

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Matematica

Tesi di Laurea Magistrale

Un modello poroplastico per un test di compressione di un aggregato multicellulare



Relatori

Prof. Alfio Grillo
Dott. Salvatore Di Stefano
Dott.ssa Chiara Giverso
Prof. Stefano Turzi

firma dei relatori

.....
.....
.....
.....

Candidato

Alessandro Giammarini

firma del candidato

.....

Anno Accademico 2019-2020

Sommario

Gli aggregati cellulari costituiscono un eccellente modello fisico-matematico per indagare la biomeccanica dei tessuti biologici, che da sempre gioca un ruolo fondamentale nello studio degli aspetti fisiologici e patologici di processi di interesse in ambito biomeccanico. In questa Tesi, estendendo un lavoro recentemente pubblicato in letteratura, investighiamo un modello tridimensionale di compressione uniassiale di uno sferoide multicellulare, modellizzando un contesto biologico realistico. In particolare, consideriamo un aggregato cellulare, di forma sferica, soggetto a deformazione, quindi a una variazione della sua forma, e a rimodellamento. Inoltre, poiché tale aggregato cellulare consta di una fase solida e di una fluida, in questa tesi siamo anche in grado di studiare l'evoluzione del fluido interstiziale e l'accoppiamento con gli altri processi. L'apparato sperimentale che consideriamo è costituito da due piatti impermeabili che comprimono l'aggregato secondo una rampa di carico imposta come dato del problema e opportune condizioni di contatto sono applicate tra lo sferoide e i due piatti. I risultati ottenuti sono in accordo alle curve sperimentali e ad altri modelli di rimodellamento di tessuti biologici presenti in letteratura.

Gli argomenti affrontati in questa Tesi fanno parte di una linea di ricerca attualmente seguita, oltre che dal sottoscritto, da Salvatore Di Stefano, Chiara Giverso, Alfio Grillo e Luigi Preziosi, e i risultati di seguito presentati, raggiunti nell'ambito di tale ricerca, costituiscono parte dei risultati preliminari ottenuti per il manoscritto

S. Di Stefano, A. Giammarini, C. Giverso, A. Grillo, L. Preziosi. "An elasto-plastic biphasic model of the compression of multicellular aggregate". *In preparazione* (la lista degli autori e il titolo sono provvisori),

da sottoporre a una rivista scientifica di settore.

Ringraziamenti

Questa Tesi nasce nel contesto di una ricerca sulla Meccanica degli Sferoidi Multicellulari ideata e condotta con il Dott. Di Stefano, la Dott.ssa Chiara Giverso, il Prof. Grillo e il Prof. Preziosi, e ha l'obiettivo di fornire alcuni risultati preliminari sull'argomento. Non sarebbe stato possibile raggiungere questo risultato senza il loro supporto e confronto.

In particolare, vorrei ringraziare il Dott. Di Stefano per il supporto tecnico e morale in questi mesi, il Prof. Grillo per la professionalità, ma soprattutto per aver riconosciuto che, nonostante le circostanze, avrei potuto contribuire a questa ricerca e la Dott.ssa Giverso per il confronto sui risultati. Vorrei ringraziare inoltre il Prof. Turzi, del Politecnico di Milano, per la gentilezza e la disponibilità nel processo di revisione dei risultati.

Quando mi sono trasferito da Roma a Torino, non avrei mai immaginato come questi anni sarebbero passati. Di sicuro, però, sono diventato una persona molto diversa da allora. Per questo, devo ringraziare le persone che ho incontrato e con cui ho condiviso momenti belli e brutti, quotidiani o importanti, troppo numerose per elencarle in questi Ringraziamenti, ma non abbastanza da dimenticarmene qualcuna.

Vorrei infine ringraziare la mia famiglia, niente di tutto questo sarebbe stato possibile se non avessero creduto in me. Un ringraziamento particolare va ai miei parenti di Torino, i miei nonni, zii e cugine, che sono stati di un incredibile aiuto e supporto quando mi sono trasferito per studiare al Politecnico. Non avrei saputo superare le difficoltà di questo ultimo anno se non fosse stato per i miei genitori e mio fratello Lorenzo, che hanno fatto di tutto per supportarmi e permettermi di concludere il percorso di Laurea Magistrale, e a cui dedico i risultati ottenuti.

Indice

Elenco delle tabelle	V
Elenco delle figure	VI
1 Introduzione	1
2 Fenomeni anelastici in miscele bifasiche	5
2.1 Cinematica dei mezzi porosi	5
2.2 Frazioni di volume e densità di massa	8
2.3 Bilancio di massa di fase	10
2.4 Bilancio di impulso di fase	11
2.5 Trasformate di Piola	13
2.6 Rimodellamento	15
2.7 Definizione dell'apparato sperimentale	16
3 Ipotesi costitutive e studio della dissipazione	19
3.1 Equazioni di bilancio	19
3.2 Studio della dissipazione	20
4 Modello matematico	25
4.1 Modello matematico per lo sferoide multicellulare	25
4.2 Modello matematico per i piatti	29
5 Simulazioni	31
5.1 Prova di compressione uniassiale	31
5.2 Condizioni al bordo	32
5.2.1 Condizioni al bordo e di carico per il modello	33
5.3 Risultati	35
5.3.1 Coerenza del modello	36
5.3.2 Campo di pressione	38
5.3.3 Considerazioni sugli sforzi	41
5.3.4 Rimodellamento	42
6 Conclusioni	45

Elenco delle tabelle

- 2.1 Caratteristiche geometriche 18
- 4.1 Parametri dello sferoide multicellulare 30
- 4.2 Parametri delle piastre 30
- 5.1 Lista dei parametri 36

Elenco delle figure

5.1	Densità normalizzata sferoide bifasico	36
5.2	Confronto densità normalizzata	37
5.3	Spostamento radiale sferoide bifasico	37
5.4	Confronto spostamento radiale	38
5.5	Spostamento verticale modello bifasico	38
5.6	Confronto spostamento verticale	39
5.7	Sforzi Mises modello bifasico	39
5.8	Confronto sforzi Mises	40
5.9	Pressione interna	40
5.10	Movimento bolla di pressione	40
5.11	Diminuzione tensioni interne	42
5.12	Rimodellamento sferoide	43

Capitolo 1

Introduzione

Il crescente interesse scientifico per la biomeccanica, motivato da sviluppi sempre più imponenti nell'ambito, ad esempio, dei bio-materiali, ha stimolato sia un incremento dei modelli fisico-matematici volti a descrivere i tessuti biologici sia la ricerca di una accuratezza sempre maggiore di tali modelli [75, 13, 14, 43, 91, 64, 61, 5, 69, 20, 50, 5, 78, 7, 12, 79]. Tuttavia, per il modo in cui un dato tessuto biologico è costituito e per la natura delle interazioni cui esso è soggetto, che coinvolgono effetti meccanici, chimici ed elettrici su scale diverse ma intercorrelate, lo stato attuale della ricerca non è ancora pronto per dare risposte sufficientemente esaustive.

Come riportato in [43], i tessuti biologici, e in particolare quelli studiati in questo lavoro, presentano tre costituenti principali, dati da cellule, matrice extracellulare (MEC) e fluidi intestiziali. A questi si aggiungono anche parti di altri tessuti o apparati, come quello vascolare. Spesso, infatti, all'interno di un tessuto si osserva una rete di capillari necessaria per l'apporto di sostanze nutritive e per la rimozione di prodotti di scarto del metabolismo cellulare. Inoltre, al funzionamento del tessuto contribuisce in maniera importante la presenza di segnali, codificati nei geni, che ne regolano il funzionamento e le principali attività, come ad esempio, appunto, quella metabolica. Altri segnali, non genetici, possono essere di natura chimica o elettrochimica, come avviene ad esempio per la propagazione del potenziale d'azione nelle cellule nervose (si veda, ad esempio, [33, 37, 71]), o ancora di natura mecano-chimica, come nel caso della mecano-trasduzione nelle masse tumorali [92, 70, 69, 41].

Ferma restando la necessità, sopra evidenziata, per un approccio interdisciplinare allo studio dei tessuti biologici, vi sono diversi problemi che permettono di concentrarsi, almeno in prima approssimazione, su un'indagine di tipo puramente meccanico. Ciò avviene, ad esempio, quando si è interessati a riprodurre procedure sperimentali in cui il ruolo degli aspetti meccanici sulla caratterizzazione di un campione di tessuto o, più in generale, di materiale biologico è preponderante rispetto a contributi di altra origine. È questo il caso degli aggregati cellulari oggetto di questa Tesi, per i quali si compiono sovente prove di compressione per dedurre alcune proprietà meccaniche di rilevanza biologica. Benché un simile studio possa essere effettuato adeguando teorie e formalismi della Meccanica dei materiali multifasici all'ambito biologico, un approccio più efficace richiederebbe di considerare la struttura interna delle cellule, con relativo nucleo, organelli, citoplasma, membrana cellulare etc. [92, 76, 67, 77, 9]. Infatti, un modello capace di cogliere queste caratteristiche intracellulari permetterebbe una descrizione più esaustiva di quella in cui le cellule sono viste come un costituente "solido" di un materiale multifasico con determinate proprietà meccaniche macroscopiche [41, 45]. Più in dettaglio, si pensi che, nel secondo caso, le proprietà meccaniche delle cellule, come *ensemble*, sono ottenute da misure sperimentali sul tessuto e non sono necessariamente correlate, o correlabili, con la microstruttura delle cellule stesse. Ciononostante, pur riconoscendo la pregnanza di una simile indagine, che mira a risolvere un tessuto a scale diverse, le difficoltà oggettive ad essa connesse ci fanno ancora optare per il meno accurato, ma corroborato, modello puramente meccanico e macroscopico di un aggregato multicellulare,

Pur con tutte le limitazioni dell'ambito macroscopico sopra esposto, gli aggregati multicellulari costituiscono un caso ideale per esplorare il ruolo della meccanica dei materiali biologici, definendo di fatto un ponte tra la complessità del tessuto e la complessità della cellula [64, 73].

La descrizione delle proprietà meccaniche degli aggregati multicellulari avviene in larga parte mediante esperimenti. In laboratorio vengono effettuate misurazioni e prove per estrarre informazioni sul loro comportamento e per verificare se, con determinate classi di modelli matematici, si è in grado di descrivere le loro caratteristiche principali in termini di deformazione, moto del fluido interstiziale e meccanotrasduzione [34, 35, 36, 70]. L'attività sperimentale è tuttavia limitata agli esperimenti che si possono realizzare con la tecnologia disponibile. Essa, inoltre, non è in grado di ottenere, con una sola prova, la visione d'insieme (cioè su aspetti diversi della fenomenologia dell'aggregato) che possono invece essere forniti da simulazioni numeriche dedicate. A questo proposito, negli ultimi anni, grazie alla sempre maggiore potenza di calcolo a disposizione, l'implementazione *in silico* di modelli matematici ha proliferato. Questi, inoltre, una volta stabilita la loro coerenza con le osservazioni sperimentali, si rivelano un ottimo strumento per predire alcuni comportamenti materiali e, in altri casi, possono suggerire nuovi protocolli sperimentali [70, 69, 43, 40, 45, 95, 67, 5, 38, 23, 53, 78, 94, 88, 91]

Migliorare le capacità di simulazione del comportamento di un materiale biologico permette di studiare al computer problemi che, precedentemente, potevano essere indagati solo sperimentalmente. Attualmente, modelli *in silico* di test da laboratorio sono presenti in letteratura, ma l'aspetto modellistico dell'aggregato multicellulare può essere migliorato [78, 38, 95, 88].

Nel momento in cui si vuole analizzare o sviluppare un modello, è necessario chiedersi quali sono le scale a cui si vuole lavorare. A seconda della scala, infatti, alcuni approcci saranno più utili di altri, o si osserveranno fenomenologie differenti. In questo caso, la presenza delle cellule potrebbe far pensare a un approccio "discreto", in cui l'effetto delle singole cellule viene fatto risaltare nel comportamento generale del materiale [67, 88, 94, 44]. Tuttavia, crediamo che un approccio per cui gli aggregati sono pensati come continui possa essere una buona scelta per alcuni scopi atti a determinarne le proprietà di risposta meccanica, idraulica e le variazioni di queste in seguito a fenomeni di rimodellamento [36, 35, 87, 23, 53]. Il problema che si vuole descrivere infatti riguarda scale spaziali dell'ordine di $\sim 10^{-1}, 10^{-2}$ millimetri [34, 36, 35]. A queste scale spaziali, la descrizione del mezzo come un continuo è ancora valida, dal momento che le disomogeneità del materiale, sebbene presenti, non causano un fallimento della descrizione. Inoltre, siamo interessati a deformazioni che siano dello stesso ordine di grandezza, o comunque paragonabili, alla scala dell'aggregato. Questo significa che, nell'ottica di una teoria di deformazioni finite, la Meccanica dei continui e dei materiali multifasici ha gli strumenti necessari per poter descrivere questo ambito di fenomeni.

In letteratura sono presenti numerosi esempi in cui l'utilizzo della Meccanica dei continui e dei materiali multifasici ha fornito buoni risultati nella descrizione del comportamento dei materiali biologici [49, 52, 40, 43, 20, 69, 78, 17, 3].

Sperimentalmente, si è verificato che gli aggregati multicellulari, in seguito a compressione, non hanno in genere una risposta puramente elastica, non essendo capaci di ripristinare la configurazione che avevano prima dell'inizio della prova sperimentale [34, 35, 36, 43, 38, 49]. Idealmente, si verifica una situazione per certi versi analoga a quanto accade con una molla di metallo, sottoposta ad allungamenti via via crescenti: fintanto che questi variano in un opportuno intervallo, la molla è in grado di reagire elasticamente e non sono visibili differenze macroscopiche tra la configurazione finale e quella iniziale della molla. Se però si procede con l'applicazione di carichi eccessivi, la molla va incontro a snervamento, cioè il fenomeno per cui il materiale perde la propria capacità di ritornare elasticamente alla configurazione iniziale. Ciò è dovuto a causa dello sviluppo di deformazioni e sforzi residui, generalmente non eliminabili con la sola rimozione dei carichi applicati. Tali fenomeni, di fatto, sono quelli che caratterizzano i materiali elasto-plastici [84, 74, 52].

L'introduzione di questi fenomeni, osservati sperimentalmente, nel modello matematico di seguito impiegato richiedono equazioni che tengano conto delle trasformazioni anelastiche che si sviluppano alla scala del tessuto [72, 26, 24, 27, 20].

Nel seguito si suppone che gli sforzi generati nell'aggregato multicellulare, ad esempio tramite la compressione uniassiale di questo con piatti di un apposito apparato di prova, agiscano sulle proprietà di adesione delle cellule e sulla rottura e riformazioni dei legami intercellulari, che, pertanto, cambiano forma e disposizione. Tali fenomeni costituiscono una tipologia di *rimodellamento*, che può essere considerato come la manifestazione, alla scala del tessuto, di fenomeni che occorrono

a livello cellulare [34, 36, 35, 50, 1, 2, 5, 4, 78]. In questo senso, lo studio degli aggregati multicellulari permette di compiere un passo in avanti verso la comprensione della gerarchia delle scale caratteristiche che vanno dal comportamento delle cellule al comportamento del tessuto.

La Tesi è organizzata nel seguente modo: nel Capitolo 2 sono presentate la cinematica delle miscele bifasiche e il rimodellamento. Nel Capitolo 3 è sviluppato il modello matematico generale e nel Capitolo 4 sono presentate le equazioni di modello e il contesto costitutivo. Nel Capitolo 5 è descritta un *benchmark test* e sono mostrati i risultati delle nostre simulazioni numeriche. Infine, nel Capitolo 6 sono discusse le nostre conclusioni e vengono presentati possibili sviluppi futuri.

Capitolo 2

Fenomeni anelastici in miscele bifasiche

In questo capitolo introduciamo i principali strumenti matematici della teoria delle miscele per modellare matematicamente tessuti biologici, in cui la fase solida è sede di grandi deformazioni e rimodellamento e per i quali fase fluida corrisponda al fluido interstiziale che fluisce all'interno del tessuto.

2.1 Cinematica dei mezzi porosi

Gli strumenti modellistici offerti dalla Meccanica dei Continui per studiare tessuti biologici alla scala dei tessuti stessi risulta molto efficace, come dimostrato da un sempre crescente numero di pubblicazioni basate su tale approccio [49, 52, 40, 43, 20, 69, 78, 17, 3].

Facendo particolare riferimento alla teoria delle miscele, i tessuti biologici possono essere idealizzati come sistemi bifasici composti da una fase solida e da una fase fluida. In particolare, nel contesto in cui sviluppiamo questa Tesi, assumiamo che la fase solida sia sede di rimodellamento, cioè di trasformazioni della sua struttura interna che, escludendo transizioni di fase, ne determina un'evoluzione della risposta meccanica ed idraulica [49].

Le definizioni relative alla cinematica delle miscele bifasiche impiegate in questa Tesi sono reperibili in [81, 47, 49, 89], mentre gli elementi di cinematica dei Mezzi Continui possono essere reperiti in [68, 25].

Definizione 2.1.1 (Varietà della fase solida e varietà della fase liquida, [81]).

Supponiamo che una miscela bifasica sia rappresentabile da due varietà materiali, denotate con \mathcal{M}_s e \mathcal{M}_f e denominate, rispettivamente, *varietà materiale della fase solida* e *varietà materiale della fase fluida*.

Definizione 2.1.2 (Configurazione di riferimento della fase solida, [81]).

Siano \mathcal{M}_s e \mathcal{M}_f le due varietà materiali corrispondenti alla fase solida e alla fase fluida di una miscela bifasica, rispettivamente. Si suppone che esista un *embedding*

$$k_s : \mathcal{M}_s \rightarrow \mathcal{S} \tag{2.1.1}$$

tale che, ad ogni punto $\mathcal{X}_s \in \mathcal{M}_s$, associa un punto $X_s \in \mathcal{S}$, chiamato *piazzamento* di \mathcal{X}_s nello spazio fisico \mathcal{S} , modellato, in questa Tesi, come uno spazio euclideo tridimensionale.

Si definisce *configurazione di riferimento* della fase solida l'immagine di \mathcal{M}_s attraverso k_s , cioè $\mathcal{B}_R = k_s(\mathcal{M}_s) \subset \mathcal{S}$.

Definizione 2.1.3 (Configurazione attuale di una miscela bifasica, [81]).

Il moto della fase solida è descritto tramite la famiglia di *embedding* a un parametro

$$\chi(\cdot, t) : \mathcal{B}_R \rightarrow \mathcal{S} \quad (2.1.2)$$

con $t \in \mathcal{I}$, dove t è il tempo e \mathcal{I} rappresenta l'intervallo di tempo in cui si osserva il fenomeno in esame. Sia inoltre

$$f(\cdot, t) : \mathcal{M}_f \rightarrow \mathcal{S} \quad (2.1.3)$$

una famiglia ad un parametro di *embedding* che, per ogni $t \in \mathcal{I}$, associa ad ogni particella di fluido \mathcal{X}_f una punto nello spazio \mathcal{S} .

Si definisce *configurazione attuale* della miscela bifasica in esame la regione

$$\mathcal{B}(t) = \chi(\mathcal{B}_R, t) \cap f(\mathcal{M}_f, t) \subset \mathcal{S} \quad (2.1.4)$$

Ricordiamo che non è possibile identificare una configurazione di riferimento della fase fluida. D'altra parte, poiché la fase fluida coesiste con la fase solida nella configurazione attuale, è possibile studiare il suo moto attraverso il moto della fase solida, secondo il significato fornito nella seguente definizione.

Definizione 2.1.4 (Configurazione di riferimento di una miscela bifasica, [81]).

Assumiamo che la mappa $\check{\chi} : \mathcal{B}_R \rightarrow \mathcal{B}(t)$, ottenuta restringendo l'immagine del moto χ alla configurazione attuale della miscela, sia invertibile, cioè tale che $\check{\chi}^{-1}(\mathcal{B}(t), t) = \mathcal{B}_R$, per ogni $t \in \mathcal{I}$.

La mappa $\chi^{-1} : \mathcal{B}(t) \rightarrow \mathcal{B}_R$ prende il nome, in questo contesto, di *moto inverso della miscela* ed è definito in modo che modo che

$$\check{\chi}^{-1}(\check{\chi}(\cdot, t), t) = \mathcal{X}(\cdot, t), \quad (2.1.5)$$

dove $\mathcal{X}(\cdot, t) : \mathcal{B}_R \rightarrow \mathcal{B}_R$, tale che $\mathcal{X}(X_s, t) = X_s$, per ogni $X_s \in \mathcal{B}_R$.

Al fine di definire quantità cinematiche e dinamiche di natura vettoriale, co-vettoriale o, più in generale, tensoriale, risulta utile introdurre gli spazi tangenti a \mathcal{B}_R e a \mathcal{S} .

Definizione 2.1.5 (Spazi tangenti e co-tangenti, [68]).

Data la configurazione di riferimento \mathcal{B}_R e un punto materiale $X \in \mathcal{B}_R$, denotiamo lo *spazio tangente* a \mathcal{B}_R in X e il suo duale, lo spazio *spazio co-tangente* a \mathcal{B}_R in X , con $T_X \mathcal{B}_R$ e con $T_X^* \mathcal{B}_R$, rispettivamente.

Introduciamo il *fibrato tangente* di \mathcal{B}_R come

$$T\mathcal{B}_R := \bigsqcup_{X \in \mathcal{B}_R} (\{X\} \times T_X \mathcal{B}_R), \quad (2.1.6)$$

e il *fibrato co-tangente* di \mathcal{B}_R come

$$T^* \mathcal{B}_R := \bigsqcup_{X \in \mathcal{B}_R} (\{X\} \times T_X^* \mathcal{B}_R), \quad (2.1.7)$$

Similmente, introduciamo gli *spazi tangente* e *co-tangente* allo spazio fisico \mathcal{S} in $x \in \mathcal{S}$ denotati rispettivamente con $T_x \mathcal{S}$ e $T_x^* \mathcal{S}$ e i *fibrati tangente* e *co-tangente* definiti come

$$T\mathcal{S} := \bigsqcup_{x \in \mathcal{S}} (\{x\} \times T_x \mathcal{S}), \quad (2.1.8)$$

$$T^* \mathcal{S} := \bigsqcup_{x \in \mathcal{S}} (\{x\} \times T_x^* \mathcal{S}). \quad (2.1.9)$$

Definizione 2.1.6 (Tensori metrici, [28]).

Introduciamo i tensori metrici associati alla configurazione attuale della miscela e allo spazio fisico, rispettivamente, come

$$\mathbf{G}(X) : T_X \mathcal{B}_R \rightarrow T_X^* \mathcal{B}_R, \quad (2.1.10)$$

$$\mathbf{g}(x) : T_x \mathcal{S} \rightarrow T_x^* \mathcal{S}. \quad (2.1.11)$$

Come campi tensoriali, essi sono definiti da

$$\mathbf{G} : \mathcal{B}_R \rightarrow T^* \mathcal{B}_R \otimes T^* \mathcal{B}_R, \quad (2.1.12)$$

$$\mathbf{g} : \mathcal{S} \rightarrow T^* \mathcal{S} \otimes T^* \mathcal{S}. \quad (2.1.13)$$

In seguito all'introduzione dei tensori metrici \mathbf{G} e \mathbf{g} possiamo introdurre la norma di Frobenius. Sia $\mathbf{A} \in [T\mathcal{B}_R]_0^2$, allora

$$\|\mathbf{A}\|_{\mathbf{G}} := \sqrt{\text{tr}[(\mathbf{G}\mathbf{A})^2]} \quad (2.1.14)$$

Similmente, sia $\mathbf{A} \in [T\mathcal{B}(t)]_0^2$, allora

$$\|\mathbf{A}\|_{\mathbf{g}} := \sqrt{\text{tr}[(\mathbf{g}\mathbf{A})^2]} \quad (2.1.15)$$

Definizione 2.1.7 (Velocità della fase solida e della fase fluida, [81]).

La *velocità di una particella della fase solida*, all'istante di tempo t e nel punto $x = \chi(X, t) = \chi(k_s(\mathcal{X}_s), t)$ è definita come

$$\mathbf{v}_s(x, t) := \dot{\chi}(k_s(\mathcal{X}_s), t) = \dot{\chi}(X, t), \quad (2.1.16)$$

tale che $\mathbf{v}_s(x, t) \in T_x \mathcal{S}$. Allo stesso modo la *velocità di una particella di fluido* è definita come

$$\mathbf{v}_f(x, t) = \dot{f}(\mathcal{X}_f, t), \quad (2.1.17)$$

dove $\mathcal{X}_f = f^{-1}(\chi^{-1}(x))$. Similmente, $\mathbf{v}_f(x, t) \in T_x \mathcal{S}$. La velocità relativa tra fase solida e fase liquida è definita come

$$\mathbf{v}_{fs}(x, t) = \mathbf{v}_f(x, t) - \mathbf{v}_s(x, t) \quad (2.1.18)$$

per ogni punto $x = \chi(k_s(\mathcal{X}_s), t) = f(\mathcal{X}_f, t)$, dove coesistono la fase solida e la fase fluida.

Definizione 2.1.8 (Tensore gradiente di deformazione, [68]).

La mappa tangente di $\chi(\cdot, t) : \mathcal{B}_R \rightarrow \mathcal{S}$ è il gradiente di deformazione

$$\mathbf{F}(X, t) : T_X \mathcal{B}_R \rightarrow T_x \mathcal{S}, \quad (2.1.19)$$

$$\mathbf{F}(X, t) := T\chi(X, t), \quad (2.1.20)$$

con $x = \chi(X, t)$ e $X \in \mathcal{B}_R$. Il campo tensoriale $\mathbf{F}(\cdot, t)$ associa, ad ogni punto della configurazione di riferimento $\mathbf{X} \in \mathcal{B}_R$, un tensore che prescrive come i vettori appartenenti a $T_X \mathcal{B}_R$ vengano deformati nella configurazione attuale. Come campo tensoriale, il gradiente di deformazione ammette la definizione

$$\mathbf{F}(\cdot, t) : \mathcal{B}_R \rightarrow T\mathcal{S} \otimes T^* \mathcal{B}_R. \quad (2.1.21)$$

Le componenti del tensore gradiente di deformazione \mathbf{F} saranno

$$[\mathbf{F}(X, t)]^a_A = \frac{\partial \chi^a}{\partial X^A}(X, t), \quad (2.1.22)$$

Inoltre, il determinante $J = \det \mathbf{F}$ è detto rapporto volumetrico. Perché si fa riferimento a deformazioni della fase solida che abbiano un senso fisico, si deve assumere che $J > 0$.

