

FENOMENI DI TRASPORTO : INTRODUZIONE ALLA MODELLAZIONE MATEMATICA E SIMULAZIONE NUMERICA. L1

- ESEMPIO DI INTERESSE : Bioreattore per la coltura di cellule staminali (da utilizzare per la ricostruzione di tessuto osseo o cartilagineo)

Ambito:
INGEGNERIA TISSUTALE

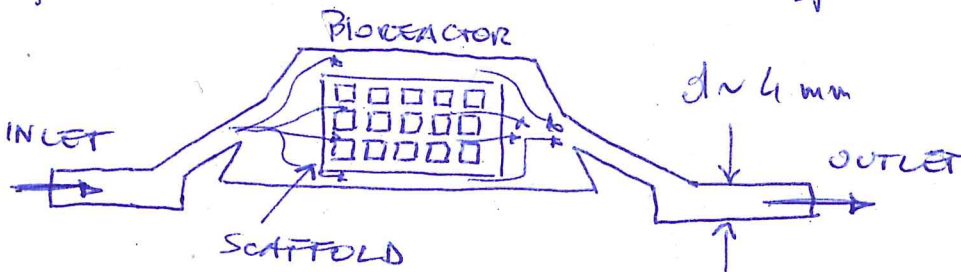
È una apparecchiatura che viene utilizzata per coltivare, su una "impalcatura" detta SCAFFOLD, che rappresenta un supporto 3D temporaneo, cellule staminali in opportune condizioni clinico-fisiche e di apporto di nutrienti (in modo da far sì che possano mantenere la loro capacità di produrre anche "in vitro" le componenti fondamentali della matrice extra-cellulare (ECM), che normalmente producono "in vivo").

Come funziona : si isolano le cellule dal paziente o da altra fonte, si inseriscono le cellule nello scaffold e si fa in modo che le cellule producano un tessuto funzionale impiantabile al posto del

tessuto danneggiato.

Lo scaffold è 2 sue volte inscritto in un BIOREATTORE in grado di controllare il microambiente cellulare, facilitare il trasporto di massa alle cellule e provvedere i necessari segnali regolatori biochimici e fisici.

• SCHEMA DI BIOREATTORE: $L_{tot} \approx 34 \text{ mm}$



$$Q_{in} = Q_{out} \left[\approx 1 \frac{\text{cm}^3}{\text{min}} \right]$$

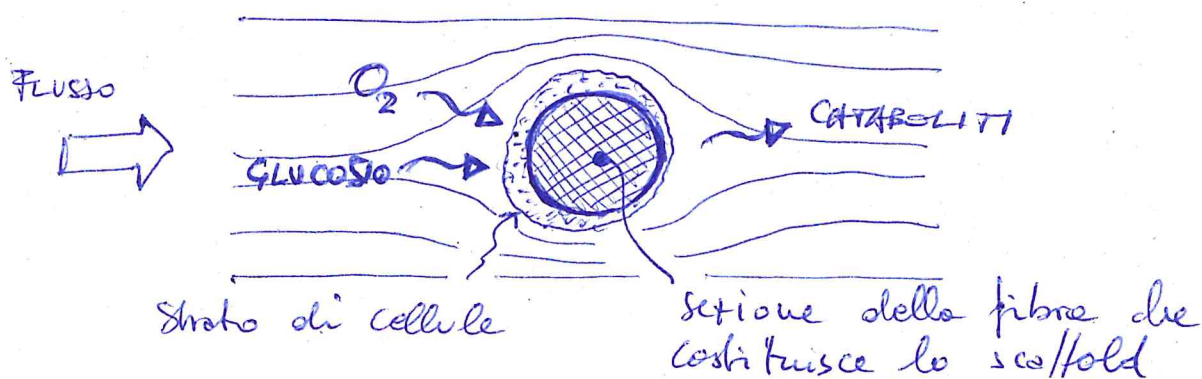
Il bioreattore è alimentato da una soluzione acquosa che contiene glucosio (altamente solubile in acqua) e ossigeno. Tale soluzione fornisce l'apporto di nutrienti necessario alle cellule e serve anche a rimuovere i CATABOLITI (= prodotti di scarto derivanti dal catabolismo delle cellule) che si formano durante il processo di crescita cellulare.

