POLITECNICO DI TORINO

**Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Matematica**

Tesi di Laurea Magistrale

Modellizzazione della dinamica di orientazione di cellule sotto forzo

Relatori
Prof. Luigi Preziosi
Prof. Alfio Grillo
Dott. Salvatore Di Stefano

Candidato
Pierluigi Rizza

Anno Accademico 2020-2021

10

Alla mia famiglia

Sommario

L'obiettivo della tesi è quello di fornire un modello matematico nel contesto dell'elasticità non-lineare per studiare la risposta attiva delle cellule biologiche disposte al di sopra o all'interno di un substrato: evidenze sperimentali hanno permesso di mostrare che le cellule rispondono attivamente agli stimoli meccanici cui sono sottoposte per raggiungere una orientazione ben definita come conseguenza di un processo di rimodellamento. In particolare, il seguente lavoro si propone di fornire una rilettura dei dati sperimentali e di evidenziare l'importanza concettuale tanto delle variabili costitutive quanto di quelle configurazionali nella definizione del problema.

Indice

Elenco delle tabelle

Elenco delle figure

Capitolo 1

Presentazione del problema

1.1 Introduzione al problema e dati sperimentali

Negli anni 80', le ricerche sulle malattie cardiovascolari hanno reso necessario lo studio del comportamento delle cellule sottoposte a uno sforzo ciclico, dovuto alla periodica pulsazione del cuore e delle arterie. Nel 1980 Buck [10, 11] ha studiato il problema in vitro, considerando cellule disposte sopra un substrato elastico sottoposto a uno spostamento imposto ciclico. Analogamente, [95] adoperando dei fibroblasti è stato documentato che circa l'81% delle cellule si orientava secondo un angolo tra 45°÷90°. Numerosi esperimenti sono stati condotti a riguardo per diverse tipologie di cellule e sembra che il comportamento cellulare sia quasi completamente indipendente dal tipo di cellula adoperata (nello specifico cellule epiteliali, endoteliali, fibroblasti, osteoblasti, melanociti, cellule muscolari [1, 7, 11, 12, 19, 33, 38, 44, 45, 50, 52, 55, 59, 60, 67, 71, 82, 86, 93, 96, 97, 99]). I risultati sperimentali ritrovano che le cellule rispondono allo stato di sforzo cui sono sottoposte per orientarsi secondo precise configurazioni. L'unico risultato negativo è stato riportato da Matsumoto et al. [70], in cui si sono impiegati dei macrofagi che non hanno presentato una visibile risposta agli stimoli meccanici cui il substrato era sottoposto, possibilmente a causa della scarsa adesione tra il macrofago (che non possiede un citoscheletro robusto) e il substrato. Al contrario, il comportamento dei fibroblasti [73, 95] è generalmente caratterizzato da un robusto citoscheletro, da forti legami di adesione con il substrato e presenta per sua natura degli evidenti comportamenti di rimodellamento attivo, così come le cellule muscolari che rispondono agli stimoli con il sistema actina-miosina [12, 18, 45, 60, 71]. Wang [94] ha osservato che l'uso di sostante inibitrici della contrattilità cellulare può rallentare o persino annullare il comportamento di rimodellamento attivo delle cellule: in questi casi, le cellule raggiungono una configurazione che è dettata prevalentemente dalla deformazione geometrica del substrato e non da una risposta attiva della cellula.
In generale, i risultati sperimentali sembrano suggerire che un requisito necessario per una risposta cellulare apprezzabile sia un robusto citoscheletro e un forte legame di adesione focale in modo tale che la cellula possa essere più interessata dagli sforzi cui il substrato è sottoposto e rispondere riorganizzando attivamente la propria struttura [22]. In particolare, Livne et Al. [64] hanno osservato una relazione lineare tra $\cos^2 \Theta$, dove Θ rappresenta

l'angolo di orientazione formato tra l'asse maggiore della cellula e la direzione di stiramento, e un parametro di deformazione bi-assiale. Più recentemente, Lucci e Preziosi [66] hanno generalizzato la relazione proposta in [64] nell'ambito dell'elasticità non-lineare per materiali microstrutturalmente ortrotropi. Infine, la maggior parte delle esperienze è condotta in condizioni dinamiche, con l'applicazione ciclica di spostamenti o carichi sul substrato, per evidenziare in che modo la frequenza degli stimoli meccanici influenzi il problema. Si è osservato che tale risposta in certi regimi dinamici sembra legata al tipo di cellula studiata [50, 54, 60] e i meccanismi che interessano tale fenomeno non possono essere studiati nell'ambito di deformazioni puramente *elastiche* e in Lucci, Giverso e Preziosi [65] si è, pertanto, proposto un modello viscoelastico di ri-orientazione cellulare.
Nel corso del seguente lavoro, si studia il problema in ambito dell'elasticità non-lineare e si propone una modellizzazione sia della cellula che del substrato, in grado di esplorare una grande varietà di casi, soprattutto per quanto riguarda la rigidezza del substrato in relazione a quella della cellula. In particolare, si concentra la propria attenzione al caso di materiali trasversalmente isotropi e si esplora come gli aspetti *configurazionali* e quelli *costitutivi* [13, 20, 23, 39, 40, 77] risultino strettamente legati nella comprensione complessiva del fenomeno.

1.1.1 Osservazioni sperimentali e considerazioni statistiche

Nella maggior parte dei casi [1, 7, 11, 12, 19, 33, 38, 44, 45, 50, 52, 55, 59, 60, 67, 71, 82, 86, 93, 96, 97, 99], si studia un substrato a forma di parallelepipedo molto sottile realizzato in silicone e/o polidimetilsilossano (PDMS) ricoperto di collagene o fibroconnectina per favorire l'adesione della cellula sul substrato stesso. Le cellule possono essere immerse nel substrato oppure al di sopra di esso; inoltre si distingue il caso di cellule *sub-confluenti* da quello di cellule *confluenti*. Le prove sono svolte applicando al substrato uno spostamento o uno sforzo imposto, in condizioni statiche o cicliche. Generalmente, i dati sperimentali fanno riferimento alle cellule al centro del substrato, sufficientemente lontane dai bordi [18], come schematizzato in Fig.1.2. La maggior parte degli esperimenti studia il problema come bidimensionale [56, 60, 64], giustificando tale approssimazione con lo spessore esiguo degli elementi coinvolti (cellule e substrato) rispetto alle altre due dimensioni. Pertanto, riferendoci al caso stazionario, fissato un sistema di riferimento cartesiano sul piano del substrato in cui x coincide con la direzione di massima deformazione e y la direzione ad essa ortogonale, denotati con ε_{xx}, ε_{yy} rispettivamente le deformazioni in direzione x e y, si introduce un rapporto di deformazione bi-assiale

$$\mathscr{R} = -\frac{\varepsilon_{yy}}{\varepsilon_{xx}} \tag{1.1}$$

Per esempio, il caso in cui $\mathscr{R} = 0$ implica una deformazione puramente uni-assiale, mentre il caso con $\varepsilon_{yy} = \varepsilon_{zz} = -\varepsilon_{xx}/2$ equivale a $\mathscr{R} = 0.5$ (Fig.1.2).

Sono doverose alcune osservazioni sulla presentazione dei dati ottenuti sperimentalmente. Analizzando le distribuzioni degli esiti sperimentali, è possibile notare una certa simmetria: infatti, a causa della simmetria strutturale che alcune cellule presentano, dove è

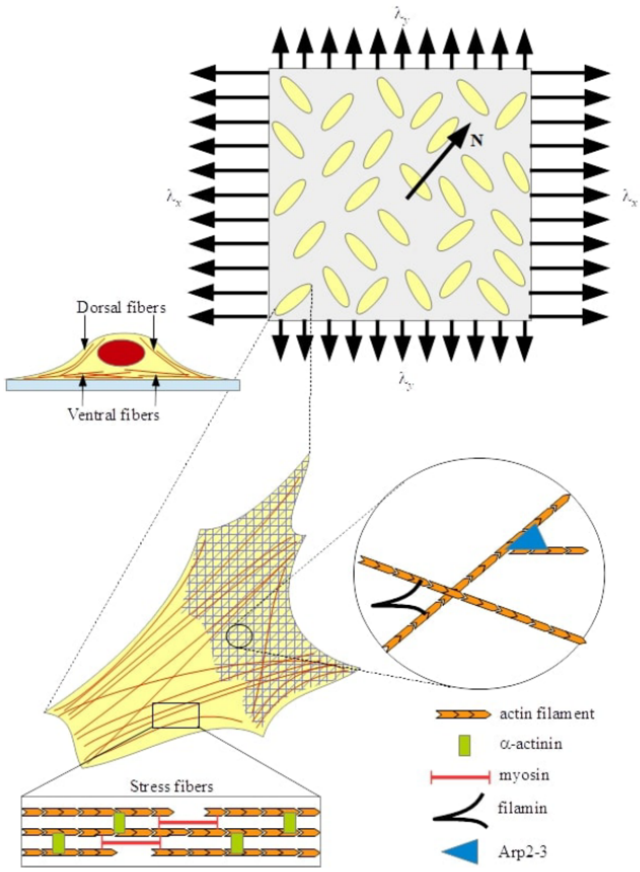

Figura 1.1. Rappresentazione schematica di un generico set-up sperimentale [65].

possibile identificare una *testa* e una *coda* [92], le orientazioni della cellula verso angoli di Θ, $-\Theta$, $\pi+\Theta$ e $\pi-\Theta$ rispetto all'asse principale degli sforzi risultano concettualmente indifferenti. Mentre, nel caso in cui la cellula non abbia visibilmente una forma con testa e coda, si sceglie la direzione principale di distribuzione delle sue fibre come riferimento in base al quale calcolare l'angolo di orientazione. Per questo motivo, alcuni dati sperimentali sono riportati per $\Theta \in [0, \frac{\pi}{2}]$ o a volte per $\Theta \in [0, \pi]$ o, infine, per $\Theta \in [-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$. Tale osservazione spiega perchè, riportando la frequenza dei dati sperimentali in un range del tipo $[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$, si ottengono istogrammi come quello in *blu* in Fig.1.3 [64] che presentano una distribuzione simmetrica e due massimi per $\Theta \approx -55°$ e $\Theta \approx 55°$. Tali dati, riportati nell'intervallo $[0, \pi/2]$ e rielaborati non distinguendo tra Θ e $-\Theta$, riportano l'istogramma in *giallo* in Fig.1.3 [64].
Gli esiti sperimentali forniti dalla letteratura, che pur sembrano suggerire la medesima idea riguardo il tentativo della cellula di orientarsi attivamente in accordo agli stimoli meccanici cui è sottoposta, presentano risultati diversi. Ad esempio, [67] riporta che le

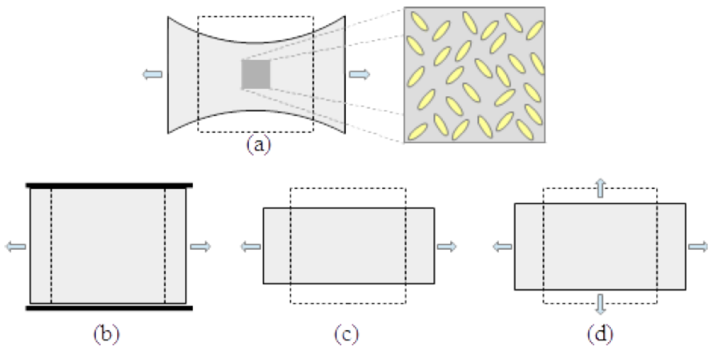

Figura 1.2. Diversi tipi deformazioni del substrato: (a) trazione uni-assiale con vincolo *carrello* sui bordi laterali, (b) deformazione puramente uni-assiale, (c) allungamento uni-assiale, (d) deformazione bi-assiale.

cellule si orientano secondo un angolo $\Theta \in [80°, 100°]$, come in Fig.1.4, mentre altri risultati sperimentali [33, 37, 38, 50, 54, 55, 59] riportano un angolo di orientazione cellulare $\Theta \approx 90°$, infine la rimanente parte [5, 7, 11, 35, 44, 45, 72, 86, 92, 96, 97] riporta una orientazione preferenziale per $\Theta \approx 55° \div 60°$.

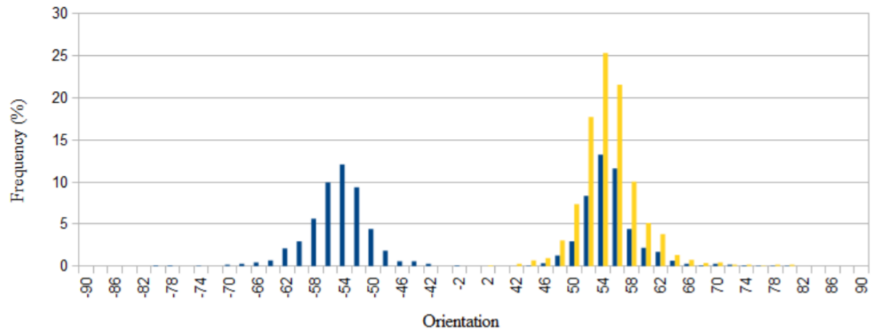

Figura 1.3. Frequenza dei dati sperimentali in funzione dell'angolo $\Theta \in [-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$. In blu si rappresentano i dati per $\Theta \in [-\pi/2, \pi/2]$, in giallo si rappresentano i dati riportandoli sull'intervallo $[0, \pi/2]$ [64].

1.1.2 Rigidezza del substrato

La maggior parte degli esperimenti [1, 7, 11, 12, 19, 33, 38, 44, 45, 50, 52, 55, 59, 60, 67, 71, 82, 86, 93, 96, 97, 99] non tiene in considerazione il comportamento meccanico del substrato, il quale è generalmente realizzato con silicone e/o PDMS ricoperti con collagene o fibroconnectina per favorire l'adesione cellulare. Generalmente, si stima per il substrato

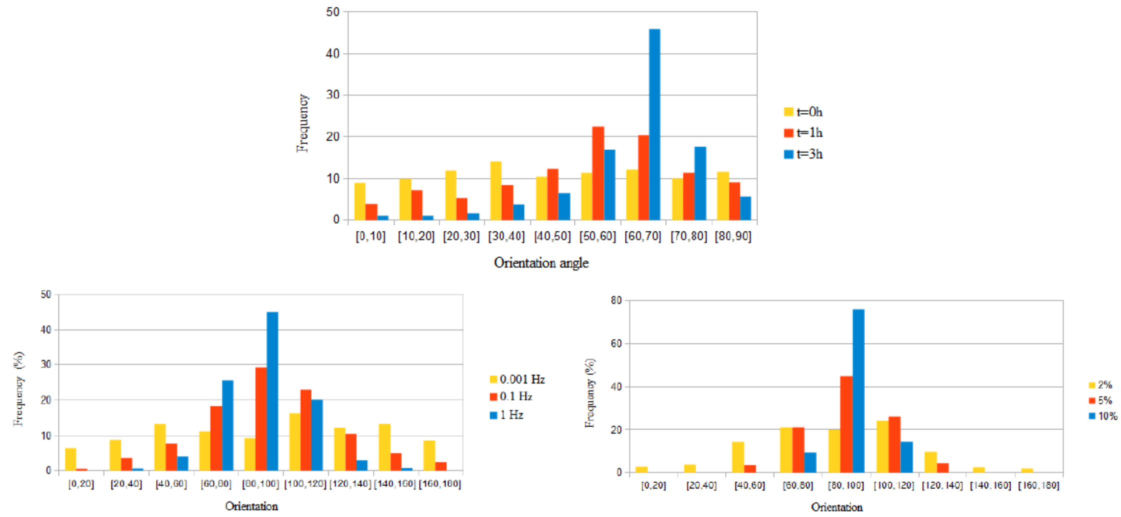

Figura 1.4. (In alto) Evoluzione temporale dell'angolo di orientazione delle cellule [44]. (In basso a sinistra) Distribuzione finale di orientazione cellulare a diverse frequenze a parità di deformazione [67]. (In basso a destra) Distribuzione finale di orientazione cellulare a parità di frequenza di deformazione, per diverse deformazioni massime [67].

un modulo elastico di poco superiore a 1 MPa. Tuttavia, la letteratura proposta presenta anche casi in cui si utilizzano dei substrati più morbidi [5, 15, 22, 37, 54, 64, 87, 88]. In quest'ultimo caso, si osserva che al ridursi della rigidezza del substrato, la deformazione ad esso applicata non viene completamente trasferita alla cellula e a volte risulta inadeguata per indurre una ri-orientazione cellulare [22].
Vista l'abbondanza di dati sperimentali ottenuti con set-up spesso diversi, risulta necessario introdurre un modello che tenga conto tanto della cellula quanto del substrato, per esplorare in che modo il substrato possa influenzare l'esito della prova sperimentale.

1.2 Impostazione del lavoro

Con il seguente lavoro, si introduce l'apparato teorico necessario per modellizzare il problema proposto nell'ambito dell'elasticità non-lineare. Nel CAPITOLO 2 si richiamano i concetti di base della *meccanica dei continui*, che verranno frequentemente ripresi nel corso del seguente lavoro. Nel CAPITOLO 3 si definiscono le equazioni costitutive utilizzate per modellizzare le cellule ed il substrato. Nel CAPITOLO 4 si introduce il problema del *rimodellamento attivo* della cellula e si definisce l'assetto teorico che prevede, nell'ambito dell'elasticità non-lineare, una analisi di stabilità energetica in linea con quella svolta in [65, 66]. Nel CAPITOLO 5 si presentano i risultati numerici delle simulazioni svolte. Infine, nell'ultima sezione (CAPITOLO 6) si espongono i risultati e le principali considerazioni riguardo il problema analizzato.

Capitolo 2

Nozioni preliminari di meccanica dei continui

2.1 Cinematica

Si consideri lo spazio Euclideo tridimensionale $\mathscr{S}$. Siano $\mathscr{B}_\mathrm{R}, \mathscr{B}$ due regioni dello spazio $\mathscr{S}$ e siano $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_\mathrm{R}$, $\boldsymbol{x} \in \mathscr{B}$. Introduciamo la mappa [9, 27, 41]

$$\boldsymbol{\chi} : \mathscr{B}_\mathrm{R} \times \mathbb{R}_0^+ \to \mathscr{B} \tag{2.1}$$

tale per cui:

$$(\boldsymbol{X}, t) \mapsto \boldsymbol{\chi}(\boldsymbol{X}, t) = \boldsymbol{x} \tag{2.2}$$

La relazione tra una configurazione $\mathscr{B}$ a un generico tempo $t \in \mathbb{R}_0^+$ può essere vista mediante l'applicazione della mappa $\boldsymbol{\chi}$ alla *configurazione di riferimento* denotata con $\mathscr{B}_\mathrm{R}$:

$$\mathscr{B}(t) = \boldsymbol{\chi}(\mathscr{B}_\mathrm{R}, t) \tag{2.3}$$

Ci concentriamo nel caso in cui $\boldsymbol{\chi}$ sia sufficientemente regolare e invertibile [41, 61, 69]. Differenziando entrambe i membri della (2.1), si ottiene [41]

$$dx_i = \frac{\partial \chi_i}{\partial X_L} dX_L \tag{2.4}$$

Definiamo, quindi, una applicazione multilineare [69] detta *tensore gradiente di deformazione* [9, 41, 69]

$$\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}, t) = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial \boldsymbol{X}} \qquad F_{iL} = \frac{\partial \chi_i}{\partial X_L} \tag{2.5}$$

e indichiamo con J il suo determinante

$$J = \det \boldsymbol{F} > 0 \tag{2.6}$$

Il determinante J, con il ruolo di *Jacobiano*, è associato alla variazione di volume del corpo dopo l'applicazione della mappa $\boldsymbol{\chi}$ (supposta sufficientemente regolare e opportunamente invertibile [41, 69]). Infatti, dette $\mathscr{P}_\mathrm{R}$ una parte del corpo nella configurazione di riferimento $\mathscr{B}_\mathrm{R}$ e $\mathscr{P}$ una parte del corpo nella configurazione attuale $\mathscr{B}$, si ha [27]

$$\mathrm{vol}(\mathscr{P}_\mathrm{R}) = \int_{\mathscr{P}_\mathrm{R}} dV_{\boldsymbol{X}} \qquad \mathrm{vol}(\mathscr{P}) = \int_{\mathscr{P}} dV_{\boldsymbol{x}} \tag{2.7}$$

$$\int_{\mathscr{P}} dV_{\boldsymbol{x}} = \int_{\chi^{-1}(\mathscr{P}_\mathrm{R})} \det\left[\frac{\partial x_i}{\partial X_j}\right] dV_{\boldsymbol{X}} = \int_{\mathscr{P}_\mathrm{R}} J dV_{\boldsymbol{X}} \tag{2.8}$$

Teorema 2.1.1 (Decomposizione polare)[9, 27, 41]
Sia $\boldsymbol{F}$ un tensore invertibile in uno spazio vettoriale euclideo $\mathscr{S}$ per il quale sia $J = \det \boldsymbol{F} > 0$, allora esistono e sono unici due tensori $\boldsymbol{U}$ e $\boldsymbol{V}$, simmetrici e definiti positivi e una rotazione $\boldsymbol{R}$ per cui vale

$$\boldsymbol{F} = \boldsymbol{R}\boldsymbol{U} = \boldsymbol{V}\boldsymbol{R} \tag{2.9}$$

Inoltre, $\boldsymbol{U}, \boldsymbol{V}$ sono determinati da $\boldsymbol{F}$ come

$$\boldsymbol{U} = \sqrt{\boldsymbol{F}^\mathrm{T}\boldsymbol{F}} \qquad \boldsymbol{V} = \sqrt{\boldsymbol{F}\boldsymbol{F}^\mathrm{T}} \tag{2.10}$$

e vale che

$$\boldsymbol{V} = \boldsymbol{R}\boldsymbol{U}\boldsymbol{R}^\mathrm{T} \tag{2.11}$$

A partire dal teorema (2.1.1), introduciamo il *tensore destro di Cauchy-Green.*

Definizione 2.1.1 (Tensore destro di Cauchy-Green) [27, 41]
Si definisce tensore destro di Cauchy-Green il tensore

$$\boldsymbol{C} = \boldsymbol{U}^2 = \boldsymbol{F}^\mathrm{T}\boldsymbol{F} \tag{2.12}$$

$$C_{AB} = F_{hA}F_{hB} = \frac{\partial \chi_h}{\partial X_A}\frac{\partial \chi_h}{\partial X_B} \tag{2.13}$$

Dalla (2.1) segue che

$$d\boldsymbol{x} = \boldsymbol{F}d\boldsymbol{X} \tag{2.14}$$

Analogamente, presi due vettori infinitesimi nella configurazione di riferimento, denotati con $d\boldsymbol{X}_1, d\boldsymbol{X}_2 \in \mathscr{B}_\mathrm{R}$, e le rispettive trasformazioni spaziali nella configurazione attuale, denotate con i vettori $d\boldsymbol{x}_1, d\boldsymbol{x}_2 \in \mathscr{B}$, determiniamo l'angolo

$$\cos\theta(\boldsymbol{N}_1, \boldsymbol{N}_2) = \frac{d\boldsymbol{x}_1 \cdot d\boldsymbol{x}_2}{\|d\boldsymbol{x}_1\|\,\|d\boldsymbol{x}_2\|} = \frac{\boldsymbol{F}d\boldsymbol{X}_1 \cdot \boldsymbol{F}d\boldsymbol{X}_2}{\|\boldsymbol{F}d\boldsymbol{X}_1\|\,\|\boldsymbol{F}d\boldsymbol{X}_2\|} \tag{2.15}$$

Definizione 2.1.2 (Stiramento) [9, 27, 41]
Siano $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ *e* $\mathscr{B}$ *rispettivamente la configurazione di riferimento e la configurazione corrente, presi due vettori infinitesimi* $d\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ *e* $d\boldsymbol{x} \in \mathscr{B}$*, definiamo* stiramento *nella direzione* $\boldsymbol{N}$ *la quantità*

$$\lambda(\boldsymbol{N}) = \frac{\|d\boldsymbol{x}\|}{\|d\boldsymbol{X}\|} = \frac{\|\boldsymbol{F}d\boldsymbol{X}\|}{\|d\boldsymbol{X}\|} = \|\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}) \cdot \boldsymbol{N}\| \tag{2.16}$$

Segue che

$$\lambda^2(\boldsymbol{N}) = \boldsymbol{F}\boldsymbol{N} \cdot \boldsymbol{F}\boldsymbol{N} = \boldsymbol{C}\boldsymbol{N} \cdot \boldsymbol{N} \tag{2.17}$$

Definizione 2.1.3 (Angoli di scorrimento) [9, 27, 41]
Definiamo angolo di scorrimento la quantità

$$\gamma(\boldsymbol{N}_1, \boldsymbol{N}_2) = \frac{\pi}{2} - \theta(\boldsymbol{N}_1, \boldsymbol{N}_2) \tag{2.18}$$

dove $\theta(\boldsymbol{N}_1, \boldsymbol{N}_2)$ *è data dalla (2.13).*

Il tensore destro di Cauchy-Green [27] si rappresenta rispetto alla terna cartesiana ortogonale $\{\tilde{\mathbf{E}}_A\}_{A=1}^3$ come

$$\boldsymbol{C} = C_{AB}\, \tilde{\mathbf{E}}_A \otimes \tilde{\mathbf{E}}_B \tag{2.19}$$

Il tensore $\boldsymbol{C}$ ammette la seguente rappresentazione matriciale

$$\widetilde{[\boldsymbol{C}]} = \begin{bmatrix} \tilde{\lambda}_1^2 & \tilde{\lambda}_1\tilde{\lambda}_2 \sin\gamma_{12} & \tilde{\lambda}_1\tilde{\lambda}_3 \sin\gamma_{13} \\ \tilde{\lambda}_1\tilde{\lambda}_2 \sin\gamma_{12} & \tilde{\lambda}_2^2 & \tilde{\lambda}_2\tilde{\lambda}_3 \sin\gamma_{23} \\ \tilde{\lambda}_1\tilde{\lambda}_3 \sin\gamma_{13} & \tilde{\lambda}_2\tilde{\lambda}_3 \sin\gamma_{23} & \tilde{\lambda}_3^2 \end{bmatrix} \tag{2.20}$$

dove i pedici $i = \{1,2,3\}$ sono riferiti alle direzioni identificate dai versori $\tilde{\mathbf{E}}_i$.
Dal teorema di decomposizione spettrale [9, 21, 27, 41, 62], essendo $\boldsymbol{F}$ un tensore del secondo ordine invertibile e con determinante positivo, i tensori $\boldsymbol{U}$ e $\boldsymbol{V}$ sono simmetrici e definiti positivi e poichè vale la (2.10), la simmetria di $\boldsymbol{C}$ implica che esiste una terna di autovettori ortogonali, tale per cui è possibile scrivere

$$\boldsymbol{C} = \sum_{i=1}^{3} \lambda_i^2\, \mathbf{E}_i \otimes \mathbf{E}_i \tag{2.21}$$

rispetto alla terna $\{\mathbf{E}_i\}_{i=1}^3$ che identifica le tre *direzioni principali* ([9, 27, 41, 63]) e, di conseguenza, le quantità λ_i^2 rappresentano gli stiramenti principali. Il tensore $\boldsymbol{C}$, rispetto alla terna ortogonale principale, ammette la seguente rappresentazione matriciale [41]

$$\boldsymbol{C} = \begin{bmatrix} \lambda_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^2 \end{bmatrix} \tag{2.22}$$

Dalla (2.18) mostra come, nel sistema di riferimento principale, la diagonalità della rappresentazione matriciale del tensore $\boldsymbol{C}$ risulta in una *assenza di scorrimenti*.

