

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Luka Cavaliere Lokas i Karlo Delić

Utjecaj kratkodosežnih asimetričnih
interakcija na amorfne strukture u dvije
dimenzije

Zagreb, 2019.

Ovaj rad izrađen je u Grupi za računalne bioznanosti Zavoda za fizikalnu kemiju na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu pod kometorstvom dr. sc. Ane Sunčane Smith uz tehničko vodstvo mag. Jakova Lovrića te je pod mentorstvom prof. dr. sc. Denisa Sunka predan na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2018./2019.

Sadržaj

1	UVOD	1
2	MODEL	3
2.1	Matematički formalizam	3
2.1.1	Elipsa	3
2.1.2	Voronojev dijagram	4
2.2	Algoritam slučajnog pakiranja elipsa	7
2.2.1	Pakiranje	7
2.2.2	Periodični rubni uvjeti	10
2.2.3	Logički slijed algoritma slučajnog pakiranja elipsa	10
2.3	Lloydov algoritam i hiperuniformnost	12
2.3.1	Lloydov algoritam	12
2.3.2	Hiperuniformnost	14
2.3.3	Strukturni faktor	15
3	FIZIKALNA POZADINA IDEJE	18
4	REZULTATI	22
4.1	Fazni prostor pakiranja	22
4.2	Aproksimacija metode	22
4.3	Funkcional energije	22
4.4	Površina	24
4.5	Elongacija	28
4.6	Udaljenost centra mase	32
4.7	Strukturni faktor	35
5	ZAKLJUČAK	42
6	ZAHVALE	43

1 UVOD

Izazovi modernog doba očituju se u različitim segmentima života, nadasve u pristupu složenim problemima koje susrećemo u prirodi. Znanost je u posljednjim desetljećima neizmjerljivo napredovala u rješavanju dosad nezamislivih zadataka, a na toj listi nalazi se i tema ovog rada.

Stanice višestaničnih organizama koje obavljaju zadaće istu vrstu u organizmu posjeduju sposobnost međusobnog povezivanja u kontinuirane strukture koje nazivamo tkivima. Tkiva se sastoje od većeg broja stanica povezanih međustaničnom tvari ili fizički spojenih koje zajedno obavljaju određene zadaće za koje su namijenjene i time povećavaju učinkovitost organizma kao cjeline. Također, povezivanjem više različitih vrsta tkiva dobivamo organe kao veće funkcionalne jedinice u tijelima. Kod životinja pronalazimo četiri skupine tkiva, to su vezivno, mišićno, živčano i epitelno. Potonje postavljamo u fokus ovog rada, a nalazimo ga na unutrašnjim i vanjskim površinama organa te se pojavljuje kao jednoslojno i kao višeslojno. Naše istraživanje potječe od traženja modela prema kojem se stanice epitelnog tkiva grupiraju i tako formiraju istoimeno tkivo.

Epitelno tkivo karakteristično je zbog nekoliko glavnih značajki, a to su vrlo velika gustoća poredanih stanica što se između ostalog ogleda u tome da ne postoji međustanični prostor s međustaničnom tekućinom, zatim su stanice epitela bipolarne te zbog toga imaju specifičnu orijentaciju u prostoru i epitelno tkivo nije prokrvljeno, već hranidbene tvari i kisik do stanica tkiva dopijevaju difuzijom iz završetaka ogranaka krvnih kapilara. Njegove glavne uloge su fizička zaštita struktura koje se nalaze ispod njega od ozljeda nastalih zbog djelovanja veće sile na dijelu tijela i zaštita od infekcija, a uz nabrojane, slobodna površina ima apsorpcijsku, sekrecijsku i osjetilnu funkciju. Neki primjeri organa čija su glavna ili sastavna komponenta epitelna tkiva su koža, tanko i debelo crijevo, jajnici, žučni mjehur i leća oka. Budući da je kožno tkivo u stalnom kontaktu s okolinom i predstavlja svojevrsnu granicu između unutrašnjosti organizma i vanjskog svijeta, neprestano dolazi do ljuštenja stanica s površinskog sloja. Ovdje je bitno naglasiti veliki potencijal diobe stanica epitelnog tkiva koje stalnim odvijanjem procesa mitoze osiguravaju kontinuirano postojanje zaštitnog sloja. Prema morfološkoj strukturi ovisno o broju slojeva epitelna tkiva dijelimo na jednoslojna i višeslojna, a ovisno o obliku stanice dijelimo na pločaste, kubične, cilindrične i višeredne.

Razumijevanjem načina na koji tkivo raste i kako poprima strukturu koju uočavamo promatranjem, moguće je naći određenu pravilnost u procesima koji upravljaju rastom epitelnog tkiva. Vidljivo je da se formiranje svakog tkiva sastoji od više procesa, djelomično od pravilnih koji se provode prema zadanim procedurama koje su zapisane u našem genetskom kodu i realiziraju

se mitotičkom diobom stanica, ali isto tako i od nasumičnih na koje utjecaj nije moguć, nego se oni prirodno i stalno odvijaju, primjerice izloženost različitim vrstama zračenja ili kemijskim spojevima koji na molekularnoj razini modificiraju naš genom zapisan u DNK molekulama.

Bitno je navesti motivaciju ovog rada kojeg smatramo izuzetno važnim za napredak moderne medicine. U današnjem vremenu sve bržeg tempa života i tehnološkog napretka kojim smo okruženi, gomila se i donedavno nepoznata pojava stresa koji počinje biti uzrokom sve većem broju bolesti. Jedna od glavnih manifestacija stresa vidljiva je u obliku tumora i karcinoma koji su postali sveprisutna pojava u današnjem društvu. Tumor definiramo kao nakupinu novonastalih stanica koje su nepravilnog oblika i pokazuju progresivni rast. U principu tumori predstavljaju stanice koje više ne obavljaju svoju uobičajenu ulogu za koju su namijenjene, nego nekontrolirano rastu i šire se. Kako bi liječnici bili u stanju prepoznati tumore, najčešće se koriste već poznatim znanjem koje dolazi iz različitih izvora, primjerice dermatolozi se koriste histološkim nalazima tkiva da bi prepoznali je li neki dio kože zdrav ili nije. Vjerujemo da tu postoji prostor za napredak medicine i za pojednostavljenje te vrste pregleda. Kada bismo poznavali fizikalni model pomoću kojeg se zdravo tkivo formira i strukturira, bili bismo u stanju računala naučiti kako iz histološke slike sumnjivog tkiva protumačiti je li ono zdravo ili je zaraženo tumorom. Time bismo uvelike olakšali djelatnost određenoj skupini liječnika te bismo minimizirali mogućnost pogrešne dijagnoze radi li se o rakom zaraženom epitemnom tkivu ili ne. Također, ubrzali bismo metodu donošenja dijagnoza čime bi veći broj pacijenata pravovremeno mogao dobiti odgovarajuću liječničku pomoć što bi vjerojatno utjecalo na promjenu stope smrtnosti od raka. Uz to je otvoren prostor za nalaženje efikasnijih metoda uništavanja malignih stanica koje kao preduvjet otkrivanju podrazumijevaju dobro poznavanje mehanizama nastanka tumora i njihovog formiranja unutar zdravog tkiva.

2 MODEL

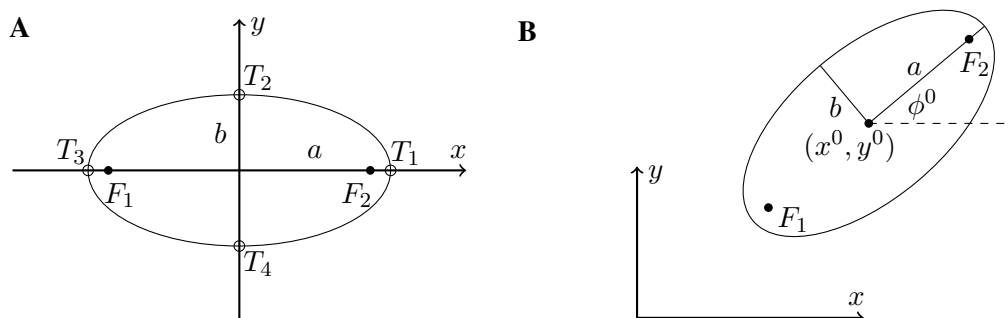
2.1 Matematički formalizam

Korisnim se pokazuje kraće zadržavanje na uvođenju osnovnih pojmova matematičkog okvira unutar kojeg se naše istraživanje odvija. U tu ćemo svrhu za početak motivirati te potom i preciznije definirati relevantne matematičke pojmove. Nastavno na to, dotaknut ćemo se svojstava algoritama koje koristimo za pakiranje i raspoređivanje objekata unutar naših sustava te njihovu naknadnu modifikaciju. Na kraju ćemo prodiskutirati pojmove vezane uz opis fluktuacija raspodjela tih objekata u navedenim sustavima.

2.1.1 Elipsa

Definicija 2.1.1. *Elipsa je skup svih točaka u ravnini čiji je zbroj udaljenosti od dvaju fiksni točaka konstantan. Te fiksne točke nazivamo žarištima elipse.*

Označimo žarišta određene elipse s F_1 i F_2 . Tada je ishodište koordinatnog sustava moguće postaviti u polovište dužine $\overline{F_1F_2}$. To polovište općenito nazivamo i ishodištem, odnosno centrom te elipse. Ako promotrimo osi simetrije elipse u ravnini određenoj njom samom, pravci na kojima leže sijeku se s elipsama u četiri točke koje nazivamo tjemena elipse i označavamo s T_i , $i \in \{1, 2, 3, 4\}$. Sada je lako uvesti slijedeće veličine: veliku i malu poluos elipse a i b , respektivno - to će biti apsolutne vrijednosti nenul koordinata tjemena elipse. Sve navedene pojmove jasnoće radi vizualno prikazujemo na (A) dijelu Slike 2.1.1.



Slika 2.1.1: Na (A) dijelu slike nalazi se elipsa s veličinama poluosiju a i b i ishodištem u ishodištu koordinatnog sustava, dok na (B) prikazujemo elipsu s istim veličinama poluosiju, no transliranu za x^0 u x smjeru i y^0 u y smjeru te rotiranu za kut ϕ^0 , u skladu s transformacijom (2).

Intuitivno se da naslutiti da će se korisnim pokazati izdvajanje određene mjere „izduženosti” elipse (vidjet ćemo da se to očituje u kvalitativno drukčijem ponašanju sustava s različitom „izduženošću” relevantnih elipsa). U tu svrhu definiramo **elongaciju** elipse kao kvocijent duljina

velike i male poluosi, respektivno, tj. $e \equiv \frac{a}{b}$. Veličina pripadna ovoj koja se također javlja u literaturi naziva se **inverzni omjer**, očekivano dan izrazom $e^{-1} \equiv \frac{b}{a}$.

Može se pokazati da je, u skladu s Definicijom 2.1.1, jednadžba elipse s tim iznosima polousiju oblika $\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1$. Prije nego što promotrimo općenitiji primjer elipse u ravnini, uvedimo njenu tzv. parametarsku jednadžbu s parametrom $t \in [0, 2\pi)$:

$$\begin{aligned}x(t) &= a \cos(t) \\y(t) &= b \sin(t) .\end{aligned}\tag{1}$$

Sada je evidentno da proizvoljnu elipsu u ravnini možemo dobiti kombinacijom transformacija one sa **(A)** dijela Slike 2.1.1. To formalno provodimo rotiranjem elipse za proizvoljan kut te potom njenom translacijom u koordinatnoj ravnini, procesom koji odgovara preslikavanju slijedećeg oblika:

$$\begin{aligned}x(t) &= a \cos(t) \cos(\phi^0) - b \sin(t) \sin(\phi^0) + x^0 , \\y(t) &= a \cos(t) \sin(\phi^0) + b \sin(t) \cos(\phi^0) + y^0 , \\t &\in [0, 2\pi) .\end{aligned}\tag{2}$$

Ovako dobivena elipsa očito je jednake veličine kao i ona od koje krećemo. Primjer elipse sa ishodištem u točki (x^0, y^0) čija velika poluos zatvara kut ϕ^0 s x-osi koordinatnog sustava prikazan je na **(B)** dijelu Slike 2.1.1.

Na kraju napomenimo da će nam pojam „elipsa” do kraja procesa strukturiranja matematičkog okvira, a i nadalje, označavati dio ravnine omeđen elipsom, odnosno skup točaka za koje vrijedi $\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} \leq 1$.

2.1.2 Voronojev dijagram

U ovom ćemo odjeljku definirati pojam Voronojeve ćelije kao temeljnog za naše istraživanje te opisati nekoliko relevantnih svojstava Voronojevih dijagrama koji se od tih ćelija sastoje. No, prije toga dotičemo se nekoliko pojmova teorije mjere.

Definicija 2.1.2. Euklidska udaljenost $d(T_1, T_2)$ dvaju točaka određenih koordinatama $T_1(x_1, y_1)$ i $T_2(x_2, y_2)$ u \mathbb{R}^2 dana je izrazom

$$d(T_1, T_2) = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} .\tag{3}$$

Umjesto pojma „euklidska udaljenost” nadalje koristimo samo „udaljenost”.

Iz definicije udaljenosti točaka možemo konstruirati i onu za udaljenost među točkom i

skupom dimenzije veće od 0. Neka je $S \subseteq \mathbb{R}^2$. Tada za neki $z \in \mathbb{R}^2$ definiramo njegovu udaljenost od skupa S , $d(z, S)$, kao infimum skupa udaljenosti z i svih točaka iz skupa S , tj.

$$d(z, S) \equiv \inf_{z' \in S} d(z, z') . \quad (4)$$

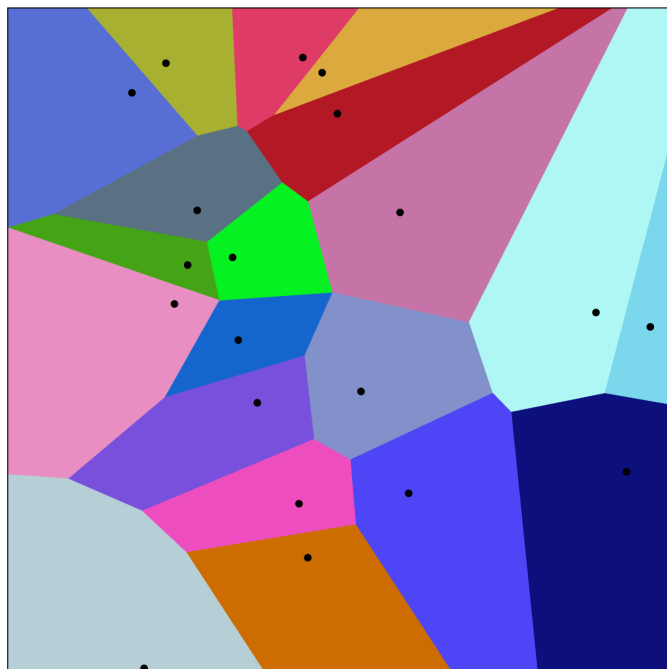
Uočimo da za $z \in S$ vrijedi $d(z, S) = 0$.

Opremljeni općenitijom definicijom udaljenosti, možemo motivirati pojam Voronojeve ćelije. Pretpostavimo da promatrana ravnina sadrži n nepraznih podskupova p_i , $i \in \{1, 2, \dots, n\}$. Ono što želimo je podijeliti ravninu na n dijelova $\hat{V}_i(p_i)$, $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, koje ćemo nazivati Voronojeve ćelije, a imaju svojstvo da su sve točke koje sadrži i -ta ćelija od svih podskupova ravnine najbliže upravo podskupu p_i . Iako se ove ćelije i dijagrami općenito definiraju za prostor proizvoljne dimenzije, mi ćemo se u tijeku ovog istraživanja, motivirani uzorcima koje modeliramo, ograničiti na 2D sustave.

Definicija 2.1.3. *Voronojevu ćeliju $\hat{V}_i(p_i)$ koja odgovara podskupu p_i za dani skup podskupova ravnine $p = \{p_j\}_{j=1}^n \subseteq P$, gdje je P pravokutnik u \mathbb{R}^2 , definiramo kao*

$$\hat{V}_i(p_i) = \{z' \in P \mid d(z', p_i) \leq d(z', p_j); j = 1, \dots, n; j \neq i\} . \quad (5)$$

Nadalje, skup $\hat{V} = \{\hat{V}_j(p_j)\}_{j=1}^n$ nazivamo **Voronojev dijagram** od p .



Slika 2.1.2: Primjer Voronojevog dijagrama u 2D sa označenim Voronojevim ćelijama i njihovim točkastim generatorima.

Skupove p_i zovemo **generatorima** Voronojevih ćelija.

Nakon što uvedemo skraćeni naziv za Voronojevu ćeliju $\hat{V}_i(p_i) \rightsquigarrow \hat{V}_i$, prikladnim se pokazuje definiranje nekoliko pojmova ključnih za analizu Voronojevih dijagrama i to očitim oznakama. Tako ćemo skupove $r(\hat{V}_i, \hat{V}_j) = \hat{V}_i \cap \hat{V}_j$ za $i \neq j$ nazivati **rubovima** Voronojevih ćelija \hat{V}_i i \hat{V}_j . Očito je da za $z \in r(\hat{V}_i, \hat{V}_j)$ vrijedi $d(z, p_i) = d(z, p_j)$. Skup svih rubova koji okružuju Voronojevu ćeliju \hat{V}_i zovemo **granica** od \hat{V}_i , dok pojam **vrha** u Voronojevom dijagramu predstavlja točku jednako udaljenu od bilo koja tri generatora ćelija. Konačno, maseni centroid Voronojevog područja \hat{V}_i u xy ravnini je točka dana izrazom $c_i = \left(\frac{\int_{\hat{V}_i} x dx dy}{\int_{\hat{V}_i} dx dy}, \frac{\int_{\hat{V}_i} y dx dy}{\int_{\hat{V}_i} dx dy} \right)$. U daljnjem tekstu pojam „maseni centroid” zamjenjujemo pojmom „centar mase”.