Definizione 2.1.9 (Tensore destro di Cauchy-Green, [68]).

Definiamo tensore *destro di Cauchy-Green* il tensore doppio covariante $\mathbf{C} \in [T\mathcal{B}_R]_2^0$:

$$\mathbf{C}(X, t) : T_X\mathcal{B}_R \rightarrow T_X^*\mathcal{B}_R, \quad (2.1.23)$$

$$\mathbf{C}(X, t) = \mathbf{F}^T(\chi(X, t), t)\mathbf{g}(\chi(X, t))\mathbf{F}(X, t), \quad (2.1.24)$$

$$\mathbf{C}(X, t) = \mathbf{F}^T(\chi(X, t), t) \cdot \mathbf{F}(X, t). \quad (2.1.25)$$

In componenti:

$$C_{AB} = (\mathbf{F}^T \circ \chi)_A^c (g \circ \chi)_{cd} F^d_B. \quad (2.1.26)$$

2.2 Frazioni di volume e densità di massa

Definizione 2.2.1 (Frazione di volume, [56]).

Denotiamo con

$$\varphi_\alpha : \mathcal{S} \times \mathcal{S} \rightarrow (0,1), \quad \alpha \in \{s, f\}, \quad (2.2.1)$$

la *frazione di volume* della fase α -esima di una miscela.

Ricordiamo che la frazione di volume della fase α -esima, φ_α , rappresenta il volume occupato dal componente α -esimo per unità di volume della miscela. Inoltre, la frazione di volume della fase fluida, φ_f , è detta anche *porosità*.

Definizione 2.2.2 (Condizione di saturazione, [56]).

Diremo che una miscela è *saturo* se vale la condizione

$$\sum_\alpha \varphi_\alpha = 1. \quad (2.2.2)$$

Nel caso di miscela bifasica, come quello in esame in questa Tesi, la condizione di saturazione risulta essere

$$\varphi_s + \varphi_f = 1. \quad (2.2.3)$$

Osservazione 2.2.1 (Volume Elementare Rappresentativo o REV).

Seguendo le definizioni date in [56, 55], il REV (acronimo per l'inglese *Representative Volume Element*) è una regione di spazio che racchiude una porzione rappresentativa del mezzo multifasico a cui è associato. Esso, pertanto, è un volume di campionamento e, come tale, deve essere in grado di riprodurre le eterogeneità del materiale dovute ai passaggi da una fase ad un'altra, così come deve essere in grado di captare le disomogeneità distribuite nel mezzo multifasico. Inoltre, la sua determinazione è indipendente dal tempo e dal punto a cui esso è attaccato.

Se il REV, attaccato al punto $x \in \mathcal{B}(t)$, occupa una regione $\Omega(x)$, al suo interno saranno distinguibili le regioni occupate dalle fasi che compongono il materiale, che nel nostro caso sono due, solida e fluida. Queste regioni $\{\Omega_\alpha(x, t)\}$ in generale dipenderanno dal punto a cui è attaccato il REV e dall'istante di tempo t considerato. Il volume occupato dalla fase α -esima sarà quindi possibile definirlo come la misura

$$V_\alpha = \int_{\Omega_\alpha(x, t)} dV = \int_{\Omega(x)} \gamma_\alpha(y, t) dV \quad (2.2.4)$$

dove, per ogni istante di tempo t , $\gamma_\alpha(y, t)$ è la funzione indicatrice di $\Omega_\alpha(x, t)$:

$$\gamma_\alpha(y, t) = \begin{cases} 1, & \text{se } y \in \Omega_\alpha(x, t), \\ 0, & \text{se } y \in \Omega(x) \setminus \Omega_\alpha(x, t) \end{cases} \quad (2.2.5)$$

Questa procedura di *media* porta a definire delle proprietà del materiale mediate sul volume del REV: la cattura, da parte del REV, delle eterogeneità dovute alle differenze di fase permette di

definire quantità come la velocità del fluido anche laddove, a rigore, è presente solo la fase solida. La possibilità di poter utilizzare tutti gli strumenti della Meccanica dei Continui dipende, quindi, dall'esistenza di un REV appropriato al materiale e al problema che si vuole studiare. Come conseguenza dell'esistenza di un REV, si possono definire le frazioni di volume

$$\varphi_\alpha = \frac{V_\alpha}{\sum_\alpha V_\alpha}. \quad (2.2.6)$$

Definizione 2.2.3 (Densità di massa *vera* e densità di massa *apparente*, [57, 8]).
Denotiamo con

$$\varrho_\alpha : \mathcal{S} \rightarrow (0, +\infty), \quad \alpha \in \{s, f\}, \quad (2.2.7)$$

la densità di massa *vera* della fase α -esima. Analogamente, denotiamo con

$$\rho_\alpha : \mathcal{S} \rightarrow (0, +\infty), \quad (2.2.8)$$

la densità di massa *apparente* della fase α -esima.

Ricordiamo che la densità di massa *vera* della fase α -esima in una data miscela, detta anche densità di massa *intrinseca*, esprime la massa della fase α -esima della miscela per unità di volume della fase stessa, mentre la densità di massa *apparente* della fase α -esima di una miscela rappresenta la massa della fase α -esima per unità di volume della miscela stessa. In particolare, vale la seguente relazione

$$\rho_\alpha := \varphi_\alpha \varrho_\alpha, \quad (2.2.9)$$

da cui segue che la densità di massa vera rappresenta la densità di massa che avrebbe la fase α -esima nel caso in cui essa fosse presente con frazione di volume $\varphi_\alpha = 1$, con $\alpha \in \{s, f\}$. L'introduzione delle frazioni di volume permette di introdurre il concetto di miscela, come mezzo caratterizzato dalla compresenza in ciascun punto di tutti i suoi costituenti, ciascuno con la propria frazione di volume.

Definizione 2.2.4. (Densità di miscela, [10]).

Si definisce *densità di massa di miscela* la somma delle densità di massa delle diverse fasi che definiscono la miscela, cioè:

$$\rho : \mathcal{S} \rightarrow (0, +\infty), \quad \rho = \sum_\alpha \rho_\alpha = \sum_\alpha \varphi_\alpha \varrho_\alpha. \quad (2.2.10)$$

A riguardo delle miscele bifasiche, la densità di massa di miscela risulta essere

$$\rho = \rho_s + \rho_f = \varphi_s \varrho_s + \varphi_f \varrho_f. \quad (2.2.11)$$

Utilizzando la condizione di saturazione, secondo cui la somma delle frazioni di volume delle due fasi è pari a uno, possiamo riscrivere la densità di massa di miscela in funzione delle due densità apparenti e della sola frazione di volume di uno dei due costituenti:

$$\rho = \varphi_s \varrho_s + (1 - \varphi_s) \varrho_f = (1 - \varphi_f) \varrho_s + \varphi_f \varrho_f. \quad (2.2.12)$$

Definizione 2.2.5 (Velocità di miscela, [10]).

Introduciamo *il campo di velocità di miscela* \mathbf{v} , la cui espressione rappresenta una velocità media della miscela pesata tramite le densità apparenti della miscela stessa. In particolare, per ogni $t \in \mathcal{S}$

$$\mathbf{v}(\cdot, t) : \mathcal{S} \rightarrow T\mathcal{S}, \quad \mathbf{v} = \frac{1}{\rho} \sum_\alpha \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha. \quad (2.2.13)$$

Nel caso di miscele bifasiche, otteniamo che $\mathbf{v} = \rho_s \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{v}_f$,

Definizione 2.2.6 (Velocità di filtrazione, [47]).

Sfruttando le definizioni date in precedenza, definiamo la *velocità di filtrazione* come la quantità

$$\mathbf{q} = \varphi_f (\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_s). \quad (2.2.14)$$

Vale la pena ricordar che la velocità di filtrazione può essere associata ad un flusso di massa, come sarà chiaro nel seguito.

2.3 Bilancio di massa di fase

Definizione 2.3.1 (Derivata sostanziale, [81, 80]).

Dato un campo scalare $\psi : \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$, sufficientemente regolare sulla configurazione attuale $\mathcal{B}(t)$, definiamo l'operatore di derivata sostanziale come la quantità

$$D_\alpha \psi = \partial_t \psi + \text{grad} \psi \mathbf{v}_\alpha. \quad (2.3.1)$$

In particolare, si può riscrivere la derivata sostanziale rispetto alla fase fluida come

$$\begin{aligned} D_f \psi &= \partial_t \psi + \text{grad} \psi \mathbf{v}_f \\ &= \partial_t \psi + \text{grad} \psi (\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_s + \mathbf{v}_s) \\ &= D_s \psi + \text{grad} \psi \mathbf{v}_{fs}. \end{aligned} \quad (2.3.2)$$

Teorema 2.3.1 (Teorema di Reynolds per miscele bifasiche, [15]).

Consideriamo una superficie che evolve nel tempo \mathcal{V}_t che incapsula, al tempo t , una regione liscia Ω_t della configurazione attuale della miscela. Inoltre, supponiamo che la superficie \mathcal{V}_t si muova con velocità della miscela \mathbf{v} .

Allora la derivata temporale dell'integrale su Ω_t , seguendo il moto di \mathcal{V}_t , di un campo scalare $\psi_\alpha : \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$, associato con la fase α -esima, è dato da:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega_t} \psi_\alpha = \int_{\Omega_t} \partial_t \psi_\alpha + \int_{\partial\Omega_t} \psi_\alpha \mathbf{v} \mathbf{n} \quad (2.3.3a)$$

$$= \int_{\Omega_t} \partial_t \psi_\alpha + \int_{\partial\Omega_t} \psi_\alpha \mathbf{v}_\alpha \mathbf{n} + \int_{\partial\Omega_t} \psi_\alpha (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{n} \quad (2.3.3b)$$

$$= \int_{\Omega_t} \{ \partial_t \psi_\alpha + \text{div}(\psi_\alpha \mathbf{v}_\alpha) \} + \int_{\partial\Omega_t} \psi_\alpha (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{n} \quad (2.3.3c)$$

$$= \int_{\Omega_t} D_\alpha \psi_\alpha + \int_{\partial\Omega_t} \psi_\alpha (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{n}, \quad (2.3.3d)$$

dove \mathbf{n} è il campo di co-vettori normali alla superficie in moto.

Definizione 2.3.2 (Massa del costituente α -esimo, [66]).

Dato un volume di controllo $\Omega_t \subset \mathcal{S}$, la massa del costituente α -esimo contenuto in Ω_t è definita come

$$M_\alpha(\Omega_t) = \int_{\Omega_t} \varrho_\alpha \varphi_\alpha, \quad (2.3.4)$$

dove ϱ_α è la vera densità della fase, φ_α è la frazione di volume della fase α -esima.

Definizione 2.3.3 (Bilancio di massa, [66]).

L'ipotesi del bilancio di massa asserisce che

$$\frac{d}{dt} M_\alpha(\Omega_t) = \Phi_\alpha(\partial\Omega_t) + S_\alpha(\Omega_t), \quad (2.3.5)$$

per $\alpha \in \{s, f\}$, dove $\Phi_\alpha(\partial\Omega_t)$ è il termine che rappresenta il flusso di massa definito sul bordo del volume di controllo Ω_t , mentre $S_\alpha(\Omega_t)$ è il termine che tiene conto se, all'interno del volume di controllo, avvengono reazioni chimiche o altri fenomeni associabili a scambi di massa tra le fasi. Ipotizziamo che queste quantità, espresse globalmente, possano essere rappresentate come

$$S_\alpha(\Omega_t) = \int_{\Omega_t} \Gamma_\alpha, \quad (2.3.6)$$

dove Γ_α rappresenta il tasso di aumento o diminuzione di massa per la componente α -esima per unità di volume all'interno del volume di controllo. Allo stesso modo, il flusso attraverso il bordo sarà espresso come

$$\Phi(\partial\Omega_t) = \int_{\partial\Omega_t} \varrho_\alpha \varphi_\alpha (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{n}, \quad (2.3.7)$$

dove \mathbf{v} è la velocità della miscela e \mathbf{v}_α è la velocità della fase α -esima. Il termine $(\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha)$ rappresenta la velocità relativo delle fasi. In particolare ciò rappresenta il fatto che la massa della fase α -esima possa essere scambiata al bordo del volume considerato se la sua velocità al bordo è diversa da quella della di miscela.

Teorema 2.3.2 (Forma locale del bilancio di massa, [8, 57]).

La forma locale del bilancio di massa si può esprimere come

$$\frac{\partial}{\partial t}(\varrho_\alpha \varphi_\alpha) + \operatorname{div}(\varrho_\alpha \varphi_\alpha \mathbf{v}_\alpha) = \Gamma_\alpha. \quad (2.3.8)$$

Osservazione 2.3.1 (Tasso di crescita).

Si possa assumere $\Gamma_\alpha = 0$, in quanto i fenomeni che esso rappresenta (associabili a crescita, morfogenesi e scambi di massa tra le fasi) possono essere trascurati, poichè le scale temporali a cui essi avvengono sono ben separate dai quelli studiati in questa Tesi.

Osservando che

$$\operatorname{div}(\varrho_\alpha \varphi_\alpha \mathbf{v}_\alpha) = \operatorname{grad}(\varrho_\alpha \varphi_\alpha) \mathbf{v}_\alpha + \varrho_\alpha \varphi_\alpha \operatorname{div} \mathbf{v}_\alpha, \quad (2.3.9)$$

e ricordando la denizione di derivata sostanziale, il bilancio di massa in forma locale si può riscrivere come

$$\frac{\partial}{\partial t}(\varrho_\alpha \varphi_\alpha) + \operatorname{grad}(\varrho_\alpha \varphi_\alpha) \mathbf{v}_\alpha + \varrho_\alpha \varphi_\alpha \operatorname{div} \mathbf{v}_\alpha = D_\alpha(\varrho_\alpha \varphi_\alpha) + \varrho_\alpha \varphi_\alpha \operatorname{div} \mathbf{v}_\alpha = 0, \quad (2.3.10)$$

da cui segue che le equazioni di bilancio per fase solida e fluida possono essere riscritte come segue:

$$D_s(\varrho_s \varphi_s) + \varrho_s \varphi_s \operatorname{div}(\mathbf{v}_s) = 0, \quad (2.3.11a)$$

$$D_f(\varrho_f \varphi_f) + \varrho_f \varphi_f \operatorname{div}(\mathbf{v}_s) = 0. \quad (2.3.11b)$$

2.4 Bilancio di impulso di fase

Definizione 2.4.1 (Energia cinetica virtuale, [54]).

Dato un volume di controllo $\Omega(t) \subset \mathcal{S}$, definiamo l'energia cinetica virtuale della fase α -esima, rispetto al volume di controllo Ω_t , come

$$T_\alpha(\Omega(t)) := \int_{\Omega(t)} \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}, \quad (2.4.1)$$

dove $\tilde{\mathbf{v}} \in T\mathcal{S}$ è una velocità virtuale ammissibile rispetto alla configurazione della miscela. Dalla definizione di velocità virtuale, si ha che

$$D_t \tilde{\mathbf{v}} := \partial_t \tilde{\mathbf{v}} + \tilde{\mathbf{v}} \operatorname{grad} \tilde{\mathbf{v}} = \mathbf{0}. \quad (2.4.2)$$

Definizione 2.4.2 (Potenza virtuale interna, [54]).

Dato un volume di controllo $\Omega(t) \subset \mathcal{S}$, definiamo la potenza virtuale interna della fase α -esima, rispetto al volume di controllo $\Omega(t)$, come

$$\mathcal{P}_\alpha^{\text{int}}(\Omega(t)) := - \int_{\Omega(t)} \boldsymbol{\sigma}_\alpha : \mathbf{g} \operatorname{grad} \tilde{\mathbf{v}}, \quad (2.4.3)$$

dove $\boldsymbol{\sigma}_\alpha$ è il tensore degli stress di Cauchy e $\tilde{\mathbf{v}}$ è una velocità virtuale ammissibile, ovvero deve valere $\tilde{\mathbf{v}} \in T\mathcal{B}(t)$.

Definizione 2.4.3 (Potenza virtuale esterna, [54]).

Dato un volume di controllo $\Omega(t) \subset \mathcal{S}$, che si muove con velocità \mathbf{v} , definiamo la potenza virtuale interna della fase α -esima, rispetto al volume di controllo $\Omega(t)$, come

$$\mathcal{P}_\alpha^{\text{ext}}(\Omega(t)) := \int_{\partial\Omega(t)} \{ \tilde{\mathbf{v}} \cdot [\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \otimes (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha)] \mathbf{n} + \tilde{\mathbf{v}} \cdot \boldsymbol{\tau}_\alpha \} + \int_{\Omega(t)} \{ \rho_\alpha \mathbf{b}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \mathbf{m}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \Gamma_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} \}, \quad (2.4.4)$$

dove il primo integrando del membro di destra rappresenta il flusso di massa del costituente α -esimo, rispetto alla velocità di miscela \mathbf{v} rispetto alla velocità \mathbf{v}_α , attraverso il bordo $\partial\Omega(t)$. Il termine $\boldsymbol{\tau}_\alpha$ rappresenta le trazioni esercitate sulla fase α -esima attraverso il bordo $\partial\Omega(t)$. Il termine \mathbf{b}_α rappresenta le forze di volume che agiscono sulla fase α -esima, il termine \mathbf{m}_α rappresenta lo scambio di forze tra fasi, mentre Γ_α è il termine che rappresenta i cambiamenti locali di massa.

Definizione 2.4.4 (Principio delle potenze virtuali).

Il principio delle potenze virtuali per la fase α -esima, rispetto alla configurazione attuale $\mathcal{B}(t)$, stabilisce che

$$\overline{T_\alpha(\mathcal{B}(t))} + \mathcal{P}_\alpha^{\text{int}}(\mathcal{B}(t)) = \mathcal{P}_\alpha^{\text{ext}}(\mathcal{B}(t)). \quad (2.4.5)$$

Sfruttando le definizioni date in precedenza e il teorema di Reynolds per la derivazione di integrali rispetto al tempo, possiamo scrivere:

$$\overline{T_\alpha(\mathcal{B}(t))} = \frac{d}{dt} \int_{\mathcal{B}(t)} \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} = \int_{\mathcal{B}(t)} \partial_t (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) + \int_{\partial\mathcal{B}(t)} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) \mathbf{v} \cdot \mathbf{n}$$

Dal primo integrale si ottiene

$$\int_{\mathcal{B}(t)} \partial_t (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) = \int_{\mathcal{B}(t)} [\partial_t \rho_\alpha (\mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) + \rho_\alpha \partial_t \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \partial_t \tilde{\mathbf{v}}],$$

mentre il secondo integrale restituisce

$$\begin{aligned} \int_{\partial\mathcal{B}(t)} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} &= \int_{\partial\mathcal{B}(t)} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) \mathbf{v}_\alpha \cdot \mathbf{n} + \int_{\partial\mathcal{B}(t)} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \cdot \mathbf{n} \\ &= \int_{\mathcal{B}(t)} \text{div} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} \mathbf{v}_\alpha) + \int_{\partial\mathcal{B}(t)} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \cdot \mathbf{n} \\ &= \int_{\mathcal{B}(t)} [\text{div} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \rho_\alpha \text{grad} \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \text{grad} \tilde{\mathbf{v}}] \\ &\quad + \int_{\partial\mathcal{B}(t)} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \cdot \mathbf{n}. \end{aligned}$$

Sommando i risultati si ottiene

$$\begin{aligned} \overline{T_\alpha(\mathcal{B}(t))} &= \int_{\mathcal{B}(t)} [\partial_t \rho_\alpha (\mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) + \rho_\alpha \partial_t \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \text{div} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \rho_\alpha \text{grad} \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}] \\ &\quad + \int_{\mathcal{B}(t)} \underbrace{[\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \partial_t \tilde{\mathbf{v}} + \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \text{grad} \tilde{\mathbf{v}}]}_{\equiv \rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \text{D}_t \tilde{\mathbf{v}} = \mathbf{0}} + \int_{\partial\mathcal{B}(t)} \underbrace{(\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha) \cdot \mathbf{n}}_{\equiv \int_{\partial\mathcal{B}(t)} \tilde{\mathbf{v}} \cdot [\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \otimes (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha)] \cdot \mathbf{n}} \\ &= \int_{\mathcal{B}(t)} [\partial_t \rho_\alpha (\mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}) + \rho_\alpha \partial_t \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \text{div} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}} + \rho_\alpha \text{grad} \mathbf{v}_\alpha \cdot \tilde{\mathbf{v}}] \\ &\quad + \int_{\partial\mathcal{B}(t)} \tilde{\mathbf{v}} \cdot [\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \otimes (\mathbf{v} - \mathbf{v}_\alpha)] \cdot \mathbf{n}. \end{aligned}$$

Sommando, come previsto dal principio delle potenze virtuali, le potenze interne ed esterne e sfruttando l'arbitrarietà di $\tilde{\mathbf{v}}$ [54], si trova la forma locale del principio delle potenze virtuali, che nella sua formulazione non conservativa è espresso come [57, 8]

$$\partial_t (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha) + \text{div} (\rho_\alpha \mathbf{v}_\alpha \otimes \mathbf{v}_\alpha) = \text{div} \boldsymbol{\sigma}_\alpha + \rho_\alpha \mathbf{b}_\alpha + \mathbf{m}_\alpha + \Gamma_\alpha \mathbf{v}_\alpha \quad \text{in } \mathcal{B}(t), \quad (2.4.6)$$

o alternativamente come

$$\rho_\alpha \text{D}_\alpha \mathbf{v}_\alpha = \text{div} \boldsymbol{\sigma}_\alpha + \rho_\alpha \mathbf{b}_\alpha + \mathbf{m}_\alpha \quad \text{in } \mathcal{B}(t), \quad (2.4.7)$$

con la condizione al bordo

$$\boldsymbol{\sigma}_\alpha \mathbf{n} = \boldsymbol{\tau}_\alpha \quad \text{su } \partial\mathcal{B}(t), \quad (2.4.8)$$

2.5 Trasformate di Piola

Le equazioni e le quantità introdotte nelle sezioni precedenti sfruttano, per la loro formulazione, l'ipotesi di lavorare in configurazione attuale o spaziale. Questo approccio risulta sconveniente qualora si debba passare dalla formulazione delle leggi di modello all'implementazione del modello su un risolutore numerico: il cambiamento della forma del mezzo continuo rende necessario, ad ogni istante, ricalcolare il dominio su cui valgono le equazioni di modello.

Scopo di questa Sezione è fornire gli strumenti necessari per poter riscrivere le leggi di bilancio rispetto alla configurazione materiale. Con un lieve abuso di notazione, la dipendenza esplicita dalle variabili spaziali e temporali è indicata solo se si ha composizione col moto χ .

Teorema 2.5.1 (Trasformazione dell'operatore di derivata sostanziale, [68]).

Sia $\Phi : \mathcal{S} \times \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$ una quantità fisica di interesse scalare. Allora si dimostra che:

$$\frac{d}{dt}(\Phi(\chi(X, t), t)) = (D\Phi)(\chi(X, t), t), \quad (2.5.1)$$

dove $\chi : \mathcal{B}_R \times \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{S}$ rappresenta il moto, mentre l'operatore $D(\cdot)$ rappresenta la derivata materiale rispetto al moto,

$$[(D\Phi)(\chi(X, t), t)] = D\Phi(\chi(X, t), t), \quad \forall X \in \mathcal{B}_R, \forall t \in \mathcal{I}. \quad (2.5.2)$$

Dimostrazione

Svolgiamo la derivata, sfruttando la regola di composizione.

$$\begin{aligned} \left[\frac{d}{dt}(\Phi(\chi(X, t), t)) \right] (X, t) &= \frac{\partial \Phi}{\partial t}(\chi(X, t), t) + \frac{\partial \Phi}{\partial x^i}(\chi(X, t), t) \frac{\partial x^i}{\partial t}(X, t) \\ &= \frac{\partial \Phi}{\partial t}(\chi(X, t), t) + [\text{grad}\Phi(\chi(X, t), t)]_i v^i(\chi(X, t), t) \\ &= \underbrace{\left[\frac{\partial \Phi}{\partial t} + \text{grad}\Phi \mathbf{v} \right]}_{((D\Phi)(\chi(X, t), t))}(\chi(X, t), t), \quad \forall X \in \mathcal{B}, \forall t \in \mathcal{I}. \end{aligned} \quad (2.5.3)$$

Teorema 2.5.2 (Identità di Piola, [68]).

Vale la seguente relazione:

$$\text{Div} [J\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t)] = 0. \quad (2.5.4)$$

In componenti:

$$\frac{\partial}{\partial X^A} (J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^{A_a}) = 0 \quad (2.5.5)$$

Dimostrazione

Come passo preliminare, studiamo la relazione

$$\begin{aligned} \mathbf{F}^{-1}(\mathbf{F}(\chi^{-1}(x, t), t)) &= (\mathbf{I}(\chi^{-1}(x, t), t)) \Rightarrow \frac{\partial}{\partial x^b} [(\mathbf{F}^{-1})^A_a(\mathbf{F}(\chi^{-1}(x, t), t))^a_B] = \mathbf{0} \\ &\Rightarrow \frac{\partial}{\partial x^b} [(\mathbf{F}^{-1})^A_a] = -(\mathbf{F}^{-1})^A_c \frac{\partial}{\partial x^b} [(\mathbf{F}(\chi^{-1}(x, t), t))^c_B] (\mathbf{F}^{-1})^B_a \\ &\Rightarrow \frac{\partial}{\partial x^b} [(\mathbf{F}^{-1})^A_a] = -(\mathbf{F}^{-1})^A_c \left[\frac{\partial F^c_B}{\partial X^R}(\chi^{-1}(x, t), t) \right] (\mathbf{F}^{-1})^R_b (\mathbf{F}^{-1})^B_a \end{aligned}$$

A questo punto, possiamo procedere con il calcolo diretto

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial}{\partial X^A} (J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a) = \\
 & = \frac{\partial J}{\partial X^A} (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a + J \frac{\partial (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a}{\partial X^A} \\
 & = \frac{\partial J}{\partial F^b_B} \frac{\partial F^b_B}{\partial X^A} (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a + J \left[\frac{\partial (\mathbf{F}^{-1})^A_a}{\partial x^b} (\chi(X, t), t) \right] F^b_A \\
 & = J (\mathbf{F}^{-T})_b^B \frac{\partial F^b_B}{\partial X^A} (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a \\
 & \quad - J (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_c \frac{\partial F^c_B}{\partial X^R} (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^R_b (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^B_a F^b_A \\
 & = J (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^B_b \frac{\partial F^b_B}{\partial X^A} (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a - J (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_c \frac{\partial F^c_B}{\partial X^A} (\mathbf{F}^{-1} \circ \chi)^B_a \\
 & = J (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^B_b \frac{\partial F^b_B}{\partial X^A} (\mathbf{F}^{-1} \circ \chi)^A_a - J (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_c \frac{\partial F^c_A}{\partial X^B} (\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^B_a \\
 & = 0
 \end{aligned}$$

Teorema 2.5.3 (Legame tra i gradienti di quantità spaziali e materiali, [68]).

