915 (2005).
- [9] Bertuzzi, A., Fasano, A., Gandolfi, A., Sinisgalli, C., *Tumour cords and their response to anticancer agents*, In Angelis, E., Chaplain, M. A. J., Bellomo, N., (ed) Selected topics in cancer modeling, Springer, 2008.
- [10] Boaca, T., **Boaca, I.**, *Spectral Galerkin Method in the Study of Mass Transfer in Laminar and Turbulent Flows*, Proceedings of the 17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering – ESCAPE17, V. Plesu and P.S. Agachi (Editors), 2007, Elsevier, B.V. Ltd, p. 99-105.

- [11] Boaca, T., **Boaca, I.**, *On Viscous Dissipation in Newtonian Fluid Flow through an Annular Cross Section Tube*, Proceedings of the 2007 International Conference on Scientific Computing, Las Vegas, USA, 2007, p. 196-199.
- [12] Boaca, T., Paraschiv, N., **Boaca, I.**, *Steady convection in Newtonian fluid flow through an annular cross section tube*, Proceedings of the 4th International Symposium on Advances in Computational Heat Transfer, 11-16 may 2008, Marrakech, Morocco, Begell House, Inc. Redding, CT, USA.
- [13] Boaca, T., **Boaca, I.**, *Laminar Forced Convection in Circular duct for Power- Law Fluid*, Transaction on Computational Science, Vol. I, 139-158 (2008).
- [14] Boaca, T., **Boaca, I.**, *Galerkin's method for Heat Transfer in Power-Law Fluid Flow in Tubes with Viscous Dissipations*, Proceedings of the 2008 International Conference on Scientific Computing, Las Vegas, USA, 2008, 302-305.
- [15] Boaca, T., **Boaca, I.**, *Spectral Method in the Study of Mass Transfer Chemical Process*, Proceedings of the 2008 International Conference on Scientific Computing, Las Vegas, USA, 2008, 325-328.
- [16] Boaca, T., **Boaca, I.**, *An Unified Numerical Approach of Steady Convection between Two Parallel Plates*, Applied Mathematics and Computation 215, 7, 2673-2685 (2009) / DOI: 10.1016/j.amc.2009.09.007.
- [17] Boaca, T., **Boaca, I.**, *Entropy generation and the Nusselt number in power-law fluid forced convection through parallel plates with third kind boundary conditions*, Journal of Engineering Mathematics, 100, 1, 100-121 (2016) /doi:10.1007/s10665-015-9838-2.
- [18] Brezis, H., *Functional Analysis, Sobolev Spaces and Partial Differential Equations*, Springer, New York, 2011.
- [19] Brezis, H., *Operateurs maximaux monotones et semi-groupes de contractions dans les espaces de Hilbert*, North-Holland, Amsterdam, 1973.
- [20] Busenberg, S., Iannelli, M., *A class of nonlinear diffusion problems in age-dependent population dynamics*, Nonlinear Analysis TMA 7 (5), 501-529 (1983).

- [21] Cui, S., Friedman, A., *A free boundary problem for a singular system of differential equations: an application to a model of tumor growth*, Trans. Am. Math. Soc. 355, 3537-3590 (2003a) .
- [22] Dincă, G., *Metode variaționale și aplicații*, Editura Tehnică, București, 1980.
- [23] Engel, K., J., Nagel, R., *One-Parameter Semigroups for Linear Evolution Equation*, Springer, New-York, 1995.
- [24] Evans, L. C., *Partial Differential Equations*, American Mathematical Society, 2010.
- [25] Friedman, A., Hu, B., Kao, C-Y., *Cell cycle control at the first restriction point and its effect on tissue growth*, J. Math. Biol. 60, 881-907 (2010).
- [26] Friedman, A., *Free boundary problems in biology*, Phil. Trans. R. Soc. A 373, 20140368 (2015).
- [27] Gandolfi, A., Iannelli, M., Marinoschi, G., *An age-structured model of epidermis growth*, J. Math. Biol. 62, 111-141 (2011).
- [28] Gandolfi, A., Iannelli, M., Marinoschi, G., *The steady state of epidermis: mathematical modeling and numerical simulations*, J. Math. Biol (2016) doi:10.1007/s00285-016-1006-4.
- [29] Gandolfi, A., Iannelli, M., Marinoschi, G., *Time evolution for a model of epidermis growth*, J. Evol. Equ. 13, 509–533 (2013).
- [30] Gilbarg, D., Trudinger, N., *Elliptic Partial Differential Equations of Second Order*, Springer, Berlin, 2001.
- [31] Gurtin, M., MacCamy, R., *Nonlinear age-dependent population dynamics*, Arch. Rat. Mech. Anal. 54, 281–300 (1974).
- [32] Gurtin, M., MacCamy, R., *Diffusion models for age-structured populations*, Math. Biosci. 54 (1-2), 49-59 (1981).
- [33] Gurtin, M., MacCamy, R., *Product solutions and asymptotic behavior for age-dependent, dispersing populations*, Math. Biosci. 62 (2), 157-167 (1982).
- [34] Iannelli, M., *Mathematical theory of age-structured population dynamics*, CNR Applied Mathematics Monographs, Giardini, Pisa, Vol.7, 1995.

- [35] Iannelli, M., Barbu, V., *Stabilization of the Gurtin-MacCamy population system*, J. Evol. Equ. 9, 727–745 (2009).
- [36] Lang, S., *Real Analysis*, Addison-Wesley, London, 1983.
- [37] Marinoschi, G., *Functional Approach to Nonlinear Models of Water Flow in Soils*, Springer, 2006.
- [38] Savill, N. J., *Mathematical models of hierarhically structured cell populations under equilibrium with application to the epidermis*, Cell Prolif. 36, 1-26 (2003).
- [39] Webb, G. F., *Population models structured by age, size, and spatial position*. In: Structured population models in Biology and Epidemiology. Auger, P., Magal, P., Ruan, S. (eds.), Springer Verlag, 1-49 (2008).
- [40] Webb, G. F., *Nonlinear semigroups and age-dependent population models*, Annali di matematica pura ed applicada, 129, 1, 43-55 (1981).