Definicija 2.1.4. Centroidni Voronojev dijagram je Voronojev dijagram s generatorima $\{p_j\}_{j=1}^n$ za koji vrijedi da je $p_i = c_i, \forall i \in \{1, 2, \dots, n\}$.

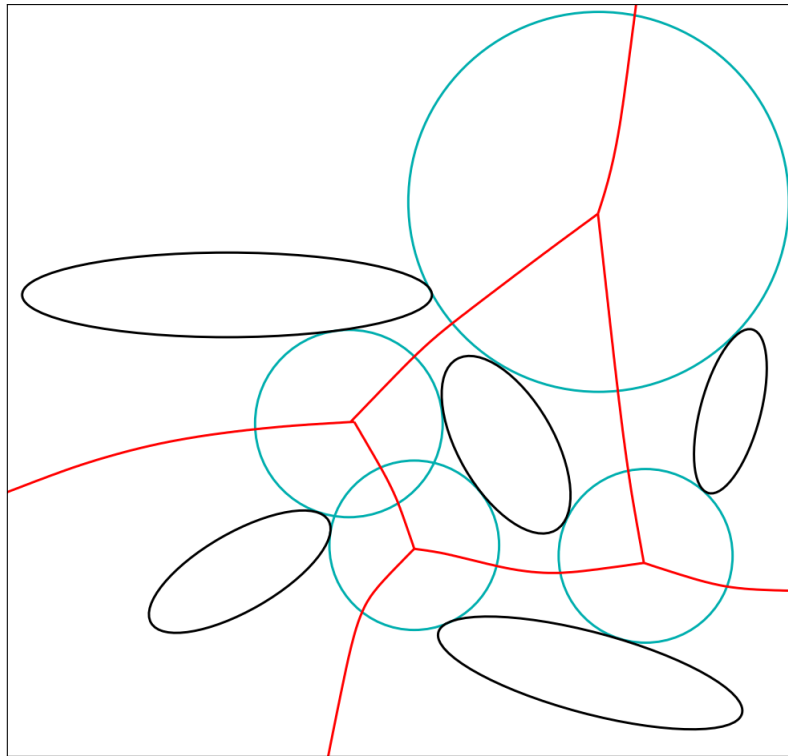
Iz definicije je očito da su generatori centroidnog Voronojevog dijagrama točke.

Za naše je istraživanje ključna situacija u kojoj su generatori Voronojevih ćelija elipse. To samo implicira da će neprazni poskupovi ravnine p_i iz Definicije 2.1.3 biti elipse. Jedan primjer tog tipa Voronojevog dijagrama dan je na Slici 2.1.3 (plave kružnice dane su kao pokazatelj jednakih udaljenosti vrhova od okolnih elipsa generatora). Motivacija ovako specifičnog odabira generatora bit će dana kasnije.

Morfološke mjere Voronojevih ćelija

Nakon definicije i prikaza nekoliko vrsta Voronojevih dijagrama, zadržat ćemo se na analizi tzv. **morfoloških mjera** Voronojevih ćelija. To su, neformalnim rječnikom, veličine karakteristične za pojedine ćelije i , kao što ćemo vidjeti, usko su povezane sa samim rasporedom ćelija unutar dijagrama. Mjere su slijedeće:

1. Površina ćelije
2. Opseg ćelije
3. Elongacija ćelije
4. Broj ćelija s kojima ćelija graniči
5. Aritmetička sredina duljine kontakata ćelije s ostalim ćelijama
6. Standardna devijacija duljine kontakata ćelije s ostalim ćelijama
7. Udaljenost centra mase ćelije od ishodišta pripadne generirajuće elipse



Slika 2.1.3: Primjer Voronojevog dijagrama s elipsama kao generatorima Voronojevih ćelija. Plave kružnice eksplicitno pokazuju da su vrhovi podjednako udaljeni od okolnih elipsa generatora.

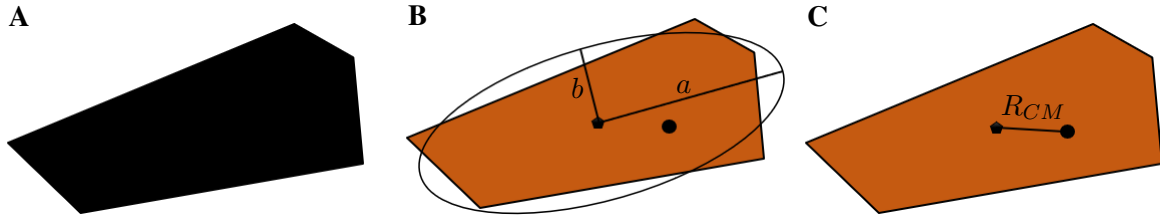
8. Orijentacija ćelije

Iako su za potpuno razmatranje sustava sve navedene morfološke mjere relevantne, u ovom ćemo se istraživanju zadržati na onima koje najintenzivnije utječu na strukturu Voronojevog dijagrama, a to su površina i elongacija ćelije te udaljenost centra mase ćelije od centra generirajuće elipse. Ove tri veličine grafički su prikazane na Slici 2.1.4. Napomenimo da je Voronojeva ćelija sa slike jasnoće radi prikazana bez okolnih. Tako crni krug označava točku koja ćeliju generira, dok crni peterokut označava centar mase ćelije. On također predstavlja i centar mase elipse koja je skicirana, a ona se dobije zahtjevom da su momenti inercije ćelije i elipse oko pravaca koji sadrže poluosi jednaki. Elongaciju tako dobivene elipse poistovjećujemo s elongacijom same ćelije.

2.2 Algoritam slučajnog pakiranja elipsa

2.2.1 Pakiranje

Problem pakiranja u matematici obuhvaća širok spektar primjena te je stoga vrlo općenit. Na neformalnoj razini pakiranje percipiramo kao način raspoređivanja određenog broja objekata u određenom dijelu prostora. Od ovakve nespecifične definicije možemo se značajno odmaknuti



Slika 2.1.4: Grafički prikaz tri relevantne morfološke mjere izdvojene Voronojeve ćelije: (A) površina, (B) elongacija dana kao $e = \frac{a}{b}$ te (C) udaljenost centra mase ćelije i njenog generatora R_{CM} .

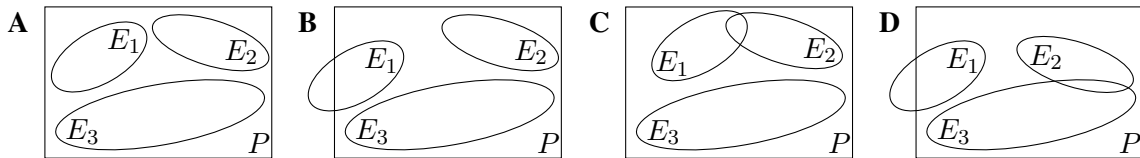
ako promatranje ograničimo na dvodimenzionalan sustav, tj. ravninu i kao objekte koje pakiramo uzmemo upravo elipse. Na njih namećemo uvjet koji se već može naslutiti, a kasnije će biti očit - ne smiju se preklapati. Vođeni ovakvim idejama, odmah se javlja nekoliko očitih pitanja. Npr. kako implementirati algoritam koji će vršiti prikladnu simulaciju ovoga pakiranja? Prije nego se uhvatimo u koštac s tim detaljima, formalizirajmo sam pojam pakiranja za ovaj poseban, nama relevantan sustav.

Definicija 2.2.1. Neka su dani skup elipsa $E = \{E_i | E_i \text{ je elipsa}, i \in \{1, 2, \dots, n\}, n \in \mathbb{N}\}$ i pravokutnik P u \mathbb{R}^2 . **Pakiranje elipsa** uređeni je par (E, P) takav da su položaji i rotacije elipsa E_i proizvoljni $\forall i \in \{1, 2, \dots, n\}$ do na sljedeće uvjete :

- $E \subseteq P$,
- $\forall i, j \in \{1, 2, \dots, n\} \quad i \neq j \implies E_i \cap E_j = \emptyset$.

Konkretni uzorci koje analiziramo motiviraju promatranje pozadinske 2D strukture kao pravokutnika.

Vizualizaciju dopuštenih i nedopuštenih režima u kojima se nalaze elipse i pravokutnici vršimo putem Slike 2.2.1. Tako je raspored elipsi prikazan na prvom dijelu slike dozvoljen jer je konzistentan sa zahtjevima Definicije 2.2.1 , dok oni na ostalima nisu - drugi nije u skladu s prvom točkom spomenute definicije, treći s drugom, a četvrti s obe.



Slika 2.2.1: Prikaz različitih režima sustava: (A) dio slike predstavlja dozvoljeni, a ostala tri nedozvoljene zbog (B) prvog, (C) drugog i (D) oba uvjeta Definicije 2.2.1, respektivno.

Kako nam je cilj opis realnog tkiva, prije definiranja ikakvih dodatnih svojstava ili korištenja metoda koje uređuju elipse, uvedimo vrlo intuitivan pojam slučajnog pakiranja elipsa. Pri tom

imajmo na umu da je elipsa u ravnini potpuno određena veličinama svojih poluosiju a i b te svojim položajem i orijentacijom. Potonje zadajemo veličinama x_i^0, y_i^0 te ϕ_i^0 .

Definicija 2.2.2. *Slučajno pakiranje elipsa jest pakiranje elipsa u kojem su veličine x_i^0, y_i^0 te ϕ_i^0 slučajno generirane.*

Iz prethodne definicije odmah proizlazi nekoliko očitih pitanja, od kojih se većina temelji na konkretnom načinu postizanja spomenute slučajnosti u sustavu. Ovaj problem ćemo detaljnije diskutirati, ali prije toga uvodimo još jednu bitnu mjeru promatranog sustava. Intuitivno je očito da postoje slučajevi u kojima će bilo kakvo, pa i slučajno pakiranje elipsa biti nemoguće. Egzakti primjeri ove pojave su sustavi u kojima je površina elipsa veća od površine samog pravokutnika. Motivirani njima, uočavamo da se isplati uvođenje određene mjere koja bi u sebi nosila informaciju o površinskom udjelu elipsa u pravokutniku koji ih sadrži pa stoga definiramo prikladnu veličinu, imajući na umu da je površina elipse s veličinama poluosiju a i b dana izrazom πab .

Definicija 2.2.3. *Za dano pakiranje elipsa (E, P) u \mathbb{R}^2 površinski udio elipsa u pravokutniku ρ određen je izrazom*

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n \pi a_i b_i}{A}, \quad (6)$$

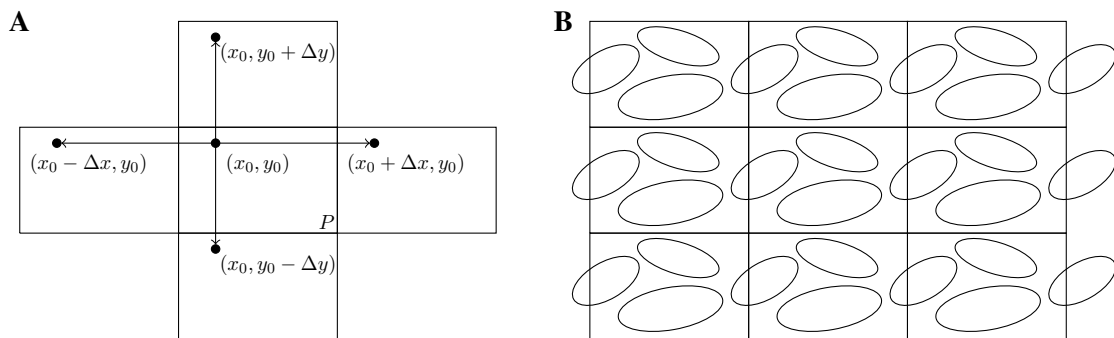
gdje A označava površinu pravokutnika P .

Iz Definicija 2.2.1 i 2.2.3 očito je da je $\rho \in [0, 1)$.

Na kraju ovog dijela analize, zadržimo se nakratko na diskusiji istinske slučajnosti opisanog pakiranja. Njoj je najlakše pristupiti promatranjem jedne iteracije algoritma za pakiranje. Translaciju i rotaciju za slučajno odabran pomak i kut neke od elipsa prihvaćamo samo ako se ukupan presjek svih elipsa nije povećao. Ovakav tip promjena u sustavu očito sveukupno vodi na smanjenje ukupne površine presjeka te omogućava pronalazak pakiranja, ukoliko ono postoji. Iz ovih razmatranja je jasno da ovakva raspodjela u sustavu nije uistinu slučajna - postoje uvjeti po kojima diskriminiramo određene konfiguracije naspram drugih. Preciznija bi klasifikacija ovaj algoritam svrstala u algoritme stohastičke optimizacije. On optimizira sustav uz ukupnu površinu presjeka svih elipsa kao relevantan parametar. Valja napomenuti i da se trenutno smatra da ovakav algoritam reproducira pakiranje koje je najsličnije pakiranju koje maksimizira entropiju (vidi [4]) - u vidu ove činjenice opravdano je koristiti pojam slučajnog pakiranja, što ćemo mi i činiti u nastavku ovog rada.

2.2.2 Periodični rubni uvjeti

Razmatranjem pakiranja (E, P) kao sustava koji se sastoji od skupa elipsi E i pravokutnika P , nameće se zaključak da se elipse na rubovima neće ponašati jednako kao i one koje su dublje unutar pravokutnika. Naime, one na rubovima imaju manje elipsa kao susjeda te je korelacija sa njima koja slijedi iz uvjeta nepreklapanja očito općenito drukčija nego ona s fiksnim rubom pravokutnika. Iz toga je jasno da se u svrhu preciznosti našeg opisa isplati na neki način neutralizirati rubne uvjete - ovo bi vodilo na konzistentniji model i očito bi smanjilo razlike između rubnih i središnjih elipsa. To postizemo korištenjem tzv. periodičnih rubnih uvjeta - dani pravokutnik P repliciramo u oba smjera ravnine tako da se novi sustav sastoji od starog s četiri replicirane ćelije nadodane. Da bismo dali matematički značaj ovakvih rubnih uvjeta, pretpostavimo da horizontalna koordinata x u pravokutniku P poprima vrijednosti iz intervala $[a, b]$, a y iz $[c, d]$ uz pokrate $\Delta x \equiv (b - a)$ i $\Delta y \equiv (d - c)$. Tada će se točka koja u P ima koordinate (x_0, y_0) identično preslikati u točke $(x_0 + \Delta x, y_0)$, $(x_0 - \Delta x, y_0)$, $(x_0, y_0 + \Delta y)$ i $(x_0, y_0 - \Delta y)$ u susjednim pravokutnicima, kao što je prikazano na (A) dijelu Slike 2.2.2. Sada ovaj proces ponovimo za susjedne rešetke te potom cjelokupni postupak iteriramo beskonačan broj puta. Valja napomenuti i da je sada pakiranje čije elipse izlaze iz pravokutnika P dozvoljeno ako se periodički ponavlja, sukladno prikazu na (B) dijelu Slike 2.2.2.



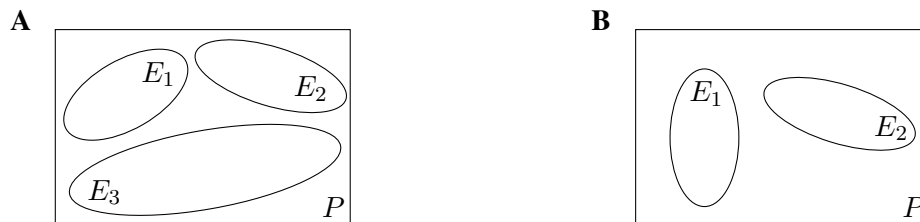
Slika 2.2.2: (A) Proces generiranja beskonačne rešetke pravokutnika koja nastaje kao posljedica periodičnih rubnih uvjeta te (B) primjer prethodno nedozvoljene konfiguracije sustava koja je zbog periodičnih rubnih uvjeta sada dozvoljena.

Bitno obilježje ovakvog procesa jest činjenica da ρ kao bitan parametar opisa sustava ostavlja invarijantnim.