Dato un campo vettoriale

$$u : \mathcal{B}(t) \times \mathcal{I} \rightarrow T\mathcal{S} \quad (2.5.6)$$

vale la seguente relazione

$$\text{Grad}(u(\chi(X, t), t)) = [\mathbf{F}^T \text{gradu}](\chi(X, t), t) \quad (2.5.7)$$

Dimostrazione

Verifichiamo la relazione con un calcolo diretto in componenti

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial (u^b(\chi(X, t), t))}{\partial X^A} & = \left[\left(\frac{\partial u^b}{\partial x^a} \right) (\chi(X, t), t) \right] \frac{\partial x^a}{\partial X^A} \\
 & = \left[\left(\frac{\partial u^b}{\partial x^a} \right) (\chi(X, t), t) \right] F^a_A
 \end{aligned}$$

Passando alla rappresentazione tensoriale

$$\begin{aligned}
 \text{Grad}(u(\chi(X, t), t)) & = [(\text{gradu})(\chi(X, t), t)] \mathbf{F} \\
 & = [\mathbf{F}^T(\chi(X, t), t)][(\text{gradu})(\chi(X, t), t)] \\
 & = [\mathbf{F}^T \text{gradu}](\chi(X, t), t)
 \end{aligned}$$

Teorema 2.5.4 (Legame tra la divergenza di quantità spaziali e materiali, [68]).

Dato un campo vettoriale

$$\mathbf{u} : \mathcal{B}(t) \times \mathcal{I} \rightarrow T\mathcal{S} \quad (2.5.8)$$

vale la seguente relazione

$$\text{Div}[J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))(\mathbf{u}(\chi(X, t), t))] = J[(\text{div} \mathbf{u})(\chi(X, t), t)] \quad (2.5.9)$$

Dimostrazione

Verifichiamo la relazione con un calcolo diretto

$$\begin{aligned}
 \text{Div}[J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))(\mathbf{u}(\chi(X, t), t))] &= \\
 &= \frac{\partial}{\partial X^A} [J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a (u(\chi(X, t), t))^a] \\
 &= \underbrace{\frac{\partial}{\partial X^A} [J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a]}_{\equiv 0} (u(\chi(X, t), t))^a + J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a \frac{\partial}{\partial X^A} [(u(\chi(X, t), t))^a] \\
 &= J(\mathbf{F}^{-1}(\chi(X, t), t))^A_a [(\text{grad} \mathbf{u})(\chi(X, t), t)]^a_b F^b_A \\
 &= J[(\text{grad} \mathbf{u})(\chi(X, t), t)]^a_a \\
 &= J[(\text{div} \mathbf{u})(\chi(X, t), t)]
 \end{aligned}$$

Definizione 2.5.1 (Primo tensore di Piola-Kirchhoff, [68]).

Dato il tensore degli sforzi di Cauchy per la fase α -esima, $\boldsymbol{\sigma}_\alpha$, si definisce *primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff* il tensore

$$\mathbf{P}_\alpha = J(\boldsymbol{\sigma}_\alpha(\chi(X, t), t)) \mathbf{F}^{-T}. \quad (2.5.10)$$

In componenti si ha

$$[\mathbf{P}_\alpha]^{aA} = J[\boldsymbol{\sigma}_\alpha(\chi(X, t), t)]^{ab} [\mathbf{F}^{-T}]_b^A. \quad (2.5.11)$$

Definizione 2.5.2 (Trasformate materiali, [68]).

Introduciamo adesso le trasformate nella configurazione di riferimento delle quantità introdotte in precedenza.

La densità vera della fase α -esima nel riferimento $\varrho_{\alpha R}$ è definita come

$$\varrho_{\alpha R} = \varrho_\alpha(\chi(X, t), t).$$

La frazione di volume della fase α -esima nel riferimento $\varphi_{\alpha R}$ è definita come

$$\varphi_{\alpha R} = J\varphi_\alpha(\chi(X, t), t).$$

La velocità del fluido nel riferimento \mathbf{v}_{fR} è definita come

$$\mathbf{v}_{fR} = \mathbf{v}_f(\chi(X, t), t).$$

La velocità della fase solida nel riferimento \mathbf{v}_{sR} è definita come

$$\mathbf{v}_{sR} = \mathbf{v}_s(\chi(X, t), t).$$

La pressione nel riferimento \mathbf{p} è definita come

$$\mathbf{p} = p(\chi(X, t), t).$$

Le forze volumetriche agenti sulla fase fluida nel riferimento \mathbf{b}_{fR} sono definite come

$$\mathbf{b}_{fR} = \mathbf{b}_f(\chi(X, t), t)$$

La velocità di filtrazione nel riferimento \mathbf{Q} è definita come

$$\mathbf{Q} = J[(\mathbf{F}^{-1} \mathbf{q})(\chi(X, t), t)]$$

2.6 Rimodellamento

Sperimentalmente si può osservare che alcune classi di tessuti biologici, così come gli aggregati cellulari che sono oggetto di questo lavoro, una volta sottoposti a carichi esterni o in risposta a stimoli (meccanici, biologici) interni o esterni, non riescono più a ritornare ad occupare la loro

configurazione iniziale, ma si rilassano verso uno stato in cui sono presenti delle tensioni e/o delle deformazioni residue. Questo perché il tessuto, dopo una prima risposta elastica, risulta soggetto a fenomeni di rimodellamento, cioè ad una serie di trasformazioni che comportano un'evoluzione della sua struttura interna, in generale non reversibili, che conducono ad una variazione delle sue proprietà meccaniche e idrauliche.

Facendo ricorso alla teoria dell'Elastoplasticità [84, 74] l'evoluzione strutturale di un tessuto è interpretato come una successione di deformazioni anelastiche, descritte da un tensore del secondo ordine misto. Tale tensore, denotato con \mathbf{F}_p , è introdotto facendo ricorso alla decomposizione moltiplicativa di Bilby-Kröner-Lee del gradiente di deformazione, introducendo dei gradi di libertà che descrivono i cambiamenti anelastici associati al rimodellamento.

Per quanto riguarda la teoria sul rimodellamento, anche in relazione alla teoria dell'Elastoplasticità cui prende ispirazione, facciamo riferimento ai seguenti riferimenti bibliografici [74, 84, 25, 52, 49, 20, 43, 40, 21, 50, 16, 65, 63, 62, 82].

Definizione 2.6.1. (Decomposizione di Bilby-Kröner-Lee del gradiente di deformazione) Il gradiente di deformazione \mathbf{F} è decomposto moltiplicativamente come

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_e \mathbf{F}_p \quad (2.6.1)$$

dove \mathbf{F}_e è il tensore associato alle distorsioni puramente elastiche e \mathbf{F}_p è il tensore associato alle deformazioni anelastiche.

Il rapporto volumetrico $J = \det \mathbf{F}$ si riscrive, quindi, come $J = J_e J_p$, dove $J_e = \det \mathbf{F}_e$, $J_p = \det \mathbf{F}_p$. In generale, sia \mathbf{F}_e che \mathbf{F}_p sono non singolari, mentre si può osservare che \mathbf{F}_p , in generale, non sia la mappa tangente di un moto e, a tale proposito, si può dire che il tensore \mathbf{F}_p è non integrabile. Discorso analogo vale per il tensore delle distorsioni anelastiche \mathbf{F}_e .

Nel modello in esame, si fa l'ulteriore ipotesi che le distorsioni anelastiche siano isocore, cioè $\det J_p = 1$. È necessario, quindi che, la prescrizione della legge evolutiva delle distorsioni anelastiche sia tale che questo vincolo sia rispettato per per ogni tempo e per ogni punto materiale.

Seguendo quanto fatto in [20, 21, 50], si può interpretare \mathbf{F}_p come l'applicazione che mappa, al tempo $t \in \mathcal{I}$, lo spazio tangente $T_X \mathcal{B}_R$ nello spazio vettoriale $\mathcal{N}_X(t)$, in cui gli elementi di corpo si trovano nel loro stato naturale, privo cioè di sforzi residui.

Definizione 2.6.2. (Tensori metrici).

Associamo allo stato naturale $\mathcal{N}_X(t)$ il tensore metrico $\boldsymbol{\eta}$, con il quale è possibile definire il tensore di Cauchy-Green destro associato alle distorsioni plastiche e il suo inverso

$$\mathbf{C}_p := \mathbf{F}_p^T \cdot \mathbf{F}_p = \mathbf{F}_p^T \boldsymbol{\eta} \mathbf{F}_p, \quad \mathbf{B}_p := \mathbf{C}_p^{-1} = \mathbf{F}_p^{-1} \cdot \mathbf{F}_p^{-T} = \mathbf{F}_p^{-1} \boldsymbol{\eta}^\# \mathbf{F}_p^{-T}. \quad (2.6.2)$$

Infine, introduciamo il tensore di Cauchy-Green destro associato alle distorsioni elastiche

$$\mathbf{C}_e := \mathbf{F}_e^T \cdot \mathbf{F}_e = \mathbf{F}_e^T \mathbf{g} \mathbf{F}_e. \quad (2.6.3)$$

Nello sviluppo del modello, fondamentale è l'ipotesi di isotropia dell'aggregato cellulare. Nonostante la numerosità di collegamenti intermolecolari, nel costruire il modello si suppone che non ci siano direzioni privilegiate lungo il quale il materiale ha propensione ad allungarsi, come accadrebbe nel caso in cui, insieme alle cellule, fossero presenti delle fibre.

L'ipotesi di isotropia permette, nell'esaminare le deformazioni elastiche che contraddistinguono parte del modello, di poter scegliere una densità di energia di strain che dipenda interamente dagli autovalori del gradiente di deformazione elastico, permettendo così di ridurre il numero di informazioni necessarie e compattare le equazioni. Nel caso dell'aggregato cellulare, si sceglie a priori un'energia del tipo Holmes-Maw, spesso utilizzata per modellizzare tessuti biologici.

2.7 Definizione dell'apparato sperimentale

L'apparato sperimentale che consideriamo in questo lavoro è composto da due piatti cilindrici, in mezzo alle quali si pone lo sferoide multicellulare, soggetto a compressione uniassiale con controllo di spostamento imposto sulla piastra inferiore.

Nella Tabella 2.1 sono presenti i parametri geometrici dell'apparato sperimentale nella configurazione di riferimento.

Definizione 2.7.1. (Configurazione materiale dell'apparato sperimentale).

Sia \mathcal{B}_R la configurazione materiale dell'apparato sperimentale. Allora, introduciamo la seguente notazione:

- $\mathcal{B}_{\text{sph}} \subset \mathcal{B}_R$ è la configurazione di riferimento dello sferoide cellulare;
- $\mathcal{B}_{\text{up}} \subset \mathcal{C}_R$ è la configurazione di riferimento della piastra superiore;
- $\mathcal{B}_{\text{bt}} \subset \mathcal{B}_R$ è la configurazione di riferimento della piastra inferiore.

Definizione 2.7.2. (Configurazione attuale dell'apparato sperimentale).

Sia $\mathcal{B}(t)$ la configurazione attuale dell'apparato sperimentale al tempo t . Allora la seguente notazione:

- $\mathcal{B}(t) \subset \mathcal{B}(t)$ è la configurazione di riferimento dello sferoide multicellulare;
- $\mathcal{B}(t) \subset \mathcal{B}(t)$ è la configurazione di riferimento della piastra superiore;
- $\mathcal{B}(t) \subset \mathcal{C}_t$ è la configurazione di riferimento della piastra inferiore;

Allo stesso modo, si può particolareggiare il bordo $\partial\mathcal{B}(t)$ della configurazione attuale $\mathcal{B}(t)$ al tempo t . Ciò facilita la discussione delle condizioni al bordo che saranno imposte successivamente, allorché si definirà il *benchmark test* studiato in questa Tesi. In particolare, nei Capitoli successivi andremo a introdurre il bordo libero $\Gamma^\ell(t)$ e il bordo di contatto $\Gamma^c(t)$, su cui, però, andranno definite specifiche condizioni al contorno. Al momento definiamo

- $\Gamma_\alpha^{\text{D},x}(t) \subset \partial\mathcal{B}(t)$ come il sottoinsieme del bordo libero in cui sono imposte le condizioni di Dirichlet sullo spostamento. Il pedice $\alpha = \text{sph, up, bt}$ indica il relativo sottosistema, dove $\alpha = \text{sph}$ corrisponde allo sferoide, bt corrisponde alla piastra inferiore e up corrisponde alla piastra superiore.
- $\Gamma_\alpha^{\text{N},x}(t) \subset \partial\mathcal{B}(t)$ come il sottoinsieme del bordo libero in cui sono imposte le condizioni di Neumann sullo spostamento. Il pedice $\alpha = \text{sph, up, bt}$ indica il relativo sottosistema, dove $\alpha = \text{sph}$ corrisponde allo sferoide, bt corrisponde alla piastra inferiore e up corrisponde alla piastra superiore.

Per poter imporre le condizioni sulla pressione del fluido p definiamo

- $\Gamma_\alpha^{\text{D},p}(t) \subset \partial\mathcal{B}(t)$ come il sottoinsieme del bordo libero in cui sono imposte le condizioni di Dirichlet sulla pressione. Il pedice $\alpha = \text{sph, up, bt}$ indica il relativo sottosistema, dove $\alpha = \text{sph}$ corrisponde allo sferoide, bt corrisponde alla piastra inferiore e up corrisponde alla piastra superiore.
- $\Gamma_\alpha^{\text{N},p}(t) \subset \partial\mathcal{B}(t)$ come il sottoinsieme del bordo libero in cui sono imposte le condizioni di Neumann sulla pressione. Il pedice $\alpha = \text{sph, up, bt}$ indica il relativo sottosistema, dove $\alpha = \text{sph}$ corrisponde allo sferoide, bt corrisponde alla piastra inferiore e up corrisponde alla piastra superiore.

Per poter imporre le condizioni sulla velocità del fluido \mathbf{v}_f definiamo

- $\Gamma_\alpha^{\text{D},\mathbf{v}_f}(t) \subset \partial\mathcal{B}(t)$ come il sottoinsieme del bordo libero in cui sono imposte le condizioni di Dirichlet sulla velocità del fluido. Il pedice $\alpha = \text{sph, up, bt}$ indica il relativo sottosistema, dove $\alpha = \text{sph}$ corrisponde allo sferoide, bt corrisponde alla piastra inferiore e up corrisponde alla piastra superiore.
- $\Gamma_\alpha^{\text{N},\mathbf{v}_f}(t) \subset \partial\mathcal{B}(t)$ come il sottoinsieme del bordo libero in cui sono imposte le condizioni di Neumann sulla velocità del fluido. Il pedice $\alpha = \text{sph, up, bt}$ indica il relativo sottosistema, dove $\alpha = \text{sph}$ corrisponde allo sferoide, bt corrisponde alla piastra inferiore e up corrisponde alla piastra superiore.

Tabella 2.1: Caratteristiche geometriche

Parametro	Simbolo	Valore numerico	Unità di misura	Riferimento
Lunghezza piatti	L	0.4	mm	-
Altezza piatti	H	0.05	mm	-
Raggio sferoide	R_s	0.1	mm	-

Capitolo 3

Ipotesi costitutive e studio della dissipazione

In questo capitolo provvediamo ad enucleare i principali passaggi che conducono alla scrittura delle equazioni del modello matematico presentato, nella loro versione spaziale e materiale. Il punto di partenza sono le equazioni di bilancio di massa e di impulso, introdotte nel Capitolo 2, e adattate al problema biologico preso in considerazione in questa Tesi. Ricordiamo che, nella fattispecie, l'aggregato multicellulare è modellato come una miscela bifasica in cui la fase fluida corrisponde al liquido interstiziale e la fase solida rappresenta l'agglomerato formato dalle cellule e dalla componente solida dell'ambiente extracellulare [49, 20].

3.1 Equazioni di bilancio

Ricordiamo che la forma Euleriana del bilancio di massa della fase solida e del bilancio di massa della fase fluida è [8, 57]

$$\partial_t(\varrho_s \varphi_s) + \operatorname{div}(\varrho_s \varphi_s \mathbf{v}_s) = 0, \quad (3.1.1a)$$

$$\partial_t(\varrho_f \varphi_f) + \operatorname{div}(\varrho_f \varphi_f \mathbf{v}_f) = 0. \quad (3.1.1b)$$

Assumendo che le densità vere ϱ_s e ϱ_f della fase solida e della fase fluida siano costanti le Equazioni (3.1.1) si riscrivono come

$$\partial_t \varphi_s + \operatorname{div}(\varphi_s \mathbf{v}_s) = 0, \quad (3.1.2a)$$

$$\partial_t \varphi_f + \operatorname{div}(\varphi_f \mathbf{v}_f) = 0, \quad (3.1.2b)$$

da cui segue la scrittura equivalente

$$D_s \varphi_s + \varphi_s \operatorname{div}(\mathbf{v}_s) = 0, \quad (3.1.3a)$$

$$D_s \varphi_f + \varphi_f \operatorname{div}(\mathbf{v}_s) + \operatorname{div}(\varphi_f \mathbf{v}_{fs}) = 0. \quad (3.1.3b)$$

Nelle Equazioni (3.1.3), $D_s \varphi_s$ e $D_s \varphi_f$ rappresentano le derivate sostanziali di φ_s e φ_f eseguite rispetto al moto della fase solida (si veda la Definizione 2.3.1).

Ricordiamo inoltre che il bilancio di impulso della fase solida e il bilancio di impulso della fase fluida, scritti rispetto alla configurazione attuale, sono [57, 8]

$$\varrho_s \varphi_s D_s \mathbf{v}_s = \operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_s + \varrho_s \varphi_s \mathbf{b}_s + \mathbf{m}_s, \quad (3.1.4a)$$

$$\varrho_f \varphi_f D_f \mathbf{v}_f = \operatorname{div} \boldsymbol{\sigma}_f + \varrho_f \varphi_f \mathbf{b}_f + \mathbf{m}_f, \quad (3.1.4b)$$

dove, con $\alpha = s, f$, $D_\alpha \mathbf{v}_\alpha = \partial_t \mathbf{v}_\alpha + (\operatorname{grad} \mathbf{v}_\alpha) \mathbf{v}_\alpha = \mathbf{a}_\alpha$ è l'accelerazione della fase α -esima, $\boldsymbol{\sigma}_\alpha$ è il tensore degli sforzi di Cauchy della fase α -esima, $\varrho_\alpha \varphi_\alpha \mathbf{b}_\alpha$ è la forza volumetrica esterna agente sulla fase α -esima, mentre \mathbf{m}_α rappresenta l'impulso scambiato tra la fase α -esima e l'altra fase. Nel modello, consideriamo una miscela *chiusa rispetto all'impulso* [57, 8], ossia soddisfacente la relazione $\mathbf{m}_s + \mathbf{m}_f = \mathbf{0}$.

3.2 Studio della dissipazione

Nel quadro teorico adottato in questo lavoro, la dissipazione per questo modello di aggregato cellulare, ripresa dalla formulazione in [47], che a propria volta segue da [57, 8], può essere definita nel seguente modo:

$$\begin{aligned} \int_{\mathcal{V}(t)} D = & -\frac{d}{dt} \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho\psi + K) + \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho_s \mathbf{b}_s \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{b}_f \mathbf{v}_f) + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} [(\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_s + (\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_f] \\ & + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho_s \psi_s + K_s) (\mathbf{v} - \mathbf{v}_s) \cdot \mathbf{n} + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho_f \psi_f + K_f) (\mathbf{v} - \mathbf{v}_f) \cdot \mathbf{n} \geq 0, \end{aligned} \quad (3.2.1)$$

dove $\mathcal{V}(t) \subset \mathcal{B}(t)$ è un volume arbitrario di controllo e \mathbf{n} è il campo di versori normali alla superficie $\partial\mathcal{V}(t)$. Ricordando che

$$\rho\psi = \rho_s \psi_s + \rho_f \psi_f \quad (3.2.2a)$$

$$K = K_s + K_f \quad (3.2.2b)$$

sono, rispettivamente, l'energia di deformazione e l'energia cinetica di una miscela bifasica per unità di volume della configurazione attuale, otteniamo

$$\begin{aligned} \int_{\mathcal{V}(t)} D = & -\frac{d}{dt} \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho\psi + K) + \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho_s \mathbf{b}_s \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{b}_f \mathbf{v}_f) + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} [(\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_s + (\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_f] \\ & + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho\psi + K) \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} - \int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho_s \psi_s + K_s) \mathbf{v}_s \cdot \mathbf{n} - \int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho_f \psi_f + K_f) \mathbf{v}_f \cdot \mathbf{n} \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2.3)$$

Inoltre, dall'applicazione del Teorema di Reynolds e del Teorema di Gauss, risulta che

$$\frac{d}{dt} \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho\psi + K) = \int_{\mathcal{V}(t)} \partial_t (\rho\psi + K) + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho\psi + K) \mathbf{v} \cdot \mathbf{n}, \quad (3.2.4a)$$

$$\int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho_s \psi_s + K_s) \mathbf{v}_s \cdot \mathbf{n} = \int_{\mathcal{V}(t)} \operatorname{div}[(\rho_s \psi_s + K_s) \mathbf{v}_s], \quad (3.2.4b)$$

$$\int_{\partial\mathcal{V}(t)} (\rho_f \psi_f + K_f) \mathbf{v}_f \cdot \mathbf{n} = \int_{\mathcal{V}(t)} \operatorname{div}[(\rho_f \psi_f + K_f) \mathbf{v}_f], \quad (3.2.4c)$$

da cui si ricava che

$$\begin{aligned} \int_{\mathcal{V}(t)} D = & - \int_{\mathcal{V}(t)} \partial_t (\rho\psi + K) + \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho_s \mathbf{b}_s \cdot \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{b}_f \cdot \mathbf{v}_f) + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} [(\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_s + (\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_f] \\ & - \int_{\mathcal{V}(t)} \operatorname{div}[(\rho_s \psi_s + K_s) \mathbf{v}_s] - \int_{\mathcal{V}(t)} \operatorname{div}[(\rho_f \psi_f + K_f) \mathbf{v}_f] \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2.5)$$

Per semplicità, l'espressione precedente può essere scritta come segue

$$\begin{aligned} \int_{\mathcal{V}(t)} D = & - \int_{\mathcal{V}(t)} [\partial_t (\rho\psi) + \operatorname{div}(\rho_s \psi_s \mathbf{v}_s) + \operatorname{div}(\rho_f \psi_f \mathbf{v}_f)] - \int_{\mathcal{V}(t)} [\partial_t K + \operatorname{div}(K_s \mathbf{v}_s) + \operatorname{div}(K_f \mathbf{v}_f)] \\ & + \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho_s \mathbf{b}_s \cdot \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{b}_f \cdot \mathbf{v}_f) + \int_{\partial_N \mathcal{B}(t)} [(\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_s + (\boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v}_f] \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2.6)$$

Sviluppando opportunamente le espressioni del primo e del secondo integrale dell'Equazione (3.2.6) e sfruttando i bilanci di massa della fase solida e della fase fluida, la dissipazione assume la forma:

$$\begin{aligned} \int_{\mathcal{V}(t)} D = & - \int_{\mathcal{V}(t)} [\rho_s D_s \psi_s + \rho_f D_s \psi_f + \rho_s \mathbf{v}_s \cdot D_s \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{v}_f \cdot D_f \mathbf{v}_f + \rho_f \operatorname{grad} \psi_f \mathbf{v}_{fs}] \\ & + \int_{\mathcal{V}(t)} (\rho_s \mathbf{b}_s \cdot \mathbf{v}_s + \rho_f \mathbf{b}_f \cdot \mathbf{v}_f) + \int_{\partial\mathcal{V}(t)} [\boldsymbol{\sigma}_s^T \cdot \mathbf{v}_s + \boldsymbol{\sigma}_f^T \cdot \mathbf{v}_f] \cdot \mathbf{n} \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2.7)$$

Siccome il nostro modello è isoterma e il fluido non è comprimibile, per tutti questi motivi possiamo ritenere l'energia libera di Helmholtz del fluido ψ_f costante per i calcoli successivi. Pertanto poniamo $D_s\psi_f = 0$ e $\text{grad}\psi_f = \mathbf{0}$. Inoltre, applicando il Teorema di Gauss all'ultimo integrale, utilizzando le equazioni del moto (3.1.4) e localizzando l'espressione risultante, possiamo riscrivere la dissipazione come

$$D = -\rho_s D_s \psi_s + \boldsymbol{\sigma}_s : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_s + \boldsymbol{\sigma}_f : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_f - \mathbf{m}_s \cdot \mathbf{v}_s - \mathbf{m}_f \cdot \mathbf{v}_f \geq 0. \quad (3.2.8)$$

Infine, ricordando che $\mathbf{m}_s + \mathbf{m}_f = \mathbf{0}$, otteniamo

$$D = -\rho_s D_s \psi_s + \boldsymbol{\sigma}_s : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_s + \boldsymbol{\sigma}_f : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_f - \mathbf{m}_f \cdot \mathbf{v}_{fs} \geq 0. \quad (3.2.9)$$

Sommando le equazioni di bilancio (3.1.2), e sfruttando la condizione di saturazione della miscela [8, 47], possiamo scrivere

$$V = \text{div}[(1 - \varphi_f) \mathbf{v}_s + \varphi_f \mathbf{v}_f] \quad (3.2.10a)$$

$$= \varphi_s \text{div} \mathbf{v}_s + \varphi_f \text{div} \mathbf{v}_f + \text{grad} \varphi_f \cdot \mathbf{v}_{fs} \quad (3.2.10b)$$

$$= \varphi_s \mathbf{g}^\# : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_s + \varphi_f \mathbf{g}^\# : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_f + \text{grad} \varphi_f \cdot \mathbf{v}_{fs} = 0. \quad (3.2.10c)$$

Rifacendoci a [49, 57, 8, 47, 50], introduciamo il campo scalare della pressione p come moltiplicatore di Lagrange, rappresentativo del vincolo di saturazione e dell'incomprimibilità delle fasi, e scriviamo la dissipazione totale come

$$\begin{aligned} \tilde{D} &= -\rho_s D_s \psi_s + (\boldsymbol{\sigma}_s + p \varphi_s \mathbf{g}^\#) : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_s + (\boldsymbol{\sigma}_f + p \varphi_f \mathbf{g}^\#) : \mathbf{g} \text{grad} \mathbf{v}_f \\ &\quad + \varphi_f^{-1} (\mathbf{m}_f + \text{grad} \varphi_f) \cdot \mathbf{q} \geq 0 \end{aligned} \quad (3.2.11a)$$

$$\begin{aligned} &= -\rho_s D_s \psi_s + (\mathbf{g} \boldsymbol{\sigma}_s + p \varphi_s \mathbf{i}^T) : \text{grad} \mathbf{v}_s + (\mathbf{g} \boldsymbol{\sigma}_f + p \varphi_f \mathbf{i}^T) : \text{grad} \mathbf{v}_f \\ &\quad + \varphi_f^{-1} (\mathbf{m}_f + p \mathbf{g}^\# \text{grad} \varphi_f) \cdot \mathbf{q} \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2.11b)$$

Osservazione 3.2.1 (Trasformazioni di quantità di interesse).