Definizione 2.1.4 (Campo di spostamento) [9, 27, 41, 63]
Dati $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ *nella configurazione di riferimento e* $\boldsymbol{x} \in \mathscr{B}$ *nella configurazione attuale, definiamo il* vettore spostamento $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{X})$

$$\boldsymbol{u}(\boldsymbol{X}) = \boldsymbol{x}(\boldsymbol{X}) - \boldsymbol{X} \tag{2.23}$$

Definizione 2.1.5 (Tensore gradiente di spostamento) [9, 27, 41, 63]
Definiamo, quindi, il tensore gradiente di spostamento

$$\text{Grad } \boldsymbol{u} = \frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial \boldsymbol{X}} \qquad (\text{Grad } \boldsymbol{u})_{ij} = \frac{\partial u_i}{\partial X_j} \tag{2.24}$$

Differenziando la (2.24) rispetto a $\boldsymbol{X}$, otteniamo

$$\frac{\partial u_i}{\partial X_L} = \frac{\partial x_i}{\partial X_L} - \delta_{iL} \qquad \text{Grad } \boldsymbol{u} = \boldsymbol{F} - \boldsymbol{I} \tag{2.25}$$

Definizione 2.1.6 (Tensore di Green-Lagrange) [9, 41, 63]
Definiamo tensore di Green-Lagrange il tensore

$$\boldsymbol{E} = \frac{1}{2}(\boldsymbol{C} - \boldsymbol{I}) \tag{2.26}$$

Se la mappa $\boldsymbol{\chi}(\boldsymbol{X}, t)$ è tale per cui il campo di spostamento $\boldsymbol{u}$ è infinitesimo (dominio delle *deformazioni infinitesime* [9, 27, 41, 63, 81]), poichè

$$\text{Grad } \boldsymbol{u} = (\text{grad } \boldsymbol{u})\boldsymbol{F} = (\text{grad } \boldsymbol{u})(\boldsymbol{I} + \text{Grad } \boldsymbol{u}) \tag{2.27}$$

risulta

$$\text{Grad } \boldsymbol{u} = \text{grad } \boldsymbol{u} + o(\boldsymbol{u}) \tag{2.28}$$

Allo stesso modo [41], gli stiramenti in direzione $\boldsymbol{N}$ si esprimono come

$$\lambda(\boldsymbol{N}) = 1 + \boldsymbol{NEN} + o(\boldsymbol{u}) \tag{2.29}$$

Definizione 2.1.7 (Deformazione longitudinale e angolo di scorrimento infinitesimo) [9, 27, 41]
Chiamiamo deformazione longitudinale in direzione $\boldsymbol{N}$ *la quantità*

$$\varepsilon(\boldsymbol{N}) = \lambda(\boldsymbol{N}) - 1 = \boldsymbol{NEN} \approx \frac{\|d\boldsymbol{x}\| - \|d\boldsymbol{X}\|}{\|d\boldsymbol{X}\|} \tag{2.30}$$

Definiamo angolo di scorrimento infinitesimo tra i vettori $\boldsymbol{N}_1, \boldsymbol{N}_2$ *la quantità*

$$\gamma(\boldsymbol{N}_1, \boldsymbol{N}_2) = 2\boldsymbol{N}_1\boldsymbol{E}\boldsymbol{N}_2 \tag{2.31}$$

Infine, riguardo il determinante J del tensore gradiente di deformazione, vale la seguente considerazione [9, 27, 41, 63]

$$\begin{aligned} J = \det \boldsymbol{F} &\approx \det(\boldsymbol{I} + \text{Grad } \boldsymbol{u}) = 1 + \text{tr}(\text{Grad } \boldsymbol{u}) \\ &= 1 + \text{tr } \boldsymbol{E} = 1 + \text{Div } \boldsymbol{u} \end{aligned} \tag{2.32}$$

Pertanto

$$\text{Div } \boldsymbol{u} = \frac{dV_{\boldsymbol{x}} - dV_{\boldsymbol{X}}}{dV_{\boldsymbol{X}}} \qquad \text{Div } \boldsymbol{u} = J - 1 = \frac{\delta V}{V} \tag{2.33}$$

2.2 Equazioni di Bilancio

Le definizioni e i teoremi riportati nella seguente sezione fanno riferimento alle ipotesi modellistiche racchiuse in quelli che la letteratura definisce come *postulati di Cauchy* [9, 27, 41, 61, 69]. Di seguito, invece, si riportano le leggi di bilancio di massa, di impulso e del momento della quantità di moto, distinguendo tra la formulazione *Euleriana* da quella *Lagrangiana* [6, 9, 27, 41, 61, 68, 69].

Definizione 2.2.1 (Forma Lagrangiana e forma Euleriana della velocità)[9, 27, 34, 41, 63, 76]
Sia $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ la configurazione di riferimento di un continuo e $\mathscr{B}$ la sua configurazione attuale e sia $\mathscr{B}(t) = \boldsymbol{\chi}(\mathscr{B}_{\mathrm{R}}, t)$ una mappa sufficientemente regolare e invertibile. Dato $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\mathrm{R}}$, la forma Lagrangiana della velocità del continuo rispetto al moto $\boldsymbol{\chi}(\boldsymbol{X}, t)$ è data da

$$\boldsymbol{V}(\boldsymbol{X}, t) = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial t}(\boldsymbol{X}, t) \tag{2.34}$$

Dato $\boldsymbol{x} \in \mathscr{B}$,introdotto il moto inverso $\boldsymbol{\chi}^{-1}(\boldsymbol{x}, t)$, la forma Euleriana della velocità del continuo è data da

$$\boldsymbol{v}(\boldsymbol{x}, t) = \boldsymbol{V}\left(\boldsymbol{\chi}^{-1}(\boldsymbol{x}, t), t\right) \tag{2.35}$$

Sia dato un continuo nella configurazione di riferimento $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ nello spazio euclideo $\mathscr{S}$. Supponiamo che l'applicazione del moto (supposto sufficientemente regolare) $\boldsymbol{\chi}(\boldsymbol{X}, t)$ risulti nell'identificazione della configurazione corrente $\mathscr{B}$. Denotiamo con $\rho(\boldsymbol{x}, t)$ la densità di massa del corpo nella configurazione $\mathscr{B}$ e con $\rho_{\mathrm{R}}(\boldsymbol{X})$ la densità di massa del corpo nella configurazione di riferimento $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$.

2.2.1 Formulazione Euleriana

Definizione 2.2.2 (Bilancio di massa) [9, 27, 41, 63]
Sia un aperto $\mathscr{P} \subset \mathscr{B}$. In assenza di sorgenti e flussi di massa, diciamo che il bilancio di massa è soddisfatto se

$$\overline{\int_{\mathscr{P}} \rho(\boldsymbol{x}, t) dV_{\boldsymbol{x}}}^{\,\cdot} = 0 \tag{2.36}$$

se la (2.36) vale per ogni $\mathscr{P}$ allora, si può scrivere il bilancio di massa in forma locale

$$\dot{\rho} + \rho \,\mathrm{div}\, \boldsymbol{v} = 0 \tag{2.37}$$

Supponiamo che esista un campo di forze esterne di volume $\boldsymbol{b}(\boldsymbol{x}, t)$ e supponiamo l'esistenza di campo vettoriale $\boldsymbol{t}(\boldsymbol{x}, t, \boldsymbol{n})$ che chiamiamo *vettore degli sforzi di Cauchy*, che rappresenta una forza per unità di superficie orientata con normale $\boldsymbol{n}$.

Definizione 2.2.3 (Bilancio di impulso) [9, 27, 41, 63, 69]
Diciamo che il bilancio di impulso è soddisfatto per ogni aperto $\mathscr{P} \subset \mathscr{B}$ del continuo nella configurazione corrente se vale

$$\frac{d}{dt}\int_{\mathscr{P}} \rho(\boldsymbol{x}, t)\boldsymbol{v}(\boldsymbol{x}, t) dV_{\boldsymbol{x}} = \int_{\mathscr{P}} \rho(\boldsymbol{x}, t)\boldsymbol{b}(\boldsymbol{x}, t) dV_{\boldsymbol{x}} + \int_{\partial\mathscr{P}} \boldsymbol{t}(\boldsymbol{x}, t, \boldsymbol{n}) dA_{\boldsymbol{x}} \tag{2.38}$$

Teorema 2.2.1 *Supponiamo che il bilancio di impulso (2.38) sia soddisfatto, che $\chi(\boldsymbol{X}, t)$ sia sufficientemente regolare e che $\boldsymbol{t}(\boldsymbol{x}, t, \boldsymbol{n})$ sia una funzione continua nei suoi argomenti, allora esiste un unico tensore del secondo ordine $\boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{x}, t)$ tale per cui*

$$\boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{x}, t) \cdot \boldsymbol{n}(\boldsymbol{x}, t) = \boldsymbol{t}(\boldsymbol{x}, t, \boldsymbol{n}) \tag{2.39}$$

il tensore $\boldsymbol{\sigma}$ è detto tensore degli sforzi di Cauchy.

La (2.38) si riscrive, pertanto, come

$$\frac{d}{dt}\int_{\mathscr{P}} \rho(\boldsymbol{x}, t)\boldsymbol{v}(\boldsymbol{x}, t)dV_{\boldsymbol{x}} = \int_{\mathscr{P}} \rho(\boldsymbol{x}, t)\boldsymbol{b}(\boldsymbol{x}, t)dV_{\boldsymbol{x}} + \int_{\partial\mathscr{P}} \boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{x}, t) \cdot \boldsymbol{n}(\boldsymbol{x}, t)\ dA_{\boldsymbol{x}} \tag{2.40}$$

Teorema 2.2.2 *Supponendo che valgano la conservazione della massa e di impulso per ogni aperto $\mathscr{P} \subset \mathscr{B}$, vale la seguente forma localizzata*

$$\rho\dot{\boldsymbol{v}} = \rho\boldsymbol{b} + \text{div }\boldsymbol{\sigma} \tag{2.41}$$

Definizione 2.2.4 (Bilancio del momento della quantità di moto)[9, 27, 41, 63, 69]
Dato un polo fisso $\boldsymbol{o}$, sia $\mathscr{P} \subset \mathscr{B}$, il bilancio del momento della quantità di moto si scrive come

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\int_{\mathscr{P}} (\boldsymbol{x}-\boldsymbol{o}) \times \rho(\boldsymbol{x}, t)\boldsymbol{v}(\boldsymbol{x}, t)dV_{\boldsymbol{x}} &= \int_{\mathscr{P}} (\boldsymbol{x}-\boldsymbol{o}) \times \rho(\boldsymbol{x}, t)\boldsymbol{b}(\boldsymbol{x}, t)dV_{\boldsymbol{x}} \\ &+ \int_{\partial\mathscr{P}} (\boldsymbol{x}-\boldsymbol{o}) \times (\boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{x}, t) \cdot \boldsymbol{n}(\boldsymbol{x}, t))\ \ dA_{\boldsymbol{x}}\end{aligned} \tag{2.42}$$

Teorema 2.2.3 *Supponiamo che valga la conservazione della massa e il bilancio di impulso. Allora il momento della quantità di moto è soddisfatto se e solo se*

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}^{\mathrm{T}} \tag{2.43}$$

Le precedenti definizioni (2.2.2-2.2.4) e i teoremi enunciati (2.2.1-2.2.3) possono essere riassunti nel prossimo teorema formulato per le equazioni cardinali in forma locale.

Teorema 2.2.4 *[27] Le equazioni cardinali per un moto sufficientemente regolare sono soddisfatte per ogni $\boldsymbol{x} \in \mathscr{P} \subset \mathscr{B}$ se e solo se sono soddisfatte le seguenti relazioni*

$$\begin{cases} \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{n} = \boldsymbol{t} \\ \rho\dot{\boldsymbol{v}} = \text{div }\boldsymbol{\sigma} + \boldsymbol{b} \\ \boldsymbol{\sigma}^{\mathrm{T}} = \boldsymbol{\sigma} \end{cases} \tag{2.44}$$

2.2.2 Formulazione Lagrangiana

Definizione 2.2.5 (Primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff) [41, 69]
Il primo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff è il tensore del secondo ordine dato da

$$\boldsymbol{P} = J\boldsymbol{\sigma}\boldsymbol{F}^{-\mathrm{T}} \tag{2.45}$$

Teorema 2.2.5 *[69] Sia $\mathscr{P}_\mathrm{R} \subset \mathscr{B}_\mathrm{R}$ un sottoinsieme aperto della configurazione di riferimento. Se vale il principio di conservazione della massa, detta ρ_R la densità di massa del continuo nella configurazione materiale, $\boldsymbol{B}$ il campo di forze esterne agente sul continuo nella configurazione iniziale e $\boldsymbol{N}$ la normale uscente per ogni punto della superficie del continuo nella configurazione di riferimento, il bilancio di impulso (2.38) può essere riscritto come*

$$\frac{d}{dt}\int_{\mathscr{P}_\mathrm{R}} \rho_\mathrm{R} \boldsymbol{V} dV_{\boldsymbol{X}} = \int_{\mathscr{P}_\mathrm{R}} \rho_\mathrm{R} \boldsymbol{B} dV_{\boldsymbol{X}} + \int_{\partial \mathscr{P}_\mathrm{R}} \boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} dA_{\boldsymbol{X}} \tag{2.46}$$

Teorema 2.2.6 *[69] Se la (2.46) vale per ogni sottoinsieme $\boldsymbol{X} \in \mathscr{P}_\mathrm{R} \subset \mathscr{B}_\mathrm{R}$, allora essa può essere scritta in forma locale*

$$\rho_\mathrm{R} \dot{\boldsymbol{V}} = \rho_\mathrm{R} \boldsymbol{B} + \mathrm{Div}\ \boldsymbol{P} \tag{2.47}$$

Teorema 2.2.7 *[32, 41] Supposto valido il bilancio di massa e di impulso per ogni $\mathscr{P}_\mathrm{R} \subset \mathscr{B}_\mathrm{R}$ il bilancio del momento della quantità di moto è localmente equivalente a*

$$\boldsymbol{P}\boldsymbol{F}^\mathrm{T} = \boldsymbol{P}^\mathrm{T}\boldsymbol{F} \tag{2.48}$$

Definizione 2.2.6 (Secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff) [41, 69]
Si definisce secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff il tensore

$$\boldsymbol{S} = J\boldsymbol{F}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\boldsymbol{F}^{-\mathrm{T}} \tag{2.49}$$

Una immediata conseguenza della (2.48) riguarda la possibilità di riscrivere (2.49) come

$$\boldsymbol{S} = \boldsymbol{S}^\mathrm{T} \tag{2.50}$$

2.2.3 Bilancio di energia

Si consideri il continuo nella configurazione attuale $\mathscr{B} \subset \mathscr{S}$. Sia $\boldsymbol{x} \in \mathscr{B}$, introduciamo la *densità di energia cinetica* e *l'energia cinetica totale* [27]

$$\kappa = \tfrac{1}{2}\rho \left\|\boldsymbol{v}\right\|^2 \qquad \mathcal{K} = \int_{\mathscr{B}} \kappa dV_{\boldsymbol{x}} \tag{2.51}$$

Differenziando l'energia cinetica totale rispetto al tempo e tenendo conto del bilancio locale di impulso in forma Euleriana (2.38) otteniamo [27]

$$\dot{\mathcal{K}} = \int_{\mathscr{B}} (\boldsymbol{v} \cdot \mathrm{div}\ \boldsymbol{\sigma} + \boldsymbol{b} \cdot \boldsymbol{v})\, dV_{\boldsymbol{x}} \tag{2.52}$$

Riformulando, si ottiene

$$\dot{\mathcal{K}} = \underbrace{-\int_{\mathscr{B}} \mathrm{grad}(\boldsymbol{v}) \cdot \boldsymbol{\sigma}\ dV_{\boldsymbol{x}}}_{\mathcal{P}_\mathrm{int}} + \underbrace{\int_{\partial\mathscr{B}} \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\sigma}\boldsymbol{n}\ dA_{\boldsymbol{x}} + \int_{\mathscr{B}} \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{b}\ dV_{\boldsymbol{x}}}_{\mathcal{P}_\mathrm{ext}} \tag{2.53}$$

dove $\mathcal{P}_\mathrm{int}$ e $\mathcal{P}_\mathrm{ext}$ sono rispettivamente la *potenza delle forze interne* e la *potenza delle forze esterne* [27, 32].

Teorema 2.2.8 *[27] Il teorema dell'energia cinetica per un continuo, può essere formulato come*

$$\dot{\mathcal{K}} = \mathcal{P}_{\text{int}} + \mathcal{P}_{\text{ext}} \tag{2.54}$$

In vista di considerazioni future, è utile riportare che si può dimostrare la seguente relazione per la potenza interna [9, 27, 41]

$$\mathcal{P}_{\text{int}} = -\int_{\mathscr{B}_{\text{R}}} \boldsymbol{P} : \dot{\boldsymbol{F}} \, dV_{\boldsymbol{X}} \tag{2.55}$$

2.3 Relazioni termodinamiche

Definizione 2.3.1 (Primo principio della termodinamica) [27, 41]
Definiamo con U l'energia interna *del continuo e con $\mathcal{Q}$ il* calore *che esso scambia istantaneamente con l'ambiente. Il primo principio della termodinamica si può scrivere nelle seguenti forme equivalenti*

$$\mathcal{P}_{\text{ext}} + \mathcal{Q} = \dot{U} + \dot{\mathcal{K}} \qquad \mathcal{Q} = \mathcal{P}_{\text{int}} + \dot{U} \tag{2.56}$$

Definizione 2.3.2 (Disuguaglianza entropica) [27, 41]
Sia $\boldsymbol{x} \in \mathscr{B} \subset \mathscr{S}$. Indicata con $T(\boldsymbol{x}, t)$ la temperatura assoluta, con $\eta(\boldsymbol{x}, t)$ l'entropia per unità di massa e definita l'entropia totale come

$$\mathcal{H} = \int_{\mathscr{B}} \rho(\boldsymbol{x}, t) \; \eta(\boldsymbol{x}, t) \; dV_{\boldsymbol{x}} \tag{2.57}$$

la disuguaglianza entropica si scrive nella forma

$$\dot{\mathcal{H}} \geq \frac{\mathcal{Q}}{T} \tag{2.58}$$

Definizione 2.3.3 (Energia libera di Helmholtz) [27, 41]
Sia u la densità massica di energia interna, allora l'energia libera di Helmholtz è definita come

$$\psi = u - T\eta \tag{2.59}$$

Definizione 2.3.4 (Secondo principio della termodinamica)
Definita l'energia Ψ come

$$\Psi = \int_{\mathscr{B}} \psi \;\; dV_{\boldsymbol{x}} \tag{2.60}$$

il secondo principio della termodinamica impone che

$$\dot{\Psi} + \mathcal{P}_{\text{int}} \leq 0 \tag{2.61}$$

2.4 Principio di oggettività

Sia $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ un punto materiale nella configurazione di riferimento e $\boldsymbol{x} \in \mathscr{B} \subset \mathscr{S}$ un punto spaziale individuato nella configurazione corrente mediante l'applicazione $\boldsymbol{\chi}(\boldsymbol{X}, t) = \boldsymbol{x} \in \mathscr{S}$, supposta sufficientemente regolare e invertibile [69]. Si vuole studiare quale sono le conseguenze della sovrapposizione di un moto rigido applicato su $\boldsymbol{\chi}$.
Denotato con $\boldsymbol{x}_0$ un polo fisso spaziale con $\widetilde{\boldsymbol{x}} \in \mathscr{S}$ il punto individuato dopo l'applicazione del moto rigido a $\boldsymbol{\chi}$, abbiamo [41]

$$\widetilde{\boldsymbol{x}} = \boldsymbol{x}_0 + \boldsymbol{Q}(t)(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}_0) \tag{2.62}$$

dove $\boldsymbol{Q}$ è una *rotazione propria* [41], cioè un tensore ortogonale con determinante positivo unitario.
Per semplicità, in questa sezione si utilizzerà il simbolo $\widetilde{(\cdot)}$ per indicare l'applicazione di un moto rigido alla quantità $(\cdot)$. Studiare come il modello scritto per un fenomeno risponde all'applicazione di moti rigidi risulta di vitale importanza per verificare che il modelli fisico sia consistente [43, 51, 62, 89]. Per questo è necessario studiare le *leggi di trasformazione* delle quantità studiate, siano essi campi scalari o tensoriali [41, 46, 62, 83, 89].
Un campo scalare f risulta *invariante* rispetto all'applicazione di un moto rigido sovrapposto e vale

$$\widetilde{f} = f \tag{2.63}$$

Dato un campo scalare $\boldsymbol{g}$, si dice che esso *oggettivo* se [41]

$$\widetilde{\boldsymbol{g}} = \boldsymbol{Q}\boldsymbol{g} \tag{2.64}$$

Infine, dato un campo tensoriale $\boldsymbol{G}$, esso è *oggettivo* se [41]

$$\widetilde{\boldsymbol{G}} = \boldsymbol{Q}\boldsymbol{G}\boldsymbol{Q}^{\mathrm{T}} \tag{2.65}$$

Si può dimostrare che dato un campo che soddisfa il principio di *oggettività* materiale [41], la sua rappresentazione rispetto alle basi che ruotano con il sistema di riferimento sono indipendenti dal sistema stesso [21, 41, 69, 89]. In base quanto a detto, si riportano le *leggi di trasformazione* dei seguenti campi tensoriali introdotti nei paragrafi precedenti [41]

$$\widetilde{\boldsymbol{F}} = \boldsymbol{Q}\boldsymbol{F} \tag{2.66}$$
$$\widetilde{\boldsymbol{C}} = \boldsymbol{C} \tag{2.67}$$
$$\widetilde{\boldsymbol{E}} = \boldsymbol{E} \tag{2.68}$$
$$\widetilde{\boldsymbol{\sigma}} = \boldsymbol{Q}\boldsymbol{\sigma}\boldsymbol{Q}^{\mathrm{T}} \tag{2.69}$$
$$\widetilde{\boldsymbol{P}} = \boldsymbol{Q}\boldsymbol{P} \tag{2.70}$$
$$\widetilde{\boldsymbol{S}} = \boldsymbol{S} \tag{2.71}$$

2.5 Classi costitutive

Le leggi di bilancio fin'ora descritte sono valide per qualunque corpo che soddisfa le opportune ipotesi di continuità. Le *classi costitutive* di un materiale, invece, fanno riferimento a una particolare classe di corpi che possono presentare dei comportamenti *simili*, ossia delle risposte concettualmente analoghe a un set di azioni esterne e/o interne [41]. Le *relazioni costitutive*, che si rendono necessarie per la chiusura delle equazioni di bilancio fin'ora introdotte [21], possono essere di diversa natura ma si fondano sulla ricerca di particolari *funzioni di risposta*. In generale, una funzione di risposta lega un campo $\mathscr{Y}$ in termini di altri campi $\mathscr{X}_i$

$$\mathscr{Y}(\boldsymbol{X}, t) = \hat{\mathscr{Y}}(\mathscr{X}_1(\boldsymbol{X}, t), ..., \mathscr{X}_n(\boldsymbol{X}, t), \boldsymbol{X}) \tag{2.72}$$

Il principio di oggettività è alla base del concetto di classi costitutive, in quanto *le equazioni costitutive devono essere oggettive*, pertanto si parla di *principio di indifferenza materiale* [21, 61, 62, 69], ossia la (2.72) deve essere invariante rispetto alla sovrapposizione di moti rigidi. Nel corso del lavoro, ci concentreremo sulla classe costitutiva inerente a quella dei solidi iperelastici.

