

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za matematiko in fiziko



# Morfologija cevi voda trebušne slinavke

Avtor: Simon Perovnik

Predavatelj: prof. dr. Primož Ziherl

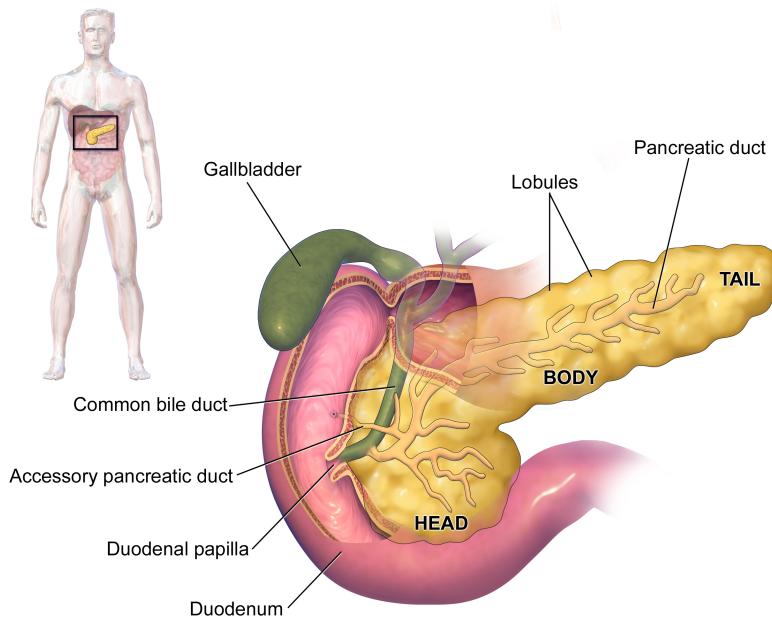
Asistent: dr. Matej Krajnc

Domača naloga pri predmetu Biofizika membran, celic in tkiv

Ljubljana, maj 2023

# 1 Anatomski uvod

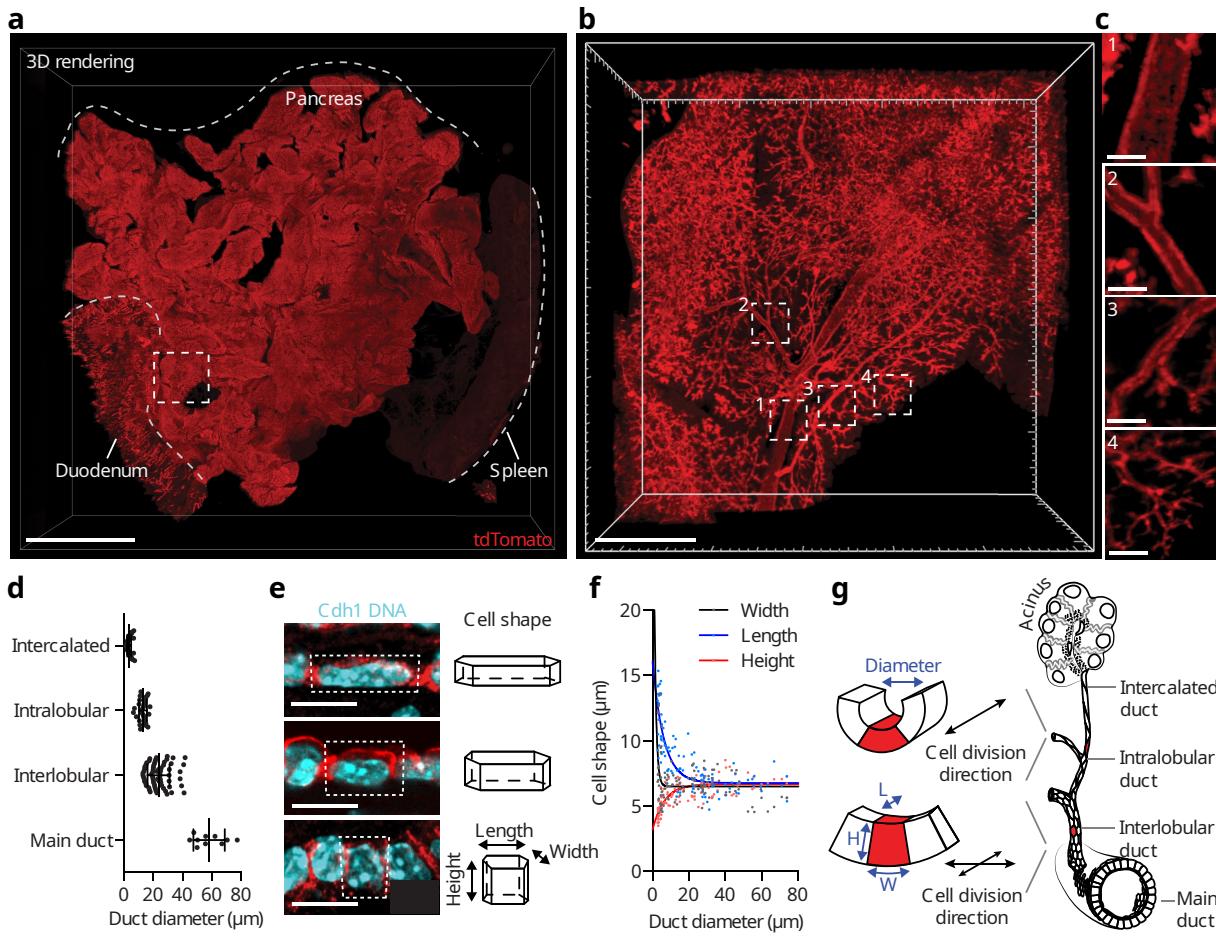
Trebušna slinavka je organ prebavnega in endokriničnega sistema. Sestavljen je iz glave, telesa in repa, skozenj pa teče glavni pankreatični vod, ki se izteka v dvanajstnik (1). Razdeljen je na režnje (lobule), ki se preko stranskih vodov pripenjajo na glavni vod, po katerem se pretaka sok trebušne slinavke.



