POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Matematica

Tesi di Laurea

Derivazione e applicazione di un modello matematico per un problema di migrazione cellulare attraverso una membrana sottile

Relatori:

Prof. Luigi Preziosi

Prof.ssa Chiara Giverso

Candidato:

Silvia Sarto

Anno Accademico 2019-2020

Indice

Introduzione **3**

1 Derivazione teorica del modello **7**

1.1 Modello matematico per una popolazione 7

1.2 Generalizzazione a N popolazioni 16

1.2.1 Caso 1: $p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$ 17

1.2.2 Caso 2: $p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^{N} \rho^{(\alpha)})$ 21

2 Simulazioni numeriche: 1D **31**

2.1 Ipotesi teoriche 31

2.2 Risultati: Caso 1, $p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$ 33

2.2.1 Sistemi utilizzati nelle simulazioni 34

2.2.2 Risultati delle simulazioni 35

2.3 Risultati: Caso 2, $p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^{N} \rho^{(\alpha)})$ 40

2.3.1 Sistemi utilizzati nelle simulazioni 41

2.3.2 Risultati delle simulazioni 43

2.3.3 Verifica sulla lettura della condizione di salto 47

3 Simulazioni numeriche: 2D **49**

3.1 Ipotesi teoriche 49

3.2 Risultati delle simulazioni 50

3.3 Caso particolare: membrana impermeabile 53

Conclusioni **59**

Bibliografia **61**

Ringraziamenti **63**

Introduzione

Background biologico

La migrazione cellulare descrive come e in che misura avviene, all'interno del nostro corpo, lo spostamento di cellule o di alcuni gruppi di cellule. Questo fenomeno avviene in continuazione ed è implicato in una grande varietà di eventi normali e patologici, come il mantenimento di un normale livello di omeostasi, lo sviluppo dell'embrione, la guarigione delle ferite e la metastasi dei tumori.

Il movimento delle cellule all'interno dei tessuti può essere però limitato da diversi ostacoli che ne impediscono o, talvolta, bloccano il passaggio, tra cui la presenza di altre cellule o di aggregati cellulari o di matrici extracellulari di densità e concentrazioni troppo alte per essere compatibili con il loro movimento. Certamente, uno degli ostacoli di maggiore importanza è la presenza della membrana basale. Quest'ultima è una struttura laminare densa e reticolata della matrice extracellulare di spessore compreso tra i 70 e i 300nm, che oltre alla funzione di sostegno svolge il compito fondamentale di regolare gli scambi nutritivi tra i tessuti che separa, generalmente un tessuto epiteliale e un tessuto connettivo. La membrana basale risulta formata da tre strati: la lamina lucida, la lamina densa e la lamina fibroreticolare. Dato che la membrana basale può essere vista come una sorta di "rete" dalle maglie molto piccole, in condizioni fisiologiche alcune molecole come ossigeno glucosio e altri nutrienti possono attraversarla molto facilmente, mentre il passaggio delle cellule non può avvenire, per la presenza di una parte solida,

il nucleo, che viene trattenuto all'interno. Tuttavia, alcune cellule nell'arco della loro vita acquisiscono un fenotipo caratterizato dalla produzione di metalloproteinasi (MMPs), un enzima che consente di degradare localmente la matrice extracellulare che compone la membrana basale, permettendo alle cellule di passarvi attraverso. Questo meccanismo di locale demolizione della membrana basale è coinvolto sia in condizioni fisiologiche, perchè permette alle cellule di spostarsi verso tessuti danneggiati che vanno riparati, sia in condizione patologiche, perchè permette la diffusione in tessuti sani di cellule cancerogene. In questo contesto biologico può essere interessante studiare matematicamente come avviene il passaggio delle cellule attraverso questa particolare membrana, con lo studio di un modello in grado di considerare contemporaneamente sia il movimento che la proliferazione delle cellule nello spazio adiacente a essa.

Modello matematico

L'obiettivo di questa tesi è, quindi, lo studio di un modello matematico che possa descrivere in modo ottimale il fenomeno di migrazione cellulare attraverso una membrana basale, anche in presenza di più di una popolazione cellulare. Come prima cosa verrà presentato un modello matematico che descrive il movimento e la proliferazione delle cellule in un dominio spaziale, ripartito in diversi sottodominii separati da una sottile membrana, che va a rappresentare la presenza della membrana basale attraverso cui devono passare le cellule. Il modello è formato da un set di equazioni alle derivate parziali che descrivono il comportamento della frazione volumica adimensionalizzata delle cellule, completato dalle condizioni di continuità dei flussi e degli sforzi alle interfaccia. Considerato che la membrana basale ha uno spessore molto più piccolo della dimensione caratteristica del sistema biologico che si sta considerando, può essere utile studiare un nuovo problema in cui lo spessore di quest'ultima viene fatto tendere a zero, in modo da poter approssimare il problema con membrana di spessore finito con il nuovo problema limite. Per

completare il problema limite sarà necessario identificare una nuova condizione per l'interfaccia di spessore infinitesimo che descriva in modo opportuno come avviene il passaggio delle cellule. Il modello matematico così ricavato può essere poi generalizzato al caso in cui nel sistema siano presenti più di una popolazione cellulare, facendo diverse restrittive ipotesi sul termine di pressione. In particolare, in questo lavoro considereremo prima il caso in cui il termine di pressione di una popolazione cellulare dipenda esclusivamente dalla concentrazione adimensionalizzata delle cellule della popolazione stessa e poi il caso in cui il termine di pressione dipenda da una combinazione lineare delle concentrazioni adimensionalizzate di tutte le popolazioni presenti nel sistema.

In seguito verranno mostrati alcuni risultati numerici che andaranno a descrivere, prima, come avviene il passaggio delle cellule di entrambe le popolazioni attraverso la membrana e, in un secondo momento, come i risultati del problema limite riescono ad approssimare i risultati ottenuti con il problema con membrana di spessore finito. Le simulazioni sono state condotte sia con un sistema monodimensionale, sia con un sistema bidimensionale, in cui solo una parte della membrana risulta permeabile al passaggio delle cellule.

Capitolo 1

Derivazione teorica del modello

In questo capitolo verrà discussa la derivazione teorica del modello matematico utile a descrivere il fenomeno di migrazione cellulare nel caso sia presente una sola popolazione di cellule, sia per una membrana di spessore finito sia per una membrana di spessore infinitesimo, come fatto in [1]. Il modello ottenuto verrà poi generalizzato al caso di due popolazioni che convivono nello stesso dominio sotto due diverse ipotesi per il termine di pressione e, infine, a un generico numero N di popolazioni.

1.1 Modello matematico per una popolazione

Come detto nella parte introduttiva del capitolo, per ottenere il modello matematico che descriva il fenomeno di migrazione cellulare attraverso una membrana sottile come la membrana basale, consideriamo prima il caso in cui sia presente una sola popolazione di cellule. Per la derivazione del modello identifichiamo un dominio spaziale semplicemente connesso $\mathcal{D} \in \mathbb{R}^d$, con $d = 1, 2, 3$. Al fine di avere due regioni spaziali separate da una membrana porosa che descriva il problema biologico presentato, supponiamo che il dominio $\mathcal{D}$ si possa dividere in tre sottodominii $\mathcal{D}_1$, $\mathcal{D}_2$ e $\mathcal{D}_3$. Nel nostro caso il dominio $\mathcal{D}_2$ rappresenta la membrana porosa attraverso cui devono passare le cellule, in movimento dal dominio $\mathcal{D}_1$ al dominio $\mathcal{D}_3$ e viceversa, come rappresentato

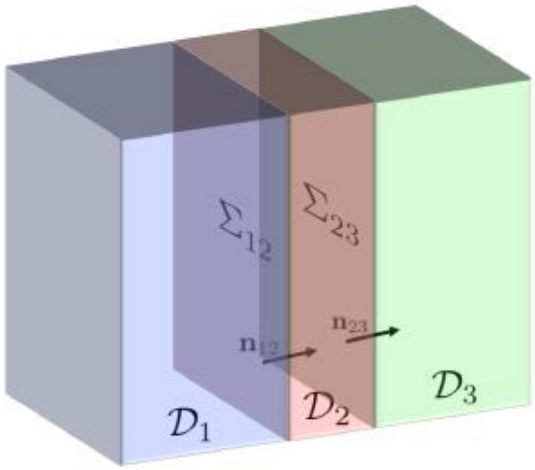


Figura 1.1: Schematizzazione del dominio spaziale e relativa notazione da [1], in cui il dominio $\mathcal{D}_2$ rappresenta la membrana di spessore finito che separa i dominii $\mathcal{D}_1$ e $\mathcal{D}_3$.

in Figura 1.1. Inidicheremo con Σ_{12} e Σ_{23} le interfacce tra i sottodominii e con $\mathbf{n}_{12}$ e $\mathbf{n}_{23}$ i reltivi vettori normali uscenti.

Chiamata $\rho(t, \mathbf{x})$ la frazione volumica adimensionalizzata delle cellule al tempo $t \geq 0$ e nella posizione $\mathbf{x} \in \mathcal{D}$, l'evoluzione di ρ può essere descritta dall'equazione di bilancio della massa

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v}) = \Gamma(\rho), \qquad (t, \mathbf{x}) \in \mathbb{R}^+ \times \mathcal{D} \tag{1.1}$$

e dall'equazione di bilancio del momento per un fluido elastico

$$\mathbf{v} := -\mu \nabla p, \tag{1.2}$$

dove con $p = p(\rho)$ si indica la pressione delle cellule e con $\mu = \mu(t, \mathbf{x}) \geq 0$ si indica il loro coefficiente di mobilità. In questo modo, in analogia con la legge di Darcy per i fluidi, l'equazione (1.2) indica la tendenza delle cellule a muoversi verso regioni a minore densità cellulare.

Dalla meccanica dei continui sappiamo che sia il flusso che lo sforzo p devono essere continui attraverso le interfacce Σ_{12} e Σ_{23}. Di conseguenza, le

equazioni precedentemente scritte vanno completate con le condizioni

$$[\![\rho \mathbf{v} \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 \quad \text{su} \quad \Sigma_{ij} \quad \text{con} \quad i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1, \tag{1.3}$$

e

$$[\![p]\!] = 0 \quad \text{su} \quad \Sigma_{ij} \quad \text{con} \quad i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1, \tag{1.4}$$

dove con la notazione $[\![(\cdot)]\!]$ rappresentiamo il salto attraverso l'interfaccia Σ_{ij}, e quindi $[\![(\cdot)]\!] := (\cdot)_j - (\cdot)_i$, con $(\cdot)_i$ quantità valutata arrivando all'interfaccia dall'interno del dominio $\mathcal{D}_i$. Infine, sostituendo l'espressione della velocità $\mathbf{v}$ data dall'equazione (1.2) all'interno della condizione (1.3) si ottiene

$$[\![\rho(-\mu \nabla p) \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 \Rightarrow [\![\mu \rho \nabla p \cdot \mathbf{n}]\!] = 0, \tag{1.5}$$

valida su Σ_{ij} con $i = 1, 2$ e $j = i + 1$.

A questo punto siamo in grado di scrivere il sistema completo fornito dalle equazioni (1.1) e (1.2) completato con le condizioni (1.4) e (1.5). In generale, i tre sottodominii che sono stati definiti possono essere biologicamente diversi tra di loro e, di conseguenza, il coefficiente di mobilità e il tasso di crescita possono essere discontinui attraverso le interfacce Σ_{12} e Σ_{23}. Per questo motivo, come già fatto nella definizione delle condizioni di interfaccia, indichiamo con $\rho_i(t, \mathbf{x})$, $\mu_i(t, \mathbf{x})$ e $\Gamma_i(\rho_i)$ rispettivamente la frazione volumica adimensionalizzata, il coefficiente di mobilità e il tasso di crescita definiti localmente all'interno del dominio $\mathcal{D}_i$. Il sistema completo sarà quindi dato dalle equazioni

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho_i}{\partial t} - \nabla \cdot (\mu_i \rho_i \nabla p) = \Gamma_i(\rho_i) & \text{su} \quad \mathcal{D}_i, i = 1, 2, 3 \\ [\![\mu \rho \nabla p \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij}, i = 1, 2 \\ [\![p]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij}, i = 1, 2, \end{cases} \tag{1.6}$$

con $j = i + 1$.

Prima di procedere alla derivazione del modello per uno strato sottile reale in cui lo spessore del dominio $\mathcal{D}_2$ verrà fatto tendere a 0, facciamo alcune ipotesi sulle quantità già definite che serviranno a semplificare i successivi passaggi teorici.

Ipotesi 1 Supponiamo che il coefficiente di mobilità $\mu_i(t, \mathbf{x})$ sia definito da una funzione continua per entrambi gli argomenti $\forall i$.

Ipotesi 2 Supponiamo che il tasso di crescita $\Gamma_i(\rho)$ sia una funzione continua e differenziabile della frazione volumica adimensionalizzata delle cellule $\forall i$.

Ipotesi 3 Supponiamo che il termine di pressione $p = p(\rho)$, sia definito da una funzione p continua, differenziabile e monotona crescente nella variabile ρ. In questo modo, la condizione (1.4) può essere riscritta imponendo direttamente la continuità della variabile ρ, ottenendo

$$[\![\rho]\!] = 0 \Rightarrow \rho_i = \rho_j \quad \text{su} \quad \Sigma_{ij} \quad \text{con} \quad i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1. \tag{1.7}$$

Nella maggior parte dei casi in cui si è interessati a studiare il fenomeno di migrazione cellulare attraverso una membrana basale, lo spessore della membrana è molto più piccolo della dimensione caratteristica del dominio spaziale. Per ottenere un modello matematico che tenga conto di questa osservazione sperimentale, definiamo lo spessore dello strato $\mathcal{D}_2$ come

$$\varepsilon = \max_{\hat{\mathbf{x}}_{12} \in \Sigma_{12}} \{min\{a > 0 : \hat{\mathbf{x}}_{12} + a\mathbf{n}_{12} \in \Sigma_{23}\}\},$$

e assumiamo che ε sia molto minore di L, lunghezza caratteristica del dominio. Di conseguenza, per ottenere un modello matematico che sia sufficientemente in grado di rapresentare il piccolo spessore della membrana dobbiamo sostituire il sottodominio $\mathcal{D}_2$ con un' interfaccia ottenuta facendo combaciare Σ_{12} e Σ_{23} tramite il limite $\varepsilon \to 0$ e individuare le corrette condizioni di interfaccia per il problema limite che si ottiene.

Per poter fare ciò riscriviamo il problema (1.6), dove il generico dominio $\mathcal{D}_i$ viene sostituito da $\mathcal{D}_{i\varepsilon}$, per $i = 1, 2, 3$ e le interfacce Σ_{ij} vengono sostituite

da $\Sigma_{ij\varepsilon}$ per $i = 1, 2$ e $j = i + 1$, ottenendo

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho_{i\varepsilon}}{\partial t} - \nabla \cdot (\mu_{i\varepsilon}\rho_{i\varepsilon}\nabla p_{i\varepsilon}) = \Gamma_{i\varepsilon}(\rho_{i\varepsilon}) & \text{su} \quad \mathcal{D}_{i\varepsilon}, i = 1, 2, 3 \\ \mu_{i\varepsilon}\rho_{i\varepsilon}\nabla p_{i\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{ij} = \mu_{j\varepsilon}\rho_{j\varepsilon}\nabla p_{j\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{ij} & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1 \\ \rho_{i\varepsilon} = \rho_{j\varepsilon} & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1. \end{cases}$$

Infine, ricordando che $\nabla p = \nabla(p(\rho)) = p'(\rho)\nabla\rho$ e sfruttando le ipotesi precedentemente presentate, si ha

(1.8)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho_{i\varepsilon}}{\partial t} - \nabla \cdot (\mu_{i\varepsilon}\rho_{i\varepsilon}p'(\rho_{i\varepsilon})\nabla\rho_{i\varepsilon}) = \Gamma_{i\varepsilon}(\rho_{i\varepsilon}) & \text{su} \quad \mathcal{D}_{i\varepsilon}, i = 1, 2, 3 \\ \mu_{i\varepsilon}\nabla\rho_{i\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{ij} = \mu_{j\varepsilon}\nabla\rho_{j\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{ij} & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1 \\ \rho_{i\varepsilon} = \rho_{j\varepsilon} & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = i + 1. \end{cases}$$

Il problema limite si ottiene definendo i seguenti nuovi dominii

$$\tilde{\mathcal{D}}_1 = \lim_{\varepsilon \to 0} \mathcal{D}_{1\varepsilon}, \quad \tilde{\mathcal{D}}_3 = \lim_{\varepsilon \to 0} \mathcal{D}_{3\varepsilon}, \quad \tilde{\Sigma}_{13} = \lim_{\varepsilon \to 0} \Sigma_{12\varepsilon} = \lim_{\varepsilon \to 0} \Sigma_{23\varepsilon},$$

e le seguenti nuove quantità

$$\tilde{\rho}_i = \lim_{\varepsilon \to 0} \rho_{i\varepsilon}, \quad \tilde{\mu}_i = \lim_{\varepsilon \to 0} \mu_{i\varepsilon} \quad \text{e} \quad \tilde{\Gamma}_i(\tilde{\rho}_i) = \lim_{\varepsilon \to 0} \Gamma_{i\varepsilon}(\rho_{i\varepsilon}).$$

In particolare, facendo il limite dell'intero problema (1.8) si ottiene

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i}{\partial t} - \nabla \cdot (\tilde{\mu}_i\tilde{\rho}_i p'(\tilde{\rho}_i)\nabla\tilde{\rho}_i) = \tilde{\Gamma}_i(\tilde{\rho}_i) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1, 3 \\ \text{Condizione di interfaccia} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}. \end{cases} \tag{1.9}$$

Ipotesi 4 Prima di studiare effettivamente quale sia la migliore condizione di interfaccia per il problema dobbiamo introdurre un'ulteriore ipotesi. Il nostro obiettivo è quello di fare in modo che il comportamento dell'interfaccia infinitesimale $\tilde{\Sigma}_{13}$ sia analogo a quella dell'interfaccia $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$, di spessore ε. Concretamente, chiediamo quindi che il coefficiente di mobilità delle cellule locale, $\mu_{2\varepsilon}$, diminuisca in modo proporzionale alla riduzione dei pori della membrana

nell'operazione di limite. Questa ipotesi si traduce, matematicamente, nella richiesta che

$$\mu_{2\varepsilon} \to 0 \quad \text{in modo tale che} \quad \lim_{\varepsilon\to 0} \frac{\mu_{2\varepsilon}}{\varepsilon} = \tilde{\mu}_{13}, \quad \text{con} \quad \tilde{\mu}_{13} : \mathbb{R}^+ \times \mathcal{D}_{2\varepsilon} \to \mathbb{R}^+$$

e

$$\lim_{\varepsilon\to 0} \frac{\nabla \mu_{2\varepsilon}}{\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{12} = \lim_{\varepsilon\to 0} \frac{\nabla \mu_{2\varepsilon}}{\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{23} = \nabla \tilde{\mu}_{13} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = 0,$$

dove $\tilde{\mathbf{n}}_{13}$ è il vettore normale alla superficie $\tilde{\Sigma}_{13}$ che punta verso il dominio $\tilde{\mathcal{D}}_{13}$ e $\tilde{\mu}_{13}$ è il "coefficiente di mobilità effettivo" delle cellule attraverso la membrana sottile rappresentata dall'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$.