2.5.1 Solido Iperelastico

Un continuo in cui lo sforzo è costitutivamente definito come funzione del gradiente di deformazione e del punto materiale è definito corpo *elastico semplice* [9, 41]

$$\boldsymbol{P} = \hat{\boldsymbol{P}}(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) \tag{2.73}$$

Se, invece, lo sforzo è derivabile da una funzione costitutiva a partire dall'energia libera di Helmholtz, allora il corpo si dice *iperelastico* [9]. L'energia libera di Helmholtz è del tipo

$$\psi = \hat{\psi}\,(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) \tag{2.74}$$

Per il principio di indifferenza materiale segue che [21, 61, 62, 69]

$$\hat{\psi}\,(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) = \hat{\psi}\,(\boldsymbol{Q}\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \tilde{\boldsymbol{X}}) \tag{2.75}$$

$$\hat{\boldsymbol{P}}(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) = \boldsymbol{Q}^{\mathrm{T}}\hat{\boldsymbol{P}}(\boldsymbol{Q}\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \tilde{\boldsymbol{X}}) \tag{2.76}$$

il che si riduce a scrivere le relazioni costitutive nella forma [41]

$$\psi = \overline{\psi}(\boldsymbol{C}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) \qquad \boldsymbol{P} = \boldsymbol{F}\,\overline{\boldsymbol{S}}(\boldsymbol{C}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) \tag{2.77}$$

2.5.2 Procedura di Coleman-Noll

La procedura di Coleman-Noll [16, 41] rappresenta una costante per la ricerca di relazioni costitutive *fisicamente coerenti* e si basa su principi dettati da restrizioni termodinamiche da implementare in congiunzione con il principio di oggettività. In particolare *tutte le relazioni costitutive devono essere in accordo con la disuguaglianza entropica* [41, 69, 89].

Supponendo per semplicità notazionale il caso di un corpo omogeneo, la disuguaglianza entropica si scrive come

$$\left[\left(2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial \boldsymbol{C}} - \overline{\boldsymbol{S}}\right)\right] : \dot{\boldsymbol{C}} \leq 0 \tag{2.78}$$

la quale deve essere soddisfatta per ogni moto del corpo.

Teorema 2.5.1 *[9, 41] Per un corpo iperelastico omogoneo, il secondo tensore di Piola-Kirchhoff si ottiene per derivazione del funzionale costitutivo dell'energia libera di Helmholtz come segue*

$$\boldsymbol{S} = 2\frac{\partial\psi^{\text{cost}}(\boldsymbol{C})}{\partial \boldsymbol{C}} \tag{2.79}$$

2.6 Simmetria materiale

Definizione 2.6.1 (Gruppo delle rotazioni proprie) [41, 80]
Sia $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\text{R}}$, definiamo gruppo di rotazioni proprie come

$$\mathscr{R} : \left\{\boldsymbol{H} \in \text{Unim} : \boldsymbol{H}\boldsymbol{H}^{\text{T}} = \boldsymbol{I}(\boldsymbol{X})\right\} \tag{2.80}$$

dove Unim *rappresenta l'insieme dei tensori con determinanti positivo unitario e $\boldsymbol{I}$ è il tensore identità.*

Definizione 2.6.2 (Gruppo di simmetria del materiale)[41, 80]
Sia $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\text{R}}$, si definisce gruppo di simmetria del materiale il gruppo

$$\mathscr{G} = \{\boldsymbol{H} \in \text{Unim} : \psi(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X})\boldsymbol{H}, \boldsymbol{X}) = \psi(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X})\} \tag{2.81}$$

Analogamente, il principio di oggettività permette di riscrivere $\mathcal{G}$ come

$$\mathscr{G} = \left\{\boldsymbol{H} \in \text{Unim} : \hat{\psi}\left(\boldsymbol{H}^{\text{T}}\boldsymbol{C}(\boldsymbol{X})\boldsymbol{H}, \boldsymbol{X}\right) = \hat{\psi}(\boldsymbol{C}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X})\right\} \tag{2.82}$$

In base alla definizione appena data, è possibile definire il concetto di materiale isotropo.

2.6.1 Materiale iperelastico isotropo

Definizione 2.6.3 (Materiale isotropo) [41, 80]
Un materiale si definisce isotropo in $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\text{R}}$ se

$$\psi\left(\boldsymbol{H}^{\text{T}}\boldsymbol{C}(\boldsymbol{X})\boldsymbol{H}, \boldsymbol{X}\right) = \psi(\boldsymbol{C}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{X}) \qquad \forall \boldsymbol{H} \in \mathscr{R}(\boldsymbol{X}) \tag{2.83}$$

e quindi $\mathscr{G}(\boldsymbol{X}) = \mathscr{R}(\boldsymbol{X})$.

Attraverso il teorema di rappresentazione, si può dimostrare che l'energia libera di Helmholtz di un materiale iperelastico isotropo si possa scrivere come funzione dei tre invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green [9, 27, 61, 69].

Definizione 2.6.4 (Invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green) [9, 27, 61, 69]
I tre invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green $\boldsymbol{C}$ *sono definiti come segue:*

$$I_1 = \mathrm{tr}\boldsymbol{C} = \boldsymbol{C} : \boldsymbol{I} \tag{2.84}$$

$$I_2 = \frac{1}{2}\left(I_1^2 - \mathrm{tr}\boldsymbol{C}^2\right) = \boldsymbol{C} : \boldsymbol{C} \tag{2.85}$$

$$I_3 = \det\boldsymbol{C} = J^2 \tag{2.86}$$

Quindi l'energia libera di Helmholtz per materiali elastici isotropi può essere riscritta costitutivamente come

$$\psi = \overline{\psi}(I_1, I_2, I_3) \tag{2.87}$$

Il teorema (2.5.1) per un corpo iperelastico omogeoneo permette di scrivere il secondo tensore di Piola-Kirchhoff come [9, 27, 61, 69]

$$\begin{aligned} \boldsymbol{S} &= 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial\boldsymbol{C}}(I_1, I_2, I_3) \\ &= 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_1}\frac{\partial I_1}{\partial\boldsymbol{C}} + 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_2}\frac{\partial I_2}{\partial\boldsymbol{C}} + 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_3}\frac{\partial I_3}{\partial\boldsymbol{C}} \end{aligned} \tag{2.88}$$

Il calcolo delle derivate degli invarianti rispetto al secondo tensore destro di Cauchy-Green porta ai seguenti risultati [9, 61]:

$$\frac{\partial I_1}{\partial\boldsymbol{C}} = \boldsymbol{I} \tag{2.89}$$

$$\frac{\partial I_2}{\partial\boldsymbol{C}} = 2\boldsymbol{C} \tag{2.90}$$

$$\frac{\partial I_3}{\partial\boldsymbol{C}} = J^2\boldsymbol{C}^{-1} \tag{2.91}$$

2.6.2 Materiale iperelastico trasversalmente isotropo

Sulla linea delle definizioni appena date, introduciamo il concetto di materiale trasversalmente isotropo che rienta nella categoria più ampia di materiale *anisotropo* [23, 24, 25, 26, 30, 42, 47, 48, 49, 77].

Definizione 2.6.5 (Materiale iperelastico trasversalmente isotropo) [48, 74]
Sia $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ *e sia* $\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}$ *un versore riferito alla configurazione* $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ *e attaccato a* $\boldsymbol{X}$*. Definito il seguente gruppo*

$$\mathscr{R}(\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}) = \{\boldsymbol{H} \in \mathscr{R}(\boldsymbol{X}) : \boldsymbol{H}\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}} = \boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}\} \tag{2.92}$$

diciamo che un materiale iperelastico è trasversalmente isotropo rispetto a $\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}$ *in* $\boldsymbol{X}$ *se*

$$\psi(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X})\boldsymbol{H}, \boldsymbol{H}\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}) = \psi(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X}), \boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}) \qquad \forall \boldsymbol{H} \in \mathscr{R}(\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}) \tag{2.93}$$

L'energia libera di Helmholtz per materiali iperelastici trasversalmente isotropi può essere riscritta in funzione dei tre invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green e altri due invarianti definiti come segue.

Definizione 2.6.6 (Ulteriori invarianti per materiali iperelastici trasversalmente isotropi), [48, 74]
Sia $\boldsymbol{X} \in \mathscr{B}_{\mathrm{R}}$, sia $\boldsymbol{M}_{\boldsymbol{X}}$ un versore riferito alla configurazione $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$ e attaccato a $\boldsymbol{X}$ e sia $\boldsymbol{M}$ il corrispettivo campo riferito alla configurazione $\mathscr{B}_{\mathrm{R}}$. Si definiscono altri due invarianti del tensore destro di Cauchy-Green $\boldsymbol{C}$:

$$I_4 = \boldsymbol{C} : (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}) \tag{2.94}$$

$$I_5 = \boldsymbol{C}^2 : (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}) \tag{2.95}$$

Per un materiale iperelastico trasversalmente isotropo, l'energia libera di Helmholtz è data costitutivamente a partire dai cinque invarianti introdotti fin'ora

$$\psi = \overline{\psi}(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) \tag{2.96}$$

Il teorema (2.57) per un corpo iperelastico omogeoneo permette di scrivere il secondo tensore di Piola-Kirchhoff come [48, 74]

$$\begin{aligned} \boldsymbol{S} &= 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial \boldsymbol{C}}(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) \\ &= \left(2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_1}\frac{\partial I_1}{\partial \boldsymbol{C}} + 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_2}\frac{\partial I_2}{\partial \boldsymbol{C}} + 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_3}\frac{\partial I_3}{\partial \boldsymbol{C}} + 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_4}\frac{\partial I_4}{\partial \boldsymbol{C}} + 2\frac{\partial\overline{\psi}}{\partial I_5}\frac{\partial I_5}{\partial \boldsymbol{C}}\right) \end{aligned} \tag{2.97}$$

Il calcolo delle derivate degli invarianti rispetto al secondo tensore destro di Cauchy-Green porta ai seguenti risultati:

$$\frac{\partial I_4}{\partial \boldsymbol{C}} = \boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M} \tag{2.98}$$

$$\frac{\partial I_5}{\partial \boldsymbol{C}} = (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M})\ \boldsymbol{C} + \boldsymbol{C}\ (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}) \tag{2.99}$$

Capitolo 3

Relazioni Costitutive

In questo capitolo si introducono le relazioni costitutive che verranno usate nel corso del lavoro proposto [9, 41, 69, 89]. In particolare, si introduce il modello di solido *Neo-Hookeano quasi-incomprimibile* per modellizzare un comportamento microstrutturalmente isotropo e si fornisce una forma costitutiva della densità di energia per un solido trasversalmente isotropo.

3.1 Modello Neo-Hookeano quasi-incomprimibile

Definizione 3.1.1 (Parte distorsionale del tensore destro di Cauchy-Green) [9, 41]
Sia $\boldsymbol{C}$ il tensore destro di Cauchy-Green, si definisce la sua parte distorsionale come

$$\overline{\boldsymbol{C}} = {I_3}^{-1/3}\ \boldsymbol{C} = (\det\boldsymbol{C})^{-1/3}\boldsymbol{C} \tag{3.1}$$

Definiamo l'energia di deformazione elastica di un corpo iperelastico isotropo omogeneo quasi incomprimibile in funzione del tensore destro di Cauchy-Green $\boldsymbol{C}$. L'equazione costitutiva, che fa riferimento al modello *Neo-Hookeano quasi-incomprimibile* [9, 31, 75], si scrive come additivamente composto da una parte distorsionale $\hat{\psi}$ e da una parte volumetrica U

$$\psi^{\mathrm{NH}} = \hat{\psi}\ (\overline{\boldsymbol{C}}) + U(J) \tag{3.2}$$

La parte distorsionale $\hat{\psi}$ è definita come

$$\hat{\psi}\ (\overline{\boldsymbol{C}}) = \tfrac{1}{2}\mu\left(\mathrm{tr}\overline{\boldsymbol{C}} - 3\right) \tag{3.3}$$

da cui segue che la parte distorsionale del secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff si ottiene derivano il funzionale appena introdotto [9]

$$\begin{aligned}\overline{\boldsymbol{S}} &= 2\frac{\partial\hat{\psi}}{\partial\boldsymbol{C}}\\ &= \mu\frac{\partial}{\partial\boldsymbol{C}}\left((\det\boldsymbol{C})^{-1/3}\boldsymbol{C} : \boldsymbol{I}\right)\\ &= \mu(\det\boldsymbol{C})^{-1/3}\left(\boldsymbol{I} - \tfrac{1}{3}\mathrm{tr}\boldsymbol{C}\ \boldsymbol{C}^{-1}\right)\end{aligned} \tag{3.4}$$

La parte volumetrica U è definita in funzione del determinante del gradiente di deformazione $J = \det\boldsymbol{F}$ ed esplica un termine chiamato nella letteratura come numero *penalizzatore* [9], indicato con κ

$$U(J) = \tfrac{1}{2}\kappa(J-1)^2 \tag{3.5}$$

κ è generalmente dell'ordine di $(10^3 \div 10^4)\mu$ e rafforza l'aspetto di incomprimibilità del modello. La parte volumetrica del secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff viene così calcolata

$$\boldsymbol{S}^{\text{vol}} = \kappa\sqrt{\det\boldsymbol{C}}(\sqrt{\det\boldsymbol{C}}-1)\boldsymbol{C}^{-1} \tag{3.6}$$

Il tensore degli sforzi totali di Piola-Kirchhoff si scrive come somma della parte volumetrica e deviatorica

$$\boldsymbol{S} = \boldsymbol{S}^{\text{vol}} + \overline{\boldsymbol{S}} \tag{3.7}$$

3.2 Modello Neo-Hookeano quasi-incomprimibile per materiali trasversalmente isotropi

La descrizione di un materiale iperelastico trasversalmente isotropo omogeno prevede che l'energia libera di Helmholtz sia scritta costitutivamente in funzione di cinque invarianti [8, 79] come espresso nella (2.96)

$$\psi = \hat{\psi}(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) \tag{3.8}$$

Il modello adottato nel seguente lavoro definisce l'energia libera di Helmholtz come composta additivamente da una parte dipendente dai primi tre invarianti (e che quindi costituisce la parte isotropa) e una parte che dipende costitutivamente dai rimanenti invarianti [8, 79]

$$\psi = \hat{\psi}(I_1, I_2, I_3) + \hat{\hat{\psi}}(I_4, I_5) \tag{3.9}$$

Per la parte isotropa si fa riferimento alla forma di energia Neo-Hookeana quasi incomprimibile definita in (3.2). Per la parte anisotropa la rispettiva energia libera di Helmholtz si scrive come

$$\psi^{\text{An}} = \hat{\hat{\psi}}\,(I_4, I_5) = \tfrac{1}{4}\alpha_1(I_4-1)^2 + \tfrac{1}{4}\alpha_2(I_5-1)^2 \tag{3.10}$$

Si considera il caso in cui il contributo più significativo sia quello dipendente dal quarto invariante [65, 66], quindi la parte anisotropa dell'energia si riscrive come

$$\psi^{\text{An}} = \hat{\hat{\psi}}\,(I_4) = \tfrac{1}{4}\alpha_1(I_4-1)^2 \tag{3.11}$$

dove I_4 si scrive a partire dal vettore direzione della *fibra principale*, ossia della direzione di trasversa isotropia [8, 23, 24, 25, 26, 39, 65, 66, 79]. Secondo la (2.94), il quarto invariante

I_4, definito a partire dal tensore destro di Cauchy-Green $\boldsymbol{C}$ e dalla direzione di *trasversa isotropia* $\boldsymbol{M}$, si definisce come [8, 65, 66, 79]

$$I_4 = \boldsymbol{C} : (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}) \tag{3.12}$$

Data una terna ortogonale tridimensionale $\{\mathbf{e}_i\}_{i=1}^3$, il vettore $\boldsymbol{M}$ si scrive in coordinate sferiche come

$$\boldsymbol{M} = \cos\Theta \sin\Phi \ \mathbf{E}_1 + \sin\Theta \sin\Phi \ \mathbf{E}_2 + \cos\Phi \ \mathbf{E}_3 \tag{3.13}$$

Pertanto, I_4 e la parte anisotropa dell'energia ψ^{An} si riscrivono costitutivamente in funzione degli angoli (Θ, Φ) e del tensore destro di Cauchy-Green

$$I_4 = \hat{I}_4(\boldsymbol{C}, \Theta, \Phi) \qquad \psi^{\mathrm{An}} = \hat{\psi}^{\mathrm{An}}(\boldsymbol{C}, \Theta, \Phi) \tag{3.14}$$

Il quarto invariante, usando la notazione di Einstein, si riscrive operativamente come:

$$I_4(\boldsymbol{C}, \Theta, \Phi) = C_{AB} \ M_A(\Theta, \Phi) \ M_B(\Theta, \Phi) \tag{3.15}$$

Il secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff per la parte anisotropa [8, 65, 66, 79] è ottenuto per derivazione della parte anisotropa dell'energia, come definito in (2.97)

$$\boldsymbol{S}^{\mathrm{An}} = \alpha_1[(I_4 - 1) \ \boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}] \tag{3.16}$$

Il tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff totale si scrive come somma della parte Neo-Hookeana quasi incomprimibile e della parte anisotropa

$$\boldsymbol{S} = \boldsymbol{S}^{\mathrm{NH}} + \boldsymbol{S}^{\mathrm{An}} \tag{3.17}$$

Per lo studio che verrà affrontato nella sezione successiva, si ricorda la relazione tra il primo e il secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff

$$\boldsymbol{P} = \boldsymbol{F}\boldsymbol{S} \tag{3.18}$$

Capitolo 4

Comportamento attivo della cellula

La cellula riorganizza le proprie strutture in risposta agli stimoli meccanici cui è sottoposta, tentando di raggiungere una configurazione che ottimizzi la distribuzione degli stress: sotto sforzo, la cellula si *deforma come corpo geometrico* e si *ri-orienta come corpo anisotropo* (fibroso ad esempio)[40]. Pertanto, le *variabili di rimodellamento* (come, nel nostro caso, gli angoli (Θ, Φ) definiti nella (3.13)) rappresentano *a priori* delle variabili *costitutive* legate all'anisotropia microstrutturale della cellula, mentre *a posteriori* la loro dipendenza temporale (e quindi il loro rimodellamento) è manifestazione anche della *configurazione* del sistema [39].

In questa sezione, siamo interessati a studiare quale siano gli effetti del rimodellamento attuato attivamente dalle cellule biologiche [2, 3, 4, 17, 20, 28, 29, 36, 39, 40, 49, 57, 77, 78, 85, 90, 91]. Dopo aver derivato le equazioni generali di rimodellamento per un set di variabili tempo dipendenti, si adatta il modello al caso di interesse del lavoro proposto.

4.1 Equazioni di rimodellamento

Riprendendo la (2.54), si introduce il *principio dei lavori virtuali* [9, 32, 69].

Definizione 4.1.1 Principio dei lavori virtuali
Per processi quasi-statici, la somma delle potenze interne ed esterne è nulla per ogni velocità cinematicamente ammissibile

$$\widetilde{\mathcal{P}}_{\text{int}} + \widetilde{\mathcal{P}}_{\text{ext}} = 0 \tag{4.1}$$

In forma generale, il continuo $\mathscr{C}(t) \subset \mathscr{B}(t)$ può essere sottoposto a densità di forze di volume $\boldsymbol{b}$ e sforzi $\boldsymbol{t}$. Nel nostro caso, una particolare attenzione è data agli effetti del rimodellamento attivo della cellula, che modellizziamo matematicamente come *forze di rimodellamento interne ed esterne* [39, 40, 77], che indichiamo rispettivamente con $\boldsymbol{y}$, $\boldsymbol{h}$. Supponiamo, inoltre, che esistano delle *variabili* che possano evolvere in tempo e che collezioniamo in un vettore $\mathbf{m}$. A partire dalla definizione delle velocità generalizzate [39, 40, 77]

$$\boldsymbol{v} = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial t}(\boldsymbol{X}, t) \qquad \boldsymbol{\omega} = \frac{\partial \mathbf{m}}{\partial t}(\boldsymbol{X}, t) \tag{4.2}$$

per adoperare il principio dei lavori virtuali, si introduce un set di velocità cinematicamente ammissibili che indichiamo con $(\widetilde{\boldsymbol{v}},\ \widetilde{\boldsymbol{\omega}})$.
Identifichiamo la potenza esterna come [39, 40, 77]

$$\widetilde{\mathcal{P}}_{\text{ext}} = \int_{\mathscr{B}(t)} \left(\boldsymbol{b} \cdot \widetilde{\boldsymbol{v}} + \boldsymbol{h} \cdot \widetilde{\boldsymbol{\omega}}\right)\, dV_{\boldsymbol{x}} + \int_{\partial\mathscr{B}(t)} \boldsymbol{t} \cdot \widetilde{\boldsymbol{v}}\, dA_{\boldsymbol{x}} \tag{4.3}$$

La potenza interna è definita, in linea con la (2.55) come

$$\widetilde{\mathcal{P}}_{\text{int}} = -\int_{\mathscr{B}(t)} \left(\boldsymbol{\sigma} : \text{grad}\ \widetilde{\boldsymbol{v}} + \boldsymbol{y} \cdot \widetilde{\boldsymbol{\omega}}\right)\, dV_{\boldsymbol{x}} \tag{4.4}$$

Il principio dei lavori virtuali (4.1) porta alle seguenti equazioni di bilancio localizzate

$$\text{div}\ \boldsymbol{\sigma} + \boldsymbol{b} = \mathbf{0} \tag{4.5}$$
$$\boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{n} = \boldsymbol{t} \tag{4.6}$$
$$\boldsymbol{y} = \boldsymbol{h} \tag{4.7}$$

dove $\boldsymbol{n}$ è il versore normale uscente da $\partial\mathscr{B}(t)$. Le prime due equazioni (4.5, 4.6) sono le stesse equazioni per il bilancio di impulso che avevamo ottenuto in forma *Euleriana* (2.38), mentre l'ultima è legata all'effetto di rimodellamento che intendiamo studiare.
In forma *Lagrangiana* le (4.5-4.7) si riscrivono [39, 40, 77]

$$\text{Div}\ \boldsymbol{P} + \boldsymbol{B} = \mathbf{0} \tag{4.8}$$
$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \hat{\boldsymbol{t}} \tag{4.9}$$
$$\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{H} \tag{4.10}$$

dove $\boldsymbol{N}$ è il versore normale uscente da $\partial\mathscr{B}_{\text{R}}$, il campo $\boldsymbol{B}$,$\boldsymbol{Y}, \boldsymbol{H}$ sono rispettivamente la densità di forze di volume, la densità di forze di rimodellamento interna ed esterna applicate al continuo nella sua configurazione di riferimento $\mathscr{B}_{\text{R}}$.

