Statistička analiza strukture Voronojevih ćelija generiranih slučajno pakiranim elipsama i primjena na stanična tkiva

Šiller Lovrić, Jakov

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:367683

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET

MATEMATIČKI ODSJEK

Jakov Šiller Lovrić

STATISTIČKA ANALIZA STRUKTURE VORONOJEVIH ĆELIJA GENERIRANIH SLUČAJNO PAKIRANIM ELIPSAMA I PRIMJENA NA STANIČNA TKIVA

Diplomski rad

Voditelj rada:
Doc.dr.sc. Pavle Goldstein

Zagreb, srpanj, 2016.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Zahvaljujem se prof. dr. Ani-Sunčani Smith na mentorstvu i vodstvu kroz izradu ovog diplomskog rada te prilici da se bavim onime čime želim. Velika hvala doc. dr. sc. Pavlu Goldsteinu na nesebičnoj pomoći i savjetima pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujem se svim kolegama iz grupe na ugodno provedenom vremenu i velikodušnoj pomoći. Velika hvala mojoj obitelji i prijateljima što su uvijek uz mene. Najveća zahvala roditeljima i zaručnici Diani na bezuvjetnoj ljubavi, motivaciji i podršci.

Sadržaj

Sadržaj **iv**

Uvod **1**

1 Model **5**
1.1 Elipsa 5
1.2 Slučajno pakiranje elipsi 7
1.3 Voronojev diagram 13
1.4 Prilagođavanje distribucija podacima 17
1.5 Testiranje jednakosti distribucija 22

2 Programi za generiranje podataka **23**
2.1 Implementacija algoritma za slučajno pakiranje elipsi 23
2.2 Program za računanje morfoloških mjera 26
2.3 Generiranje uzorka 27

3 Monodisperzna slučajna pakiranja elipsi **31**
3.1 Distribucije morfoloških mjera 33
3.2 Zaključak poglavlja 44

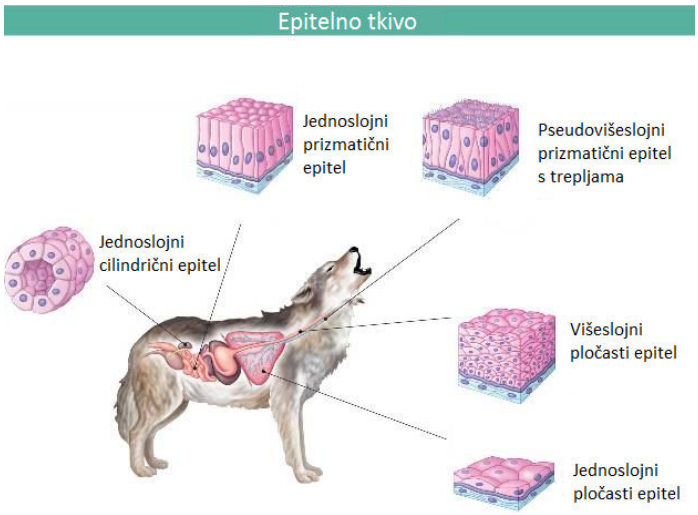
4 Usporedba slučajno pakiranih jezgara i staničnog tkiva **45**

Dodatak **51**

Bibliografija **55**

Uvod

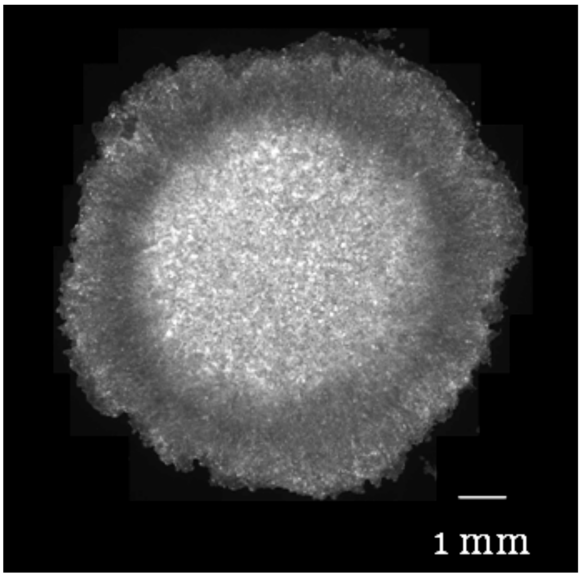
Ovaj diplomski rad motiviran je proučavanjem rasta i strukture epitelnog staničnog tkiva. Epitelno tkivo ili epitel je jedno od četiriju osnovnih staničnih tkiva koje može biti višeslojno i jednoslojno. Razumijevanje strukture potonjeg je i glavna motivacija ovog diplomskog rada. Jednoslojna tkiva najčešće prekivaju površine organa te se mogu naći na više mjesta u tijelu: unutarnje uho, oko (leća), jajnici, želudac, tanko crijevo, debelo crijevo i žučni mjehur. Primjere epitelnih tkiva možemo vidjeti na slici 0.1.



Slika 0.1: Primjeri epitela [1].

Ovakva istraživanja su važna radi razumijevanja procesa kao što su rast i razvoj tkiva, zacjeljivanje rana te progresija tumora, uključujući karcinome koji su uglavnom mutacije epitelnog tkiva. Iz tih razloga je od velikog interesa razviti dobar model za spomenute procese.

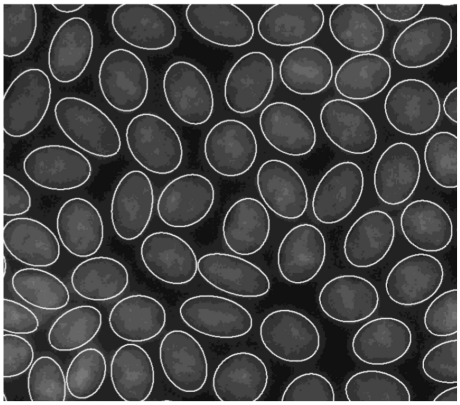
U ovom diplomskom radu nas zanimaju rast i strukturiranje epitelnog tkiva. Želimo odgovoriti na pitanje na koji način se epitelno tkivo strukturira. Jasno nam je da stanice u tkivu troše energiju kako bi održale neko stanje te mi želimo odgovoriti na pitanje unose li pri tome red u tkivo? Očito je da na samu strukturu epitela utječu brojni fizikalni i kemijski procesi, no mi želimo na neki način vidjeti koliki je udio "slučajnosti" u cijelom procesu rasta i strukturiranja epitela. Naizgled možda nije jasno na što mislimo kada kažemo slučajnost i radi li se tu zaista o pravoj slučajnosti, no na ta pitanja ćemo naknadno odgovoriti sljedećim poglavljima.