La seguente proposizione individua una condizione di interfaccia per $\tilde{\Sigma}_{13}$ per il problema (1.9), e afferma che il flusso attraverso tale membrana è continuo. Inoltre, viene stabilito un legame tra la quantità di flusso e il coefficiente effettivo di mobilità $\tilde{\mu}_{13}$ attraverso la definizione di una funzione $\Pi(\rho)$.

Proposizione 1.1. *Supponendo che valgano le Ipotesi 1-3 già discusse nel capitolo, la seguente condizione di interfaccia completa il sistema descritto dal problema* (1.9)

$$\tilde{\mu}_1 \tilde{\rho}_1 p'(\tilde{\rho}_1) \nabla \tilde{\rho}_1 \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3 \tilde{\rho}_3 p'(\tilde{\rho}_3) \nabla \tilde{\rho}_3 \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} \quad \textit{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}. \tag{1.10}$$

Inoltre, supponendo che valga l'Ipotesi 4 precedentemente discussa, si ha

$$\tilde{\mu}_{13} [\![\Pi(\rho)]\!] = \tilde{\mu}_1 \tilde{\rho}_1 p'(\tilde{\rho}_1) \nabla \tilde{\rho}_1 \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3 \tilde{\rho}_3 p'(\tilde{\rho}_3) \nabla \tilde{\rho}_3 \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} \quad \textit{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}, \tag{1.11}$$

dove la funzione $\Pi(\rho)$ *è definita in modo tale che*

$$\Pi'(\rho) := \rho p'(\rho).$$

Dimostrazione. Per prima cosa procediamo con la dimostrazione della condizione (1.10). Per ottenere analiticamente tale condizione di interfaccia supponiamo che $\Sigma_{12\varepsilon}$ e $\Sigma_{23\varepsilon}$ siano piani paralleli e introduciamo il sistema di coordinate $(x_\perp, \mathbf{x}_\Sigma)$, dove $x_\perp$ è la coordinata lungo le normali uscenti dalle

interfacce Σ_{12} e Σ_{23} ($x_\perp = \mathbf{x}\cdot\mathbf{n}_{12} = \mathbf{x}\cdot\mathbf{n}_{23}$) e $\mathbf{x}_\Sigma$ sono le coordinate lungo i piani paralleli alle interfacce che delimitano la membrana. Dato che, come abbiamo detto, lo spessore della membrana nella direzione $x_\perp$ è molto più piccolo della lunghezza caratteristica del dominio possiamo operare una riscalatura del sistema di riferimento $(x_\perp, \mathbf{x}_\Sigma) \to (\eta, \mathbf{x}_\Sigma)$, con $\eta = \frac{x_\perp}{\varepsilon} \in [0,1]$.

Consideriamo la frazione volumica delle cellule nel dominio $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ e ne facciamo uno sviluppo troncato al primo ordine, ottenendo

$$\rho_{2\varepsilon}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) = \rho^0_{2\varepsilon}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) + o(\varepsilon).$$

Di conseguenza, l'equazione di bilancio della massa all'interno del sottodominio $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ può essere scritta come

$$\frac{\partial(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})}{\partial t} - \nabla\cdot\big(\mu_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})p'(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})\nabla(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})\big) = \Gamma_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon}).$$

Sviluppando i termini p' e Γ come segue

$$\begin{aligned} p'(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon}) &= p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon} + o(\varepsilon), \\ \Gamma_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon}) &= \Gamma_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon\Gamma'(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon} + o(\varepsilon), \end{aligned}$$

si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})}{\partial t} - \nabla\cdot[\mu_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon})\nabla(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})] = \\ = \Gamma_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon\Gamma'(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon}. \end{aligned}$$

A questo punto, separando gli addendi della derivata temporale e riscrivendo gli operatori di divergenza e di gradiente rispetto al nuovo sistema di riferimento $(\eta, \mathbf{x}_\Sigma)$, si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial\rho^0_{2\varepsilon}}{\partial t} + \varepsilon\frac{\partial\rho^1_{2\varepsilon}}{\partial t} = {} & \nabla_\Sigma\cdot[\mu_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon})\nabla_\Sigma(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})] + \\ & + \nabla_\perp\cdot[\mu_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon})\nabla_\perp(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})] + \\ & + \Gamma_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon\Gamma'(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon}, \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \frac{\partial \rho^0_{2\varepsilon}}{\partial t} + \varepsilon \frac{\partial \rho^1_{2\varepsilon}}{\partial t} = \nabla_\Sigma \cdot [\mu_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon})\nabla_\Sigma(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})] +$$
$$+ \frac{1}{\varepsilon^2}\partial_\eta \cdot [\mu_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon})\partial_\eta(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\epsilon})] +$$
$$+ \Gamma_{2\varepsilon}(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon\Gamma'(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon}.$$

Facendo il limite per $\varepsilon \to 0$ si vede che, considerando i termini di ordine maggiore, si deve necessariamente avere

$$\frac{\partial(\mu_{2\varepsilon}\rho^0_{2\varepsilon}p'(\rho^0_{2\varepsilon})\partial_\eta\rho^0_{2\varepsilon})}{\partial\eta} = 0,$$

e, di conseguenza,

$$\mu_{2\varepsilon}\rho^0_{2\varepsilon}p'(\rho^0_{2\varepsilon})\partial_\eta\rho^0_{2\varepsilon} = C, \quad \text{con} \quad C \in \mathbb{R}.$$

Per determinare il valore della costante C usiamo le condizioni al contorno del problema (1.8), valutando così il flusso nelle due interfacce

$$\mu_{i\varepsilon}\rho_{i\varepsilon}p'(\rho_{i\varepsilon})\nabla\rho_{i\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{ij} = \mu_{j\varepsilon}\rho_{j\varepsilon}p'(\rho_{j\varepsilon})\nabla\rho_{j\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{ij}, \quad \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}$$

per $i = 1, 2$ e $j = i + 1$, per cui

$$\begin{cases} \mu_{1\varepsilon}\rho_{1\varepsilon}p'(\rho_{1\varepsilon})\nabla\rho_{1\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{12} = \mu_{2\varepsilon}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\nabla\rho_{2\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{12} & \text{su} \quad \Sigma_{12\varepsilon} \\ \mu_{2\varepsilon}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\nabla\rho_{2\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{23} = \mu_{3\varepsilon}\rho_{3\varepsilon}p'(\rho_{3\varepsilon})\nabla\rho_{3\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{23} & \text{su} \quad \Sigma_{23\varepsilon}. \end{cases}$$

Riscrivendo il termine $\nabla\rho_{2\varepsilon}$ rispetto al nuovo sistema di riferimento $(\eta, \mathbf{x}_\Sigma)$

$$\nabla\rho_{2\varepsilon} = \begin{pmatrix} \nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon} \\ \nabla_\perp\rho_{2\varepsilon} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon} \\ \frac{1}{\varepsilon}\partial_\eta\rho_{2\varepsilon} \end{pmatrix}$$

si ottiene

$$\mu_{2\varepsilon}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\nabla\rho_{2\varepsilon} \cdot \mathbf{n}_{12} = \mu_{2\varepsilon}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon}) \begin{pmatrix} \nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon} \\ \frac{1}{\varepsilon}\partial_\eta\rho_{2\varepsilon} \end{pmatrix} \cdot \mathbf{n}_{12} =$$
$$= \mu_{2\varepsilon}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\frac{1}{\varepsilon}\partial_\eta\rho_{2\varepsilon} \simeq$$
$$\simeq \tilde{\mu}_{13}(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})p'(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})\partial_\eta(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon}) \simeq$$
$$\simeq \tilde{\mu}_{13}\rho^0_{2\varepsilon}p'(\rho^0_{2\varepsilon})\partial_\eta\rho^0_{2\varepsilon} = C,$$

con $\tilde{\mu}_{13} := \frac{\mu_{2\varepsilon}}{\varepsilon}$ quando $\varepsilon \to 0$. Nella prima parte del calcolo appena fatto si vede che sopravvive solo una componente del gradiente di $\rho_{2\varepsilon}$, essendo $\mathbf{n}_{13}$ diretto come η. Analogamente si ha

$$\mu_{2\varepsilon}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\nabla\rho_{2\varepsilon}\cdot\mathbf{n}_{23} \simeq ... \simeq \tilde{\mu}_{13}\rho^0_{2\varepsilon}p'(\rho^0_{2\varepsilon})\partial_\eta\rho^0_{2\varepsilon} = C,$$

sempre con $\tilde{\mu}_{13} := \frac{\mu_{2\varepsilon}}{\varepsilon}$, quando $\varepsilon \to 0$. Di conseguenza, si avrà che

$$\mu_{1\varepsilon}\rho_{1\varepsilon}p'(\rho_{1\varepsilon})\nabla\rho_{1\varepsilon}\cdot\mathbf{n}_{12} = \mu_{3\varepsilon}\rho_{3\varepsilon}p'(\rho_{3\varepsilon})\nabla\rho_{3\varepsilon}\cdot\mathbf{n}_{23},$$

e, facendo il limite per $\varepsilon \to 0$ si ottiene la condizione di interfaccia (1.10) che volevamo dimostrare.

Per dimostrare la condizione (1.11) si utilizzano, nuovamente, le condizioni di interfaccia già usate per dimostrare l'assunto precedente. In particolare, si ha

$$\tilde{\mu}_{13}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon} = \mu_{i\varepsilon}\rho_{i\varepsilon}p'(\rho_{i\varepsilon})\nabla\rho_{i\varepsilon}\cdot\mathbf{n}_{13},$$

con $i = 1, 3$. Integrando il primo membro dell'equazione si ha

$$\int_0^1 \tilde{\mu}_{13}\rho_{2\varepsilon}p'(\rho_{2\varepsilon})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}d\eta = \tilde{\mu}_{13}\int_0^1 \frac{\partial\Pi}{\partial\eta}d\eta = \tilde{\mu}_{13}[\![\Pi]\!],$$

con $\nabla\Pi(\rho) = \rho\nabla p(\rho) = \rho p'(\rho)\nabla\rho$. Infine, facendo il limite per $\varepsilon \to 0$ si ottiene

$$\tilde{\mu}_{13}[\![\Pi(\rho)]\!] = \tilde{\mu}_1\tilde{\rho}_1 p'(\tilde{\rho}_1)\nabla\tilde{\rho}_1\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3\tilde{\rho}_3 p'(\tilde{\rho}_3)\nabla\tilde{\rho}_3\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} \quad \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}.$$

□

Scrivendo in un'unica condizione i risultati della Proposizione (1.1) si ottiene quindi il problema completo

(1.12)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial\tilde{\rho}_1}{\partial t} - \nabla\cdot(\tilde{\mu}_1\tilde{\rho}_1 p'(\tilde{\rho}_1)\nabla\tilde{\rho}_1) = \tilde{\Gamma}_1(\tilde{\rho}_1) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_1 \\ \dfrac{\partial\tilde{\rho}_2}{\partial t} - \nabla\cdot(\tilde{\mu}_2\tilde{\rho}_2 p'(\tilde{\rho}_2)\nabla\tilde{\rho}_2) = \tilde{\Gamma}_2(\tilde{\rho}_2) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_2 \\ \tilde{\mu}_{13}[\![\Pi(\rho)]\!] = \tilde{\mu}_1\tilde{\rho}_1 p'(\tilde{\rho}_1)\nabla\tilde{\rho}_1\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3\tilde{\rho}_3 p'(\tilde{\rho}_3)\nabla\tilde{\rho}_3\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}. \end{cases}$$

1.2 Generalizzazione a N popolazioni

Il problema descritto nelle sezioni precedenti può essere esteso anche al caso di più popolazioni di cellule che convivono nello stesso ambiente. Per poter generalizzare il sistema (1.12) al caso generico di N popolazioni differenti che condividono lo spazio facciamo un passo intermedio: consideriamo prima il caso in cui siano presenti due popolazioni e poi estendiamo i risultati ottenuti a N popolazioni differenti.

In modo del tutto analogo a quanto fatto per il caso di una sola popolazione, scriviamo le equazioni di bilancio della massa per ogni popolazione all'interno dei sottodominii $\mathcal{D}_{i\varepsilon}$, con $i = 1, 2, 3$. Da questo punto in poi scriveremo $\rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)}$, $\mu_{i\varepsilon}^{(\alpha)}$ e $\Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)}$, con $\alpha \in \mathbb{N}$ e $i = 1, 2, 3$, per indicare la concentrazione adimensionalizzata, il coefficiente di mobilità e il tasso di crescita netto dell'α-esima popolazione di cellule. In particolare, avremo

$$\frac{\partial \rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)}}{\partial t} - \nabla \cdot (\mu_{i\varepsilon}^{(\alpha)} \rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)} \nabla p_{i\varepsilon}^{(\alpha)}) = \Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)}, \tag{1.13}$$

con $\alpha = 1, 2$, che vanno completate con le condizioni di continuità del flusso e degli sforzi

$$[\![\mu^{(\alpha)} \rho^{(\alpha)} \nabla p^{(\alpha)} \cdot \mathbf{n}_{ij}]\!] = 0, \tag{1.14}$$

$$[\![p^{(\alpha)}]\!] = 0, \tag{1.15}$$

con $\alpha = 1, 2$, che valgono su $\Sigma_{ij\varepsilon}$, per $i = 1, 2$ e $j = i + 1$.

L'obiettivo di questo paragrafo è quello di individuare la corretta condizione di interfaccia su $\tilde{\Sigma}_{13}$ per il problema di limite. Per fare ciò dobbiamo fare delle ipotesi aggiuntive sul termine di pressione. In questo ambito ci limiteremo ad analizzare due casi: il primo, più semplice, in cui la pressione dell'α-esima popolazione dipende unicamente dalla concentrazione adimensionalizzata della popolazione stessa ($p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$) e il secondo, più complesso, in cui la pressione di ogni popolazione dipende dalla somma delle concentrazioni di tutte le popolazioni presenti nel sistema ($p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^{N} \rho^{(\alpha)})$).

1.2.1 Caso 1: $p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$

La seguente proposizione fornisce un risultato analogo a quello della Proposizione (1.1), per lo studio di un sistema in cui convivono due popolazioni di cellule nel caso in cui $p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$.

Proposizione 1.2. *Supponendo che valgano le Ipotesi 1-4 presentate nella sezione precedente per entrambe le popolazioni cellulari, e che*

- $p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$, *con p funzione che rimane uguale per entrambe le popolazioni,*
- $\Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)} = \Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)}(\rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)})$, *per $i = 1, 2, 3$ e quindi $\tilde{\Gamma}_i^{(\alpha)} = \tilde{\Gamma}_i^{(\alpha)}(\tilde{\rho}_i^{(\alpha)})$, per $i = 1, 3$, per il relativo problema limite,*

per $\alpha = 1, 2$, allora il seguente sistema descrive in modo completo il fenomeno di migrazione cellulare attraverso la membrana di spessore infinitesimo

(1.16)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i^{(1)}}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\tilde{\mu}_i^{(1)} \tilde{\rho}_i^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_i^{(1)}) \right) = \tilde{\Gamma}_i^{(1)}(\tilde{\rho}_i^{(1)}) & su \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1, 3 \\ \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i^{(2)}}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\tilde{\mu}_i^{(2)} \tilde{\rho}_i^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_i^{(2)}) \right) = \tilde{\Gamma}_i^{(2)}(\tilde{\rho}_i^{(2)}) & su \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1, 3 \\ \tilde{\mu}_1^{(1)} \tilde{\rho}_1^{(1)} p'(\tilde{\rho}_1^{(1)}) \nabla \tilde{\rho}_1^{(1)} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(1)} \tilde{\rho}_3^{(1)} p'(\tilde{\rho}_3^{(1)}) \nabla \tilde{\rho}_3^{(1)} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \tilde{\mu}_{13}^{(1)} [\![\Pi(\tilde{\rho}^{(1)})]\!] = \tilde{\mu}_1^{(1)} \tilde{\rho}_1^{(1)} p'(\tilde{\rho}_1^{(1)}) \nabla \tilde{\rho}_1^{(1)} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \tilde{\mu}_1^{(2)} \tilde{\rho}_1^{(2)} p'(\tilde{\rho}_1^{(2)}) \nabla \tilde{\rho}_1^{(2)} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(2)} \tilde{\rho}_3^{(2)} p'(\tilde{\rho}_3^{(2)}) \nabla \tilde{\rho}_3^{(2)} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \tilde{\mu}_{13}^{(2)} [\![\Pi(\tilde{\rho}^{(2)})]\!] = \tilde{\mu}_1^{(2)} \tilde{\rho}_1^{(2)} p'(\tilde{\rho}_1^{(2)}) \nabla \tilde{\rho}_1^{(2)} \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13}, & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \end{cases}$$

con Π funzione tale che $\Pi'(\rho) = \rho p'(\rho)$.