4.1.1 Riflessioni termodinamiche

Una volta fissata l'equazione costitutiva per l'energia libera di Helmholtz ψ

$$\Psi\ (\boldsymbol{C}, \mathbf{m}) = \int_{\mathscr{C}_{\text{R}}} \psi\ (\boldsymbol{C}, \mathbf{m})\ dV_{\boldsymbol{X}} \qquad \mathscr{C}_{\text{R}} \subset \mathscr{B}_{\text{R}} \tag{4.11}$$

il soddisfacimento del secondo principio della termodinamica impone che

$$\dot{\Psi} + \mathcal{P}_{\text{int}} \leq 0 \tag{4.12}$$

Supposto che (4.12) valga $\forall \mathscr{C}_\mathrm{R} \subset \mathscr{B}_\mathrm{R}$, in forma locale *lagrangiana* scriviamo che

$$\dot{\psi} \ - \ \boldsymbol{Y} \cdot \dot{\mathbf{m}} \leq 0 \tag{4.13}$$

In particolare, la derivata temporale dell'energia libera di Helmholtz si scrive tenendo conto della dipendenza temporale di $\mathbf{m}$

$$\dot{\psi}(t) = \left[\frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}\left(\mathbf{m}(t)\right)\right] \cdot \dot{\mathbf{m}}(t) \tag{4.14}$$

per cui la (4.13) si riscrive (riorganizzando i segni) come [39, 40, 77]

$$\left[\boldsymbol{Y}(t) - \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}\left(\mathbf{m}(t)\right)\right] \cdot \dot{\mathbf{m}}(t) \geq 0 \tag{4.15}$$

4.1.2 Forza di rimodellamento e configurazione target

Secondo quanto modellizzato in [39, 40, 77], posto nella (4.15)

$$\boldsymbol{Y}_\mathrm{d}(t) = \boldsymbol{Y}(t) - \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}\left(\mathbf{m}(t)\right) \tag{4.16}$$

e denotando tale quantità come *parte dissipativa della forza di rimodellamento*, imponiamo per $\boldsymbol{Y}_\mathrm{d}(t)$ una relazione costitutiva nella forma

$$\boldsymbol{Y}_\mathrm{d}(t) = \mathscr{Y}_\mathrm{d}\left(\mathbf{m}(t), \dot{\mathbf{m}}(t)\right) \tag{4.17}$$

Supponiamo che tale relazione costitutiva per $\boldsymbol{Y}_\mathrm{d}$ si possa scrivere mediante l'introduzione di una funzione non negativa $\boldsymbol{K}$ e tale per cui

$$\boldsymbol{Y}_\mathrm{d}(t) = \left[\boldsymbol{K}\left(\mathbf{m}(t)\right)\right] \cdot \dot{\mathbf{m}}(t) \tag{4.18}$$

Ricordando la (4.16), l'equazione (4.18) si riscrive come

$$\left[\boldsymbol{K}\left(\mathbf{m}(t)\right)\right] \cdot \dot{\mathbf{m}}(t) = \boldsymbol{H}(t) - \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}(\mathbf{m}(t)) \tag{4.19}$$

Rimane da definire la forza di rimodellamento esterna $\boldsymbol{H}$. Nel caso più semplice, essa può essere nulla o trascurabile [13]; oppure può essere dettata dal tentativo del sistema di raggiungere istantaneamente una *configurazione target*, identificata per ogni istante t da un set di *variabili configurazionali* del tipo $\mathbf{m}_\mathrm{T}$, per cui

$$\boldsymbol{H}(t) = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}\left(\mathbf{m}_\mathrm{T}(t)\right) \tag{4.20}$$

Pertanto, la (4.19) si riscrive come

$$\left[\boldsymbol{K}\left(\mathbf{m}(t)\right)\right] \cdot \dot{\mathbf{m}}(t) = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}\left(\mathbf{m}_\mathrm{T}(t)\right) - \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{m}}(\mathbf{m}(t)) \tag{4.21}$$

Analizzando la (4.21), mentre il secondo termine a secondo membro è funzione esclusiva dalla scelta *costitutiva* della densità di energia del corpo soggetto a rimodellamento, il primo termine a secondo membro è dettato interamente da aspetti *configurazionali*, come ad esempio la particolare distribuzione degli sforzi che caratterizza la configurazione del sistema ad ogni istante t [39, 40].

4.2 Applicazione al caso di interesse

Nel corso del seguente lavoro, siamo interessati a studiare in che modo la cellula si ri-orienta a seguito degli stimoli meccanici cui è sottoposta. Poichè spesso la cellula è modellizzata come materiale *fibroso*, quando si parla di orientazione cellulare si studia come la direzione delle fibre principali evolve nel tempo. Denotiamo con $\boldsymbol{M}$ il versore (nel primo quadrante) che definisce l'orientazione media delle fibre della cellula in un sistema di riferimento in cui gli assi x, y coincidono con le direzioni principali delle deformazioni, come in Fig.4.1. Il versore $\boldsymbol{M}$ è definito in coordinate polari in funzione dell'angolo Θ che esso forma con l'asse x

$$\boldsymbol{M} = \cos\Theta\ \mathbf{E}_1 + \sin\Theta\ \mathbf{E}_2 + 0\ \mathbf{E}_3 \tag{4.22}$$

Secondo tali premesse, è possibile identificare l'angolo Θ come variabile interessata dal rimodellamento cellulare. Per cui, la (4.15) si presenta come

$$\left[Y(t) - \frac{\partial\psi}{\partial\Theta}(\Theta(t))\right]\dot{\Theta}(t) \geq 0 \tag{4.23}$$

Analogamente, la (4.21) si riscrive nella forma

$$K(\boldsymbol{C},\Theta)\dot{\Theta} = \frac{\partial\psi}{\partial\Theta}(\boldsymbol{C},\Theta_{\mathrm{T}}) - \frac{\partial\psi}{\partial\Theta}(\boldsymbol{C},\Theta) \tag{4.24}$$

dove l'*angolo target* Θ_{T} è individuato ad ogni passo temporale in funzione della configurazione del sistema, ad esempio in base alla direzione di *massimo sforzo*.
Nel caso in cui la forza di rimodellamento sia identicamente nulla, la (4.24) si riscrive come:

$$K_{\Theta\Theta}\ \dot{\Theta} = -\frac{\partial\psi}{\partial\Theta} \tag{4.25}$$

Si rende necessario svolgere una analisi di stabilità come quella condotta in [65, 66], adattandola al caso specifico di materiali trasversalmente isotropi.

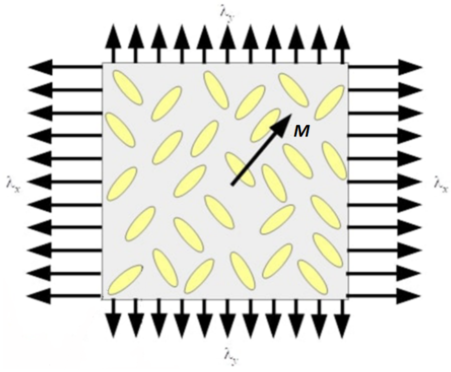

Figura 4.1. Schematizzazione del problema bidimensionale. Con $\boldsymbol{M}$ si indica la direzione (nel primo quadrante) della cellula rispetto al sistema in cui gli assi x, y sono dirette secondo la direzione principale delle deformazioni [66].

4.3 Analisi di stabilità dell'energia elastica

Supponiamo che l'energia elastica del materiale sia scritta costitutivamente in funzione dei tre invarianti principali (I_1, I_2, I_3) del tensore destro di Cauchy-Green $\boldsymbol{C}$ e di ulteriori due invarianti (I_4, I_5) definiti a partire dal tensore $\boldsymbol{C}$ e dal versore $\boldsymbol{M}$, che identifica l'orientazione della cellula in un sistema di riferimento in cui gli assi x, y coincidono con le direzioni principali delle deformazioni, come in Fig.4.1. Pertanto l'energia elastica ψ si può scrivere costitutivamente come

$$\psi = \tilde{\psi}\ (I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) \tag{4.26}$$

In particolare, si consideri il caso in cui la densità di energia elastica ψ si possa scrivere come additivamente costitutiva da una parte $\hat{\psi}$, funzione dei primi tre invarianti, e da una parte $\hat{\hat{\psi}}$ funzione dei due invarianti rimanenti

$$\psi = \hat{\psi}(I_1, I_2, I_3) + \hat{\hat{\psi}}(I_4, I_5) \tag{4.27}$$

nello specifico, introduciamo due parametri materiali α_1, α_2 che permettono di riscrivere la (4.27) nella forma

$$\psi = \hat{\psi}(I_1, I_2, I_3) + \tfrac{1}{4}\alpha_1(I_4 - 1)^2 + \tfrac{1}{4}\alpha_2(I_5 - 1)^2 \tag{4.28}$$

Si riportano di seguito le definizioni dei cinque invarianti introdotti nella (4.26):

$$I_1 = \mathrm{tr}\boldsymbol{C} = \boldsymbol{C} : \boldsymbol{I} \tag{4.29}$$

$$I_2 = \tfrac{1}{2}\left(I_1^2 - \mathrm{tr}\boldsymbol{C}^2\right) = \boldsymbol{C} : \boldsymbol{C} \tag{4.30}$$

$$I_3 = \det\boldsymbol{C} = J^2 \tag{4.31}$$

$$I_4 = \boldsymbol{C} : (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}) \tag{4.32}$$

$$I_5 = \boldsymbol{C}^2 : (\boldsymbol{M} \otimes \boldsymbol{M}) \tag{4.33}$$

Orientando l'asse x e l'asse y secondo le direzioni principali di stiramento, il tensore destro di Cauchy-Green ammette la seguente rappresentazione matriciale

$$[\boldsymbol{C}] = \begin{bmatrix} \lambda_x & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_y & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix} \tag{4.34}$$

con le condizioni che $\lambda_x > \lambda_y, \ \lambda_x > 1$.
Mentre i primi tre invarianti (I_1, I_2, I_3) non dipendono costitutivamente dall'angolo Θ, il quarto e il quinto invariante, viste la (4.34) e la (4.22), si riscrivono come

$$I_4 = \lambda_x \cos^2\Theta + \lambda_y \sin^2\Theta = (\lambda_x - \lambda_y)\cos^2\Theta + \lambda_y \tag{4.35}$$

$$I_5 = \lambda_x^2 \cos^2\Theta + \lambda_y^2 \sin^2\Theta = (\lambda_x^2 - \lambda_y^2)\cos^2\Theta + \lambda_y^2 \tag{4.36}$$

Se si suppone l'indipendenza da $\boldsymbol{C}^2$ [65, 66], è possibile trascurare il contributo del quinto invariante nella definizione costitutiva della densità di energia elastica. Pertanto, la (4.25) porta a scrivere la derivata dell'energia elastica rispetto alla variabile di rimodellamento Θ come

$$\begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial \Theta} &= \frac{\partial \hat{\psi}}{\partial \Theta}(I_1, I_2, I_3) + \frac{\partial \hat{\hat{\psi}}}{\partial \Theta}(I_4, I_5) \\ &= \frac{\partial \hat{\hat{\psi}}}{\partial \Theta}(I_4) \end{aligned} \tag{4.37}$$

e nello specifico

$$\frac{\partial \hat{\hat{\psi}}}{\partial \Theta} = \frac{1}{2}\alpha_1 (I_4 - 1)\frac{\partial I_4}{\partial \Theta} \tag{4.38}$$

Il calcolo della derivata di I_4 rispetto all'angolo Θ [8, 65, 66, 79] conduce alla seguente relazione:

$$\frac{\partial I_4}{\partial \Theta} = 2\boldsymbol{C} : \left(\frac{\partial \boldsymbol{M}}{\partial \Theta} \otimes \boldsymbol{M}\right) = 2(\lambda_y - \lambda_x)\cos\Theta \sin\Theta \tag{4.39}$$

Calcolare quali valori di Θ annullano la (4.38) permette di identificare i punti di stazionarietà della parte anisotropa dell'energia elastica:

$$\alpha_1(\lambda_y - \lambda_x)\left[(\lambda_x - \lambda_y)\cos^2\Theta + \lambda_y\right]\cos\Theta \sin\Theta = 0 \tag{4.40}$$

Nel caso in cui $\lambda_x = \lambda_y$ non si osserva una direzione principale di orientazione [93]; inoltre, i punti di stazionarietà non sono influenzati dal parametro materiale α_1. L'equazione (4.40) permette di identificare tre punti stazionari tali per cui

$$\Theta = 0 \qquad \cos^2\Theta_{\text{obl}} = \frac{1 - \lambda_y}{\lambda_x - \lambda_y} \qquad \Theta = \frac{\pi}{2} \tag{4.41}$$

Dalla definizione di rapporto di stiramento biassiale

$$\mathscr{R} = -\frac{\varepsilon_y}{\varepsilon_x} \tag{4.42}$$

e ricordando che $\lambda_x = 1 + \varepsilon_x$, $\lambda_y = 1 - \mathscr{R}\varepsilon_x$, allora la (4.41) si riscrive come

$$\Theta = 0 \qquad \cos^2\Theta_{\text{obl}} = \frac{\mathscr{R}}{1+\mathscr{R}} \qquad \Theta = \frac{\pi}{2} \tag{4.43}$$

Imponendo la positività della derivata seconda della densità di energia elastica rispetto a Θ

$$\frac{\partial^2\hat{\hat{\psi}}}{\partial\Theta^2} = \frac{1}{2}\alpha_1\left[\left(\frac{\partial I_4}{\partial\Theta}\right)^2 + \frac{\partial^2 I_4}{\partial\Theta^2}(I_4-1)\right] \geq 0 \tag{4.44}$$

si ottengono le seguenti condizioni di stabilità:

$$\begin{array}{lll} \Theta = 0 & \text{STABILE SSE} & \frac{1}{1+\mathscr{R}} < 0 \\ \Theta = \Theta_{\text{obl}} & \text{STABILE SSE} & \frac{1}{1+\mathscr{R}} \in [0,1] \\ \Theta = \frac{\pi}{2} & \text{STABILE SSE} & \frac{1}{1+\mathscr{R}} > 1 \end{array} \tag{4.45}$$

In particolare, se si considera il caso di solidi incomprimibili o quasi-incomprimibili, allora essendo $\mathscr{R} \approx 0.5$ si ritrova il punto di equilibrio stabile non banale $\Theta_{\text{obl}} \approx 55°$.

Osservazione: i risultati ottenuti dall'analisi di stabilità condotta, possono essere generalizzati al caso in cui la densità di energia elastica ψ dipenda da ulteriori invarianti [65, 66], nella forma

$$\psi = \tilde{\psi}\,(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5, I_6, I_7, I_8) \tag{4.46}$$

dove gli invarianti I_6, I_7, I_8 sono definiti a partire dalla direzione $\boldsymbol{M}_\perp$ perpendicolare a $\boldsymbol{M}$, in particolare

$$I_6 = \boldsymbol{C} : (\boldsymbol{M}_\perp \otimes \boldsymbol{M}_\perp) \tag{4.47}$$

$$I_7 = \boldsymbol{C}^2 : (\boldsymbol{M}_\perp \otimes \boldsymbol{M}_\perp) \tag{4.48}$$

$$I_8 = \boldsymbol{C} : (\boldsymbol{M}_\perp \otimes \boldsymbol{M}) \tag{4.49}$$

Denotato con $\boldsymbol{I} := (I_4 - 1, I_5 - 1, I_6 - 1, I_7 - 1, I_8 - 1)$ e con $\mathbb{K}$ una matrice simmetrica scritta in generale a partire da coefficienti e parametri materiali [66], la (4.46) si riscrive come

$$\psi(I_1, I_2, I_3, I_4, I_5) = \hat{\psi}(I_1, I_2, I_3) + \tfrac{1}{2}\,\boldsymbol{I} \cdot \mathbb{K}\,\boldsymbol{I} \tag{4.50}$$

Trascurando la dipendenza da $\boldsymbol{C}^2$ ($k_{45} = k_{47} = k_{55} = k_{56} = k_{57} = k_{67} = k_{77} = 0$), si ottengono tre punti stazionari $\Theta = 0, \Theta = \pi/2$ e $\Theta = \Theta_{\text{obl}}$ tale che

$$\cos^2\Theta_{\text{obl}} = \frac{1}{2} + \frac{k_{44} - k_{66}}{k_{44} + k_{66} - 2k_{46} - k_{88}}\left(\frac{1}{2} - \frac{\lambda_x - 1}{\lambda_y - \lambda_y}\right) \tag{4.51}$$

Per una approfondita analisi di stabilità per il caso di energia definita come in (4.46), si rimanda agli articoli di Lucci et Al. [65, 66].

Conclusioni: in questa sezione, si è sottolineato il ruolo *costitutivo* rivestito dall'angolo Θ, che definisce la direzione di trasversa isotropia. Tuttavia, l'analisi di stabilità condotta sulla parte anisotropa dell'energia elastica della cellula sembra prescindere da aspetti *configurazionali* legati, ad esempio, da come la cellula si dispone nel (o sul) substrato, concentrando la propria attenzione sul comportamento della sola cellula prima ancora che essa venga studiata in relazione con il substrato. In generale, nel momento in cui la cellula è studiata tenendo conto anche del comportamento del substrato, la configurazione del sistema gioca un ruolo altrettanto fondamentale. Per maggiore chiarezza, si riporta un concetto inerente alla definizione di rimodellamento proposta in [39]:
"*When a tissue deforms, its mechanical properties evolve in time. The deformation, indeed, drives the reorientation of the fibres, thereby modulating the mechanical behaviour of the tissue also in response to the changes in its internal structure. If the deformation is the only responsible for this structural reorganisation, the evolution of the fibre pattern may be said to be a passive consequence of the deformation. If, however, as suggested in [20], a tissue is supposed to possess also structural degrees of freedom, which exist independently of deformation, then the reorientation of the fibres becomes part of the tissue dynamics, and it interacts with the deformation and stress. This interaction, in turn,may manifest itself in several ways, among which a relevant one is given by the identification of a stress-driven pattern of fibre arrangement.*"

Secondo l'ottica proposta in [13, 20, 39, 40], la ri-orientazione cellulare, in generale, non solo non può prescindere dalla *configurazione* del sistema, ma ne risulta *intimamente* legata. La sezione successiva, dedicata alle simulazioni numeriche, si propone di mettere in luce come l'aspetto *configurazionale*, in congiunzione con quello *costitutivo*, giochi un ruolo importante nella descrizione nella comprensione del fenomeno.

Capitolo 5

Simulazioni numeriche

In questa sezione, si riportano i risultati delle simulazioni numeriche svolte mediante l'impiego del Software ad elementi finiti COMSOL MULTIPHYSICS. Per tutte le simulazioni si considera il substrato isotropo quasi-incomprimibile, con energia libera di Helmholtz data costitutivamente da

$$\psi_{\text{sub}}^{\text{NH}} = \tfrac{1}{2}\mu_{\text{sub}} \left(\text{tr}\overline{\boldsymbol{C}} - 3\right) + \tfrac{1}{2}\kappa_{\text{sub}}(J-1)^2 \tag{5.1}$$

La cellula è modellizzata sia come isotropa quasi-incomprimibile, con energia libera di Helmholtz data costitutivamente da

$$\psi_{\text{cell}}^{\text{NH}} = \tfrac{1}{2}\mu_{\text{cell}} \left(\text{tr}\overline{\boldsymbol{C}} - 3\right) + \tfrac{1}{2}\kappa_{\text{cell}}(J-1)^2 \tag{5.2}$$

sia come anisotropa quasi-incomprimibile, con parte trasversalmente isotropa assegnata costitutivamente da:

$$\psi_{\text{cell}}^{\text{An}} = \tfrac{1}{4}\alpha_1(I_4 - 1)^2 \tag{5.3}$$

Infine, si riporta che il quarto invariante I_4 si scrive costitutivamente a partire dal versore $\boldsymbol{M}$ definito come

$$\boldsymbol{M} = \cos\Theta\ \mathbf{E}_1 + \sin\Theta\ \mathbf{E}_2 + 0\ \mathbf{E}_3 \tag{5.4}$$

che identifica la direzione di trasversa isotropia e dove Θ è l'angolo che la *fibra principale* forma con la direzione di massimo stiramento.

5.1 Premesse

La letteratura propone alcuni modelli che concentrano la propria attenzione sulla modellizzazione esclusiva della cellula [58, 64] esplorando il caso in cui gli effetti del substrato si possano trascurare; altri ricorrono a un approccio *alla Tensegrity* [14, 53, 84, 98]. Le simulazioni numeriche che si presentano in questa sezione si propongono di modellizzare il comportamento dell'intero complesso cellula-substrato per prove in *controllo di spostamento*.

Riducendo il problema ad un caso puramente mono-dimensionale e trascurando gli effetti legati alle non-linearità, si può supporre che la deformazione totale imposta sul complesso cellula-substrato, in una data direzione, sia in parte dovuta al contributo della cellula e in parte a quello del substrato

$$\varepsilon_{\text{tot}} = \varepsilon_{\text{cell}} + \varepsilon_{\text{sub}} \tag{5.5}$$

dove i singoli termini dipendono da diversi fattori quali, ad esempio, le rigidezze (definite *costitutivamente*) dei corpi considerati e aspetti *configurazionali* che interessano le dimensioni della cellula e del substrato e la loro disposizione all'interno del dominio. Nel caso tridimensionale, risulta molto difficile identificare dalla deformazione totale quale siano i contributi esplicati singolarmente dal substrato e dalla cellula e si sottolinea come, in generale, tali aspetti *configurazionali* giocano un ruolo non trascurabile nella descrizione del problema.

5.2 Struttura della sezione

Si considera in prima battuta un caso di prova (CASO 0) per mostrare l'influenza della rigidezza della cellula isotropa rispetto a quella del substrato, quando la cellula è immersa nel substrato. Successivamente, nel CASO A si modellizza la cellula come anisotropa a forma cilindrica a base circolare immersa nel substrato. In seguito, nel CASO B si considera la cellula modellizzata come anisotropa a forma cilindrica a base ellittica immersa nel substrato. Si considera, poi, nel CASO C la cellula miscrostrutturalmente isotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato. Infine, nel CASO D e CASO E si presentano per completezza i casi in cui la cellula (rispettivamente isotropa e anisotropa) abbia una forma ellissoidale disposta al di sopra del substrato.
Riassumendo, le simulazioni sono organizzate come segue:

- CASO 0 - cellula isotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato
- CASO A - cellula anisotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato
- CASO B - cellula anisotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato
- CASO C - cellula isotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato
- CASO D - cellula isotropa ellissoidale sopra il substrato
- CASO E - cellula anisotropa ellissoidale sopra il substrato

5.3 Caso 0: cellula isotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato

Geometria del problema: il dominio analizzato è costituito da un parallelepipedo sottile a base quadrata, volto a rappresentare il substrato. Immersa nel parallelepipedo, la cellula è simulata come un cilindro con altezza pari a quella del substrato, come indicato in Fig.5.1. In Tab.5.1, si riportano i parametri adoperati per le simulazioni affrontate in questa sezione.

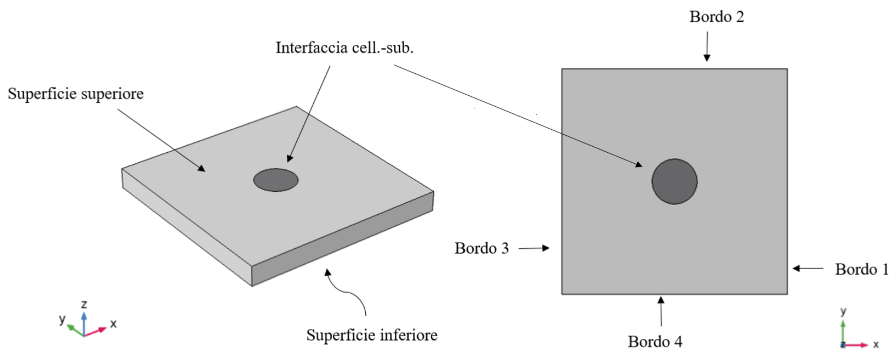

Figura 5.1. Cellula isotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato.

PARAMETRO	ESPRESSIONE	DESCRIZIONE
r	10^{-5} m	Raggio della cellula
$2r/l_{sub}$	$0.1 \div 0.5$	Rapporto diametro cellula/lato substrato
h_{sub}	10^{-5} m	Spessore substrato
μ_{cell}	8 kPa	Modulo di taglio cellula
κ_{cell}	$10^3\mu_{\text{cell}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) cellula
μ_{sub}	4 kPa	Modulo di taglio substrato
κ_{sub}	$10^3\mu_{\text{sub}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) substrato
u_0	$(0 \div 0.05)\ l_{sub}$	Spostamento imposto

Tabella 5.1. Riassunto dei parametri adottati nelle simulazioni per il CASO 0.