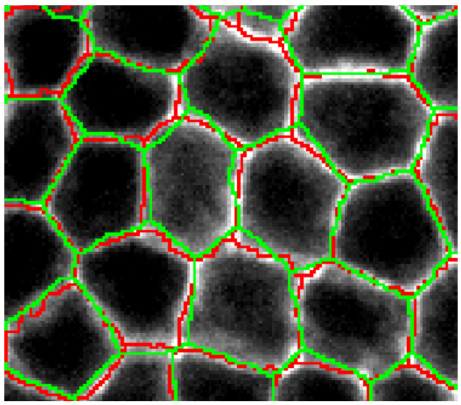
Slika 0.2: Epitelno tkivo uzgojeno na staklu.

Režim rasta i struktura epitela ovisi o podlozi na kojoj tkivo raste [2]. Na slici 0.2 je prikazano epitelno tkivo uzgojeno na staklu (tvrda podloga). Vidimo da tkivo tvori veliku koloniju koja je veće gustoće u sredini nego na rubu. Kako je spomenuto tkivo jednoslojno, zanemarit ćemo treću dimenziju tkiva te ćemo tako modelirati tkivo u dvije dimenzije (2D). U tom slučaju možemo reći da stanice dijele ravninu te time čine teselaciju ravnine. Zanima nas kakva je to teselacija i koja su osnovna svojstva te teselacije. Od ineresa nam je pronaći matematički model za epitelno tkivo.

Tijekom uzgoja epitelnog tkiva, tkivo se slika fluorescentnom mikroskopijom [2] te se dobivene slike analiziraju pomoću Matlaba [3]. Na slici 0.3 možemo vidjeti jezgre i membrane stanica epitela. Vidimo da su jezgre stanica eliptičnog oblika pa ih stoga možemo aproksimirati elipsama. Dalje, ukoliko generiramo Voronojeve ćelije tim elip-



(a) Jezgre stanica epitela aproksimirane elipsama.



(b) Aproksimacija membrana rubovima Voronojevih ćelija.

Slika 0.3: Slike epitelnog tkiva s aproksimacijama.

sama (precizna definicija bit će dana kasnije), vidimo da dobivene linije (zeleno) prilično dobro prate membrane (crveno). Greške pri takvim aproksimacijama su oko 7%. Zbog te činjenice možemo zaključiti da je mehanika jezgre i stanična membrana izuzetno povezana.

Ovaj diplomski sastoji se od tri glavne cjeline. Prvo ćemo definirati i istaknuti najvažnije činjenice vezane uz pojmove kao što su elipsa, slučajno pakiranje elipsi, Voronojeva ćelija i morfološke mjere Voronojevih ćelija. Nakon toga ćemo navesti statističke metode koje koristimo pri analizi našeg modela. Predstavit ćemo algoritam koji koristimo za slučajno pakiranje elipsi [4] i opisati njegovu implementaciju.

Iza toga ćemo nešto reći o samim slučajnim pakiranjima elipsi ovisno o obliku elipsi i o tome kako ih "gusto" pakiramo. Vrlo je važno poznavati osnovna svojstva slučajno pakiranih elipsi kako bismo kasnije znali što se točno događa pri stukturiranju tkiva. Naime, kod slučajnih pakiranja ne vodimo računa o energiji već samo o položajima elipsa te zato možemo razumijeti kako energija i sile između stanica utječu na strukturu tkiva.

Na kraju ćemo dati usporedbu tkiva i našeg "slučajno generiranog tkiva".

Poglavlje 1

Model

U ovom poglavlju ćemo opisati naš model te definirati osnovne pojmove vezane uz taj model kao što su elipsa, slučajno pakiranje elipsi, Voronojev diagram i morfološke mjere Voronojevih ćelija. Isto tako ćemo navesti neka osnovna svojstva modela.

1.1 Elipsa

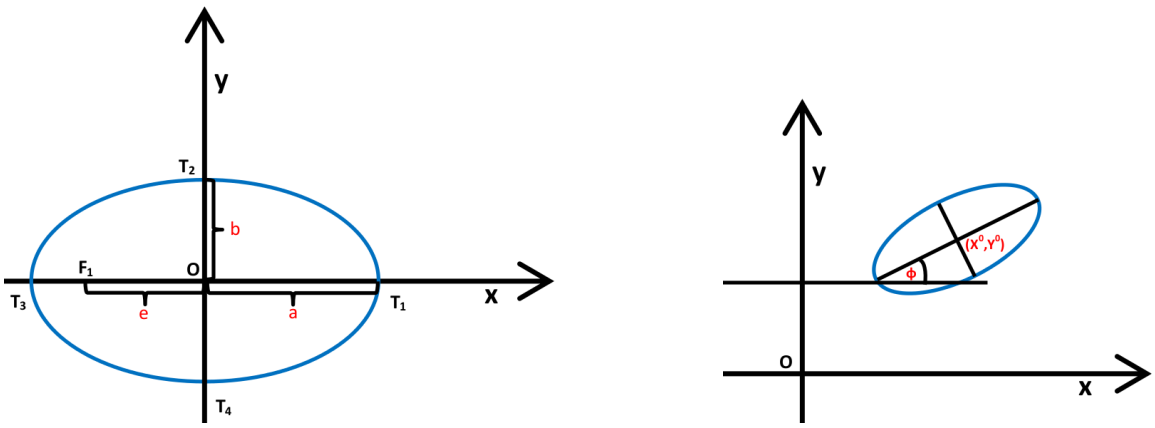
Definicija 1.1.1. *Elipsa je skup točaka u ravnini za koje vrijedi da je zbroj udaljenosti od dviju fiksnih točaka konstantan.*

Dvije fiksne točke nazivamo žarištima i označavamo ih s F_1 i F_2. Linearni ekscentricitet, u oznaci e, je dan s $e = \frac{1}{2}|F_1F_2|$. Polovište dužine $\overline{F_1F_2}$ se naziva ishodište elpipse i označavamo ga s O. Ukoliko je ishodište elipse u ishodištu koordinatnog sustava, tjemena elise su redom $T_1 = (a, 0)$, $T_2 = (0, b)$, $T_3 = (-a, 0)$ i $T_4 = (0, -b)$. Dužine $\overline{OT_1}$ i $\overline{OT_2}$ zovemo redom velika i mala poluos elipse i njihove duljine su redom a i b. Dane veličine možemo vidjeti na Slici 1.1a.