Prima di procedere, ricordiamo le definizioni di alcune quantità di interesse e le relative leggi di trasformazione. Definiamo *frazione di volume della fase solida nello stato naturale*, la quantità

$$\varphi_{s\nu}(X, t) = J_e(X, t) \varphi_s(\chi(X, t), t). \quad (3.2.12)$$

Inoltre, detta φ_{sR} la frazione di volume della fase solida nella configurazione di riferimento, valgono le seguenti leggi di trasformazione

$$\begin{aligned} \varphi_{sR}(X, t) &= J(X, t) \varphi_s(\chi(X, t), t) \\ &= J_p(X, t) J_e(X, t) \varphi_s(\chi(X, t), t) \\ &= J_p(\chi(X, t), t) \varphi_{s\nu}(X, t). \end{aligned} \quad (3.2.13)$$

Le trasformazioni che coinvolgono le densità di massa sono le seguenti:

$$\rho_{\alpha R}(X, t) = J(X, t) \rho_\alpha(\chi(X, t), t) \quad (3.2.14a)$$

$$\rho_{\alpha\nu}(X, t) = J_e(X, t) \rho_\alpha(\chi(X, t), t) \quad (3.2.14b)$$

da cui segue che

$$\begin{aligned} \rho_{\alpha R}(X, t) &= J(X, t) \rho_\alpha(\chi(X, t), t) \\ &= \underbrace{J(X, t) \varphi_\alpha(\chi(X, t), t)}_{\varphi_{\alpha R}(X, t)} \underbrace{(\varrho_\alpha(\chi(X, t), t))}_{\varrho_{\alpha R}(X, t)} \\ &= \varphi_{\alpha R}(X, t) \varrho_{\alpha R}(X, t), \end{aligned} \quad (3.2.15)$$

e che la densità vera si riscrive come $\varrho_{\alpha R}(X, t) = \varrho_\alpha(\chi(X, t), t)$. Inoltre

$$\begin{aligned} \rho_{\alpha R}(X, t) &= J(X, t) \rho_\alpha(\chi(X, t), t) \\ &= J_e(X, t) J_p(X, t) \rho_\alpha(\chi(X, t), t) \\ &= J_p(X, t) \rho_{\alpha\nu}(X, t) \end{aligned} \quad (3.2.16)$$

e

$$\begin{aligned}
 \rho_{\alpha\nu}(X, t) &= J_e(X, t)\rho_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= J_e(X, t)\varphi_\alpha(\chi(X, t), t)\varrho_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= \varphi_{\alpha\nu}(X, t)\varrho_\alpha(\chi(X, t), t).
 \end{aligned} \tag{3.2.17}$$

Le trasformazioni che coinvolgono le densità di energia di deformazione sono le seguenti:

$$W_{\alpha R}(X, t) = J(X, t)\Psi_\alpha(\chi(X, t), t) \tag{3.2.18a}$$

$$W_{\alpha\nu}(X, t) = J_e(X, t)\Psi_\alpha(\chi(X, t), t) \tag{3.2.18b}$$

essendo $W_{\alpha R}$ e Ψ_α le densità di energia per unità di volume della configurazione di riferimento e attuale, rispettivamente, Segue allora che

$$\begin{aligned}
 W_{\alpha R}(X, t) &= J(X, t)\Psi_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= \underbrace{J(X, t)\rho_\alpha(\chi(X, t), t)}_{\rho_{\alpha R}(X, t)} \underbrace{\psi_\alpha(\chi(X, t), t)}_{\psi_{\alpha R}(X, t)} \\
 &= \rho_{\alpha R}(X, t)\psi_{\alpha R}(X, t),
 \end{aligned} \tag{3.2.19}$$

dove $\Psi_\alpha = \rho_\alpha\psi_\alpha$, essendo ψ_α la densità di energia per unità di massa della configurazione attuale. In particolare, si ottiene che la densità di energia per unità di massa della configurazione attuale si trasforma come $\psi_{\alpha R}(X, t) = \psi_\alpha(\chi(X, t), t)$, essendo $\psi_{\alpha R}$ la densità di energia per unità di massa della configurazione di riferimento. Inoltre

$$\begin{aligned}
 W_{\alpha R}(X, t) &= J(X, t)\Psi_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= J_e(X, t)J_p(X, t)\Psi_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= J_p(X, t)W_{\alpha\nu}(X, t),
 \end{aligned} \tag{3.2.20}$$

e

$$\begin{aligned}
 W_{\alpha\nu}(X, t) &= J_e(X, t)\Psi_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= J_e(X, t)\rho_\alpha(\chi(X, t), t)\psi_\alpha(\chi(X, t), t) \\
 &= \rho_{\alpha\nu}(X, t)\psi_\alpha(\chi(X, t), t),
 \end{aligned} \tag{3.2.21}$$

essendo $W_{\alpha\nu}$ la densità di energia per unità di massa dello stato naturale.

Ricordando che, con un lieve abuso di notazione, il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff della fase solida e della fase fluida può essere scritto come $\mathbf{P}_s := \mathbf{J}\boldsymbol{\sigma}_s\mathbf{F}^{-T}$ e $\mathbf{P}_f := \mathbf{J}\boldsymbol{\sigma}_f\mathbf{F}^{-T}$, impiegando le trasformate di Piola introdotte nella Sezione 2.5 e ricordando le definizioni materiali delle variabili di interesse date nella Sezione 2.5.2, la dissipazione, scritta per unità di volume della configurazione di riferimento, risulta essere

$$\begin{aligned}
 D_R &= -\dot{W}_{sR} + (\mathbf{g}\mathbf{P}_s + \mathbf{p}\varphi_{sR}\mathbf{F}^{-T}) : \text{Grad}\mathbf{v}_{sR} + (\mathbf{g}\mathbf{P}_f + \mathbf{p}\varphi_{fR}\mathbf{F}^{-T}) : \text{Grad}\mathbf{v}_{fR} \\
 &\quad + J\varphi_{fR}^{-1} \left[\mathbf{m}_f + \mathbf{p}\mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-T} \text{Grad} \left(\frac{\varphi_{fR}}{J} \right) \right] \cdot \mathbf{F}\mathbf{Q},
 \end{aligned} \tag{3.2.22}$$

dove la densità di energia può essere definita costitutivamente come

$$W_{sR} = J_p \check{W}_{s\nu}(\mathbf{F}_e) = J_p \hat{W}_{s\nu}(\mathbf{F}\mathbf{F}_p^{-1}) = J_p \tilde{W}_{s\nu}(\mathbf{F}, \mathbf{F}_p). \tag{3.2.23}$$

Nell'ipotesi in cui il rimodellamento è supposto isocoro, quindi con $J_p = \det\mathbf{F}_p = 1$, è possibile dimostrare che

$$\dot{W}_{sR} = \mathbf{P}_{sc} : \mathbf{g}\dot{\mathbf{F}} - \boldsymbol{\Sigma}_{sc} : \mathbf{G}\mathbf{L}_p, \tag{3.2.24}$$

dove abbiamo introdotto il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff costitutivo della fase solida

$$\mathbf{P}_{\text{sc}} = \mathbf{g}^\# \frac{\partial \hat{W}_{\text{sv}}}{\partial \mathbf{F}_e} \mathbf{F}_p^{-\text{T}}, \quad (3.2.25)$$

e la parte costitutiva del tensore di Mandell “materiale”

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} = \mathbf{G}^\# \mathbf{F}^{\text{T}} \mathbf{g} \mathbf{P}_{\text{sc}}, \quad (3.2.26)$$

come forza coniugata al tensore di velocità delle distorsioni anelastiche

$$\mathbf{L}_p = \mathbf{F}_p^{-1} \dot{\mathbf{F}}_p. \quad (3.2.27)$$

Si noti che la parte costitutiva del tensore di Mandel si può scrivere come $\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} = \mathbf{G}^\# \mathbf{C} \mathbf{S}_{\text{sc}}$, dove $\mathbf{S}_{\text{sc}} = \mathbf{F}^{-1} \mathbf{P}_{\text{sc}}$ è la parte costitutiva del secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff. Sostituendo l’Equazione (3.2.24) nell’Equazione (3.2.22), e ricordando che $\text{Grad} \mathbf{v}_{\text{sR}} = \dot{\mathbf{F}}$, otteniamo

$$\begin{aligned} D_{\text{R}} = & (-\mathbf{g} \mathbf{P}_{\text{sc}} + \mathbf{g} \mathbf{P}_{\text{s}} + \mathfrak{p} \varphi_{\text{sR}} \mathbf{F}^{-\text{T}}) : \dot{\mathbf{F}} + (\mathbf{g} \mathbf{P}_{\text{f}} + \mathfrak{p} \varphi_{\text{fR}} \mathbf{F}^{-\text{T}}) : \text{Grad} \mathbf{v}_{\text{fR}} \\ & + J \varphi_{\text{fR}}^{-1} \left[\mathbf{m}_{\text{f}} + \mathfrak{p} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \left(\frac{\varphi_{\text{f}}}{J} \right) \right] \cdot \mathbf{F} \mathbf{Q} + \boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \mathbf{G} \mathbf{L}_p \geq 0. \end{aligned} \quad (3.2.28)$$

Applicando la procedura di Coleman e Noll possiamo scrivere

$$\mathbf{P}_{\text{s}} = \mathbf{P}_{\text{sc}} - \mathfrak{p} \varphi_{\text{sR}} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-\text{T}}, \quad (3.2.29)$$

$$\mathbf{P}_{\text{f}} = -\mathfrak{p} \varphi_{\text{fR}} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-\text{T}}, \quad (3.2.30)$$

e, introducendo la componente dissipativa della densità di forza \mathbf{m}_{fd} [47], cioè

$$\mathbf{m}_{\text{fd}} = \mathbf{m}_{\text{f}} + \mathfrak{p} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \left(\frac{\varphi_{\text{fR}}}{J} \right), \quad (3.2.31)$$

otteniamo la dissipazione residua [47]

$$\tilde{D}_{\text{res}} = J \varphi_{\text{fR}}^{-1} \mathbf{m}_{\text{fd}} \cdot \mathbf{F} \mathbf{Q} + \boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \mathbf{G} \mathbf{L}_p \geq 0. \quad (3.2.32)$$

Imponiamo adesso che il primo e il secondo addendo del secondo membro dell’Equazione (3.2.32) siano non negativi, ciascuno indipendentemente dall’altro. Ciò conduce alle disuguaglianze [49, 20]

$$\tilde{D}_{\text{res,fluido}} := \left[\mathbf{m}_{\text{f}} + \mathfrak{p} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \left(\frac{\varphi_{\text{fR}}}{J} \right) \right] \cdot \mathbf{F} \mathbf{Q} \geq 0, \quad (3.2.33a)$$

$$\tilde{D}_{\text{res,rem}} := \boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \mathbf{G} \mathbf{L}_p \geq 0. \quad (3.2.33b)$$

dove $\tilde{D}_{\text{res,fluido}}$ e $\tilde{D}_{\text{res,rem}}$ descrivono rispettivamente la dissipazione dovuta alle interazioni di scambio tra solido e fluido e quella dovuta al rimodellamento.

Nel seguito supponiamo che la disuguaglianza (3.2.33a) sia rispettata sotto l’ipotesi che la densità di forza dissipativa \mathbf{m}_{fd} sia una funzione lineare di \mathbf{Q} [48]. A tal proposito, supponiamo che valga la relazione

$$\mathbf{m}_{\text{fd}} = \varphi_{\text{fR}} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{Q}, \quad (3.2.34)$$

dove \mathbf{K} è detto tensore di permeabilità materiale ed è un tensore del secondo ordine doppio, con componenti controvarianti, e, nel contesto in esame, simmetrico e definito positivo. Si noti che l’inverso del tensore di permeabilità, ossia \mathbf{K}^{-1} , prende il nome di tensore di resistività. In alcune trattazioni, come ad esempio [57, 48] si preferisce esprimere \mathbf{m}_{fd} in termini del tensore di resistività, il quale però, in generale, potrebbe non essere invertibile. In questa Tesi, invece, si suppone che esso lo sia e che sia dato dall’inverso della permeabilità. Si osservi inoltre che, in virtù delle ipotesi fatte, sostituendo l’espressione (3.2.34) nell’Equazione della dissipazione residua del fluido (3.2.33a) si ottiene

$$\tilde{D}_{\text{res,fluido}} = \varphi_{\text{fR}} \mathbf{Q} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{Q} \geq 0, \quad (3.2.35)$$

cioè che $\tilde{D}_{\text{res, fluido}}$ diviene una forma quadratica di \mathbf{Q} e pertanto, date le ipotesi su \mathbf{K} , essa si annulla solo per $\mathbf{Q} = \mathbf{0}$.

A riguardo dell'Equazione (3.2.33b), osserviamo che valgono le identità

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \mathbf{G}\mathbf{L}_p = \mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}\mathbf{B}_p^{-1} : \mathbf{L}_p\mathbf{B}_p = \mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}\mathbf{B}_p^{-1} : \text{sym}(\mathbf{L}_p\mathbf{B}_p), \quad (3.2.36)$$

dove abbiamo utilizzato il fatto che il tensore $\mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}\mathbf{B}_p^{-1}$ è simmetrico in virtù dell'isotropia del legame costitutivo. Inoltre, ricordiamo che

$$\text{sym}(\mathbf{L}_p\mathbf{B}_p) = \text{sym}(\mathbf{F}_p^{-1}\dot{\mathbf{F}}_p\mathbf{F}_p^{-1}\cdot\mathbf{F}_p^{-\text{T}}) = \text{sym}(-\overline{\mathbf{F}_p^{-1}}\cdot\mathbf{F}_p^{-\text{T}}) \quad (3.2.37)$$

$$= -\frac{1}{2}(\overline{\mathbf{F}_p^{-1}}\cdot\mathbf{F}_p^{-\text{T}} + \mathbf{F}_p^{-1}\cdot\overline{\mathbf{F}_p^{-\text{T}}}) = -\frac{1}{2}\overline{\mathbf{F}_p^{-\text{T}}\cdot\mathbf{F}_p^{-1}} = -\frac{1}{2}\dot{\mathbf{B}}_p. \quad (3.2.38)$$

Pertanto possiamo riscrivere la Equazione (3.2.33b) come

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \mathbf{G}\mathbf{L}_p = -\mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}\mathbf{B}_p^{-1} : \frac{1}{2}\dot{\mathbf{B}}_p = -\mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \frac{1}{2}\dot{\mathbf{B}}_p\mathbf{B}_p^{-1}. \quad (3.2.39)$$

Ricordando che il tensore $\dot{\mathbf{B}}_p\mathbf{B}_p^{-1}$ è un tensore deviatorico possiamo scrivere

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}} : \mathbf{G}\mathbf{L}_p = -\text{dev}(\mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}})\mathbf{B}_p^{-1} : \frac{1}{2}\dot{\mathbf{B}}_p. \quad (3.2.40)$$

Osserviamo quindi, che la dissipazione residua $\tilde{D}_{\text{res, rem}}$ deve verificare

$$-\text{dev}(\mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}})\mathbf{B}_p^{-1} : \frac{1}{2}\dot{\mathbf{B}}_p \geq 0. \quad (3.2.41)$$

A partire dal rispetto della Equazione (3.2.41) è possibile ottenere una equazione per \mathbf{B}_p . Come ciò sia effettuato esula dagli scopi di questa Tesi, e pertanto si rimanda alla letteratura [74, 49]. Qui ci limitiamo a osservare che una relazione del tipo

$$\dot{\mathbf{B}}_p = -2\zeta_p\mathbf{B}_p\text{dev}(\mathbf{G}\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}) = -2\zeta_p\mathbf{B}_p\mathbf{G}\text{dev}(\boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}), \quad (3.2.42)$$

è compatibile con la Equazione (3.2.41).

Capitolo 4

Modello matematico

In questo Capitolo, sulla base di quanto esposto in precedenza, ci si pone l'obiettivo di presentare un modello matematico che indaghi la risposta meccanica di uno sferoide multicellulare sottoposto a compressione uniassiale e soggetto a rimodellamento. In particolare, partendo dal lavoro presentato in [43], che fungerà da termine di paragone per i risultati ottenuti in questo lavoro, adatteremo il quadro teorico ivi sviluppato al caso di uno sferoide multicellulare studiato come mezzo bifasico. Nel fare ciò, descriveremo le equazioni associate ai diversi processi che caratterizzano i fenomeni in esame, ossia la compressione e il rimodellamento dello sferoide, e metteremo in luce il quadro costitutivo entro cui tale sistema fisico può essere inserito.

4.1 Modello matematico per lo sferoide multicellulare

Dal momento che il tipo di rimodellamento cui siamo interessati si sviluppa su scale temporali molto piccole rispetto a quelle che, in generale, caratterizzano la crescita del tessuto stesso, quest'ultimo fenomeno è trascurato nella formulazione del modello cui faremo riferimento in questo lavoro.

A differenza del lavoro sviluppato in [43], in cui si considera un modello monofasico di sferoide, in questa Tesi si fa l'ipotesi che lo sferoide sia multifasico e consti di una fase fluida e di una fase solida. Quindi, come osservato anche in precedenza, siamo interessati all'evoluzione della fase fluida e di come quest'ultima interagisca con l'evoluzione della struttura interna del tessuto stesso.

Osservazione 4.1.1. Ipotesi del continuo per lo studio di sferoidi multicellulari.

Nell'ottenere le equazioni che descrivono la compressione di aggregati cellulari soggetti a rimodellamento, consideriamo sferoidi cellulari con raggi che variano da circa $10^2 \mu\text{m} = 10^{-1} \text{mm}$, facendo riferimento a [87, 36, 35, 34], sino a 1 mm circa (questo è il caso, ad esempio, degli sferoidi tumorali in fase avascolare). In [43] si osserva, inoltre, che poiché le cellule, pensate come sfere, possiedono raggi tra i $5 \mu\text{m}$ e i $10 \mu\text{m}$, è possibile stimare che lo sferoide sia costituito da un numero di cellule dato da $\frac{4}{3}\pi R_{\text{sph}}^3 / \frac{4}{3}\pi r_{\text{cell}}^3 \approx 1000 - 8000$, ottenibile dal rapporto tra il volume dello sferoide e il volume medio di una cellula. Ciò è coerente con quanto riportato in [67, 64]. Risulta quindi numericamente poco conveniente l'utilizzo di modelli discreti per lo studio della meccanica di questi sferoidi multicellulari [43]. In aggiunta a queste considerazioni, Giverso et al. [43] osservano che gli spostamenti imposti negli esperimenti di compressione degli sferoidi sono di norma di ampiezza confrontabile con le dimensioni caratteristiche degli sferoidi stessi, il che permette di ottenere una separazione di scala, tra la singola cellula e uno sferoide nel suo complesso, tale da giustificare l'impiego della Meccanica dei Continui.

In questa Tesi, si fa riferimento all'approccio sviluppato in [49] per l'analisi dei modelli di riorganizzazione strutturale degli aggregati cellulari formulati in [51, 39, 40, 42, 38]. Come mostreremo in seguito, il quadro costitutivo presentato in tali lavori si presta bene a descrivere il sistema fisico trattato in questa Tesi.

Osservazione 4.1.2. Isotropia e omogeneità degli sferoidi multicellulari.

In questa Tesi, seguendo l'approccio proposto in [43], si suppone che lo sferoide multicellulare sia isotropo e omogeneo.

Secondo quanto riportato in [43], l'ipotesi di isotropia è motivata essenzialmente da due aspetti della microstruttura degli sferoidi considerati: in primo luogo, le cellule di tali sferoidi risultano molto interconnesse tra loro in virtù della presenza di un elevato numero di legami intercellulari; in secondo luogo, la quantità di matrice extracellulare è relativamente ridotta. Per tali ragioni il collagene della matrice extracellulare non riesce ad innestarsi tra le cellule e a generare, quindi, direzioni privilegiate per la deformazione del materiale e/o per lo scorrimento del fluido. Queste considerazioni nell'ambito del modello presentato nel seguito, conducono alla scelta di una energia di deformazione isotropa e ad una legge di rimodellamento compatibile con tale simmetria materiale. In particolare, quest'ultima caratteristica del modello matematico riveste un ruolo di grande rilievo nella descrizione e nella selezione della tipologia di evoluzione strutturale che può avvenire nel materiale. Infatti, con essa escludiamo *a priori* evoluzioni materiali che comportano una “fuoriuscita” dal gruppo di simmetria materiale assegnato, come avverrebbe invece, ad esempio, con una transizione di fase (per approfondimenti sulla questione si rimanda, per esempio, a [25]).

In generale, se consideriamo modelli non omogenei, i parametri meccanici del sistema in esame, così come i parametri idraulici, devono, in linea di principio, dipendere dai punti materiali del mezzo continuo che si studia. Talvolta, però, sia per questioni legate alla semplificazione delle simulazioni numeriche, sia per la mancanza di dati sperimentali, si assume che tali parametri siano costanti e indipendenti dal punto materiale nel quale sono misurati. Bisogna anche tener presente che l'impiego dell'ipotesi di non-omogeneità nella composizione di un mezzo continuo comporta la presenza di regioni in cui il rimodellamento può essere più o meno pronunciato rispetto ai modelli omogenei, il che potrebbe condurre a configurazioni più complesse dello sferoide multicellulare in esame. In ogni caso, per disomogeneità moderate, è plausibile pensare che i risultati presentati in questa Tesi non si modifichino sensibilmente, anche se una riscrittura delle equazioni di modello e delle relazioni costitutive potrebbe essere necessario.

In definitiva, alla luce delle questioni appena discusse, in questo lavoro faremo riferimento a sferoidi multicellulari che mostrano proprietà meccaniche e idrauliche isotrope e indipendenti dai punti materiali.

Le equazioni da risolvere, che descrivono un mezzo bifasico soggetto a grandi deformazioni e a variazioni di struttura interna, scritte rispetto alla configurazione di riferimento dello sferoide, \mathcal{B}_{sph} , risultano essere:

$$\dot{J} + \text{Div} \mathbf{Q} = 0, \quad \text{in } \mathcal{B}_{\text{sph}}, \quad (4.1.1a)$$

$$\rho_{\text{sR}} \dot{\mathbf{v}}_{\text{sR}} + \rho_{\text{fR}} \dot{\mathbf{v}}_{\text{fR}} + \rho_{\text{fR}} \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \mathbf{v}_{\text{fR}} (\mathbf{v}_{\text{fR}} - \mathbf{v}_{\text{sR}}) - \text{Div} (\mathbf{P}_{\text{f}} + \mathbf{P}_{\text{s}}) - \rho_{\text{R}} \mathbf{b}_{\text{R}} = \mathbf{0}, \quad \text{in } \mathcal{B}_{\text{sph}}, \quad (4.1.1b)$$

$$\begin{aligned} \rho_{\text{fR}} \dot{\mathbf{v}}_{\text{fR}} - \text{Div} \mathbf{P}_{\text{f}} + \rho_{\text{fR}} (\text{Grad} \mathbf{v}_{\text{fR}}) \mathbf{F}^{-1} \mathbf{v}_{\text{fR}} + \varphi_{\text{fR}}^2 \mathbf{g}^{\#} \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{v}_{\text{fR}} = \rho_{\text{fR}} \mathbf{b}_{\text{R}} \\ + J \rho \mathbf{g}^{\#} \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \left(\frac{\varphi_{\text{fR}}}{J} \right) + \varphi_{\text{fR}}^2 \mathbf{g}^{\#} \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{v}_{\text{sR}} + \rho_{\text{fR}} (\text{Grad} \mathbf{v}_{\text{fR}}) \mathbf{F}^{-1} \mathbf{v}_{\text{sR}}, \quad \text{in } \mathcal{B}_{\text{sph}}, \end{aligned} \quad (4.1.1c)$$

$$\dot{\mathbf{B}}_{\text{p}} + 2\gamma_{\text{p}} \frac{\mathbf{B}_{\text{p}} \mathbf{G} \text{dev} \boldsymbol{\Sigma}_{\text{sc}}}{\|\text{dev} \boldsymbol{\tau}_{\text{sc}}\|_{\mathbf{g}}} = \mathbf{0}, \quad \text{in } \mathcal{B}_{\text{sph}}. \quad (4.1.1d)$$

Per la derivazione completa delle Equazioni (4.1.1), rimandiamo alla Sezione 3.2 e alla letteratura (si vedano, ad esempio, i lavori [89, 20, 39, 49, 52]), mentre, nella Sezione attuale, ci limitiamo solamente a presentarle e ad elencarne le principali caratteristiche.