Dimostrazione. Come fatto nella dimostrazione della Proposizione (1.1), possiamo sviluppare il termine $\rho_{2\varepsilon}^{(\alpha)}$, per $\alpha = 1, 2$, troncato al primo ordine per il nuovo sistema di riferimento $(\eta, \mathbf{x}_\Sigma)$ nel modo seguente

$$\rho_{2\varepsilon}^{(1)}(x_\perp, \mathbf{x}_\Sigma) = \rho_{2\varepsilon}^{0(1)}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(1)}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) + o(\varepsilon), \tag{1.17}$$

$$\rho_{2\varepsilon}^{(2)}(x_\perp, \mathbf{x}_\Sigma) = \rho_{2\varepsilon}^{0(2)}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(2)}(\eta, \mathbf{x}_\Sigma) + o(\varepsilon). \tag{1.18}$$

Il bilancio di massa di $\rho_{2\varepsilon}$ in $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ della prima popolazione ($\alpha = 1$) sarà quindi

$$\frac{\partial\left(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}\right)}{\partial t} - \nabla\cdot\left(\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\nabla p(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\right) = \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}),$$

che può essere reso più esplicito sostituendo

$$\nabla p(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}) = p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\nabla(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})$$

ottenendo

$$\begin{aligned}\frac{\partial\left(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}\right)}{\partial t} - \nabla\cdot\left[\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\nabla(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\right] = \\ = \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\end{aligned}$$

Ripetendo i passaggi teorici già seguiti nel caso di una sola popolazione, sviluppiamo anche i termini p' e $\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}$,

$$\begin{aligned}&p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}) = p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + o(\varepsilon)\\ &\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}) = \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon(\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)})'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + o(\varepsilon)\end{aligned}$$

che sostituiti all'interno dell'equazione di bilancio danno

$$\begin{aligned}\frac{\partial\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}}{\partial t} + \varepsilon\frac{\partial\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}}{\partial t} - \nabla\cdot\left[\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\left(p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}\right)\nabla(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\right] = \\ = \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon(\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)})'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)},\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}}{\partial t} + \varepsilon\frac{\partial\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}}{\partial t} = \nabla_\Sigma\cdot\left[\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\left(p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}\right)\nabla_\Sigma(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\right] + \\ + \frac{1}{\varepsilon^2}\partial_\eta\left[\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\left(p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}\right)\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\right] + \\ + \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon(\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)})'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)},\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial \rho_{2\varepsilon}^{0(1)}}{\partial t}+\varepsilon\frac{\partial \rho_{2\varepsilon}^{1(1)}}{\partial t} &= \nabla_\Sigma\cdot\Big[[\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})+\varepsilon\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}))+\\ &+\varepsilon^2\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}](\nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\Big]+\\ &+\frac{1}{\epsilon^2}\partial_\eta\Big[[[\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})+\varepsilon\mu_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}))+\\ &+\varepsilon^2\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}](\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\Big]+\\ &+\Gamma_{2\epsilon}^{(1)}(\rho_{2\epsilon}^{0(1)})+\epsilon(\Gamma_{2\epsilon}^{(1)})'(\rho_{2\epsilon}^{0(1)})\rho_{2\epsilon}^{1(1)}.\end{aligned}$$

Facendo il limite per $\varepsilon\to 0$ e considerando solo i termini di ordine superiore si ottiene, per la prima popolazione

$$\partial_\eta\left(\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}\right)=0,$$

e, quindi,

$$\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}=C_1,\quad \text{con}\quad C_1\in\mathbb{R}.$$

In modo del tutto analogo, scrivendo il bilancio di massa di $\rho_{2\varepsilon}^{(2)}$ in $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ per la seconda popolazione, si ottiene

$$\mu_{2\varepsilon}^{(2)}\rho_{2\varepsilon}^{0(2)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(2)})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{0(2)}=C_2,\quad \text{con}\quad C_2\in\mathbb{R}.$$

Per determinare il valore numerico delle costanti C_1 e C_2 usiamo le condizioni al bordo definite da (1.14), e concentrandoci sulla prima popolazione, si ha

$$\begin{cases}\mu_{1\varepsilon}^{(1)}\rho_{1\varepsilon}^{(1)}\nabla p(\rho_{1\varepsilon}^{(1)})\cdot\mathbf{n}_{12}=\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\nabla p(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\cdot\mathbf{n}_{12} & \text{su}\quad \Sigma_{12}\\ \mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\nabla p(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\cdot\mathbf{n}_{23}=\mu_{3\varepsilon}^{(1)}\rho_{3\varepsilon}^{(1)}\nabla p(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{23}) & \text{su}\quad \Sigma_{23},\end{cases}$$

ossia

$$\begin{cases}\mu_{1\varepsilon}^{(1)}\rho_{1\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{1\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{12}=\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{12} & \text{su}\quad \Sigma_{12}\\ \mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{23}=\mu_{3\varepsilon}^{(1)}\rho_{3\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{3\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{3\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{23} & \text{su}\quad \Sigma_{23}.\end{cases}$$

Sostituendo nell'ultimo sistema lo sviluppo di $\nabla\rho_{2\varepsilon}^{(1)}$ in cui si esplicita l'operatore gradiente rispetto al sistema di riferimento $(\eta,\mathbf{x}_\Sigma)$

$$\nabla\rho_{2\varepsilon}=\begin{pmatrix}\nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\\ \nabla_\perp\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}\nabla_\Sigma\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\\ \frac{1}{\varepsilon}\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\end{pmatrix}$$

otteniamo

$$\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{12}=\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\begin{pmatrix}\nabla_{\Sigma}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\\ \frac{1}{\varepsilon}\partial_{\eta}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\end{pmatrix}\cdot\mathbf{n}_{12}=$$

$$\begin{aligned}&=\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\frac{1}{\varepsilon}\partial_{\eta}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}=\\&=\tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\partial_{\eta}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\simeq\\&\simeq\tilde{\mu}_{13}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})+\partial_{\eta}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})\simeq\\&\simeq\tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\partial_{\eta}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}=C_1,\end{aligned}$$

con $\mu_{2\varepsilon}^{(1)}=\varepsilon\tilde{\mu}_{13}$ quando $\varepsilon\to 0$, e

$$\begin{aligned}\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{2\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{23}=...=\tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\partial_{\eta}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}=\\ \simeq...\simeq\tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)})\partial_{\eta}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}=C_1,\end{aligned}$$

sempre con $\varepsilon\to 0$. Attraverso questi calcoli abbiamo verificato che il secondo membro della prima equazione e il primo membro della seconda equazione sono entrambi uguali alla cosatnte C_1. Di coseguenza, uguagliando tra loro il primo membro della prima e il secondo della seconda si ottiene

$$\mu_{1\varepsilon}^{(1)}\rho_{1\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{1\epsilon}^{(1)})\nabla\rho_{1\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{12}=\mu_{3\varepsilon}^{(1)}\rho_{3\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{3\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{3\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{23}$$

e, facendo il limite $\varepsilon\to 0$

$$\tilde{\mu}_1^{(1)}\tilde{\rho}_1^{(1)}p'(\tilde{\rho}_1^{(1)})\nabla\tilde{\rho}_1^{(1)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13}=\tilde{\mu}_3^{(1)}\tilde{\rho}_3^{(1)}p'(\tilde{\rho}_3^{(1)})\nabla\tilde{\rho}_3^{(1)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13},$$

valida sull'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$. Ripetendo questi ragionamenti per la seconda popolazione si ottiene

$$\tilde{\mu}_1^{(2)}\tilde{\rho}_1^{(2)}p'(\tilde{\rho}_1^{(2)})\nabla\tilde{\rho}_1^{(2)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13}=\tilde{\mu}_3^{(2)}\tilde{\rho}_3^{(2)}p'(\tilde{\rho}_3^{(2)})\nabla\tilde{\rho}_3^{(2)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13},$$

valida su $\tilde{\Sigma}_{13}$. In questo modo sono state verificate le condizioni di continuità dei flussi presenti in (1.16) per entrambe le popolazioni.

Infine, per dimostrare la condizione di salto della prima popolazione integriamo l'equazione seguente

$$\tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{(1)} = \mu_{i\epsilon}^{(1)}\rho_{i\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{i\varepsilon}^{(1)})\nabla\rho_{i\varepsilon}^{(1)}\cdot\mathbf{n}_{13},$$

con $i = 1, 3$. In particolare, il secondo membro è costante ed è uguale a C_1, mentre il primo membro fornisce

$$\int_0^1 \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{(1)}d\eta = \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\int_0^1 \rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)})\partial_\eta\rho_{2\varepsilon}^{(1)}d\eta =$$
$$= \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\int_0^1 \frac{\partial\Pi(\rho^{(1)})}{\partial\eta}d\eta = \tilde{\mu}_{13}^{(1)}[\![\Pi(\rho^{(1)})]\!],$$

con $\Pi = \Pi(\rho)$, funzione tale che $\Pi' = \rho p'(\rho)$. In questo modo si ha

$$\tilde{\mu}_{13}^{(1)}[\![\Pi(\tilde{\rho}^{(1)})]\!] = \tilde{\mu}_1^{(1)}\tilde{\rho}_1^{(1)}p'(\tilde{\rho}_1^{(1)})\nabla\tilde{\rho}_1^{(1)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(1)}\tilde{\rho}_3^{(1)}p'(\tilde{\rho}_3^{(1)})\nabla\tilde{\rho}_3^{(1)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13}.$$

Un integrale del tutto analogo può essere fatto anche sulle condizioni di interfaccia della seconda popolazione, per ottenere la seconda e ultima condizione di salto del sistema (1.16). □

Ripetendo dei passaggi teorici del tutto analoghi a quelli fatti per il caso di due popolazioni possiamo estendere il problema (1.16) al caso generico di N popolazioni presenti. Il sistema completo sarà

$$\begin{cases} \dfrac{\partial\tilde{\rho}_i^{(\alpha)}}{\partial t} - \nabla\cdot\left(\tilde{\mu}_i^{(\alpha)}\tilde{\rho}_i^{(\alpha)}\nabla p(\tilde{\rho}_i^{(\alpha)})\right) = \tilde{\Gamma}_i^{(\alpha)}(\tilde{\rho}_i^{(\alpha)}) \quad \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3, \quad \alpha = 1,...,N \\ \tilde{\mu}_{13}^{(\alpha)}[\![\Pi(\tilde{\rho}^{(\alpha)})]\!] = \tilde{\mu}_1^{(\alpha)}\tilde{\rho}_1^{(\alpha)}p'(\tilde{\rho}_1^{(\alpha)})\nabla\tilde{\rho}_1^{(\alpha)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(\alpha)}\tilde{\rho}_3^{(\alpha)}p'(\tilde{\rho}_3^{(\alpha)})\nabla\tilde{\rho}_3^{(\alpha)}\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}, \quad \alpha = 1,...,N. \end{cases}$$

1.2.2 Caso 2: $p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^N \rho^{(\alpha)})$

Supponiamo ora che il termine di pressione dipenda da una combinazione lineare delle concentrazioni adimensionalizzate di entrambe le popolazioni presenti nel sistema (Cross diffusion). In questo caso le equazioni che descrivono il sistema non sono entrambe paraboliche, ma una è iperbolica e

l'altra parabolica. Infatti considerando le equazioni di bilancio della massa nel generico dominio $\mathcal{D}$, si può scrivere il sistema generale come

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu^{(1)}\rho^{(1)}\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})] = \Gamma^{(1)} \\ \dfrac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu^{(2)}\rho^{(2)}\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})] = \Gamma^{(2)}. \end{cases} \tag{1.19}$$

Sommando le due equazioni si ottiene

$$\frac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} + \frac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu^{(1)}\rho^{(1)}\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) + \mu^{(2)}\rho^{(2)}\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})] = \Gamma^{(1)} + \Gamma^{(2)},$$

ossia,

$$\frac{\partial(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})}{\partial t} - \nabla \cdot [(\mu^{(1)}\rho^{(1)} + \mu^{(2)}\rho^{(2)})\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})] = \Gamma^{(1)} + \Gamma^{(2)},$$

che rimane un'equazione di tipo parabolico. Il sistema (1.19) può essere riscritto nella forma

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} - \mu^{(1)}\rho^{(1)}\nabla \cdot (\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})) - \nabla(\mu^{(1)}\rho^{(1)}) \cdot \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \Gamma^{(1)} \\ \dfrac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} - \mu^{(2)}\rho^{(2)}\nabla \cdot (\nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})) - \nabla(\mu^{(2)}\rho^{(2)}) \cdot \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \Gamma^{(2)}, \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} \dfrac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} - \mu^{(1)}\rho^{(1)}\nabla^2 p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) - \nabla(\mu^{(1)}\rho^{(1)}) \cdot \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \Gamma^{(1)} \\ \dfrac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} - \mu^{(2)}\rho^{(2)}\nabla^2 p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) - \nabla(\mu^{(2)}\rho^{(2)}) \cdot \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \Gamma^{(2)}. \end{cases}$$

Supponendo momentaneamente che $\mu^{(1)} \neq 0$, $\rho^{(1)} \neq 0$, $\mu^{(2)} \neq 0$ e $\rho^{(2)} \neq 0$ e che quindi $\mu^{(i)} \neq 0$ e $\rho^{(i)} \neq 0$ per $i = 1, 2\ \forall x \in \mathcal{D}$, possiamo dividere la prima e la seconda equazione rispettivamente per $\mu^{(1)}\rho^{(1)}$ e $\mu^{(2)}\rho^{(2)}$, ottenendo

$$\begin{cases} \dfrac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\dfrac{\partial \rho^{(1)}}{\partial t} - \nabla^2 p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) - \dfrac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\nabla(\mu^{(1)}\rho^{(1)}) \cdot \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \dfrac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\Gamma^{(1)} \\ \dfrac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\dfrac{\partial \rho^{(2)}}{\partial t} - \nabla^2 p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) - \dfrac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\nabla(\mu^{(2)}\rho^{(2)}) \cdot \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \dfrac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\Gamma^{(2)}. \end{cases}$$

Infine, sottraendo alla prima equazione la seconda si ha

$$\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\frac{\partial\rho^{(1)}}{\partial t}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\frac{\partial\rho^{(2)}}{\partial t}-\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\nabla(\mu^{(1)}\rho^{(1)})\cdot\nabla p(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})+$$
$$+\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\nabla(\mu^{(2)}\rho^{(2)})\cdot\nabla p(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})=\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\Gamma^{(1)}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\Gamma^{(2)},$$

$$\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\frac{\partial\rho^{(1)}}{\partial t}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\frac{\partial\rho^{(2)}}{\partial t}-\left(\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\nabla(\mu^{(1)}\rho^{(1)})-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\nabla(\mu^{(2)}\rho^{(2)})\right)\cdot\nabla p(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})=$$
$$=\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\Gamma^{(1)}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\Gamma^{(2)},$$

$$\frac{1}{\mu^{(1)}}\frac{\partial}{\partial t}\log(\rho^{(1)})-\frac{1}{\mu^{(2)}}\frac{\partial}{\partial t}\log(\rho^{(2)})-\big(\nabla\log(\mu^{(1)}\rho^{(1)})-\nabla\log(\mu^{(2)}\rho^{(2)})\big)\cdot\nabla p(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})=$$
$$=\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\Gamma^{(1)}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\Gamma^{(2)}.$$

Supponiamo, infine, che i coefficienti $\mu^{(1)}$ e $\mu^{(2)}$ siano costanti all'interno del dominio $\mathcal{D}$ e non varino nel tempo e applichiamo le proprietà dei logaritmi ai primi due termini dell'equazione, ottenendo

$$\frac{\partial}{\partial t}\log(\rho^{(1)})^{\frac{1}{\mu^{(1)}}}-\frac{\partial}{\partial t}\log(\rho^{(2)})^{\frac{1}{\mu^{(2)}}}-\big(\nabla\log(\mu^{(1)}\rho^{(1)})-\nabla\log(\mu^{(2)}\rho^{(2)})\big)\cdot\nabla p(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})=$$
$$=\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\Gamma^{(1)}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\Gamma^{(2)},$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\log\left(\frac{(\rho^{(1)})^{\frac{1}{\mu^{(1)}}}}{(\rho^{(2)})^{\frac{1}{\mu^{(2)}}}}\right)-\nabla\log\left(\frac{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\right)\cdot\nabla p(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})=\frac{1}{\mu^{(1)}\rho^{(1)}}\Gamma^{(1)}-\frac{1}{\mu^{(2)}\rho^{(2)}}\Gamma^{(2)}.$$

L'ultima equazione ottenuta è un'equazione di tipo iperbolico, e non di tipo parabolico come quelle utilizzate fino ad ora. Infatti, eplicitando il termine $\nabla p(\rho)=p'(\rho)\nabla\rho$ nelle equazioni del sistema (1.19) si ha

$$\begin{cases}\dfrac{\partial\rho^{(1)}}{\partial t}-\nabla\cdot[\mu^{(1)}\rho^{(1)}p'(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})\nabla(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})]=\Gamma^{(1)}\\ \dfrac{\partial\rho^{(2)}}{\partial t}-\nabla\cdot[\mu^{(2)}\rho^{(2)}p'(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})\nabla(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})]=\Gamma^{(2)}.\end{cases}\tag{1.20}$$

Il sistema (1.20) può essere linearizzato sviluppando al primo ordine le variabili $\rho^{(1)}$ e $\rho^{(2)}$ come

$$\rho^{(1)} = \rho^{0(1)} + \hat{\rho}^{(1)},$$
$$\rho^{(2)} = \rho^{0(2)} + \hat{\rho}^{(2)},$$

e quindi si ha che il termine

$$\nabla(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) = \nabla(\rho^{0(1)} + \hat{\rho}^{(1)} + \rho^{0(2)} + \hat{\rho}^{(2)}) = \nabla(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)})$$

risulta già sviluppato al primo ordine. Di conseguenza, nello scrivere il sistema linearizzato, i coefficienti che moltiplicano $\nabla(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})$ ovvero, $\mu^{(\alpha)}\rho^{(\alpha)}p'(\rho^{(1)}+\rho^{(2)})$ per $\alpha = 1, 2$, possono essere presi direttamente di ordine zero. In questo modo il sistema linearizzato sarà

$$\begin{cases} \dfrac{\partial(\rho^{0(1)} + \hat{\rho}^{(1)})}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu^{(1)}\rho^{0(1)}p'(\rho^{0(1)} + \rho^{0(2)})\nabla(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)})] = \Gamma^{(1)} \\ \dfrac{\partial(\rho^{0(2)} + \hat{\rho}^{(2)})}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu^{(2)}\rho^{0(2)}p'(\rho^{0(1)} + \rho^{0(2)})\nabla(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)})] = \Gamma^{(2)}, \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial\hat{\rho}^{(1)}}{\partial t} - \mu^{(1)}\rho^{0(1)}p'(\rho^{0(1)} + \rho^{0(2)})\nabla^2(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)}) = \Gamma^{(1)} \\ \dfrac{\partial\hat{\rho}^{(2)}}{\partial t} - \mu^{(2)}\rho^{0(2)}p'(\rho^{0(1)} + \rho^{0(2)})\nabla^2(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)}) = \Gamma^{(2)}, \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial\hat{\rho}^{(1)}}{\partial t} - c_1\nabla^2(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)}) = \Gamma^{(1)} \\ \dfrac{\partial\hat{\rho}^{(2)}}{\partial t} - c_2\nabla^2(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)}) = \Gamma^{(2)}, \end{cases}$$

con $c_\alpha = \mu^{(\alpha)}\rho^{0(\alpha)}p'(\rho^{0(1)} + \rho^{0(2)})$, per $\alpha = 1, 2$. Il sistema ottenuto è equivalente al seguente sistema in cui la prima equazione si ottiene sommando le due equazioni presenti e la seconda si ottiene dividendo la prima per c_1, la seconda per c_2 e facendone la differenza, supponendo che $c_\alpha \neq 0$, per $\alpha = 1, 2$,

$$\begin{cases} \dfrac{\partial(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)})}{\partial t} - (c_1 + c_2)\nabla^2(\hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)}) = \Gamma^{(1)} + \Gamma^{(2)} \\ \dfrac{1}{c_1}\dfrac{\partial\hat{\rho}^{(1)}}{\partial t} - \dfrac{1}{c_2}\dfrac{\partial\hat{\rho}^{(2)}}{\partial t} = \dfrac{\Gamma^{(1)}}{c_1} - \dfrac{\Gamma^{(2)}}{c_2}, \end{cases}$$

che è equivalente a

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \hat{\rho}}{\partial t} - (c_1 + c_2)\nabla^2 \hat{\rho} = \Gamma^{(1)} + \Gamma^{(2)} \\ \dfrac{\partial \hat{\rho^*}}{\partial t} = \dfrac{\Gamma^{(1)}}{c_1} - \dfrac{\Gamma^{(2)}}{c_2}, \end{cases} \tag{1.21}$$

con $\hat{\rho} = \hat{\rho}^{(1)} + \hat{\rho}^{(2)}$ e $\hat{\rho^*} = \dfrac{\hat{\rho}^{(1)}}{c_1} - \dfrac{\hat{\rho}^{(2)}}{c_2}$. Come ci aspettavamo, la prima equazione del sistema (1.21) rimane un'equazione di tipo parabolico, mentre la seconda è un particolare tipo di equazione iperbolica con velocità nulla. Questa linearizzazione dimostra che il sistema di partenza è costituito da un'equazione di tipo parabolico e da una di tipo iperbolico, ed è proprio per questo motivo che, rispetto al caso precedente, ci aspettiamo una condizione di interfaccia in meno per poter chiudere il problema.