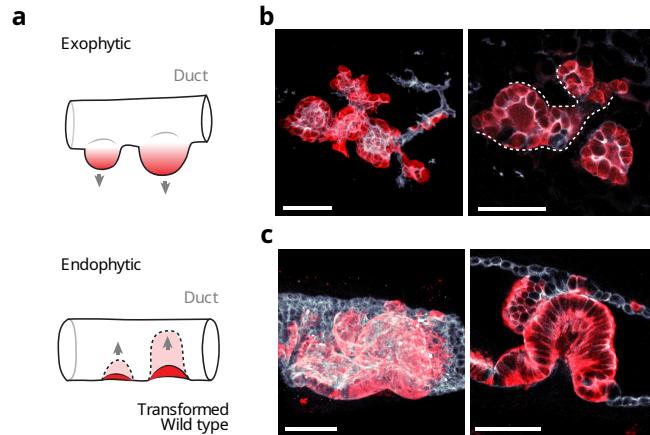
Slika 1: Anatomska shema trebušne slinavke (obarvana z rumeno), žolčnika (ang. *gallbladder*) in dvanajstnika, v katerega se izlivata obe žlezi [1].

Na glavni vod (panel c1 na sliki 2) se pripenjajo ožji stranski vodi (paneli c2 - c4), ki jih razdelimo na interlobularne, intralobularne in povezovalne vode (ang *intercalated*), ki rastejo iz žleznih mešičkov (acinusov) (panel g). Sistem vodov ima na različnih mestih različne preseke, kar narekuje oblike in velikosti epitelnih celic. Na panelu d so prikazani premeri cevi pankretičnega voda na različnih mestih.

Izkaže se [2], da so epitelni kanali, kot jih najdemo v trebušni slinavki, pogosto v nevarnosti razvoja tumorja. Pri razvoju v grobem ločimo dva primera, ko se tkivo uviha navznoter (endofitsko, spodnja vrstica slike 3) in navzven (eksofitsko, zgornja vrstica slike 3). Pri tem odločilno vlogo igrajo velikosti celic, oziroma njihovi premeri. V širokih kanalih, kjer so celice približno kuboidne pride do endofitične rasti, v ožjih, kjer so celice nizkoprizmatične pa do eksfittične. Dobro poznavanje velikosti cevi nam torej omogoča napovedati smer razvoja tumorja.



Slika 2: Presek trebušne slinavke miši in povečan prikaz glavnega ter stranskih vodov (a, b in c). V spodnjem delu slike so prikazane velikosti vodov na različnih mestih (d), nekaj tipičnih oblik celic (e), ter odvisnost dimenzij celice glede na premer voda (f) in shematski prikaz sistema vodov (g). Velikosti prikazane z belo črto: 5 mm (a), 500  $\mu\text{m}$  (b), 100  $\mu\text{m}$  (c) in 10  $\mu\text{m}$  (e) [2].