Znamo da je jednadžba elipse sa središtem u ishodištu koordinatnog sustava dana s $\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1$. Parametarska jednadžba elipse je dana s:

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

Ukoliko elipsu zarotiramo za proizvoljan kut ϕ te zatim translatiramo u proizvoljnu



(a) (b)

Slika 1.1: Veličine vezane za elipsu (a), elipsa u ravnini na položaju (x^0, y^0) zarotirana za kut ϕ (b).

točku (x^0, y^0) (Slika 1.1b), njena parametarska jednadžba glasi:

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

Od interesa nam je promatrati i sljedeću veličinu: s e^{-1} ćemo označiti omjer male i velike poluosi elipse. Dakle, $e^{-1} = \frac{b}{a}$. Omjer poluosi elipse e^{-1} nam određuje oblike elipse. Možemo vidjeti da je $e^{-1} \in (0, 1]$. Što je je e^{-1} manji, to su elipse izduženije, a kada je $e^{-1} = 1$, elipse su kružnice s polumjerom $r = a = b$. Omjer male i velike poluosi elipse ćemo još nazivati i elongacija elipse. Podskup ravnine omeđen elipsom je dan jednadžbom $\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} \leq 1$ i njegova površina je πab.

1.2 Slučajno pakiranje elipsi

Problem pakiranja je vrlo intuitivan. Zamislimo neke predmete koje želimo spakirati u neku kutiju. Možemo se zapitati sljedeća pitanja:

- Koliko najviše predmeta možemo spakirati u danu kutiju te koliki je najveći volumen kutije koji možemo ispuniti danim predmetima?
- Kako rasporediti predmete u kutiji, tj. koji algoritam koristiti da bi ih mogli što bolje i gušće spakirati?

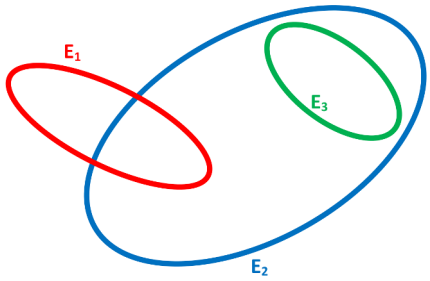
Jedno od intuitivnih rješenja spomenutog problema je sljedeće. Zamislimo da u kutiju naslažemo bez nekog reda koliko god predmeta možemo. Kada smo napunili kutiju, protresti ćemo je da bi predmeti poprimili neki novi položaj i malo se staložili. Tada će u kutiji nastati još mjesta pa možemo ponovno naslagati određeni broj predmeta. Taj postupak možemo ponavljati dok više nećemo moći niti jedan predmet staviti u kutiju.

Definicija slučanog pakiranja elispi

Precizirajmo sada opisani problem. Zamislimo da je kutija neki proizvoljni pravokutnik u $\mathbb{R}^2$. Neka elipse predstavljaju dane predmete. Radi lakšeg izražavanja, od sada pod pojmom elipsa podrazumijevamo podskup ravnine omeđen elipsom. Dakle elipsa je $\{(x, y) \in \mathbb{R}^2 \mid \frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} \leq 1\}$. Naš problem pakiranja možemo definirati na sljedeći način:

Definicija 1.2.1. *Neka je dan skup elipsa $E = \{E_i, E_i \text{ elipsa}, i \in 1, \ldots, n, n \in \mathbb{N}\}$ i pravokutnik P u $\mathbb{R}^2$. Pakiranje elipsi je uređeni par (E,P) takav da su položaji i rotacije elipsa E_i proizvoljne $\forall i \in \{1, \ldots, n\}$, da je $E \subseteq P$ te $E_i \cap E_j = \emptyset$, $i \neq j$, $i, j \in \{1, \ldots, n\}$.*

Položaji kakve elipse ne smiju poprimiti u pakiranju prikazani su u Slici 1.2.



Slika 1.2: Elipse E_1 i E_2 se sijeku a elipsa E_3 je unutar elipse E_2.

Da bismo pronašli slučajno pakiranje za elipse $E_i, i \in \{1, \ldots, n\}, n \in \mathbb{N}$ s poluosima a_i, b_i i pravokutnik P u $\mathbb{R}^2$, moramo pronaći x_i^0, y_i^0, ϕ_i takve da je prethodna definicija zadovoljena.

Jasno je da postoje slučajevi kada je nemoguće pronaći pakiranje elipsi. Jedan trivijalan primjer je kada je površina pravokutnika P manja od sume svih površina elipsi iz E. Iz tog razloga u interesu nam je imati mjeru koja nam daje odnos površina danih elipsi i površine pravokutnika. Time smo motivirali sljedeću definiciju.

Definicija 1.2.2. *Neka su dane elipse $E_i, i \in \{1, \ldots, n\}, n \in \mathbb{N}$ s poluosima a_i, b_i i pravokutnik P s duljinama stranica p i q. Definiramo površinski udio elipsi u pravokutniku (u oznaci ρ) s*

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^{n} \pi a_i b_i}{pq}$$

ρ ćemo nadalje zvati samo površinski udio. Površinski udio nam govori koji udio pravokutnika će zauzimati elipse ukoliko ih spakiramo. Jasno je po prethodnoj diskusiji da pakiranje elipsi ne postoji ukoliko je $\rho > 1$.

Nije nam od interesa dane elipse proizvoljno poslagati u pravokutnik već bismo voljeli da se elipse pakiraju slučajno. Pod time mislimo da bismo željeli da položaji i orijentacije elipsi budu slučajno odabrani uz uvjete iz definicije pakiranja elipsi. Time smo motivirali sljedeću definiciju:

Definicija 1.2.3. *Slučajno pakiranje elipsi jest pakiranje elipsi gdje su x_i^0, y_i^0 i ϕ_i slučajno generirani brojevi.*

Važno je naglasiti da prethodna definicija nije jasna i precizna. Nije nam jasno iz koje distribucije dolaze spomenuti slučajno generirani brojevi te jesu li položaji i orijentacije elipsa uopče slučajni. Detaljnija rasprava o ovom problemu bit će dana u sljedećem pododjeljku.