Equazioni e condizioni al contorno: per chiarezza di notazione, si sottolinea che il vettore spostamento ammette la seguente rappresentazione vettoriale

$$\boldsymbol{u} = (u, v, w) = u\ \hat{\mathbf{i}} + v\ \hat{\mathbf{j}} + w\ \hat{\mathbf{k}}$$

nella terna cartesiana ortogonale, in accordo con il sistema di riferimento riportato in Fig.5.1.
Le equazioni in forma Lagrangiana e le condizioni al bordo utilizzate sono riportate di seguito:

$$\text{Div } \boldsymbol{P} = \mathbf{0} \qquad \text{TUTTO IL DOMINIO} \tag{5.6}$$

$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \mathbf{0} \qquad \text{SUP. SUPERIORE, BORDO 2 E 4} \tag{5.7}$$

$$w = 0 \qquad \text{SUPERFICIE INFERIORE} \tag{5.8}$$

$$u = u_0 \qquad \text{BORDO 1} \tag{5.9}$$

$$u = -u_0 \qquad \text{BORDO 3} \tag{5.10}$$

$$(\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\mathrm{c}} = (\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\mathrm{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.11}$$

$$\boldsymbol{u}_{|\mathrm{c}} = \boldsymbol{u}_{|\mathrm{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.12}$$

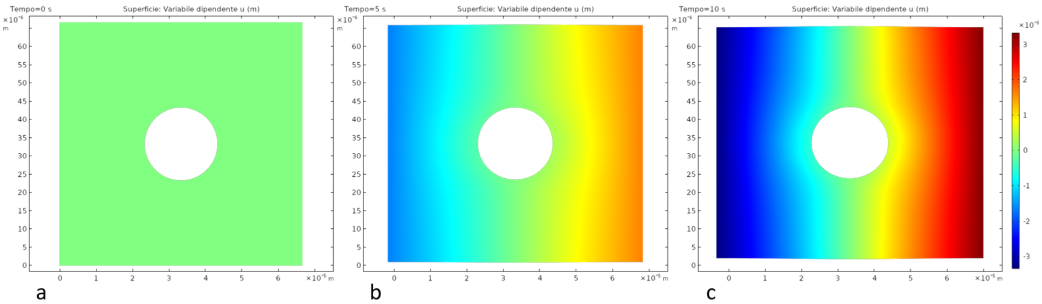

Figura 5.2. CASO 0, distribuzione superficiale (SUP. SUPERIORE) della componente u del campo di spostamento (a: $u_0 = 0$, b: $u_0 = 0.025$, c: $u_0 = 0.05$), fattore di scala unitario.

Post-processing: in Fig.5.2, si evidenzia la distribuzione della componente u del vettore spostamento sulla SUPERFICIE SUPERIORE per tre diversi spostamenti prescritti. Si osserva come l'applicazione di un carico in direzione $\hat{\mathbf{i}}$ deformi la sezione del cilindro, la quale si allunga in direzione della deformazione applicata e si accorcia in quella ad essa perpendicolare. Siamo interessati a indagare la relazione tra il tensore degli sforzi di Cauchy e gli stiramenti principali. Riportiamo la definizione del tensore degli sforzi di Cauchy, calcolato a partire dal secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff

$$\boldsymbol{\sigma} = J^{-1} \, \boldsymbol{F} \, \boldsymbol{S} \, \boldsymbol{F}^{\mathrm{T}} \tag{5.13}$$

Estraiamo la componente $\sigma_{xx} = [\boldsymbol{\sigma}]_{xx}$ e calcoliamo la sua quantità mediata rispetto alla superficie spaziale del BORDO 1, indicata con Area_1

$$\overline{\sigma}_{xx}(t) = \frac{1}{\|\mathrm{Area}_1\|} \int_{\mathrm{Area}_1} \sigma_{xx} \; dydz \tag{5.14}$$

Ricorrendo alla definizione di *deformazione longitudinale* (2.30) si definisce la quantità

$$\varepsilon_{xx} \approx \frac{2u_0}{l_{sub}} \tag{5.15}$$

In figura Fig.5.3 si grafica l'andamento di $\overline{\sigma}_{xx}$ in funzione della deformazione longitudinale del substrato. Si osserva che, mantenendo costanti le singole rigidezze, il substrato si irrigidisce tanto più l'area della cellula immersa aumenta. Calcolando il coefficiente angolare delle rette che caratterizzano l'andamento della componente $\overline{\sigma}_{xx}$ in funzione di ϵ_{xx}, si ottiene per ciascun valore di $2r/l_{sub}$ un *coefficiente di Young direzionale equivalente* che indichiamo con E_{eq}. In Fig.5.4, si grafica come E_{eq} varia in funzione della frazione di superficie $A_{\text{cell}}/A_{\text{tot}}$. In particolare, il modulo di Young direzionale Equivalente si può scrivere come combinazione lineare dei moduli di Young della cellula e del substrato mediante la frazione di area $A_{\text{cell}}/A_{\text{tot}}$:

$$E_{\text{eq}} = E_{\text{cell}}\frac{A_{\text{cell}}}{A_{\text{tot}}} + E_{\text{sub}}\left(1 - \frac{A_{\text{cell}}}{A_{\text{tot}}}\right). \tag{5.16}$$

dove

$$E_{\text{cell}} = 2\mu_{\text{cell}}(1+\nu) \qquad\qquad E_{\text{sub}} = 2\mu_{\text{sub}}(1+\nu) \tag{5.17}$$

e considerare approssimativamente $\nu \approx 0.5$ per tener conto dell'incomprimibilità del materiale.
Il processo di *omogeneizzazione* attuto in (5.16) permette di ottenere un materiale che può essere descritto in prima approssimazione come microstrutturalmente isotropo e che aumenta la propria rigidezza in funzione delle dimensioni della cellula inclusa.

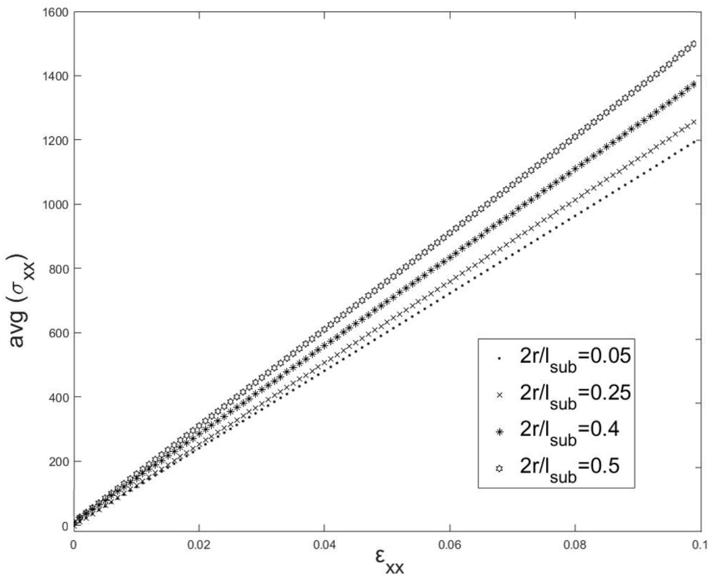

Figura 5.3. Cellula isotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato, andamento di $\overline{\sigma}_{xx}$ al variare di ε_{xx}, per diversi valori di $2r/l_{\text{sub}}$, nel caso di un substrato morbido $\mu_{\text{sub}} = \mu_{\text{cell}}/2$.

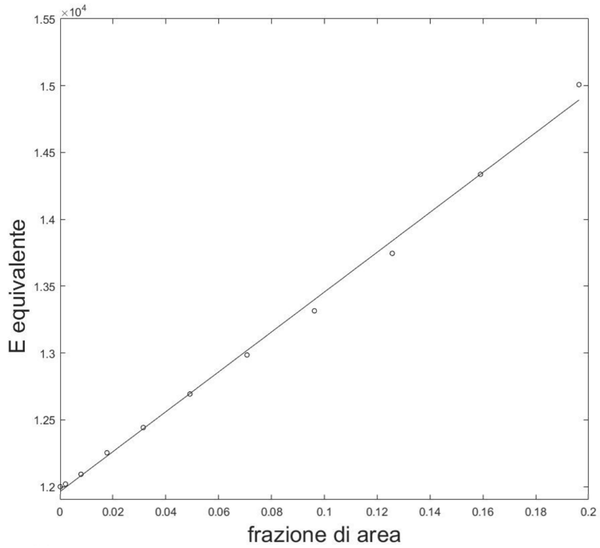

Figura 5.4. Fitting lineare per l'andamento di E_{eq} in funzione della frazione di area, $E_{\text{eq}} = \beta E_{\text{cell}} \frac{A_{\text{cell}}}{A_{\text{tot}}} + E_{\text{sub}} \left(1 - \frac{A_{\text{cell}}}{A_{\text{tot}}}\right)$, con $\beta \approx 1.1$ per $E_{\text{cell}} \approx 24$ kPa, $E_{\text{sub}}12$ kPa.

5.4 Caso A: cellula anisotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato

Geometria del problema: la cellula anisotropa cilindrica di raggio r è immersa in un substrato a forma di parallelepipedo sottile di lato l_{sub}. Lo spessore del substrato (e della cellula) è lasciato invariato per tutte le simulazioni, mentre il lato del substrato varia in base a specifici valori del rapporto $2r/l_{\text{sub}}$. In Tab.5.2 sono riportati i parametri utilizzati per le simulazioni concernenti il CASO A.

Equazioni e condizioni al contorno: facendo riferimento alla notazione riportata in Fig.5.5, le equazioni in forma Lagrangiana e le rispettive equazioni al contorno sono riportate di seguito:

$$\text{Div } \boldsymbol{P} = \boldsymbol{0} \qquad \text{TUTTO IL DOMINIO} \tag{5.18}$$

$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \boldsymbol{0} \qquad \text{SUP. SUPERIORE, BORDO 2 E 4} \tag{5.19}$$

$$w = 0 \qquad \text{SUPERFICIE INFERIORE} \tag{5.20}$$

$$u = u_0 \qquad \text{BORDO 1} \tag{5.21}$$

$$u = -u_0 \qquad \text{BORDO 3} \tag{5.22}$$

$$(\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\text{c}} = (\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\text{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.23}$$

$$\boldsymbol{u}_{|\text{c}} = \boldsymbol{u}_{|\text{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.24}$$

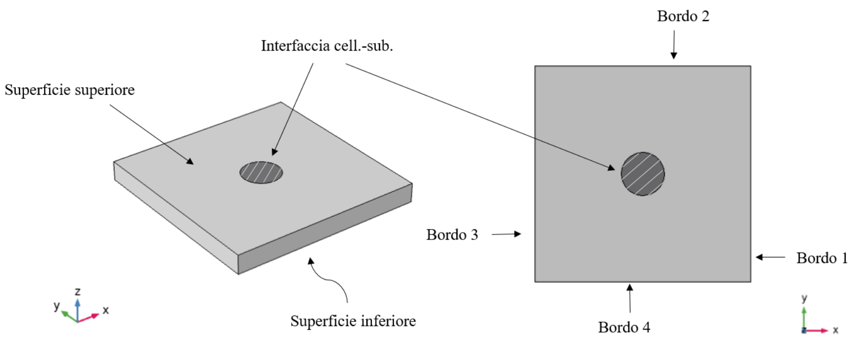

Figura 5.5. Cellula anisotropa cilindrica a base circolare immersa nel substrato anisotropo.

Parametro	Espressione	Descrizione
r	10^{-5} m	Raggio della cellula
$2r/l_{sub}$	$0.1 \div 0.5$	Rapporto diametro cellula/lato substrato
h_{sub}	10^{-5} m	Spessore substrato
μ_{cell}	8 kPa	Modulo di taglio cellula
κ_{cell}	$10^3\mu_{\mathrm{cell}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) cellula
α_1	32 kPa	Parametro materiale di anisotropia cellula
μ_{sub}	4 kPa, 16 kPa	Modulo di taglio substrato
κ_{sub}	$10^3\mu_{\mathrm{sub}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) substrato
u_0	0.05 l_{sub}	Spostamento imposto

Tabella 5.2. Riassunto dei parametri adottati nelle simulazioni per il CASO A.

Post-processing: in Fig.5.6, nel grafico a sinistra, si osserva come la densità di energia rispettivamente della cellula anisotropa e del substrato isotropo varino in funzione dell'angolo Θ (5.4) per $2r/l_{\mathrm{sub}} = 0.4$ nel caso in cui il substrato presenti un modulo di taglio doppio rispetto a quello della cellula ($\mu_{\mathrm{sub}} = 2\mu_{\mathrm{cell}}$); nel grafico a destra, invece, si osserva come l'angolo Θ influenzi la densità di *energia omogeneizzata equivalente* ψ_{eq} definita come combinazione delle densità di energia della cellula e del substrato tramite la frazione di superficie $A_{\mathrm{cell}}/A_{\mathrm{tot}}$

$$\psi_{\mathrm{eq}} = \psi_{\mathrm{cell}}\frac{A_{\mathrm{cell}}}{A_{\mathrm{tot}}} + \psi_{\mathrm{sub}}\left(1 - \frac{A_{\mathrm{cell}}}{A_{\mathrm{tot}}}\right) \tag{5.25}$$

Sia per le singole densità di energia della cellula e del substrato, sia per la densità di energia omogeneizzata equivalente ψ_{eq}, si riscontrano tre punti stazionari per $\Theta = 0°$, $\Theta \approx 55°\div60°$ e $\Theta = 90°$ e si osserva un minimo energetico per $\Theta \approx 55°\div60°$ (in accordo con [5, 7, 11, 35, 44, 45, 72, 86, 92, 96, 97]).
In Fig.5.7, invece si considera il caso di un substrato morbido ($\mu_{\mathrm{sub}} = \mu_{\mathrm{cell}}/2$) e si osserva come le densità di energia della cellula e del substrato prese singolarmente vedano i medesimi tre punti stazionari riportati in Fig.5.6 ($\Theta = 0°$, $\Theta \approx 55\div60°$ e $\Theta = 90°$). Tuttavia, la

densità di energia media della cellula riscontra un massimo per $\Theta \approx 55°\div60°$ e due minimi per $\Theta = 0°$ e $\Theta = 90°$ (che sembra in accordo con [33, 37, 38, 50, 54, 55, 59, 67]). Il comportamento osservato nel caso di substrato rigido e di substrato morbido è eloquente per capire la diversa interazione tra cellula e substrato al variare delle loro rigidezze, *a monte* del processo di omogeneizzazione. A riguardo, in Fig.5.8 si rappresenta la distribuzione superficiale della componente v del campo di spostamento, il quale risente significativamente della presenza della cellula nel caso di un substrato poco rigido e, insieme con fattori geometrici configurazionali, il substrato morbido mostra una curvatura pronunciata del BORDO 2 e del BORDO 4. Inoltre, sempre in Fig.5.8, si osserva come la scarsa rigidezza del substrato non sia adeguata a permettere una apprezzabile deformazione della cellula. Per il caso di substrato morbido (ma in generale anche nel caso di substrato rigido), analizzando come gli invarianti I_1 e I_2 mediati per la cellula e per il substrato variano in funzione dell'angolo Θ (Fig.5.9) si osserva lo stesso andamento qualitativo delle densità di energia della cellula e del substrato. In base alle considerazioni fatte nella sezione riguardante il rimodellamento [39, 40] e in particolare per quanto riassunto nella (4.37), si sottolinea il ruolo *configurazionale* che l'angolo Θ assume per quantità che *costitutivamente* non dipendono dalle variabili di rimodellamento (come gli invarianti I_1, I_2). La dipendenza da Θ di I_1, I_2 e della densità di energia elastica del substrato isotropo non poteva essere prevista costitutivamente ma può essere analizzata solo nel momento in cui si studia il comportamento della cellula in *relazione* a quello del substrato e tale comportamento non può prescindere da fattori *configurazionali*. Proprio in questo caso, infatti, considerando la singola cellula, si trova una *inversione* di stabilità energetica, rispetto al caso di substrato rigido, frutto delle interazioni configurazionali tra la cellula e il substrato.

Non appena si attua un processo di *omogeneizzazione* per il complesso cellula-substrato, definendo una energia omogeneizzata equivalente ψ_{eq} come nella (5.25), le dipendenze configurazionali lasciano il posto a una esclusiva dipendenza costitutiva. In Fig.5.7 in basso, si osserva che l'energia omogeneizzata equivalente preserva i tre punti stazionari descritti in precedenza e vede un minimo per $\Theta \approx 55°\div60°$ e che la variazione dell'energia omogeneizzata equivalente rispetto a Θ risulta sempre più accentuata all'aumentare delle dimensioni della cellula inclusa. Nel caso *omogeneizzato* si può supporre che per ogni punto del corpo la terna (x, y, z), come rappresentato in Fig.5.5, sia una terna principale per gli stiramenti, cosa in generale non vera se si considera il sistema non omogeneizzato (che infatti presenta effetti di curvatura sui bordi liberi come in Fig.5.8). Pertanto, secondo questa approssimazione il tensore destro di Cauchy-Green risulta diagonale, nella forma presentata nella (4.34). In questa chiave, per il materiale omogeneizzato si può applicare l'analisi di stabilità proposta in [65, 66]. Ricordando la (4.43), ci aspettiamo tre punti di equilibrio [65, 66], $\Theta = 0, \Theta = \Theta_{\text{obl}}, \Theta = \frac{\pi}{2}$ dove

$$\cos^2 \Theta_{\text{obl}} = \frac{\mathscr{R}}{1+\mathscr{R}} \tag{5.26}$$

Nel nostro caso, in cui $\mathscr{R} \approx 0.5$ per l'intero dominio omogeneizzato, si ottiene $\Theta_{\text{obl}} \approx 55°$. Dalla (4.45) si deduce che Θ_{obl} rappresenta un punto di minimo energetico e tale risultato è in accordo con l'andamento mostrato per le densità di energia omogeneizzate equivalenti in Fig.5.6 e Fig.5.7.

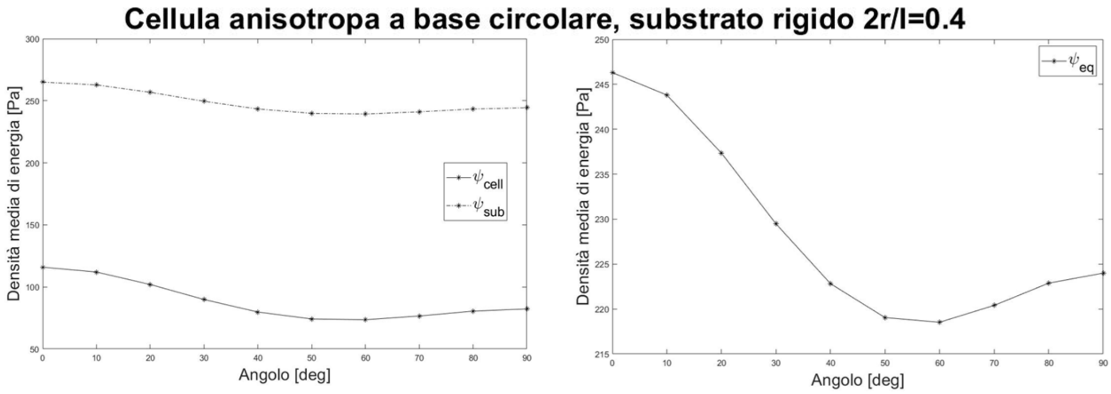

Figura 5.6. A sinistra: densità di energia media della cellula e del substrato. A destra: densità di energia omogeneizzata equivalente ψ_{eq}. Si considera $2r/l_{\text{sub}} = 0.4$ e per il substrato un modulo di taglio doppio rispetto a quello della cellula $\mu_{\text{sub}} = 2\mu_{\text{cell}}$.

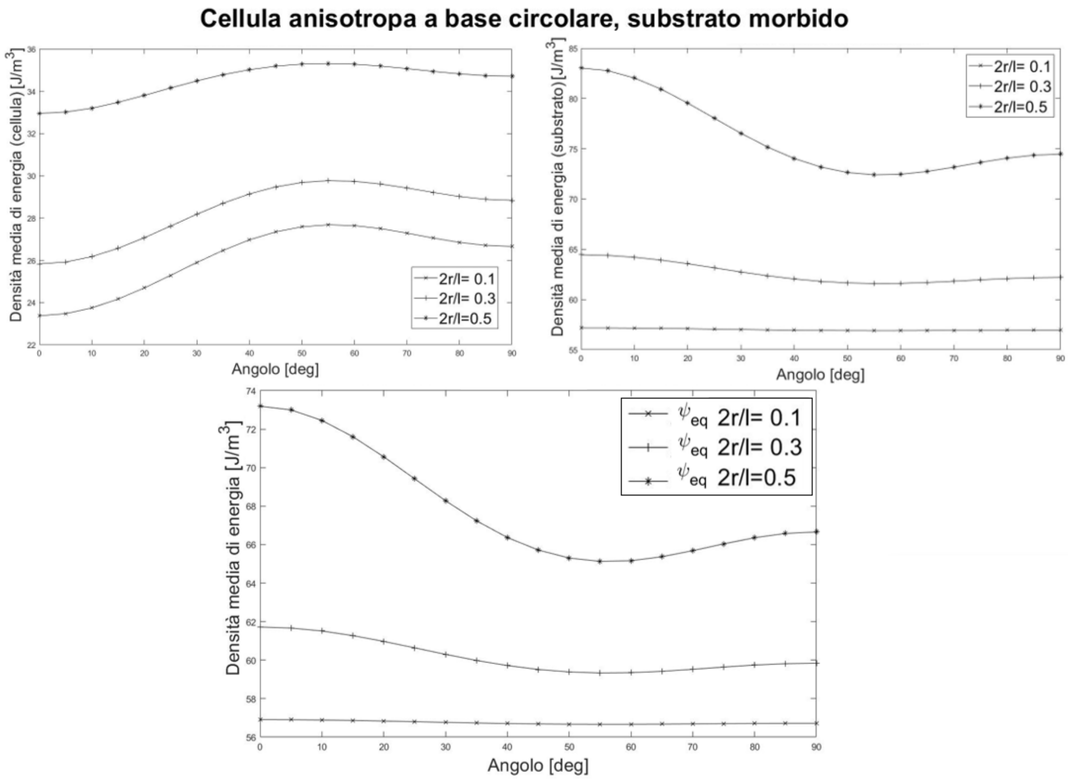

Figura 5.7. Densità media di energia della cellula anisotropa (in alto a sinistra) e del substrato isotropo (in altro a destra), per diversi valori di $2r/l_{\text{sub}}$. Densità di energia omogeneizzata equivalente ψ_{eq} (in basso). Il substrato ha modulo di taglio pari alla metà di quello del substrato.

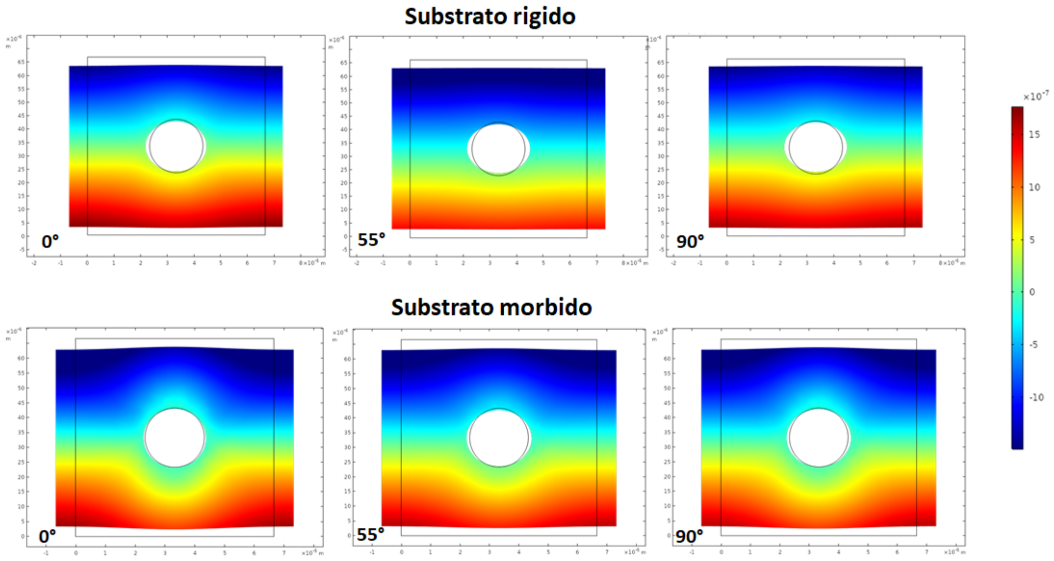

Figura 5.8. Cellula anisotropa a base circolare. Si rappresenta la distribuzione spaziale della componente v del campo di spostamento sulla SUP. SUPERIORE al variare dell'orientazione delle fibre per: in alto, il caso di substrato rigido $\mu_{\text{sub}} = 2\mu_{\text{cell}}$; in basso, il caso di substrato morbido $\mu_{\text{sub}} = \mu_{\text{cell}}/2$. Si osserva come il substrato morbido risenta maggiormente della presenza della cellula che perturba in maniera più significativa il campo di spostamento e che induce effetti di curvatura sul BORDO 2 e BORDO 4. Stesso fattore di scala per tutti i risultati.