Con la seguente proposizione si mostrano le opportune condizioni al bordo necessarie per descrivere il sistema con due popolazioni in cui si suppone che $p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^{2} \rho^{(\alpha)})$.

Proposizione 1.3. *Supponendo che valgano le Ipotesi 1-4 presentate nella sezione precedente per entrambe le popolazioni cellulari, e che*

- $p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^{2} \rho^{(\alpha)})$, *dove la funzione* p *è definita nello stesso modo per entrambe le popolazioni,*

- $\Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)} = \Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)}(\rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)})$, *per* $i = 1, 2, 3$ *e quindi* $\tilde{\Gamma}_i^{(\alpha)} = \tilde{\Gamma}_i^{(\alpha)}(\tilde{\rho}_i^{(\alpha)})$, *per* $i = 1, 3$, *per il relativo problema limite,*

- $\tilde{\mu}_{13}^{(\alpha)} \neq 0 \ \forall \mathbf{x} \in \mathcal{D}$,

per $\alpha = 1, 2$, *allora il seguente sistema descrive in modo completo il fenomeno*

di migrazione cellulare attraverso la membrana di spessore infinitesimo

(1.22)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i^{(1)}}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\tilde{\mu}_i^{(1)} \tilde{\rho}_i^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_i^{(1)} + \tilde{\rho}_i^{(2)}) \right) = \tilde{\Gamma}_i^{(1)}(\tilde{\rho}_i^{(1)}) & su \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3 \\ \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i^{(2)}}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\tilde{\mu}_i^{(2)} \tilde{\rho}_i^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_i^{(1)} + \tilde{\rho}_i^{(2)}) \right) = \tilde{\Gamma}_i^{(2)}(\tilde{\rho}_i^{(2)}) & su \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3 \\ \tilde{\mu}_1^{(1)} \tilde{\rho}_1^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_1^{(1)} + \tilde{\rho}_1^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(1)} \tilde{\rho}_3^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_3^{(1)} + \tilde{\rho}_3^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \tilde{\mu}_1^{(2)} \tilde{\rho}_1^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_1^{(1)} + \tilde{\rho}_1^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(2)} \tilde{\rho}_3^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_3^{(1)} + \tilde{\rho}_3^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ [\![\Pi]\!] = \left(\dfrac{\tilde{\mu}_1^{(1)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}} \tilde{\rho}_1^{(1)} + \dfrac{\tilde{\mu}_1^{(2)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}} \tilde{\rho}_1^{(2)} \right) \nabla p(\tilde{\rho}_1^{(1)} + \tilde{\rho}_1^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13}, & su \quad \tilde{\Sigma}_{13} \end{cases}$$

con Π *funzione tale che* $\nabla \Pi(\rho) = \rho \nabla p$.

Dimostrazione. Come prima cosa si dimostrano le condizioni di continuità dei flussi per entrambe le popolazioni, in seguito si verificherà la condizione di salto all'interfaccia. Sostituendo lo sviluppo di $\rho_{2\varepsilon}^{(1)}$, dato da (1.17) e (1.18), nell'equazione di bilancio della massa della prima popolazione scritta nel dominio $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ si ha

$$\frac{\partial \left(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(1)} \right)}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\mu_{2\varepsilon}^{(1)} (\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(1)}) \nabla p(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)} + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(2)}) \right) =$$
$$= \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)} (\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(1)}).$$

Sostituendo

$$\nabla p(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)} + \varepsilon(\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{1(2)})) =$$
$$= p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)} + \varepsilon(\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{1(2)})) \nabla (\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)} + \varepsilon(\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{1(2)}))$$

e sviluppando i termini p' e $\Gamma_{2\epsilon}$

$$p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)} + \varepsilon(\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{1(2)})) = p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)}) + \varepsilon p''(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{0(2)})(\rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + \rho_{2\varepsilon}^{1(2)}) + o(\varepsilon),$$
$$\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)} + \varepsilon \rho_{2\varepsilon}^{1(1)}) = \Gamma_{2\varepsilon}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) + \varepsilon (\Gamma_{2\varepsilon}^{(1)})'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}) \rho_{2\varepsilon}^{1(1)} + o(\varepsilon),$$

si ha, chiamando $\rho^0_{2\varepsilon} := \rho^{0(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2\varepsilon}$ e $\rho^1_{2\varepsilon} := \rho^{1(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{1(2)}_{2\varepsilon}$ per compattezza della notazione,

$$\frac{\partial \rho^{0(1)}_{2\varepsilon}}{\partial t} + \varepsilon \frac{\partial \rho^{1(1)}_{2\varepsilon}}{\partial t} - \nabla \cdot \left[\mu^{(1)}_{2\varepsilon}(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^{1(1)}_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon}) \cdot \nabla(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})\right] = \\ = \Gamma^{(1)}_{2\varepsilon}(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon}) + \varepsilon(\Gamma^{(1)}_{2\varepsilon})'(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon})\rho^{1(1)}_{2\varepsilon}.$$

In maniera simile al caso precedente, scrivendo gli operatori di divergenza e gradiente rispetto al sistema di riferimento $(\eta, \mathbf{x}_\Sigma)$ si ha

$$\begin{aligned}\frac{\partial \rho^{0(1)}_{2\varepsilon}}{\partial t} + \varepsilon \frac{\partial \rho^{1(1)}_{2\varepsilon}}{\partial t} &= \nabla_\Sigma \cdot \left[\mu^{(1)}_{2\varepsilon}(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^{1(1)}_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon}) \cdot \nabla_\Sigma(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})\right] + \\ &+ \frac{1}{\varepsilon^2}\partial_\eta\left[\mu^{(1)}_{2\varepsilon}(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^{1(1)}_{2\varepsilon})(p'(\rho^0_{2\varepsilon}) + \varepsilon p''(\rho^0_{2\varepsilon})\rho^1_{2\varepsilon}) \cdot \partial_\eta(\rho^0_{2\varepsilon} + \varepsilon\rho^1_{2\varepsilon})\right] + \\ &+ \Gamma^{(1)}_{2\varepsilon}(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon}) + \varepsilon(\Gamma^{(1)}_{2\varepsilon})'(\rho^{0(1)}_{2\varepsilon})\rho^{1(1)}_{2\varepsilon}.\end{aligned}$$

Facendo il limite $\varepsilon \to 0$ e considerando solo i termini di ordine superiore si ottiene

$$\begin{aligned}&\partial_\eta\left(\mu^{(1)}_{2\varepsilon}\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon}p'(\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2_\varepsilon})\partial_\eta(\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2_\varepsilon})\right) = 0, \\ &\Rightarrow \mu^{(1)}_{2\varepsilon}\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon}p'(\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2_\varepsilon})\partial_\eta(\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2_\varepsilon}) = C_1, \quad C_1 \in \mathbb{R},\end{aligned}$$

Analogamente, ripetendo i passaggi per la seconda popolazione, si ottiene

$$\mu^{(2)}_{2\varepsilon}\rho^{0(2)}_{2_\varepsilon}p'(\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2_\varepsilon})\partial_\eta(\rho^{0(1)}_{2_\varepsilon} + \rho^{0(2)}_{2_\varepsilon}) = C_2, \quad C_2 \in \mathbb{R}.$$

Per determinare il valore di C_1 (e analogamente quello di C_2) usiamo nuovamente le condizioni di interfaccia (1.14) che possono essere scritte, per la prima popolazione, come

$$\begin{cases}\mu^{(1)}_{1\varepsilon}\rho^{(1)}_{1\varepsilon}\nabla p(\rho^{(1)}_{1\varepsilon} + \rho^{(2)}_{1\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{12} = \mu^{(1)}_{2\varepsilon}\rho^{(1)}_{2\varepsilon}\nabla p(\rho^{(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{(2)}_{2\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{12} & \text{su} \quad \Sigma_{12\varepsilon} \\ \mu^{(1)}_{2\varepsilon}\rho^{(1)}_{2\varepsilon}\nabla p(\rho^{(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{(2)}_{2\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{23} = \mu^{(1)}_{3\varepsilon}\rho^{(1)}_{3\varepsilon}\nabla p(\rho^{(1)}_{3\varepsilon} + \rho^{(2)}_{3\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{23} & \text{su} \quad \Sigma_{23\varepsilon},\end{cases}$$

ossia

$$\begin{cases}\mu^{(1)}_{1\varepsilon}\rho^{(1)}_{1\varepsilon}p'(\rho^{(1)}_{1\varepsilon} + \rho^{(2)}_{1\varepsilon})\nabla(\rho^{(1)}_{1\varepsilon} + \rho^{(2)}_{1\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{12} = \mu^{(1)}_{2\varepsilon}\rho^{(1)}_{2\varepsilon}p'(\rho^{(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{(2)}_{2\varepsilon})\nabla(\rho^{(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{(2)}_{2\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{12} & \text{su} \quad \Sigma_{12\varepsilon} \\ \mu^{(1)}_{2\varepsilon}\rho^{(1)}_{2\varepsilon}p'(\rho^{(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{(2)}_{2\varepsilon})\nabla(\rho^{(1)}_{2\varepsilon} + \rho^{(2)}_{2\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{23} = \mu^{(1)}_{3\varepsilon}\rho^{(1)}_{3\varepsilon}p'(\rho^{(1)}_{3\varepsilon} + \rho^{(2)}_{3\varepsilon})\nabla(\rho^{(1)}_{3\varepsilon} + \rho^{(2)}_{3\varepsilon}) \cdot \mathbf{n}_{23} & \text{su} \quad \Sigma_{23\varepsilon}.\end{cases}$$

Esplicitando l'operatore gradiente rispetto al nuovo sistema di riferimento $(\eta, \mathbf{x}_\Sigma)$ si ha

$$\begin{aligned}
&\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12} = \\
&\qquad = \mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\begin{pmatrix} \nabla_\Sigma(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \\ \frac{1}{\varepsilon}\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \end{pmatrix}\cdot\mathbf{n}_{12} = \\
&\qquad = \mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\frac{1}{\varepsilon}\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) = \\
&\qquad = \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \\
&\qquad \simeq \tilde{\mu}_{13}^{(1)}(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)})p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{0(2)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{0(2)}+\varepsilon\rho_{2\varepsilon}^{1(2)}) \simeq \\
&\qquad \simeq \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{0(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{0(2)}) = C_1
\end{aligned}$$

dove $\mu_{2\varepsilon} = \varepsilon\tilde{\mu}_{13}$ quando $\varepsilon \to 0$, e analogamente,

$$\begin{aligned}
\mu_{2\varepsilon}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{23} &= ... = \\
&= \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \\
&\simeq ... \simeq \\
&\simeq \tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{0(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{0(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{0(2)}) = C_1,
\end{aligned}$$

sempre con $\mu_{2\varepsilon} = \varepsilon\tilde{\mu}_{13}$ quando $\varepsilon \to 0$. Di conseguenza, si ottiene

$$\mu_{1\varepsilon}^{(1)}\rho_{1\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12} = \mu_{3\varepsilon}^{(1)}\rho_{3\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}+\rho_{3\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}+\rho_{3\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{23}$$

e, facendo il limite $\varepsilon \to 0$, si ha

$$\tilde{\mu}_1^{(1)}\tilde{\rho}_1^{(1)}p'(\tilde{\rho}_1^{(1)}+\tilde{\rho}_1^{(2)})\nabla(\tilde{\rho}_1^{(1)}+\tilde{\rho}_1^{(2)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(1)}\tilde{\rho}_3^{(1)}p'(\tilde{\rho}_3^{(1)}+\tilde{\rho}_3^{(2)})\nabla(\tilde{\rho}_3^{(1)}+\tilde{\rho}_3^{(2)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13}.$$

Ripetendo gli stessi calcoli per la seconda popolazione e sfruttando la condizione su C_2, si ottiene l'analoga equazione

$$\tilde{\mu}_1^{(2)}\tilde{\rho}_1^{(2)}p'(\tilde{\rho}_1^{(1)}+\tilde{\rho}_1^{(2)})\nabla(\tilde{\rho}_1^{(1)}+\tilde{\rho}_1^{(2)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(2)}\tilde{\rho}_3^{(2)}p'(\tilde{\rho}_3^{(1)}+\tilde{\rho}_3^{(2)})\nabla(\tilde{\rho}_3^{(1)}+\tilde{\rho}_3^{(2)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13}.$$

Attraverso questi calcoli abbiamo ottenuto le condizioni di continuità del flusso presenti in (1.22) per le due popolazioni, che sono tra loro accoppiate

tramite il termine di pressione. Per completare la dimostrazione dobbiamo verificare l'ultima condizione di interfaccia, e per farlo ricordiamo che, al primo ordine

$$\tilde{\mu}_{13}^{(1)}\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \mu_{1\varepsilon}^{(1)}\rho_{1\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12} \simeq$$
$$\simeq \mu_{3\varepsilon}^{(1)}\rho_{3\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}+\rho_{3\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}+\rho_{3\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{23} = C_1,$$

e, l'analogo per la seconda popolazione,

$$\tilde{\mu}_{13}^{(2)}\rho_{2\varepsilon}^{(2)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \mu_{1\varepsilon}^{(2)}\rho_{1\varepsilon}^{(2)}p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12} \simeq$$
$$\simeq \mu_{3\varepsilon}^{(2)}\rho_{3\varepsilon}^{(2)}p'(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}+\rho_{3\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{3\varepsilon}^{(1)}+\rho_{3\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{23} = C_2.$$

A questo punto sfruttiamo l'ipotesi che $\tilde{\mu}_{13}^{(1)} \neq 0$ e $\tilde{\mu}_{13}^{(2)} \neq 0$ e dividiamo la prima equazione per $\tilde{\mu}_{13}^{(1)}$ e la seconda per $\tilde{\mu}_{13}^{(2)}$, ottenendo

$$\rho_{2\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \frac{C_1}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}},$$
$$\rho_{2\varepsilon}^{(2)}p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \frac{C_2}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}},$$

e sommiamo tra loro le due equazioni

$$(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)}) \simeq \frac{C_1}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}}+\frac{C_2}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}}.$$

Integriamo l'equazione ottenuta in $d\eta$

$$\int_0^1 (\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})p'(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})\partial_\eta(\rho_{2\varepsilon}^{(1)}+\rho_{2\varepsilon}^{(2)})d\eta \simeq \int_0^1 \frac{C_1}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}}+\frac{C_2}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}}d\eta,$$

e otteniamo, essendo il secondo membro costante,

$$\int_0^1 \frac{\partial\Pi}{\partial\eta}d\eta \simeq \Big[\frac{C_1}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}}+\frac{C_2}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}}\Big]\cdot 1,$$

con Π funzione tale che $\nabla\Pi(\rho) = \rho\nabla p(\rho) = \rho p'(\rho)\nabla\rho$. Di conseguenza, scrivendo esplicitamente il valore di C_1 e C_2 si ottiene

$$[\![\Pi]\!] = \frac{\mu_{1\varepsilon}^{(1)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}}\rho_{1\varepsilon}^{(1)}p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12} + \frac{\mu_{1\varepsilon}^{(2)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}}\rho_{1\varepsilon}^{(2)}p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12},$$

$$\Rightarrow [\![\Pi]\!] = \left(\frac{\mu_{1\varepsilon}^{(1)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}}\rho_{1\varepsilon}^{(1)} + \frac{\mu_{1\varepsilon}^{(2)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}}\rho_{1\varepsilon}^{(2)}\right) p'(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\nabla(\rho_{1\varepsilon}^{(1)}+\rho_{1\varepsilon}^{(2)})\cdot\mathbf{n}_{12}.$$

Facendo infine il limite $\varepsilon \to 0$ si ottiene la condizione di interfaccia che stavamo cercando per concludere la dimostrazione

$$[\![\Pi]\!] = \left(\frac{\tilde{\mu}_1^{(1)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(1)}}\tilde{\rho}_1^{(1)} + \frac{\tilde{\mu}_1^{(2)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(2)}}\tilde{\rho}_1^{(2)}\right)\nabla p(\tilde{\rho}_1^{(1)}+\tilde{\rho}_1^{(2)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13}.$$

□

Nel caso generico di N popolazioni presenti si avrà, ripercorrendo i passaggi teorici discussi in questa sezione e generalizzando il problema (1.22),

$$\begin{cases} \dfrac{\partial\tilde{\rho}_i^{(\alpha)}}{\partial t} - \nabla\cdot\left(\tilde{\mu}_i^{(\alpha)}\tilde{\rho}_i^{(\alpha)}\nabla p(\sum_{\alpha=1}^N\tilde{\rho}_i^{(\alpha)})\right) = \tilde{\Gamma}_i^{(\alpha)}(\tilde{\rho}_i^{(\alpha)}) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i=1,3 \quad \alpha=1,...,N \\ \tilde{\mu}_1^{(\alpha)}\tilde{\rho}_1^{(\alpha)}\nabla p(\sum_{\alpha=1}^N\tilde{\rho}_1^{(\alpha)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(\alpha)}\tilde{\rho}_3^{(\alpha)}\nabla p(\sum_{\alpha=1}^N\tilde{\rho}_3^{(\alpha)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \quad \alpha=1,...,N \\ [\![\Pi]\!] = \left(\sum_{\alpha=1}^N\dfrac{\tilde{\mu}_1^{(\alpha)}}{\tilde{\mu}_{13}^{(\alpha)}}\tilde{\rho}_1^{(\alpha)}\right)\nabla p(\sum_{\alpha=1}^N\tilde{\rho}_1^{(\alpha)})\cdot\tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \quad \alpha=1,...,N. \end{cases}$$

Capitolo 2

Simulazioni numeriche: 1D

In questo capitolo verranno applicati i risultati che sono stati ricavati nel capitolo precedente al caso di un sistema monodimensionale composto da due popolazioni diverse. Per prima cosa verrà visualizzato il comportamento delle cellule di entrambe le popolazioni per comprendere come avviene il passaggio attraverso la membrana nel caso del problema con membrana di spessore finito. In seguito, verranno confrontati e valutati i risultati ottenuti attraverso il problema con interfaccia di spessore ε e quelli ottenuti con il problema limite in cui lo spessore viene fatto tendere a zero. Le simulazioni sono state tutte condotte attraverso il software **Comsol Multiphysics**, mentre i dati delle simulazioni sono stati poi elaborati attraverso il software **Matlab**.