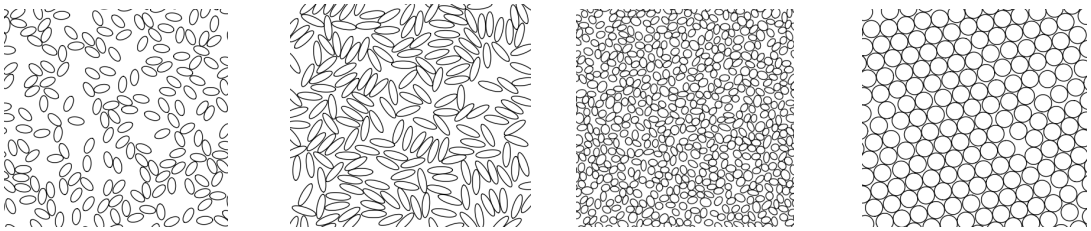
Sada kada imamo opisan problem željeli bismo nešto reći o slučajnom pakiranju. Pod time mislimo da bismo željeli nešto reći o strukturi slučajnog pakiranja. Jasno nam je da će s porastom površinskog udjela ρ elipse koje pakiramo imati manje mjesta. Zato nas zanima kako će se elipse organizirati za različite iznose od ρ. Također nameće nam se pitanje hoće li struktura pakiranja elipsa ovisiti o oblicima elipsa koje pakiramo? Točnije, hoće li se izdužene elipse s malim e^{-1} pakirati isto kao i elipse s velikim e^{-1}?

Da bismo lakše mogli odgovoriti na ova pitanja, razlikovat ćemo dvije vrste pakiranja elipsi.

Definicija 1.2.4. *Za slučajno pakiranje elipsi kažemo da je monodisperzno ako su sve elipse koje pakiramo jednakog oblika i veličine. Slučajno pakiranje elipsi koje nije monodisperzno nazivamo polidisperzno.*

Dakle, pakiranje elipsi (E, P) je monodisperzno ako vrijedi $a_i = a$, $b_i = b$, $i \in \{1, \ldots, n\}$ gdje su $a, b \in \mathbb{R}$.

Primjeri monodisperznih i polidisperznih slučajnih pakiranja elipsi su dani na Slici 1.3.



(a) $e^{-1} = 0.5, \rho = 0.35$ (b) $e^{-1} = 0.3, \rho = 0.5$ (c) Polidisperzno pakiranje, $\rho \approx 0.6$ (d) $e^{-1} = 1, \rho = 0.8$

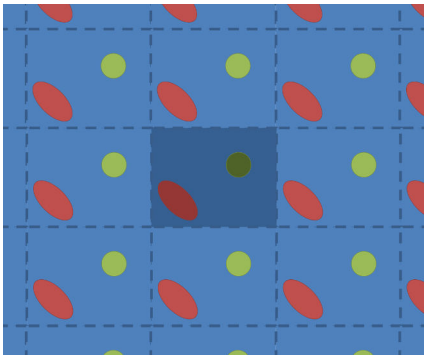
Slika 1.3: Primjeri slučajnih pakiranja elipsi za različite elongacije elipsi e^{-1} i površinske udjela pakiranja ρ.

Uz slučajna pakiranja se veže i jedan važan pojam: slučajno gusto pakiranje (eng. *random close pack (RCP)*). Slučajno gusto pakiranje označava maksimalan površinski udio ρ za koji je dano pakiranje slučajno. Slučajno gusto pakiranje ćemo označavati s ρ_{RCP}. Jasno je kako pojam slučajnog gustog pakiranja nije matematički jasno definiran ali nam je jasno što bi trebao označavati. Kada površinski udio pakiranja prijeđe ρ_{RCP}, pakiranje gubi slučajnost i uređenost u sustavu postaje dominantna. Eksperimentima je izmjereno da je za sfere $\rho_{RCP} \approx 0.64$ [12] a za elipsoide $\rho_{RCP} \approx 0.74$ [13].

Algoritam za slučano pakiranje elipsi

Prije opisivanja algoritma za slučajno pakiranje elipsa željeli bismo dati jednu tehničku napomenu.

- **Periodični rubni uvjeti.** Slučajno pakiranje elipsi (E, P) možemo smatrati nekom vrstom sustava. Taj sustav ima svoje rubne uvjete, u ovom slučaju to je rub pravokutnika. U praksi se vidi da rub pravokutnika utječe na pakiranje elipsi koje se nađu blizu ruba. Zato bismo željeli te rubne uvjete nekako neutralizirati, da oni što slabije utječu na naše pakiranje. Rješenje tog problema su periodični rubni uvjeti. Uz periodične rubne uvjete, pravokutnik se replicira kroz ravninu tako da tvori beskonačnu rešetku. Tako smo dobili beskonačno mnogo kopija sustava i to nam omogućava da elipsa izlaskom na jednu stranu pravokutnika ponovno uđe na suprotnu stranu