2.2.3 Logički slijed algoritma slučajnog pakiranja elipsa

Pokušajmo sada pronaći sistematičan način postavljanja elipsa koji će donekle reproducirati režim slučajnosti u rasporedu samih elipsa te istovremeno biti računalno izvediv. Bez mnogo

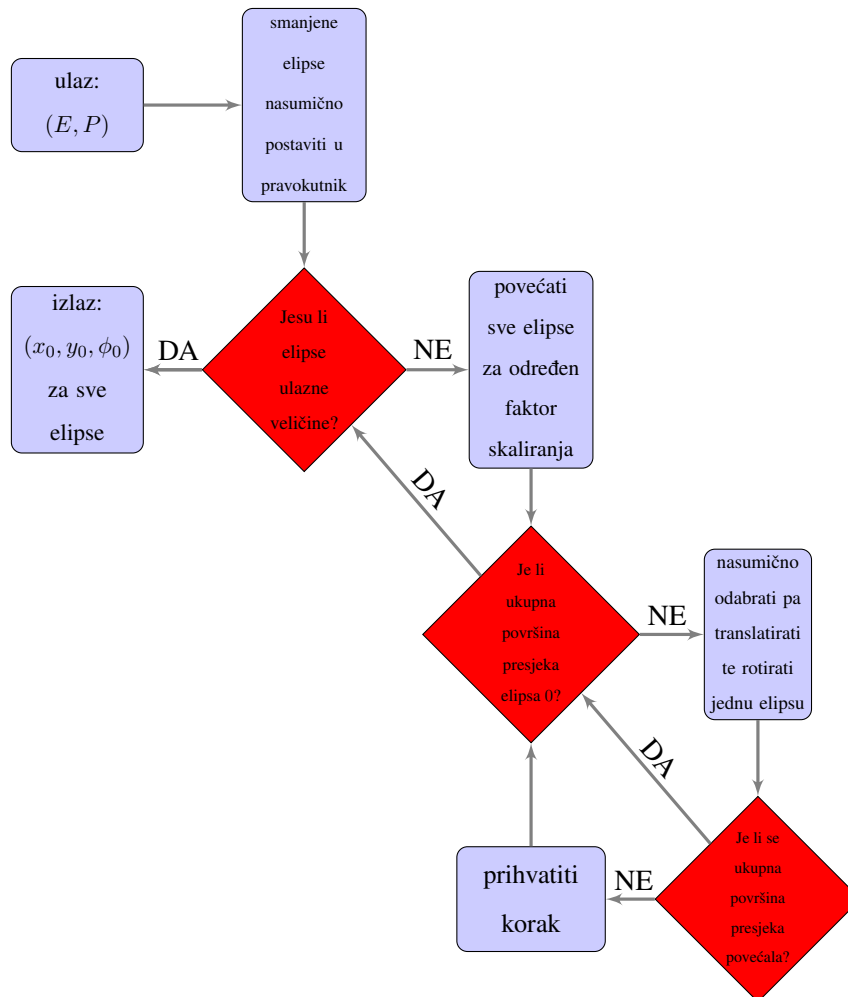
razmišljanja lako se uočava da je jedno rješenje problema pozicioniranja elipsa upravo njihovo istovremeno postavljanje. Glavni nedostatak ovakvog pristupa leži u tome da računalo s objektima kojima bismo manipulirali (u ovom slučaju elipsama) operira serijski - kada proces prevodimo u algoritam odustajemo od ideje istovremenog postavljanja. Još jedan primjer naizgled mogućeg, ali lošeg algoritma za generiranje slučajnog rasporeda elipsa unutar pravokutnika bilo bi postavljanje jedne po jedne elipse, nasumično odabranih iz E . Ovo rješenje donekle reproducira željeni rezultat u slučaju malenog ρ , no za veći ρ očito nije dobro. Naime, lako je moguće da dođemo do situacije u kojoj je dio elipsa iz skupa E pravilno postavljen na P , ali tako da su elipse raspoređene bez mogućnosti dodavanja ostalih jer bi se sjekle s nekima od već dodanih. Primjer ovakvog problema dan je na Slici 2.2.3. Na njenom (A) dijelu vidimo da za tako zadane E i P pakiranje postoji, no na (B) je prikazan moguć raspored nakon kojega elipsu E_3 ne možemo postaviti na P tako da zadovoljimo svojstva pakiranja. Nakon identifikacije nekoliko



Slika 2.2.3: Na (A) dijelu slike dano je jedno pakiranje sustava, a na (B) moguća situacija u tijeku algoritma postavljanja jedne po jedne elipse koja dovodi do nemogućnosti smještanja konačne elipse E_3 .

problema koji značajno ograničavaju skup potencijalnih algoritama, konstruirajmo jedan koji će biti od koristi. Vrlo intuitivan način raspoređivanja objekata bilo kakve vrste koji primjenjujemo u svakodnevnom životu je postavljanje maksimalno njih u sustav bez ikakvog reda te potom protresanje cijelog sustava tako da se oni poslože zauzimajući što manji dio prostora. Formalizacija ovog pristupa dana je u [9], a njegov logički slijed opisan je slijedećim postupkom. Odaberemo sve elipse iz skupa E i nakon njihovog razmjernog smanjivanja pridružimo im ishodišta slučajno generiranih točaka unutar pravokutnika i na takav sustav nametnemo periodičke rubne uvjete. Zbog prirode algoritma opisanog u [9] pretpostavka da se te elipse ne sijeku je opravdana. Sada ulazimo u glavni dio algoritma. Ako elipse nisu zadanih veličina (onih koje su imale prije smanjivanja), povećavamo ih za prikladno odabran faktor skaliranja. Nakon povećanja analiziramo ukupnu površinu presjeka svih elipsa te ukoliko je ona jednaka 0, vratimo se na prethodni korak (povećavanje). U suprotnom, odaberemo jednu od elipsa te ju transliramo pa rotiramo. Ako se presjek te elipse s ostalim elipsama nakon ovoga koraka nije povećao, taj korak prihvaćamo te se vraćamo na provjeru ukupne površine presjeka svih elipsa.

Inače, tj. ako se presjek povećao, taj korak odbacujemo i ponovno nasumično biramo jednu elipsu. Ovaj postupak grafički je prikazan dijagramom toka na Slici 2.2.3. On nam daje još čišći uvid u poveznicu između njega i procesa protresanja - sličnost je u samom postupku transformacije elipsa koji matematički odgovara tom procesu, ali za pojedinačne elipse. Rezultat više iteracija je upravo protresanje cjelokupnog sustava.



Slika 2.2.4: Dijagram toka algoritma koji koristimo za pakiranje elipsa.

2.3 Lloydov algoritam i hiperuniformnost

2.3.1 Lloydov algoritam

Ključan dio našeg istraživanja temelji se na tzv. Lloydovom algoritmu za centroidne Voronojeve dijagrame. To je algoritam koji iterativnim putem konfigurira skupove točaka. Preciznije, tijekom svake iteracije konstruira Voronojeve ćelije za skupove točaka te potom za svaku od ćelija pronalazi centar mase. Nakon toga točke iz početnog skupa zamjenjuje centrima mase pripadnih Voronojevih ćelija. Logički slijed algoritma koji koristimo dan je modificiranjem već

dostupnog oblika:[21]

Za zadan pravokutnik P i prirodni broj N :

1. Skupove točaka iz skupa $p = \{p_i\}_{i=1}^N$ nasumično rasporedimo po P .
2. Konstruiramo Voronojev dijagram \hat{V} za koji su točke iz p generatori.
3. Skup p zamijenimo skupom generatora istih veličina i oblika, ali kojima se centri masa poklapaju s centrima masa pripadnih Voronojevih ćelija.
4. Ako novonastali skup p zadovoljava uvjet $p_i \cap p_j = \emptyset, \forall i, j \in \{1, 2, \dots, N\}, i \neq j$, iteraciju zadržimo i vraćamo se na prvi korak kao znak ulaska u novu primjenu algoritma. U slučaju postojanja presjeka generatora, iteraciju također zadržimo, ali uz nasumičan odabir jedne elipse koju na slučajan način transliramo i rotiramo. Ako se ukupna površina presjeka smanji na 0, vraćamo se na korak 1. U suprotnom, nasumično odabiremo novu elipsu za translaciju i rotaciju te ponavljamo ovaj postupak sve dok površina presjeka ne bude 0.

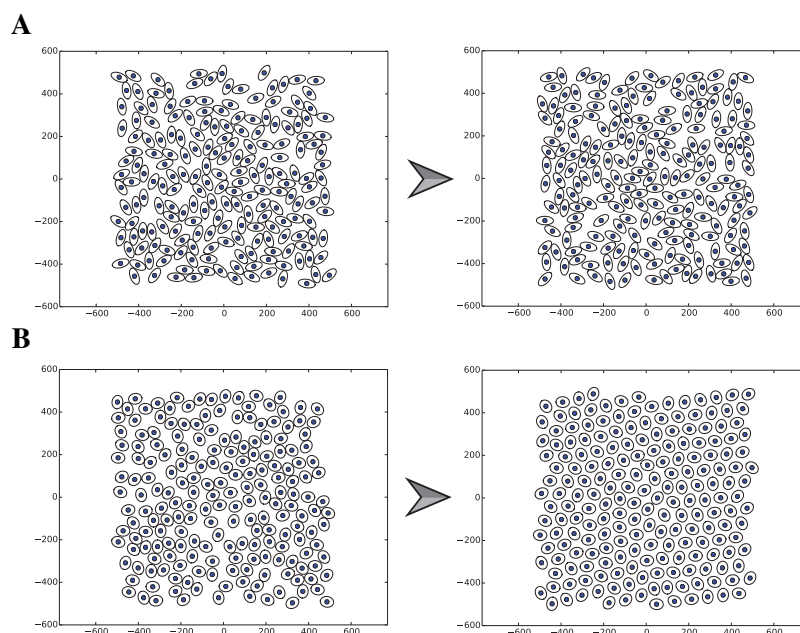
Matematički, ovaj algoritam minimizira tzv. **funkcional energije** $E(\hat{V}, p)$ za dan Voronojev dijagram \hat{V} i skup generatora p :

$$E(\hat{V}, p) = \sum_{i=1}^n E(\hat{V}_i, p_i) = \sum_{i=1}^n \int_{\hat{V}_i} d^2(\vec{r}, p_i) d\vec{r}, \quad (7)$$

gdje je d udaljenost iz Definicije 2.1.2. Izraz (7) implicira da je energija pojedine ćelije u biti njen moment inercije.

Iz matematičkog i logičkog iskaza Lloydovog algoritma očito je da proizvoljni početni Voronojev dijagram pretvara u centroidni Voronojev dijagram, tj. da radi do konvergencije izraza (7) ili dok ga mi ne prekinemo. Inkrementalnom minimizacijom tog funkcionala kroz pojedine iteracije algoritma u suštini precizno podešavamo stupanj do kojeg želimo da se naš dijagram približi centroidnom - pretvorba je postupna.

Kao uvid u dva bitno različita efekta koje ovaj algoritam može imati na slučajna pakiranja, promotrimo Sliku 2.3.1. Na njenom (A) dijelu prikazujemo sustav s $\rho = 0.5$ i $e = 2$ za koji algoritam ne generira centroidni dijagram niti uvodi uređenje u sustav, na lijevoj slici je prikazano pakiranje prije iteracija, a na desnoj nakon 1000te. S druge strane, na (B) dijelu iste slike uočavamo da je djelovanje algoritma na pakiranje s $\rho = 0.5$ i $e = 1.25$ upravo suprotno - uređuje ga i pripadni dijagram pretvara u centroidni. Ovakve drastične razlike u evolucijama već impliciraju da ćemo za razne ρ i e primijetiti širok spektar ponašanja - za sve kombinacije ovih parametara detaljna će diskusija biti dana kasnije.



Slika 2.3.1: Grafički prikazujemo dva sustava prije (lijevo) i nakon primjene 1000 iteracija Lloydovog algoritma (desno) koji pokazuju bitno različitu evoluciju. Tako za sustav na (A) dijelu slike vrijedi $\rho = 0.5$ i $e = 2$, dok je za onaj na (B) dijelu $\rho = 0.5$ i $e = 1.25$.

2.3.2 Hiperuniformnost

Opis lokalnih fluktuacija gustoće u sustavima sastavljenima od više tijela predstavlja bitan dio šireg skupa znanstvenih disciplina, preko opisa strukture svemira na velikim prostornim skalama do modeliranja rasporeda stabala u šumi. U prethodno spomenutim slučajevima, a i u našem istraživanju, od interesa je karakterizacija varijance lokalnog broja točaka za opći uzorak njihova rasporeda. Takva analiza vodi na informaciju o fluktuacijama gustoće elemenata sustava.

Relevantnim se pokazuje koncept **hiperuniformnosti**. Mi ćemo ga definirati za raspored određenog skupa točaka - hiperuniformna konfiguracija skupa točaka je ona kojoj brojerna varijanca σ^2 pridružena broju točaka u nekom lokalnom području raste sporije od samog područja tijekom njegova povećanja. U slučaju lokalnog područja kao kugle radijusa R u d -dimenzionalnom Euklidskom prostoru \mathbb{R}^d hiperuniformnost bi implicirala da varijanca $\sigma^2(R)$ raste sporije od R^d . Ovo implicira da su hiperuniformni točkasti uzorci karakterizirani iščezavajućim fluktuacijama gustoće za iznose valnih duljina koji teže u beskonačnost te da obuhvaćaju kristalne, kvazikristalne i posebne neuređene višestručne sustave. Stupanj potisnutosti fluktuacija gustoće za velike iznose valnih duljina pruža konzistentan način sustavnog poretka kristala, kvazikristala i spomenutih neuređenih sustava. Potonje možemo promatrati kao potpuno

ново stanje neuređene materije - poput kristala ili kvazikristala potiskuju energijske fluktuacije, ali i kao tekućine i stakla statistički su izotropne strukture bez Braggovih maksimuma. Stoga, možemo reći da hiperuniformni neuređeni sustavi posjeduju unutarnje uređenje koje je viljivo tek na većim duljinskim skalama.

2.3.3 Strukturni faktor

Karakterizaciju hiperuniformnih sustava možemo vršiti, osim na prethodno dan način, i putem tzv. strukturnog faktora. Prije no što to učinimo, definiramo skup korisnih veličina. Kako takvih ima mnogo, zadržavamo se samo na njihovom uvođenju i kratkim motivacijama.

Promotrimo sustav od $N \in \mathbb{N}$ čestica sa položajima opisanima skupom veličina $\vec{r}^N = \{\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots\}$. Ovaj skup možemo opisati funkcijom gustoće vjerojatnosti $P_N(\vec{r}^N)$. U tom slučaju $P_N(\vec{r}^N) d\vec{r}^N$ predstavlja vjerojatnost da česticu i pronađemo u dijelu volumena u rasponu od $d\vec{r}_i$ oko točke \vec{r}_i , gdje je $d\vec{r}^N = d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \cdots d\vec{r}_N$ element volumena u N -dimenzionalnom Euklidskom prostoru. $\forall n \in \mathbb{N}, n < N$ možemo definirati tzv. reduciranu funkciju gustoće putem

$$\tilde{\rho}_n(\vec{r}^n) = \frac{N!}{(N-n)!} \int_V \cdots \int_V P_N(\vec{r}^N) d\vec{r}^{N-n}, \quad (8)$$

gdje je uvedena pokrata $d\vec{r}^{N-n} = d\vec{r}_{n+1} d\vec{r}_{n+2} \cdots d\vec{r}_N$, a V označava ukupan volumen sustava. Iz definicije je očito da je veličina $\tilde{\rho}_n(\vec{r}^n) d\vec{r}^n$ proporcionalna vjerojatnosti pronalaska bilo kojih $n (< N)$ čestica sa rasporedom \vec{r}^n unutar volumnog elementa $d\vec{r}^n$. U skladu s ovom interpretacijom, vidimo je da je svaka od vrijednosti $\tilde{\rho}_n(\vec{r}^n)$ nenegativna. Da bismo dobili uvid u njih, napomenimo da jednočestična funkcija $\tilde{\rho}_1(\vec{r}_1)$ odgovara konstantnoj brojevnoj gustoći čestica $\tilde{\rho}$:

$$\tilde{\rho}_1(\vec{r}_1) = \tilde{\rho} \equiv \lim_{N, V \rightarrow \infty} \frac{N}{V}. \quad (9)$$

Prethodni je limes u literaturi poznat kao tzv. termodinamički limes kojeg odsada pretpostavljamo za promatrane sustave. Potom definiramo n -čestičnu korelacijsku funkciju putem izraza

$$g_n(\vec{r}^n) = \frac{\tilde{\rho}_n(\vec{r}^n)}{\tilde{\rho}^n}. \quad (10)$$

U sustavima bez uređenja na većim prostornim skalama i u kojima su čestice međusobno jako udaljene $\tilde{\rho}_n(\vec{r}^n) \rightarrow \tilde{\rho}^n$ pa prema jednadžbi (10) vrijedi $g_n(\vec{r}^n) \rightarrow 1$. Stoga, odstupanje ove veličine od 1 u sebi nosi informaciju o stupnju prostornih korelacija među česticama u sustavu, a jedinica odgovara iščezavanju korelacija. Uz ovo, važno je definirati slijedeći pojam koji opisuje korelacijsko vezanje dvaju čestica.

Definicija 2.3.1. *Korelacijska funkcija para* dvaju čestica 1 i 2 $g_{12}(\vec{r}_{12})$ dana je izrazom

$$g_2(\vec{r}_{12}) = \frac{\tilde{\rho}_2(\vec{r}_{12})}{\tilde{\rho}^2}, \quad (11)$$

gdje je uvedena oznaka $\vec{r}_{ij} \equiv \vec{r}_j - \vec{r}_i$.

Prije definicije samog strukturnog faktora, preostaje nam još jedan dio matematičke slagalice - Fourierov transformat.

Definicija 2.3.2. *Trodimenzionalni Fourierov transformat* F funkcije f na \mathbb{R}^3 određen je izrazom

$$F[f](\vec{k}) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{3}{2}}} \int_{\mathbb{R}^3} f(\vec{r}) e^{-i\vec{k} \cdot \vec{r}} d\vec{r}. \quad (12)$$

Imajući sve navedene pojmove na umu, u mogućnosti smo uvesti veličinu koju ćemo koristiti pri karakterizaciji uniformnosti sustava i to vršimo putem Fourierovog transformata korelacijske funkcije para.

Definicija 2.3.3. *Strukturni faktor* $S(\vec{k})$ definiramo kao

$$S(\vec{k}) = 1 + \tilde{\rho} F[g_2 - 1](\vec{k}). \quad (13)$$

Poveznicu strukturnog faktora s početnom diskusijom hiperuniformnosti koja se temeljila na razmatranju raspodjele broja čestica možemo vidjeti iz alternativne definicije. Valnu duljinu koja pripada iznosu valnog vektora $k \equiv |\vec{k}|$ uvodimo relacijom $k = \frac{2\pi}{\lambda}$. Sada strukturni faktor za populaciju od N čestica na položajima \vec{r}_i možemo izraziti promatranjem apsolutne vrijednosti slijedeće sume u termodinamičkom limesu:

$$S(\vec{k}) = \frac{1}{N} \left| \sum_{i=1}^N e^{-i\vec{k} \cdot \vec{r}_i} \right|. \quad (14)$$

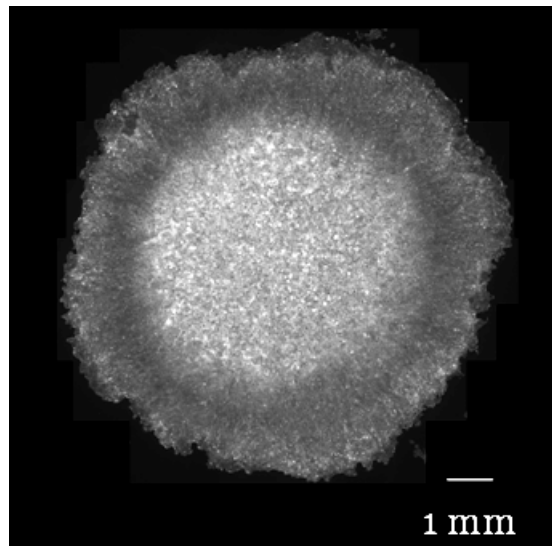
Ova veličina u tom limesu konvergira ka strukturnom faktoru za vrijednosti iznosa valnog vektora $k > 0$. Također, može se pokazati da su dane definicije strukturnog faktora ekvivalentne.