Osservazione 4.1.3 (Forma dell'Equazione (4.1.1c)).

L'Equazione (4.1.1c) è presentata nella forma con cui è stata implementata in COMSOL MultiphysicsTM. In particolare, raccogliendo e semplificando opportunamente i termini, è possibile riscrivere l'Equazione (4.1.1c) nella forma seguente:

$$\rho_{\text{fR}} \dot{\mathbf{v}}_{\text{fR}} + \rho_{\text{fR}} \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \mathbf{v}_{\text{fR}} (\mathbf{v}_{\text{fR}} - \mathbf{v}_{\text{sR}}) + \varphi_{\text{fR}} \mathbf{g}^{\#} \mathbf{F}^{-\text{T}} \text{Grad} \mathbf{p} - \rho_{\text{fR}} \mathbf{b}_{\text{R}} - \varphi_{\text{fR}} \mathbf{g}^{\#} \mathbf{F}^{-\text{T}} \mathbf{K}^{-1} \mathbf{Q} = \mathbf{0}, \quad \text{in } \mathcal{B}_{\text{sph}}, \quad (4.1.2)$$

L'Equazione (4.1.1a) rappresenta il bilancio di massa totale, ma in forma locale, delle due fasi costituenti lo sferoide, sotto l'ipotesi che entrambe siano incompressibili. Nonostante la pressione \mathbf{p}

non figuri esplicitamente nella (4.1.1a), come invece accade nel caso dei modelli basati sulla legge di Darcy, la equazione (4.1.1a) è impiegata come risolvete per \mathbf{p} nella procedura agli elementi finiti implementata in COMSOL Multiphysics™. Nel dettaglio, con l’aggiunta dei termini inerziali macroscopici associati al fluido nell’Equazione (4.1.1c), identificabili con i termini $\rho_{\text{fR}}\dot{\mathbf{v}}_{\text{fR}}$ e $\rho_{\text{fR}}\mathbf{F}^{-\text{T}}\text{Grad}\mathbf{v}_{\text{fR}}(\mathbf{v}_{\text{fR}} - \mathbf{v}_{\text{sR}})$ dell’Equazione (4.1.3), non è più possibile esprimere la velocità di filtrazione $\mathbf{q} = \varphi_{\text{f}}(\mathbf{v}_{\text{f}} - \mathbf{v}_{\text{s}})$ invertendo il contributo dissipativo alle forze di interazione tra la fase fluida e la fase solida, come avverrebbe in regime di Darcy. Pertanto, non è più possibile scrivere la relazione, in forma spaziale o Euleriana, “ $\mathbf{q} = -\mathbf{k} \text{grad } p$ ”, dove \mathbf{k} è il *tensore di permeabilità spaziale* , sebbene la forza dissipativa associata al moto del fluido rispetto al moto della fase solida è comunque esprimibile da una legge lineare del tipo $\mathbf{m}_{\text{fd}} = \varphi_{\text{f}}\mathbf{g}^{\#}\mathbf{k}^{-1}\mathbf{q}$ [57]. Osserviamo comunque che la legge di Darcy, in forma materiale può essere riottenuta dall’Equazione (4.1.3) trascurando i termini inerziali macroscopici del fluido, $\rho_{\text{fR}}\dot{\mathbf{v}}_{\text{fR}}$ e $\rho_{\text{fR}}\mathbf{F}^{-\text{T}}\text{Grad}\mathbf{v}_{\text{fR}}(\mathbf{v}_{\text{fR}} - \mathbf{v}_{\text{sR}})$, esprimendo così la velocità di filtrazione materiale \mathbf{Q} in funzione del gradiente materiale di pressione.

In questo lavoro, adattando al nostro caso quanto presentato in [49, 60, 6, 29, 32, 31], supporremo che \mathbf{k} sia un tensore “ *incondizionatamente isotropo* ” (rispetto alla metrica $\mathbf{g}^{\#}$ associata allo spazio Euclideo tridimensionale \mathcal{S}), la cui espressione, quindi, risulta essere

$$\mathbf{k} = \hat{k}_0(J_e)\mathbf{g}^{\#}. \quad (4.1.3)$$

Nella (4.1) $\hat{k}_0(J_e)$ è un funzione scalare costitutiva della distorsione elastica del mezzo bifasico in studio, avente espressione del tipo di *Holmes e Mow* [60], cioè

$$\hat{k}_0(J_e) = k_{0\nu} \left[\frac{J_e - \Phi_{s\nu}}{1 - \Phi_{s\nu}} \right]^{\kappa_0} \exp\left(\frac{1}{2}m_0[J_e^2 - 1]\right), \quad (4.1.4)$$

dove $\Phi_{s\nu}$ è la frazione di volume della fase solida nello stato naturale, $k_{0\nu}$ è una permeabilità di riferimento, definita rispetto allo stato naturale del mezzo, i cui valori, insieme ai valori dei parametri di modello κ_0 e m_0 , sono riportati in Tabella 4.1. Facciamo presente che il fenomeno di rimodellamento in esame è tale per cui la distorsione volumetrica associata al rimodellamento è isocora, cioè tale che $J_p = 1$, il che implica $J = J_p J_e = J_e$ e la riscrittura

$$\mathbf{k} = \hat{\mathbf{k}}(\mathbf{F}) = k_{0\nu} \left[\frac{J - \Phi_{s\nu}}{1 - \Phi_{s\nu}} \right]^{\kappa_0} \exp\left(\frac{1}{2}m_0[J^2 - 1]\right) \mathbf{g}^{\#}. \quad (4.1.5)$$

Nel seguito, sarà utile il calcolo del *tensore di permeabilità materiale* , \mathbf{K} , definito attraverso la trasformata di Piola del tensore di permeabilità spaziale, \mathbf{k} , la cui espressione risulta essere:

$$\mathbf{K} = \hat{\mathbf{K}}(\mathbf{F}) = \begin{cases} Jk_{0\nu} \left[\frac{J - \Phi_{s\nu}}{1 - \Phi_{s\nu}} \right]^{\kappa_0} \exp\left(\frac{1}{2}m_0[J^2 - 1]\right) \mathbf{C}^{-1}, & \text{per } J > \Phi_{s\nu}, \\ 0, & \text{per } J = \Phi_{s\nu}, \end{cases} \quad (4.1.6)$$

essendo $\mathbf{K} = J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{k}\mathbf{F}^{-\text{T}}$. Notiamo che, nel modello in esame, la condizione $J_e \geq \Phi_{s\nu}$ è sempre verificata (ciò è confermato dalle simulazioni numeriche effettuate), implicando che il tensore di permeabilità spaziale \mathbf{k} , e di conseguenza il tensore di permeabilità materiale \mathbf{K} , sono (simmetrici) semi-definiti positivi. In generale, seguendo [29], e adattandone il formalismo a quello di questo lavoro, tale condizione su J_e viene trattata introducendo un termine energetico di *penalità* che, limitando i valori assunti da J_e , preserva la non violazione del vincolo unilatero $J_e \geq \Phi_{s\nu}$. In generale, il coefficiente $k_{0\nu}$ è funzione dei punti del mezzo biologico in esame. In questo caso, assumendo l’ipotesi di *omogeneità* dello sferoide multicellulare (si faccia riferimento all’ *Osservazione 4.1.2*), è possibile scegliere $k_{0\nu}$ come costante, mentre rimandiamo a [31, 32] su possibili definizioni di $k_{0\nu}$ che tengano conto della variazione spaziale delle proprietà idrauliche di un tessuto.

Infine, nell’Equazione (4.1.1c), il termine $\rho_{\text{fR}}\mathbf{b}_{\text{R}}$ rappresenta la trasformata di Piola della forza di volume agente sulla fase fluida dovuta al campo gravitazionale $\mathbf{f}_{\text{f}} = \rho_{\text{f}}\mathbf{b}$, essendo \mathbf{b}_{R} definita in modo tale che $\mathbf{b}_{\text{R}}(X, t) = \mathbf{b}(\chi(X, t), t)$ e avendo indicato con \mathbf{b} l’accelerazione di gravità. Facciamo presente che, invece dell’usuale simbolo “ \mathbf{g} ”, che in questo lavoro è utilizzato per il tensore metrico associato allo spazio Euclideo tridimensionale \mathcal{S} , utilizziamo il simbolo \mathbf{b} , in quanto rappresentativo della nomenclatura “body force”.

L'Equazione (4.1.1b) è ottenuta a partire dalla forma locale del bilancio di impulso dello sferoide multicellulare nel suo complesso. In particolare, $\mathbf{P}_f = -\varphi_{fR} \mathbf{p} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-T}$ rappresenta il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff del fluido, mentre $\mathbf{P}_s = -\varphi_{sR} \mathbf{p} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-T} + \mathbf{P}_{sc}$ è il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff del solido e presenta il contributo idrostatico $-\varphi_{sR} \mathbf{p} \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-T}$, dovuto alla ripartizione della pressione \mathbf{p} , e il contributo costitutivo \mathbf{P}_{sc} che descrive il comportamento iperelastico della fase solida dello sferoide multicellulare. Nell'Equazione (4.1.1b) sono anche presenti i termini inerziali relativi sia alla fase solida sia a quella fluida. Il contributo della fase solida è dato da $\rho_{sR} \dot{\mathbf{v}}_{fR}$, mentre il contributo della fase fluida è dato da $\rho_{fR} \dot{\mathbf{v}}_{fR}$ e dal termine $\rho_{fR} \mathbf{F}^{-T} \text{Grad} \mathbf{v}_{fR} (\mathbf{v}_{fR} - \mathbf{v}_{sR})$. Infine, il termine $\rho_R \mathbf{b}_R$ rappresenta la trasformata di Piola della forza di volume $\rho \mathbf{b}$, dovuta alla forza di gravità.

Assumiamo che il comportamento meccanico dello sferoide multicellulare sia iperelastico, isotropo e omogeneo e, seguendo [49, 43], assumiamo una energia di deformazione di tipo *Holmes e Mow* [60], la cui espressione costitutiva risulta essere:

$$W_\nu = \hat{W}_\nu(\mathbf{C}_e) = \alpha_0 \exp\left(\hat{\Psi}_\nu(\mathbf{C}_e) - 1\right), \quad (4.1.7a)$$

$$\Psi_\nu = \hat{\Psi}_\nu(\mathbf{C}_e) = \alpha_1[\hat{I}_1(\mathbf{C}_e) - 3] + \alpha_2[\hat{I}_2(\mathbf{C}_e) - 3] + \beta \log(\mathbf{C}_e), \quad (4.1.7b)$$

dove $\mathbf{C}_e = \mathbf{F}_e^T \cdot \mathbf{F}_e = \mathbf{F}_e^T \mathbf{g} \mathbf{F}_e$ è il tensore destro di distorsioni elastiche di Cauchy-Green, gli scalari

$$I_1 = \hat{I}_1(\mathbf{C}_e) := \text{tr}(\boldsymbol{\eta}^\# \mathbf{C}_e), \quad (4.1.8a)$$

$$I_2 = \hat{I}_2(\mathbf{C}_e) := \frac{1}{2} \left\{ \left[\hat{I}_1(\mathbf{C}_e) \right]^2 - \text{tr}(\boldsymbol{\eta}^\# \mathbf{C}_e \boldsymbol{\eta}^\# \mathbf{C}_e) \right\}, \quad (4.1.8b)$$

$$I_3 = \hat{I}_3(\mathbf{C}_e) := \det(\mathbf{C}_e), \quad (4.1.8c)$$

sono gli invarianti principali di \mathbf{C}_e , $\boldsymbol{\eta}$ è il tensore metrico associato allo stato naturale, e i parametri di modello $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2$ e β sono determinati a partire dal modulo di taglio, μ , e dal coefficiente di Poisson, ν , della fase solida, attraverso le relazioni [89]

$$\alpha_0 = \frac{\mu(1-\nu)}{2\beta(1-2\nu)}, \quad \alpha_1 = \beta \frac{1-3\nu}{1-\nu}, \quad \alpha_w = \beta \frac{\nu}{1-\nu}, \quad \beta = \alpha_1 + 2\alpha_2 = 1. \quad (4.1.9)$$

Ricordiamo che la dipendenza dell'energia da \mathbf{C}_e tramite i suoi invarianti principali è legata all'ipotesi di isotropia discussa nell'*Osservazione 4.1.2* e, in virtù dell'ipotesi di omogeneità, i parametri che sono coinvolti nelle Equazioni (4.1.7) sono indipendenti dai punti materiali (anche in questo caso, si faccia riferimento all'*Osservazione 4.1.2*). Derivando l'energia in Equazione (4.1.7) rispetto al tensore gradiente di deformazione \mathbf{F} , avendo in mente che $\mathbf{C}_e = \mathbf{F}_p^{-T} \mathbf{C} \mathbf{F}_p^{-1}$, con $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} = \mathbf{F}^T \mathbf{g} \mathbf{F}$, l'espressione del contributo costitutivo al primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff è data da [49]:

$$\mathbf{P}_{sc} = 2(b_1 + b_2 I_1) \mathbf{F} \mathbf{B}_p - 2b_2 \mathbf{F} \mathbf{B}_p \mathbf{C} \mathbf{B}_p + 2b_3 \mathbf{g}^\# \mathbf{F}^{-T}, \quad (4.1.10)$$

dove gli scalari

$$b_a = \check{b}_a(\mathbf{F}, \mathbf{B}_p) = \hat{b}_a(\mathbf{C}_e) = \frac{\partial \tilde{W}_\nu}{\partial I_a}(I_1(\mathbf{C}_e), I_2(\mathbf{C}_e), I_3(\mathbf{C}_e)), \quad a = 1, 2, 3, \quad (4.1.11)$$

rappresentano le derivate dell'energia $\hat{W}_\nu(\mathbf{C}_e) = \tilde{W}_\nu(I_1(\mathbf{C}_e), I_2(\mathbf{C}_e), I_3(\mathbf{C}_e))$ rispetto agli invarianti principali di \mathbf{C}_e , il tensore $\mathbf{B}_p = \mathbf{F}_p^{-1} \cdot \mathbf{F}_p^{-T} = \mathbf{F}_p^{-1} \boldsymbol{\eta}^{-T} \mathbf{F}_p^{-1}$ è una metrica indotta dal rimodellamento e gli invarianti possono essere riscritti in funzione di \mathbf{F} e \mathbf{B}_p , cioè $I_a = \hat{I}_a(\mathbf{C}_e) = \check{I}_a(\mathbf{F}, \mathbf{B}_p)$, $a = 1, 2, 3$. Quest'ultimo risultato, in particolare, è quello che rende possibile la formulazione di \check{b}_a , $a = 1, 2, 3$, come funzioni delle variabili \mathbf{F} e \mathbf{B}_p .

Osservazione 4.1.4 (Sulla scelta dell'energia di deformazione).

La scelta di utilizzare la densità di energia di deformazione di *Holmes e Mow* è dovuta alla capacità di tale relazione costitutiva di descrivere il comportamento meccanico di una vasta gamma di materiali biologici soffici. Osserviamo inoltre che essa descrive materiali solidi in grado di realizzare distorsioni elastiche volumetriche non isocore. Questa proprietà mira a riflettere la realtà fisica

secondo la quale, quando le cellule sono compresse, esse tendono a variare il proprio volume facendo fuoriuscire il liquido al loro interno e addensando i propri costituenti solidi, quali il nucleo o degli organuli [22, 43].

Nonostante le inevitabili somiglianze tra il nostro lavoro di Tesi e l'articolo [43], che lo ha ispirato, nel modello di seguito presentato studiamo esplicitamente il moto del fluido all'interno dell'aggregato cellulare. Ricordando che tale aspetto della fenomenologia non poteva essere presente in [43], poiché il modello ivi elaborato è monofasico, evidenziamo che il moto del fluido da noi studiato è descritto dalle Equazioni (4.1.1a) e (4.1.1c), ottenute riformulando opportunamente il bilancio della massa della miscela e dell'impulso della fase fluida. Nella prima, il termine \dot{J} rappresenta le variazioni volumetriche, indotte dalla compressione, che possono essere attribuite al fatto che le cellule tendono ad addensarsi tra loro, riducendo quindi lo spazio a disposizione per alloggiare il fluido negli interstizi.

In concomitanza con la variazione positiva della frazione di volume della fase solida, sotto compressione ci si aspetta che il fluido si muova dalle regioni in cui sono presenti sforzi di compressione, ed una pressione maggiore della pressione esterna atmosferica, verso le regioni dello sferoide meno addensate. In generale, inoltre, a seconda delle condizioni di sovrappressione o di depressione, si può assistere rispettivamente alla fuoriuscita o al riassorbimento di fluido da parte dell'aggregato multicellulare. Tale comportamento, tuttavia, si osserva solo in presenza di rimodellamento.

Invocando l'isotropia dello sferoide multicellulare preso in esame [43], la legge di evoluzione delle distorsioni anelastiche (4.1.1d), scritta come legge evolutiva del tensore simmetrico e definito positivo $\mathbf{B}_p = \mathbf{C}_p^{-1}$ [49, 52], che rappresenta l'inverso del tensore destro di Cauchy-Green associato alle distorsioni anelastiche, $\mathbf{C}_p = \mathbf{F}_p^T \cdot \mathbf{F}_p = \mathbf{F}_p^T \boldsymbol{\eta} \mathbf{F}_p$ [84, 48, 86, 90, 83]. Tale equazione di rimodellamento, di fatto, rappresenta una equazione del tipo di *Perzyna* (si veda, ad esempio, [74]). Si osservi che la forma dell'Equazione (4.1.1d) è usata in [52, 49, 20, 50, 18], ed è stata modificata dalla legge evolutiva data in [43, 39, 78]. Il flusso delle distorsioni anelastiche è guidato dallo sforzo, in questo caso rappresentato dalla parte deviatorica del tensore degli sforzi di Mandel $\boldsymbol{\Sigma}_{sc} = \mathbf{G}^\# \mathbf{F}^T \mathbf{g} \mathbf{P}_{sc}$, cioè $\text{dev}(\boldsymbol{\Sigma}_{sc}) = \boldsymbol{\Sigma}_{sc} - \frac{1}{3} \text{tr}(\mathbf{G} \boldsymbol{\Sigma}_{sc}) \mathbf{G}^\#$. Sotto l'ipotesi della validità dell'Equazione (4.1.1d), la condizione $\det \mathbf{B}_p \equiv 1$ è verificata ad ogni istante di tempo e ad ogni punto materiale, coerentemente con la condizione di isocoria imposta per il rimodellamento. In particolare, la parte costitutiva del tensore di Mandel $\boldsymbol{\Sigma}$ ammette la seguente espressione [49]:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{sc} = 2(b_1 + b_2 I_1) \mathbf{G}^\# \mathbf{C} \mathbf{B}_p - 2b_2 \mathbf{G}^\# \mathbf{C} \mathbf{B}_p \mathbf{C} \mathbf{B}_p + 2b_3 \mathbf{G}^\#. \quad (4.1.12)$$

Facciamo notare come, utilizzando l'espressione appena fornita, sia possibile dimostrare che $\mathbf{B}_p \mathbf{G} \boldsymbol{\Sigma}_{sc}$ è un tensore simmetrico [72]. Tale proprietà deriva dalla ipotesi di isotropia del materiale ed è coerente con la simmetria del tensore di velocità delle distorsioni anelastiche $\dot{\mathbf{B}}_p$.

Infine, il termine γ_p , la cui formulazione è ripresa da [39, 78], rappresenta un termine di attivazione che risulta essere non nullo quando una misura scalare di sforzo, opportunamente definita, supera un valore di soglia, dando luogo, quindi, alla nascita e allo sviluppo delle distorsioni anelastiche. In particolare, si ha che

$$\gamma_p = \lambda_p \left[\|\text{dev}(\boldsymbol{\tau})\|_{\mathbf{g}} - \sqrt{2/3} \tau_y \right]_+, \quad (4.1.13)$$

dove l'operatore $[\cdot]_+$ estrae la parte positiva della funzione cui è applicato, τ_y è un parametro detto sforzo di snervamento, tipico del mezzo continuo in esame, mentre λ_p è un parametro caratteristico del tempo di riorganizzazione della struttura interna in seguito allo sviluppo di distorsioni anelastiche.

4.2 Modello matematico per i piatti

Nelle procedure sperimentali di compressione di sferoidi multicellulari riportate in letteratura [36, 35, 34], i piatti dell'apparato di compressione sono costituite da materiali non aderenti, come vetri o acciai [43]. Seguendo quanto fatto in [43], si suppone che la piastra superiore e quella inferiore si comportino come materiali elastici lineari, isotropi e omogenei. In particolare, supponiamo che il

Tabella 4.1: Parametri dello sferoide multicellulare [49]

Parametro	Simbolo	Valore numerico	Unità di misura
Coefficiente elastico	α_0	0.125	N/mm ²
Coefficiente elastico	α_1	0.78	-
Coefficiente elastico	α_2	0.11	-
Coefficiente elastico	β	1	-
Permeabilità di riferimento	$k_{0\nu}$	3.7729×10^{-3}	mm ⁴ /(Ns)
Parametro materiale	m_0	0.0848	-
Parametro materiale	κ_0	4.638	-
Frazione di volume solido	$\phi_{s\nu}$	0.2	-
Tensione di snervamento	τ_y	0.002	N/mm ²
Tempo rimodellamento	λ_p	0.5	s ⁻¹

legame costitutivo sia di *De Saint-Venant*, per cui si prescrive una energia di deformazione, scritta rispetto alla configurazione di riferimento, del tipo

$$W_{\text{pl}} = \hat{W}_{\text{pl}}(\mathbf{E}) = \frac{1}{2} \mathbf{E} : \mathbb{C} : \mathbf{E}, \quad (4.2.1)$$

dove $\mathbf{E} := \frac{1}{2}[\mathbf{C} - \mathbf{G}]$ è il tensore di Green-Lagrange, mentre il tensore del quarto ordine $\mathbb{C} = 3\kappa_{\text{pl}}\mathbb{K} + 2\mu_{\text{pl}}\mathbb{M}$ è il tensore di elasticità, in cui κ_{pl} e μ_{pl} [30] sono i parametri di Lamé e i tensori del quarto ordine \mathbb{K} e \mathbb{M} [19] sono tali che, per ogni tensore del secondo ordine simmetrico e con componenti co-vettoriali \mathbf{A} , allora $\mathbb{K} : \mathbf{A} = \frac{1}{3}\text{tr}(\mathbf{G}^\# \mathbf{A})\mathbf{G}$ e $\mathbb{M} : \mathbf{A} = \mathbf{A} - \frac{1}{3}\text{tr}(\mathbf{G}^\# \mathbf{A})\mathbf{G}$ [28]. A questo punto, è facile ricavare che il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff assume la forma costitutiva

$$\mathbf{P}_{\text{pl}} = \mathbf{F}(\mathbb{C} : \mathbf{E}), \quad (4.2.2)$$

mentre l'Equazione da risolvere risulta essere

$$\text{Div} \mathbf{P}_{\text{pl}} = \mathbf{0}, \quad \text{in } \mathcal{B}_{\text{up}} \sqcup \mathcal{B}_{\text{bt}}, \quad (4.2.3)$$

dove \mathcal{B}_{up} e \mathcal{B}_{bt} rappresentano, rispettivamente, le configurazioni iniziali e finali del piatto superiore e del piatto inferiore. I valori dei parametri elastici utilizzati nel caso dei piatti, equivalenti ai parametri di Lamé, sono riportati in Tabella 4.2.

Tabella 4.2: Parametri delle piastre ('Structural Steel')

Parametro	Simbolo	Valore numerico	Unità di misura	Riferimento
Modulo di Young	E_{pl}	$200 \cdot 10^9$	Pa	-
Coefficiente di Poisson	ν_{pl}	0.33	-	-

Capitolo 5

Simulazioni

Nel precedente Capitolo sono state presentate le equazioni che descrivono la deformazione dello sferoide multicellulare, il moto del fluido interstiziale e l'evoluzione temporale delle distorsioni anelastiche. Al fine di confrontare il modello introdotto in questa Tesi con quello studiato in [43], si è scelto di simulare un test di compressione uniassiale su un aggregato multicellulare di forma inizialmente sferica. Il questo Capitolo, focalizziamo la nostra attenzione sugli esperimenti numerici di riferimento (d'ora in avanti detti prove *benchmark*) e sulla presentazione dei risultati delle simulazioni numeriche.

5.1 Prova di compressione uniassiale

La prova di compressione uniassiale è una procedura sperimentale atta a stimare i parametri che descrivono le proprietà elastiche e idrauliche di un campione di un dato “materiale” (qui il termine “materiale” è utilizzato in senso lato perché è riferito specificatamente al caso di un mezzo bifasico).

Nel seguito mostriamo un modello *in silico* dell'esperimento di compressione uniassiale, in cui un ipotetico sferoide multicellulare, di forma inizialmente sferica e avente raggio iniziale compreso orientativamente tra $10^2 \mu\text{m}$ e $10^3 \mu\text{m}$, è posto tra due piatti impermeabili di un apposito apparato di compressione.

Allo sferoide viene imposto uno spostamento verticale, impresso tramite le superfici a contatto con i piatti, il cui moto è regolato dalle impostazioni della simulazione, al fine di replicare quanto più fedelmente possibile una eventuale prova di compressione di laboratorio. Con tale procedura è possibile ottenere indicazioni sugli sforzi che si sviluppano all'interno dell'aggregato multicellulare e sull'influenza che questi possono avere sui cambiamenti strutturali dello stesso¹.