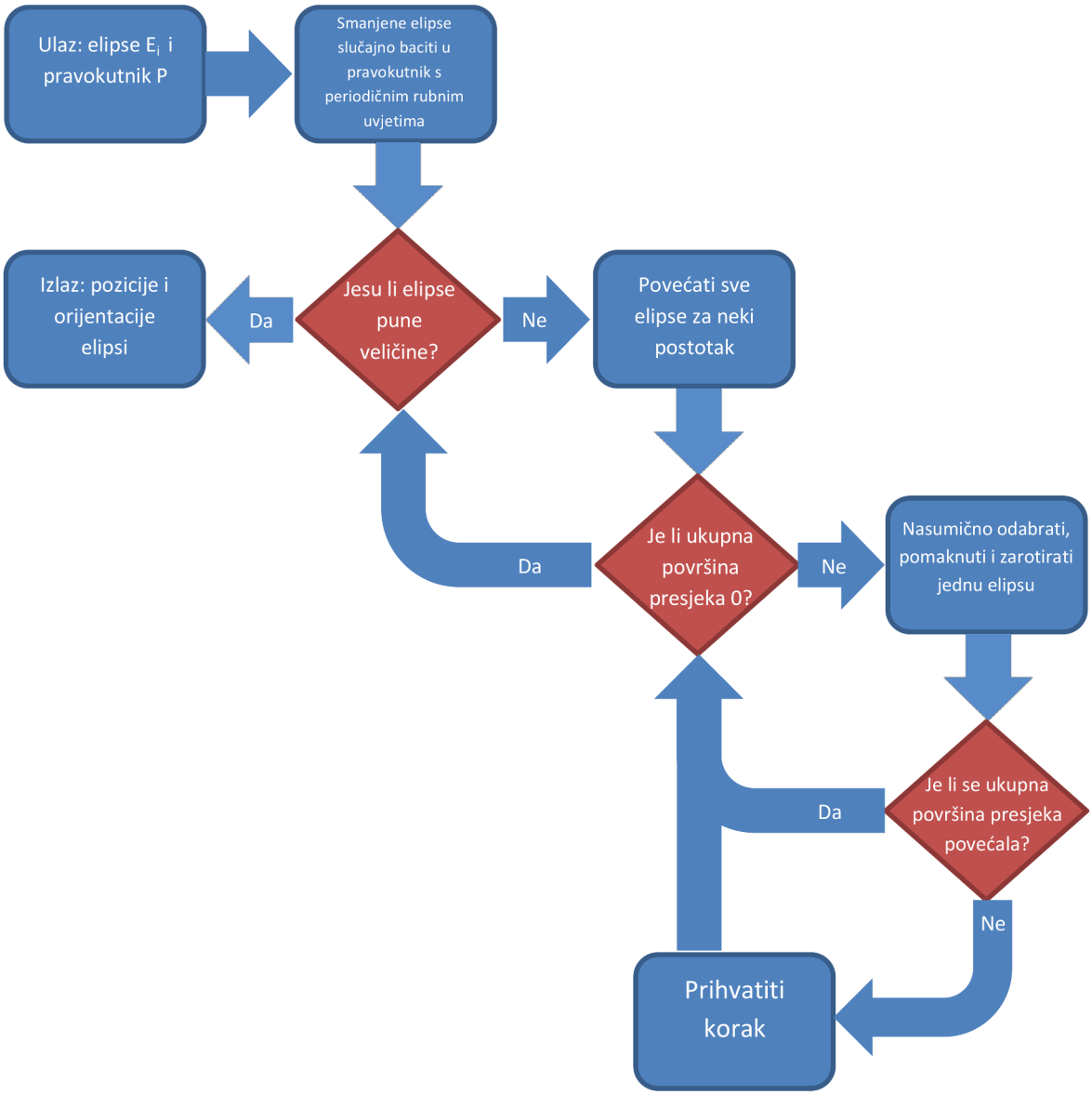


Slika 1.4: Periodični rubni uvjeti

u pravokutnik. Uočimo da periodični rubni uvjeti ne mijenjaju površinski udio ρ. Periodični rubni uvjeti su ilustrirani na Slici 1.4.

Dalje se bavimo pitanjem kako za dane elipse pronaći neko slučajno pakiranje. U principu bismo trebali baciti sve elipse istovremeno, međutim to je nemoguće realizirati, budući da računalo sa svakim objektom operira serijski. Alternativno moguće je sljedeće rješenje: Elipse iz danog skupa izvlačimo jednu po jednu i slučajno ih "bacamo" unutar pravokutnika. Iako se to rješenje može učiniti dobrim, lako se može vidjeti da to rješenje ima jedan veliki nedostatak. Ukoliko nam je površinski udio koji želimo doseći velik, može se dogoditi da smo jedan dio danih elipsi uspješno bacili, no da iduću elipsu nemamo kamo baciti jer će se sjeći s nekom od postojećih elipsi. Taj problem se može dogoditi iako potencijalno ima još mjesta za pakiranje preostalih elipsi zbog toga što su one zauzele specifične slučajne položaje unutar pravokutnika. Sada nam je jasno da se tim algoritam ne pronalazi nužno slučajno pakiranje elipsi iako ono postoji.

Da bismo izbjegli taj problem, koristimo algoritam slučano pakiranje elipsi dan u [4]. Sve elipse razmjerno smanjimo i pridružimo im ishodišta slučajno generiranim točkama unutar pravokutnika. Pretpostavimo da se te elipse ne sijeku. Sve dok elipse nisu zadanih veličina, povećamo ih za neki postotak. Kada ih povećamo, pogledamo ukupnu površinu presjeka svih elipsa. Ukoliko je ukupna površina jednaka 0, vratimo se na prethodni korak. Ukoliko je ona različita od 0, na slučajan način odaberemo jednu od elipsi, pomaknemo je za slučajno određen korak i zarotiramo ju za slučajno određen kut. Ukoliko se presjek te elipse s ostalim elipsama nije povećao, prihvatimo korak i vraćamo se na provjeru ukupnog presjeka svih elipsi. Ako se presjek te pomaknute elipse s ostalim elipsama povećao, taj korak ne prihvaćamo i ponovno nasumično biramo jednu elipsu. Diagram toka ovog algoritma je na Slici 1.5.



Slika 1.5: Diagram toka algoritma za slučajno pakiranje elipsi

Kada detaljnije analiziramo ovaj algoritam, uviđamo sličnost u ideji između njega i motivacije na početku ovog poglavlja. Razlika je u tome što ovaj algoritam sve elipse "baca" u pravokutnik odmah na početku, zatim ih povećava i usporedno s tim ih "trese" sve dok elipse nisu zadane veličine.

Uočimo još jednu naizgled sitnicu, ali vrlo bitnu stvar kod ovog algoritma. Pomak i rotaciju elipse prihvaćamo ako se ukupni presjek nije povećao. Dakle, ako smo nasumično odabrali elipsu koja se ne siječe niti s jednom elipsom te smo ju slučajno pomaknuli tako da je taj presjek i dalje 0, taj korak prihvaćamo. To pomicanje elipsi koje se ne sijeku omogućuje da cijeli sustav sudjeluje u smanjivanju ukupnog presjeka i da algoritam zaista pronađe pakiranje, ukoliko ono postoji.

Sada nam je jasno da pakiranja kakva želimo proučavati nisu slučajna i da ovaj algoritam ne reproducira sustav koji je slučajan. Preciznije bi bilo reći da je dani algoritam algoritam stohastičke optimizacije i da mi tražimo pakiranje koje je optimalno u smislu najmanje moguće površine presjeka elipsa unutar pravokutnika.

Smatra se da ovakav algoritam reproducira pakiranje koje je najsličnije s pakiranjem koje maksimizira entropiju, pa se takva pakiranja u literaturi kao i u nastavku ovog rada nazivaju slučajna pakiranja.

1.3 Voronojev diagram

U ovom odjeljku ćemo definirati Voronojev diagram te pokazati neka osnovna svojstva Voronojevih diagrama i Voronojevih ćelija. Voronojev diagram se može definirati u prostoru $\mathbb{R}^n$, no mi ćemo se zadržati u $\mathbb{R}^2$.

Najprije, neka je $d : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^2 \longrightarrow \mathbb{R}$ euklidska udaljenost na $\mathbb{R}^2$. Ako su $x = (x_1, x_2)$ i $y = (y_1, y_2)$ u $\mathbb{R}^2$, tada je $d(x, y) = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2}$.

Dalje, ukoliko je $S \subseteq \mathbb{R}^2$, udaljenost između točke $x \in \mathbb{R}^2$ i S, u oznaci $d(x, S)$ definiramo s $d(x, S) = \inf_{y \in S} d(x, y)$. Trivijalno vrijedi da ako je $x \in S$, da je tada $d(x, S) = 0$.

Ideja Voronojevog diagarama je sljedeća. Pretpostavimo da imamo n podskupova od ravnine. Mi želimo podijeliti ravninu na n dijelova tako da i-ti dio ravnine sadrži one točke koje su najbliže i-tom podskupu ravnine. Prvo ćemo definirati Voronojev diagram gdje su spomenuti podskupovi točke u ravnini.