Nedavna istraživanja (npr. [20]) upućuju na zanimljiv fenomen. Ako promatramo raspodjelu objekata u nekom dijelu prostora, preferirana (minimizira (7)) je ona u kojoj su pojedini objekti slične veličine. Ovaj uvjet određuje užu dio cjelokupnog spektra problema pakiranja na koji ćemo se mi fokusirati, pod nazivom „Quantizer Problems”, a konkretan zadatak nam je 2D modeliranje pravokutnika koje minimizira navedeni funkcional. Taj postupak potpuno je ekvivalentan maksimizaciji centralnosti u sustavu, što je najočitije iz opisa logičkog slijeda Lloydovog algoritma. Nakon jako velikog broja njegovih iteracija (reda veličine 10^4) vidljivo

je da konfiguracije sustava konvergiraju neuređenim stanjima koja su povezana s lokalnim minimumima tog funkcionala. Ova su stanja univerzalna u kontekstu njihove neovisnosti o jako velikom broju bitno različitih početnih uvjeta iz kojih započinjemo primjenu algoritma. To je najpreciznije vidljivo u raspodjeli strukturnih faktora za različite sustave. Naime, Lloydov algoritam stanja početno izrazito raznolikih strukturnih faktora nakon navedenog broja iteracija efektivno svodi na jednaka u tom pogledu - strukturni faktori im se ne razlikuju osim do na statističke pogreške. Usto, pokazuju i već najavljeno potiskivanje fluktuacija gustoće za velike iznose valnih duljina i druge elemente koji ih čine hiperuniformnima. Bitno je napomenuti da je prethodna analiza provedena za djelovanje navedenog algoritma na Voronojeve dijagrame s točkastim generatorima. Stoga, bitan zaključak ovog rada bit će analiza utjecaja algoritma na dijagrame s elipsama kao generatorima. Važnost strukturnog faktora dolazi do izražaja jer njegovo ponašanje u danom limesu velikih valnih duljina ($k \rightarrow 0$) govori o fluktuacijama gustoće u sustavu. Preciznije, poznavanjem njegove funkcionalne ovisnosti možemo ispitati pojavu hiperuniformnosti, tj. ako je $\lim_{k \rightarrow 0} k^2 S(k) = 0$, odnosno u tom limesu konvergira ka nuli brže nego funkcija k^2 , kažemo da je sustav hiperuniforman. Primijetimo da je ovakav uvjet u skladu s početnom definicijom hiperuniformnosti. Analizirajući ovo, provjeriti ćemo vodi li Lloydov algoritam na hiperuniformnost dijagrama s elipsama generatorima kao što to radi za one s točkastima.

3 FIZIKALNA POZADINA IDEJE

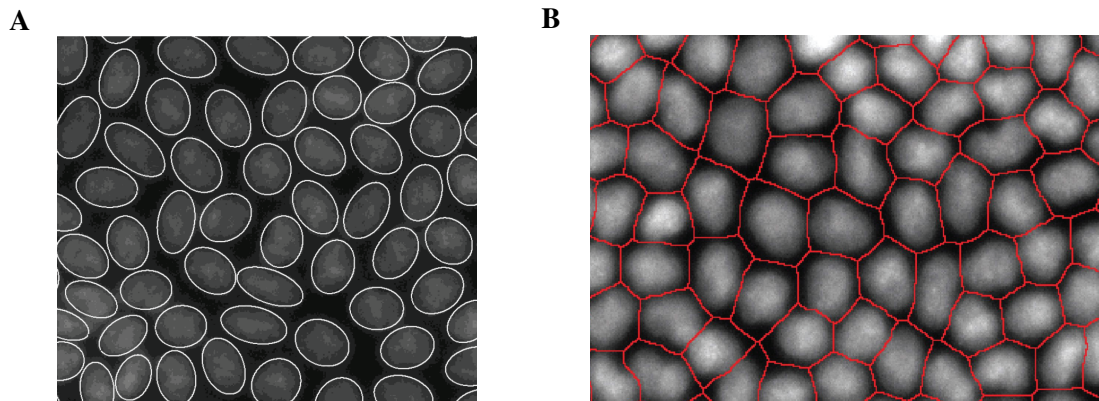
Ovo je istraživanje, kao što je spomenuto u uvodu, motivirano analizom realnih tkiva koja pokazuju ponašanje kakvo smo se trudili što vjernije reproducirati. Već je navedeno da bi mogućnost kvalitetnog modeliranja stanica epitela vodila na konzistentnu sistematizaciju tkiva prema njihovim devijacijama od zdravih. Točnije, otvorila bi vrata automatizaciji procesa analize epitelnog pokrova te time zakoračila ka ubrzanju dijagnostičkog procesa, a potom i samog liječenja. Kako napredujemo kroz diskusiju rezultata rada, pojmove koje smo uveli tijekom matematičkog uvoda postupno ćemo povezivati s konkretnim parametrima promatranih struktura te na taj način stavljati dosad stroge matematičke termine u perspektivu bioloških sustava. Za početak valja uočiti da, iako su sve realne strukture trodimenzionalne, cjelokupan formalizam koji smo prethodno razvijali opisuje dvodimenzionalne sustave. Ovakav je pristup opravdan činjenicom da su uzorci tkiva koje promatramo debljine jedne stanice, tj. u pogledu samih stanica imaju najmanji mogući raspon treće dimenzije (okomite na ravninu u koju postavljamo tkivo) koju smo izuzeli iz razmatranja. Nadalje napominjemo da dijelovi tkiva koja promatramo pokazuju tendenciju grupiranja u kružne kolonije. Primjer takve kolonije dan je na Slici 3.0.1[5], sa referentnim mjerilom koje omogućava vizualizaciju veličine sustava. Ovakva konfiguracija stanica



Slika 3.0.1: Uvećana slika kružne kolonije stanica koje čine jedan uzorak tkiva.

vodi na razlike u gustoći među pojedinim dijelovima kolonije. Na samom je rubu gustoća stanica manja i povećava se približavanjem središtu, što se na slici očituje u vidu promjene njene boje. Kao i prije, ovakav efekt nehomogenosti nam je cilj izbjeći, a to činimo promatranjem lokalnih odsječaka tkivnih grozdova koji su približno homogeni. Primjeri dva takva odsječaka

prikazani su na Slici 3.0.2[5] koja nas izravno vodi do glavnog dijela naše motivacije. Na (A)

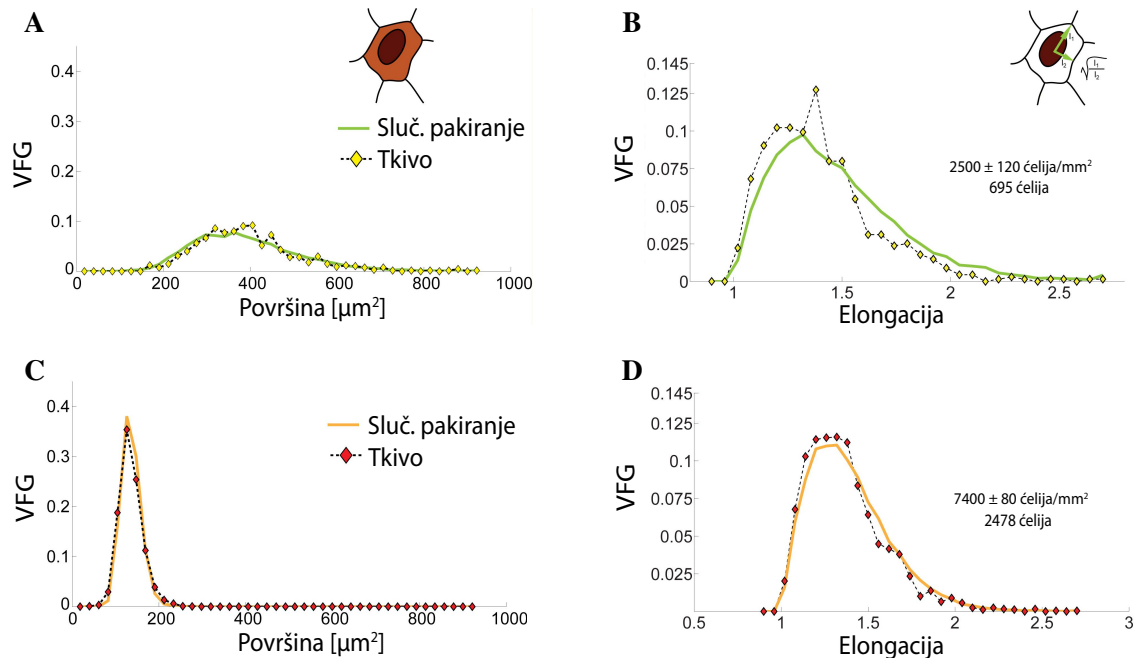


Slika 3.0.2: Na (A) dijelu slike prikazan je lokalni uzorak kružne kolonije u tkivu i elipse pridružene jezgrama stanica na osnovu jednakosti njihovih momenata inercije, a na (B) Voronojev dijagram generiran jezgrama drugog uzorka.

dijelu te slike vidimo siva područja koja od pravilnih geometrijskih likova očito najviše odgovaraju elipsama. Važnost tih područja leži u činjenici da predstavljaju upravo jezgre stanica epitela, a njihova vidljivost naspram ostatka tkiva postignuta je ubrizgavanjem fluorescentne tekućine u MCDK-II tkivo psećeg bubrega. Ta opservacija određuje elipse kao generatore Voronojevih ćelija kojima popločavamo promatrani $2D$ sustav - one predstavljaju jezgre stanica tkiva. Prisjetimo se da je krajnji ishod istraživanja konzistentan opis tkiva u svrhu unaprijeđenja dijagnostičkih metoda u modernoj medicini, a razumno je za očekivati da naš model s elipsama to radi bolje nego onaj s točkastim generatorima. Potvrdu ove slutnje nalazimo u dostupnoj literaturi[19] - iako su se prije koristili centri masa kao generatori, modeli s elipsama pokazuju značajno veću preciznost.

Nastavno na ovo, (B) dio Slike 3.0.2 prikazuje sličnu situaciju. Ponovno odabiremo elipse kao generatore Voronojevih ćelija i pridružujemo ih jezgrama zahtijevajući da im momenti inercije odgovaraju, no ovaj put ih preglednosti radi ne crtamo. Na osnovu toga sastavljamo Voronojev dijagram i njime potpuno prekrivamo naš lokalni uzorak tkiva. Sada nam se nameće bitno pitanje: što točno predstavljaju rubovi Voronojevih ćelija, tj. kako ih stavljamo u perspektivu biološke strukture tkiva? Očekivan odgovor je da one predstavljaju membrane stanica. Pokazuje se da ovakav model dobro opisuje realnu situaciju te da se ovakve membrane slažu do na $\approx 90\%$ sa tkivom i da je opravdano koristiti jednodimenzionalne linije jer je uočeno da membrane realnih tkiva nemaju ravninsku strukturu. Prvu tvrdnju možemo vizualno pojmiti putem Slike 3.0.3[5]. Prije njene analize napominjemo da je na osi apscisa dana tzv. vjerojatnosna funkcija gustoće (VFG) koja označava udio ćelija u sustavu s određenim svojstvom, u

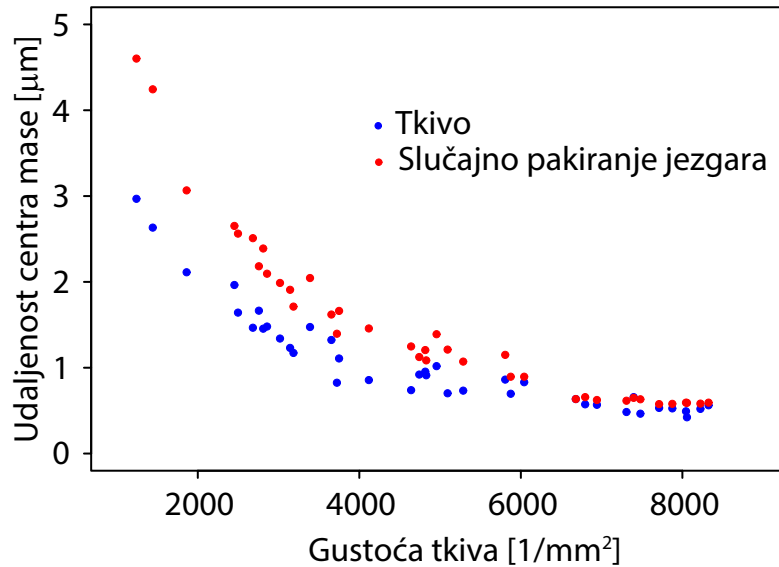
ovom slučaju s površinama ili elongacijama određenih iznosa. Ekvivalentno, možemo reći da prikazujemo raspodjelu broja ćelija prema iznosima njihovih površina, odnosno elongacija.



Slika 3.0.3: Grafički prikaz usporedbe raspodjela površina i elongacija ćelija slučajnog pakiranja i realnog tkiva. Vidimo da su raspodjele površina u jako dobrom slaganju, dok bi raspodjele elongacija za slučajna pakiranja bilo korisno modificirati algoritmom koji ih smanjuje.

Na grafovima (A) i (C) sa ove slike vidimo primjer izvrsnog slaganja između slučajnog pakiranja i uzorka tkiva. No, ako promotrimo njima pripadne grafove s desne strane, tj. (B) i (D), uočavamo odstupanje koje se javlja za raspodjele elongacija. Konkretno, raspodjela elongacija elipsa generatora je u odnosu na pakiranje pomaknuta prema manjim vrijednostima. U kontekstu ovoga već naslućujemo da će ovaj model, iako već pokazuje slaganje s tkivom, trebati korigirati algoritmom koji na neki način raspodjelu elongacija ćelija pomiče u smjeru njenog smanjenja.

Nastavno na prethodnu diskusiju, da bismo konačno konkretizirali egzaktnu razliku između realnog tkiva i prethodno opisanog modela te prikladno motivirali naš pristup modifikaciji ponajboljeg, promotrimo Sliku 3.0.4, također preuzetu iz [5]. Jednostavna analiza ovoga grafa preciznije vodi na već spomenutu temeljnu odrednicu i najvažniji dio motivacije našeg pristupa - centri jezgara koje generiraju Voronojeve ćelije su u našim slučajnim pakiranjima udaljenije od centara mase samih ćelija nego što su u realnom tkivu. Vidimo da bi postupak kojim bismo



Slika 3.0.4: Grafički prikaz usporedbe udaljenosti centra elipse do udaljenosti centra mase pripadne Voronojeve ćelija za tkivo i slučajno pakiranje jezgara.

dobili točniji model, kao što je istaknuto, u suštini trebao centre jezgara približavati centrima mase ćelija. Takve kriterije zadovoljava u uvodnom dijelu opisani Lloydov algoritam. Također, na istom grafu uočavamo da ni u realnom tkivu udaljenosti centara jezgara i centara masa pripadnih Voronojevih ćelija ne iščezavaju pa je očito da će, ako želimo model koji najvjerođostojnije opisuje tkivo, proces iteriranja trebati prekinuti prije nego što se to dogodi. Stoga analizu provodimo za širok raspon iteracija ovog algoritma te detaljnije diskutiramo one koje donose uočljive promjene.

4 REZULTATI

4.1 Fazni prostor pakiranja

Do ovoga smo trenutka definirali i diskutirali značajan broj opisnih parametara korištenih za karakterizaciju Voronojevih dijagrama. Unutar tog skupa, nužno je istaknuti dvije varijable po kojima ćemo promatrane sustave razlikovati kroz sve grafičke prikaze i diskusije - to su površinski udio elipsa u pravokutniku ρ te njihova elongacija e . Intuitivno je jasno da će se za velike razlike njihovih vrijednosti sustavi drastično drukčije ponašati - ovu pojavu smo već uočili, npr. tijekom diskusije nemogućnosti pakiranja. Podsjetimo se na to da elongacija sadrži informaciju o izduženosti elipse u smjeru njene dulje poluosi - proporcionalne su veličine, a da ρ opisuje popunjenost pravokutnika koji čini pozadinu pakiranja smještenim elipsama. Skup vrijednosti elongacija elipsa unutar kojeg ćemo razmatrati ponašanje sustava slučajnih pakiranja je $\{1, 1.25, 2, 3.33\}$, a površinski udjela elipsa $\{0.2, 0.35, 0.5, 0.65, 0.8\}$. Kako se površinski udjeli pakiranja realnih tkiva koja su predmet našeg istraživanja nalaze unutar intervala $0.3-0.7$, a srednja vrijednost elongacija elipsa u tkivima iznosi 1.33 , vidimo da je cjelokupan raspon sustava dobro pokriven.

4.2 Aproksimacija metode

Prije analize samih podataka koje smo prikupili i obradili, navodimo jedan bitan nedostatak analize sustava koji će u budućoj suradnji s autorom diplomskog rada [4] biti uklonjen. Naime, prilikom izračuna funkcionala (7) samo aproksimativno primjenjujemo koncept udaljenosti na koji smo se u ovom odjeljku referirali više puta. Ono što inače podrazumijevamo pod tim pojmom je u skladu s izrazom (4), no u ovom slučaju predstavlja udaljenost centra elipse i centra mase njom generirane Voronojeve ćelije. Predviđamo da će unaprijeđenje ovog aspekta već izvrsno napisanog koda tijekom slijedećih istraživanja voditi na preciznije rezultate.