L'aspetto cui si vuole dare rilievo in queste simulazioni è l'interazione tra i diversi attori che intervengono nella dinamica del sistema sferoide-piatti e che si concretizzano:

- nel contatto tra i piatti della macchina di prova e le porzioni di bordo dello sferoide che, al variare del tempo e a causa della compressione dello sferoide, ridefiniscono le superfici di scambio di azioni meccaniche tra tali parti del sistema sferoide-piatti;
- nella deformazione dell'aggregato multicellulare e nella conseguente variazione della porosità che, a propria volta, induce variazioni nelle proprietà elastiche ed idrauliche (permeabilità) dell'aggregato stesso;

¹Osserviamo che sebbene i termini “sferoide” e “aggregato multicellulare” sono spesso utilizzati come sinonimi in questa Tesi, il termine “aggregato multicellulare” è riferito al mezzo bifasico considerato, che è costituito da una o più specie di cellule tra loro legate (o, appunto, aggregate), mentre il termine “sferoide” è più propriamente riferito alla geometria che l'aggregato cellulare possiede prima della deformazione imposta.

- nell’attivazione di una trasformazione della struttura interna dell’aggregato multicellulare, denominata *rimodellamento*, che si manifesta, quando lo sforzo in un punto dell’aggregato supera un dato valore di soglia, attraverso la produzione di distorsioni anelastiche e la redistribuzione degli sforzi all’interno dell’aggregato stesso;
- nella dinamica del fluido interstiziale, che risente delle variazioni di porosità e di permeabilità (pur non essendo in regime di Darcy) nonché del rimodellamento strutturale, che, a propria volta, induce una redistribuzione della pressione.

5.2 Condizioni al bordo

La specializzazione del modello matematico del sistema in considerazione all’esperimento di compressione uniassiale necessita l’imposizione di opportune condizioni iniziali e al bordo, da associare alle equazioni presentate nel Capitolo 5. In particolare, le condizioni al bordo andranno applicate sia alle porzioni di bordo libero del sistema sia alle porzioni di bordo in cui avviene il contatto tra l’aggregato multicellulare e i piatti. Più specificatamente, affinché il problema sia ben posto, è necessario che siano presenti condizioni al bordo sia sul moto della fase solida, χ , sia sulla velocità del fluido, \mathbf{v}_f , sia sulla pressione, p .

Definizione 5.2.1 (Bordo libero e bordo di contatto).

Come anticipato in precedenza, il contatto tra lo sferoide e i piatti della macchina di prova è un fenomeno dinamico, che prevede una variazione delle superfici su cui il contatto stesso avviene. Pertanto, su tali superfici è necessario imporre il rispetto di un insieme di condizioni tempo-varianti sulle variabili cinematiche e dinamiche del problema. A tal proposito, è utile introdurre la seguente notazione:

- avendo indicato (si veda la Sezione 2.7) con $\mathcal{B}_{bt}(t)$ e $\mathcal{B}_{up}(t)$ le regioni di spazio occupate al tempo t dal piatto inferiore (“bt”) e dal piatto superiore (“up”), con $\partial\mathcal{B}_{bt}(t)$ e con $\partial\mathcal{B}_{up}(t)$ i relativi bordi, con $\mathcal{B}_{sph}(t)$ la regione di spazio occupata dallo sferoide al tempo t e con $\partial\mathcal{B}_{sph}(t)$ il relativo bordo, identifichiamo le superfici di contatto al tempo t con le intersezioni non vuote $\partial\mathcal{B}_{bt}(t) \cap \partial\mathcal{B}_{sph}(t)$ e $\partial\mathcal{B}_{up}(t) \cap \partial\mathcal{B}_{sph}(t)$, ponendo quindi il *bordo di contatto* come

$$\Gamma^c(t) = (\partial\mathcal{B}_{bt}(t) \cap \partial\mathcal{B}_{sph}(t)) \sqcup (\partial\mathcal{B}_{up}(t) \cap \partial\mathcal{B}_{sph}(t)); \quad (5.2.1)$$

- denominiamo *bordo libero* la superficie

$$\Gamma^\ell(t) = \partial\mathcal{B}_{sph}(t) \setminus \Gamma^c(t). \quad (5.2.2)$$

Dalla Equazione (5.2.1) si evince che

$$\partial\mathcal{B}_{sph}(t) = \Gamma^\ell(t) \sqcup \Gamma^c(t). \quad (5.2.3)$$

Al variare del tempo, e quindi con l’avanzare della compressione, alcuni punti del bordo dello sferoide “passano” dal bordo libero al bordo di contatto. In altre parole, detti t_1 e t_2 due istanti di tempo, con $t_1 < t_2$, esistono punti del bordo dell’aggregato multicellulare, che al tempo t_1 appartenevano a $\Gamma^\ell(t_1)$, che al tempo t_2 appartengono a $\Gamma^c(t_2)$. Inoltre, se ad un istante di tempo $t_3 > t_2$ una parte del bordo dello sferoide è staccata dai piatti, vi sono punti, che al tempo t_2 erano appartenenti a $\Gamma^c(t_2)$, che tornano ad essere liberi ed appartengono quindi a $\Gamma^\ell(t_3)$. In conclusione, al variare del tempo, è il bordo $\Gamma^c(t)$ a variare —il che necessita di ridefinire le condizioni definite su di esso— e non tanto le condizioni imposte su $\Gamma^c(t)$, benché, in linea di principio, esse possano dipendere esplicitamente dal tempo.

Suddivisione di $\partial\mathcal{B}_{sph}(t)$ per le condizioni sulla fase solida

Considerando il bordo dello sferoide al tempo t , cioè $\partial\mathcal{B}_{sph}(t) = \Gamma^\ell(t) \cup \Gamma^c(t)$, suddividiamo il suo bordo libero come

$$\Gamma^\ell(t) = \Gamma^{D,\chi}(t) \cup \Gamma^{N,\chi}(t) \quad (5.2.4)$$

dove

- $\Gamma^{\text{D},\chi}(t)$ è la porzione di bordo, al tempo t , su cui sono imposte condizioni di Dirichlet per la variabile χ ;
- $\Gamma^{\text{N},\chi}(t)$ è la porzione di bordo, al tempo t , su cui sono imposte condizioni sullo sforzo e quindi condizioni di Neumann sulla variabile χ .

Suddivisione di $\partial\mathcal{B}_{\text{sph}}(t)$ per le condizioni sulla pressione

Considerando il bordo dello sferoide al tempo t , cioè $\partial\mathcal{B}_{\text{sph}}(t) = \Gamma^\ell(t) \cup \Gamma^c(t)$, suddividiamo il suo bordo libero come

$$\Gamma^\ell(t) = \Gamma^{\text{D},p}(t) \cup \Gamma^{\text{N},p}(t) \quad (5.2.5)$$

dove

- $\Gamma^{\text{D},p}(t)$ è la porzione di superficie, al tempo t , su cui sono imposte condizioni di Dirichlet sul campo di pressione;
- $\Gamma^{\text{N},p}(t)$ è la porzione di superficie, al tempo t , su cui sono imposte condizioni di Neumann sul campo di pressione. Nella fattispecie, non vengono utilizzate condizioni di Neumann sulla pressione e pertanto risulta $\Gamma^{\text{N},p}(t) = \emptyset$. Tuttavia, abbiamo preferito mantenere la scrittura (5.2) per “simmetria” rispetto alla scomposizione fatta per il moto.

Suddivisione di $\partial\mathcal{B}_{\text{sph}}(t)$ per le condizioni sulla velocità del fluido

Considerando il bordo dello sferoide al tempo t , cioè $\partial\mathcal{B}_{\text{sph}}(t) = \Gamma^\ell(t) \cup \Gamma^c(t)$, suddividiamo il suo bordo libero come

$$\Gamma^\ell(t) = \Gamma^{\text{D},\mathbf{v}_f}(t) \cup \Gamma^{\text{N},\mathbf{v}_f}(t) \quad (5.2.6)$$

dove

- $\Gamma^{\text{D},\mathbf{v}_f}(t)$ è la porzione di superficie, al tempo t , su cui sono imposte condizioni di Dirichlet sul campo di velocità del fluido \mathbf{v}_f ;
- $\Gamma^{\text{N},\mathbf{v}_f}(t)$ è la porzione di superficie, al tempo t , su cui sono imposte condizioni di Neumann sul campo di velocità del fluido \mathbf{v}_f .

5.2.1 Condizioni al bordo e di carico per il modello

In questa sezione descriviamo la legge matematica con cui viene imposto lo spostamento dello sferoide attraverso i piatti che lo comprimono. Le condizioni di carico e al bordo di seguito riportate sono riprese in gran parte da [43].

Si è deciso di mantenere il piatto superiore fisso e di comprimere lo sferoide muovendo il piatto inferiore. Ciò conduce alle seguenti scritture:

$$\chi|_{\Gamma_{\text{up}}^{\text{D},\chi}(t)} = 0, \quad (\chi^z)|_{\Gamma_{\text{bt}}^{\text{D},\chi}(t)} = u(t), \quad (5.2.7)$$

dove $u(t)$ è la legge che descrive la storia di carico imposta. In particolare, definiamo $u(t)$ come

$$u(t) = \begin{cases} u_{\text{max}} \frac{t}{t_{\text{ramp}}}, & 0 < t < t_{\text{ramp}}, \\ u_{\text{max}}, & t_{\text{ramp}} < t < t_{\text{end}} - t_{\text{ramp}}, \\ u_{\text{max}} \frac{t_{\text{end}} - t}{t_{\text{ramp}}}, & t_{\text{end}} - t_{\text{ramp}} < t < t_{\text{end}}, \\ 0, & t_{\text{end}} < t < t_{\text{end}} + t_{\text{rest}}, \end{cases} \quad (5.2.8)$$

dove u_{max} è lo spostamento “obiettivo”, t_{ramp} è il tempo al quale tale spostamento è raggiunto, per essere poi mantenuto sino a $t_{\text{end}} - t_{\text{ramp}}$, ed essere successivamente riportato a zero a t_{end} . Lo

spostamento nullo è quindi mantenuto tale sino all'istante di tempo $t_{\text{end}} + t_{\text{rest}}$, che coincide con la fine della simulazione. I valori numerici di tali istanti di tempo sono riportati nella Tabella 5.1.

Nel seguito supporremo che il contatto tra lo sferoide ed i piatti avvenga in assenza di attrito tra le superfici coinvolte nel contatto stesso. Pertanto, non imponiamo alcuna condizione sulla componente tangenziale alle superfici di contatto della velocità relativa tra lo sferoide ed i piatti. Di contro, sempre con riferimento al bordo di contatto $\Gamma^c(t)$, imponiamo che le componenti normali delle velocità della fase solida e della fase fluida dello sferoide siano uguali alla componente normale della velocità dei piatti. Queste ultime condizioni sono espresse da

$$\left(\mathbf{v}_s^{\text{sph}} \cdot \mathbf{n} - \mathbf{v}^{\text{piatto}} \cdot \mathbf{n} \right)_{|\Gamma^c(t)} = 0, \quad (5.2.9)$$

$$\left(\mathbf{v}_f^{\text{sph}} \cdot \mathbf{n} - \mathbf{v}^{\text{piatto}} \cdot \mathbf{n} \right)_{|\Gamma^c(t)} = 0, \quad (5.2.10)$$

avendo indicato con \mathbf{n} il campo di versori normali al bordo $\Gamma^c(t)$.

In aggiunta alla Equazione (5.2.9), su $\Gamma^c(t)$ imponiamo la condizione di equilibrio sulle forze di contatto. Nonostante in questo lavoro si prendano in considerazione i termini inerziali del solido e del fluido, esprimiamo questa condizione come

$$\left((\boldsymbol{\sigma}_s^{\text{sph}} + \boldsymbol{\sigma}_f^{\text{sph}}) \mathbf{n} - \boldsymbol{\sigma}^{\text{piatto}} \mathbf{n} \right)_{|\Gamma^c(t)} = 0. \quad (5.2.11)$$

Sulla regione di bordo libero si impongono condizioni di sforzo nullo, ossia

$$\left((\boldsymbol{\sigma}_s^{\text{sph}} + \boldsymbol{\sigma}_f^{\text{sph}}) \mathbf{n} \right)_{|\Gamma^{\text{N},x}(t)} = 0, \quad (\boldsymbol{\sigma}^{\text{up}} \mathbf{n})_{|\Gamma^{\text{N},x}(t)} = 0, \quad (\boldsymbol{\sigma}^{\text{bt}} \mathbf{n})_{|\Gamma^{\text{N},x}(t)} = 0. \quad (5.2.12)$$

Per lo sferoide, la condizione sul bordo libero per la pressione sarà una condizione di Dirichlet, poiché il liquido interstiziale è in equilibrio idrostatico con la pressione esterna atmosferica:

$$p_{|\Gamma^{\text{D},p}(t)}^{\text{sph}} = 0. \quad (5.2.13)$$

Benché il fluido nello sferoide sia considerato macroscopicamente non viscoso, per motivi numerici si introduce uno sforzo viscoso fittizio con viscosità posta uguale ad un parametro di piccozza ϵ ($10^{-15} \frac{\text{N}\cdot\text{s}}{\text{m}^2}$) e, di conseguenza, unitamente alla Equazione (5.2.13), imponiamo che anche la componente normale di tale sforzo viscoso fittizio sia nulla sul bordo libero. Dal punto di vista della velocità \mathbf{v}_f si ottiene quindi una condizione di Neumann del tipo

$$\left(\boldsymbol{\sigma}_f^{\text{sph}} \mathbf{n} \right)_{|\Gamma^{\text{N},v_f}(t)} = 0, \quad (5.2.14)$$

dove $\Gamma^{\text{N},v_f}(t)$ è il bordo su cui si impongono condizioni di Neumann per \mathbf{v}_f . Osserviamo che, per il problema studiato, $\Gamma^{\text{N},v_f}(t)$ coincide con $\Gamma^{\text{D},p}(t)$, ed entrambi coincidono con il bordo libero $\Gamma^\ell(t)$.

È necessario osservare che queste condizioni sono state dettate dal senso fisico, ma in COMSOL Multiphysics™ versione 5.3a, per il tipo di modello studiato e per i “pacchetti” utilizzati, non è possibile scegliere quali condizioni imporre sulla superficie di contatto, almeno allo stato attuale delle nostre conoscenze del software. È esso, infatti, a selezionare fra le condizioni al bordo disponibili in libreria per la superficie di contatto e non vi è modo di verificare *a priori* che le condizioni siano quelle desiderate. Di conseguenza, è stato necessario utilizzare un approccio *trial and error* per identificare l'opzione che, più di tutte, sia in grado di restituire i risultati compatibili con le condizioni al contorno suggerite dalla fisica del problema.

Un problema tecnico di notevole importanza è dato dal fatto che —almeno secondo le nostre conoscenze di COMSOL Multiphysics™ versione 5.3a— per poter trattare il contatto tra i piatti e lo sferoide, che è un mezzo bifasico, anche i piatti devono essere trattati come mezzi bifasici, almeno fittiziamente. Ciò implica che la modellazione dei piatti introdotta nella Sezione 4.2, che ricalca le condizioni sperimentali, deve essere rivista in fase di implementazione, sia per soddisfare le esigenze implementative in COMSOL Multiphysics™, sia per coerenza tra ciò che si dichiara nel modello e ciò che si calcola. Per tali ragioni riformuliamo anche i piatti come miscele bifasiche fittizie, pur mantenendo gli stessi valori dei parametri materiali dichiarati nella Tabella 4.2.

A tal proposito imponiamo che nei piatti valga il bilancio di massa fittizio

$$\text{Div}(c \mathbf{G}^\# \text{Grad} p) = \dot{J}, \quad (5.2.15)$$

dove $c = 10^{-15} \frac{\text{m}^3 \cdot \text{s}}{\text{kg}}$ rappresenta una permeabilità fittizia, $p \equiv p^{\text{piatto}}$ è una pressione fittizia dovuta al “fluido” presente nei piatti e J è la deformazione volumetrica nei piatti. Si noti che \dot{J} sarà molto piccolo rispetto al tasso di deformazione volumetrica nello sferoide. Coerentemente con l’Equazione (5.2.15), presumiamo che su $\Gamma^{c,p}(t)$ valga la condizione di continuità sulla pressione [59, 58]

$$(p^{\text{sph}} - p^{\text{piatto}})|_{\Gamma^c(t)} = 0. \quad (5.2.16)$$

Detta $\Sigma^{\text{up}}(t)$ la porzione di bordo del piatto superiore dal lato dello sferoide, e detta $\Sigma^{\text{bt}}(t)$ la porzione di bordo del piatto inferiore dal lato dello sferoide, imponiamo su tali superfici le condizioni di flusso nullo per il “fluido” contenuto nei piatti. Supponendo che nei piatti valga il regime di Darcy, esprimiamo tali condizioni con

$$(-c \mathbf{g}^\# \text{grad} p^{\text{up}}) \cdot \mathbf{n}|_{\Sigma^{\text{up}}(t)} = 0, \quad (-c \mathbf{g}^\# \text{grad} p^{\text{bt}}) \cdot \mathbf{n}|_{\Sigma^{\text{bt}}(t)} = 0. \quad (5.2.17)$$

Sulle rimanenti porzioni dei bordi dei piatti imponiamo che la pressione sia atmosferica, cioè

$$p|_{\partial \mathcal{B}^{\text{up}}(t) \setminus \Sigma^{\text{up}}(t)} = 0, \quad p|_{\partial \mathcal{B}^{\text{bt}}(t) \setminus \Sigma^{\text{bt}}(t)} = 0. \quad (5.2.18)$$

Riprendendo anche per i piatti uno sforzo viscoso fittizio con viscosità posta uguale ad un parametro di piccolezza ϵ ($10^{-15} \frac{\text{N} \cdot \text{s}}{\text{m}^2}$), imponiamo che anche la componente normale di tale sforzo viscoso fittizio sia nulla sui bordi liberi dei piatti. Dal punto di vista della velocità \mathbf{v}_f si ottiene quindi una condizione di Neumann del tipo

$$(\boldsymbol{\sigma}_f^{\text{up}} \mathbf{n})|_{\partial \mathcal{B}^{\text{up}}(t) \setminus \Gamma^c(t)} = 0, \quad (\boldsymbol{\sigma}_f^{\text{bt}} \mathbf{n})|_{\partial \mathcal{B}^{\text{bt}}(t) \setminus \Gamma^c(t)} = 0. \quad (5.2.19)$$

Condizioni iniziali

- Per il tensore di rimodellamento \mathbf{B}_p si impone, all’istante iniziale $t = 0$, $\mathbf{B}_p(X, 0) = \mathbf{G}^\#(X)$.
- Per quanto riguarda le condizioni iniziali per la fase solida dello sferoide, all’istante $t = 0$, si impone $\chi(X, 0) = X$, $\forall X \in \mathcal{B}_R$.
- Per la fase fluida dello sferoide si impone che la velocità sia nulla, ossia $\mathbf{v}_f(x, 0) = \mathbf{0}$.
- Infine, benché non sia necessario dal punto di vista analitico assegnare un valore iniziale per la pressione, essa viene inizializzata imponendo che la distribuzione della pressione sia nulla.

Gestione del contatto

Il contatto viene gestito attraverso un *Augmented Lagrangian Method*, più stabile numericamente rispetto ai metodi di tipo *Penalty* [85, 93]. Infatti, per evitare che si verifichino situazioni in cui viene violato il vincolo di incompenetrabilità dei corpi, viene introdotto un termine di penalità che costringe la soluzione numerica del moto dello sferoide a non sovrapporsi ai piatti. In concomitanza con il termine di penalità, si introduce un moltiplicatore di Lagrange che assume il significato di pressione di contatto, differente dalla pressione della fase fluida dello sferoide o di quella fittizia dei piatti, e stabilizza numericamente la ricerca della soluzione.

5.3 Risultati

In questa Sezione riportiamo i principali risultati, ottenuti in COMSOL Multiphysics™, del modello di aggregato multicellulare descritto nel Capitolo 4 e con gli accorgimenti discussi nella Sezione 5.2.1, per tener conto delle difficoltà tecniche riscontrate con il software.

Nelle figure di seguito riportate non vengono mostrati i piatti, poiché la loro presenza, in molti casi, comporta una variazione della scala cromatica impiegata per quantificare i risultati, rendendo più complicata la lettura delle figure stesse.

Se quindi ci sono immagini in cui lo sferoide è premuto ma non è visibile il piatto, è perché questo è stata rimosso nel post-processing.

5.3.1 Coerenza del modello

Nel contesto della prova di compressione simulata, gioca un ruolo di rilievo la densità normalizzata $J^{-1} = \rho_s / \rho_{sv}$.

Tabella 5.1: Lista dei parametri [43]

Parametro	Simbolo	Unità di misura	Valore numerico
Spostamento massimo	u_{\max}	60	μm
Tempo di rampa	t_{ramp}	5	s
Inizio rilassamento	t_{end}	35	s
Tempo di rilassamento	t_{rest}	15	s

Come riportato in Figura 5.1, la densità normalizzata per il modello bifasico aumenta in corrispondenza dei bordi a contatto con i piatti, coerentemente con quanto accade nel modello monofasico [43]. Durante la fase di compressione le cellule dello sferoide posizionate a contatto con i piatti, o nelle immediate vicinanze di questi, vengono compresse e inducono un aumento della densità ρ_s . L'aumento di densità al bordo di contatto e le tensioni interne che, nel frattempo, si sono formate, causano lo spanciamento dello sferoide, andando a diminuire leggermente la densità nella regione centrale e in prossimità del bordo esterno, quando la deformazione è mantenuta.

Gli sforzi indotti dallo spostamento imposto $u(t)$, che cresce rapidamente in tempo tra 0 e t_{ramp} , azionano una redistribuzione della porosità nell'aggregato multicellulare e, nell'intervallo $[t_{\text{ramp}}, t_{\text{end}} - t_{\text{ramp}}]$, quando cioè lo spostamento imposto è mantenuto, producono una diminuzione progressiva della densità.

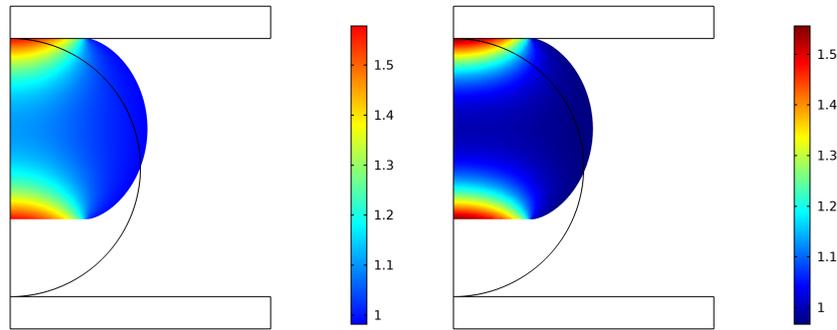


Figura 5.1: Densità normalizzata all'istante $t = 15\text{ s}$ per il modello monofasico [43] (sinistra) e per il modello bifasico (destra), legenda non fissata.

Nella Figura 5.2 si può osservare come, a seguito del rilassamento dello spostamento imposto, le risposte tra il modello monofasico [43] e quello attuale dell'aggregato cellulare siano qualitativamente simili, benché nel caso del modello bifasico la risposta elastica sia rallentata dalla presenza del fluido. Ciò è dovuto al fatto che la regione interna dell'aggregato è ancora compressa quando nel modello monofasico la risposta elastica ha già portato ad un allungamento e, quindi, la densità normalizzata assume valori anche inferiori all'unità.

L'evoluzione temporale e i valori assunti dalla densità normalizzata sono coerenti con la letteratura sull'argomento, come emerge dal confronto tra i due modelli e imponendo lo stesso spostamento $u(t)$. A questo proposito, prima di andare nel dettaglio e analizzare la novità introdotta con questo modello, ossia l'effetto che la pressione del fluido ha sull'evoluzione dell'aggregato, si vuole verificare che altre quantità siano in linea con quanto previsto e che, quindi, il modello sia coerente.

Anche gli spostamenti radiali e verticali devono essere coerenti con quanto visto per il caso monofasico. Al termine della fase di carico, cioè per $t = t_{\text{ramp}}$, è presente in entrambi i modelli una deformazione radiale che comporta uno spanciamento dello sferoide e che diventa più marcata nel

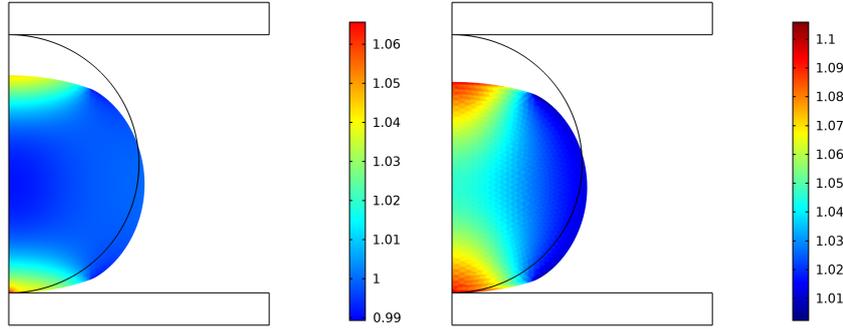


Figura 5.2: Densità normalizzata all'istante $t = 40$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e bifasico (a destra), legenda non fissata. Si può notare come, al termine del rilassamento, le altezze non coincidano esattamente.

caso bifasico [43]. Questa differenza è imputabile alla presenza della fase fluida: infatti, a seguito della compressione, parte del fluido si muove dalla regione interna fino a fuoriuscire dallo sferoide, diffondendo le tensioni interne e velocizzando la deformazione dell'aggregato multicellulare. Al termine della fase di mantenimento, i due modelli hanno spostamenti radiali identicamente distribuiti, così come al termine della fase di rilassamento. A seguito del rilassamento, la risposta elastica che, in parte, viene mantenuta durante la compressione, agisce, permettendo allo sferoide di recuperare parzialmente la propria forma originaria e riducendo lo spanciamento.

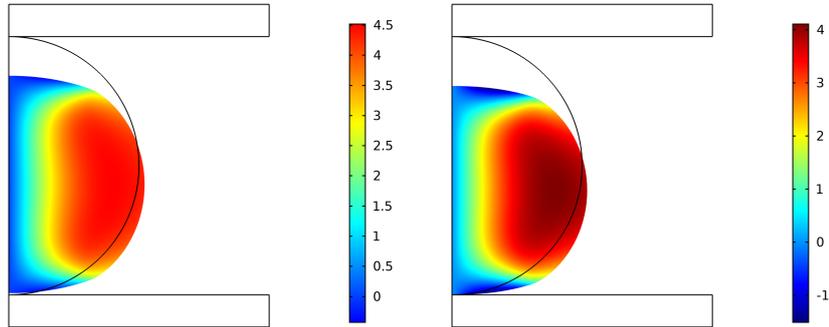


Figura 5.3: Spostamento radiale all'istante $t = 35$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e modello bifasico (a destra), legenda non fissata.