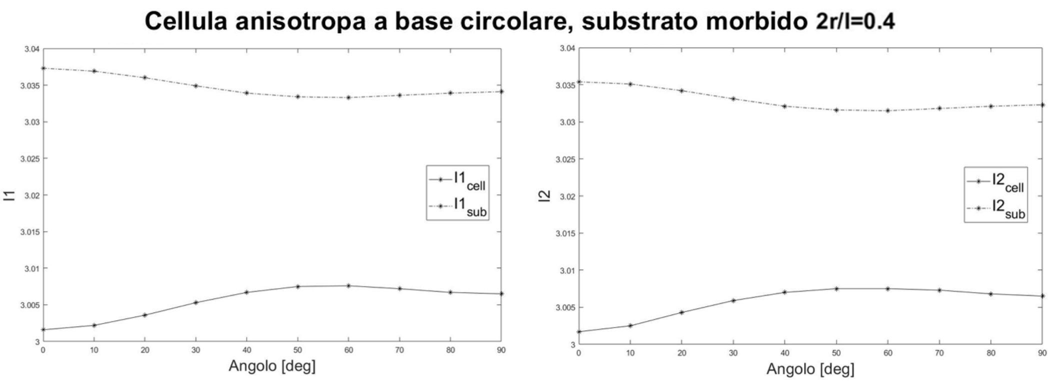

Figura 5.9. Cellula anisotropa a base circolare. A sinistra: primo invariante di Cauchy-Green I1 medio per cellula e substrato al variare dell'angolo di orientazione delle fibre. A destra: secondo invariante di Cauchy-Green I2 medio per cellula e substrato al variare dell'angolo di orientazione delle fibre. Per entrambe i casi, si considera $2r/l_{\text{sub}} = 0.4$ e substrato morbido.

5.5 Caso B: cellula anisotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato

Geometria del problema: si considera una cellula trasversalmente isotropa cilindrica a base ellittica in un dominio isotropo a forma di parallelepipedo sottile. Il semiasse maggiore e minore sono denotati rispettivamente con a, b, con $a = 5b$, e sono tali per cui la direzione di trasversa isotropia $\boldsymbol{M}$ coincide con la direzione dell'asse maggiore della cellula. Le simulazioni sono svolte ruotando la cellula ellittica in senso antiorario mantenendo la cellula sempre centrata nel substrato. Il lato del substrato l_{sub} è variato in base a specifici rapporti delle quantità $2a/l_{\text{sub}}$. Lo spessore del substrato (e quindi della cellula immersa) è supposto costante per tutte le simulazioni. In Fig.5.10 si schematizza geometricamente il problema in esame. In Tab.5.3 sono riportati i parametri utilizzati per le simulazioni inerenti al seguente caso.

Equazioni e condizioni al contorno: con riferimento alla notazione riportata in Fig.5.10, le equazioni in forma Lagrangiana e le rispettive condizioni al contorno sono le seguenti:

$$\text{Div}\ \boldsymbol{P} = \boldsymbol{0} \qquad \text{TUTTO IL DOMINIO} \tag{5.27}$$

$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \boldsymbol{0} \qquad \text{SUP. SUPERIORE, BORDO 2 E 4} \tag{5.28}$$

$$w = 0 \qquad \text{SUPERFICIE INFERIORE} \tag{5.29}$$

$$u = u_0 \qquad \text{BORDO 1} \tag{5.30}$$

$$u = -u_0 \qquad \text{BORDO 3} \tag{5.31}$$

$$(\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\text{c}} = (\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\text{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.32}$$

$$\boldsymbol{u}_{|\text{c}} = \boldsymbol{u}_{|\text{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.33}$$

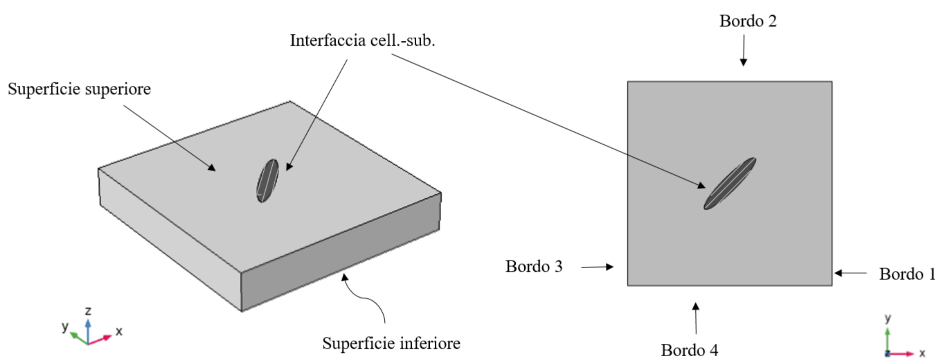

Figura 5.10. Cellula anisotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato.

PARAMETRO	ESPRESSIONE	DESCRIZIONE
a	10^{-5} m	Semiasse maggiore della cellula
b	$a/5$	Semiasse minore della cellula
$2a/l_{sub}$	0.5	Rapporto asse maggiore cellula/lato substrato
h_{sub}	10^{-5} m	Spessore substrato
μ_{cell}	8 kPa	Modulo di taglio cellula
κ_{cell}	$10^3\mu_{\mathrm{cell}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) cellula
α_1	32 kPa	Parametro materiale di anisotropia cellula
μ_{sub}	4 kPa, 16 kPa	Modulo di taglio substrato
κ_{sub}	$10^3\mu_{\mathrm{sub}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) substrato
u_0	0.05 l_{sub}	Spostamento imposto

Tabella 5.3. Riassunto dei parametri adottati nelle simulazioni per il CASO B.

Post-processing: in Fig.5.11 si mostra come la densità media di energia della cellula ellittica anisotropa e quella del substrato isotropo variano in funzione dell'orientazione della cellula nel substrato, sia nel caso di substrato morbido ($\mu_{\mathrm{sub}} = \mu_{\mathrm{cell}}/2$) che di substrato rigido ($\mu_{\mathrm{sub}} = 2\mu_{\mathrm{cell}}$). Si definisce una densità di *energia omogeneizzata equivalente* mediante la frazione di superficie $A_{\mathrm{cell}}/A_{\mathrm{tot}}$:

$$\psi_{\mathrm{eq}} = \psi_{\mathrm{cell}}\frac{A_{\mathrm{cell}}}{A_{\mathrm{tot}}} + \psi_{\mathrm{sub}}\left(1 - \frac{A_{\mathrm{cell}}}{A_{\mathrm{tot}}}\right) \tag{5.34}$$

In questo caso, si osservano tre punti stazionari per $\Theta = 0°$, $\Theta \approx 55°\div 60°$ e $\Theta = 90°$ e un minimo energetico per $\Theta \approx 55°\div 60°$ (sia per le singole densità di energia, che per quella omogeneizzata, in accordo con [5, 7, 11, 35, 44, 45, 72, 86, 92, 96, 97]).
Secondo le medesime premesse del CASO A, supponendo che per ogni punto del materiale omogeneizzato il tensore destro di Cauchy-Green abbia rappresentazione matriciale diagonale nella terna (x, y, z) diposta come in Fig.5.10, si applicano i risultati nelle (4.43) e (4.45). Essendo $\mathscr{R} \approx 0.5$ per il corpo omogeneizzato, ci aspettiamo tre punti di equilibrio energetico secondo la (4.43) per $\Theta = 0°$, $\Theta_{\mathrm{obl}} \approx 55°$, $\Theta = 90°$ e dalla (4.45) si deduce che Θ_{obl} rappresenta un punto di minimo.
Si sottolinea come, l'aver considerato la cellula a forma di ellisse con asse maggiore coincidente con la direzione di trasversa isotropia (caso concettualmente molto ricorrente negli esperimenti), accentui maggiormente gli effetti di anisotropia e le variazioni energetiche della singola cellula e del substrato rispetto a quanto mostrato nel caso di cellula anisotropa cilindrica a base circolare (Fig.5.6 a parità di rigidezze del substrato, della cellula e del parametro di anisotropia della cellula). Infine, si osserva come l'aspetto configurazionale (ad esempio l'aver considerato una cellula a base ellittica piuttosto che circolare) abbia influenzato l'andamento *a posteriori* dell'energia elastica della cellula al variare dell'angolo della fibra principale. Infatti, una combinazione di fattori che *costitutivamente* non poteva essere considerata a priori si esplica in maniera configurazionale portando a risultati diametralmente opposti rispetto a quelli presentati nel caso precedente (a riguardo ci riferiamo all'andamento dell'energia elastica anisotropa della cellula mostrata in Fig.5.7

confrontata con l'andamento in Fig.5.11).

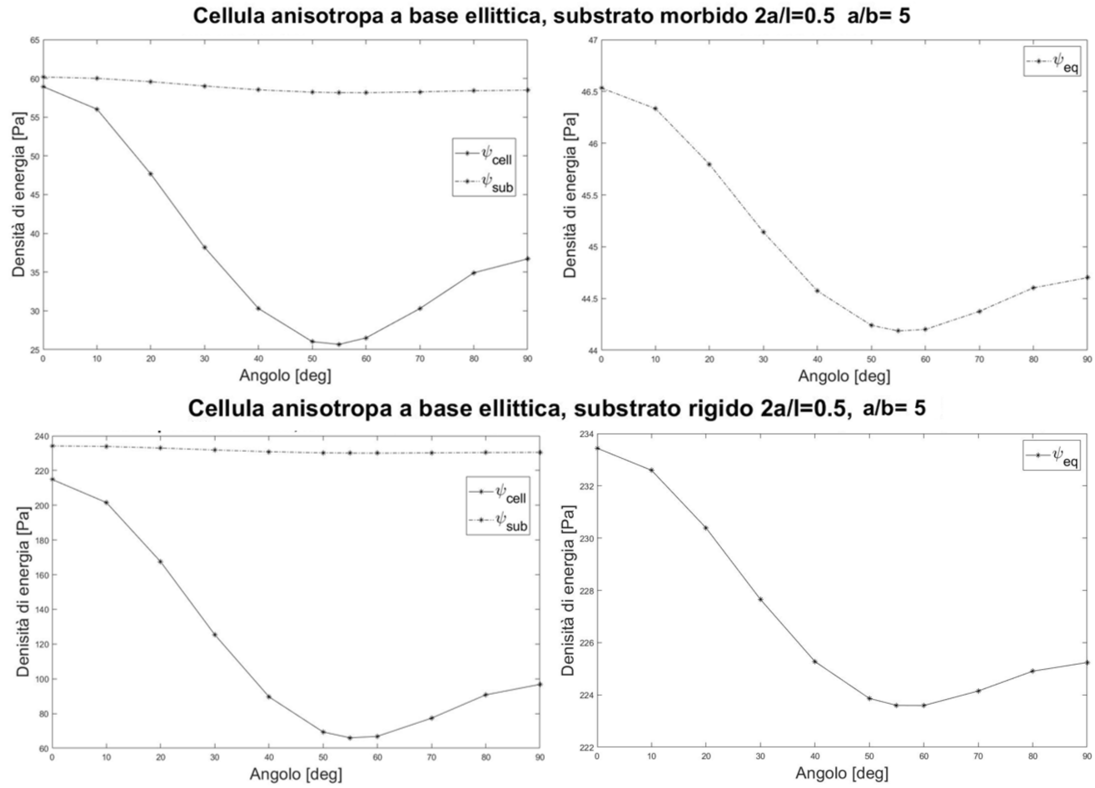

Figura 5.11. (Colonna a sinistra) Densità di energia media della cellula anisotropa ellittica e del substrato isotropo nel caso di $\mu_{\mathrm{sub}} = \mu_{\mathrm{cell}}/2$ (in alto a sinistra) e di $\mu_{\mathrm{sub}} = 2\mu_{\mathrm{cell}}$ (in basso a sinistra). (Colonna a destra) Densità di energia omogeneizzata equivalente ψ_{eq}, nel caso di $\mu_{\mathrm{sub}} = \mu_{\mathrm{cell}}/2$ (in alto a destra) e di $\mu_{\mathrm{sub}} = 2\mu_{\mathrm{cell}}$ (in basso a destra).

5.6 Caso C: cellula isotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato

Geometria del problema: si considera una cellula isotropa cilindrica a base ellittica in un dominio isotropo. Per uniformità di notazione, il semiasse maggiore e minore sono denotati rispettivamente con a, b e sono tali per cui $a = 2b$. Le simulazioni sono svolte ruotando la cellula ellittica in senso antiorario mantenendo la cellula sempre centrata nel substrato. Il lato del substrato l_{sub} è variato in base a specifici rapporti delle quantità $2a/l_{\mathrm{sub}}$. L'altezza del substrato (e quindi della cellula immersa) è supposto costante per tutte le deformazioni. In Fig.5.12 si rappresenta schematicamente la geometria del problema considerato, mentre nella tabella Tab.5.4, si riportano schematicamente i parametri adoperati per le seguenti simulazioni.

Equazioni e condizioni al contorno: facendo riferimento alla notazione in Fig.5.12, le equazioni in forma Lagrangiana e le rispettive condizioni al contorno sono riportate di seguito:

$$\mathrm{Div}\ \boldsymbol{P} = \mathbf{0} \qquad \text{TUTTO IL DOMINIO} \tag{5.35}$$
$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \mathbf{0} \qquad \text{SUP. SUPERIORE, BORDO 2 E 4} \tag{5.36}$$
$$w = 0 \qquad \text{SUPERFICIE INFERIORE} \tag{5.37}$$
$$u = u_0 \qquad \text{BORDO 1} \tag{5.38}$$
$$u = -u_0 \qquad \text{BORDO 3} \tag{5.39}$$
$$(\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\mathrm{c}} = (\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\mathrm{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.40}$$
$$\boldsymbol{u}_{|\mathrm{c}} = \boldsymbol{u}_{|\mathrm{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.41}$$

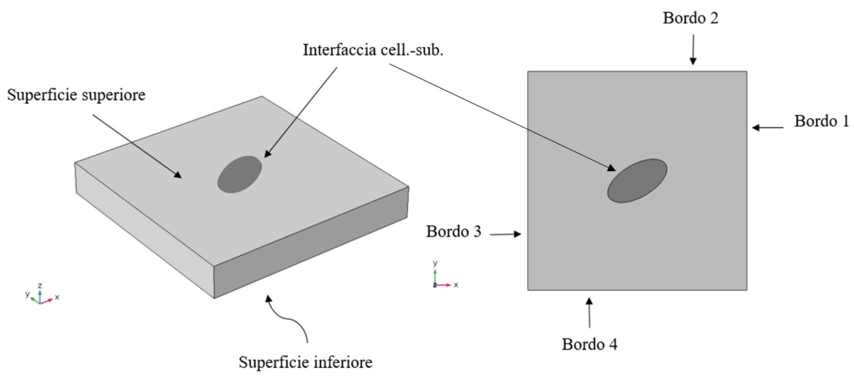

Figura 5.12. Cellula isotropa cilindrica a base ellittica immersa nel substrato isotropo.

Post-processing: si considera il caso di un substrato *morbido* ($\mu_{\mathrm{sub}} = \mu_{\mathrm{cell}}/2$). In Fig.5.13, si mostra la distribuzione superficiale della componente u del campo di spostamento per diversi valori di u_0 e per diverse orientazioni della cellula ellittica all'interno del substrato. Si sottolinea che la variazione di orientazione della cellula, visibile nella colonna situata a destra in Fig.5.13 e soprattutto nella Fig.5.14, sia solo legata ad aspetti *configurazionali* e non *costitutivi*, in quanto la cellula è stata studiata come microstrutturalmente isotropa. Secondo [13, 20, 39, 40], in questo caso non si parla di *rimodellamento*, ma si mette in evidenza solo il comportamento *passivo* che il complesso cellula-substrato esplica quando esso è sottoposto a stimoli meccanici.
In Fig.5.15, nella colonna a sinistra si osserva come la densità di energia della cellula e del substrato variano in funzione dell'orientazione della cellula; a destra si rappresenta in

Parametro	Espressione	Descrizione
a	10^{-5} m	Semiasse maggiore della cellula
b	$a/2$	Semiasse minore della cellula
$2a/l_{sub}$	$0.1 \div 0.5$	Rapporto asse maggiore cellula/lato sub.
h_{sub}	10^{-5} m	Spessore substrato
μ_{cell}	8 kPa	Modulo di taglio cellula
κ_{cell}	$10^3\mu_{\text{cell}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) cellula
μ_{sub}	4 kPa	Modulo di taglio substrato
κ_{sub}	$10^3\mu_{\text{sub}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) substrato
u_0	$(0 \div 0.05)\ l_{sub}$	Spostamento imposto

Tabella 5.4. Riassunto dei parametri adottati nelle simulazioni per il CASO C.

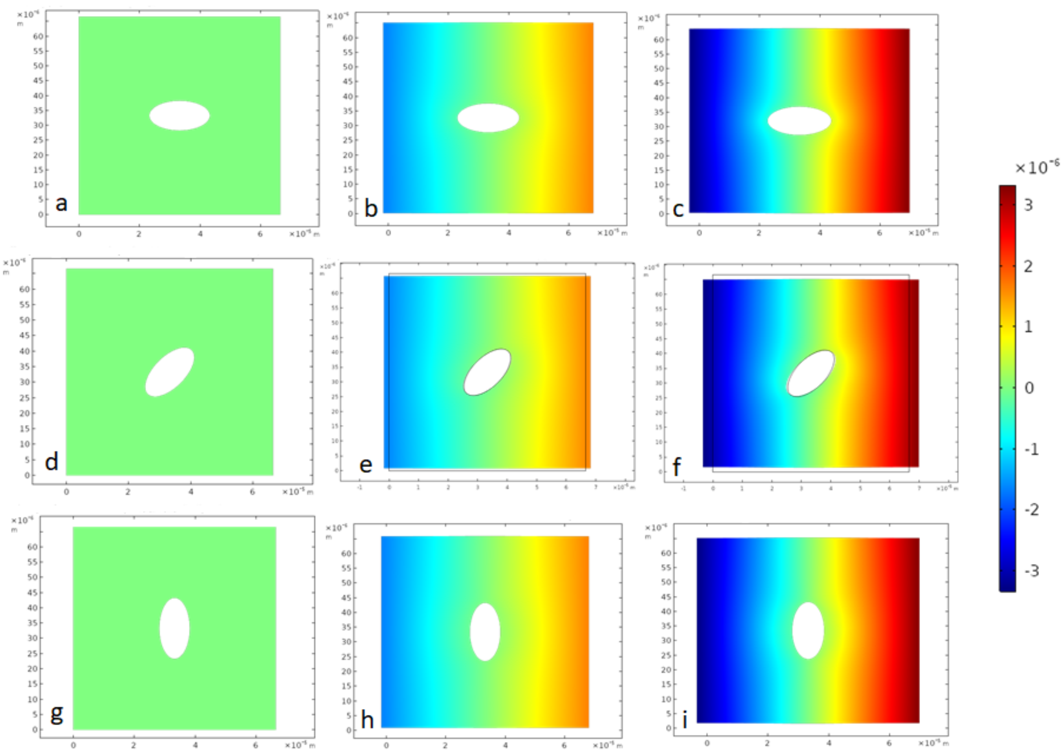

Figura 5.13. Distribuzione superficiale (SUPERFICIE SUPERIORE) della componente u del campo di spostamento per $u_0 = \{0, 0.025, 0.05\}$ rispettivamente per la colonna di sinistra, di centro e di destra. Le immagini a, b, c si riferiscono a una orientazione iniziale nel piano dell'ellisse di 0° rispetto all'asse x; per le immagini d, e, f l'orientazione iniziale è di 45°; per le immagini g, h, i l'orientazione iniziale della cellula è di 90°. $2a/l_{\text{sub}} = 0.3$, $a/b = 2$ per tutte le figure. Fattore di scala unitario.

che modo l'orientazione della cellula influenzi l'*energia omogeneizzata equivalente* definita

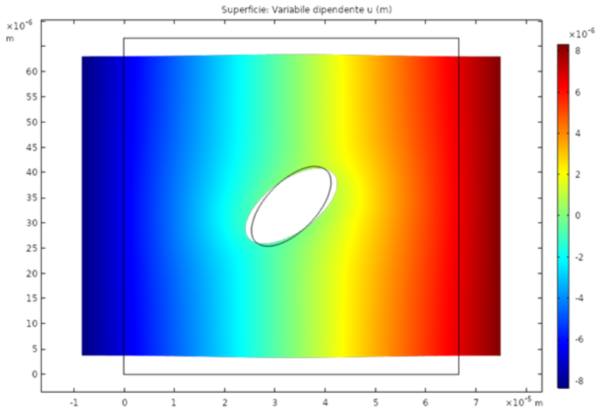

Figura 5.14. Distribuzione superficiale (SUP. SUPERIORE) della componente u del campo di spostamenti per $u_0 = 0.125$. La cellula è disposta a 45° rispetto all'orizzontale. Si osserva come la variazione di orientazione della cellula sia solo l'azione passiva di deformazione del complesso cellula-substrato

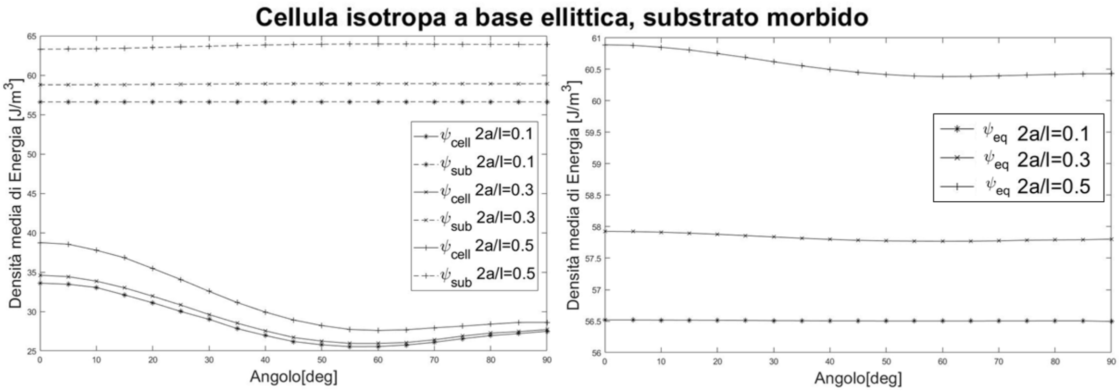

Figura 5.15. A sinistra: densità media di energia della cellula isotropa e del substrato isotropo al variare dell'angolo che denota la configurazione della cellula nel substrato. A destra: densità media equivalente di energia ψ_{eq} in (5.42) rappresentata in funzione dell'angolo di orientazione della cellula. I risultati sono riportati per diversi rapporti $2a/l_{\text{sub}}$. Si osserva un minimo localizzato intorno a valori dell'angolo di orientazione tra 55°-60°.

come combinazione lineare della densità di energia della cellula e del substrato tramite la frazione di superficie $A_{\text{cell}}/A_{\text{tot}}$

$$\psi_{\text{eq}} = \psi_{\text{cell}} \frac{A_{\text{cell}}}{A_{\text{tot}}} + \psi_{\text{sub}} \left(1 - \frac{A_{\text{cell}}}{A_{\text{tot}}}\right) \tag{5.42}$$

Il caso in esame, in cui sia cellula che il substrato sono studiati come corpi microstrutturalmente isotropi (nel range in cui la rigidezza del substrato sia inferiore o paragonabile

a quella della cellula) è eloquente per capire come il ruolo dell'angolo che definisce l'orientazione della cellula nel substrato sia (in questo caso) una variabile puramente *configurazionale*, non *costitutiva*: la variazione dell'energia elastica isotropa non poteva essere considerata attraverso considerazioni meramente costitutive, ma si esplica solamente nel momento in cui i due corpi definiscono una determinata configurazione. Per questo, *a posteriori* si osserva una dipendenza delle densità di energia rispetto all'angolo Θ anche se i singoli componenti (cellula e substrato) sono isotropi. Se si considera il sistema cellula-substrato come un complesso omogeneizzato, si osserva come l'omogeneizzazione di materiali isotropi non porta necessariamente a definire un materiale omogeneizzato isotropo: si è messo in evidenza come la particolare struttura della cellula, sebbene isotropa, renda anisotropo il materiale omogeneizzato. Tuttavia, si sottolinea che sebbene a posteriori il materiale omogeneizzato risulta costitutivamente anisotropo, non ha senso parlare di *rimodellamento* per come definito in [13, 20, 39, 40], ma si fa riferimento più correttamente a un comportamento *passivo* in cui la orientazione della cellula è il frutto solo della configurazione del sistema.
Nello specifico, per uno spostamento imposto dell'ordine del 10%, considerando il substrato meno rigido della cellula e con una frazione di superficie dell'ordine del 3%, gli effetti di variazione dell'energia equivalente in funzione dell'angolo sono poco accentuate e risultano sempre più visibili con l'aumentare della rigidezza della cellula e delle sue dimensioni. Nel caso esaminato, si trova un minimo energetico per $\Theta \approx 50°-60°$.
Per cellule ellittiche molto sottili assimilabili a fibre e per cui la frazione di superficie tende ad annullarsi, il minimo energetico della cellula si sposta per valori dell'angolo $\Theta \approx 45°-50°$ tuttavia, l'energia equivalente ottenuta tramite la procedura di omogeneizzazione non viene influenzata significativamente dalla presenza della fibra.
Si sottolinea che tali considerazioni sono la conseguenza del modo *in cui il processo di omogeneizzazione è stato definito.*

5.7 Caso D: cellula isotropa ellissoidale sopra il substrato

Geometria del problema: la cellula è modellizzata come un ellissoide con semiassi $a = b$ sul piano XY. Il lato del substrato l_{sub} è variato in base a specifici valori assunti dal rapporto $2r/l_{\text{sub}}$. Lo spessore del substrato è mantenuto invariato per tutte le simulazioni, mentre il semiasse verticale c rappresenta un ulteriore grado di libertà. In Fig.5.16 si schematizza la geometria del problema; in tabella Tab.5.5 si riassumono i parametri utilizzati nelle seguenti simulazioni.