4.3 Funkcional energije

Korisna analiza koja direktno karakterizira ponašanje Lloydovog algoritma za različite strukture sustava razmatranje je konvergencije funkcionala energije danog u (7). U ovom kontekstu konvergencija označava ustaljivanje funkcionala na nekoj vrijednosti porastom broja iteracija algoritma.

Za proizvoljnu izduženost elipsa uz jako malenu gustoću modificiranje sustava skoro uvijek uspijeva jer imaju dovoljno prostora za preraspodjelu. Ipak, za elipse elongacije 1 , odnosno

kružnice, očekivali bismo da će se za čak i velike površinske udjele poput 0.65 i 0.8 uspjeti posložiti na takav način da funkcional energije ima malenu vrijednost. Usprkos oznakama u tablici za te vrijednosti gustoća, točno to se i događa. Oznaka samo implicira da se ta vrijednost mnogo ne mijenja, što je očekivano jer transformacija rotacije kružnice ostavlja invarijantnima pa će vrijednost funkcionala biti malena i blago oscilirati oko svoje srednje vrijednosti. Također, tijekom analize oscilacija mjestimice zapažamo i neočekivana blaga povećanja vrijednosti funkcionala. Ovaj malen efekt detaljnije ćemo diskutirati tijekom analize morfoloških mjera sustava, ali već se da naslutiti da se zbog gustog pakiranja nakon velikog broja transformacija ćelija vrši protresanje sustava jer je šansa za njihovo presjecanje velika. Nadalje, za velike iznose elongacije, poput 3.33, funkcional ne konvergira već za gustoće veće od ≈ 0.3 . Ponovno, i ova pojava je jasna u kontekstu činjenice da rubni dijelovi vrlo izduženih elipsa rotacijom značajno više mijenjaju svoj položaj nego oni na slabije izduženima te stoga imaju veću šansu presijecanja drugih elipsa što je uvjet protresanja sustava pa u njega unosimo manje izraženo uređenje u obliku minimizacije funkcionala energije. Nasuprot spomenutih, najtrivijalnija implikacija je ona za djelovanje algoritma na jako izdužene elipse u sustavu velikog površinskog udjela. Odmah je jasno da zbog njihove izduženosti ne postoji način na koji ih Lloydov algoritam može značajno preraspodjeliti diljem sustava, rotacija i translacija u kombinaciji s velikim površinskim udjelom ne ostavljaju prostor za nepresijecanje sa susjednim i ostalim elipsama. Gradacija ovih pojava koju opažamo analizom podataka je u skladu je s prethodnom diskusijom, no kako parametre variramo unutar promatranih intervala, opisani efekti će se za manje površinske udjele i elongacije mijenjati na predvidiv način, no za veće će biti i netrivialnih trendova, kao što ćemo uskoro vidjeti.

Konačno, znakom \otimes su označene kombinacije parametara za koje ne opažamo ni jedan od dva prethodno diskutirana režima. Za njih, ponašanje sustava pokazuje kombiniran učinak dva načina djelovanja Lloydovog algoritma. U dijelu evolucije kroz iteracije pokazuju intenzivniju ili blažu konvergenciju, dok u drugom umjerene fluktuacije oko fiksnog ravnotežnog položaja. Ovakav režim se očekivano pojavljuje na granicama skupova konvergencije i njenog izostanka te ovakvi granični skupovi opet vode na očekivanje manje trivijalnih parametarskih ovisnosti ponašanja sustava.

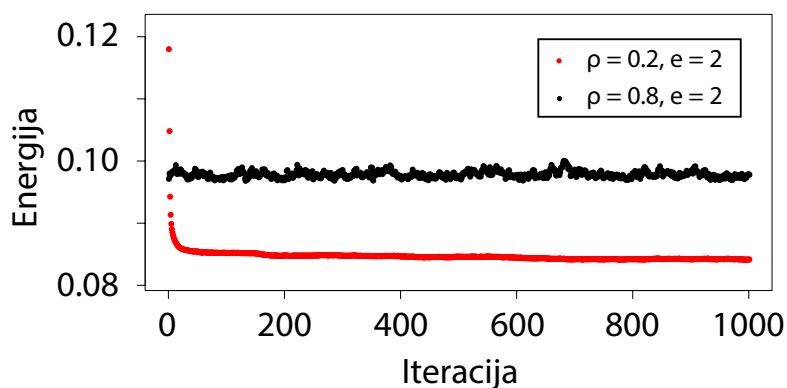
Cjelokupno razmatranje ponašanja sustava s različitim vrijednostima ρ i e sistematično je prikazano u Tablici 4.3.1. U svrhu vizualizacije pojave (ne)konvergencije funkcionala (7)

prikazujemo njegovu evoluciju za dva odabira parametara koji daju kvalitativno različito ponašanje - Slika 4.3.1. Tako u sustavu za koji vrijedi $\rho = 0.2$ i $e = 2$ već za malen broj iteracija

Tablica 4.3.1: Sistematičan prikaz različitih vrijednosti gustoće pakiranja ρ i elongacije e za koje funkcional energije nakon primjene značajnog broja iteracija Lloydovog algoritma (ne) konvergira.

$e \backslash \rho$	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8
1	✓	✓	✓	⊗	✗
1.25	✓	✓	✓	✗	✗
2	✓	✓	⊗	✗	✗
3.33	✓	⊗	✗	✗	✗

Lloydovog algoritma uočavamo značajno smanjenje vrijednosti funkcionala do iznosa na kojem se stabilno održava i do velikog broja iteracija. Nasuprot tome, za odabir parametara $\rho = 0.8$ i $e = 2$ učinak algoritma je posve suprotan. Iznos funkcionala ne mijenja se drastično, već oscilira oko svoje početne vrijednosti uz umjerene, ali vidljive fluktuacije. Uz ovo, na Slici 4.3.2

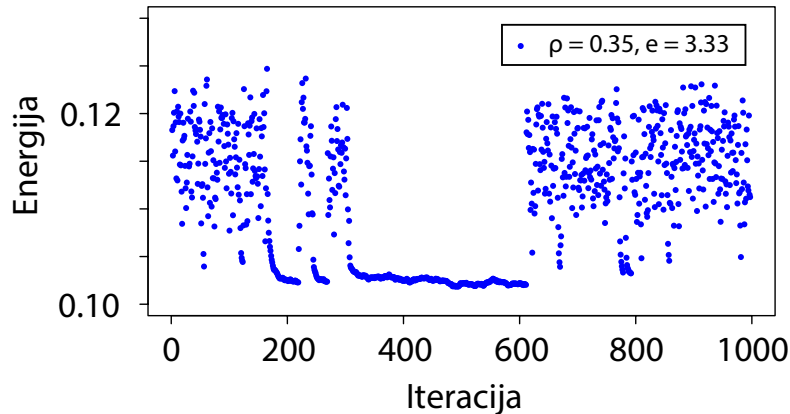


Slika 4.3.1: Grafički prikaz dva kvalitativno različita ponašanja sustava s različitim vrijednostima parametara ρ i e . Crvenom bojom označen je sustav s $\rho = 0.2$ i $e = 2$ čija vrijednost funkcionala vrlo brzo konvergira s iteracijama. Crnom bojom prikazujemo fluktuirajuću ovisnost funkcionala o broju iteracija za sustav s $\rho = 0.8$ i $e = 2$.

prikazujemo i treći, bitno različit režim - već diskutiranu kombinaciju prethodno opisana dva koja se javlja u sustavima s vrijednostima parametara između onih koje daju čistu konvergenciju i suprotno. Vrijednosti udjela i elongacije za taj prikaz su $\rho = 0.35$ i $e = 3.33$.

4.4 Površina

U nastavku analize efekata Lloydovog algoritma želimo vidjeti kako on utječe na raspodjelu površina koje ćelije imaju. Od velikog raspona broja iteracija - od 0 do 10^4 - kao relevantne



Slika 4.3.2: Grafički prikaz evolucije energetskog funkcionala u sustavima s vrijednostima parametara između onih koje daju čistu konvergenciju i suprotno.

uzimamo one nakon kojih uočavamo najintenzivnije promjene u sustavu. U skladu s time, za raspodjelu površina ćelija odabrali smo grafičke prikaze sustava nakon iteracija 0, 10 i 1000. Rezultati za sve navedene slučajeve redom od gore prema dolje prikazani su na Slici 4.4.1.

Promatranjem gornjeg dijela spomenute slike koji prikazuje sustav prije primjene Lloydovog algoritma zamjećujemo da su najoštriji i najviši maksimumi crnih linija koje opisuju sustave s površinskim udjelom $\rho = 0.8$. S obzirom na to da je površinski udio elipsa izrazito velik, one se već tijekom samog slučajnog pakiranja raspoređuju na način koji postiže najbolju iskorisćenog dostupnog prostora, a to je onaj u kojem su objekti koje raspoređujemo međusobno najslabijeg volumena (površine u 2D). Kako su preferirane jako slične površine, njihova je brojeva raspodjela uska sa oštrim maksimumom oko neke središnje, čiji nas točan iznos ne zanima - analiziramo trendove. No, djelovanjem Lloydovog algoritma, na srednjem i donjem grafu iste slike vidimo da se nakon redom 10te i 1000te iteracije raspodjele modificiraju blagim intenzitetom na slijedeći način: algoritam smanjuje razmazanost raspodjele za elipse s najvećom elongacijom 3.33 te u taj sustav unosi veći stupanj uređenja i ćelije međusobno postaju još sličnije. Za slijedeći iznos elongacije od 2 ovakav se efekt ne javlja, oštrina maksimuma se nije konzistentno ni povećala ni smanjila kroz iteracije te slično vrijedi i za elongaciju 1.25. Konačno, za kružnice vidimo da je efekt algoritma još manje izražen nakon 10 iteracija te da nakon njihovog velikog broja vodi na efekt suprotan od očekivanog, tj. razmazuje raspodjelu i smanjuje visinu njenog maksimuma. Razmatranje potonja tri sustava interpretiramo u kontekstu početnog uređenja koje potječe od gustog pakiranja - kružnice su već u početku blizu centrima mase pripadnih ćelija te ih protresanje sustava i guranje ka centrima mase u vidu djelovanja Lloydovog algoritma samo blago premješta kroz iteracije, bez konzistentnih promjena, uz os-

cilacije oko ovih položaja te u sklopu njih i potencijalnu promjenu suprotnu očekivanom radu Lloydovog algoritma. Objašnjenju ove pojave vratit ćemo se tijekom diskusije ostalih morfoloških mjera ćelija jer na njima uočavamo konkretnije obrasce evolucije sustava kroz iteriranje algoritma. Za sada još napominjemo da je za elongacije 1.25 i 2 potisnutost zaoštavanja maksimuma manje izražena nego za kružnice jer su tim elipsama generirane ćelije početno također elongirane pa je algoritmu dostupno malo više prostora za modifikaciju.

Analizirajući žute krivulje koje odgovaraju udjelu od $\rho = 0.65$, što je malo ispod gornje granice za tkiva koja mi promatramo, uočavamo drukčiji trend. Prije primjene algoritma, sustavi svih elongacija pokazuju raspodjelu sličnu onoj u slučaju $\rho = 0.8$, no naravno manje oštrog maksimuma. Dodatno razmazivanje uočavamo i daljnjim smanjivanjem površinskog udjela jer elipse postaju sve manji dio samih ćelija te njihov utjecaj postaje sve bliži utjecaju točkastih generatora pa je širok raspon vrijednosti očekivan, kao što ćemo uskoro i vidjeti. Nakon 10 iteracija, sve žute krivulje blago se zaoštavaju i to na način da praktički ostaju u istom međusobnom odnosu. No, nakon 1000te iteracije vidimo da krivulje za elongacije veće od 1 prate trend kao i pripadne u sustavu s $\rho = 0.8$ čija je argumentacija već dana, a krivulja za $e = 1$ drastično se intenzivnije zaoštava u odnosu na sustav s $\rho = 0.8$. Ova će se razlika očekivano nastaviti i za sve ostale, manje površinske udjele, a objašnjiva je u kontekstu velike napućenosti sustava sa $\rho = 0.8$. Za takav režim, već i početna raspodjela kružnica je raspoređena uz međusobno jako slične ćelije te nema previše prostora za uređenje sustava, dok se na manjim gustoćama, tj. već za $\rho = 0.65$ pa potom i ostale, ova opcija javlja i sustav se uistinu može i centrirati i protresti, što se očituje u zaoštavanju pripadnih raspodjela.

Zelene krivulje povezujemo s pakiranjima površinskog udjela elipsa od $\rho = 0.5$, sličnih početnih raspodjela kao za prethodni površinski udio uz njihovu veću razmazanost. Sustavi s dvije najveće elongacije, 3.33 i 2 tijekom svih iteracija pokazuju skoro pa podjednaku evoluciju - maksimumi im se ne zaoštavaju intenzivno, ali postaju simetričniji i približavaju se dominantnom položaju ostalih. Javljanje ovakvog režima u sustavu nije potpuno očito, a potječe od razmjerno velikog prostora između elipsa i njihove velike elongacije. Da bismo to ilustrirali, promotrimo jednu ćeliju i njoj pripadne okolne. Naime, Lloydov algoritam teži postaviti centre svih tih elipsa u centre masa njihovih ćelija, što u ovom slučaju može napraviti zbog relativno malenog površinskog udjela elipsa u pravokutniku. No, iz istog razloga, kada ih postavi u pripadne centre masa, ćelija prve promatrane elipse se povećava (smanjuje) jer su promjene koje se događaju i ostalima značajne pa se dio površine sustava koji je prije pripadao ostalima (njoj) zbog njihovog velikog pomaka sada nalazi bliže (dalje) promatranoj. Isti princip vrijedi i za

ostale. Uz rast (smanjenje) promatrane ćelije, istovremeno dolazi i do smanjenja (rasta) njoj susjednih jer se ukupan prostor koji im je dostupan ne mijenja. Da se naslutiti da ovakav proces nema značajnog efekta na distribuciju površina ćelija jer ih praktično samo preraspodjeljuje, što je očito iz grafičkog prikaza rezultata. Spomenuli smo da ova pojava potječe od velike površine među elipsama te njihove značajne elongiranosti. U skladu s time, ne uočavamo ju za manje elongacije elipsa jer su u tim slučajevima i pripadne ćelije manje elongirane pa nema „repova” koji se prilikom centriranja pridružuju drugim ćelijama, odnosno utjecaj Lloydovog algoritma je izraženiji. Usto, za ćelije velikih elongacija, ali i velikih gustoća također ne opažamo ovakvu evoluciju sustava jer je već za početnu raspodjelu sustav bitno drugačije pakiran te je i njegova evolucija kroz iteracije algoritma drukčija zbog značajnih razlika u prostorima oko elipsa. Nasuprot ovome, sustavi s dvije manje elongacije, 1 i 1.25 očekivano pokazuju oštar rast i sužavanje - ne dolazi do prethodno opisanog efekta koji onemogućava uređenje sustava, a prostora za preraspodjelu zbog razmjerno malenog površinskog udjela ima. Također, valja primijetiti i da je u sustavu s elongacijom 1 zaoštrenje intenzivnije nego u onome s 1.25 jer je centre kružnica lakše približavati centrima masa ćelija nego centre elipse.

Plave krivulje, odnosno one koje predstavljaju sustave s površinskim udjelom od 0.35 prije primjene Lloydovog algoritma uz početno jako slične raspodjele pokazuju veći intenzitet razmazanosti uz niži maksimum u odnosu na prethodne - udio slobodnog prostora se povećao, odnosno zbijenost generatora se smanjila pa sustav poprima još širi spektar vrijednosti. Što se tiče distinkcije prema različitim elongacijama, ovoga je puta trend potpuno očekivan. Iako se svaka od krivulja zaoštava te pomiče u smjeru središnjeg maksimuma, intenziteti zaoštavanja su im različiti. Najveći je onaj za raspodjelu kružnica te se redom smanjuju do raspodjele elipsa elongacije 3.33, u skladu s zahtjevnijom prostornom manipulacijom.

Kao opis sustava najmanjeg površinskog udjela elipsa u pravokutniku sa $\rho = 0.2$, preostaju nam crvene krivulje. Za početak, vidimo da su prije primjene algoritma raspodjele za sve elongacije praktički jednake. Ova je činjenica ponovno jasna u kontekstu velike količine slobodnog prostora oko elipsa u Voronojevim ćelijama koje generiraju. Samim time elongacija generatora ne donosi značajnu distinkciju jer su njihove površine malene u odnosu na površine ćelija te ih, tako rijetko raspoređene, algoritam pakiranja neće pretjerano razlikovati. Uz ovo, vidimo da maksimumi krivulja, kao što je diskutirano i u prethodnom odlomku za $\rho = 0.35$, očekivano nisu ni oštri ni uski. Upravo suprotno, raspodjele su im jako razmazane. Nakon 10 iteracija počinjemo opažati vertikalno rasipanje distribucija, maksimumi se intenzivnije zaoštavaju za sustave s manjom elongacijom. Nakon 1000 iteracija, ovaj trend još je izraženiji te raspodjela

gustoće za kružnice s udjelom $\rho = 0.2$ poprima najviši maksimum u cijelom grafu te se visine maksimuma za različite elongacije pravilno raspoređuju tako da padaju povećanjem elongacije do 3.33.

Nakon detaljne diskusije evolucija sustava s različitim površinskim udjelima i elongacijama elipsa, nakratko napominjemo jednu karakteristiku njihovog međusobnog odnosa.