Tipico catabolite cellulare: CO_2 (biossido di carbonio)

• PROBLEMA: Nel bioreattore, la CO_2 tende a non rimanere dissolta in acqua bensì tende

a formare delle piccole bollicine che possono ^{L3}
 crescere per diffusione. Tali bollicine, essendo pro-
 dotte dal catabolite delle cellule, si formano pro-
 prio in corrispondenza dello strato di cellule
 che sta crescendo sullo scaffold e vanno a costi-
 tuire un impedimento per le cellule, in quanto
 queste non riescono a catturare l'ossigeno neces-
 sario a bruciare il glucosio (ovvero fanno più
 fatica a "nutrirsi").

Una possibilità per rimuovere le bolle è di sfruttare
 lo stress idrodinamico prodotto dal passaggio della
 soluzione acquosa in prossimità dello scaffold: uno
 stress elevato, però, può certamente rimuovere le
 bolle di catabolite ma al costo di rimuovere
 anche una porzione delle cellule (a detrimento
 della crescita cellulare).

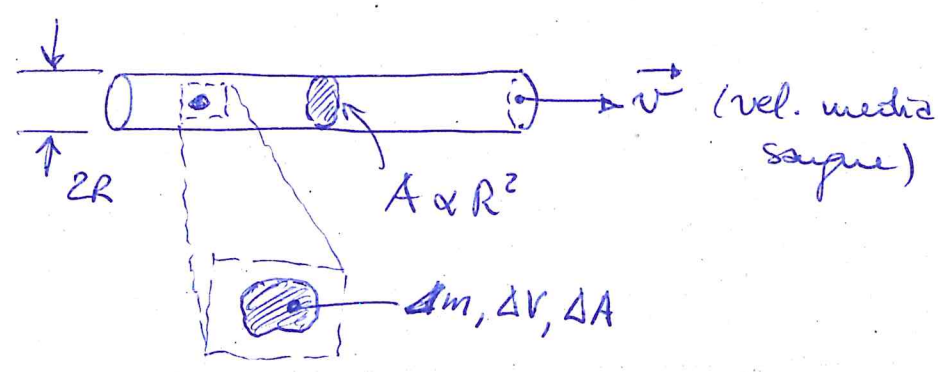


All'interno dello scaffold, la crescita cellulare avviene sfruttando 2 meccanismi principali di trasporto: CONVEZIONE (che controlla il trasporto di ossigeno e glucosio) e DIFFUSIONE (che controlla l'assorbimento di ossigeno e glucosio da parte delle cellule ed il rilascio dei cataboliti).

In questo corso siamo interessati a modellare da un punto di vista matematico tali meccanismi ed a studiarli da un punto di vista numerico.

• TRASPORTO CONVETTIVO VS TRASPORTO DIFFUSIVO

Per spiegare il trasporto convettivo possiamo considerare (come applicazione ad un processo biologico) il flusso di globuli rossi in una arteria:



Def. $f \triangleq \frac{m}{\Delta V} \Big|_{\Delta V \rightarrow}$

Dimensione media di un globulo rosso: $6 \div 8 \mu m$
 Ora, se $\Delta V \sim 0(10 \mu m)$ allora ci possono stare solo

pochi globuli rossi al suo interno. In questo ⁵ caso, la dimensione del volume di controllo è dello stesso ordine di grandezza dei globuli in esso contenuti: non è possibile trattare matematicamente il fluido (sangue) come un continuo. Capiamo quindi che la definizione operativa di densità finita precedentemente vale se il volume ΔV che tende a zero è comunque molto maggiore dei globuli rossi (ovvero degli elementi che costituiscono il fluido).

Nel caso considerato, il meccanismo di trasporto convettivo è associato alla presenza di un moto medio delle molecole di fluido. Tale moto medio induce un flusso volumetrico (in questo caso di sangue) all'interno delle vene:

$$Q \triangleq \bar{v} \cdot A \quad \rightarrow \quad \boxed{m \triangleq \rho Q} \quad \text{PORTATA MASSICA}$$

Esempio di calcolo: $R \cong 1,5 \text{ cm}$ (AORTA)

$$Q \cong 5 \text{ l/min} \cong 8 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3/\text{s}$$

Average vel. $10 \pm 20 \text{ cm/s}$

$$\bar{v} \cong 8 \cdot 10^{-5} / 7 \cdot 10^{-4} \cong 0,1 \text{ m/s}$$

Peak values up to 100 cm/s

$$Re = \frac{\rho \bar{v} D}{\mu} \approx 700 \div 900 \quad \text{FLUSSO LAMINARE} \quad \boxed{6}$$