2.1 Ipotesi teoriche

Come già detto nell'introduzione le prove numeriche sono state effettuate su un sistema monodimesionale in cui convivono due diverse popolazioni cellulari, sia nel caso in cui il termine di pressione della singola popolazione dipenda dalla sola concentrazione adimensionalizzata della popolazione stessa ($p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$, per $\alpha = 1, 2$, Caso 1), sia nel caso in cui il termine di pressione dipenda invece da una combinazione lineare delle concentrazioni

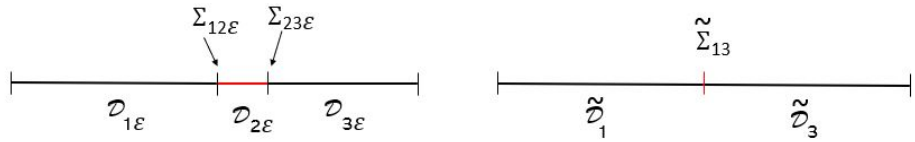


Figura 2.1: Geometria 1D su cui sono state condotte le simulazioni. A sinistra, per il problema con membrana di spessore finito ε, chiamata $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$, che separa i domini $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e $\mathcal{D}_{3\varepsilon}$ tramite le interfacce $\Sigma_{12\varepsilon}$ e $\Sigma_{23\varepsilon}$. Per questo problema si ha $\mathcal{D} = (-1, 1)$, con $\mathcal{D}_{2\varepsilon} = (0, \varepsilon)$. A destra, per il problema limite, in cui l'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$ separa i domini $\tilde{\mathcal{D}}_1$ e $\tilde{\mathcal{D}}_3$. Anche in questo caso si ha $\tilde{\mathcal{D}} = (-1, 1)$.

adimensionalizzate delle due popolazioni ($p^{(\alpha)} = p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)})$, per $\alpha = 1, 2$, Caso 2). Per il problema con membrana di spessore finito si considera un dominio spaziale monodimensionale $\mathcal{D}$ semplicemente connesso e, analogamente per il problema limite, si considera un dominio monodimensionale $\tilde{\mathcal{D}}$ sempre semplicemente connesso. La geometria utilizzata è rappresentata in Figura 2.1.

Consideriamo, per le simulazioni, un tasso di crescita delle cellule del tipo

$$\Gamma^{(\alpha)}(x, \rho) = \gamma^{(\alpha)} \rho(1 - \rho) \mathcal{X}(x), \quad \text{con} \quad \alpha = 1, 2, \tag{2.1}$$

dove $\gamma^{(\alpha)} \in \mathbb{R}^+$ è una costante e $\mathcal{X}(x)$ è una funzione indicatrice che indica le regioni del dominio in cui effettivamente vi è una crescita delle cellule. Definiamo la funzione indicatrice di un generico insieme $\mathcal{A}$ non vuoto come

$$\mathcal{X}_{\mathcal{A}}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se} \quad x \in \mathcal{A} \\ 0 & \text{se} \quad x \notin \mathcal{A}. \end{cases}$$

In particolare, poniamo $\mathcal{X}_{\mathcal{A}}(x) = \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}}(x)$ per il problema con membrana di spessore ε e $\mathcal{X}_{\mathcal{A}}(x) = \mathcal{X}_{\tilde{\mathcal{D}}_1}(x)$ per il problema limite.

Inoltre, consideriamo per la pressione una relazione di tipo

$$p \equiv f(\rho), \quad \text{con} \quad f(\rho) := (\rho - \rho_0)_+, \tag{2.2}$$

con ρ_0 tale che $0 < \rho_0 < 1$, e dove con $(\cdot)_+$ indichiamo la parte positiva di $(\cdot)$. Imponendo quest'ultima ipotesi e osservando che in questo modo Γ è sempre definita positiva, abbiamo che, in ogni istante, la concentrazione adimensionalizzata delle cellule sarà sempre maggiore, o uguale, a quella che era presente all'istante iniziale. Sottolineiamo che, essendo $\rho > \rho_0$, con la definizione (2.2) si ha che

$$p'(\rho) = \frac{dp}{d\rho} = \frac{d(\rho - \rho_0)_+}{d\rho} = 1,$$
$$\nabla p(\rho) = p'(\rho)\nabla\rho = \nabla\rho.$$

Per semplicità supponiamo, infine, che i coefficienti di mobilità delle cellule nei sottodominii $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e $\mathcal{D}_{3\epsilon}$ siano uguali a un valore costante, e quindi che $\mu_{1\varepsilon}^{(\alpha)} = \mu_{3\varepsilon}^{(\alpha)} = \mu_{out}^{(\alpha)}$, con $\alpha = 1, 2$ e $\mu_{out} > 0$ costante. Inoltre, definiamo il coefficiente di mobilità delle cellule all'interno della membrana $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ come $\mu_{2\varepsilon}^{(\alpha)} := \varepsilon\mu_{int}^{(\alpha)}$, con $\alpha = 1, 2$ e $\mu_{int} > 0$, valore costante. In modo del tutto analogo, per il problema limite, supponiamo che $\tilde{\mu}_1^{(\alpha)} = \tilde{\mu}_3^{(\alpha)} = \mu_{out}^{(\alpha)}$ e definiamo $\tilde{\mu}_{13}^{(\alpha)} := \frac{1}{2}\mu_{int}^{(\alpha)}$, per $\alpha = 1, 2$.

2.2 Risultati: Caso 1, $p^{(\alpha)} = p(\rho^{(\alpha)})$

Prima di fornire e analizzare i risultati effettivi delle simulazioni del Caso 1 in cui il termine di pressione della singola popolazione dipende dalla concentrazione adimensionalizzata della popolazione stessa, facciamo qualche ulteriore passaggio teorico per chiarire come le equazioni che descrivono il sistema sono state implementate all'interno di Comsol e quali ipotesi aggiuntive sono state fatte.

2.2.1 Sistemi utilizzati nelle simulazioni

Per semplicità ricordiamo che per implementare il problema con membrana di spessore finito ε è necessario risolvere il sistema

(2.3)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu_{i\varepsilon}^{(\alpha)} \rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)} \nabla p(\rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)})] = \Gamma_{i\varepsilon}^{(\alpha)}(\rho_{i\varepsilon}^{(\alpha)}) & \text{su} \quad \mathcal{D}_{i\varepsilon}, i = 1,2,3 \\ [\![\mu^{(\alpha)} \rho^{(\alpha)} \nabla p(\rho^{(\alpha)}) \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1,2, j = i+1 \\ [\![\rho^{(\alpha)}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1,2, j = i+1, \end{cases}$$

con $\alpha = 1, 2$. Inoltre, il sistema (2.3) può essere riscritto adimensionalizzando le variabili e i parametri presenti. In particolare, per adimensionalizzare i tempi verrà usata la grandezza $\frac{1}{\gamma^{(\alpha)}}$, per $\alpha = 1, 2$, per la dimensione spaziale si farà riferimento alla dimensione caratteristica del dominio e per i coefficienti di mobilità si introdurrà la nuova notazione $\hat{\mu}^{(\alpha)}$ per indicare il coefficiente adimensionalizzato nel modo opportuno dell'α-esima popolazione. Per tutte le simulazioni di cui verranno presentati i risultati si suppone che $\gamma^{(\alpha)} = 1$, per $\alpha = 1, 2$. Ponendo, infine, $u_1 = \rho_{i\varepsilon}^{(1)}$ e $u_2 = \rho_{i\varepsilon}^{(2)}$ nuove variabili del sistema adimensionalizzato, per $i = 1, 2, 3$ si ha,

(2.4)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial u_1}{\partial t} - \nabla \cdot [(\hat{\mu}_{out}^{(1)}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}_{int}^{(1)} \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}}) u_1 \nabla u_1] = \gamma^{(1)} u_1 (1 - u_1) \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} & \text{su} \quad \mathcal{D} \\ \dfrac{\partial u_2}{\partial t} - \nabla \cdot [(\hat{\mu}_{out}^{(2)}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}_{int}^{(2)} \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}}) u_2 \nabla u_2] = \gamma^{(2)} u_2 (1 - u_2) \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} & \text{su} \quad \mathcal{D} \\ [\![(\hat{\mu}_{out}^{(1)}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}_{int}^{(1)} \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}}) u_1 \nabla u_1 \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \\ [\![(\hat{\mu}_{out}^{(2)}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}_{int}^{(2)} \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}}) u_2 \nabla u_2 \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \\ [\![u_1]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \\ [\![u_2]\!] = 0, & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \end{cases}$$

con $i = 1, 2$ e $j = 1 + 1$.

In modo del tutto analogo, ricordiamo che il sistema che descrive il problema con membrana efficace è

(2.5)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i^{(1)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\tilde{\mu}_i^{(1)} \tilde{\rho}_i^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_i^{(1)})] = \tilde{\Gamma}_i^{(1)}(\tilde{\rho}_i^{(1)}) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3 \\ \dfrac{\partial \tilde{\rho}_i^{(2)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\tilde{\mu}_i^{(2)} \tilde{\rho}_i^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_i^{(2)})] = \tilde{\Gamma}_i^{(2)}(\tilde{\rho}_i^{(2)}) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3 \\ \tilde{\mu}_{13}^{(1)} [\![\Pi]\!] = \tilde{\mu}_1^{(1)} \tilde{\rho}_1^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_1^{(1)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(1)} \tilde{\rho}_3^{(1)} \nabla p(\tilde{\rho}_3^{(1)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \tilde{\mu}_{13}^{(2)} [\![\Pi]\!] = \tilde{\mu}_1^{(2)} \tilde{\rho}_1^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_1^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}_3^{(2)} \tilde{\rho}_3^{(2)} \nabla p(\tilde{\rho}_3^{(2)}) \cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13}, & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \end{cases}$$

che può essere riscritto in modo adimensionalizzato usando le definizioni teoriche dei singoli termini presentate nella sezione precedente. Definiamo, inoltre, le nuove variabili del sistema adimensionale come $u_1 = \tilde{\rho}_1^{(1)}$, $u_2 = \tilde{\rho}_3^{(1)}$, $u_3 = \tilde{\rho}_1^{(2)}$ e $u_4 = \tilde{\rho}_3^{(2)}$ e la funzione Π, tale che $[\![\Pi]\!] = u_2^2 - u_1^2$ per la prima popolazione e $[\![\Pi]\!] = u_4^2 - u_3^2$ per la seconda popolazione cellulare. In questo modo, il sistema (2.5) diventa

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u_1}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(1)} u_1 \nabla u_1] = \gamma^{(1)} u_1 (1 - u_1) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_1 \\ \dfrac{\partial u_2}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(1)} u_2 \nabla u_2] = 0 & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_3 \\ \dfrac{\partial u_3}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(2)} u_3 \nabla u_3] = \gamma^{(2)} u_3 (1 - u_3) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_1 \\ \dfrac{\partial u_4}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(2)} u_4 \nabla u_4] = 0 & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_3 \\ \hat{\mu}_{int}^{(1)} \dfrac{[u_2^2 - u_1^2]}{2} = \hat{\mu}_{out}^{(1)} u_1 \nabla u_1 \cdot \mathbf{n} = \hat{\mu}_{out}^{(1)} u_2 \nabla u_2 \cdot \mathbf{n} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \hat{\mu}_{int}^{(2)} \dfrac{[u_4^2 - u_3^2]}{2} = \hat{\mu}_{out}^{(2)} u_3 \nabla u_3 \cdot \mathbf{n} = \hat{\mu}_{out}^{(2)} u_4 \nabla u_4 \cdot \mathbf{n}, & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \end{cases} \tag{2.6}$$

dove $\mathbf{n} = \tilde{\mathbf{n}}_{13}$ per semplicità di notazione.

2.2.2 Risultati delle simulazioni

Come primo risultato mostriamo come avviene il passaggio delle cellule attraverso la membrana di spessore ε. I risultati della simulazione per la prima

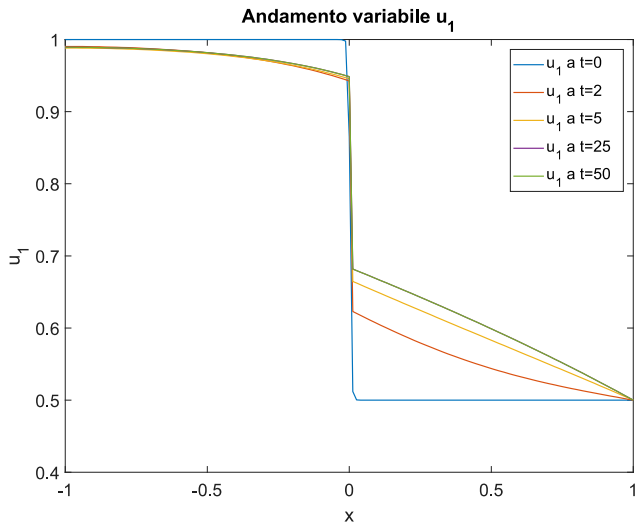


Figura 2.2: Andamento delle cellule della prima popolazione per diversi istanti temporali, tra cui $t = 0$, $t = 2$, $t = 5$, $t = 25$ e $t = 50$. Per la simulazione sono stati usati $\hat{\mu}^{(1)}_{out} = 0.2$, $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$.

popolazione di cellule sono riportati nella Figura 2.2. Per questa popolazione è stata scelta una condizione iniziale costante, con una concentrazione di cellule pari a 1 nel dominio $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e pari a 0.5 altrove e con condizione al bordo $u_1(x = -1) = 1$ e $u_1(x = 1) = 0.5$. Il grafico mostra che vi è un rapido passaggio di cellule attraverso la membrana sottile nei primissimi istanti della simulazione. All'istante temporale adimensionalizzato $t = 5$ si ha che il passaggio è quasi completamente ultimato, tanto che la posizione delle cellule rimane quasi costante fino all'ultimo istante della simulazione, $t = 50$. Per la seconda popolazione di cellule è stata scelta, invece, una condizione iniziale costante pari 0.5 su tutto il dominio $\mathcal{D}$, con condizione al bordo $u_2(x = \pm 1) = 0.5$, come si vede in Figura 2.3. Nella prima fase della simulazione si nota una rapida nascita di nuove cellule nel dominio $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$, che progressivamente attraversano la membrana e si distribuiscono nel dominio $\mathcal{D}_{3\varepsilon}$. Anche in questo caso vediamo che il processo di migrazione delle cellule attraverso la membrana è molto rapido: dall'istante $t = 5$ la

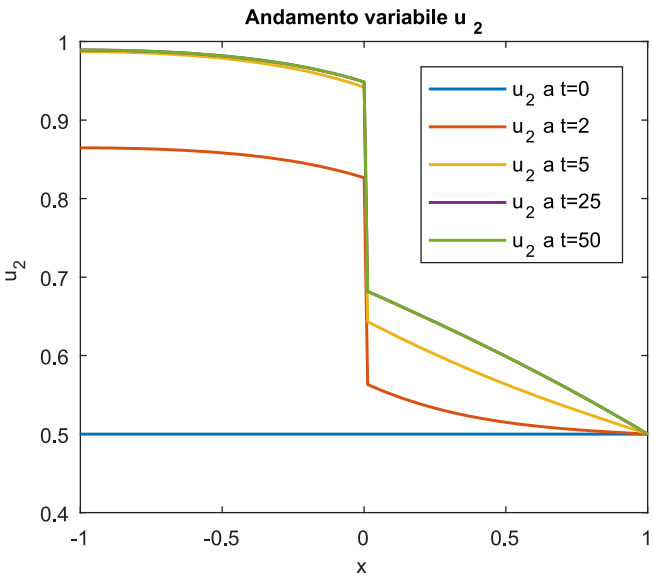
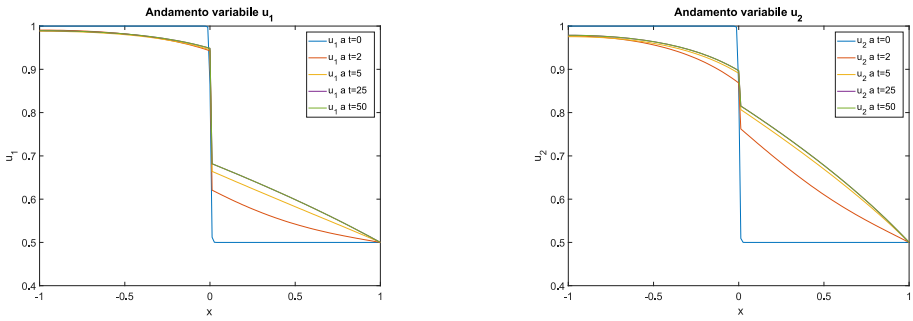


Figura 2.3: Andamento delle cellule della seconda popolazione per diversi istanti temporali, tra cui $t = 0$, $t = 2$, $t = 5$, $t = 25$ e $t = 50$. Per la simulazione sono stati usati $\hat{\mu}^{(2)}_{out} = 0.2$ e $\hat{\mu}^{(2)}_{int} = 0.1$.

posizione delle cellule rimane quasi completamente invariata. Prima di procedere sottolineiamo che i comportamenti delle due popolazione di cellule sono indipendenti tra loro. Il risultato è coerente con quanto ci aspettavamo, dato che le equazioni che compongono il sistema (2.4) sono disaccoppiate tra loro. In questo caso, quindi, la crescita della frazione volumica delle cellule della seconda popolazione nel dominio $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ è da attribuire unicamente alla presenza di un termine di nascita non nullo nell'equazione.

Per modificare la permeabilità della membrana e renderla, ad esempio, più permeabile per alcune popolazioni di cellule e meno per altre è necessario lavorare sui parametri $\hat{\mu}^{(\alpha)}_{int}$ per $\alpha = 1, 2$. In Figura 2.4 sono rappresentati gli andamenti rispettivamente per la prima e la seconda popolazione di cellule a sinistra e a destra. Per le simulazioni sono stati usati $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$ per la prima popolazione e $\hat{\mu}^{(2)}_{int} = 0.6$ per la seconda. Dal grafico è evidente che aumentando il valore del coefficiente di permeabilità nella membrana per la seconda popolazione si ha che le cellule sono più facilitate nell'attraversarla

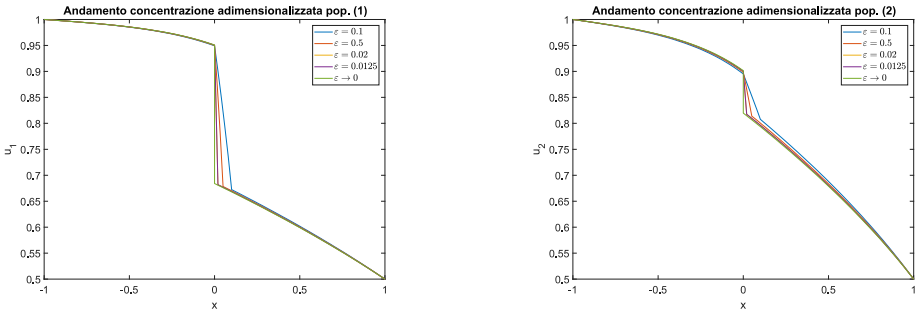
rispetto alle cellule della prima popolazione.