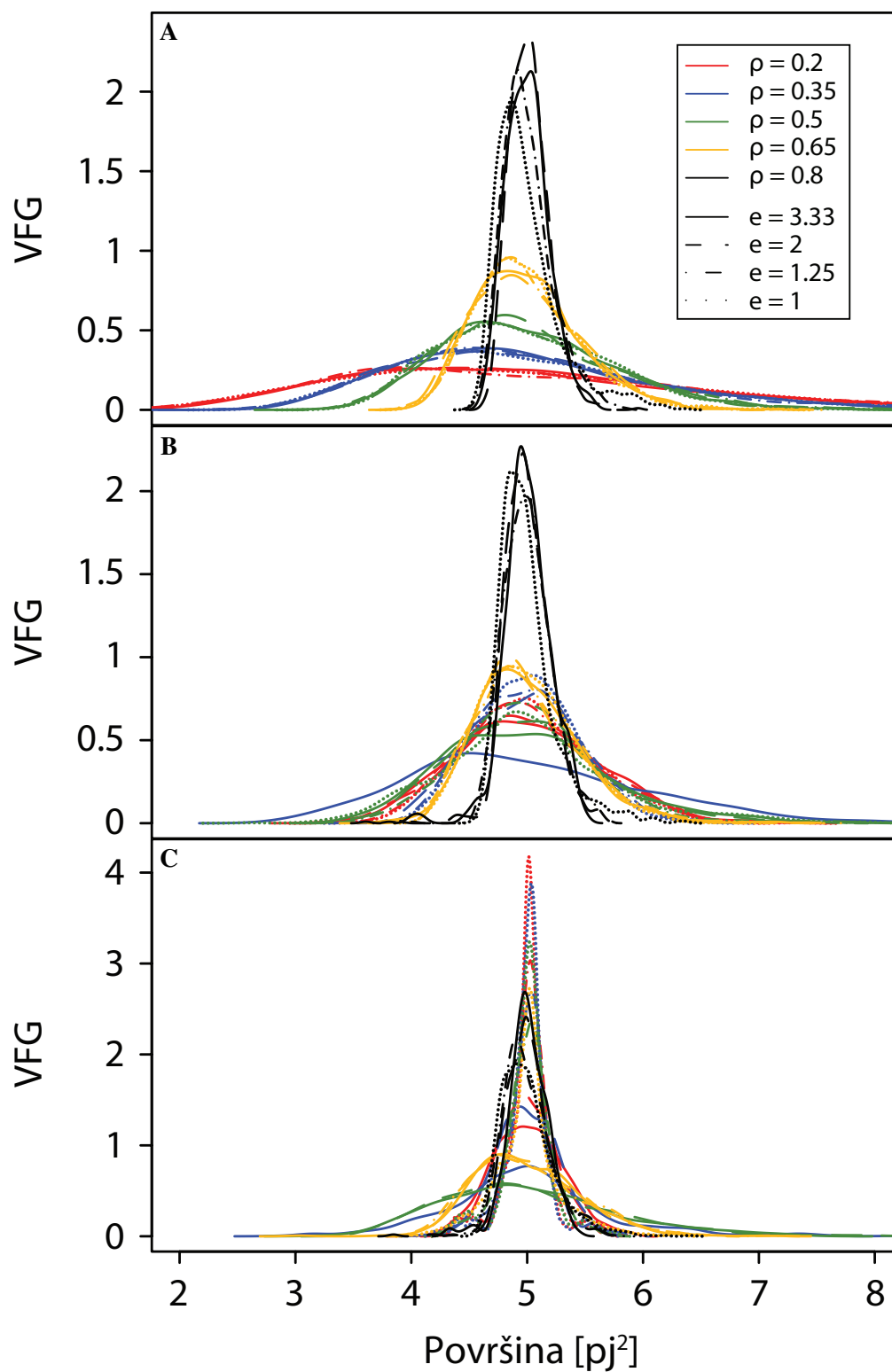
Možemo primijetiti da su na donjem grafu Slike 4.4.1 maksimumi krivulja koje opisuju sustave s kružnicama kao generatorima prikladno posloženi - smanjenjem površinskog udjela pripadne se distribucije zaoštavaju. Za elongirane generatore, ovakvu intenzivnu pravilnost u sustavu ne uočavamo, no za nju ni ne postoji razlog. Naime, sve pojave koje smo opisivali u prethodnim paragrafima dominantno ovise o dva parametra, a njihovi se utjecaji općenito razlikuju, pa su generirane slike u skladu s ukupnim efektima oba parametra. Natjecanje ovih utjecaja uz djelovanje Lloydovog algoritma rezultira navedenim grafičkim prikazima, a njihova opravdanost diskutirana je u vidu prethodnih odlomaka.

4.5 Elongacija

Razmatranje nastavljamo analizom utjecaja Lloydovog algoritma na raspodjele elongacija ćelija u sustavu, no prije toga se prisjetimo da elongaciju ćelijama pridružujemo konstruiranjem pripadne elipse koja joj odgovara prema dva relevantna ravninska momenta inercije. Jasnoće radi, valja napomenuti da je ovako određena elipsa očigledno općenito drukčija od elipse generatora same ćelije.

Grafički prikaz raspodjele elongacija po sustavima za sve veličine površinskih udjela i elongacija elipsa generatora dan je na Slici 4.5.1 i ponovno ga vršimo za iteracije 0, 10 i 1000 jer se nakon njih uočavaju najintenzivnije promjene u sustavima. Ovoga puta, za različite vrijednosti elongacija i udjela vidimo pojedinačne, odvojene maksimume. Jedina iznimno očita poveznica je tendencija horizontalnih položaja maksimuma većine raspodjela da se kroz uzastopne primjene Lloydovog algoritma približavaju iznosu 1. Težnja ka toj vrijednosti za elongaciju koja odgovara izrazu $\frac{a}{b}$ odgovara izjednačavanju duljina velikih i malih poluosiju ćelija, odnosno njihovom kružnom oblikovanju. Iz ovoga je također objašnjiva opservacija da ćelije s elongiranim generatorima nikada ne dolaze u tu točku, usprkos težnji. Kako Lloydov algoritam ne modificira oblike generatora, dijagrami koje generiraju elipse neće se sastojati od neelongiranih ćelija, osim eventualno za jako niske površinske udjele.

Počevši sa sustavima najvećeg površinskog udjela elipsa u pravokutniku $\rho = 0.8$ kojima odgovaraju crne krivulje na spomenutoj slici, vidimo da kružnice i prije primjene algoritma



Slika 4.4.1: Grafički prikaz (p_j =proizvoljna jedinica) raspodjele brojnosti ćelija ovisno o njihovoj površini nakon tri različita broja iteracija Lloydovog algoritma: (A) $N_{it} = 0$, (B) $N_{it} = 10$ i (C) $N_{it} = 1000$.

imaju maksimum na otprilike jediničnoj elongaciji, što je i očekivano u vidu već spomenutog početnog uređenja. Primjene algoritma vode jedino na blage vertikalne fluktuacije te raspodjele. Za ostale raspodjele uočavamo da su njihovi maksimumi na horizontalnim položajima nešto manjim od zadanih vrijednosti, jer se za ovakvo pakiranje, zbog napučenosti sustava rubovi elipsa nalaze jako blizu susjednim elipsama te stoga ćelije koje generiraju ne prate njihov oblik potpuno vjerno. Elongacije ćelija u sustavu s $e = 3.33$ se nakon 1000 iteracija Lloydovog algoritma izrazito blago povećavaju (sporo udaljavajuju od jedinične vrijednosti) te postupno i izoštravaju. Ova pojava nije potpuno očekivana, ali usprkos jako sporom udaljavanju maksimuma raspodjela od jedinične vrijednosti, razloge joj, kao i za evoluciju površine, možemo tražiti u strukturi samog pakiranja. Naime, kako među samim generatorima ima jako malo praznog prostora, Lloydov algoritam ih nema kamo pomicati i izgleda da se u toku njegovog iteriranja nakon jako puno iteracija (promjene su jako slabe) sustav protresa te da one iteracije koje preostanu bez protresanja nasumično mogu imati i efekt suprotan od očekivanog. Broj iteracija koje sveukupno povećanju srednju vrijednost elongacije je jako malen zbog prirode Lloydovog algoritma, ali se događaju jer je sustav prenapučen. Jednom kada se one izvrše, šansa preklapanja generatora i posljedičnog protresanja sustava je značajno manja nego za one u kojima se elongacija smanjuje te efekti nekih od njih perzistiraju. Malen broj ovakvih iteracija u skladu je s izrazito slabim povećanjem položaja maksimuma te činjenicom da su pomaci potisnuti smanjenjem elongacija elipsa generatora. Za slabije elongirane elipse, ovakav efekt očito ima manji utjecaj, te se elipse ipak mogu jako blago približiti centrima masa ćelija.

Sustavi za koje je $\rho = 0.65$ prikazani su žutim krivuljama. Odmah uočavamo da je početna raspodjela za kružnice manje oštra nego za prethodnu gustoću te da joj je usto maksimum blago odmaknut od jedinične vrijednosti. Do odmaka položaja maksimuma dolazi jer ćelije s necentriranijim generatorima moraju biti elongiranije, a sama necentriranost je dijelom i posljedica većeg dostupnog slobodnog prostora koji ćelije imaju te im stoga elongacije poprimaju vrijednosti iz šireg spektra veličina, slično diskusijama iz prethodnog odjeljka. No, primjenama iteracija algoritma opažamo da se ova raspodjela zaoštrava te da joj maksimum praktički dolazi na položaj elongacije 1. Nasuprot ovome, za najveću elongaciju elipsa od 3.33, ponašanje krivulje na granici je onih uočenih za prethodni iznos površinskog udjela, jer se horizontalni položaj njenog maksimuma značajno ne povećava ni smanjuje, a za druge elongacije i manje gustoće trend se nastavlja na očekivan način. Nadalje, ostale krivulje početnom trenutku također možemo usporediti s onima iz sustava $\rho = 0.8$, no manjih iznosa i visina, odnosno translahiranih u negativnom smjeru osi apscise i slabijih intenziteta. Ova pojava je posljedica manje gustoće

popunjenosti sustava elipsama - na njega nije nametnutno strogo praćenje oblika generatora jer je dostupno malo više prostora za raspodjelu, a time i deformaciju početne konfiguracije dijagrama u odnosu na gušće pakiranje. Uz navedeno, kroz iteracije opažamo i postupne horizontalne pomake maksimuma prema nižim vrijednostima, u skladu s djelovanjem Lloydovog algoritma na necentroidne Voronojeve dijagrame.

Promatrajući pakiranja sa parametrom površinskog udjela iznosa $\rho = 0.5$ prikazanih zelenom bojom, uočavamo analogne karakteristike. Iznosi maksimuma za sve elongacije prije iteriranja algoritma niži su nego za prethodni slučaj sa $\rho = 0.65$ te suprotno vrijedi za njihove položaje. Uz ovo, sami horizontalni položaji su zbog većeg okolnog prostora još različitiji od zadanih jer sustav zbog povećanog slobodnog prostora može generirati ćelije koje nemaju oblik jako sličan generatorima. Također, nakon primjene algoritma vidimo približavanje svih vrijednosti ka jedinici i to na način da ostaju manjeg iznosa nego pripadni sa žutih krivulja, osim sustava sa elongacijama 1.25 i 1, kao posljedicu lakoće preraspodjele manje (ili ne) elongiranih elipsa koja dolazi do izražaja u ovom sustavu jer je slabije popunjen njima nego prethodni.

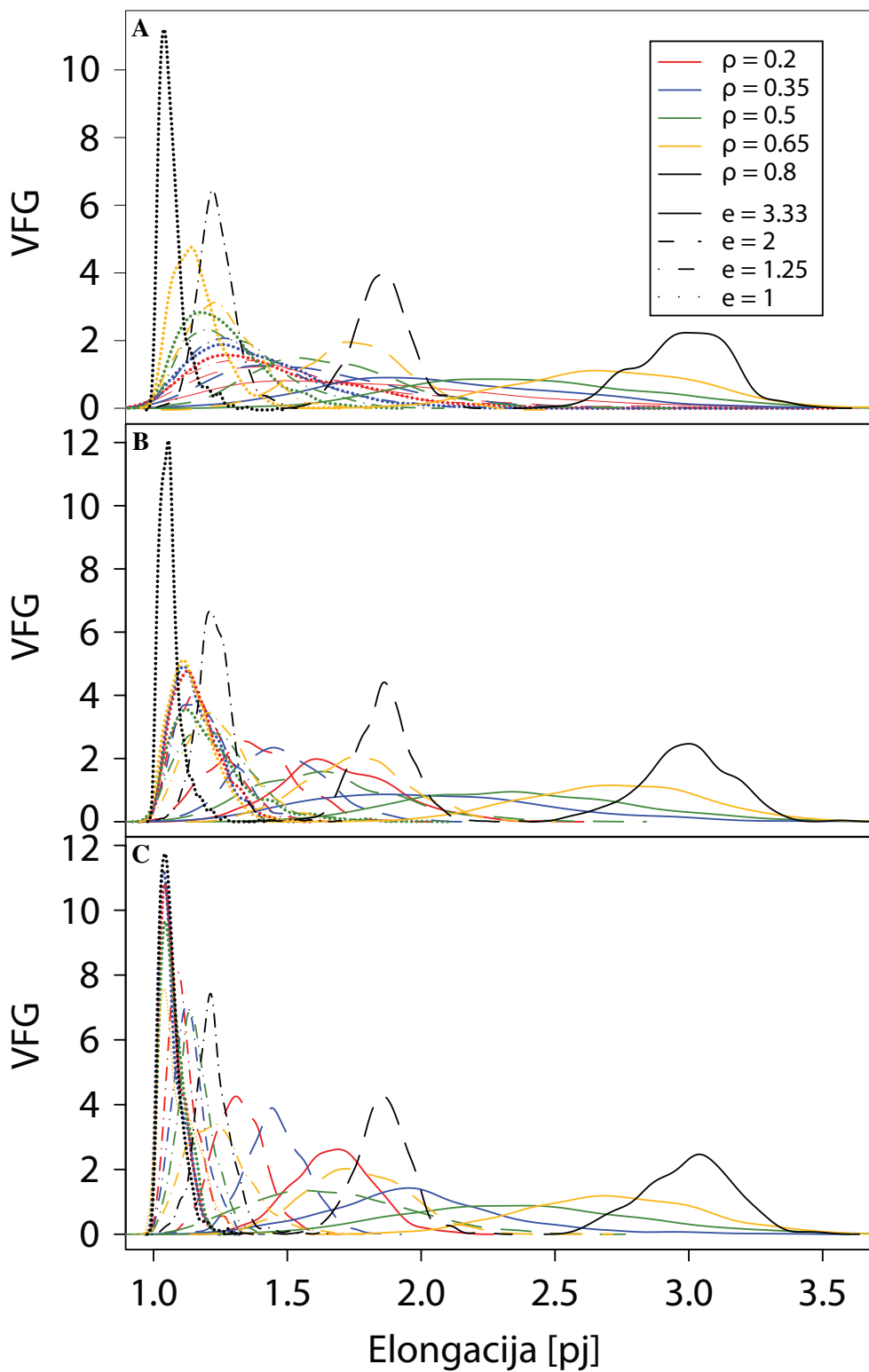
Plavom bojom prikazane su distribucije elongacija ćelija na Voronojevom dijagramu s udjelom $\rho = 0.35$. Odmah uočavamo da se intenzitet prethodnog obrasca povećao - sada su maksimumi krivulja za sve elongacije viši nego one za sustav s $\rho = 0.5$, odnosno krivulje su oštrije i nastavljaju se zaoštavati kroz iteracije algoritma. Valja napomenuti da je ova razlika među oblikom i oštrinom maksimuma najmanja za elongaciju 1.25, jer za takve generatore razlika razmjerno malenih površinskih udjela ne igra značajnu ulogu, osim za kružnice jer one tijekom iteracija, u odnosu na elongirane elipse, bivaju dovedene jako blizu centrima masa pripadnih ćelija uz još manje razlike među morfološkim mjerama ćelija. U ovoj situaciji ponovno uočavamo netrivialnu ovisnost o više parametara koja nije potpuno očita prije analize podataka.

Najmanjem površinskom udjelu elipsa u pravokutniku iznosa $\rho = 0.2$ odgovaraju crvene krivulje. Uočavamo trend zaoštavanja maksimuma i smanjenja iznosa njihovog položaja sličan onome iz sustava s $\rho = 0.5$, no većeg intenziteta. Još jedna sličnost leži u raspodjelama za kružnice jer su one ponovno najintenzivnije zaoštrene, uz već provedenu pripadnu diskusiju. Dodatno je vidljivo da horizontalni iznosi položaja maksimuma nisu jako blizu zadanim vrijednostima elongacija elipsa generatora, pogotovo za izduženije elipse - režim koji smo također naslutili jer se za izrazito velik prazan dio dostupnog prostora utjecaj izduženosti samih generatora kao i prije smanjuje te ćelije preuzimaju oblike spljoštenije od njih. Da je površinski udio veći, na ćelije bi bila nametnuta elongacija njihovih generatora, kao što smo uočili za npr. $\rho = 0.8$.