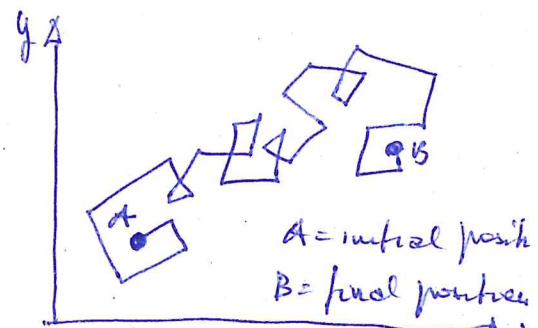
$$\rho_{\text{sangue}} \approx 1050 \div 1060 \quad \text{kg/m}^3$$

$$\mu_{\text{sangue}} \approx 4 \cdot 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s} \quad (3,5 \div 5,5 \text{ volte maggiore della viscosità dell'acqua})$$

↑
DIPENDE DALL'EMATOCRITO

Il trasporto diffusivo, invece, è legato al moto delle molecole del fluido. Tipicamente, la temperatura del fluido genera un moto casuale (MOTO BROWNIANO) che, a sua volta, induce collisioni tra molecole. Tramite tali collisioni avviene il trasporto di massa, di momento e calore (la velocità che dipende da fattori quali dimensione e forma delle molecole, temperatura e viscosità del fluido...)

Nonostante la natura casuale del moto Browniano, si osserva comunque uno spostamento nello spazio della molecola. Tale spostamento è detto RANDOM WALK, e può essere caratterizzato da un opportuno coefficiente.



cento direzione e nell'unità di tempo.

18

Adolf
Eugene
Fick (1828)

$$\Gamma = \left[\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}} \right] = \frac{\text{m}^3}{\text{A}} \quad \text{FLUSSO DI MASSA}$$

Fick, di cui studieremo la legge, fu il primo a scoprire (per un gas) che:

flusso diffusivo \propto gradiente di concentrazione

relazione che è alla base della legge di Fick.

Il nipote di Fick ha inventato le lenti a contatto.

Il coefficiente di diffusione rappresenta proprio il coefficiente di proporzionalità. Osservazioni:

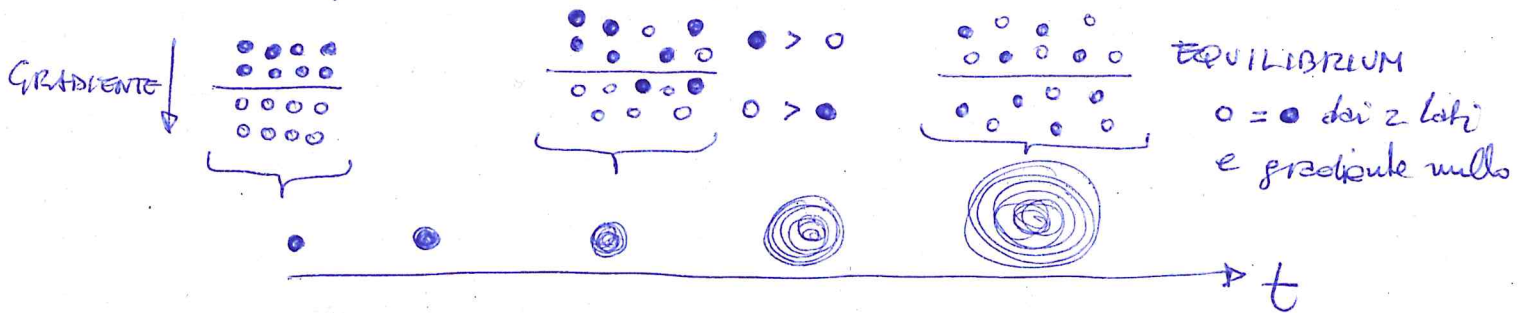
- 1) D_{ij} è maggiore nei gas (che hanno minore densità e minori forze inter-molecolari rispetto ai liquidi)
- 2) Di conseguenza, il trasporto per diffusione è $10^4 \div 10^5$ volte più lento nei liquidi

Ritorniamo un attimo sulla definizione [1].