Il tempo necessario per il recupero elastico della forma dello sferoide dipende dal tempo in cui l'aggregato è stato sottoposto a compressione. In queste condizioni, infatti, appena $\|\text{dev}(\boldsymbol{\tau}_{sc})\|_{\mathcal{G}}$ eccede la soglia di sforzo interamente dipendente dalle proprietà dell'aggregato multicellulare, la struttura interna rimodella. Al di sotto di questa soglia, non si innescano le distorsioni plastiche e quindi, rimosso il carico, si ha il recupero elastico della forma.

Così come per le deformazioni radiali, anche per le deformazioni verticali si assiste allo stesso fenomeno di recupero della forma. Il campo di spostamento verticale rimane costante durante la fase di mantenimento della compressione, mentre, durante la fase di scarico, si osserva una risposta elastica che tuttavia è sufficiente a far recuperare solo parte dell'altezza dello sferoide, al termine della simulazione.

Al termine della simulazione lo sferoide mostra una forma diversa rispetto a quella della configurazione iniziale. Infatti, a seguito del rimodellamento occorso durante la compressione e la successiva fase di mantenimento, la fase solida si è deformata anelasticamente e non è più in grado di recuperare l'altezza iniziale. Similmente, lo sferoide si è deformato lungo la direzione radiale, anche se in maniera meno marcata.

La differenza nell'entità delle deformazioni anelastiche dipende dalla direzione lungo la quale il

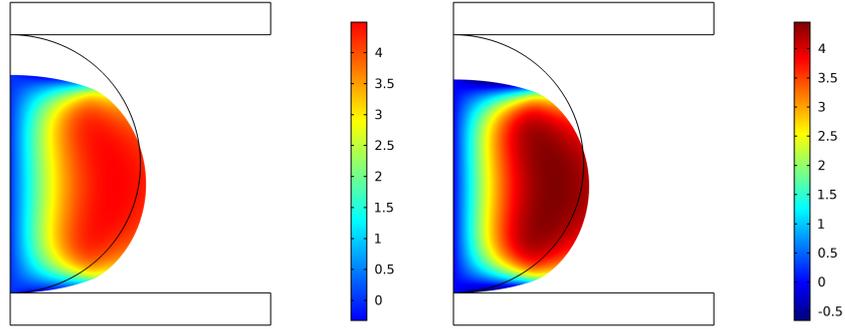


Figura 5.4: Spostamento radiale all'istante $t = 55$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e modello bifasico (a destra), legenda non fissata.

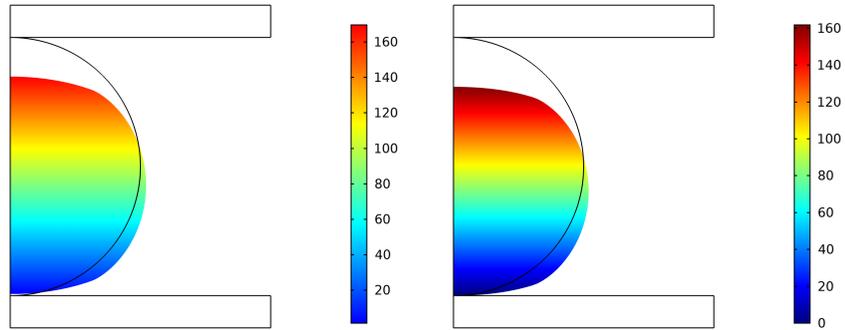


Figura 5.5: Spostamento verticale all'istante $t = 35$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e modello bifasico (a destra).

rimodellamento ha maggiormente agito, ossia la direzione lungo la quale lo sferoide è stato compresso. Dal momento che l'attivazione delle distorsioni anelastiche è dovuto allo sforzo, riteniamo indicativo mostrare la distribuzione dello sforzo di von Mises nello sferoide.

È possibile osservare che, nei primi secondi di compressione, si sviluppano sforzi che raggiungono il valore massimo nella regione interna, in corrispondenza del centro dell'aggregato multicellulare, mentre gli sforzi ai bordi, che pure sono in contatto con i piatti, sono di entità minore. Quando viene mantenuta la deformazione, le tensioni interne diminuiscono drasticamente finché, in seguito al rilassamento della deformazione, sono visibili unicamente tensioni residue all'interno dell'aggregato (Figura 5.8) in corrispondenza delle regioni del bordo che hanno subito la compressione.

Le simulazioni mostrano una distribuzione qualitativamente simile a quelle presenti in letteratura [43], con leggere differenze quantitative per i valori massimi di sforzi di von Mises che si registrano nei primi secondi di deformazione, come è visibile confrontando le serie temporali nelle Figure 5.7 e 5.8. Queste differenze sono imputabili alla presenza della fase fluida nel modello.

5.3.2 Campo di pressione

L'evoluzione del campo di pressione concorre a descrivere il moto del fluido all'interno dello sferoide. A seguito della compressione concentrata nei primi istanti della simulazione, si forma al centro dello sferoide una regione caratterizzata da una pressione interna elevata. Quando la deformazione viene mantenuta la pressione del fluido decresce rapidamente e il fluido migra dalle regioni interne verso il bordo. A seguito del rilassamento della deformazione, si formano delle aree di depressione internamente allo sferoide, distanti dal bordo su cui è avvenuta la compressione, come mostrato in Figura 5.10.

La formazione delle aree di depressione per $t = 40$ s (cioè tra t_{end} e $t_{\text{end}} + t_{\text{rest}}$) è imputabile all'effetto combinato della distribuzione della porosità e del ritorno elastico.

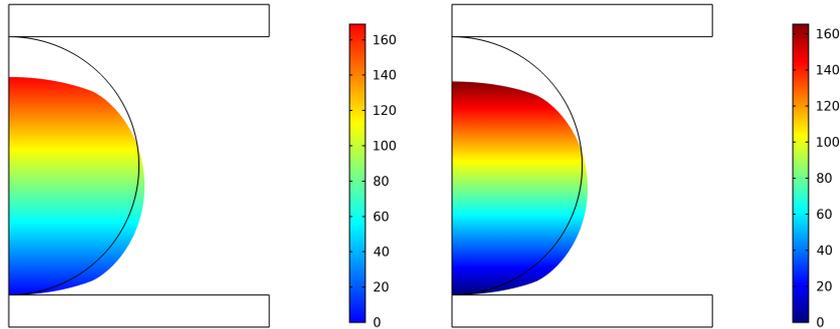


Figura 5.6: Spostamento verticale all'istante $t = 55$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e modello bifasico (a destra).

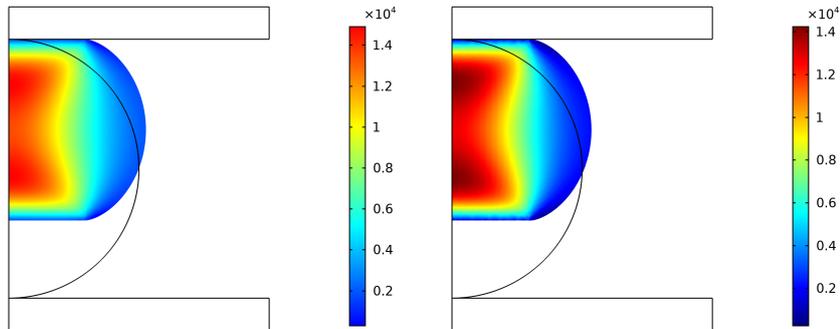


Figura 5.7: Sforzi di von Mises all'istante $t = 15$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e modello bifasico (a destra), legenda non fissata.

A causa della compressione, il fluido fuoriesce dalle regioni ad alta densità normalizzata per muoversi verso le regioni di bordo non a contatto con i piatti. A causa del rimodellamento, lo sferoide mantiene presumibilmente una microstruttura interna simile, con pori parzialmente occlusi, quando la deformazione al bordo viene rilassata (Figura 5.2). Durante il ritorno elastico, la densità interna diminuisce e i pori si aprono ulteriormente, generando ulteriore depressione e risucchiando parte del fluido verso le regioni interne [20, 18, 43].

Infine, è interessante osservare come la pressione abbia lo stesso ordine di grandezza degli sforzi di von Mises durante tutto l'arco della simulazione.

Osservazione 5.3.1 (Bolle di pressione).

Con riferimento alla Figura 5.9, si osserva che, all'interno dello sferoide, all'istante $t = 15$ s è presente una regione di sovrappressione, mentre all'istante $t = 40$ s una regione di forte depressione.

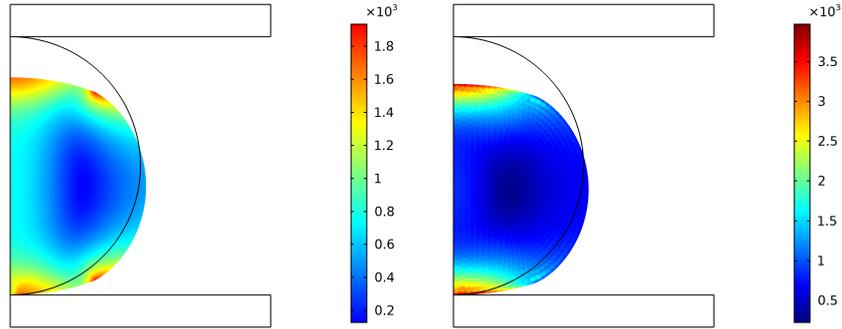


Figura 5.8: Sforzi di von Mises all'istante $t = 40$ s per modello monofasico [43] (a sinistra) e modello bifasico (a destra).

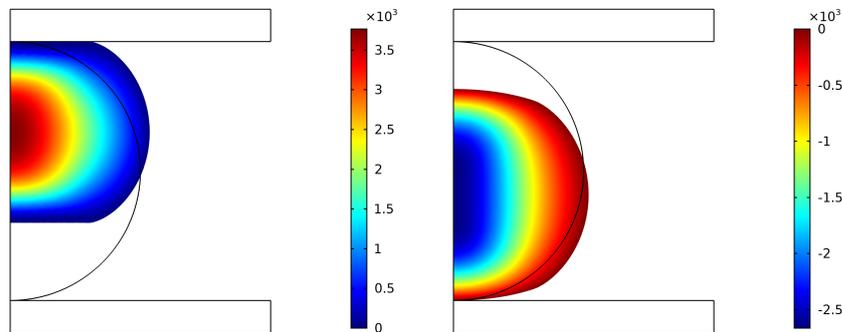


Figura 5.9: Campo di pressione agli istanti $t = 15$ s, 40 s, legenda non fissata. Si passa da sovrappressione a depressione nell'arco di 25 secondi ($\sim -10^3$ Pa). A $t = 40$ s si è formata una zona di depressione in corrispondenza del centro dello sferoide. Tuttavia, i gradienti di pressione sono deboli, dal momento che la pressione del fluido è distribuita radialmente intorno alla regione centrale in depressione

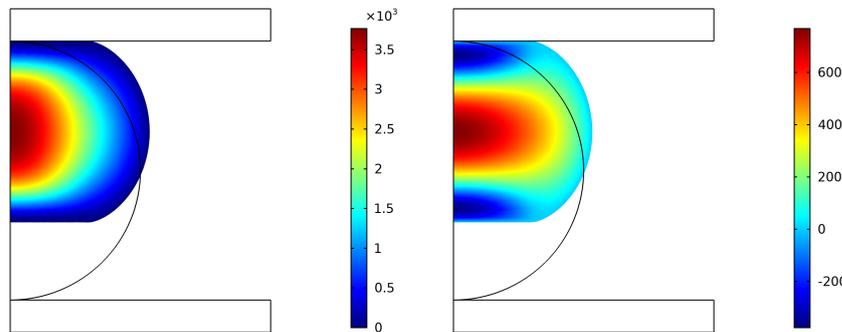


Figura 5.10: Campo di pressione agli istanti $t = 15$ s, 25 s. I bordi a contatto con i piatti formano un vero e proprio canale per il passaggio della bolla di pressione e, di conseguenza, per il passaggio di parte del liquido interstiziale. Una volta al bordo, il fluido diffonde ed esce attraverso la superficie

È possibile che tale comportamento sia una conseguenza della fuoriuscita del fluido attraverso il bordo, dovuto alla formazione di una bolla di alta pressione che viaggia, nei primi secondi, dal centro dello sferoide verso l'esterno. La bolla si forma e viaggia in seguito alla compressione da parte dei piatti: il liquido interstiziale, incomprimibile, è spinto a muoversi verso il centro dello sferoide dalla compressione lungo i bordi di contatto, permettendo la formazione della zona di alta pressione a causa del concentrarsi della fase fluida. Sebbene non sia un regime di Darcy, la componente del gradiente di pressione gioca un ruolo di rilievo nel moto della fase fluida. Durante la fase di mantenimento della deformazione, il fluido tende a migrare verso le zone a pressioni più

basse. In questo caso, come mostrato in Figura 5.10, il fluido non può dirigersi verso i bordi a contatto con i piatti perché in prossimità delle regioni di contatto i pori sono verosimilmente chiusi e pertanto il fluido tende a fluire verso il bordo libero dello sferoide, coerentemente con il moto della bolla di pressione.

Gli effetti delle inerzie, considerate nel modello, non sono trascurabili: rispetto al regime puro di Darcy, il fluido è meno “reattivo” alla presenza di gradienti di pressione e la bolla di pressione si forma più lentamente.

Osservazione 5.3.2 (Flusso sul bordo).

Coerentemente con la presenza di una bolla di pressione in viaggio dall’interno verso il bordo libero dello sferoide, ci si aspetta che passi, attraverso il bordo dello sferoide, un flusso di fluido messo in moto dalla differenza di pressione. In effetti è presente un flusso di massa attraverso la superficie dello sferoide, in un primo momento dall’interno verso l’esterno, che corrisponde al passaggio della bolla di pressione originatasi nei primi secondi. In seguito, il flusso decresce fino ad annullarsi finché, dopo il rilassamento della deformazione imposta, non si origina un flusso con verso opposto al precedente, dall’esterno verso l’interno. Come conseguenza del rilassamento, i pori chiusi tendono a riaprirsi e si genera internamente allo sferoide un’area di depressione che, debolmente, permette al fluido di rientrare.

Le deformazioni anelastiche della struttura interna influenzano la capacità di attirare fluido attraverso il bordo libero dello sferoide cellulare. A seguito della deformazione imposta, mantenuta per un lasso di tempo sufficiente ad attivare il rimodellamento, la struttura interna perde parte delle proprie risorse elastiche e la configurazione iniziale dello sferoide evolve in una configurazione in cui, nelle regioni interne maggiormente dal rimodellamento, le cellule si sono riorganizzate in condizioni di depressione.

Osservazione 5.3.3 (Effetto della pressione sulle tensioni interne allo sferoide).

Confrontando le immagini della Figura 5.7, si osserva che gli sforzi di von Mises siano qualitativamente e quantitativamente simili [43]. Nei primi istanti si formano delle tensioni interne maggiori in corrispondenza della regione in cui la compressione ha portato a un aumento della pressione della fase fluida. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che le cellule, che nel modello rappresentano la fase solida dell’aggregato, devono sopportare il carico della compressione e la pressione interna dovuta al fluido.

5.3.3 Considerazioni sugli sforzi

La distribuzione degli sforzi di von Mises nell’aggregato (Figura 5.7) evidenzia come gli sforzi maggiori non si formino a contatto con i piatti, ma all’interno dello sferoide, per entrambi i modelli [43]. Inoltre, è possibile notare che quando la deformazione viene mantenuta (nell’intervallo $[t_{\text{ramp}}, t_{\text{end}} - t_{\text{ramp}}]$), le tensioni interne diminuiscono drasticamente, anche se non scompaiono del tutto, come è possibile osservare nella Figura 5.8. Tale comportamento è visibile anche in seguito, dopo il rilassamento dello spostamento imposto.

È possibile osservare come, dopo gli istanti iniziali di pura compressione, in cui si raggiunge il valore massimo degli sforzi di von Mises, l’intensità degli sforzi decresce repentinamente durante il mantenimento della deformazione. La struttura cellulare, dopo la compressione iniziale, ha iniziato il processo di riorganizzazione, che perdura finché lo sforzo equivalente di von Mises non supera la soglia di snervamento. Infatti, quando questo supera una certa soglia, il rimodellamento ha luogo, cambiando la struttura interna e riducendo l’intensità degli sforzi.

La presenza della fase fluida è responsabile di una parte della diminuzione degli sforzi con l’evolvere del sistema. In effetti, si può osservare che, anche nel caso di un modello bifasico di aggregato multicellulare in cui non avviene rimodellamento, gli sforzi diminuiscono durante il mantenimento della compressione. Con riferimento alle nostre simulazioni, i risultati del modello bifasico in cui non avviene rimodellamento sono riproposti in Figura 5.11 e corrispondono alla terza fila di immagini. Pur non essendoci rimodellamento, gli sforzi diminuiscono ad opera del fluido, sebbene l’azione sia molto più lenta di quanto si osserva negli altri modelli.

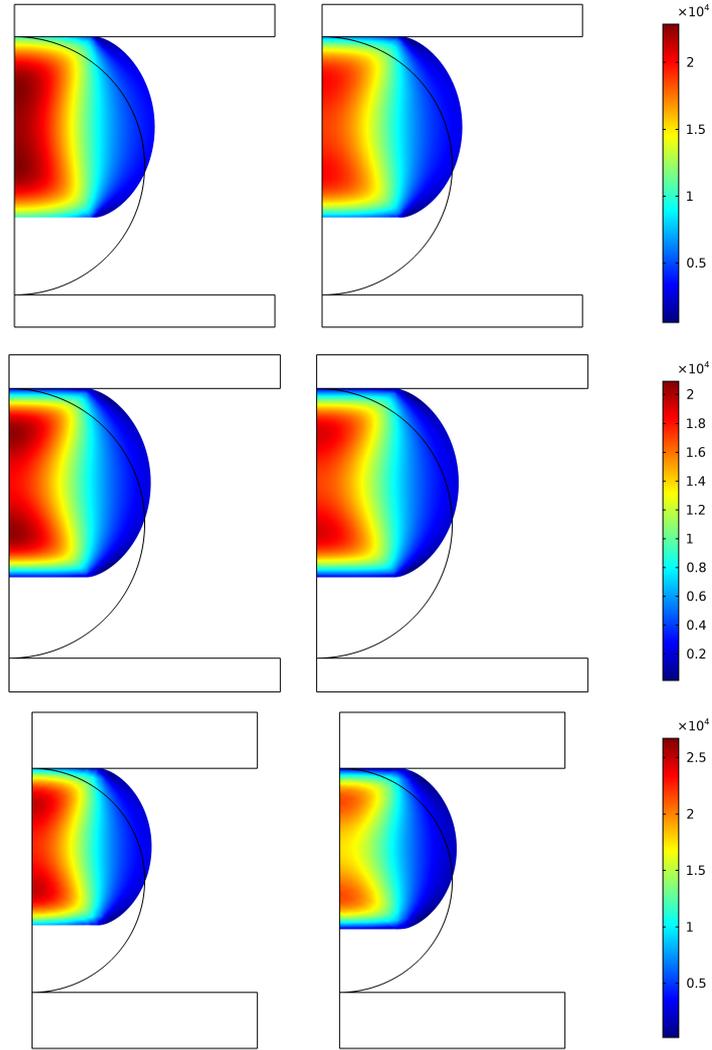


Figura 5.11: Sforzi di von Mises per il modello bifasico con rimodellamento, monofasico con rimodellamento [43] e, per ultimo, bifasico senza rimodellamento. I primi due modelli sono mostrati agli istanti $t = 6$ s, 8 s, il terzo modello per $t = 10$ s, 30 s.

5.3.4 Rimodellamento

Per studiare l'effetto del rimodellamento si possono analizzare le componenti del tensore \mathbf{B}_p , in particolare quelle radiali, assiali e di taglio.

Si può osservare in Figura 5.12 come la componente radiale $(\mathbf{B}_p)^{RR}$ tende a diminuire con l'avanzare della simulazione nella regione in cui sono concentrati la maggior parte degli sforzi di von Mises. La componente di scorrimento $(\mathbf{B}_p)^{RZ}$ ha un andamento asimmetrico per via dei differenti sforzi di scorrimento. La componente assiale $(\mathbf{B}_p)^{ZZ}$ aumenta nel corso del tempo, a conferma con quanto detto durante l'analisi degli sforzi e dell'andamento della pressione.

I risultati ottenuti per il tensore di rimodellamento \mathbf{B}_p sono coerenti con quanto presente in letteratura [43].

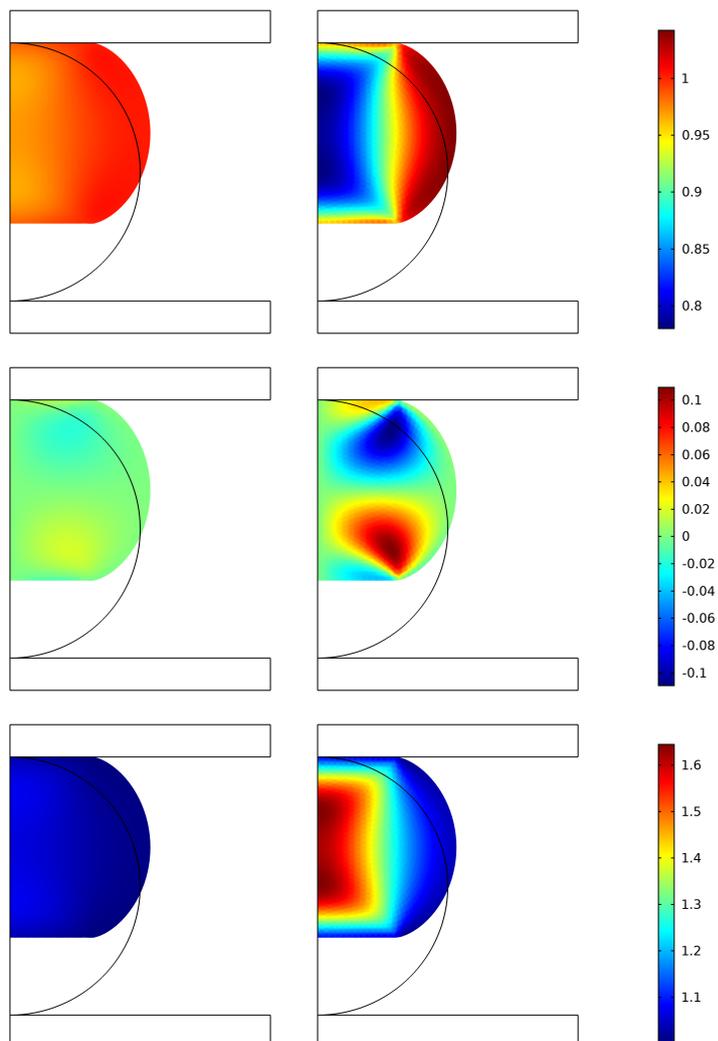


Figura 5.12: Componenti di B_P , rispettivamente radiali, miste e assiali, per $t = 5$ s, 30 s.

Capitolo 6

Conclusioni

In questo lavoro di Tesi, ci siamo occupati di studiare la risposta meccanica e idraulica di sistemi biologici sottoposti a carichi e spostamenti esterni, in regime di grandi deformazioni, moto fluido non di Darcy e sotto l'ipotesi di rimodellamento. Con il termine *rimodellamento* si fa riferimento ad una classe trasformazioni che interessano un tessuto biologico e che conducono ad una riorganizzazione della sua struttura interna [74, 52, 49, 20, 43, 40, 21, 50, 82]. Come conseguenza, si assiste ad una evoluzione delle proprietà meccaniche del tessuto stesso.

In particolare, tra i vari tessuti che possono rimodellare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sugli aggregati multicellulari, che costituiscono un buon compromesso modellistico tra i sistemi biologici più semplici (sempre in ambito macroscopico) e le strutture biologiche più complesse.

Nello specifico, ci siamo occupati di simulare una prova di compressione uniassiale, con rilassamento delle deformazioni su uno sferoide multicellulare, descritto come un mezzo bifasico, con l'obiettivo di valutare l'impatto del rimodellamento sulle sue proprietà meccaniche ed idrauliche. Quindi, estendendo il modello presentato in [43] e utilizzando l'apparato costitutivo delineato in [49], il comportamento dell'aggregato multicellulare è stato descritto con un modello poroplastico, in grandi deformazioni, grandi distorsioni anelastiche e moto del fluido interstiziale non di Darcy.

Rispetto ai lavori precedenti in questo ambito [43, 87, 36, 35, 34, 95, 67, 5, 38, 23, 53, 78, 94, 46, 88, 91], in questa Tesi viene risolto numericamente un problema formulato in tre dimensioni, per un mezzo bifasico, utilizzando il software commerciale COMSOL Multiphysics™ versione 5.3a e sfruttando i pacchetti in esso già presenti. In particolare, la principale novità è stata la risoluzione accurata delle condizioni di contatto nel caso di grandi deformazioni e rimodellamento (seguendo l'approccio seguito in [43]) e l'accoppiamento con il moto del fluido.

L'affidabilità dei nostri risultati, specialmente per quanto concerne le variazioni di densità e l'analisi degli sforzi e delle deformazioni, sembra essere supportata dal confronto del nostro lavoro con pubblicazioni sull'argomento disponibili in letteratura che utilizzano geometrie e materiali simili ai nostri. Corroborati dalla bontà del confronto effettuato, ci siamo spinti nello studio di alcuni aspetti del problema che non sono presenti nei lavori in letteratura a noi noti. Ciò ci ha condotto a prestare particolare attenzione all'andamento della pressione del fluido interstiziale, che può essere di ispirazione per verifiche sperimentali del modello.

I risultati presentati in questa Tesi rappresentano per noi il punto di partenza per la simulazione di tessuti biologici più complessi, in termini di geometria, accoppiamenti con altri fenomeni (ad esempio la crescita o teorie gradiente del rimodellamento come in [50]) e quadri costitutivi più generali (non omogeneità dei parametri, anisotropia) che, per il momento, non sono stati contemplati nel problema discusso in questa sede.