Sveukupno, opći trend smanjenja elongacija ćelija zapažen na grafičkom prikazu 4.5.1 je upravo ono što Lloydov algoritam treba raditi. Uz dane diskusije detalja svih kombinacija parametara, napominjemo da ponovno uočavamo drugačije doprinose njihovih raznih kombinacija koji predstavljaju srž nejednolikih tendencija pojedinih krivulja, ali su objašnjivi u geometrijskom smislu, što smo i pokazali. Na kraju navodimo još jednu instancu u kojoj ovo uočavamo nakon 1000te iteracije algoritma, a to je za sustave s elongacijama 1.25 i 1. Pri analizi potonjih vidimo da najveći maksimum ima krivulja koja opisuje najveći površinski udio, najmanji ona s djelom 0.65, dok su ostale tri između njih ispremetanog redoslijeda prema veličinama maksimuma. Posljednju činjenicu za crvenu i plavu krivulju zbog malene razlike među njihovim visinama možemo objasniti fluktuacijama u sustavu koje se javljaju tijekom višestrukog iteriranja algoritma. Maksimalna visina maksimuma crne krivulje i minimalna žute manje je očita. Zbog jako gustog pakiranja, crna krivulja ima oštar maksimum i prije iteracije - generatori su preblizu jedni drugima da bi se značajno pomaknuli tijekom iteracija pa je režim na koji vodi Lloydov algoritam sustavu već prirodan. U skladu s time, za ostale sustave nije nužno da ćelije toliko vjerno prate oblik generatora, što se očituje kroz niže maksimume. Ovaj je efekt blago usporen na jako niskim površinskim udjelima jer njemu suprotan dolazi do izražaja - sustavi takvih udjela imaju dovoljno prostora za preraspodjelu te kroz iteracije Lloydovog algoritma generatori ne utječu značajno jedni na druge. Ovo neposredno objašnjava i najniži maksimum uočen za sustave udjela $\rho = 0.65$. Dva efekta, od kojih prvi potječe od uređenosti jako gustih pakiranja, a drugi od velikog prostora dostupnog za preraspodjelu imaju različit utjecaj za različite sustave - konkretno za spomenuti $\rho = 0.65$ raspodjela nije dovoljno gusta da bi natjerala sustav na intenzivno uređenje, ali ni nema dovoljno međuprostora da bi iteracije algoritma doveli do zaoštavanja do kakvog dovode za manje površinske udjele. Općenito, ukupan utjecaj spomenutih efekata na zaoštavanje raspodjele najveći je za sustave s udjelom 0.8, najmanji za onaj s 0.65 te nakon toga nastavlja rasti smanjenjem površinskog udjela. Ova opservacija potvrđuje zaključak iz prethodnog odjeljka - implikacije različitih iznosa vrijednosti sveukupnih karakteristika sustava nisu potpuno očite.

4.6 Udaljenost centra mase

Analizu utjecaja Lloydovog algoritma na morfološke mjere ćelija u Voronojevim dijagramima završavamo diskusijom raspodjela udaljenosti centara elipsa generatora od centara masa njima pripadnih ćelija. Krivulje koje opisuju sustave s različitim iznosima parametara površinskog udjela elipsa u pravokutniku i elongacije dani su na Slici 4.6.1, a prikazujemo ih, kao i pret-



Slika 4.5.1: Grafički prikaz (p_j =proizvoljna jedinica) raspodjele brojnosti ćelija ovisno o njihovoj elongaciji nakon tri različita broja iteracija Lloydovog algoritma: (A) $N_{it} = 0$, (B) $N_{it} = 10$ i (C) $N_{it} = 1000$.

hodne, nakon 0te, 10te i 1000te iteracije algoritma.

Diskusiju započinjemo promatranjem sustava s površinskim udjelom $\rho = 0.8$, grafički prikazanih crnim krivuljama. Vidimo da u početnom trenutku raspodjele za sve elongacije pokazuju jako slično ponašanje. Kao i pri analizi površina, ovo naslućujemo u kontekstu sličnosti ćelija jer se primjenom Lloydovog algoritma udaljenosti točaka od generatora računaju prema ispravnom izrazu (4) pa su centri svake od ovih elipsa praktički jednako udaljeni od centara masa ćelija koje generiraju. No, nakon primjene Lloydovog algoritma, uočavamo prethodno opažen efekt, suprotan od očekivanog, a potječe iz prevelikog udjela elipsa u pravokutniku u kojem se onda tijekom iteracija centri generatora ne približavaju centrima masa ćelija, već se raspodjele razmazuju uz blago povećanje horizontalnog položaja maksimuma. Promjena je u ovom slučaju, u odnosu na prethodni značajnija, a to interpretiramo kroz činjenicu da promjena ove udaljenosti nije jedino što utječe na elongaciju, već se slično događa i sa susjednim ćelijama, pa je efekt promjene elongacije manjeg intenziteta. Detaljnija diskusija i potencijalno neutraliziranje ovog efekta bit će provedeni nakon modifikacije modela, a zasad je dan njegov kvalitativni opis.

Početni režim izrazito sličnih raspodjela uočavamo i na grafovima prikazanim žutim krivuljama za sustave s $\rho = 0.65$. Nakon višestrukih iteracija algoritma, drastično razmazivanje raspodjela i smanjenje iznosa njihovih maksimuma uočavamo za sve elongacije osim jedinične, odnosno one koja predstavlja kružnice kao generatore Voronojevih ćelija. Iako se i njena oštrina smanjila, centrirana je oko željene jedinične vrijednosti te je time u skladu s promjenama koje su se dogodile i raspodjeli površine za isti odabir parametara. Raspodjele ostalih elongacija su se s obzirom na one za $\rho = 0.8$ sporije mijenjale te se da naslutiti da će efekt razmazivanja i decentriranja u odnosu na vrijednost 1 biti intenzivniji, što i opažamo na slici jer za te elongacije vrijede argumenti jednaki onima u prethodnom paragrafu.

Krivulje zelene boje opisuju sustave s površinskim udjelom elipsa iznosa $\rho = 0.5$. Ponovno uočavamo sličnost svih raspodjela prije iteracija, sada još izraženiju u odnosu na prethodni udio $\rho = 0.65$ jer je sustav manje napučen, pa se te malene početne razlike prilikom slučajnog pakiranja neutraliziraju u većem dostupnom prostoru. Nakon 10 iteracija Lloydovog algoritma distribucije za $e = 1$ i $e = 1.25$ su se zaoštrile i približile ka jediničnoj vrijednosti uz manju udaljenost za elongaciju 1. Ovaj nepravilan poredak raspodjela za različite elongacije po pripadnim visinama maksimuma biva potisnut nakon 1000te iteracije algoritma te je potom maksimum raspodjele s $e = 1$ najviši i najbliži jedinici, a iduće niži i horizontalno udaljeniji. Za dvije najveće elongacije, tj. 2 i 3.33 javlja se drastično razmazivanje i decentriranje raspodjela, uz diskusiju

ekvivalentnu onoj iz prethodna dva odlomka.

Plavim krivuljama prikazujemo raspodjelu udaljenosti centara generatora i centara masa ćelija za sustave s $\rho = 0.35$. Kao i za ostale dvije morfološke mjere, način evolucije je očekivan, i to pravilniji nego za prethodni površinski udio. Naime, već nakon 10te iteracije vidimo najintenzivnije zaoštavanje i najveće približavanje jedinici za sustav s najmanje elongiranim elipsama, odnosno kružnicama. Visina maksimuma se također smanjuje povećanjem elongacije, a suprotno vrijedi za njegov horizontalan položaj. Naravno, nakon 1000te iteracije ovaj je trend još izraženiji i tada su raspodjele sa tri najmanja iznosa elongacija generatora pravilnim redom jako blizu jediničnoj vrijednosti i zaoštrene, dok se drastično razmazivanje javlja samo za najveću elongaciju iznosa 3.33 zbog već navedenih efekata.

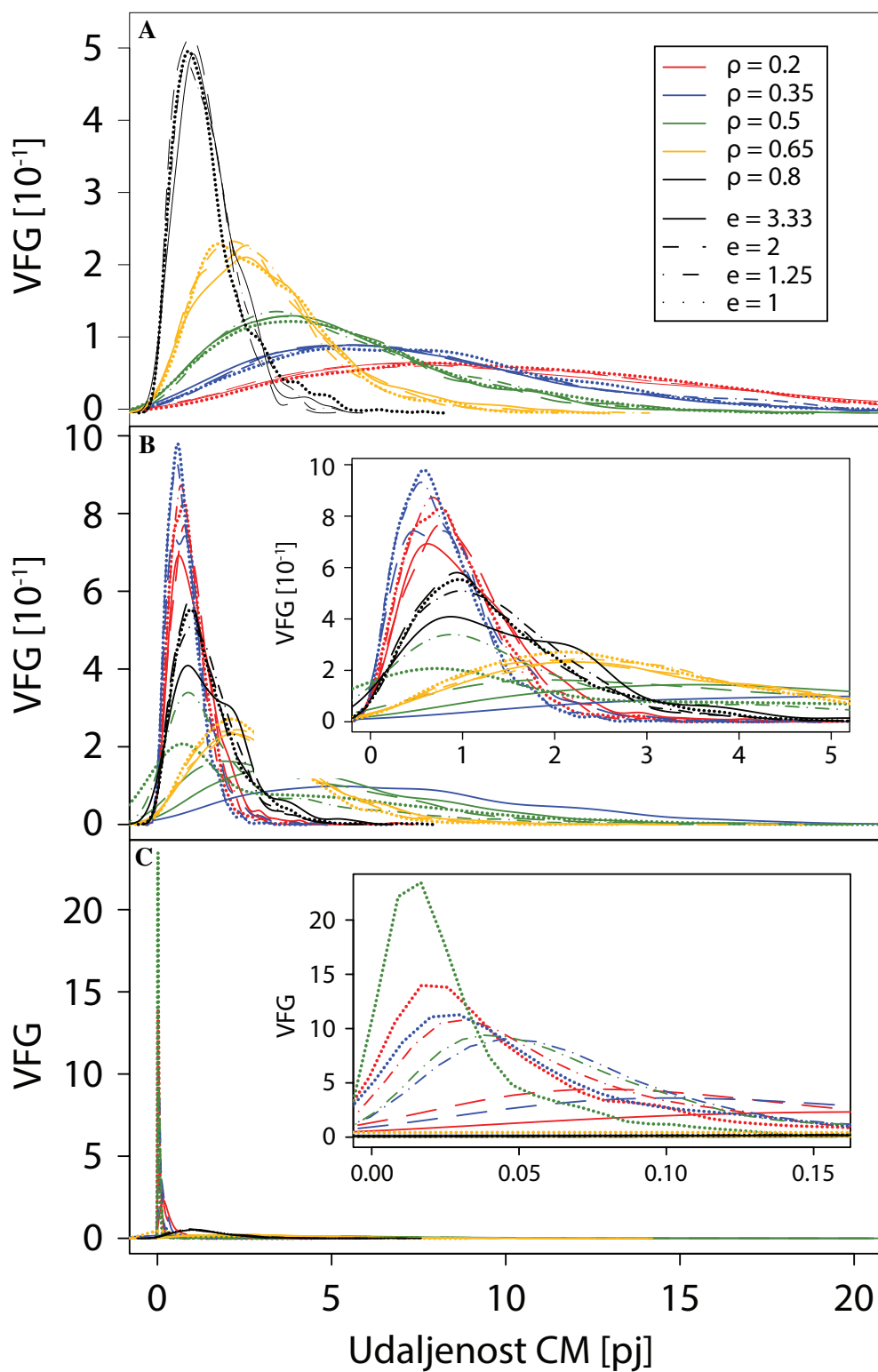
Konačno, raspodjele sustava najmanjeg površinskog udjela $\rho = 0.2$ i njima pripadne crvene krivulje pokazuju željeni evolucijski obrazac za sve elongacije. Uz male razlike među distribucijama nakon 10te iteracije Lloydovog algoritma, poslije 1000te uočavamo očekivan poredak iznosa i položaja maksimuma - prvi pada, a drugi raste s porastom elongacije. Uz ovo napominjemo da ovaj put zaoštavanje uočavamo i za $e = 3.33$. Da bismo ovo zapazili na uvećanoj verziji prikaza najdonjeg grafa sa Slike 4.6.1, trebamo obratiti pažnju na veličinu skale njene osi apscise.

Sveukupno, iz analize grafičkih prikaza evolucija triju morfoloških mjera kroz iteracije Lloydovog algoritma zaključujemo da on ima očekivan i željen utjecaj za većinu vrijednosti parametara koje obuhvaćaju stvarne uzorke tkiva. Drugim riječima, vidimo da se efekt Lloydovog algoritma na Voronojeve dijagrame s točkastim generatorima replicira i na one u kojima tu ulogu preuzimaju elipse dok god njihove elongacije ili površinski udjeli nisu izrazito veliki. Također, kao pokazatelj konzistencije našeg istraživanja, korisno je primijetiti da su zaključci za utjecaj algoritma na sustave s pojedinim kombinacijama parametara e i ρ u skladu s onima izvedenima iz analize konvergencije energetske funkcionala (7) dane u tablici 4.3.1.

4.7 Strukturni faktor

Diskusija strukturnih faktora izračunatih nakon provedenih Loydovih iteracija čini okosnicu ovog rada. Upravo oni predstavljaju fizikalnu veličinu koja ukazuje na skriveno uređenje ili nepostojanje istoga unutar promatranog uzorka.

Grafički prikaz prirodnih logaritama strukturnih faktora različitih gustoća pakiranja u ovisnosti o apsolutnoj vrijednosti valnog vektora k za tri elongacije elipsa generatora dan je na Slici 4.7.1. Redom su odozgo prema dolje prikazane već navedene ovisnosti za elongacije $e = 3.33$,



Slika 4.6.1: Grafički prikaz (p_j =proizvoljna jedinica) raspodjele brojnosti ćelija ovisno o njihovoj elongaciji nakon tri različita broja iteracija Lloydovog algoritma: (A) $N_{it} = 0$, (B) $N_{it} = 10$ i (C) $N_{it} = 1000$.

$e = 2$ i $e = 1$, dakle spuštanjem elipse generatori prelaze iz vrlo izduljenih u zaokruženiije te naposljetku u krugove. Krivulje u grafičkom prikazu dobivene su računanjem strukturnih faktora $S(k)$ nakon provođenja 1000 iteracija Lloydovog algoritma nad početnom konfiguracijom elipsa. Svaka krivulja predstavlja prirodni logaritam strukturnog faktora za određenu gustoću pakiranja.

Razlog zbog kojeg su prikazane logaritmirane vrijednosti strukturnih faktora, a ne sami strukturni faktori je ponovni interes u ovoj fazi diskusije za generalne trendove koji prevladavaju nad promjenom ove fizikalne veličine. Korištenjem logaritamske skale na y -osi dolazi do izraženiije brzine promjene prikazane funkcije, što u ovom slučaju daje bitno korisniji podatak nego njene vrijednosti.

Promotrimo li gornji graf koji prikazuje promjenu strukturnog faktora za vrlo elongirane elipse elongacije $e = 3.33$, uviđamo trend konvergencije svih krivulja prema vrijednostima reda veličine 10^{-3} čime se bliže broju 0 u limesu vrlo malih valnih vektora ($k \rightarrow 0$). Budući da su valni vektori po definiciji obrnuto proporcionalni valnim duljinama, valja razmišljati na suprotan način, odnosno vrlo male vrijednosti valnog vektora k predstavljaju velike valne duljine λ . Taj rezultat prikazuje otisak termodinamičkog limesa u sustavu, što zauzvrat implicira pojavu hiperuniformnosti nastale strukture na skalama velikih duljina i to neovisnu o gustoći pakiranja elipsa generatora. Nadalje, promatranjem ostalih dijelova krivulja vidljiva je konvergencija svih ka vrijednosti 0. Prevedeno u samu vrijednost strukturnog faktora, to označava konvergenciju ka vrijednosti 1, što se i očekuje u ovakvim sustavima.

Zanimljiv rezultat koji proizlazi iz ove analize je taj da vrlo elongirane elipse generatori, ponovno neovisno o gustoći pakiranja, ne pokazuju postojanje karakteristične duljine kratkodosežnog uređenja (ne postoje Braggovi maksimumi za $S(k)$). Drugim riječima, za jako elongirane elipse sve korelacije nestaju, pa čak i na manjim prostornim skalama, kao što su karakteristične duljine elipsa, te ne dolazi do intenzivnijeg prostornog uređenja.

Analizom grafičkih prikaza priloženih u nastavku kod kojih se elongacija elipsa smanjuje te iznosi za središnji prikaz $e = 2$, za donji $e = 1$ lako se uočavaju prijelazni efekti transformacije krivulja. U svrhu lakše diskusije tranzicijskih pojava koje se javljaju na središnjem prikazu, prvo ćemo diskutirati donji.