COEFFICIENTE DI
DIFFUSIONE
(in 2D)

$$D_{ij} = \frac{\langle x^2 \rangle + \langle y^2 \rangle}{4t} \quad [1]$$

N.B. Osservazione macroscopica del random walk:
Spreading (in italiano, appunto, diffusione) di
una pochia di caffè in una tazzina di latte



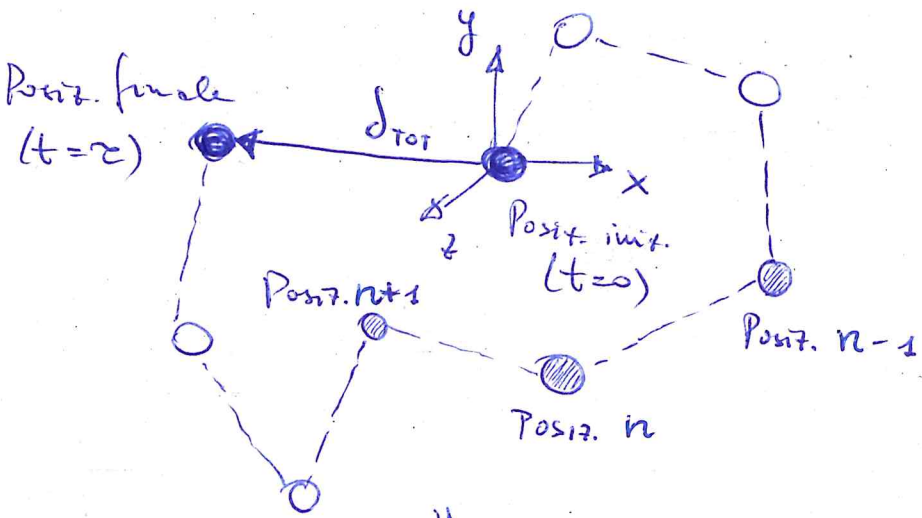
In questo caso, ciò che guida la diffusione
della pochia è la tendenza delle molecole
a diffondere da regioni caratterizzate da alta
concentrazione (di caffè, in questo esempio)
verso regioni caratterizzate da bassa concentra-
zione, ovvero la tendenza a seguire gradienti
di concentrazione.

ALCUNE DEFINIZIONI:

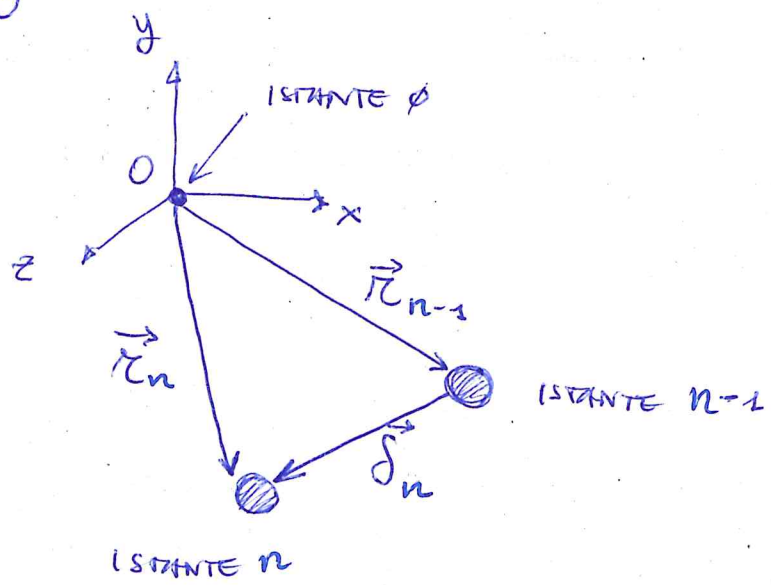
[1] FLUSSO (qta vettoriale): numero di molecole che
attraversano un'area unitaria lungo una

Le $\overline{q^2}$ (x^2) e (y^2) rappresentano lo SPOSTAMENTO QUADRATICO MEDIO nelle direzioni X e y, rispettivamente. Formiscono una misura dello spostamento subito della molecola e quindi del suo random walk.

Consideriamo una situazione del tutto generica in cui una molecola di fluido in quiete subisce uno spostamento δ in un tempo τ :



N.B. Il sistema di riferimento ha origine coincidente con la posizione della molecola al tempo $t=0$



Ciascuna posizione durante il random walk può essere espressa come:

$$\vec{r}_n = \vec{r}_{n-1} + \vec{\delta}_n \quad [2]$$

con $\vec{\delta}_n$ che può cambiare di volta in volta essendo lo spostamento casuale.