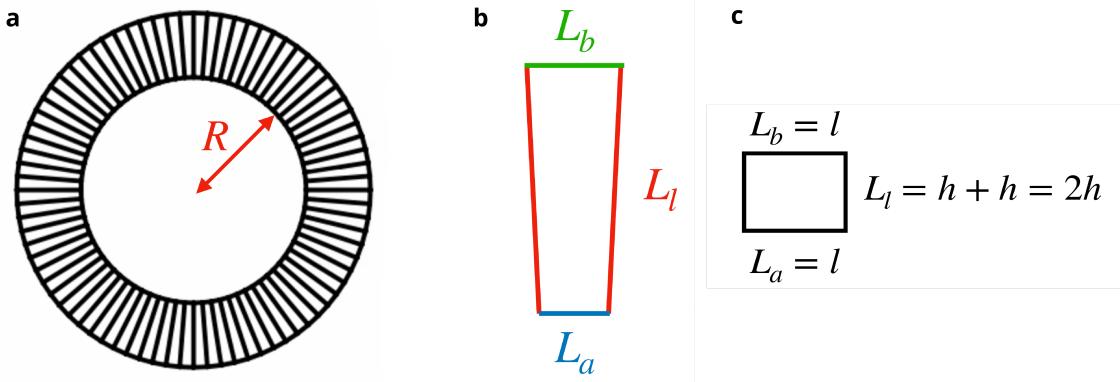
Slika 3: Shematski prikaz endofitičnega in eksoftičnega uvihanja tkiva (a) ter slike uvihanja cevi voda trebušne slinavke. Velikost prikazana z belo črto: 50  $\mu\text{m}$  [2].

## 2 Naloga - modeliranje preseka cevi voda trebušne slinavke

Cev voda trebušne slinavke lahko v preseku opišemo kot obroč sestavljen iz  $N$  štirikotnih celic. Pri tem vsaka celica prispeva energijo

$$E = \alpha L_a + \beta L_b + \frac{1}{2} L_l, \quad (1)$$

kjer sta  $\alpha = \Gamma_a/\Gamma_l$  in  $\beta = \Gamma_b/\Gamma_l$  brezdimenzijski površinski napetosti na apikalni iz bazalni strani tkiva, normirani na površinsko napetost lateralne strani. Omeniti je potrebno, da bi so vsi prispevki v splošnem pomnoženi še z dimenzijo globine celic, a ker privzamemo, da je ta enaka za vse celice, lahko ta faktor spustimo, saj predstavlja le številski predfaktor celotne energije. Polovica pri zadnjem členu je posledica tega, da si prispevek zaradi lateralne površinske napetosti vedno med seboj delita dve celici. Za lažje računanje bomo privzeli, da je  $\alpha = \beta$ . Dodatno bomo privzeli, da so vse celice med seboj enake, njihovo ploščino pa bomo normirali na 1.



Slika 4: Shematski prikaz cevi voda trebušne slinavke. Prikazan je 2D presek cevi (a), osnovna celica (b) in limitna oblika celice, ko je le-ta pravokotne oblike (c).

Najprej bomo obravnavali limitni primer, ko predpostavimo, da je  $N \gg 3$  in uporabimo približek, da bodo takrat vse celice kar pravokotne oblike, kot je prikazano na (4, panel c).

Nato se bomo lotili bolj splošne obravnave, kjer bomo ponovno privzeli, da so vse celice med seboj enake, a jih bomo obravnavali kot trapeze (slika 5).

V obeh primerih bo naša naloga enaka, preko minimuma energije bomo določili ravnovesen polmer  $R_{\text{eq}}(N, \alpha)$ .

### 2.1 Limitni primer - pravokotne celice

Zgornjo (bazalno) in spodnjo (apikalno) stranico označimo z  $L_b$ , oziroma  $L_a$ , obe pa sta po velikosti enaki  $l$ , lateralnima stranicama pa pripisemo velikost  $h$ . V primeru pravokotnih celic normirano ploščino zapišemo kot

$$A = lh = 1. \quad (2)$$

Iz te enačbe sledi, da je  $h = 1/l$ , celotna energija pa se poenostavi v

$$E = \alpha(2l) + \frac{1}{l} \quad (3)$$

Pogoj  $\frac{dE}{dl} = 0$ , pa nam da rešitev

$$l_{\text{eq}} = \frac{1}{\sqrt{2\alpha}}, \quad (4)$$

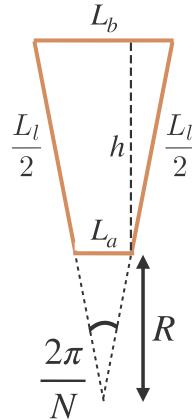
s katero preko zveze  $2\pi(R_{\text{eq}} + h_{\text{eq}}) = Nl_{\text{eq}}$ , kjer smo s  $h_{\text{eq}}$  označili  $\sqrt{2\alpha}$ , izračunamo ravnovesni polmer

$$R_{\text{eq}} = \frac{N}{\pi\sqrt{8\alpha}} - \sqrt{\frac{\alpha}{2}}. \quad (5)$$