Equazioni e condizioni al contorno: le equazioni in forma Lagrangiana e le condizioni al bordo applicate sono riportate di seguito:

$$\text{Div}\ \boldsymbol{P} = \boldsymbol{0} \qquad \text{TUTTO IL DOMINIO} \qquad (5.43)$$

$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \boldsymbol{0} \qquad \text{SUP. SUPERIORE}^*\text{, BORDO 2 E 4} \qquad (5.44)$$

$$w = 0 \qquad \text{SUPERFICIE INFERIORE} \qquad (5.45)$$

$$u = u_0 \qquad \text{BORDO 1} \qquad (5.46)$$
$$u = -u_0 \qquad \text{BORDO 3} \qquad (5.47)$$
$$(\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\mathrm{c}} = (\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\mathrm{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \qquad (5.48)$$
$$\boldsymbol{u}_{|\mathrm{c}} = \boldsymbol{u}_{|\mathrm{s}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \qquad (5.49)$$

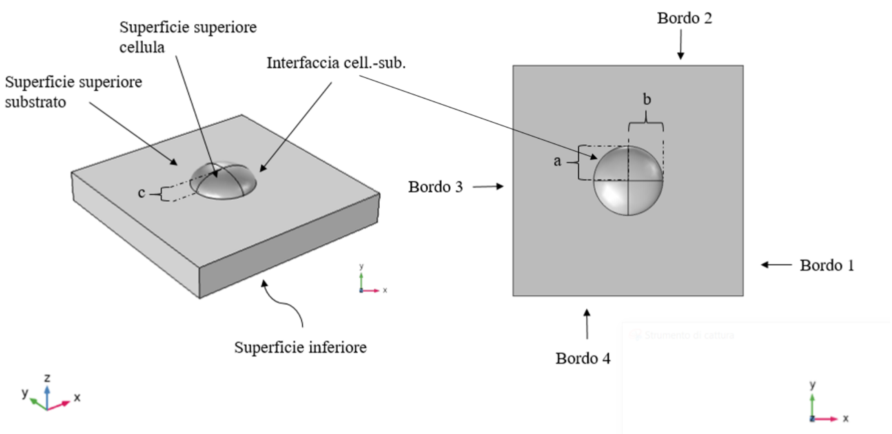

Figura 5.16. Cellula ellissoidale al di sopra del substrato, geometria per il CASO D e CASO E.

PARAMETRO	ESPRESSIONE	DESCRIZIONE
$a = b$	10^{-5} m	Semiassi orizzontali cellula, piano XY
c	$(0.5 \div 1) \cdot 10^{-5}$ m	Semiasse verticale cellula, direzione Z
$2a/l_{sub}$	$0.1 \div 0.5$	Rapporto diametro di base cellula/lato substrato
h_{sub}	10^{-5} m	Spessore substrato
μ_{cell}	8 kPa	Modulo di taglio cellula
κ_{cell}	$10^3 \mu_{\text{cell}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) cellula
μ_{sub}	4 kPa	Modulo di taglio substrato
κ_{sub}	$10^3 \mu_{\text{sub}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) substrato
u_0	$(0 \div 0.05)\ l_{sub}$	Spostamento imposto

Tabella 5.5. Riassunto dei parametri adottati nelle simulazioni per il CASO D.

In questo caso, SUP. SUPERIORE* indica la superficie superiore del substrato privata della regione denominata INTERFACCIA CELL.-SUB. a contatto con la cellula unita con la superficie superiore della cellula.

Post-processing: in Fig.5.17, si evidenzia la distribuzione della componente u del vettore spostamento sulla superficie superiore del substrato per tre diversi spostamenti prescritti. Si osserva come la cellula, inizialmente a base circolare, deformi la propria sezione allungandosi in direzione dello spostamento applicato ed accorciandosi in direzione perpendicolare (nel piano). La variazione del semiasse verticale c rappresenta un ulteriore

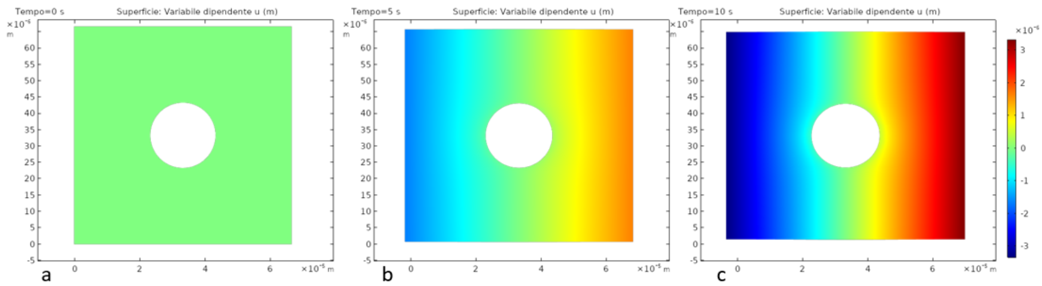

Figura 5.17. Andamento della componente u del vettore spostamento sulla SUPERFICIE SUPERIORE* per: a $u_0 = 0$; b: $u_0 = 0.025$; c: $u_0 = 0.05$. Fattore di scala unitario.

grado di libertà rispetto ai casi in cui la cellula è immersa nel substrato. In Fig.5.19 si rappresenta la componente u del campo di spostamento per i punti nell'intervallo $[l_{\text{sub}}/2, l_{\text{sub}}]$ della linea di taglio definita per piani di taglio disposti a specifiche altezze ($h = \{0.5h_{\text{sub}}, 0.8h_{\text{sub}}, h_{\text{sub}}\}$), come mostrato in Fig.5.18. Si osserva (Fig.5.19) che il campo di spostamento $\boldsymbol{u}$ risulta perturbato solo in una ristretta regione in corrispondenza della superficie di contatto tra la cellula e il substrato. Pertanto, in questo caso risulta meccanicamente più intuitivo dividere il problema tridimensionale in una parte bidimensionale, che tiene conto esclusivamente della regione di contatto tra il substrato e la cellula, e di una correzione β che tenga conto dall'altezza della cellula stessa. Per cui, definita una frazione di superficie $\hat{A}_{\text{cell}}/A_{\text{sub}}$, dove $\hat{A}_{\text{cell}}$ fa riferimento alla superficie di contatto tra il substrato e la cellula, scriviamo il modulo di Young *equivalente direzionale* come

$$E_{\text{eq}} = \beta E_{\text{cell}} \frac{\hat{A}_{\text{cell}}}{A_{\text{sub}}} + E_{\text{sub}} \left(1 - \frac{\hat{A}_{\text{cell}}}{A_{\text{sub}}}\right) \tag{5.50}$$

In Fig.5.20 si propone un fitting lineare dei dati ottenuti tramite le simulazioni per il caso corrente. Si osserva come i coefficienti correttivi β_i crescano monotonamente all'aumentare dell'altezza della cellula. La (5.50) scritta in funzione di opportune frazioni di superficie con *correzioni in altezza* presenta un quadro concettualmente più chiaro di quello che verrebbe mostrato usando le frazioni di volume: a parità di frazione di volume e di spessore h_{sub}, la rigidezza del substrato risente maggiormente di una cellula con una maggiore estensione superficiale e un minore spessore piuttosto che una cellula con una maggiore estensione verticale e una minore superficie di contatto.

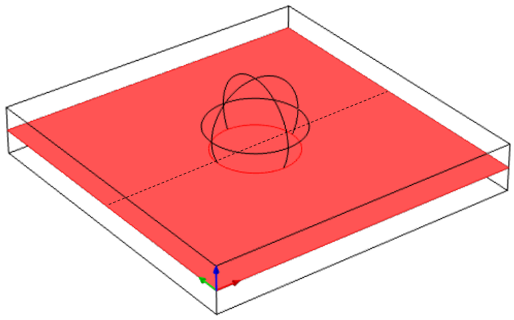

Figura 5.18. Definizione del piano di taglio (piano rosso) e della linea di taglio (linea tratteggiata) per i grafici in Fig.5.19.

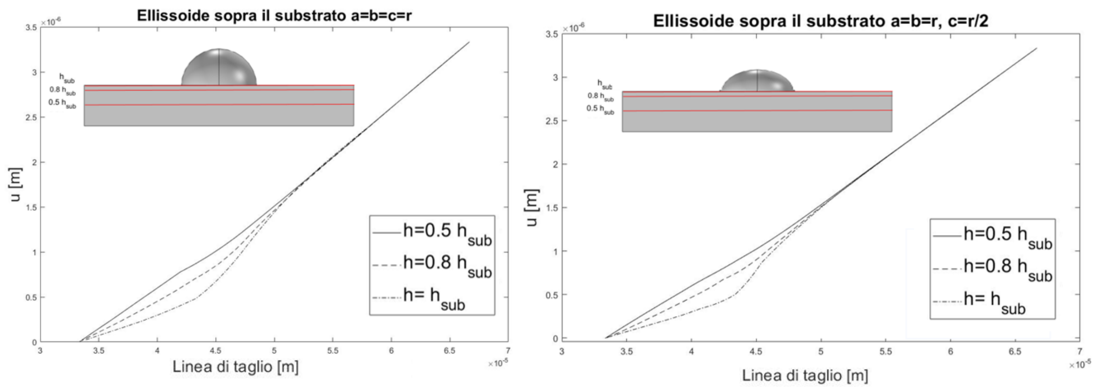

Figura 5.19. Componente u del campo di spostamento per i punti nell'intervallo $[l_{\text{sub}}/2, l_{\text{sub}}]$ della linea di taglio definita per piani di taglio disposti a specifiche altezze ($h = \{0.5h_{\text{sub}}, 0.8h_{\text{sub}}, h_{\text{sub}}\}$), come mostrato in Fig.5.18. $u_0 = 0.05$, ellissoide con $c = a/2 = b/2$.

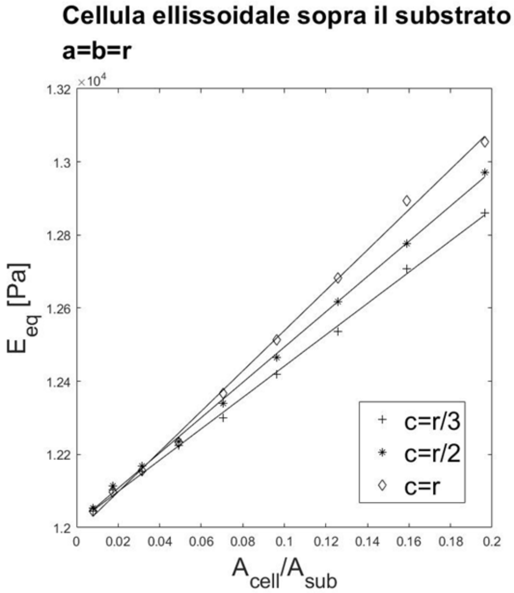

Figura 5.20. E_{eq} in funzione della frazione di superficie $\hat{A}_{\text{cell}}/A_{\text{sub}}$ per diversi valori del semiasse verticale c con $\beta_{r/3} = 0.68$, $\beta_{r/2} = 0.70$, $\beta_r = 0.73$.

5.8 Caso E: cellula anisotropa ellissoidale sopra il substrato

Geometria del problema: la geometria è la stessa del CASO E e fa riferimento alla Fig.5.16. In tabella Tab.5.6 si riassumono i parametri utilizzati nella seguente simulazione.

PARAMETRO	ESPRESSIONE	DESCRIZIONE
$a = b$	10^{-5} m	Semiassi orizzontali cellula, piano XY
c	$(0.5 \div 1) \cdot 10^{-5}$ m	Semiasse verticale cellula, direzione Z
$2r/l_{sub}$	$0.1 \div 0.5$	Rapporto diametro di base cellula/lato substrato
h_{sub}	10^{-5} m	Spessore substrato
μ_{cell}	8 kPa	Modulo di taglio cellula
κ_{cell}	$10^3 \mu_{\text{cell}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) cellula
α_1	32 kPa	Parametro materiale di anisotropia cellula
μ_{sub}	4 kPa	Modulo di taglio substrato
κ_{sub}	$10^3 \mu_{\text{sub}}$	Modulo di comprimibilità (penalizzatore) substrato
u_0	$0.05\ l_{sub}$	Spostamento imposto

Tabella 5.6. Riassunto dei parametri adottati nelle simulazioni per il CASO E.

Equazioni e condizioni al contorno le equazioni sono le stesse del CASO E, però la cellula è studiata come microstrutturalmente anisotropa. Le equazioni in forma Lagrangiana sono riportate di seguito e fanno riferimento alla notazione indicata in Fig.5.16:

$$\text{Div}\ \boldsymbol{P} = \boldsymbol{0} \qquad \text{TUTTO IL DOMINIO} \tag{5.51}$$

$$\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N} = \boldsymbol{0} \qquad \text{SUP. SUPERIORE}^*\text{, BORDO 2 E 4} \tag{5.52}$$

$$w = 0 \qquad \text{SUPERFICIE INFERIORE} \tag{5.53}$$

$$u = u_0 \qquad \text{BORDO 1} \tag{5.54}$$

$$u = -u_0 \qquad \text{BORDO 3} \tag{5.55}$$

$$(\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\text{c}} = (\boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{N})_{|\text{c}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.56}$$

$$\boldsymbol{u}_{|\text{c}} = \boldsymbol{u}_{|\text{c}} \qquad \text{INTERFACCIA CELL.-SUB.} \tag{5.57}$$

Post-processing: in Fig.5.21, si mostra la densità di energia della cellula anisotropa disposta sopra il substrato per diverse dimensioni dell'ellisoide: anche in questo caso il minimo di energia si ritrova tra i 55°−60° per la singola cellula [5, 7, 11, 35, 44, 45, 72, 86, 92, 96, 97]. Attuando nuovamente il processo di omogeneizzazione, tenendo conto della correzione in altezza tramite il parametro β come nella (5.50), introduciamo una densità di *energia omogeneizzata equivalente*

$$\psi_{\text{eq}} = \beta \psi_{\text{cell}} \frac{\hat{A}_{\text{cell}}}{A_{\text{sub}}} + \psi_{\text{sub}} \left(1 - \frac{\hat{A}_{\text{cell}}}{A_{\text{sub}}}\right) \tag{5.58}$$

Supponendo che per ogni punto del materiale omogeneizzato il tensore destro di Cauchy-Green abbia rappresentazione matriciale diagonale nella terna (x, y, z) diposta come in Fig.5.16, si applicano i risultati riportati nelle (4.43),(4.45). Essendo $\mathscr{R} \approx 0.5$, ci aspettiamo tre punti di equilibrio energetico secondo la (4.43) per $\Theta = 0°$, $\Theta_{\mathrm{obl}} \approx 55° \div 60°$, $\Theta = 90°$ e dalla (4.45) si deduce che Θ_{obl} rappresenta un punto di minimo, come si riscontra in Fig.5.22.
Si osserva, secondo quanto esposto nel CASO D, che se la cellula è al di sopra del substrato la perturbazione del campo di spostamento $\boldsymbol{u}$ appare molto più contenuta rispetto al caso di cellula inclusa e pertanto nel caso di substrato meno rigido della cellula si osserva un comportamento diverso rispetto a quello in Fig.5.7. Tale aspetto, ancora una volta legato a considerazioni *configurazionali*, potrebbe spiegare perchè dati sperimentali con cellula immersa o con cellula al di sopra del substrato diano risultati diversi anche adoperando la stessa tipologia di cellula e di substrato.

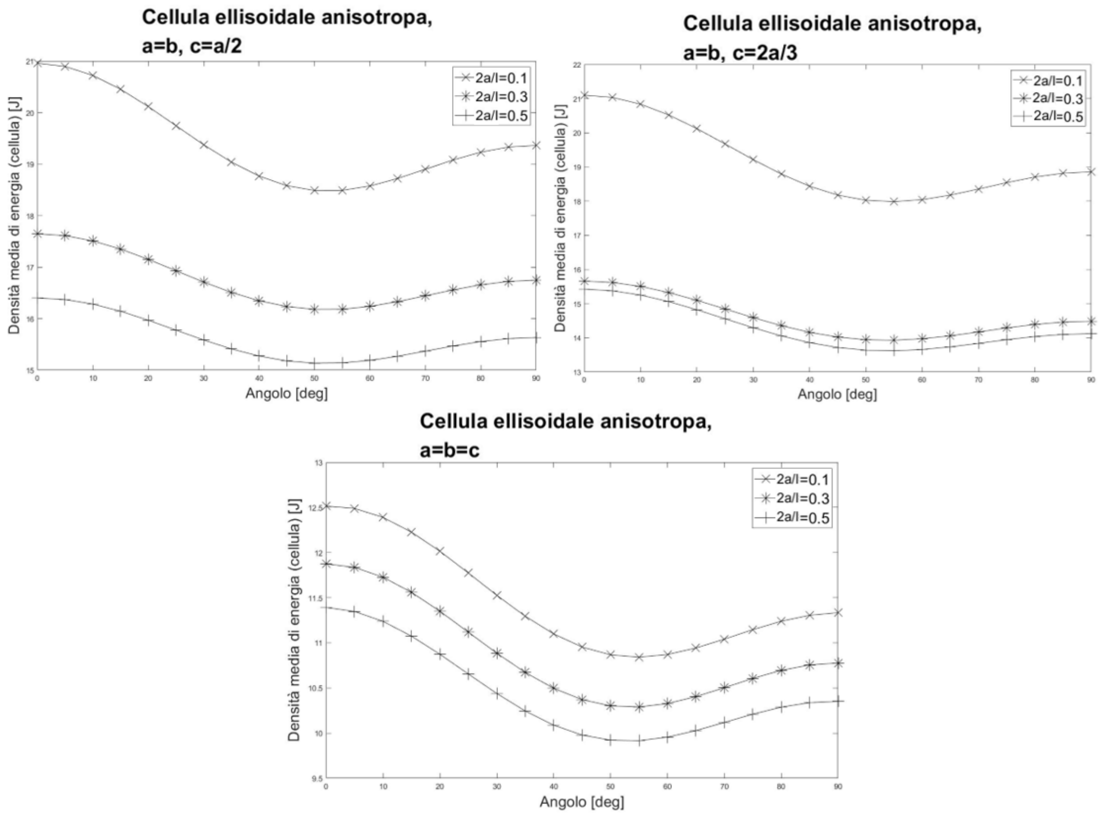

Figura 5.21. Densità di energia della cellula anisotropa al di sopra del substrato isotropo per diverse dimensioni dell'ellissoide, spostamento prescritto $u_0 = 0.05$.

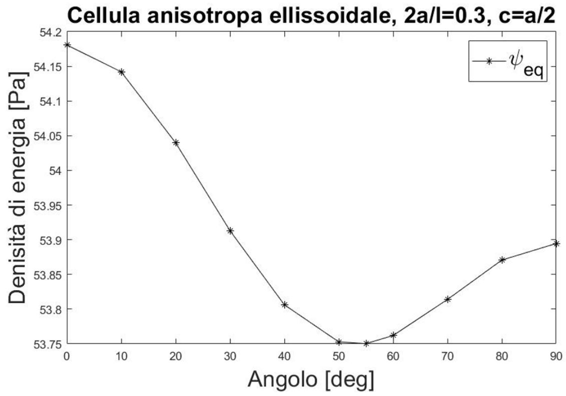

Figura 5.22. Densità di energia omogeneizzata equivalente ψ_{eq} per una cellula anisotropa ellissoidale $c = a/2$ al di sopra del substrato isotropo, per $u_0 = 0.05$.

Capitolo 6

Osservazioni e conclusioni

Il lavoro proposto fornisce un modello matematico nell'ambito dell'elasticità non-lineare per rispondere al problema della modellizzazione della dinamica di cellule sotto sforzo. In particolare, si è osservato sperimentalmente che le cellule sembrano rispondere attivamente agli stimoli meccanici cui sono sottoposti, riorganizzando le proprie strutture per raggiungere una configurazione ben definita. Tuttavia, la letteratura propone risultati sperimentali ottenuti in condizioni spesso diverse, soprattutto per quanto riguarda le caratteristiche dei substrati adoperati [1, 5, 7, 11, 12, 19, 33, 35, 38, 44, 45, 50, 52, 55, 59, 60, 64, 67, 71, 72, 82, 86, 93, 96, 97, 99] e con risultati non sempre concordi. Alcuni tra i modelli proposti in letteratura concentrano la propria attenzione sulla modellizzazione quasi esclusiva delle cellule [58, 64] esplorando il caso in cui gli effetti del substrato si possano trascurare; altri ricorrono a un approccio *alla Tensegrity* [14, 53, 84, 98]. Nel lavoro proposto si presenta un modello che descrive tanto la cellula quanto il substrato.
Analizzando i risultati ottenuti in fase di post-processing, studiando la cellula come trasversalmente isotropa e operando un processo di *omogeneizzazione* dell'energia elastica, si ritrovano dei minimi energetici per angoli Θ di $55° \div 60°$, in accordo con l'analisi di stabilità condotta sulla parte anisotropa dell'energia elastica [65, 66] e con una grande parte dei dati sperimentali [5, 7, 11, 35, 44, 45, 72, 86, 92, 96, 97]. Tuttavia, considerando singolarmente l'energia elastica della cellula, non sempre il minimo energetico si osserva per $\Theta \approx 55° \div 60°$ ma si ritrova per $\Theta = 0°$ oppure $\Theta = 90°$, il che è in accordo con la rimanente parte dei dati sperimentali [33, 37, 38, 50, 54, 55, 59, 67] e pertanto sembra che il modello proposto riesca a contemplare le molteplici casistiche offerte dalla letteratura.
Le osservazioni esposte trovano il loro fondamento nel significato concettuale del processo di *omogeneizzazione* e sul diverso ruolo che l'angolo Θ assume. Studiando la cellula come materiale trasversalmente isotropo, la parte anisotropa dell'energia elastica della cellula è scritta *costitutivamente* in funzione dell'angolo Θ che, nel caso proposto, definisce la direzione di trasversa isotropia. D'altra parte, la densità di energia elastica del substrato isotropo nella forma più generale è definita *costitutivamente* in funzione dei tre invarianti principali del tensore destro di Cauchy-Green (I_1, I_2, I_3), i quali non presentano una dipendenza costitutiva dall'angolo Θ. Tuttavia, non appena si studia il comportamento della cellula anisotropa in relazione con il substrato isotropo (cellula immersa nel substrato o al di sopra di esso) i risultati mostrano la dipendenza dall'angolo Θ sia per la densità di

energia elastica del substrato che per gli invarianti I_1, I_2. Questo perchè l'angolo Θ assume il significato di *variabile di configurazione* del continuo, ossia la variazione rispetto a Θ della parte isotropa dell'energia elastica è dovuta alla configurazione della cellula. Quindi, se *a priori* la dipendenza dall'angolo Θ è letta costitutivamente, *a posteriori* essa è letta anche come dipendenza configurazionale [39, 40].