Definicija 1.3.1. *Neka je $P = \{p_1, p_2, \dots p_n\}, n \geq 2$, $n \in \mathbb{N}$. Neka je $p_i \neq p_j$ za $i \neq j$, $i, j \in \{1, \dots, n\}$. Definiramo Voronojevu ćeliju od p_i, u oznaci $V(p_i)$ s*

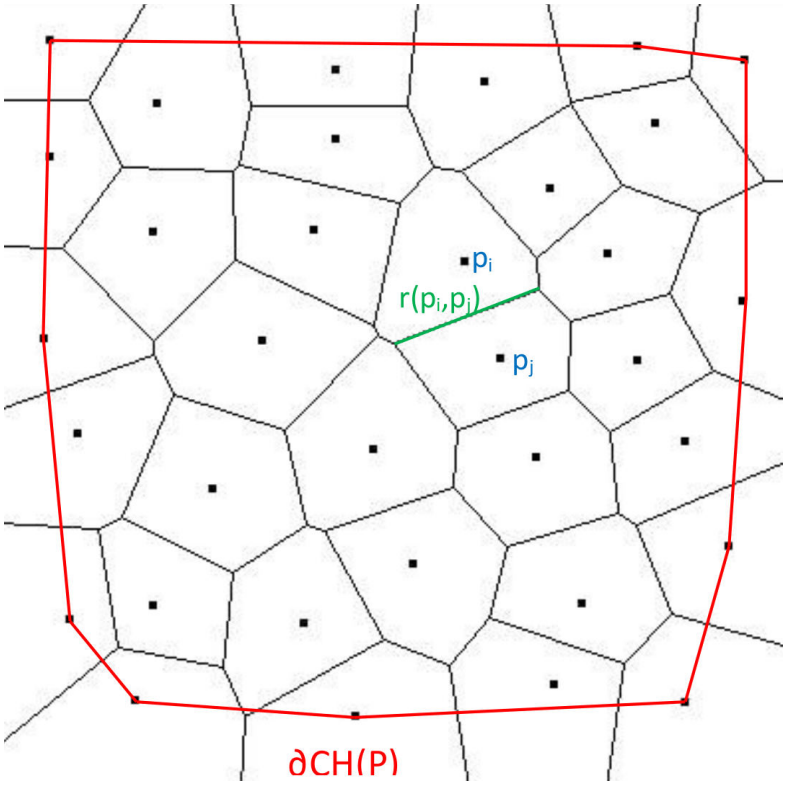
$$V(p_i) = \{x \mid d(x, p_i) \leq d(x, p_j), \forall j \neq i, j \in \{1, \dots, n\}\}$$

Dalje, skup $V = \{V(p_1), V(p_2), \dots V(p_n)\}$ nazivamo Voronojev diagram od P.

Primjer Voronojevog diagrama prikazujemo na Slici 1.6. Prvo, uočimo da su ovako definirana Voronojeva područja konveksni skupovi. Točke p_i zovemo *generatori* Voronojevog diagrama V. Voronojevu ćeliju ćemo skraćeno označavati s V_i. Dalje, skupove $r(p_i, p_j) = V_i \bigcap V_j, i \neq j$ zovemo *rub* Voronojevih područja V_i i V_j. Rubove možemo označavati i s r_i, pri čemu i dolazi iz nekog drugog indeksnog skupa I. Trivijalno vrijedi za $x \in r(V_i, V_j)$ da je $d(x, p_i) = d(x, p_j)$. Skup rubova koji okružuju Voronojevu ćeliju V_i zovemo *granica* od V_i. *Vrh* u Voronojevom diagramu nazivamo točku jednako udaljenu od bilo koja tri generatora i označavamo ga s v_j za $j \in J$. Vrhovi su krajnje točke rubova i broj rubova koji završavaju u vrhu zovemo stupanj vrha. Ukoliko je stupanj svakog vrha 3, tada je Voronojev diagram V nedegeneriran. Inače je V degeneriran.

Voronojev diagram možemo promatrati i na nekom $S \subseteq \mathbb{R}^2$. Tada $V_{\cap S} = \{V_1 \cap S, V_2 \cap S, \dots, V_n \cap S\}$ zovemo *omeđen Voronojev diagram*. Ako Voronojeva ćelija V_i dijeli granicu s rubom od S, onda ju zovemo *granična Voronojeva ćelija*.

Sljedeći pojam nam mnogo govori o strukturi Voronojeva diagrama. *Konveksna ljuska* je najmanji konveksni skup koji sadrži generatore Voronojevog diagrama i označavamo ju s $CH(P)$. Sada trivijalno slijede sljedeće tvrdnje:



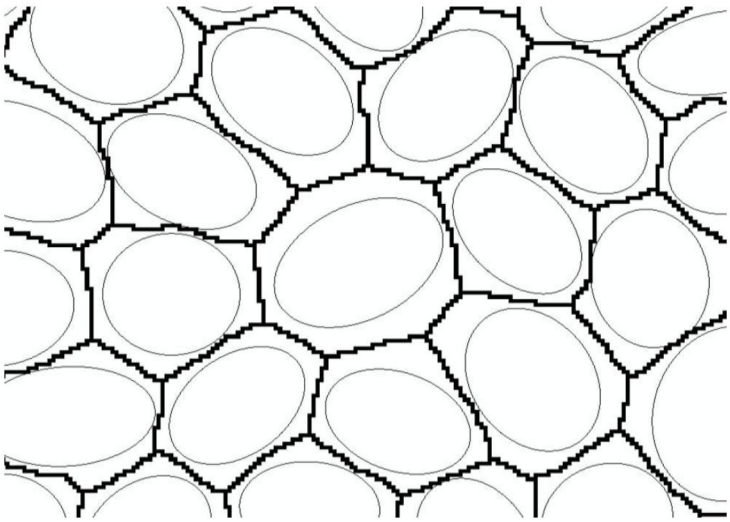
Slika 1.6: Voronojev diagram generiram točkama [19].

- Voronojeva ćelija V_i je neomeđena ako je p_i na rubu od $CH(P)$, tj. $p_i \in \partial CH(P)$.
- Rub $r(p_i, p_j)$ je dužina ako pravac koji povezuje p_i i p_j nije na rubu od $CH(P)$.
- Rub $r(p_i, p_j)$ je polupravac ako generatori nisu kolinearni te su p_i i p_j uzastopne točke na rubu od $CH(P)$.
- Svi rubovi su pravci ako su generatori iz P kolinearni.