N.B. La trattazione è applicabile anche al caso di fluido che si muove, purché il sistema di riferimento si muova alla velocità media del fluido.

Partiamo dall'equazione [2] per ricavare la definizione scritta per D_{ij} . Per semplicità, consideriamo inizialmente uno spostamento 1D e N molecole (o particelle) che subiscono tutte tale spostamento. Per la i -esima molecola/particella avremo:

$$X_i(m) = X_i(m-1) \pm \delta$$

\swarrow x = direzione lungo la quale avviene lo spostamento
 \nwarrow lo spostamento può essere in avanti o indietro

\swarrow i -esima particella \nwarrow n -esima costante
 (dove $n = 1, \dots, N$)

La posizione media dello scivolo costituito dalle N particelle dopo n istanti temporali (ovvero dopo n spostamenti) è:

$$\langle X(n) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [X_i(n-1) \pm \delta]$$

Prendendo assunto che il passo temporale τ sia costante. Si ha:

$$\begin{aligned} \langle X(n) \rangle &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i(n-1) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \pm \delta \\ &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i(n-2) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \pm \delta + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \pm \delta \\ &\dots \\ &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i(0) + \frac{n}{N} \sum_{i=1}^N \pm \delta \end{aligned}$$

Prendendo assunto $X_i(0) = 0$ risulta:

$$\langle X(n) \rangle = \frac{n}{N} \sum_{i=1}^N \pm \delta$$

Tende a zero per N grande, in quanto $\pm \delta$ sono movimenti combinatori

In generale, per N grande : $\langle x(m) \rangle \approx 0$ (12)

mentre, per N piccolo : $\langle x(m) \rangle \neq 0$ poiché ci può essere diversità fra numero di spostamenti $+\delta$ e numero di spostamenti $-\delta$.

A noi interessa il caso $N \gg 1$ per cui $\langle x(m) \rangle \approx 0$.
Nonostante questo, l'esperienza empirica ci dice che abbiamo diffusione delle molecole/particelle che vanno ad occupare via via una maggior porzione di spazio (vedi spreading della goccia).
Ha senso se ragioniamo su tante particelle (e' intuitivo)

Dobbiamo quindi usare un diverso osservabile, lo spostamento quadratico medio (che non risente del $\pm \delta$). Per il caso 1D :

$$\langle x^2(m) \rangle^{1/2} = \left[\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i^2(m) \right]^{1/2}$$
$$= \left[\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i(m-1) \pm \delta)^2 \right]^{1/2}$$

$$\begin{aligned}
 &= \left[\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N \left(X_i^2(m-1) \pm 2 X_i(m-1) \cdot \delta + \delta^2 \right) \right]^{1/2} \\
 &= \left[\frac{1}{N} \left(\sum_{i=1}^N X_i^2(m-1) \pm \underbrace{\sum_{i=1}^N 2 X_i(m-1) \cdot \delta}_{\text{Questo termine è nullo per } N \gg 1} + \sum_{i=1}^N \delta^2 \right) \right]^{1/2} \\
 &= \left[\underbrace{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i^2(m-1)}_{\langle X^2(m-1) \rangle} + \underbrace{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta^2}_{\delta^2} \right]^{1/2}
 \end{aligned}$$

In sintesi:

$$\langle X^2(m) \rangle^{1/2} = \left[\langle X^2(m-1) \rangle + \delta^2 \right]^{1/2}$$

e anche:

$$\begin{aligned}
 \langle X^2(m-1) \rangle^{1/2} &= \left[\langle X^2(m-2) \rangle + \delta^2 \right]^{1/2} \\
 &\vdots
 \end{aligned}$$

Generalizzando si trova:

$$\langle X^2(m) \rangle^{1/2} = \left[\langle X^2(0) \rangle + m \delta^2 \right]^{1/2}$$

ovvero:

[14]

$$\langle X^2(m) \rangle^{1/2} = m^{1/2} \cdot \delta$$

⇓

$$\langle X^2(m) \rangle = m \cdot \delta^2$$

Ricordando che ciascuno spostamento avviene in un passo temporale τ , ed indicando con $t = m \cdot \tau$ il tempo totale di random walk della molecola/particella si trova:

$$m = \frac{t}{\tau} \Rightarrow \langle X^2(t) \rangle = \delta^2 \cdot \frac{t}{\tau}$$