Nel momento in cui si effettua il processo di omogeneizzazione proposto, il complesso cellula-substrato è definito come materiale anisotropo e le dipendenze *costitutive* e *configurazionali* che si presentano a monte del processo di omogeneizzazione si traducono a valle in una dipendenza meramente *costitutiva* [39, 40] che prescinde da effetti configurazionali e per cui vale l'analisi di stabilità svolta in Lucci e Preziosi. [66]. Quanto detto, in generale, si può osservare anche nel caso in cui sia la cellula che il substrato siano studiati come materiali microstrutturalmente isotropi e in cui si elimina *a priori* qualsiasi dipendenza costitutiva dall'angolo Θ. In questo caso, la variazione dell'orientazione Θ della cellula è dettata solo dallo stato tensionale della configurazione in cui essa si trova e le eventuali dipendenze da Θ sono da leggere in chiave esclusivamente *configurazionale*. Tale risultato si fonda sull'osservazione che l'omogeneizzazione di materiali costitutivamente isotropi non risulta necessariamente in un materiale omogeneizzato isotropo: può succedere che almeno uno dei due materiali che costituiscono il sistema da omogeneizzare abbia delle caratteristiche strutturali e geometriche tali per cui il materiale omogeneizzato risulti anisotropo. Si sottolinea, però, che sebbene a valle del processo di omogeneizzazione il materiale si comporta come anisotropo, non si può parlare di *rimodellamento* nel senso proposto da [13, 20, 39, 40, 77] perchè l'evoluzione temporale dell'orientazione della cellula è solo il frutto delle azioni *passivamente* esplicate dagli stimoli cui il substrato è sottoposto. Quanto detto si riassume in un concetto espresso da Grillo et Al. [39]:

"*[...] If the deformation is the only responsible for this structural reorganisation, the evolution of the fibre pattern may be said to be a passive consequence of the deformation. If, however, as suggested in [20], a tissue is supposed to possess also structural degrees of freedom, which exist independently of deformation, then the reorientation of the fibres becomes part of the tissue dynamics, and it interacts with the deformation and stress.*"

Pertanto, la stessa definizione di *rimodellamento* [13, 20, 39, 40, 77] sottolinea come la attiva ri-orientazione cellulare, in generale, non solo non possa prescindere dalla *configurazione* del sistema, ma risulti *profondamente* condizionata da essa. In conclusione, le osservazioni esposte si propongono di fornire una rilettura dei dati sperimentali e di evidenziare l'importanza concettuale tanto delle variabili costitutive quanto di quelle configurazionali [39, 40] nella definizione del problema.

Ringraziamenti

Un ringraziamento speciale va indirizzato al Professore Luigi Preziosi, che ringrazio per avermi sottoposto il problema che ho affrontato in questa Tesi e soprattutto per l'immensa pazienza e disponibilità che ha dimostrato nei miei confronti. Lo ringrazio per i numerosi incontri che mi ha concesso e per i fondamentali spunti e guide che mi hanno permesso di iniziare, continuare e concludere il lavoro.

Ringrazio il Professor Alfio Grillo e il Dottor Salvatore Di Stefano per i lunghi incontri e le impagabili indicazioni che hanno reso possibile ottenere i risultati numerici presentati in questa Tesi. Li ringrazio perché sono stati fondamentali nell'aiutarmi ad esprimere con maggiore chiarezza le conseguenze dei risultati ottenuti.

In egual misura, ringrazio nuovamente il Prof. Preziosi, il Prof. Grillo e il Dott. Di Stefano per avermi accompagnato in questo percorso, per avermi fatto capire l'importanza di avere delle guide da seguire e la necessità di contenere il mio *a volte* eccessivo entusiasmo.

Ringrazio i membri del dipartimento di Meccanica dell'INRiM (Professor Alessandro Germak, Professor Alessandro Schiavi, Fabrizio Mazzoleni) per avermi sostenuto nel corso di questi due anni e per avermi seguito e guidato nelle mie ricerche. In particolare ringrazio il Dottor Andrea Prato, che mi è stato sempre molto vicino e che ha creduto in me anche durante i miei momenti più bui.

Ringrazio l'Architetto Mariagrazia D'Alberti per essere stata una costante fonte di ispirazione e una mente sempre disposta al confronto. Senza di lei molte delle miei idee non si sarebbero concretizzate.

Ringrazio Stefano Blandini, il cultore che mi ha accompagnato in tutti i miei ragionamenti più tortuosi. Sono immensamente grato nei suoi confronti per aver sempre capito, dalle mie parole non dette, quando fosse il momento di farmi alzare la testa dai libri e svagarmi. Ringrazio Giovanni Cicero, Lorenzo Savarino, Emanuele De Luca, Arcangelo Frigiola e Alessandro Tofani per esserci sempre e per continuare a ricordarmi che nonostante le infinite domande che la vita mi porrà, quella importante è sempre una.

Concludo ringraziando infinitamente **la mia famiglia**: mia mamma Marinella, mio papà Sergio, mio fratello Lorenzo, i miei nonni Pippo e Salvina, la mia famiglia torinese (Laura, Marco e Matteo Bellone) e tutto il resto della mia numerosa famiglia per avermi regalato la possibilità di vivere questa straordinaria esperienza. Non ci sono parole per descrivere quanto io sia grato per tutto il supporto che mi hanno fornito.

Pierluigi Rizza, Siracusa, 27/09/2021

Bibliografia

[1] Rosalyn D Abbott, Alan K Howe, Helene M Langevin, and James C Iatridis. Live free or die: Stretch-induced apoptosis occurs when adaptive reorientation of annulus fibrosus cells is restricted. *Biochemical and biophysical research communications*, 421(2):361–366, 2012.

[2] D Ambrosi, Gerard A Ateshian, Ellen M Arruda, SC Cowin, J Dumais, A Goriely, Gerhard A Holzapfel, Jay D Humphrey, R Kemkemer, Ellen Kuhl, et al. Perspectives on biological growth and remodeling. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 59(4):863–883, 2011.

[3] D Ambrosi and A Guillou. Growth and dissipation in biological tissues. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, 19(5):245–251, 2007.

[4] Frank Baaijens, Carlijn Bouten, and Niels Driessen. Modeling collagen remodeling. *Journal of biomechanics*, 43(1):166–175, 2010.

[5] Valerie Barron, Claire Brougham, Karen Coghlan, Emily McLucas, Denis O'Mahoney, Catherine Stenson-Cox, and Peter E McHugh. The effect of physiological cyclic stretch on the cell morphology, cell orientation and protein expression of endothelial cells. *Journal of materials science: Materials in medicine*, 18(10):1973–1981, 2007.

[6] GK Batchelor. Fluid mechanics. by ld landau and em lifshitz. 2nd english edition. pergamon press, 1987. 539 pp.£ 45 or 29.50 (paperback). *Journal of Fluid Mechanics*, 205:593–594, 1989.

[7] Francesca Boccafoschi, M Bosetti, S Gatti, and M Cannas. Dynamic fibroblast cultures: response to mechanical stretching. *Cell adhesion & migration*, 1(3):124–128, 2007.

[8] J Bonet and AJ Burton. A simple orthotropic, transversely isotropic hyperelastic constitutive equation for large strain computations. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, 162(1-4):151–164, 1998.

[9] Javier Bonet and Richard D Wood. *Nonlinear continuum mechanics for finite element analysis*. Cambridge university press, 1997.

[10] Robert C Buck. The longitudinal orientation of structures in the subendothelial space of rat aorta. *American Journal of Anatomy*, 156(1):1–13, 1979.

[11] Robert C Buck. Reorientation response of cells to repeated stretch and recoil of the substratum. *Experimental cell research*, 127(2):470–474, 1980.

[12] Robert C Buck. Behaviour of vascular smooth muscle cells during repeated stretching of the substratum in vitro. *Atherosclerosis*, 46(2):217–223, 1983.

[13] Paolo Cermelli, Eliot Fried, and Shaun Sellers. Configurational stress, yield and flow in rate–independent plasticity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 457(2010):1447–1467, 2001.

[14] Christopher S Chen and Donald E Ingber. Tensegrity and mechanoregulation: from skeleton to cytoskeleton. *Osteoarthritis and Cartilage*, 7(1):81–94, 1999.

[15] Yun Chen, Ana M Pasapera, Alan P Koretsky, and Clare M Waterman. Orientation-specific responses to sustained uniaxial stretching in focal adhesion growth and turnover. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(26):E2352–E2361, 2013.

[16] BD COLEMAN and W NOLL. Thermodynamics of viscosity, heat conduction and elasticity applied to elastic materials. 1963.

[17] Eleonora Crevacore, Salvatore Di Stefano, and Alfio Grillo. Coupling among deformation, fluid flow, structural reorganisation and fibre reorientation in fibre-reinforced, transversely isotropic biological tissues. *International Journal of Non-Linear Mechanics*, 111:1–13, 2019.

[18] Peter C Dartsch, Hugo Hämmerle, and Eberhard Betz. Orientation of cultured arterial smooth muscle cells growing on cyclically stretched substrates. *Cells Tissues Organs*, 125(2):108–113, 1986.

[19] Martin Deibler, Joachim P Spatz, and Ralf Kemkemer. Actin fusion proteins alter the dynamics of mechanically induced cytoskeleton rearrangement. *PloS one*, 6(8):e22941, 2011.

[20] Antonıo DiCarlo and Sara Quiligotti. Growth and balance. *Mechanics Research Communications*, 29(6):449–456, 2002.

[21] A Cemal Eringen. Mechanics of continua. *Huntington*, 1980.

[22] Uta Faust, Nico Hampe, Wolfgang Rubner, Norbert Kirchgessner, Sam Safran, Bernd Hoffmann, and Rudolf Merkel. Cyclic stress at mhz frequencies aligns fibroblasts in direction of zero strain. *PloS one*, 6(12):e28963, 2011.

[23] Salvatore Federico and T Christian Gasser. Nonlinear elasticity of biological tissues with statistical fibre orientation. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(47):955–966, 2010.

[24] Salvatore Federico and Alfio Grillo. Elasticity and permeability of porous fibre-reinforced materials under large deformations. *Mechanics of Materials*, 44:58–71, 2012.

[25] Salvatore Federico and Alfio Grillo. Erratum to:“elasticity and permeability of porous fibre-reinforced materials under large deformations [mech. mater., 44, 58–71, 2012]”. *Mechanics of Materials*, 126:86–87, 2018.

[26] Salvatore Federico and Walter Herzog. Towards an analytical model of soft biological tissues. *Journal of biomechanics*, 41(16):3309–3313, 2008.

[27] Sandra Forte, Luigi Preziosi, and Maurizio Vianello. *Meccanica dei continui*, volume 114. Springer, 2019.

[28] YC Fung. Elasticity of soft tissues in simple elongation. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 213(6):1532–1544, 1967.

[29] K Garikipati, Ellen M Arruda, K Grosh, H Narayanan, and S Calve. A continuum treatment of growth in biological tissue: the coupling of mass transport and mechanics. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 52(7):1595–1625, 2004.

[30] T Christian Gasser, Ray W Ogden, and Gerhard A Holzapfel. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *Journal of the royal society interface*, 3(6):15–35, 2006.

[31] AN Gent. Engineering with rubber: How to design rubber components. 2-nd ed. *Cincinnati: HanserGardner Pub*, 2001.

[32] Paul Germain. The method of virtual power in continuum mechanics. part 2: Microstructure. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 25(3):556–575, 1973.

[33] Alexandra M Goldyn, Peter Kaiser, Joachim P Spatz, Christoph Ballestrem, and Ralf Kemkemer. The kinetics of force-induced cell reorganization depend on microtubules and actin. *Cytoskeleton*, 67(4):241–250, 2010.

[34] A Golebiewska-Herrmann. On the lagrangian formulation of continuum mechanics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 118(1-3):300–314, 1983.

[35] Zahra Goli-Malekabadi, Mohammad Tafazzoli-Shadpour, Mohsen Rabbani, and Mohsen Janmaleki. Effect of uniaxial stretch on morphology and cytoskeleton of human mesenchymal stem cells: static vs. dynamic loading. 2011.

[36] Alain Goriely. *The mathematics and mechanics of biological growth*, volume 45. Springer, 2017.

[37] Alexandra M Greiner, Sarah A Biela, Hao Chen, Joachim P Spatz, and Ralf Kemkemer. Featured article: temporal responses of human endothelial and smooth muscle cells exposed to uniaxial cyclic tensile strain. *Experimental Biology and Medicine*, 240(10):1298–1309, 2015.

[38] Alexandra M Greiner, Hao Chen, Joachim P Spatz, and Ralf Kemkemer. Cyclic tensile strain controls cell shape and directs actin stress fiber formation and focal adhesion alignment in spreading cells. *PloS one*, 8(10):e77328, 2013.

[39] Alfio Grillo, Melania Carfagna, and Salvatore Federico. An allen–cahn approach to the remodelling of fibre-reinforced anisotropic materials. *Journal of Engineering Mathematics*, 109(1):139–172, 2018.

[40] Alfio Grillo, Gabriel Wittum, Aleksandar Tomic, and Salvatore Federico. Remodelling in statistically oriented fibre-reinforced materials and biological tissues. *Mathematics and Mechanics of Solids*, 20(9):1107–1129, 2015.

[41] Morton E Gurtin, Eliot Fried, and Lallit Anand. *The mechanics and thermodynamics of continua*. Cambridge University Press, 2010.

[42] Ilia Hariton, G Debotton, T Christian Gasser, and Gerhard A Holzapfel. Stress-driven collagen fiber remodeling in arterial walls. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 6(3):163–175, 2007.

[43] Peter Haupt. *Continuum mechanics and theory of materials*. Springer Science & Business Media, 2013.

[44] Kimihide Hayakawa, Atsushi Hosokawa, Katsumi Yabusaki, and Takashi Obinata. Orientation of smooth muscle-derived a10 cells in culture by cyclic stretching: relationship between stress fiber rearrangement and cell reorientation. *Zoological science*, 17(5):617–624, 2000.

[45] Kimihide Hayakawa, Naruki Sato, and Takashi Obinata. Dynamic reorientation of cultured cells and stress fibers under mechanical stress from periodic stretching. *Experimental cell research*, 268(1):104–114, 2001.

[46] John Henry Heinbockel. *Introduction to tensor calculus and continuum mechanics*, volume 52. Trafford Victoria, Canada, 2001.

[47] Gerhard A Holzapfel, T Christian Gasser, and Michael Stadler. A structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls: continuum formulation and finite element analysis. *European Journal of Mechanics-A/Solids*, 21(3):441–463, 2002.

[48] Gerhard A Holzapfel and Thomas C Gasser. A viscoelastic model for fiber-reinforced composites at finite strains: Continuum basis, computational aspects and applications. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, 190(34):4379–4403, 2001.

[49] Gerhard A Holzapfel, Thomas C Gasser, and Ray W Ogden. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, 61(1):1–48, 2000.

[50] Hui-Ju Hsu, Chin-Fu Lee, and Roland Kaunas. A dynamic stochastic model of frequency-dependent stress fiber alignment induced by cyclic stretch. *PloS one*, 4(3):e4853, 2009.

[51] Kolumban Hutter and Klaus Jöhnk. *Continuum methods of physical modeling: continuum mechanics, dimensional analysis, turbulence*. Springer Science & Business Media, 2013.

[52] Toshiaki Iba and Bauer E Sumpio. Morphological response of human endothelial cells subjected to cyclic strain in vitro. *Microvascular research*, 42(3):245–254, 1991.

[53] Donald E Ingber. Cellular tensegrity: defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *Journal of cell science*, 104(3):613–627, 1993.

[54] Simon Jungbauer, Huajian Gao, Joachim P Spatz, and Ralf Kemkemer. Two characteristic regimes in frequency-dependent dynamic reorientation of fibroblasts on cyclically stretched substrates. *Biophysical journal*, 95(7):3470–3478, 2008.

[55] Roland Kaunas, Phu Nguyen, Shunichi Usami, and Shu Chien. Cooperative effects of rho and mechanical stretch on stress fiber organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(44):15895–15900, 2005.

[56] Byung-Soo Kim, Janeta Nikolovski, Jeffrey Bonadio, and David J Mooney. Cyclic mechanical strain regulates the development of engineered smooth muscle tissue. *Nature biotechnology*, 17(10):979–983, 1999.

[57] Anders Klarbring and Tobias Olsson. On compatible strain with reference to biomechanics of soft tissues. *ZAMM-Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik: Applied Mathematics and Mechanics*, 85(6):440–448, 2005.

[58] Konstantinos A Lazopoulos and Dimitrije Stamenović. A mathematical model of cell reorientation in response to substrate stretching. *Molecular & Cellular Biomechanics*, 3(1):43, 2006.

[59] Chin-Fu Lee, Candice Haase, Shinji Deguchi, and Roland Kaunas. Cyclic stretch-induced stress fiber dynamics–dependence on strain rate, rho-kinase and mlck. *Biochemical and biophysical research communications*, 401(3):344–349, 2010.

[60] Bo Liu, Ming-Juan Qu, Kai-Rong Qin, He Li, Zhen-Kun Li, Bao-Rong Shen, and Zong-Lai Jiang. Role of cyclic strain frequency in regulating the alignment of vascular smooth muscle cells in vitro. *Biophysical journal*, 94(4):1497–1507, 2008.

[61] I-Shih Liu. *Introduction to continuum mechanics.* Instituto de matematica, Universidade federal de Rio de Janeiro, 1988.

[62] I-Shih Liu. On euclidean objectivity and the principle of material frame-indifference. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, 16(1):177–183, 2004.

[63] I-Shih Liu. *Continuum mechanics.* Springer Science & Business Media, 2013.

[64] Ariel Livne, Eran Bouchbinder, and Benjamin Geiger. Cell reorientation under cyclic stretching. *Nature communications*, 5(1):1–8, 2014.

[65] Giulio Lucci, Chiara Giverso, and Luigi Preziosi. Cell orientation under stretch: Stability of a linear viscoelastic model. *Mathematical Biosciences*, 337:108630, 2021.

[66] Giulio Lucci and Luigi Preziosi. A nonlinear elastic description of cell preferential orientations over a stretched substrate. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 20(2):631–649, 2021.

[67] Tianjiao Mao, Yingning He, Yexin Gu, Yuqian Yang, Yue Yu, Xinlei Wang, and Jiandong Ding. Critical frequency and critical stretching rate for reorientation of cells on a cyclically stretched polymer in a microfluidic chip. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(12):13934–13948, 2021.

[68] Enrico Marchi and Antonello Rubatta. *Meccanica dei fluidi: principi e applicazioni idrauliche*. Utet, 2000.

[69] Jerrold E Marsden and Thomas JR Hughes. *Mathematical foundations of elasticity*. Courier Corporation, 1994.

[70] Takeo Matsumoto, Patrice Delafontaine, Karen J Schnetzer, Betty C Tong, and Robert M Nerem. Effect of uniaxial, cyclic stretch on the morphology of monocytes/macrophages in culture. 1996.

[71] Masataka Morioka, Harikrishnan Parameswaran, Keiji Naruse, Masashi Kondo, Masahiro Sokabe, Yoshinori Hasegawa, Béla Suki, and Satoru Ito. Microtubule dynamics regulate cyclic stretch-induced cell alignment in human airway smooth muscle cells. *PloS one*, 6(10):e26384, 2011.

[72] Kazuaki Nagayama, Yuki Kimura, Narutaka Makino, and Takeo Matsumoto. Strain waveform dependence of stress fiber reorientation in cyclically stretched osteoblastic cells: effects of viscoelastic compression of stress fibers. *American journal of physiology-cell physiology*, 302(10):C1469–C1478, 2012.

[73] C Neidlinger-Wilke, E Grood, L Claes, and R Brand. Fibroblast orientation to stretch begins within three hours. *Journal of Orthopaedic Research*, 20(5):953–956, 2002.

[74] Ray W Ogden. Nonlinear elasticity, anisotropy, material stability and residual stresses in soft tissue. In *Biomechanics of soft tissue in cardiovascular systems*, pages 65–108. Springer, 2003.

[75] Raymond William Ogden. Large deformation isotropic elasticity–on the correlation of theory and experiment for incompressible rubberlike solids. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences*, 326(1567):565–584, 1972.

[76] RW Ogden and E Sternberg. Nonlinear elastic deformations. 1985.

[77] Tobias Olsson and Anders Klarbring. Residual stresses in soft tissue as a consequence of growth and remodeling: application to an arterial geometry. *European Journal of Mechanics-A/Solids*, 27(6):959–974, 2008.

[78] Tobias Olsson and J Stålhand A Klarbring. Modeling initial strain distribution in soft tissues with application to arteries. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 5(1):27–38, 2006.

[79] Daniel J O'Shea, Mario M Attard, and David C Kellermann. Hyperelastic constitutive modelling for transversely isotropic composites and orthotropic biological tissues. *International Journal of Solids and Structures*, 169:1–20, 2019.

[80] Paolo Podio-Guidugli. On the aggregation state of simple materials. *Mathematical modeling of bodies with complicated bulk and boundary behavior, Quaderni di Matematica*, 20:159–168, 2007.

[81] RS Rivlin. Forty years of non-linear continuum mechanics. In *Collected Papers of RS Rivlin*, pages 2783–2811. Springer, 1997.

[82] Amir Roshanzadeh, Tham Thi Nguyen, Khoa Dang Nguyen, Dong-Su Kim, Bong-Kee Lee, Dong-Weon Lee, and Eung-Sam Kim. Mechanoadaptive organization of stress fiber subtypes in epithelial cells under cyclic stretches and stretch release. *Scientific reports*, 10(1):1–14, 2020.

[83] Lee A Segel and George H Handelman. *Mathematics applied to continuum mechanics.* SIAM, 2007.

[84] Dimitrije Stamenović and Donald E Ingber. Tensegrity-guided self assembly: from molecules to living cells. *Soft Matter*, 5(6):1137–1145, 2009.

[85] Paul Steinmann. Views on multiplicative elastoplasticity and the continuum theory of dislocations. *International Journal of Engineering Science*, 34(15):1717–1735, 1996.

[86] Charles K Thodeti, Benjamin Matthews, Arvind Ravi, Akiko Mammoto, Kaustabh Ghosh, Abigail L Bracha, and Donald E Ingber. Trpv4 channels mediate cyclic strain–induced endothelial cell reorientation through integrin-to-integrin signaling. *Circulation research*, 104(9):1123–1130, 2009.

[87] Abhishek Tondon, Hui-Ju Hsu, and Roland Kaunas. Dependence of cyclic stretch-induced stress fiber reorientation on stretch waveform. *Journal of biomechanics*, 45(5):728–735, 2012.

[88] Abhishek Tondon and Roland Kaunas. The direction of stretch-induced cell and stress fiber orientation depends on collagen matrix stress. *PloS one*, 9(2):e89592, 2014.

[89] Clifford Truesdell and Walter Noll. The non-linear field theories of mechanics. In *The non-linear field theories of mechanics*, pages 1–579. Springer, 2004.

[90] Ramesh N Vaishnav and Jafar Vossoughi. Estimation of residual strains in aortic segments. In *Biomedical engineering II*, pages 330–333. Elsevier, 1983.

[91] Nicolas Van Goethem. The non-riemannian dislocated crystal: a tribute to ekkehart kr\" oner (1919-2000). *arXiv preprint arXiv:1010.3655*, 2010.

[92] Huicong Wang, Wallace Ip, Raymond Boissy, and Edward S Grood. Cell orientation response to cyclically deformed substrates: experimental validation of a cell model. *Journal of biomechanics*, 28(12):1543–1552, 1995.

[93] James H-C Wang, Pascal Goldschmidt-Clermont, Jeremiah Wille, and Frank C-P Yin. Specificity of endothelial cell reorientation in response to cyclic mechanical stretching. *Journal of biomechanics*, 34(12):1563–1572, 2001.

[94] James H-C Wang, Pascal Goldschmidt-Clermont, and Frank C-P Yin. Contractility affects stress fiber remodeling and reorientation of endothelial cells subjected to cyclic mechanical stretching. *Annals of biomedical engineering*, 28(10):1165–1171, 2000.

[95] James H-C Wang, Guoguang Yang, Zhaozhu Li, and Wei Shen. Fibroblast responses to cyclic mechanical stretching depend on cell orientation to the stretching direction. *Journal of biomechanics*, 37(4):573–576, 2004.

[96] James HC Wang and Edward S Grood. The strain magnitude and contact guidance determine orientation response of fibroblasts to cyclic substrate strains. *Connective tissue research*, 41(1):29–36, 2000.

[97] Jeremiah J Wille, Christina M Ambrosi, and Frank CP Yin. Comparison of the effects of cyclic stretching and compression on endothelial cell morphological responses. *J. Biomech. Eng.*, 126(5):545–551, 2004.

[98] Guang-Kui Xu, Bo Li, Xi-Qiao Feng, and Huajian Gao. A tensegrity model of cell reorientation on cyclically stretched substrates. *Biophysical journal*, 111(7):1478–1486, 2016.

[99] Lei Zhang, Cyril JF Kahn, Huai-Qing Chen, Nguyen Tran, and Xiong Wang. Effect of uniaxial stretching on rat bone mesenchymal stem cell: orientation and expressions of collagen types i and iii and tenascin-c. *Cell biology international*, 32(3):344–352, 2008.