Još jedno važno svojstvo Voronojevog diagrama je da je prosječni broj rubova koji omeđuju svaku Voronojevu ćeliju manji od 6. Ta činjenica proizlazi iz Eulerove formule za planarne grafove.

Od interesa nam može biti i Voronojev diagram kada generatori nisu točke nego proizvoljni podskupovi ravnine. Time motiviramo sljedeću definiciju.

Definicija 1.3.2. *Neka je* $S = \{S_i \subset R^2$ *gdje je* $i \in \{1, \ldots, n\}, n \geq 2,\ n \in \mathbb{N}\}$. *Neka je* $S_i \bigcap S_j = \emptyset$ *za* $i \neq j$, $i, j \in \{1, \ldots, n\}$. *Definiramo Voronojevu ćeliju od* S_i, *u oznaci* $V(S_i)$



Slika 1.7: Voronojev diagram generiram elipsama.

s

$$V(S_i) = \{x \mid d(x, S_i) \leq d(x, S_j), \forall j \neq i, j \in \{1, \ldots, n\}\}$$

Dalje, skup $V = \{V(S_1), V(S_2), \ldots V(S_n)\}$ *nazivamo Voronojev diagram od S.*

U našem slučaju, podskupove ravnine će predstavljati elipse i promatrat ćemo Voronojev diagram za elipse koje su slučajno spakirane u neki pravokutnik. Primjer Voronojevog diagrama generiranog elipsama je prikazan na Slici 1.7.

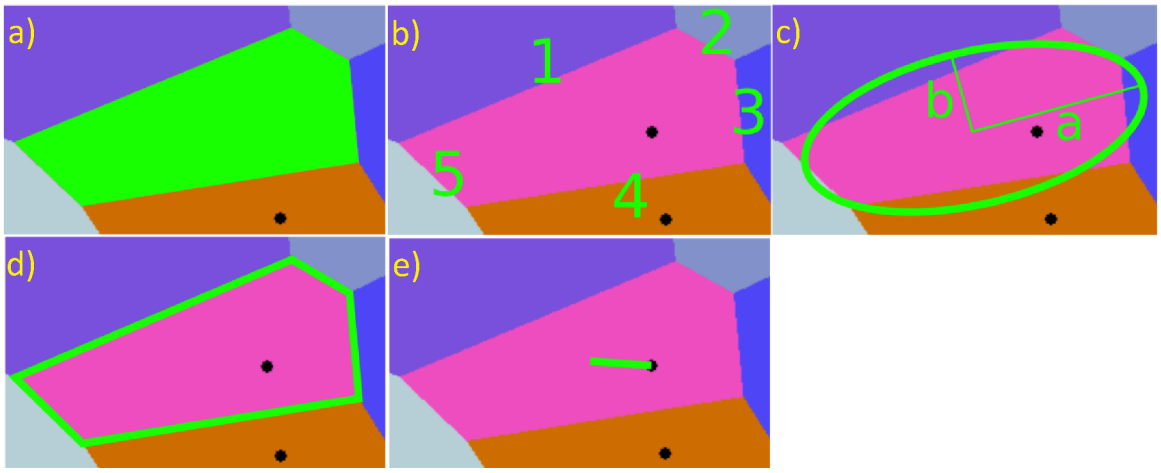
Upravo nam je Voronojev diagram generiran elipsama bitan jer je taj model dobar za naše stanično tkivo. U prošlosti se koristio Voronojev diagram generiram centrima masa jezgara kao model za epitelno tkivo no može se vidjeti da je Voronojev diagram generiram elipsama (jezgrama) značajno precizniji model [3].

Željeli bismo nešto reći o Voronojevim ćelijama generiranim slučajno pakiranim elipsama. Zato nam je od interesa definirati neke veličine odnosno mjere koje će opisivati Voronojeve ćelije. Prije svega uočimo da će sve naše Voronojeve ćelije biti omeđene, budući da radimo Voronojev diagram u pravokutniku. Ta konstatacija nam je važna zbog veličina koje ćemo definirati u narednom odlomku.

Morfološke mjere Voronojevih ćelija

U ovom pododjeljku ćemo definirati mjere koje ćemo koristiti za analizu Voronojevih ćelija. Za proizvoljnu Voronojevu ćeliju promatramo sljedeće veličine:

1. Površina
2. Opseg
3. Elongacija
4. Broj susjeda
5. Aritmetička sredina duljine kontakata
6. Standardna devijacija duljine kontakata
7. Udaljenost centra mase Voronojeve ćelije od ishodišta pripadne generirajuće elipse
8. Orijentacija



Slika 1.8: Morfološke mjere (zelena boja), redom: površina, broj susjeda, elongacija, opseg i udaljenost centra mase

Te veličine ćemo zvati morfološke mjere Voronojevih ćelija ili skraćeno morfološke mjere. Morfološke mjere su ilustrirane na slici 1.8. Neke od tih mjera su jasne same po sebi i nema potrebe za detaljnijim opisom. Tako su površina Voronojeve ćelije i udaljenost centra mase Voronojeve ćelije od ishodišta pripadne generatorske elipse same po sebi jasne. Opseg Voronojeve ćelije je duljina svih rubova koji čine granicu te iste ćelije (slika 1.8 d). Broj susjeda je broj Voronojevih ćelija s kojima dotična ćelija dijeli zajednički rub (slika 1.8 b). Aritmetička sredina i standardna devijacija duljine kontakata su aritmetička sredina i standardna devijacija duljine rubova pripadne Voronojeve ćelije.

Elongacija Voronojeve ćelije se računa tako da se pomoću osnih momenata inercije ćeliji pridruži elipsa (slika 1.8 c). Elongacija ćelije je tada elongacija te elipse. Orijentacija ćelije je kut koji zatvaraju pravac na kojemu leži velika poluos pridružene elipse i x os koordinatnog sustava.

1.4 Prilagođavanje distribucija podacima

Od interesa će nam biti pronaći neki vjerojatnosni model za svaku od morfoloških mjera definiranih u prošlom odjeljku.

Motiv za gama distribuciju

Sljedeći rezultat je dan u članku koji proučava pakiranja krutih čestica za različite protokole pakiranja [15]. Za neke protokole pakiranja postoje fluktuacije u volumnom udjelu koji se dostiže pa je zato od interesa znati distribuciju tih volumnih udjela.

Neka je V volumni udio čestica koje su pakirane nekim protokolom. Tada entropija sustava iznosi

$$S = -\sum_V p(V) \ln p(V) + \sum_V p(V) S(V)$$

gdje je $p(V)$ vjerojatnost stanja sustava s volumnim udjelom V a $S(V)$ entropija stanja s volumnim udjelom V.