(a) (b)

Figura 2.4: Andamento delle cellule della prima popolazione, (a), e della seconda popolazione di cellule, (b), per diversi istanti temporali, tra cui $t = 0$, $t = 2$, $t = 5$, $t = 25$ e $t = 50$. I parametri usati sono $\hat{\mu}^{(1)}_{out} = 0.2$, $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$, $\hat{\mu}^{(2)}_{out} = 0.2$ e $\hat{\mu}^{(2)}_{int} = 0.6$.

Procediamo ora al confronto tra i risultati del prolema con membrana di spessore finito e il prolema limite. Verranno ora mostrati dei grafici in cui, per un istante di tempo fissato, si analizza il comportamento della concentrazione adimensionalizzata delle cellule al variare del parametro ε. In Figura 2.5 è riportato l'andamento della soluzione del problema (2.4) per diversi valori del parametro ε per la prima e per la seconda popolazione di cellule. Per questo confronto viene presa una diversa condizione iniziale rispetto a quella usata nelle simulazioni precedenti che, per entrambe le popolazioni è pari a $u_{1,2}(t = 0) = \frac{-x^2-2x-1}{8}$. Come ci aspettavamo, al di fuori della zona in cui è fisicamente presente la membrana, si ha che le soluzioni ottenute per la prima popolazione di cellule con diversi valori del parametro ε e quella ottenuta dal problema limite sono praticamente sovrapposte. Inoltre, nell'intervallo $(0, \varepsilon)$, per valori di ε che tendono a diminuire, la soluzione del problema con spessore finito si avvicina gradualmente a quella ottenuta dalla risoluzione del problema limite e questo sta a indicare che, per valori sufficientemente piccoli del parametro, il problema limite rappresenta un'adeguata approssimazione del problema con membrana di spessore finito. Un risultato del tutto analogo



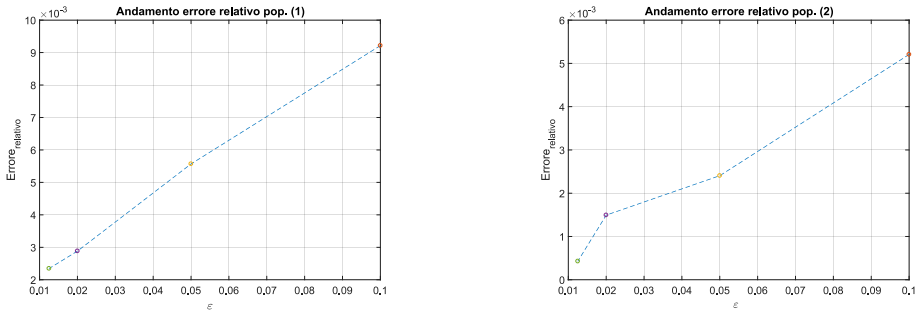
(a) (b)

Figura 2.5: Andamento della concentrazione adimensionalizzata delle cellule della prima popolazione, (a), e della seconda popolazione di cellule, (b), all'istante di tempo fissato $t = 50$ per la condizione iniziale $u_{1,2}(t = 0) = \frac{-x^2-2x-1}{8}$ (e, quindi, $u_{1,2}(x = -1) = 1$ e $u_{1,2}(x = 1) = 0.5$), $\hat{\mu}^{(1)}_{out} = 0.2$, $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$, $\hat{\mu}^{(2)}_{out} = 0.2$ e $\hat{\mu}^{(2)}_{int} = 0.6$. Nei grafici sono presenti le soluzioni per $\varepsilon = 0.1$, $\varepsilon = 0.05$, $\varepsilon = 0.02$, $\varepsilon = 0.0125$ del problema con spessore finito e la soluzione del problema limite.

si ottiene anche per la seconda popolazione di cellule. Dalla figura si vede che nell'intervallo in cui è fisicamente presente la membrana si ha che le soluzioni tendono ad avvicinarsi alla soluzione del problema limite per valori di ε che gradualmente diminuiscono.

Per comprendere meglio in che modo la soluzione del problema limite approssima la soluzione del problema con spessore finito è necessario calcolare l'andamento dell'errore relativo e verificare che questo, al diminuire di ε, si avvicini il più possibile a zero. In Figura 2.6 sono presenti i valori degli errori relativi calcolati come differenza tra il valore della soluzione del problema con membrana di spessore finito ε, (2.4), per quattro diversi valori del parametro e il valore della soluzione del problema limite, (2.6), per la prima e la seconda popolazione di cellule. Sull'asse delle ascisse vi sono i diversi valori di ε con cui sono state condotte le simulazioni, mentre sulle ordinate è presente la norma quadratica del vettore che descrive l'errore relativo. Dall'immagine di sinistra si vede che, al diminuire di ε, l'errore relativo calcolato tende

ad avvicinarsi sempre di più allo zero, ottenendo per $\varepsilon = 0.0125$, un errore che ha un ordine di grandezza pari a 10^{-3}. Un risultato analogo si ottiene



(a) (b)

Figura 2.6: Andamento dell'errore relativo tra la soluzione del problema limite e quella del problema con membrana di spessore finito per la prima popolazione, (a), e la seconda popolazione di cellule, (b). Le soluzioni del problema (2.4) prese in esame sono quelle relative al valore del parametro ε pari a $\varepsilon = 0.1$, $\varepsilon = 0.05$, $\varepsilon = 0.02$ e $\varepsilon = 0.0125$.

per la seconda popolazione di cellule, infatti, nell'immagine di destra si vede che, anche in questo caso i valori che sono stati calcolati degli errori relativi tendono a zero mano mano che il parametro ε viene ridotto. Anche in questo caso, per un valore di $\varepsilon = 0.0125$, si ha che l'errore relativo è dell'ordine di 10^{-3}.

2.3 Risultati: Caso 2, $p^{(\alpha)} = p(\sum_{\alpha=1}^{N} \rho^{(\alpha)})$

Come fatto nella sezione precedente, prima di fornire i risultati numerici ottenuti dalle simulazioni del Caso 2, in cui si suppone che il termine di pressione di una popolazione dipenda da una combinazione lineare delle concentrazioni adimensionalizzate di entrambe le popolazioni presenti nel sistema, ricordiamo quali sistemi effettivamente è necessario risolvere e vediamo come questi sono stati implementati sul software per la risoluzione numerica.

2.3.1 Sistemi utilizzati nelle simulazioni

Ricordiamo che per implementare il problema con membrana di spessore finito ε è necessario risolvere il seguente sistema, analogo del sistema (2.3), per il caso in cui il termine di pressione dipenda da una combinazione lineare delle concentrazioni adimensionalizzate presenti,

(2.7)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \rho_{i\varepsilon}^{(1)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu_{i\varepsilon}^{(1)} \rho_{i\varepsilon}^{(1)} \nabla p(\rho_{i\varepsilon}^{(1)} + \rho_{i\varepsilon}^{(2)})] = \Gamma_{i\varepsilon}^{(1)}(\rho_{i\varepsilon}^{(1)}) & \text{su} \quad \mathcal{D}_{i\varepsilon} \\ \dfrac{\partial \rho_{i\varepsilon}^{(2)}}{\partial t} - \nabla \cdot [\mu_{i\varepsilon}^{(2)} \rho_{i\varepsilon}^{(2)} \nabla p(\rho_{i\varepsilon}^{(1)} + \rho_{i\varepsilon}^{(2)})] = \Gamma_{i\varepsilon}^{(2)}(\rho_{i\varepsilon}^{(2)}) & \text{su} \quad \mathcal{D}_{i\varepsilon} \\ [\![\mu^{(1)} \rho^{(1)} \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2, j = i + 1 \\ [\![\mu^{(2)} \rho^{(2)} \nabla p(\rho^{(1)} + \rho^{(2)}) \cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2, j = i + 1 \\ [\![\rho^{(1)}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2, j = i + 1 \\ [\![\rho^{(2)}]\!] = 0. & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon}, i = 1, 2, j = i + 1 \end{cases}$$

In modo analogo a quanto fatto nel caso precedente, il sistema (2.7) può essere riscritto in modo adimensionale. In particolare, usiamo le stesse adimensionalizzazioni già presentate per le coordinate temporali, le coordinate spaziali e i coefficienti di mobilità delle cellule. Infine, sostituendo come nuove variabili del sistema adimensionale $u_1 = \rho_{i\varepsilon}^{(1)}$ e $u_2 = \rho_{i\varepsilon}^{(2)}$ per $i = 1, 2, 3$, e utilizzando le ipotesi teoriche fornite all'inizio del capitolo per il termine di pressione (2.2), per il termine di crescita (2.1) e per i coefficienti di mobilità

si avrà

(2.8)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial u_1}{\partial t} - \nabla \cdot [(\hat{\mu}^{(1)}_{out}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}^{(1)}_{int}\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}})u_1 \nabla(u_1+u_2)] = \gamma^{(1)}u_1(1-u_1)\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} & \text{su} \quad \mathcal{D} \\ \dfrac{\partial u_2}{\partial t} - \nabla \cdot [(\hat{\mu}^{(2)}_{out}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}^{(2)}_{int}\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}})u_2 \nabla(u_1+u_2)] = \gamma^{(2)}u_2(1-u_2)\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} & \text{su} \quad \mathcal{D} \\ [\![(\hat{\mu}^{(1)}_{out}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}^{(1)}_{int}\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}})u_1 \nabla(u_1+u_2)\cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \\ [\![(\hat{\mu}^{(2)}_{out}(\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{1\varepsilon}} + \mathcal{X}_{\mathcal{D}_{3\varepsilon}}) + \varepsilon \hat{\mu}^{(2)}_{int}\mathcal{X}_{\mathcal{D}_{2\varepsilon}})u_2 \nabla(u_1+u_2)\cdot \mathbf{n}]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \\ [\![u_1]\!] = 0 & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \\ [\![u_2]\!] = 0, & \text{su} \quad \Sigma_{ij\varepsilon} \end{cases}$$

con $i = 1, 2$ e $j = 1 + 1$.

Analogamente, ricordiamo che per risolvere il problema limite è necessario risolvere il sistema

(2.9)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial \tilde{\rho}^{(1)}_i}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\tilde{\mu}^{(1)}_i \tilde{\rho}^{(1)}_i \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_i + \tilde{\rho}^{(2)}_i)\right) = \tilde{\Gamma}^{(1)}_i(\tilde{\rho}^{(1)}_i) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3 \\ \dfrac{\partial \tilde{\rho}^{(2)}_i}{\partial t} - \nabla \cdot \left(\tilde{\mu}^{(2)}_i \tilde{\rho}^{(2)}_i \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_i + \tilde{\rho}^{(2)}_i)\right) = \tilde{\Gamma}^{(2)}_i(\tilde{\rho}^{(2)}_i) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_i, i = 1,3 \\ \tilde{\mu}^{(1)}_1 \tilde{\rho}^{(1)}_1 \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_1 + \tilde{\rho}^{(2)}_1)\cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}^{(1)}_3 \tilde{\rho}^{(1)}_3 \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_3 + \tilde{\rho}^{(2)}_3)\cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \tilde{\mu}^{(2)}_1 \tilde{\rho}^{(2)}_1 \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_1 + \tilde{\rho}^{(2)}_1)\cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} = \tilde{\mu}^{(2)}_3 \tilde{\rho}^{(2)}_3 \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_3 + \tilde{\rho}^{(2)}_3)\cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ [\![\Pi]\!] = \left(\dfrac{\tilde{\mu}^{(1)}_1}{\tilde{\mu}^{(1)}_{13}}\tilde{\rho}^{(1)}_1 + \dfrac{\tilde{\mu}^{(2)}_1}{\tilde{\mu}^{(2)}_{13}}\tilde{\rho}^{(2)}_1\right) \nabla p(\tilde{\rho}^{(1)}_1 + \tilde{\rho}^{(2)}_1)\cdot \tilde{\mathbf{n}}_{13} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13}, \end{cases}$$

che può essere riscritto in modo adimensionalizzato sostituendo $u_1 = \tilde{\rho}^{(1)}_1$, $u_2 = \tilde{\rho}^{(1)}_3$, $u_3 = \tilde{\rho}^{(2)}_1$ e $u_4 = \tilde{\rho}^{(2)}_3$, e scegliendo una funzione Π tale che $[\![\Pi]\!] =$

$(u_2 + u_4)^2 - (u_1 + u_3)^2$. Facendo le dovute sostituzioni si ottiene quindi

(2.10)
$$\begin{cases} \dfrac{\partial u_1}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(1)} u_1 \nabla(u_1 + u_3)] = \gamma^{(1)} u_1 (1 - u_1) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_1 \\ \dfrac{\partial u_2}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(1)} u_2 \nabla(u_2 + u_4)] = 0 & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_3 \\ \dfrac{\partial u_3}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(2)} u_3 \nabla(u_1 + u_3)] = \gamma^{(2)} u_3 (1 - u_3) & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_1 \\ \dfrac{\partial u_4}{\partial t} - \nabla \cdot [\hat{\mu}_{out}^{(2)} u_4 \nabla(u_2 + u_4)] = 0 & \text{su} \quad \tilde{\mathcal{D}}_3 \\ \hat{\mu}_{out}^{(1)} u_1 \nabla(u_1 + u_3) \cdot \mathbf{n} = \hat{\mu}_{out}^{(1)} u_2 \nabla(u_2 + u_4) \cdot \mathbf{n} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \hat{\mu}_{out}^{(2)} u_3 \nabla(u_1 + u_3) \cdot \mathbf{n} = \hat{\mu}_{out}^{(2)} u_4 \nabla(u_2 + u_4) \cdot \mathbf{n} & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \\ \dfrac{[(u_2 + u_4)^2 - (u_1 + u_3)^2]}{2} = \left(\dfrac{\hat{\mu}_{out}^{(1)}}{\hat{\mu}_{int}^{(1)}} u_1 + \dfrac{\hat{\mu}_{out}^{(2)}}{\hat{\mu}_{int}^{(2)}} u_3 \right) \nabla(u_1 + u_3) \cdot \mathbf{n}, & \text{su} \quad \tilde{\Sigma}_{13} \end{cases}$$

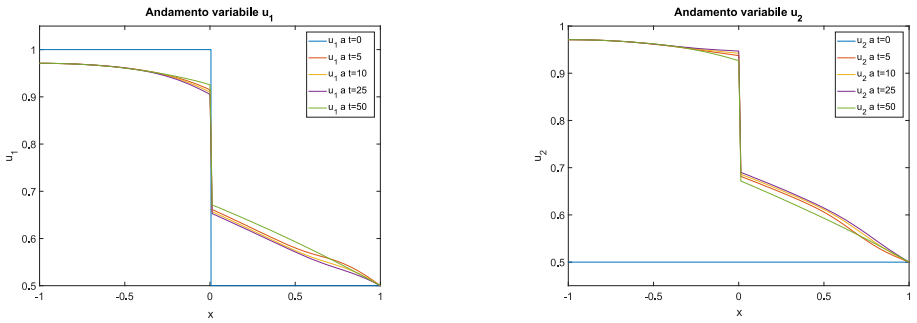
con $\mathbf{n} := \tilde{\mathbf{n}}_{13}$ per semplicità di notazione.

Prima di vedere quali sono i risultati ottenuti dalle simulazioni si sottolinea che per implementare sul software Comsol il sistema (2.10) verranno definite quattro equazioni di tipo parabolico, una per ogni variabile u_i, $i = 1, ..4$, nei rispettivi sottodominii. Facendo in questo modo sarà quindi necessario imporre manualmente le condizioni di continuità dei flussi e di salto della funzione Π all'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$. Essendo questo un sistema definito in realtà da un'equazione di tipo parabolico e da una di tipo iperbolico è chiaro che si ha a disposizione solo una condizione che descrive come avviene il salto della funzione Π all'interfaccia, e non due come nel Caso 1. Per questo motivo, sul software Comsol, verrà implementata la stessa condizione di flusso per entrambe le popolazioni, con l'accortezza di verificare, in seguito, che questa venga effettivamente letta nel modo corretto.

2.3.2 Risultati delle simulazioni

Come fatto nel Caso 1, mostriamo prima di tutto che il movimento delle cellule ottenuto dalle simulazioni è coerente con ciò che ci aspettiamo essere

biologicamente corretto. In Figura 2.7 sono riportati gli andamenti della pri-



(a) (b)

Figura 2.7: Andamento delle cellule della prima, (a), e della seconda popolazione di cellule, (b), per diversi istanti temporali, con $\hat{\mu}^{(1)}_{out} = 0.2$, $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$, $\hat{\mu}^{(2)}_{out} = 0.2$ e $\hat{\mu}^{(2)}_{int} = 0.1$.

ma popolazione di cellule, a sinistra, e della seconda, a destra, per il problema con membrana di spessore ε, per diversi istanti temporali. Le condizioni iniziali, riportate in blu per entrambi i grafici, mostrano che consideriamo un sistema di cellule in cui la prima popolazione ha una densità di cellule costante peri a 1 in $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e pari a 0.5 altrove mentre la seconda popolazione di cellule è distribuita in modo costante su tutto il dominio $\mathcal{D}$ intorno al valore di 0.5. Dal grafico di destra vediamo che le cellule della prima popolazione attraversano velocemente la membrana $\mathcal{D}_{2\varepsilon}$ e vanno a posizionarsi nel dominio $\mathcal{D}_{3\epsilon}$ nei primissimi istanti della simulazione. La seconda popolazione ha, invece, una rapida crescita di cellule nel dominio $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ dovuta sia alla presenza di un termine di crescita non nullo sia alla dipendenza dell'equazione che ne descrive il comportamento con l'equazione che descrive il comportamento delle cellule della prima popolazione. Infatti, come si vede dal sistema (2.8) le equazioni sono tra loro accoppiate, quindi i movimenti delle cellule delle due popolazioni non sono indipendenti tra loro, come era stato osservato per la stessa simulazione condotta per il Caso 1.

Anche per questo caso è interessante vedere come e in che misura il problema limite è in grado di approssimare la soluzione ottenuta con il problema

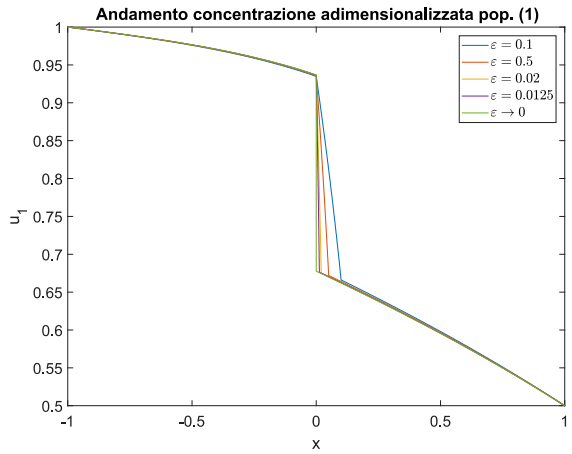


Figura 2.8: Andamento della concentrazione adimensionalizzata delle cellule della prima popolazione all'istante di tempo fissato $t = 50$ per la condizione iniziale $u_1(t = 0) = \frac{-x^2-2x-1}{8}$, con le condizioni al bordo $u_1(x = -1) = 1$ e $u_1(x = 1) = 0.5$ e i coefficienti di mobilità pari a $\hat{\mu}_{out}^{(1)} = 0.2$ e $\hat{\mu}_{int}^{(1)} = 0.1$. Nel grafico sono presenti le soluzioni per $\varepsilon = 0.1$, $\varepsilon = 0.05$, $\varepsilon = 0.02$, $\varepsilon = 0.0125$ del problema con spessore finito e la soluzione del problema limite.

con membrana di spessore finito. Per come sono state impostate le simulazioni sul software Comsol i coefficienti di mobilità e il tasso di crescita netto delle cellule vengono presi uguali tra di loro per risolvere questo specifico caso. Per questo motivo verranno ora mostati solo i risultati relativi alla prima popolazione, essendo quelli della seconda uguali a quest'ultimi. In Figura 2.8 sono riportate le soluzioni del problema con membrana di spessore finito per quattro diversi valori del paramentro ε e la soluzione del problema limite per un istante di tempo fissato. Dalla figura è evidente che, nell'intervallo $(0, \varepsilon)$, le soluzioni ottenute con il problema (2.8) tendono gradualmente ad avvicinarsi alla soluzione del problema limite (2.10) per valori di ε che diminuiscono. Al di fuori di questa regione le soluzioni dei due problemi sono completamente coincidenti e questo sta a indicare che il problema limite rappresenta una buona approssimazione del problema con spessore finito per

vallori di ε sufficientemente piccoli.