Končni rezultat je linearno odvisen od števila celic. Ker mora biti radij strogo pozitiven, je zgornja enačba smiselna le za primere, ko je  $N > 2\pi\alpha$ . S povečevanjem napetosti na apikalni strani, radij cevi pada.

## 2.2 Splošni primer - trapezne celice

Lotimo se lahko nekoliko splošnejše obravnave, kjer bomo celice obravnavali kot pravilne trapeze, kjer je bazalna stran vedno daljša od apikalne, da zagotovimo, da se lahko celice povežejo v obroč. Z  $L_a$ ,  $L_b$  (glej sliko 5) smo ponovno označili dolžini apikalne in bazalne stranice,  $L_l$  pa predstavlja dvojno dolžino lateralne stranice, medtem ko smo s  $h$  označili višino trapeza, z  $R$  pa notranji polmer cevi.



Slika 5: Geometrija trapezne celice.

Normirano ploščino zapišemo kot

$$1 = \frac{L_a + L_b}{2}h. \quad (6)$$

Zapišemo lahko tri izraze preko katerih bomo izrazili vse razdalje kot funkcije  $\alpha$  in  $N$ .

$$\begin{aligned} \tan \frac{\pi}{N} &= \frac{L_a/2}{R}, \\ \tan \frac{\pi}{N} &= \frac{(L_b - L_a)/2}{h}, \\ \sin \frac{\pi}{N} &= \frac{(L_b - L_a)/2}{L_l/2}. \end{aligned} \quad (7)$$

Iz prve zveze lahko takoj zapišemo

$$L_a = 2R \tan \frac{\pi}{N}, \quad (8)$$

iz druge zveze pa lahko z upoštevanjem enačbe (6) dobimo

$$L_b = 2R \tan \frac{\pi}{N} \sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}}. \quad (9)$$

Enačbi (8) in (9) vstavimo v tretjo izmed trigonometričnih zvez in dobimo

$$L_l = \frac{R}{\cos \frac{\pi}{N}} \left[ \sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}} - 1 \right] \quad (10)$$

Preko enačb (8), (9) in (10) se celotna energija prepiše v

$$\begin{aligned} E &= \alpha(L_a + L_b) + \frac{1}{2}L_l \\ &= 2\alpha R \tan \frac{\pi}{N} \left[ \sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}} + 1 \right] + \frac{R}{\cos \frac{\pi}{N}} \left[ \sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}} - 1 \right] \\ &= \frac{R}{\cos \frac{\pi}{N}} \left[ \sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}} (2\alpha \sin \frac{\pi}{N} + 1) + (2\alpha \sin \frac{\pi}{N} - 1) \right]. \end{aligned} \quad (11)$$

Ker iščemo ravnovesne (ozioroma vsaj stabilne) rešitve, lahko zapišemo pogoj

$$\left. \frac{\partial E}{\partial R} \right|_{R_{\text{eq}}} = 0, \quad (12)$$

ki se prevede v

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial E}{\partial R} \right|_{R_{\text{eq}}} &= 0 = \frac{\sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}} (2\alpha \sin \frac{\pi}{N} + 1) + (2\alpha \sin \frac{\pi}{N} - 1)}{\cos \frac{\pi}{N}} + \frac{R(2\alpha \sin \frac{\pi}{N} - 1)}{2 \cos \frac{\pi}{N}} \left( 1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2} \right)^{-\frac{1}{2}} \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^3} (-2) \\ &= (2\alpha \sin \frac{\pi}{N} + 1) \left[ \sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}} - \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}}} \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2} \right] + (2\alpha \sin \frac{\pi}{N} - 1). \end{aligned} \quad (13)$$