Sviluppi futuri possono riguardare, ad esempio, l'implementazione di una componente viscosa macroscopica (del tipo di Brinkman [11]) nel legame costitutivo del fluido e lo studio del rimodellamento quando viene meno l'ipotesi di omogeneità materiale.

Concludiamo osservando che questa Tesi va nella direzione della comprensione della meccanica delle strutture cellulari, e gli eventuali lavori che potrebbe far scaturire nel medio-lungo termine potrebbero aiutare a dare una risposta a domande di bio-meccanica, o meccanobiologia, come, ad esempio, l'insorgenza degli sforzi residui. Nel breve-medio termine, invece, l'obiettivo del nostro lavoro è quello di fornire termini di paragone sia per la verifica di eventuali protocolli sperimentali

sia per simulazioni numeriche più articolate da condurre nell'ambito dei tessuti biologici sede di trasformazioni strutturali. Una estensione del modello proposto consiste nell'introdurre la anisotropia materiale, indotta ad esempio dalle fibre di collagene, al fine di studiare il ruolo di tali fibre in un problema di contatto.

Bibliografia

- [1] D. Ambrosi e F. Guana. “Stress-modulated growth”. In: *Math. Mech. Solids* 12 (2007), pp. 319–342. DOI: [10.1177/1081286505059739](https://doi.org/10.1177/1081286505059739).
- [2] D. Ambrosi, A. Guillou e E. S. Di Martino. “Stress-modulated remodelling of a non-homogeneous body”. In: *Biomechanics and Modeling in Mech-anobiology* 1 (2007), pp. 63–76. DOI: [10.1007/s10237-007-0076-z](https://doi.org/10.1007/s10237-007-0076-z).
- [3] D. Ambrosi e F. Mollica. “On the mechanics of a growing tumor”. In: *Int. J. Eng. Sci.* 40 (2002), pp. 1297–1316. DOI: [10.1016/S0020-7225\(02\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7225(02)00014-9).
- [4] D. Ambrosi e F. Mollica. “The role of stress in the growth of a multicell spheroid”. In: *J. Math. Biol.* 49 (2004), pp. 477–499. DOI: [10.1007/s00285-003-0238-2](https://doi.org/10.1007/s00285-003-0238-2).
- [5] D. Ambrosi e L. Preziosi. “Cell adhesion mechanisms and stress relaxation in the mechanics of tumours”. In: *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 8 (2009), pp. 397–413. DOI: [10.1007/s10237-008-0145-y](https://doi.org/10.1007/s10237-008-0145-y).
- [6] G. A. Ateshian e J. A. Weiss. “Anisotropic hydraulic permeability under finite deformation”. In: *J. Biomech. Engng.* 132 (2010), pp. 111004-1–111004-7. DOI: [10.1115/1.4002588](https://doi.org/10.1115/1.4002588).
- [7] N. Bellomo e L. Preziosi. “Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system”. In: *Mathematical and Computer Modelling* 32.3-4 (ago. 2000), pp. 413–452. DOI: [10.1016/S0895-7177\(00\)00143-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(00)00143-6).
- [8] L. Schreyer Bennethum, M. A. Murad e J. H. Cushman. “Macroscale thermodynamics and the chemical potential for swelling porous media”. In: *Transport in Porous Media* 39.2 (2000), pp. 187–225. DOI: [10.1023/a:1006661330427](https://doi.org/10.1023/a:1006661330427).
- [9] Alice Blumlein, Noel Williams e Jennifer J. McManus. “The mechanical properties of individual cell spheroids”. In: *Scientific Reports* 7.1 (ago. 2017). DOI: [10.1038/s41598-017-07813-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07813-5).
- [10] Ray M. Bowen. “Incompressible porous media models by use of the theory of mixtures”. In: *International Journal of Engineering Science* 18.9 (1980), pp. 1129–1148. ISSN: 0020-7225. DOI: [https://doi.org/10.1016/0020-7225\(80\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0020-7225(80)90114-7). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0020722580901147>.
- [11] H. C. Brinkman. “A calculation of the viscous force exerted by a flowing fluid on a dense swarm of particles”. In: *Flow, Turbulence and Combustion* 1.1 (dic. 1949). DOI: [10.1007/bf02120313](https://doi.org/10.1007/bf02120313).
- [12] H. M. Byrne e L. Preziosi. “Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures”. In: *Mathematical Medicine and Biology* 20.4 (dic. 2003), pp. 341–366. DOI: [10.1093/imammb/20.4.341](https://doi.org/10.1093/imammb/20.4.341).
- [13] J. J. Casciari, S. V. Sotirchos e R. M. Sutherland. “Mathematical modelling of microenvironment and growth in EMT6/Ro multicellular tumour spheroids”. In: *Cell Proliferation* 25.1 (gen. 1992), pp. 1–22. DOI: [10.1111/j.1365-2184.1992.tb01433.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1992.tb01433.x).
- [14] J. J. Casciari, Stratis V. Sotirchos e R. M. Sutherland. “Variations in tumor cell growth rates and metabolism with oxygen concentration, glucose concentration, and extracellular pH”. In: *Journal of Cellular Physiology* 151.2 (mag. 1992), pp. 386–394. DOI: [10.1002/jcp.1041510220](https://doi.org/10.1002/jcp.1041510220).

- [15] P. Cermelli, E. Fried e M. E. Gurtin. “Transport relations for surface integrals arising in the formulation of balance laws for evolving fluid interfaces”. In: *Journal of Fluid Mechanics* 544.-1 (nov. 2005), p. 339. DOI: [10.1017/s0022112005006695](https://doi.org/10.1017/s0022112005006695).
- [16] P. Cermelli, E. Fried e S. Sellers. “Configurational stress, yield and flow in rate-independent plasticity”. In: *Proc. R. Soc. Lond. A* 457 (2001), pp. 1447–1467. DOI: [10.1098/rspa.2001.0786](https://doi.org/10.1098/rspa.2001.0786).
- [17] P. Ciarletta et al. “Mechano-transduction in tumour growth modelling”. In: *Eur. Phys. J. E* 36 (2013), p. 23. DOI: [10.1140/epje/i2013-13023-2](https://doi.org/10.1140/epje/i2013-13023-2).
- [18] E. Crevacore, S. Di Stefano e A. Grillo. “Coupling among deformation, fluid flow, structural reorganisation and fibre reorientation in fibre-reinforced, transversely isotropic biological tissues”. In: *International Journal of Non-Linear Mechanics* 111 (mag. 2019), pp. 1–13. DOI: [10.1016/j.ijnonlinmec.2018.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2018.08.022).
- [19] A. Curnier, Q. C. He e P. Zysset. “Conewise linear elastic materials”. In: *J. Elasticity* 37 (1995), pp. 1–38. DOI: [10.1007/BF00043417](https://doi.org/10.1007/BF00043417).
- [20] S. Di Stefano et al. “Anelastic reorganisation of fibre-reinforced biological tissues”. In: *Computing and Visualization in Science* 20.3-6 (giu. 2019), pp. 95–109. DOI: [10.1007/s00791-019-00313-1](https://doi.org/10.1007/s00791-019-00313-1).
- [21] S. Di Stefano et al. “Self-influenced growth through evolving material inhomogeneities”. In: *International Journal of Non-Linear Mechanics* 106 (nov. 2018), pp. 174–187. DOI: [10.1016/j.ijnonlinmec.2018.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2018.08.003).
- [22] Mary T. Doolin, Thea S. Ornstein e Kimberly M. Stroka. “Nuclear Deformation in Response to Mechanical Confinement is Cell Type Dependent”. In: *Cells* 8.5 (mag. 2019), p. 427. DOI: [10.3390/cells8050427](https://doi.org/10.3390/cells8050427).
- [23] Stéphane Douezan et al. “Spreading dynamics and wetting transition of cellular aggregates”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108.18 (2011), pp. 7315–7320.
- [24] M. Epstein. “Self-Driven continuous Dislocations and Growth”. In: *Mechanics of Material Forces. Advances in Mechanics and Mathematics*. A cura di Maugin G.A. Steinmann P. Vol. 11. Springer, Boston, MA, 2005, pp. 129–139. DOI: [10.1007/0-387-26261-x_13](https://doi.org/10.1007/0-387-26261-x_13).
- [25] M. Epstein. *The geometric language of continuum mechanics*. Cambridge University Press, 2010. DOI: [10.1017/CB09780511762673](https://doi.org/10.1017/CB09780511762673).
- [26] M. Epstein e M. Elżanowski. *Material Inhomogeneities and their Evolution — A Geometric Approach*. 1ª ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. DOI: [10.1007/978-3-540-72373-8](https://doi.org/10.1007/978-3-540-72373-8).
- [27] M. Epstein e G. A. Maugin. “On the geometrical material structure of anelasticity”. In: *Acta Mechanica* 115.1-4 (mar. 1996), pp. 119–131. DOI: [10.1007/bf01187433](https://doi.org/10.1007/bf01187433).
- [28] S. Federico. “Covariant formulation of the tensor algebra of non-linear elasticity”. In: *Int. J. Nonlinear Mech.* 47 (2012), pp. 273–284. DOI: [10.1016/j.ijnonlinmec.2011.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2011.06.007).
- [29] S. Federico e A. Grillo. “Elasticity and Permeability of Porous Fibre-Reinforced Materials Under Large Deformations”. In: *Mechanics of Materials* 44 (2012), pp. 58–71. DOI: [10.1016/j.mechmat.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2011.07.010).
- [30] S. Federico, A. Grillo e G. Wittum. “Considerations on incompressibility in linear elasticity”. In: *Il Nuovo Cimento C* 32.1 (lug. 2009), pp. 81–87. ISSN: 0390-5551. DOI: [10.1393/ncc/i2009-10336-5](https://doi.org/10.1393/ncc/i2009-10336-5).
- [31] S. Federico e W. Herzog. “On the Anisotropy and Inhomogeneity of Permeability in Articular Cartilage”. In: *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 7 (2008), pp. 367–378. DOI: [10.1007/s10237-007-0091-0](https://doi.org/10.1007/s10237-007-0091-0).
- [32] S. Federico e W. Herzog. “On the Permeability of Fibre-Reinforced Porous Materials”. In: *International Journal of Solids and Structures* 45 (2008), pp. 2160–2172. DOI: [10.1016/j.ijsolstr.2007.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2007.11.014).

- [33] Allan Fletcher. “Action potential: generation and propagation”. In: *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 12.6 (2011). Neurosurgery / Physiology, pp. 258–262. ISSN: 1472-0299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2011.03.010>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029911000695>.
- [34] G. Forgacs et al. “Viscoelastic Properties of Living Embryonic Tissues: a Quantitative Study”. In: *Biophysical Journal* 74 (1998), pp. 2227–2234. DOI: [10.1016/S0006-3495\(98\)77932-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(98)77932-9).
- [35] R.A. Foty et al. “Liquid properties of embryonic tissues: Measurement of interfacial tensions”. In: *Physical Review Letters* 72.14 (1994), pp. 2298–2301.
- [36] R.A. Foty et al. “Surface tensions of embryonic tissues predict their mutual envelopment behavior”. In: *Development* 122 (1996), pp. 1611–1620.
- [37] Mohamed A Fouda e Peter C Ruben. *Action Potentials: Generation and Propagation*. Lug. 2020. DOI: [10.1002/9780470015902.a0000278.pub3](https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000278.pub3).
- [38] C. Giverso e L. Preziosi. “Behavior of cell aggregates under force-controlled compression”. In: *International Journal of Non-Linear Mechanics* 56 (2013). Soft Matter: a nonlinear continuum mechanics perspective, pp. 50–55.
- [39] C. Giverso e L. Preziosi. “Modelling the compression and reorganization of cell aggregates”. In: *Math. Med. Biol.* 29(2) (2012), pp. 181–204. DOI: [10.1093/imamb/dqr008](https://doi.org/10.1093/imamb/dqr008).
- [40] C. Giverso, M. Scianna e A. Grillo. “Growing avascular tumours as elasto-plastic bodies by the theory of evolving natural configurations”. In: *Mech. Res. Commun.* 68 (2015), pp. 31–39. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/j.mechrescom.2015.04.004](https://dx.doi.org/10.1016/j.mechrescom.2015.04.004).
- [41] Chiara Giverso, Alessandro Arduino e Luigi Preziosi. “How nucleus mechanics and ECM microstructure influence the invasion of single cells and multicellular aggregates”. In: *Bulletin of mathematical biology* 80.5 (2018), pp. 1017–1045.
- [42] Chiara Giverso e Luigi Preziosi. “Influence of the mechanical properties of the necrotic core on the growth and remodelling of tumour spheroids”. In: *International Journal of Non-Linear Mechanics* 108 (2019), pp. 20–32.
- [43] C. Giverso et al. “A three dimensional model of multicellular aggregate compression”. In: *Soft Matter* 15.48 (2019), pp. 10005–10019. DOI: [10.1039/c9sm01628g](https://doi.org/10.1039/c9sm01628g).
- [44] C. Giverso et al. “Individual cell-based model for in-vitro mesothelial invasion of ovarian cancer”. In: *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 5.1 (2010), pp. 203–223.
- [45] David Gonzalez-Rodriguez et al. “Soft Matter Models of Developing Tissues and Tumors”. In: *Science* 338.6109 (2012), pp. 910–917.
- [46] François Graner e James A. Glazier. “Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model”. In: *Phys. Rev. Lett.* 69 (13 1992), pp. 2013–2016.
- [47] A. Grillo, S. Federico e G. Wittum. “Growth, mass transfer, and remodeling in fiber-reinforced, multi-constituent materials”. In: *International Journal of Non-Linear Mechanics* 47 (2012), pp. 388–401. DOI: [10.1016/j.ijnonlinmec.2011.09.026](https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2011.09.026).
- [48] A. Grillo, R. Prohl e G. Wittum. “A generalised algorithm for anelastic processes in elasto-plasticity and biomechanics”. In: *Mathematics and Mechanics of Solids* 22(3) (2017), pp. 502–527. DOI: [10.1177/1081286515598-661](https://doi.org/10.1177/1081286515598-661).
- [49] A. Grillo, R. Prohl e G. Wittum. “A poroplastic model of structural reorganisation in porous media of biomechanical interest”. In: *Continuum Mechanics and Thermodynamics* 28 (2016), pp. 579–601. DOI: [10.1007/s00161-015-0465-y](https://doi.org/10.1007/s00161-015-0465-y).
- [50] A. Grillo et al. “A study of growth and remodeling in isotropic tissues, based on the Anand-Aslan-Chester theory of strain-gradient plasticity”. In: *GAMM-Mitteilungen* (mag. 2019), e201900015. DOI: [10.1002/gamm.201900-15](https://doi.org/10.1002/gamm.201900-15).
- [51] A. Grillo et al. “Mass transport in porous media with variable mass”. In: *Numerical Analysis of Heat and Mass Transfer in Porous Media*. A cura di J. M. P. Q. Delgado et al. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2012, pp. 27–61. DOI: [10.1007/978-3-642-30532-0-2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30532-0-2).

- [52] A. Grillo et al. “Remodelling in statistically oriented fibre-reinforced materials and biological tissues”. In: *Math. Mech. Solids* 20(9) (2015), pp. 1107–1129. DOI: [10.1177/1081286513515265](https://doi.org/10.1177/1081286513515265).
- [53] K. Guevorkian et al. “Aspiration of Biological Viscoelastic Drops”. In: *Phys. Rev. Lett.* 104 (21 mag. 2010), p. 218101.
- [54] M. E. Gurtin, E. Fried e L. Anand. *The Mechanics and Thermodynamics of Continua*. Cambridge University Press, 2010. DOI: [10.1017/CB09780511762956](https://doi.org/10.1017/CB09780511762956).
- [55] M. Hassanizadeh e W. G. Gray. “General conservation equations for multi-phase systems: 3. Constitutive theory for porous media flow.” In: *Advances in Water Resources* 3 (1980), pp. 25–40.
- [56] Majid Hassanizadeh e William G Gray. “General conservation equations for multi-phase systems: 1. Averaging procedure”. In: *Advances in Water Resources* 2 (mar. 1979), pp. 131–144. DOI: [10.1016/0309-1708\(79\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0309-1708(79)90025-3).
- [57] S. M. Hassanizadeh. “Derivation of basic equations of mass Transp. Porous Med., Part 2. Generalized Darcy’s and Fick’s laws”. In: *Adv. Water Resour.* 9 (1986), pp. 207–222. DOI: [10.1016/0309-1708\(86\)90025-4](https://doi.org/10.1016/0309-1708(86)90025-4).
- [58] S. Majid Hassanizadeh e William G. Gray. “Boundary and interface conditions in porous media”. In: *Water Resources Research* 25.7 (1989), pp. 1705–1715. DOI: <https://doi.org/10.1029/WR025i007p01705>. eprint: <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1029/WR025i007p01705>. URL: <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1029/WR025i007p01705>.
- [59] S. Majid Hassanizadeh e William G. Gray. “Derivation of conditions describing transport across zones of reduced dynamics within multiphase systems”. In: *Water Resources Research* 25.3 (mar. 1989), pp. 529–539. DOI: [10.1029/wr025i003p00529](https://doi.org/10.1029/wr025i003p00529).
- [60] M. H. Holmes e V. C. Mow. “The nonlinear characteristics of soft gels and hydrated connective tissues in ultrafiltration.” In: *Journal of biomechanics* 23 (11 1990), pp. 1145–1156. ISSN: 0021-9290. DOI: [10.1016/0021-9290\(90\)90007-P](https://doi.org/10.1016/0021-9290(90)90007-P).
- [61] N. Khalifat et al. “Soft matter physics: Tools and mechanical models for living cellular aggregates”. In: *Japanese Journal of Applied Physics* 55.11 (ott. 2016), 1102A8. DOI: [10.7567/jjap.55.1102a8](https://doi.org/10.7567/jjap.55.1102a8). URL: <https://doi.org/10.7567%2Fjjap.55.1102a8>.
- [62] E. Kröner. “Allgemeine Kontinuumstheorie der Versetzungen und Eigenspannungen”. In: *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 4.1 (gen. 1959), pp. 273–334. DOI: [10.1007/bf00281393](https://doi.org/10.1007/bf00281393).
- [63] E. H. Lee. “Elastic-Plastic Deformation at Finite Strains”. In: *Journal of Applied Mechanics* 36.1 (1969), pp. 1–6.
- [64] R. Lin e H. Chang. “Recent advances in three-dimensional multicellular spheroid culture for biomedical research”. In: *Biotechnology Journal* 3.9–10 (2008), pp. 1172–1184.
- [65] J. Lubliner. *Plasticity Theory*. Dover Publications, Inc., Mineola, New York, 2008. DOI: [10.1115/1.2899459](https://doi.org/10.1115/1.2899459).
- [66] Bowen R. M. *Theory of Mixtures, in Continuum Physics (A. C. Eringen, ed.), Vol. 3*. Academic Press, New York, 1976.
- [67] P. Marmottant et al. “The role of fluctuations and stress on the effective viscosity of cell aggregates”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.41 (2009), pp. 17271–17275. DOI: [10.1073/pnas.0902085106](https://doi.org/10.1073/pnas.0902085106).
- [68] J.E. Marsden e T.J.R. Hughes. *Mathematical Foundations of Elasticity*. Dover Publications, Inc., Mineola, New York, 1983.
- [69] P. Mascheroni et al. “An avascular tumor growth model based on porous media mechanics and evolving natural states”. In: *Mathematics and Mechanics of Solids* 23.4 (giu. 2018), pp. 686–712. DOI: [10.1177/1081286517711217](https://doi.org/10.1177/1081286517711217).
- [70] P. Mascheroni et al. “Predicting the growth of glioblastoma multiforme spheroids using a multiphase porous media model”. In: *Biomech. Model. Mechanobiol.* 15.5 (gen. 2016), pp. 1215–1228. DOI: [10.1007/s10237-015-0755-0](https://doi.org/10.1007/s10237-015-0755-0).

- [71] Gary G. Matthews. *Cellular Physiology of Nerve and Muscle*. Blackwell Publishing Ltd., ott. 2002. DOI: [10.1002/9781118687864](https://doi.org/10.1002/9781118687864).
- [72] G. A. Maugin e M. Epstein. “Geometrical material structure of elastoplasticity”. In: *Int. J. Plasticity* 14(1-3) (1998), pp. 109–115. DOI: [10.1016/S0749-6419\(97\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S0749-6419(97)00043-0).
- [73] A. Mgharbel, H. Delanoë-Ayari e J.P. Rieu. “Measuring accurately liquid and tissue surface tension with a compression plate tensiometer”. In: *HFSP journal* 3.3 (2009), pp. 213–221.
- [74] M. Mićunović. *Thermomechanics of Viscoplasticity*. Springer New York, 2009. DOI: [10.1007/978-0-387-89490-4](https://doi.org/10.1007/978-0-387-89490-4).
- [75] W. Mueller-Klieser. “Multicellular spheroids”. In: *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 113.2 (apr. 1987), pp. 101–122.
- [76] Lisa D. Muiznieks e Fred W. Keeley. “Molecular assembly and mechanical properties of the extracellular matrix: A fibrous protein perspective”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1832.7 (2013), pp. 866–875.
- [77] Lisa D. Muiznieks e Fred W. Keeley. “Molecular assembly and mechanical properties of the extracellular matrix: A fibrous protein perspective”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1832.7 (lug. 2013), pp. 866–875. DOI: [10.1016/j.bbadis.2012.11.022](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.022).
- [78] L. Preziosi, D. Ambrosi e C. Verdier. “An elasto-visco-plastic model of cell aggregates”. In: *J. Theor. Biol.* 262(1) (2010), pp. 35–47. DOI: [10.1016/j.jtbi.2009.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.08.023).
- [79] L. Preziosi e A. Farina. “On Darcy’s law for growing porous media”. In: *Int. J. Non-Linear Mech.* 37(3) (2002), pp. 485–491. DOI: [10.1016/S0020-7462\(01\)00022-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7462(01)00022-1).
- [80] S. Quiligotti. “On bulk growth mechanics of solid-fluid mixtures”. In: *Theoretical and Applied Mechanics* 28-29 (2002), pp. 277–288. DOI: [10.2298/tam0229277q](https://doi.org/10.2298/tam0229277q).
- [81] S. Quiligotti, G. A. Maugin e F. dell’Isola. “An Eshelbian approach to the nonlinear mechanics of constrained solid-fluid mixtures”. In: *Acta Mech.* 160 (2003), pp. 45–60. DOI: [10.1007/s00707-002-0968-z](https://doi.org/10.1007/s00707-002-0968-z).
- [82] E. K. Rodríguez, A. Hoger e A. D. McCulloch. “Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues”. In: *Journal of Biomechanics* 27 (1994), pp. 455–467. DOI: [10.1016/0021-9290\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)90021-3).
- [83] J.C. Simo. “A framework for finite strain elastoplasticity based on maximum plastic dissipation and the multiplicative decomposition: Part I. Continuum formulation”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 66.2 (feb. 1988), pp. 199–219. DOI: [10.1016/0045-7825\(88\)90076-x](https://doi.org/10.1016/0045-7825(88)90076-x).
- [84] J.C. Simo e T.J.R. Hughes. *Computational Inelasticity*. Springer, New York, 1998. DOI: [10.1007/b98904](https://doi.org/10.1007/b98904).
- [85] J.C. Simo e T.A. Laursen. “An augmented lagrangian treatment of contact problems involving friction”. In: *Computers & Structures* 42.1 (1992), pp. 97–116. ISSN: 0045-7949.
- [86] J.C. Simo e M. Ortiz. “A unified approach to finite deformation elastoplastic analysis based on the use of hyperelastic constitutive equations”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 49.2 (1985), pp. 221–245. ISSN: 0045-7825. DOI: [https://doi.org/10.1016/0045-7825\(85\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0045-7825(85)90061-1). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0045782585900611>.
- [87] M.S. Steinberg. “Reconstruction of tissues by dissociated cells. Some morphogenetic tissue movements and the sorting out of embryonic cells may have a common explanation”. In: *Science* 141.3579 (1963), pp. 401–408.
- [88] Yi Sun e Qi Wang. “Modeling and simulations of multicellular aggregate self-assembly in biofabrication using kinetic Monte Carlo methods”. In: *Soft Matter* 9 (7 2013), pp. 2172–2186.
- [89] A. Tomic, A. Grillo e S. Federico. “Poroelastic Materials Reinforced by Statistically Oriented Fibres - Numerical Implementation and Application to Articular Cartilage”. In: *IMA Journal of Applied Mathematics* 79 (2014), pp. 1027–1059. DOI: [10.1093/imamat/hxu039](https://doi.org/10.1093/imamat/hxu039).

- [90] Nunziante Valoroso e Luciano Rosati. “Computational Analysis of Isotropic Plasticity Models”. In: *Mechanical Modelling and Computational Issues in Civil Engineering*. Springer-Verlag, pp. 173–200. DOI: [10.1007/3-540-32399-6_8](https://doi.org/10.1007/3-540-32399-6_8).
- [91] T. Vasilica Stirbat et al. “Multicellular aggregates: a model system for tissue rheology”. In: *The European Physical Journal E* 36.8 (2013), pp. 1–14. DOI: [10.1140/epje/i2013-13084-1](https://doi.org/10.1140/epje/i2013-13084-1).
- [92] Claude Verdier et al. “Review: Rheological properties of biological materials”. In: *Comptes Rendus Physique* 10.8 (2009). Complex and biofluids, pp. 790–811.
- [93] P. Wriggers, J.C. Simo e R.L. Taylor. “Penalty and Augmented Lagrangian formulations for contact problems”. en. In: *Proceedings of the NUMETA, Swansea* 85 (1985). DOI: [10.13140/2.1.1780.1604](https://doi.org/10.13140/2.1.1780.1604).
- [94] Xiaofeng Yang, Yi Sun e Qi Wang. “A Phase Field Approach for Multicellular Aggregate Fusion in Biofabrication”. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 135.7 (giu. 2013).
- [95] Miao Yu et al. “Coherent Timescales and Mechanical Structure of Multicellular Aggregates”. In: *Biophysical Journal* 114.11 (2018), pp. 2703–2716.