Na donjem prikazu, za veće vrijednosti valnog vektora ukazuje se globalni funkcijski maksimum za kojim slijede dva manja lokalna. Ovi vrhovi ukazuju na postojanje kratkodosežnih korelacija na udaljenostima od prvog i drugog susjeda. Uz ovo, tri uzastopna maksimuma potpis su već poznate amorfne strukture koja je uočena u prethodnom radu u kojem je upotrijebljen

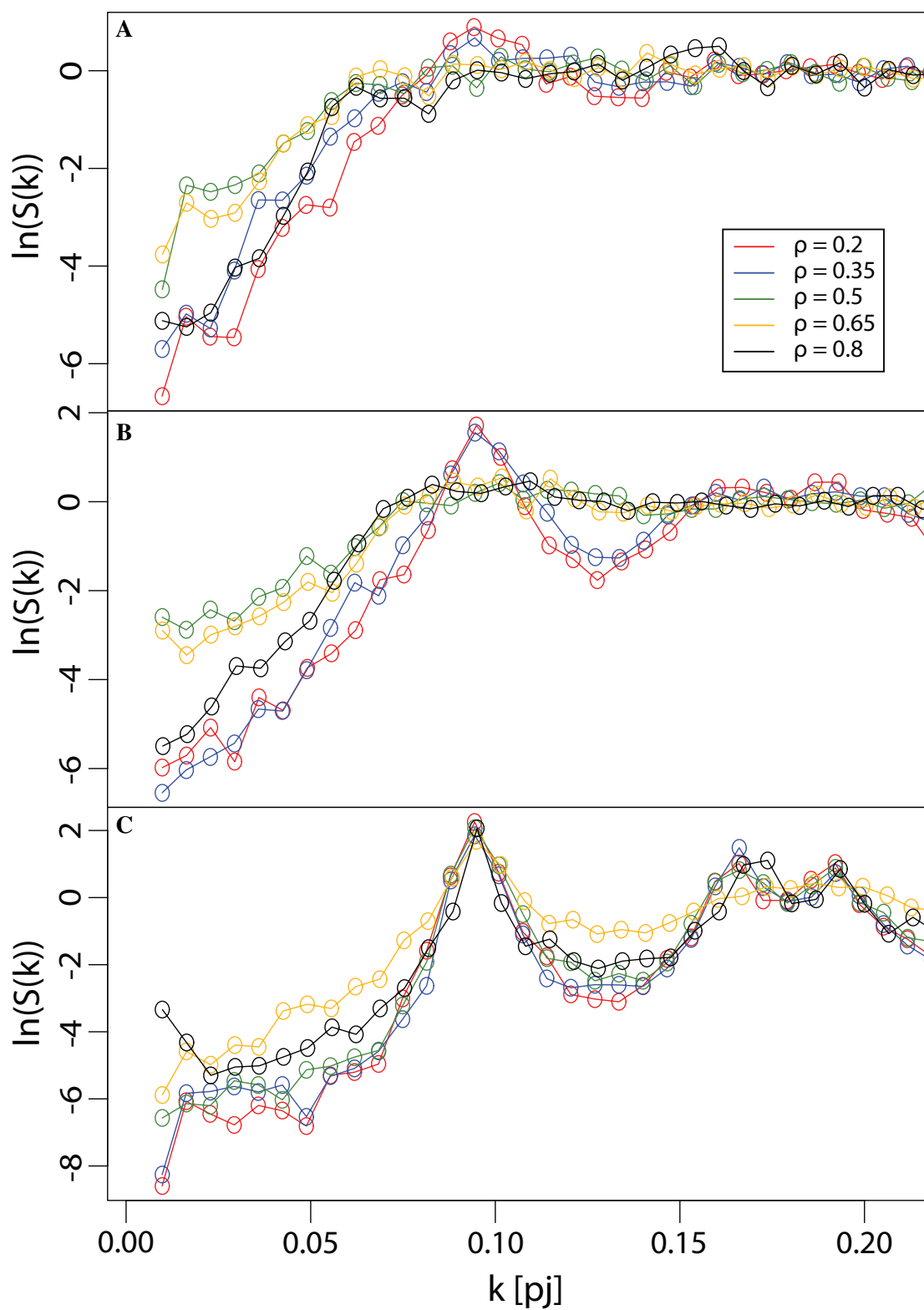
model Voronojevih dijagrama s točkastim generatorima. Na Slici 4.7.2 prikazan je $S(k)$ za strukture s točkastim generatorima, nakon Lloydove optimizacije, gdje je uočena težnja strukturnog faktora ka univerzalnoj vrijednosti, odnosno neovisno o startnoj konfiguraciji generatora. Ovo ukazuje na postojanje metastabilnog amornog uređenja. Usporedbom dvaju grafičkih prikaza nameće se zaključak da se dvodimenzionalni eliptični generatori Voronojevih dijagrama ponašaju na isti način kao i nuldimenzionalni točkasti generatori, na malim gustoćama i za gotovo kružne geometrijske oblike. Ovime je pokazana pojava karakteristične duljine u sustavu uvjetovana kratkodosežnim uređenjem. Konačno, preostaje nam analiza središnjeg grafičkog prikaza kod kojeg dolazi do preklapanja dvaju efekata navedenih u prethodnim odlomcima diskusije. Za veće vrijednosti valnog vektora lijepo se očitava kombinirani utjecaj dvaju stanja sustava, onoga u kojem se uočava univerzalna amorfna struktura nađena za structure generiranih iz točaka i onoga gdje ona ne postoji. Vidljivo je da za niske gustoće $\rho = 0.2$ i $\rho = 0.35$ dolazi do pojave globalnog funkcijskog maksimuma te se nazire formiranje predstojećih lokalnih, dok se za srednje i velike gustoće $\rho = 0.5$, $\rho = 0.65$ i $\rho = 0.8$ na manjim prostornim skalama gubi čak i ta struktura. Time je pokazano da iteracijama Lloydovog algoritama uspijevamo postići kratkodosežno uređenje za sustave s inicijalno niskom gustoćom pakiranja, dok se isto uređenje gubi u sustavima srednjih i visokih gustoća.

Uzimajući u obzir promjenu elongacije elipsa, koje u grafičkim prikazima odozgo prema dolje prelaze iz vrlo izduženih u kružne, možemo zaključiti da pojava eliptičnosti unutar sustava uništava prethodno nađeno univerzalno amorfno stanje i unosi potpunu de-korelaciju. Također, ovime je pokazana važnost simetričnih oblika u sustavu za održavanje univerzalno amorfne strukture identificirane korištenjem nuldimenzionalnih točkastih generatora Voronojevih dijagrama. To je zanimljiv rezultat jer bi se intuitivno očekivalo da na malim gustoćama oblik generatora neće imati utjecaj na završni rezultat optimizacije.

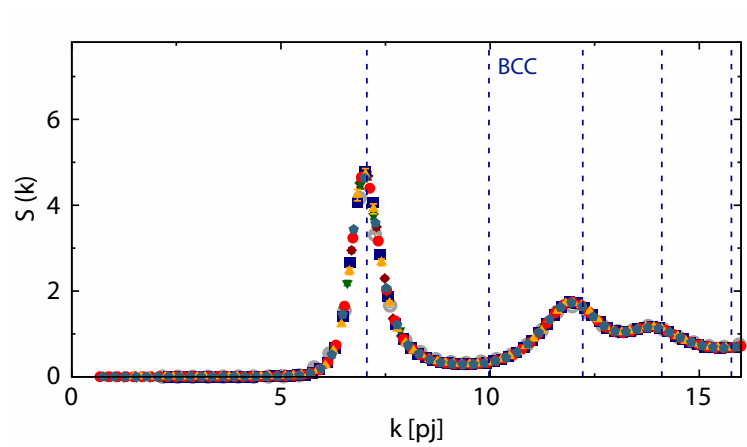
Uz pojavu univerzalne amorfne strukture, u već spomenutom radu [20] pokazano je da je ta struktura pokazuje svojstva blage hiperuniformnosti gdje strukturni faktor teži ka nuli za malene iznose k . To znači da fluktuacije gustoće u sustavu opadaju brže nego što sustav raste, što je argumentirano centralnošću strukture kao posljedice Lloydove optimizacije.

U strukturama koje su generirane u ovom radu, vidimo da u svim slučajevima strukturni faktor znatno opada za malene iznose valnih vektora. Međutim, trenutna statistika nije dovoljna da bismo zaista mogli pokazati trnjenje strukturnog faktora u limesu $k \rightarrow 0$ i provjerili njegov odnos s funkcijom k^2 . Usprkos ovome, i s dostupnim podacima vidimo da se za sve gustoće, osim najveće $\rho = 0.8$ pojavljuje trend konvergencije strukturnog faktora prema vrijednostima

reda veličine $10^{-3} - 10^{-4}$ u navedenom limesu. No, neovisno o obliku, do izražaja dolazi netrivialna veza između Loydovog algoritma i inicijalne gustoće pakiranja elipsa jer uviđamo dobru konvergenciju strukturnog faktora ka vrijednosti 0 za niske gustoće $\rho = 0.2$ i $\rho = 0.35$ te za vrlo visoke $\rho = 0.8$, dok kod srednjih dolazi do obustave trenda na konačnoj vrijednosti strukturnog faktora. Ovaj rezultat djelomično je neočekivan, ali se može povezati s već diskutiranom nemonotonom ovisnošću odstupanja od amorfne strukture opažene za točkaste generatore, što upućuje na netrivialnu kompleksnost utjecaja parametara e i ρ na efekt djelovanja primijenjenog algoritma, kakvu smo uočili prilikom razmatranja funkcionala energije i triju morfoloških mjera ćelija.



Slika 4.7.1: Grafički prikaz ovisnosti logaritma vrijednosti strukturnog faktora $S(k)$ o apsolutnoj vrijednosti valnog vektora \vec{k} nakon 1000 iteracija Lloydovog algoritma za elongacije (A) 3.33, (B) 2 i (C) 1.



Slika 4.7.2: Grafički prikaz ovisnosti strukturnog faktora $S(k)$ o apsolutnoj vrijednosti valnog vektora k za točkaste generatore.

5 ZAKLJUČAK

U ovom se radu po prvi put korišten elipse kao generatori Voronoijevih dijagrama kako bi se pomoću njih simulirala struktura epitelnog tkiva. Prvi korak u razumjevanju procesa stvaranja strukture je simulacija geometrijski ekvivalentnih uvijeta koje stanice moraju zadovoljiti. To je učinjeno analizom amorfnih struktura koje se dobivaju Lloydovom optimizacijom nasumično raspoređenih elipsa na površinu.

Razmatranjem dobivenih strukturnih faktora, primijećeno je da izotropni oblici generiraju amorfne strukture koje imaju i kratkodosežno uređenje, ali i visoki stupanj uniformnosti. Neizotropnost generirajućih oblika, kao i visoke gustoće uništavaju taj skriveni red unatoč tome što nema direktnih dugodosežnih međudjelovanja između generatora. Upravo to svojstvo čini ovaj pristup zanimljivim u kontekstu izučavanja epitelnih tkiva.

6 ZAHVALE

Zahvaljujemo komentorici dr. sc. Ani Sunčani Smith na vodstvu, podučavanju i savjetima pruženima tijekom cjelokupnog istraživanja.

Također, zahvaljujemo se mentoru prof. dr. sc. Denisu Sunku na podršci i strpljenju u završnoj fazi izrade rada.

Posebno se zahvaljujemo mag. Jakovu Lovriću bez čijeg tehničkog vodstva, uloženog vremena i strpljenja izvedba rada ne bi bila moguća. Osim iznimne potpore i stalnog angažmana, doprinio je uputivši nas u zanimljivosti problematike kojom smo se bavili u našem radu te nam je omogućio pristup vlastitom diplomskom radu - ishodištu našeg istraživanja kao i nizu neizostavnih članaka čiji je koautor, što uključuje i prvu verziju Monte Carlo simulacija.

Ovaj rad izrađen je u okviru projekta ERC Membranes Act 337283.

Literatura

- [1] Ruth, B., Stephen, B., *Biology*, William C. Brown Publishers (1996)
- [2] Nagpal R., Patel A., Gibson M. C., *Epithelial topology*, *BioEssays*, 30 (3): 260–6 (2008)
- [3] Kaliman, S., Jayachandran, C., Rehfeldt, F., Smith, A. S., *Novel Growth Regime of MDCK II Model Tissues on Soft Substrates*, *Biophysical Journal*, 106 (7): L25–L28 (2014)
- [4] Lovrić, J., *Statistička analiza strukture Voronojevih ćelija generiranih slučajno pakiranim elipsama i primjena na stanična tkiva* (diplomski rad), Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska (2016)
- [5] Kaliman, S., *Morphological analysis of epithelial cells* (doktorska disertacija), Naturwissenschaftlichen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, Njemačka (2018)
- [6] Lovrić, J., Kaliman, S., Klatt M. A., Schröder-Turk, G.E., Smith, A. S., *Structure of epithelial tissue*, DPG Abstract Book (2018)
- [7] Burns, J., *Centroidal Voronoi tessellations* (neobjavljeni rad), Whitman College, Walla Walla, Washington (2009)

- [8] Emiris, T. Z., Tsigaridas, E. P., Tzoumas, G. M., *The predicates for the Voronoi diagram of ellipses*, Symposium on Computational Geometry, 227-236 (2006)
- [9] Delaney, G., Weaire, D., Hutzler, S., Murphy, S., *Random packing of elliptical disks*, Philosophical Magazine Letters, 85 (2): 89–96 (2005)
- [10] Weaire, D., Aste, T., *The Pursuit of Perfect Packing*, CRC Press (2008)
- [11] Okabe, A., Boots, B., Sugihara, K., Sung Nok Chiu, S. N., *Spatial Tessellations – Concepts and Applications of Voronoi Diagrams*, John Wiley (2000)
- [12] Nelson, D., Weinberg, S., Piran, T., *Statistical Mechanics of Membranes and Surfaces*, World Scientific (2004)
- [13] Ashcroft, N. W., Mermin, N. D., *Solid State Physics*, Cengage Learning (1976)
- [14] Egami, T., Billinge, S. J. L., *Underneath the Bragg Peaks: Structural Analysis of Complex Material*, Elsevier (2012)
- [15] Chandler, D., *Introduction to Modern Statistical Mechanics*, Oxford University Press (1987)
- [16] Guinier, A., *X-ray Diffraction In Crystals, Imperfect Crystals, and Amorphous Bodies*, W. H. Freeman and Co. (1963)
- [17] Landau, L. D., Lifshitz, E. M., *Statistical Physics*, Butterworth-Heinemann (1980)
- [18] Sunko, D. K., skripta *Statistička fizika i termodinamika* (skripta kolegija Statistička fizika),
- [19] Kaliman, S., Jayachandran, C., Rehfeld, F., Smith, A. S., *Nuclei shape-based tessellation method for the determination of epithelial cells morphology*, u procesu objavljivanja
- [20] Klatt, M. A. et al., *Universal hidden order in amorphous cellular geometries*, Nature Communications, 811 (2019)
- [21] Qiang, D., Faber, V., Gunzburger, M., *Centroidal Voronoi Tessellations: Applications and Algorithms*, Society for Industrial and Applied Mathematics, 637-676 (1999)
- [22] Torquato, S., Stillinger, F. H., *Local density fluctuations, hyperuniformity, and order metrics*, Physical Review E, 68:069901 (2003)

SAŽETAK

Luka Cavaliere Lokas i Karlo Delić

Vođeni idejom pronalaska fizikalnog modela prema kojem zdravo epitelno tkivo raste i poprima dobro poznatu strukturu, istraživanje smo započeli analizom postojećih opisa. Proučavanjem histoloških uzoraka epitelnog tkiva, uočili smo da stanice koje ga sačinjavaju imaju iščezavajuću rubnu strukturu te da su njihove jezgre oblikovane kao elipse. To je bio povod modeliranju njegove strukture Voronoijevim dijagramom, a kao generatore Voronoijevih ćelija u njemu odabrali smo elipse umjesto dotad korištenih točaka. Iz razlika koje se javljaju u raspodjelama udaljenosti centara masa tih ćelija od centara njima pripadnih elipsa generatora, zaključili smo da slučajna pakiranja elipsa ne opisuju stvarna tkiva dovoljno vjerodostojno. Kako su udaljenosti spomenutih centara manje u tkivima, uočili smo da na slučajna pakiranja trebamo djelovati kako bismo ih smanjili. Ovakav utjecaj postigli smo primjenom Lloydovog algoritma koji djeluje na generatore približavanjem njihovih ishodišta centrima masa pripadnih ćelija i time efektivno uzrokuje povećanje stupnja uređenosti u sustavu. Slična analiza već je provedena za Voronoijeve dijagrame s točkastim generatorima te je uočeno da stanja raznolikih početnih konfiguracija kroz iteracije bivaju prevedena u jednaka, do na statističke pogreške - pojava poznata kao hiperuniformnost. Provjerili smo postojanost ovog trenda za dijagrame s nenuldimenzionalnim generatorima. Kako su ovakvi sustavi kompleksniji, uočili smo da njihove evolucije kroz primjene algoritma nisu jednostavne i jednoznačne kao kod točkastih. Iako se težnja sustava ka hiperuniformnoj strukturi ponovila za slabije elongirane elipse i manje površinske udjele, za ostale kombinacije ova dva parametra zapazili smo njegovu manju ili veću potisnutost. Ovakav razvoj implicira netrivialne utjecaje elongacija i površinskih udjela na djelovanje Lloydovog algoritma i stvaranje hiperuniformnih struktura. Zaključeno je da Lloydov algoritam na sustave koji su parametrima slični stvarnim tkivima djeluje na način da ih tjera ka univerzalnim amorfnim strukturama te je u kontekstu ovog zaključka planirano daljnje proučavanje primjenjivosti ovog algoritma na rješavanje problema modeliranja stvarnih tkiva.

Ključne riječi: epitelno tkivo, slučajno pakiranje, Voronojev dijagram, Lloydov algoritam, strukturni faktor, hiperuniformnost

SUMMARY

Luka Cavaliere Lokas i Karlo Delić

Guided by the idea of finding physical model which describes formation and growth of healthy epithelial tissue which takes well known structure, we have begun our research by analysing existing descriptions. While investigating histological samples of epithelial tissue, we spotted vanishing edge structure in forming cells and their nuclei in shapes of ellipses. This was enough reason to approach modelling its structure using Voronoi diagram as the generators of Voronoi cells, also with ellipses as generators instead of previously used points. From the differences which appear in the distributions of mass centre distances of those cells from the centers of ellipse generators associated with them, we concluded that random packing of ellipses does not describe real tissues quite efficiently. Because previously mentioned distances of centers are observed to be smaller in tissues, we deduced that we should modify random packings so as to reduce these distances. This kind of influence was achieved by application of Lloyd's algorithm which influences generators by bringing their origins toward mass centers of their cells and this effectively causes increment of the settlement degree inside the system. Similar analysis has already been conducted for Voronoi diagrams with point generators and it was noticed that states with diverse initial configurations carried out through iterations become converted into the same ones, up to the statistical errors – phenomenon known as hyperuniformity. We have verified stability of this trend for the diagrams with non-null-dimensional generators. Because of complexity of these systems, it was observed that their evolutions after application of algorithm are not plain and unambiguous as it occurred with those possessing point generators. Although the tendency toward hyperuniform structure appeared again for weakly elongated ellipses and smaller area shares, for other combinations of these two parameters we noticed its minor or greater suppression. This kind of evolution implies nontrivial change of Lloyd's algorithm effects and hyperuniform structure formation with changing elongations and area shares. Thus, it has been concluded that algorithm pushes systems similar to real life tissues towards universal amorphous structures and in regard to this conclusion further exploration of algorithm's effectiveness in achieving modeling of real tissues is anticipated.

Key words: epithelial tissue, random packing, Voronoi diagram, Lloyd's algorithm, structure factor, hyperuniformity