Na tem mestu si lahko pomagamo poenostaviti izraz s programom kot je **Mathematica**, a z metodo ostrega pogleda lahko opazimo, da bi se ob kvadriranju osrednjega oglatega oklepaja znebili obeh korenov v enačbi. To nas motivira, da izraz prepišemo na način, da na desni strani osamimo oglati oklepaj. Po kvadriranju dobimo

$$\begin{aligned} \left( \frac{1 - 2\alpha \sin \frac{\pi}{N}}{1 + 2\alpha \sin \frac{\pi}{N}} \right)^2 &= \left( 1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2} \right) - 2 \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2} + \left( 1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2} \right)^{-1} \frac{\cot^2 \frac{\pi}{N}}{R^4} \\ &= \left( 1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2} \right)^{-1}, \end{aligned} \quad (14)$$

kjer smo desni del enačbe poenostavili s tem, da smo izpostavili ven  $\left(1 + \frac{\cot \frac{\pi}{N}}{R^2}\right)^{-1}$ , pri čemer se je preostali faktor seštel v 1. S še nekaj računanja pa lahko pridelamo končni rezultat

$$R_{\text{eq}} = \pm \frac{\sqrt{\cos \frac{\pi}{N}} (1 - 2\alpha \sin \frac{\pi}{N})}{\sin \frac{\pi}{N} \sqrt{8\alpha}}. \quad (15)$$

Dobimo torej dve rešitvi, ki se le za predznak razlikujeta druga od druge. Ker mora biti radij seveda strogo pozitiven, si poglejmo, v kakšnih režimih bosta rešitvi sploh smiseln. Člen  $\sqrt{\cos \frac{\pi}{N}}$  bo za  $N > 3$  (kar je minimalen smiseln  $N$ , da lahko sklenemo obroč s štirikotniki) vedno pozitiven in namreč na intervalu  $[\sqrt{1/2}, 1]$ . Podobno bo člen  $\sin \frac{\pi}{N}$  zavzel vrednosti z intervala  $[0, \frac{\sqrt{3}}{2}]$ , torej bo pravtako vedno pozitiven.

Ključen bo tako faktor  $(1 - 2\alpha \sin \frac{\pi}{N})$ , ki je pozitiven zgolj za

$$N > \frac{\pi}{\arcsin(\frac{1}{2\alpha})} := N_c(\alpha). \quad (16)$$

Opazimo lahko, da je  $N_c$  definiran zgolj za  $\alpha > \frac{1}{2}$ . Izkaže se, da za manjše vrednosti  $\alpha$  nikoli ne preidemo v režim, ko bi faktor  $(1 - 2\alpha \sin \frac{\pi}{N})$  postal negativen, zato tudi kritičen  $N_c$  ni definiran in smo vseskozi v režimu, ki ga narekuje pozitivno predznačena rešitev.

Kompaktno lahko zapišemo

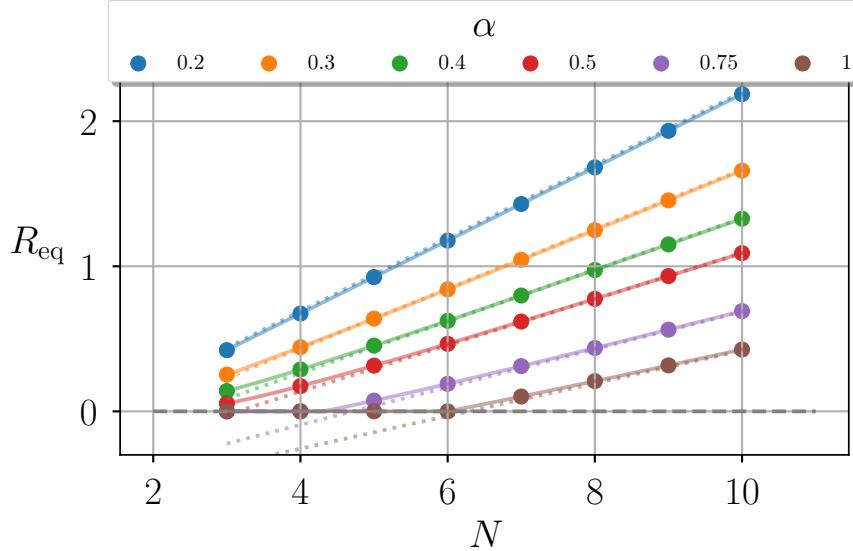
$$R_{\text{eq}} = \begin{cases} \frac{\sqrt{\cos \frac{\pi}{N}} (1 - 2\alpha \sin \frac{\pi}{N})}{\sin \frac{\pi}{N} \sqrt{8\alpha}} & ; N \geq N_c \\ 0 & ; N < N_c. \end{cases} \quad (17)$$