Infine, per valutare in modo rigoroso in che modo l'approssimazione del problema limite sia efficace è utile calcolare l'errore relativo tra la soluzione del problema con interfaccia di spessore ε e quella del problema limite stesso, come fatto per il Caso 1. In Figura 2.9 è riportato l'andamento della norma dell'errore relativo in funzione del valore del parametro ε. Dall'immagine

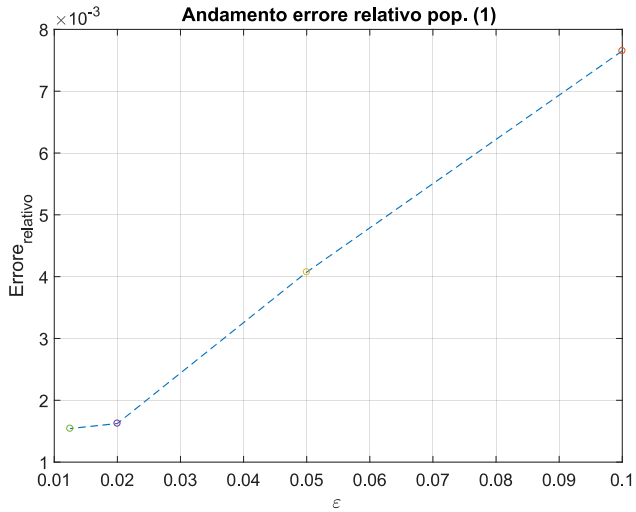


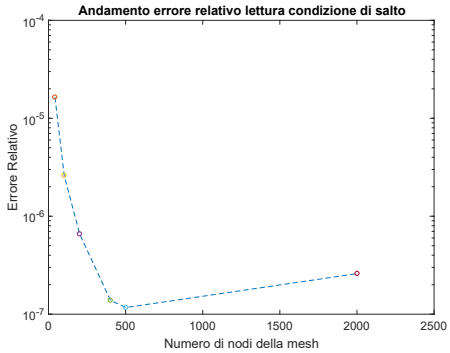
Figura 2.9: Andamento dell'errore relativo tra la soluzione del problema limite e quella del problema con membrana di spessore finito per la prima popolazione di cellule. Le soluzioni del problema (2.4) prese in esame sono quelle relative al valore del parametro ε pari a $\varepsilon = 0.1$, $\varepsilon = 0.05$, $\varepsilon = 0.02$ e $\varepsilon = 0.0125$.

è evidente che l'errore diminuisce sensibilimente mano a mano che vengono presi in esame valori sempre minori del parametro ε. In particolare, per l'ultima simulazione presa in esame, relativa al parametro $\varepsilon = 0.0125$, si ha che l'errore relativo calcolato si assesta su un valore dell'ordine di 10^{-3}, come visto nelle analoghe simulazioni del Caso 1.

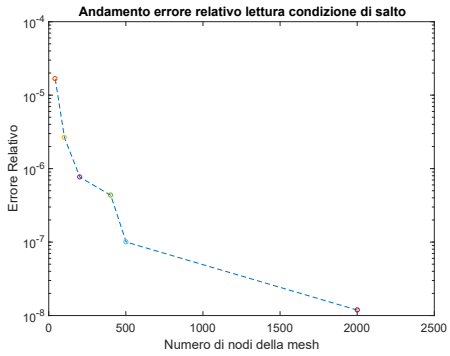
2.3.3 Verifica sulla lettura della condizione di salto

Come è stato detto all'inizio della sezione precedente, nelle simulazioni del Caso 2, in cui il termine di pressione dipende dalla somma delle concentrazioni adimensionalizzate di entrambe le popolazioni, il sistema che descrive il problema limite (2.10) viene completato da una condizione di interfaccia in meno rispetto al Caso 1. Questo implica che nell'implementazione del problema sul software Comsol venga utilizzata due volte la stessa condizione di interfaccia che descrive come avviene il salto della funzione Π. Facendo in questo modo, il software legge il numero di condizioni che gli sono necessarie per chiudere il problema e poter procedere alla risoluzione, ma nella realtà la condizione di salto viene usata come vincolo sull'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$ sia per la prima popolazione che per la seconda. Proprio per questo motivo è necessaria un'ulteriore verifica che assicuri che questa condizione di salto venga letta e interpretata dal software nel modo corretto.

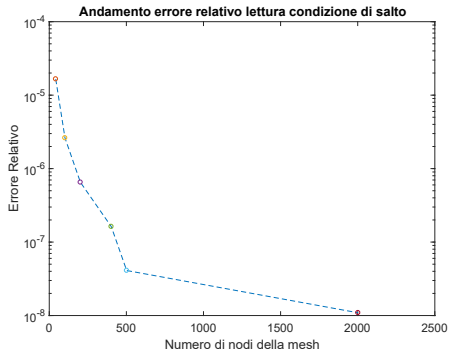
Nei grafici in Figura (2.10) viene riportato l'andamento dell'errore relativo calcolato tra il flusso nel dominio $\tilde{\mathcal{D}}_3$ e il valore del salto della funzione Π in corrispondenza dell'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$ rispetto al numero di nodi della mesh. Infatti, per verificare che la condizione venga letta in modo soddisfacente verifichiamo che per mesh via via più raffinate costruite sul dominio $\mathcal{D}$, l'errore nella lettura di tale condizione tenda il più possibile a zero. Dai grafici è evidente che per mesh sufficientemente raffinate, con un numero di nodi elevato, l'errore relativo si stabilizza su valori dell'ordine di $10^{-7}/10^{-8}$ per tutti gli istanti di tempo considerati.



(a) *Errore relativo all'istante* $t = 10$.



(b) *Errore relativo all'istante* $t = 25$.



(c) *Errore relativo all'istante* $t = 50$.

Figura 2.10: Andamento dell'errore relativo tra il flusso calcolato nel dominio $\tilde{\mathcal{D}}_3$ e il valore del salto della funzione Π in corrispondenza dell'interfaccia $\tilde{\Sigma}_{13}$, posta in $x = 0$, per tre diversi istanti temporali.

Capitolo 3

Simulazioni numeriche: 2D

In questo capitolo verranno presentati alcuni risultati ottenuti dall'applicazione dei modelli teorici precedentemente presentati al caso di un sistema bidimensionale in cui convivono due popolazioni cellulari.

Nella prima parte verrà presentato un caso più semplice di trasmissione cellulare attraverso una membrana interamente permeabile, nella seconda, invece, verrà presentato il caso in cui solo una piccola porzione della membrana risulta permeabile al passaggio delle cellule. Anche in questo caso le simulazioni sono state condotte tramite il software **Comsol Multiphysics**, mentre i dati sono stati elaborati tramite **Matlab**.

3.1 Ipotesi teoriche

Come detto nell'introduzione del capitolo, i risultati delle simulazioni che verranno ora presentati, sono relativi allo studio di un problema bidimensionale in cui convivono due popolazioni il cui termine di pressione dipende, rispettivamente, dalla concentrazione adimensionalizzata della prima popolazione e dalla concentrazione adimensionalizzata della seconda popolazione di cellule (l'ipotesi sul termine di pressione è quindi analoga a quella fatta nel Caso 1 per un sistema monodimensionale).

Figura 3.1: Geometria su cui sono state condotte le simulazioni del problema con membrana di spessore finito, a sinistra, e del problema limite, a destra. Per il problema di sinistra si hanno i sottodominii $\mathcal{D}_{1\varepsilon} = (-1,0) \times (0,1)$, $\mathcal{D}_{2\varepsilon} = (0,\varepsilon) \times (0,1)$ e $\mathcal{D}_{3\varepsilon} = (\varepsilon,1) \times (0,1)$ separati dalle interfacce $\Sigma_{12\varepsilon}$ e $\Sigma_{23\varepsilon}$. Analogamente, per il problema di destra si ha il dominio $\tilde{\mathcal{D}}_1 = (-1,0) \times (0,1)$ separato dalla membrana $\tilde{\Sigma}_{13}$ dal dominio $\tilde{\mathcal{D}}_3 = (0,1) \times (0,1)$.

La geometria su cui sono state condotte tutte le simulazioni è rappresentata in Figura 3.1, generalizzazione al bidimensionale di quella già usata per la simulazioni 1D nel capitolo precedente.

In modo analogo a quanto fatto nel caso monodimensionale consideriamo, per entrambe le popolazioni presenti, un termine di nascita come quello dato nella definizione (2.1),un termine di pressione come quello presentato in (2.2) e effettuiamo una scelta analoga anche per i coefficienti di mobilità delle cellule.

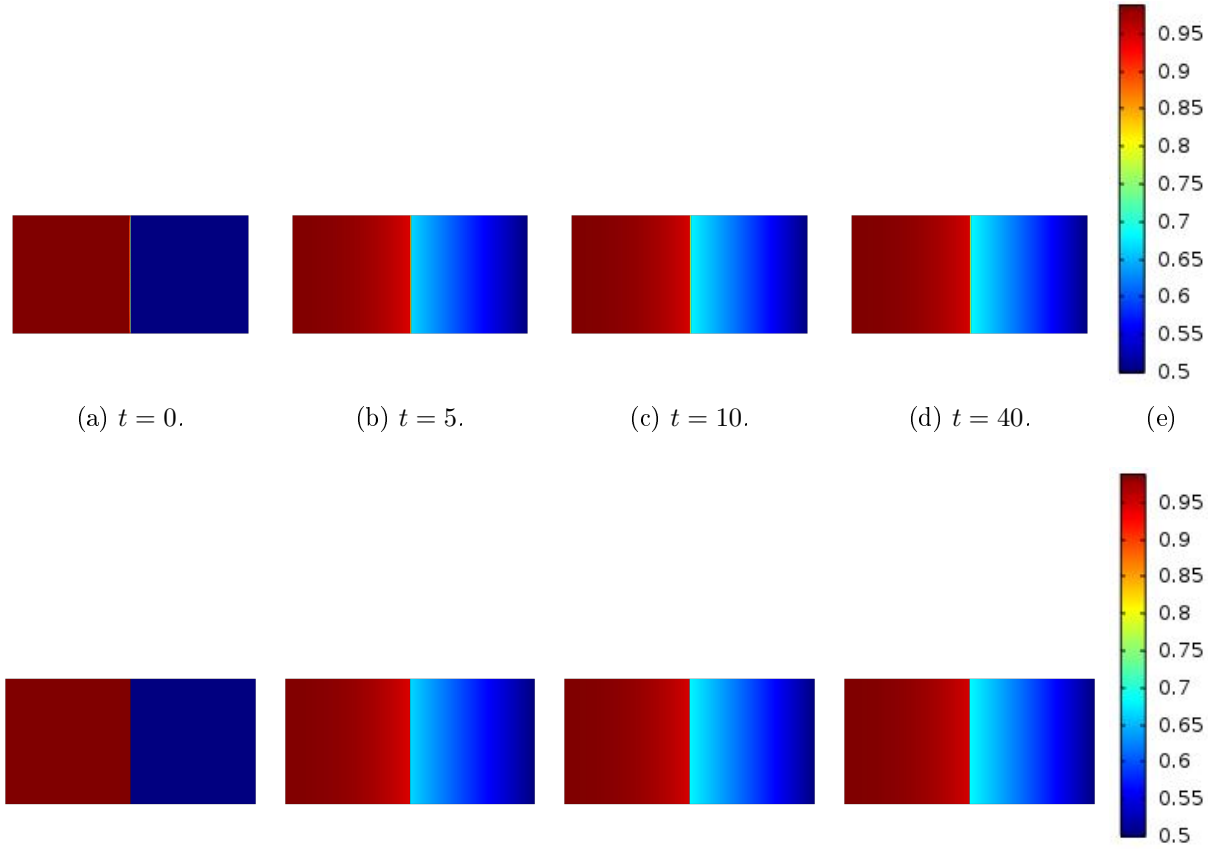
3.2 Risultati delle simulazioni

Come primo risultato mostriamo come avviene la migrazione delle cellule attraverso la membrana, sia per il problema con membrana di spessore finito sia per il problema limite. Ricordiamo che il sistema da implementare per le simulazioni del problema con membrana di spessore finito è (2.4), mentre

quello per il problema limite è (2.6). Ovviamente, ci aspettiamo che il comportamento fisico delle cellule sia analogo in entrambi i problemi e coerente con il comportamento fisico e biologico che conosciamo dalla teoria.

In Figura 3.2 sono riportati i risultati delle simulazioni che mostrano come avviene la migrazione delle cellule della prima popolazione per il problema con membrana di spessore ε, in alto, e quelli del problema limite, in basso. Dai risultati delle simulazioni è chiaro che il risultato ottenuto è coerente con quanto ottenuto nelle analoghe simulazioni del caso monodimensionale in cui si assiste a un rapido passaggio delle cellule, inizialmente concentrate nel sottodominio $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e nell'analogo $\tilde{\mathcal{D}}_1$, attraverso la membrana verso il sottodominio di destra. Anche in questo caso si ha che la migrazione delle cellule da un dominio all'altro avviene abbastanza velocemente, essendo questa strettamanente correlata alla scelta dei valori numerici dei coefficienti di mobilità. Il risultato per la seconda popolazione di cellule è presentato in Figura 3.3, dove vengono riportati gli andamenti dei movimenti delle cellule del problema con membrana di spessore finito, in alto, e del problema limite, in basso. Anche in questo caso il risultato ottenuto è assolutamente coerente con quello ottenuto per il caso monodimensionale in cui da una situazione di distribuzione costante delle cellule in tutto il dominio $\mathcal{D}$ si assiste a una rapida crescita della frazione volumica delle cellule nei sottodominii $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e nell'analogo $\tilde{\mathcal{D}}_1$. Negli istanti subito successivi le cellule attraversano la membrana e si spostano gradualmente verso destra.

Già da questi primi risultati presentati si vede che il problema limite sembra rappresentare una buona rappresentazione delle soluzioni del problema con membrana di spessore finito, per tutti gli istanti temporali presi in esame. In Figura 3.4 sono presentati gli andamenti degli errori relativi per la prima e la seconda popolazione di cellule, rispettivamente, a sinistra e a destra. L'errore relativo è stato calcolato come differenza tra il valore della soluzione calcolato con il problema di membrana di spessore finito e quella ottenuta con il problema limite per un singolo istante di tempo e per diversi valori, via via più piccoli, del parametro ε. Dai grafici è evidente che, nuovamente,



(a) $t = 0$. (b) $t = 5$. (c) $t = 10$. (d) $t = 40$. (e)

(f) $t = 0$. (g) $t = 5$. (h) $t = 10$. (i) $t = 40$. (j)

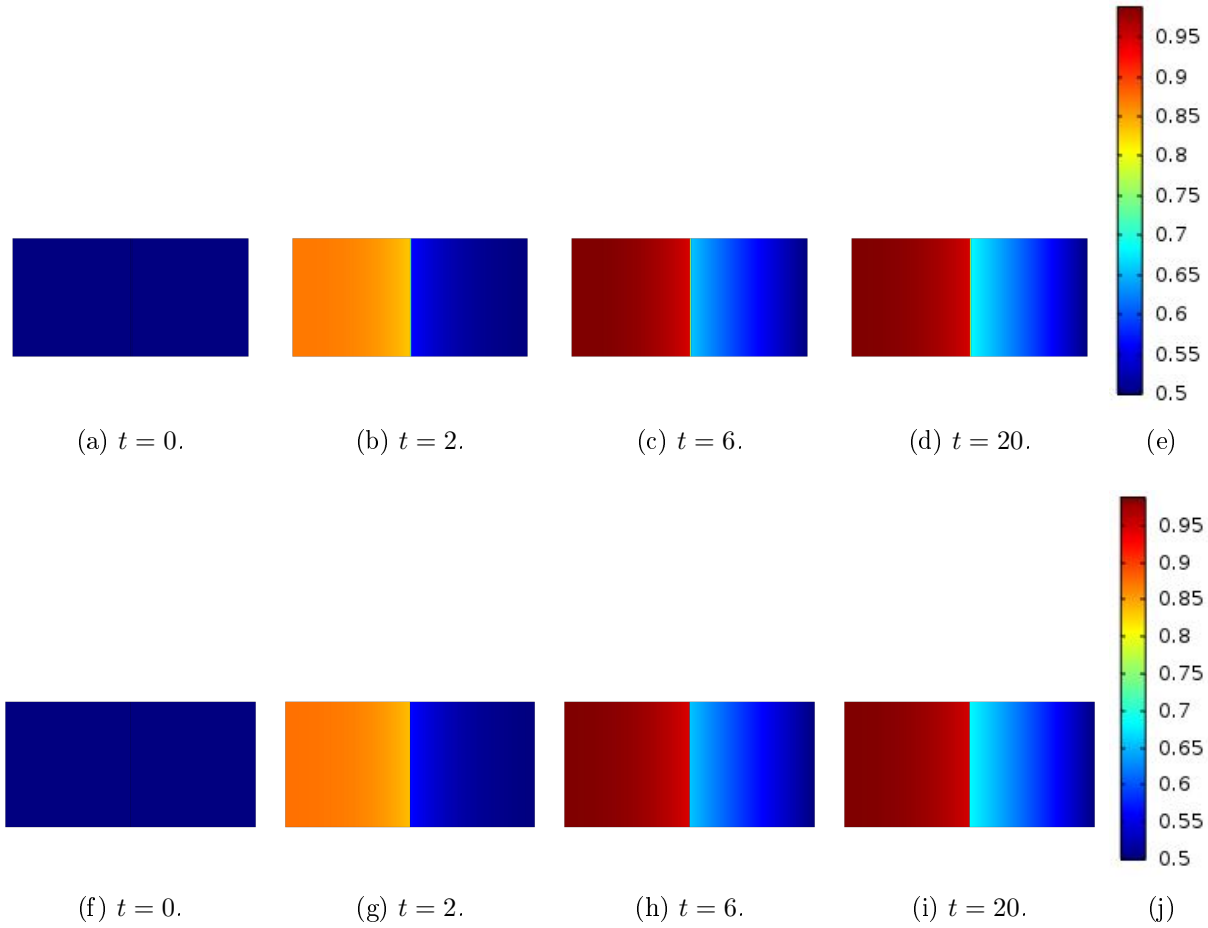
Figura 3.2: Andamento della frazione volumica delle cellule della prima popolazione per il problema con membrana di spessore finito, (a)-(d), e per il problema limite, (f)-(i), con condizione iniziale $u_1(t = 0) = 1$ in $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e $u_1(t = 0) = 0.5$ altrove e condizioni al bordo $u_1(x = -1) = 1$, $u_1(x = 1) = 0.5$ e condizioni di flusso nullo sui lati restanti. I parametri usati per le simulazioni sono $\hat{\mu}^{(1)}_{out} = 0.2$ e $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$.

si ottiene un errore dell'ordine di 10^{-3} per entrambe le popolazioni cellulari prese in esame.