Dimensionalmente: $[D_i] = \left[\frac{m^2}{s} \right] \sim \frac{\delta^2}{\tau}$

Ponendo:

$$D_i = \frac{\delta^2}{2\tau}$$

⇓

$$\langle X^2(t) \rangle = 2 D_i \cdot t \quad [3]$$

ovvero: $D_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle X^2(t) \rangle}{2t}$ in 1D

In 3D :

15

$$\langle r^2 \rangle = \langle x^2 \rangle + \langle y^2 \rangle + \langle z^2 \rangle$$

$$= 2 D_i t + 2 D_j t + 2 D_k t$$

$$D_i = D_j = D_k \rightarrow$$

(diffusione isotropa)

$$= 6 D \cdot t \quad (4Dt \text{ in 2D})$$

NOTA : Le relazioni appena ricavate ci dicono anche che il tempo richiesto da un processo di diffusione aumenta col quadrato della distanza.

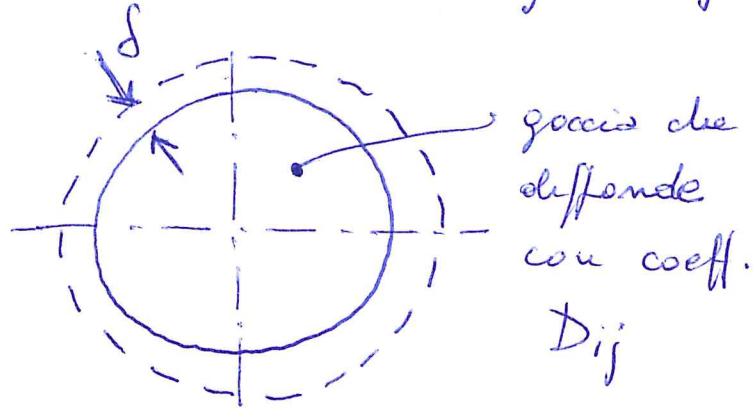
- **IMPORTANZA RELATIVA TRA CONVEZIONE E DIFFUSIONE**
Il parametro (numero adimensionale) che quantifica l'importanza relativa tra convezione e diffusione di massa è :

NUMERO DI
PECLET
(MATERIALE)

$$Pe = \frac{\text{efficienza trasporto convettivo}}{\text{efficienza trasporto diffusivo}}$$

Esiste anche il Peclet termico

$$Pe = \frac{\rho v A}{\rho l D_{ij}} = \frac{\text{Flusso di massa convettivo}}{\text{Flusso di massa diffusivo}}$$



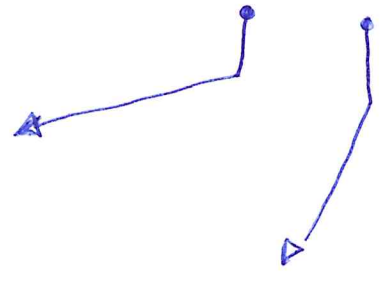
↓ $A \propto l^2$

$$Pe = \frac{v \cdot l}{D_{ij}} \quad [4]$$

$$= Re \cdot Sc$$

NUMERO DI REYNOLDS

$$Re = \frac{F_{inertiale}}{F_{viscose}}$$



NUMERO DI SCHMIDT

$$Sc = \frac{\nu}{D_{ij}}$$

$$= \frac{\text{Diffusivita' cinematica}}{\text{Diffusivita' materia}}$$

Pertanto:

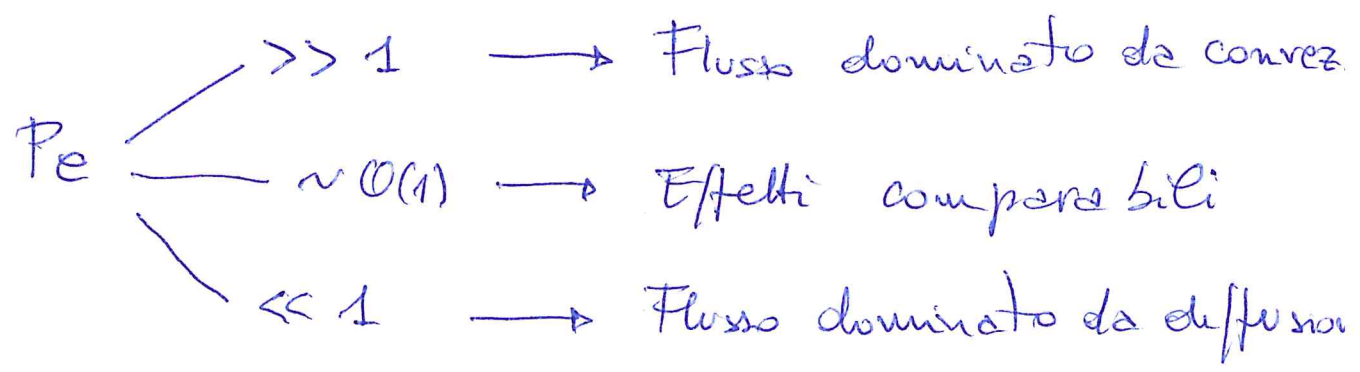
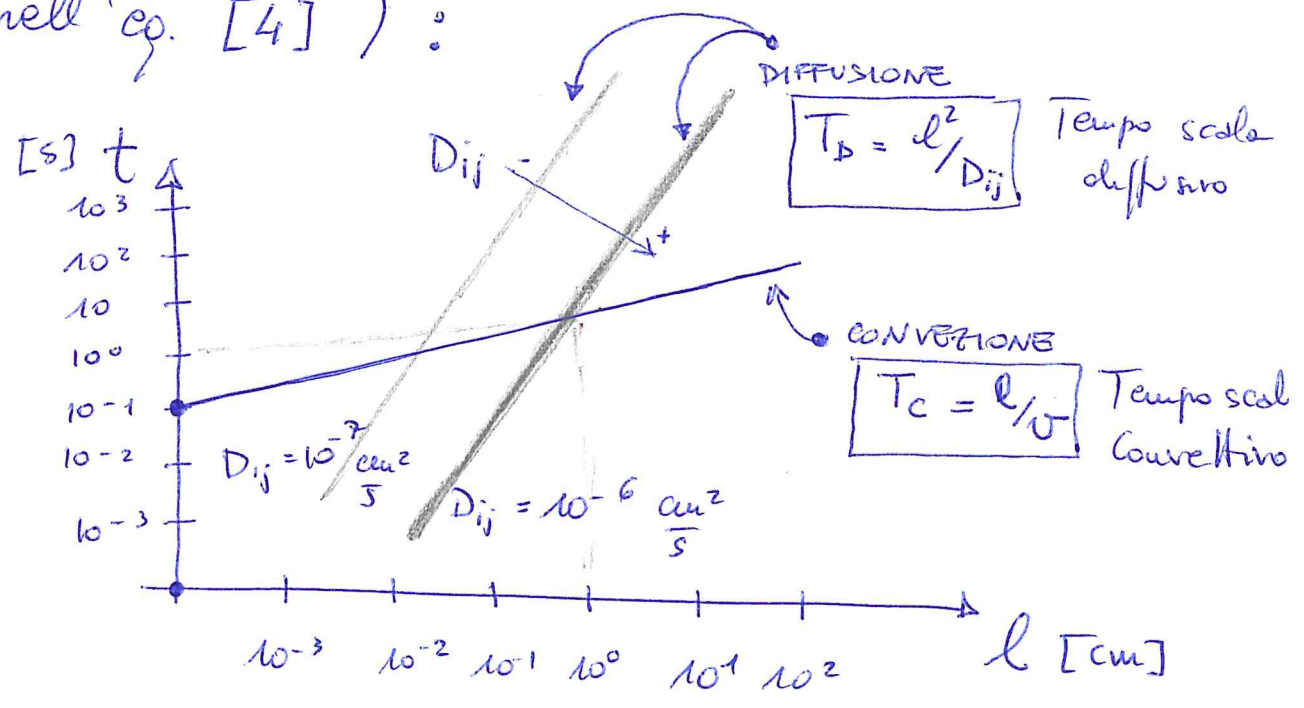


grafico \rightarrow

Tipicamente, i processi di diffusione predominano per scale molto piccole (ovvero per piccolo l nell'eq. [4]) :

SCALA LOGARITMICA



In altra veste grafica :

SCALA LINEARE