Ko bo  $N \gg 3$  pričakujemo, da bomo prišli v limito, ki smo jo izračunali v prejšnjem razdelku. Za velike  $N$  bo veljalo  $\sqrt{\cos \frac{\pi}{N}} \approx 1$ , obenem bo imel sinusni člen majhen argument in bo v prvem redu enak kar  $\sin \frac{\pi}{N} \approx \frac{\pi}{N}$ . Hitro vidimo, da je dobljen rezultat točno enak limitni zvezi in znaša

$$R_{\text{lim}} = \frac{N}{\pi \sqrt{8\alpha}} - \sqrt{\frac{\alpha}{2}}. \quad (18)$$

### 2.2.1 Grafični prikaz rešitev

Analitične rezultate iz prejšnjih razdelkov lahko sedaj dopolnimo še z grafi, ki nam dajo dodaten vpogled v smiselnost rezultatov. Oglejmo si najprej, kako se za različne vrednosti površinske napetosti  $\alpha$  spreminja  $R_{\text{eq}}(N)$ .



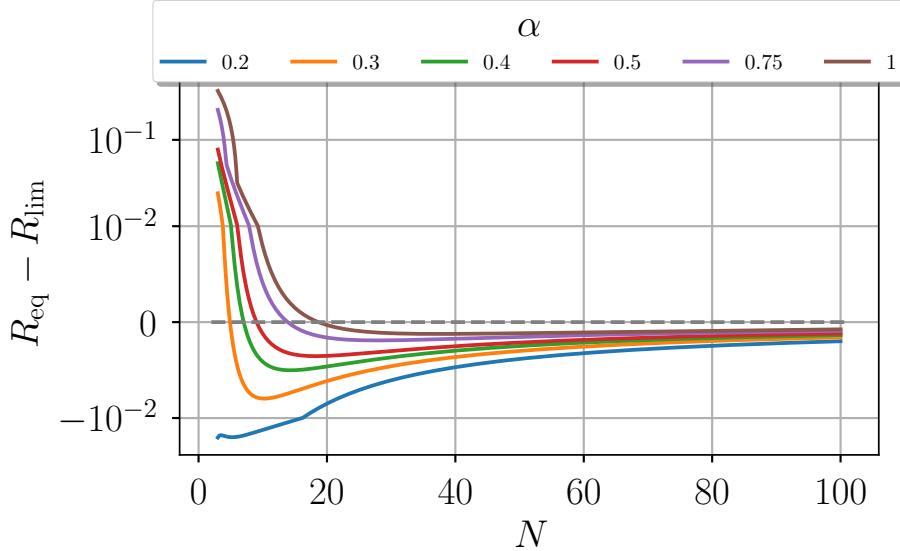
Slika 6: Ravnolesen radij  $R_{\text{eq}}$  kot funkcija  $N$  za različne vrednosti  $\alpha$ . Črtkane črte predstavljajo limitno obnašanje, kot ga napove enačba (5), s točkami pa so predstavljene rešitve, kjer je  $N$  naravno število.

Z grafa (6) lahko opazimo, da se obnašanje krivulj hitro približa temu, ki ga napoveduje limitna zveza. Največje kvalitativno odstopanje se pojavi pri  $\alpha > \frac{1}{2}$ , ko za majhne  $N$  limitne rešitve niso več fizikalne ( $R_{\text{eq}}$  mora biti sedva večji ali enak 0). To nas ne preseneča, saj smo o že ugotovili, da bo  $\alpha_c = \frac{1}{2}$  kritična vrednost, kot se vidi iz enačbe (16). Tako se nam rešitve nad kritičnim  $\alpha_c$  zlomijo. Dobimo dva različna režima, ko so sprva edine rešitve za  $R_{\text{eq}}$  enake 0, nato pa se trend obrne in preidemo v režim ne-trivialnih rešitev.

V splošnem lahko opazimo, da bo pri danem  $N$ , radij s povečevanjem  $\alpha$  padal, saj bodo na ta način celice minimizirale dolžino bazalne stranice, dokler ne pride do kolapsa le-te.