3.3 Caso particolare: membrana impermeabile

Come detto all'inizio del capitolo, per il caso di un sistema bidimensionale sono state condotte delle prove anche in un caso particolare in cui solamente in una parte della membrana vi è possibilità di far passare le cellule. In questo modo si sta considerando il caso biologico in cui una regione delle membrana risulta permeabile al passaggio delle cellule, magari perchè precedentemente danneggiata, mentre un'altra regione resta completamente impermeabile. La geometria su cui sono state condotte tali simulazioni è quella della Figura 3.5, in cui la zona rossa rappresenta, sia per il problema con membrana di spessore finito sia per il problema limite, l'unica regione permeabile del dominio. Per ottenere una situazione di questo tipo è necessario compiere una scelta differente per i coefficienti di mobilità delle cellule rispetto a quanto fatto fino ad adesso. Infatti, i coefficienti $\hat{\mu}_{int}^{(\alpha)}$ vengono impostati tali che, per il problema con membrana di spessore ε si ha $\hat{\mu}_{int}^{(\alpha)} = 0$ se $(x, y) \notin \mathcal{D}_p$ e $\hat{\mu}_{int}^{(\alpha)} \neq 0$ se $(x, y) \in \mathcal{D}_p$ e, analogamente per il problema limite $\hat{\mu}_{int}^{(\alpha)} \neq 0$ se il punto appartiene alla parte permeabile della membrana, definita come $\tilde{\Sigma}_p$, e nullo altrove, per $\alpha = 1, 2$. Ovviamente i sistemi che sono implemenati sono gli stessi del caso precedente, e quindi (2.4) per il problema con membrana di spessore finito e (2.6) per il relativo problema limite.

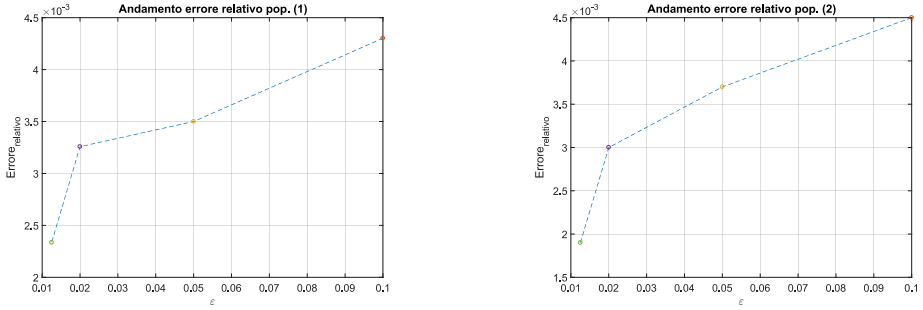
In Figura 3.6 sono riportati gli andamenti di $\rho_{ij\varepsilon}^{(1)}$ per il problema con membrana di spessore finito (con $i = 1, 2$ e $j = i + 1$) in alto, e di $\tilde{\rho}_i^{(1)}$ (con $i = 1, 3$) per il problema limite, in basso. Come nella sezione precedente, la condizione iniziale imposta alle simulazioni vede una concentrazione della maggior parte delle cellule nei sottodominii $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e $\tilde{\mathcal{D}}_1$. Nei primi istanti della simulazione si assiste a un passaggio delle cellule attraverso la membrana solo nella zona permeabile di quest'ultima, esattamente come ci aspettiamo avvenga questa migrazione. Anche in questo caso notiamo che, data la scel-



(a) $t = 0$. (b) $t = 2$. (c) $t = 6$. (d) $t = 20$. (e)

(f) $t = 0$. (g) $t = 2$. (h) $t = 6$. (i) $t = 20$. (j)

Figura 3.3: Andamento della frazione volumica delle cellule della seconda popolazione per il problema con membrana di spessore finito, (a)-(d), e per il problema limite, (f)-(i), con condizione iniziale $u_2(t = 0) = 0.5$ su tutto il dominio e condizioni al bordo $u_2(x = 1) = 0.5$ e condizioni di flusso nullo sui lati restanti. I parametri usati per le simulazioni sono $\hat{\mu}^{(2)}_{out} = 0.2$ e $\hat{\mu}^{(2)}_{int} = 0.1$.



(a) (b)

Figura 3.4: Andamento dell'errore relativo tra la soluzione del problema limite e quella del problema con membrana di spessore finito per la prima popolazione, (a), e la seconda popolazione di cellule, (b), all'istante di tempo $t = 50$. Le soluzioni del problema (2.4) prese in esame sono quelle relative al valore del parametro ε pari a $\varepsilon = 0.1$, $\varepsilon = 0.05$, $\varepsilon = 0.02$ e $\varepsilon = 0.0125$.

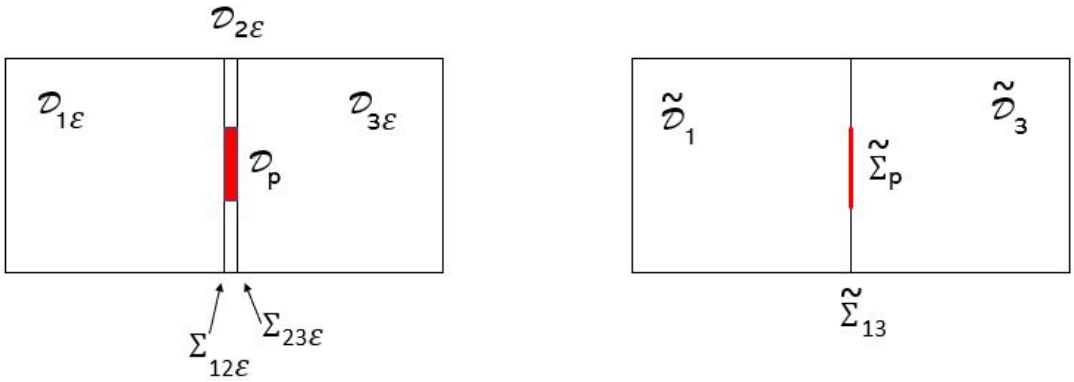
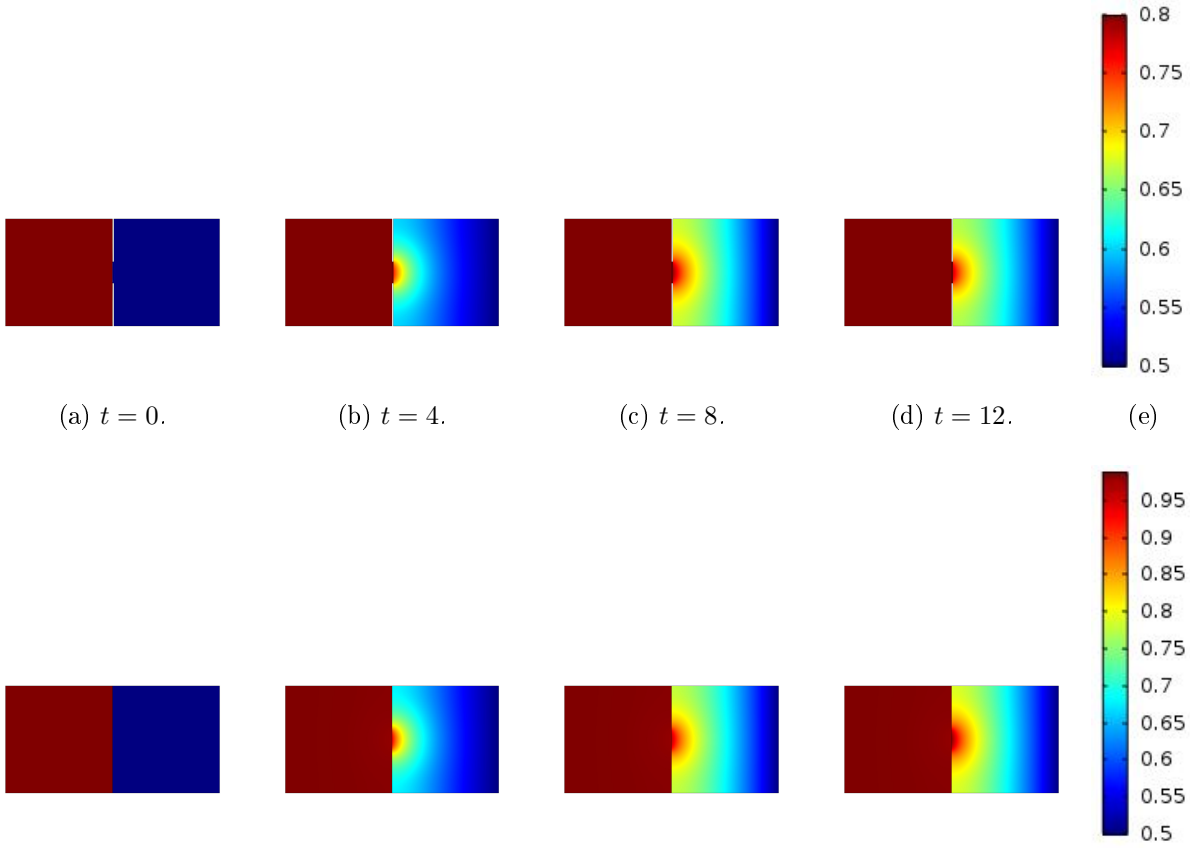


Figura 3.5: Geometria su cui sono state condotte le simulazioni del problema con membrana di spessore finito, a sinistra, e del problema limite, a destra per il caso particolare in cui solo una parte della membrana risulta permeabile al passaggio delle cellule. Rispetto alle precedenti simulazioni 2D si introduce, per il problema con membrana di spessore finito, il dominio $\mathcal{D}_p = (0, \varepsilon) \times (0.4, 0.6) \in \mathcal{D}_{2\varepsilon}$ unica regione permeabile al passaggio delle cellule della membrana. In modo analogo, per il problema limite, si introduce il dominio permeabile $\tilde{\Sigma}_p \in \tilde{\Sigma}_{13}$.



(a) $t = 0$. (b) $t = 4$. (c) $t = 8$. (d) $t = 12$. (e)

(f) $t = 0$. (g) $t = 4$. (h) $t = 8$. (i) $t = 12$. (j)

Figura 3.6: Andamento della frazione volumica delle cellule della prima popolazione per il problema con membrana di spessore finito, (a)-(d), e per il problema limite, (f)-(i) nel caso particolare in cui solo una regione della membrana risulta permeabile al passaggio delle cellule. La condizione iniziale scelta è $u_1(t = 0) = 1$ in $\mathcal{D}_{1\varepsilon}$ e $u_1(t = 0) = 0.5$. La scala dei colori (e) si riferisce al comportamento delle cellule nel dominio $\mathcal{D}_{3\varepsilon}$, mentre la scala (j) si riferisce al dominio $\tilde{\mathcal{D}}_3$. I parametri usati per le simulazioni sono $\hat{\mu}^{(1)}_{out} = 0.5$ e $\hat{\mu}^{(1)}_{int} = 0.1$.

ta dei coefficienti, il movimento delle cellule della prima popolazione risulta molto rapido e che, a un primo sguardo, il problema con membrana di spessore finito e il problema limite sembrano avere due comportamenti molto simili tra di loro. Il comportamento della seconda popolazione di cellule è assolutamente analogo a quello già presentato per la prima popolazione: vi è una crescita della frazione volumica delle cellule nel sottodominio di sinistra, seguita da una migrazione di queste nuove cellule verso gli altri sottodominii.

Infine, in Figura 3.7 è rappresentato l'andameno dell'errore relativo calcolato come differenza tra i valori delle soluzioni del problema con membrana di spessore finito e quelli del problema limite, per diversi valori del parametro ε. Anche in questo caso si ha che, per valori sufficientemente piccoli del parametro ε, l'errore tra le due soluzioni è dell'ordine di 10^{-3}.

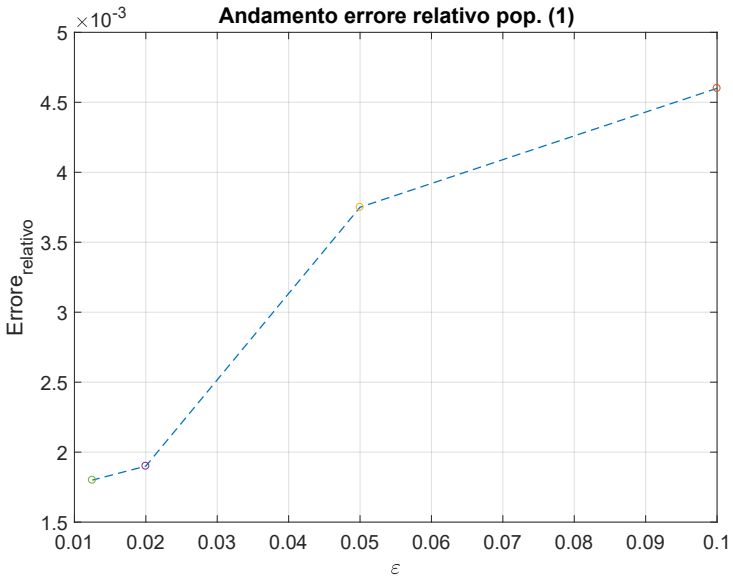


Figura 3.7: Andamento dell'errore relativo tra la soluzione del problema limite e quella del problema con membrana di spessore finito per la prima popolazione di cellule, all'istante di tempo $t = 30$. Le soluzioni del problema (2.4) prese in esame sono quelle relative al valore del parametro ε pari a $\varepsilon = 0.1$, $\varepsilon = 0.05$, $\varepsilon = 0.02$ e $\varepsilon = 0.0125$.

Conclusioni

Lo scopo di questa tesi era la derivazione di un modello matematico che fosse utile a descrivere un sistema con più di una popolazione di cellule e la loro migrazione attraverso una membrana fisica. Il primo fatto che si vuole sottolineare è che i risultati ottenuti nel caso di un sistema monodimensionale sono assolutamente coerenti con quelli ottenuti nel caso di un sistema bidimensionale.

Il primo obiettivo di questa tesi era quello di ottenere dei risultati che fossero biologicamente coerenti con il reale comportamento delle cellule. Le simulazioni condotte ci hanno mostrato che, in effetti, il movimento delle cellule attraverso la membrana è più che coerente con la realtà sia per il problema con membrana di spessore finito sia per il problema limite.

Il secondo obiettivo era quello di individuare un modello matematico che fosse in grado di descrivere la migrazione delle cellule attraverso una membrana di spessore sempre minore con dei risultati che fossero una buona approssimazione di quelli ottenuti con il problema con membrana di spessore ε. I risultati ottenuti dalle simulazioni mostrano che il problema limite rappresenta, in effetti, una buona approssimazione del relativo problema con membrana di spessore finito. In particolare, dai grafici in Figura 2.6, 2.9, 3.4 e 3.7 si vede che l'errore relativo che si ottiene è sempre dell'ordine di 10^{-3}, quindi relativamente piccolo. Questo sta a indicare che, per valori sufficientemente piccoli del parametro ε, il problema limite può sostituire realmente il problema con membrana di spessore finito, anche nel caso in cui solo una piccola parte della membrana risulti permeabile al passaggio delle

cellule. Questo implica, quindi, che il modello considerato è utile allo studio di un problema biologico in cui la membrana che separa i domini ha uno spessore molto più piccolo della dimensione caratteristica del sistema, senza nessuna perdita di informazioni per quanto riguarda la permeabilità della membrana e il movimento esterno delle cellule, anche in presenza di più di una popolazione cellulare.

Bibliografia

[1] M. A. J. Chaplin, C. Giverso, T. Lorenzi, L. Preziosi, *Derivation and application of effective interface conditions for continuum mechanical models of cell invasion through thin membranes.*

[2] M. Ciarletta, D. Iesan, *Elementi di meccanica dei continui con applicazioni*, Pitagora, 1997.

[3] J. Hardin, G. P. Bertoni, L. J. Kleinsmith, *Il mondo della cellula*, 9ª Edizione, Pearson, 2018.

[4] S. Adamo, P. Carinci, M. Molinaro, G. Siracusa, M. Stefanini, E. Ziparo, *Istologia*, 5ª edizione, Piccin Editore, 2008.

[5] V. Monesi et al., *Istologia*, 4ª edizione, PICCIN, 1998.

[6] L. Mesin, *Mathematical models for biomedicine*, 2017, pp.113-115, pp. 126-127.

[7] G. Gaeta, *Modelli matematici in Biologia*, Springer, 2007.

[8] K. Wolf, M. Te Lindert, M. Krause, S. Alexander, J. Te Riet, A. L. Willis, R. M. Hoffman, C. G. Figdor, S. J. Weiss, P. Friedl, *Physical limits of cell migration: control by ecm space and nuclear deformation and tuning by proteolysis and traction force*, Journal Cell Biol, 2013.

[9] S. Li, D. Edgar, R. Fassler, W. Wadsworth, P. Yurchenco, *The role of laminin embryonic cell polarization and tissue organization*, Developmental Cell, 2003.

[10] O. Gallinato, T. Colin, O. Saut, C. Poignard *Tumor growth model of ductal carcinoma: from in situ phase to stroma invasion*, Journal of the Theoretical Biology, 2017, pp.253-260.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare, prima di tutto, il professor Luigi Preziosi, relatore, e la professoressa Chiara Giverso, correlatrice di questa tesi di laurea, oltre che per il costante aiuto fornitomi e per la conoscenza che mi avete donato, per la disponibilià e la precisione dimostratemi durante tutto il periodo di stesura.

Un grande ringraziamento va anche alla mia famiglia. In particolare, ci tengo a ringraziare mio nonno, che oggi non è più con noi, per avermi insegnato e spronato instancabilmente ad amare la matematica in tutte le sue forme. Un enorme grazie va anche a mia madre, a mio padre e a mio fratello, che con il loro enorme sostegno mi hanno permesso di arrivare fino a qui.

Per ultimi ma non meno importanti, i miei amici. Ci siamo sempre sostenuti a vicenda e spesso, anche inconsapevolmente, mi avete aiutato a superare le piccole difficoltà che questo lungo percorso mi ha messo davanti. Grazie!