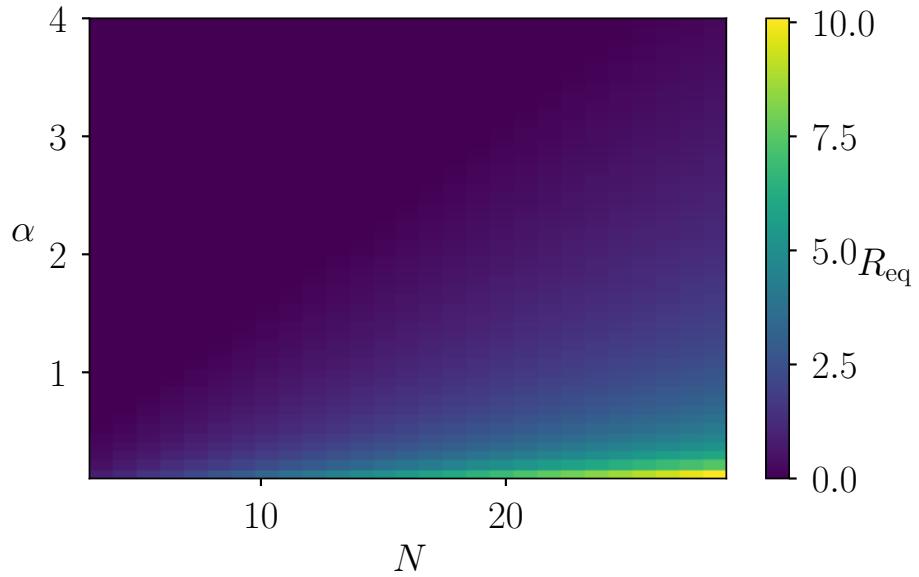
S polnimi kroglicami so označene rešitve kjer je  $N$  naravno število, saj za ostale vrednosti to ni več smiseln parameter.

Graf (7) nam podrobneje oriše, kako podobni sta si limitna in splošna rešitev. Kot smo opazili že na prejšnjem grafu, bistvena razlika nastopi pri nadkritičnih  $\alpha$ , ko pa obe rešitvi preideta v isti režim, se vseskozi dobro ujemata. Opazimo lahko, da se rešitve pri večjih  $\alpha$  nekoliko boljše ujemajo z limitno vrednostjo.



Slika 7: Približevanje  $R_{\text{eq}}$  limitnemu obnašanju, kot ga napoveduje enačba (5) za nekaj različnih vrednosti površinske napetosti  $\alpha$ .

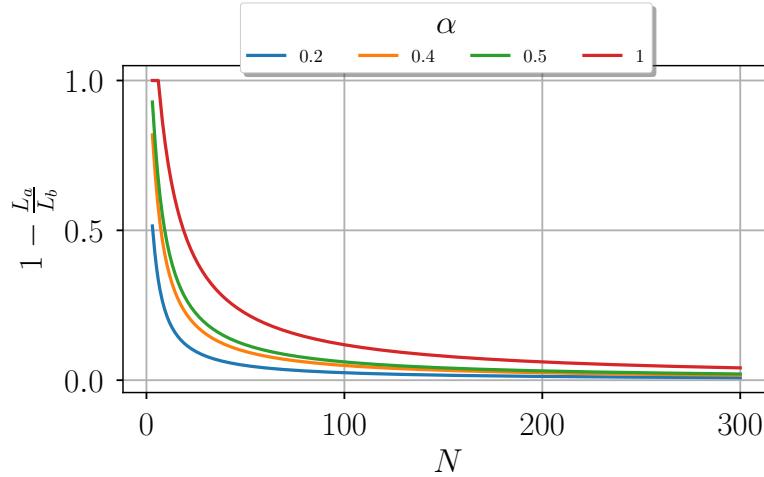
Kompaktno predstavimo obe odvisnosti spremenjanja  $R_{\text{eq}}$  na sliki (8), na kateri lahko opazimo spremembo trenda pri kritičnem  $\alpha_c$ . Opazimo lahko tudi, da dobimo cevi z največjim radijem, ko imamo veliko celic, te pa imajo nizko površinsko napetost  $\alpha$ .



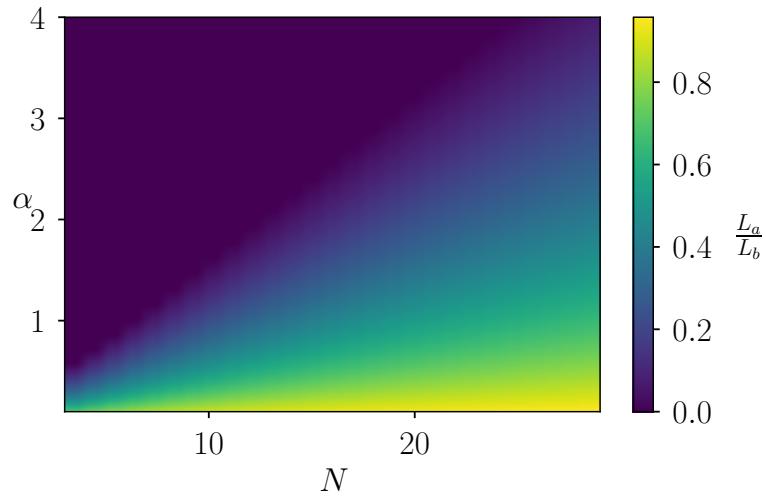
Slika 8: Prikaz  $R_{\text{eq}}$  za različne vrednosti  $N$  in  $\alpha$ .

Ko se približujemo limitnemu obnašanju, pričakujemo, da bodo trapezi limitirali proti obliki pravokotnika. Tako bo veljalo  $L_a = L_b$ . S slike (9) lahko preverimo, da je pravokotna oblika zares asimptotska. Celotna odvisnost je kompaktno prikazana na grafu (10), kjer se ponovno zelo jasno vidi ločnica, ki pri  $N = 3$  nastopi za

$\alpha_c = \frac{1}{2}$ , nato pa se približno linearno povečuje z večanjem števila celic. Za  $\alpha > \alpha_c$  razmerje postane enako 0, saj apikalna stranica kolapsira. Kvalitativno dobimo enak rezultat kot na grafu (8).



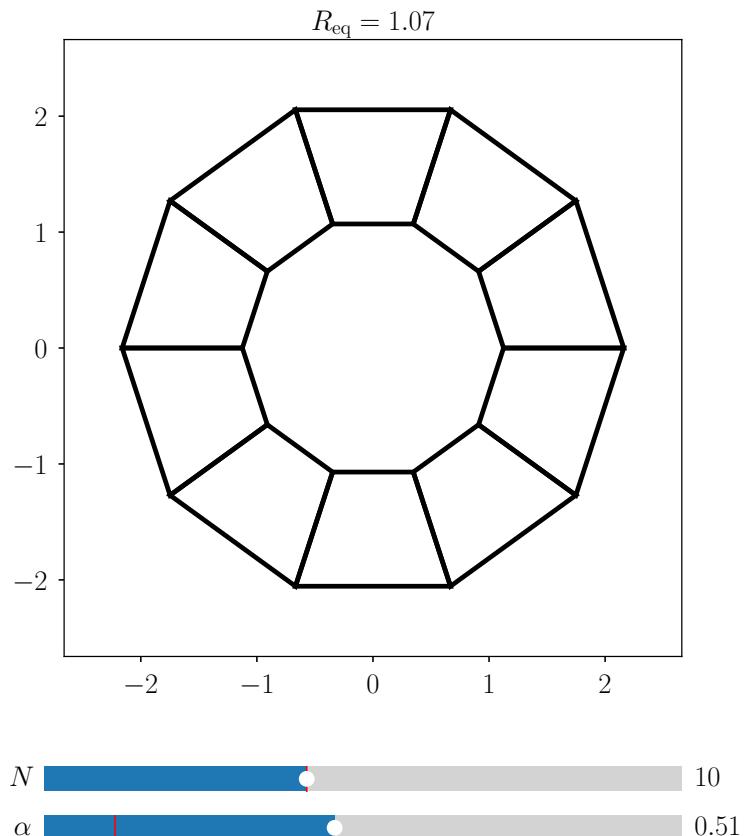
Slika 9: Razmerje velikosti apikalne in bazalne stranice celice za različne vrednosti  $\alpha$ . Da je količina vse skozi večja od nič, smo tvorili  $1 - L_a/L_b$ .



Slika 10: Celotna odvisnost razmerja  $L_a/L_b$  za različne vrednosti  $N$  in  $\alpha$ .

### 3 Dodatek

Za potrebe te domače naloge je pripravljen tudi tako imenovan ‘‘slider plot’’, s pomočjo katerega lahko pridobimo nekaj intuitivnega razumevanje, kako se oblika cevi spreminja glede na parametra  $N$  in  $\alpha$ . Zajem zaslona pri neki arbitrarnej vrednosti obeh parametrov je prikazan na sliki (11).



Slika 11: Tako imenovan “slider plot” za vizualizacijo prečnega prerezca cevi voda pri neki arbitrarni vrednosti parametrov  $N$  in  $\alpha$ .

## Literatura

- [1] Wikipedia: Pancreas (<https://en.wikipedia.org/wiki/pancreas>), dostopano 18.5. 2023.
- [2] Hendrik A Messal, Silvanus Alt, Rute MM Ferreira, Christopher Gribben, Victoria Min-Yi Wang, Corina G Cotoi, Guillaume Salbreux, and Axel Behrens. Tissue curvature and apicobasal mechanical tension imbalance instruct cancer morphogenesis. *Nature*, 566(7742):126–130, 2019.