Ako su sva mikorskopska stanja (stanja sustava koja imaju volumni udio V) apriori jednako vjerojatna, vrijedi

$$S(V) = \ln \Omega(V)$$

gdje je $\Omega(V)$ broj mikroskopskih stanja koja su klasificirana pod isto stanje volumnog udjela V.

Uz uvjet da je prosječni zauzeti volumen jednak $\overline{V}$ vrijedi da sljedeći izraz maksimizira entropiju:

$$p(V) = \frac{\Omega(V) e^{-V/\chi}}{\sum_{V'} \Omega(V') e^{-V'/\chi}} \tag{1.1}$$

gdje je χ^{-1} Lagrangeov multiplikator (konstanta) fiksiran ograničenjem na prosječni volumen:

$$\overline{V} = \sum_V V p(V). \tag{1.2}$$

Budući da je jednadžba 1.1 generalni rezultat klasične teorije ekvilibrija u statističkoj mehanici, potrebno je izračunati broj mikroskopskih stanja $\Omega(V)$. Za to su potrebne neke daljnje pretpostavke. Pretpostavimo da smo podijelili pakiranje na k elementarnih ćelija. Neka su c svojstva tih ćelija i pretpostavimo da je mikroskopsko stanje sustava klasificirano u smislu tih svojstava: $\Psi = \{c_1, c_2, \ldots, c_k\}$. Pretpostavimo da ćelije mogu imati proizvoljan

volumen veći od v_{min} te da cijeli sustav ima volumen V. Dalje, pretpostavimo da su svojstva ćelija c_i potpuno određena volumenima ćelija v_i ili da su nezavisna od v_i. Tada vrijedi:

$$\Omega(V) = \frac{1}{\Lambda^{3k}} \int_{v_{min}}^{V} dv_1 \int_{v_{min}}^{V} dv_2 \ldots \int_{v_{min}}^{V} \delta(v_1 + v_2 + \ldots + v_k - V)\, dv_k \tag{1.3}$$

gdje je Λ konstanta koja je određena veličinom svake od k ćelija (analogno Debyevoj veličini), a δ Diracova funkcija.

Substitucijom jednadžbe 1.3 u jednadžbu 1.1 i pomoću jednadžbe 1.2 dobivamo da je

$$\chi = \frac{(\overline{V} - kv_{min})}{k}$$

i da vrijedi:

$$p(V) = \frac{k^k}{\Gamma(k)} \frac{(V - V_{min})^{k-1}}{(\overline{V} - V_{min})^k}\, e^{\left(-k\frac{V - V_{min}}{\overline{V} - V_{min}}\right)} \tag{1.4}$$

Uočimo da za cijeli izvod jednadžbe 1.4 nije važna veličina početnog sustava, pa jednadžba 1.4 vrijedi i za volumene Voronojevih ćelija.

Iako je ovaj izvod za pakiranja u tri dimenzije, naslućujemo da bi površine naših Voronojevih ćelija mogle biti gama distribuirane.

Generalizirana gama distribucija

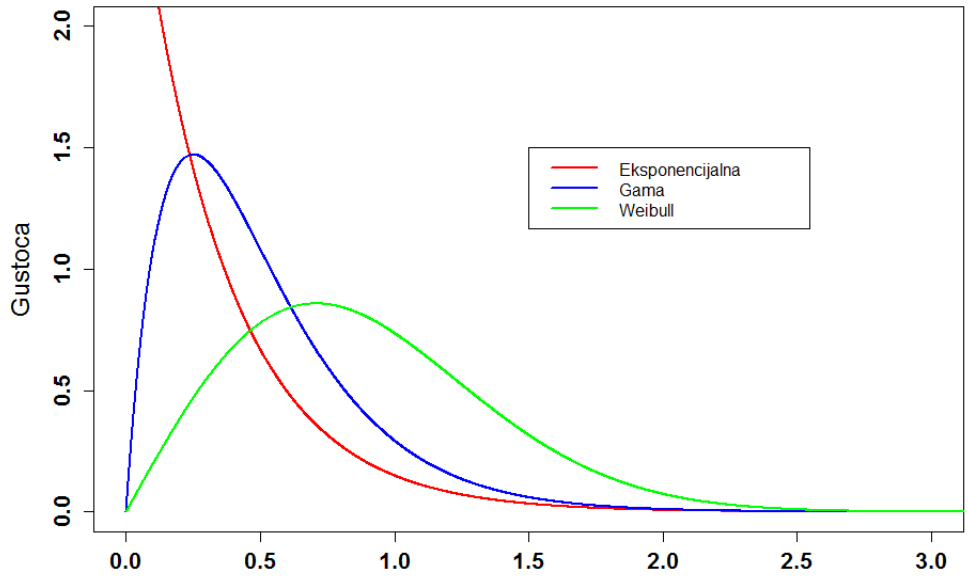
Definicija 1.4.1. *Neprekidna slučajna varijabla X ima generaliziranu gama distribuciju s parametrima α, τ, $\lambda > 0$ i $x_0 \in \mathbb{R}$ ako joj je gustoća f dana s*

$$f(x) = \frac{\tau}{\lambda\Gamma(\alpha)} \left(\frac{x - x_0}{\lambda}\right)^{\alpha\tau - 1} e^{-\left(\frac{x - x_0}{\lambda}\right)^{\tau}} \mathbb{1}_{[x_0, +\infty>}(x) \tag{1.5}$$

gdje je Γ gama funkcija a $\mathbb{1}$ karakteristična funkcija.

Parametri α i τ su parametri oblika funkcije gustoće, λ je parametar skale a x_0 je parametar položaja koji definira sliku slučajne varijable X s generaliziranom gama distribucijom. Parametrom x_0 reguliramo na kojem intervalu želimo distribuciju te će nam on biti od velike važnosti u sljedećim poglavljima.

Uočimo odmah da ako fiksiramo $\tau = 1$ u jednadžbi 1.5, dobivamo funkciju gustoće obične gama distribucije, za $\alpha = 1$ dobivamo funkciju gustoće Weibullove distribucije a za $\alpha = 1$ i $\tau = 1$ dobivamo funkciju gustoće eksponencijalne distribucije s parametrom $\frac{1}{\lambda}$. Dakle, generalizirana gama distribucija je između ostaloga generalizacija gama, Weibullove i eksponencijalne distribucije (slika 1.9).



Slika 1.9: Podfamilije generalizirane gama distribucije s parametrima $x_0 = 0$, $\alpha = \tau = 1, \lambda = \frac{1}{3}$, $\alpha = 2, \tau = 1, \lambda = \frac{1}{4}$, $\alpha = 1, \tau = 2, \lambda = 1$.

Prilagodba modela podacima

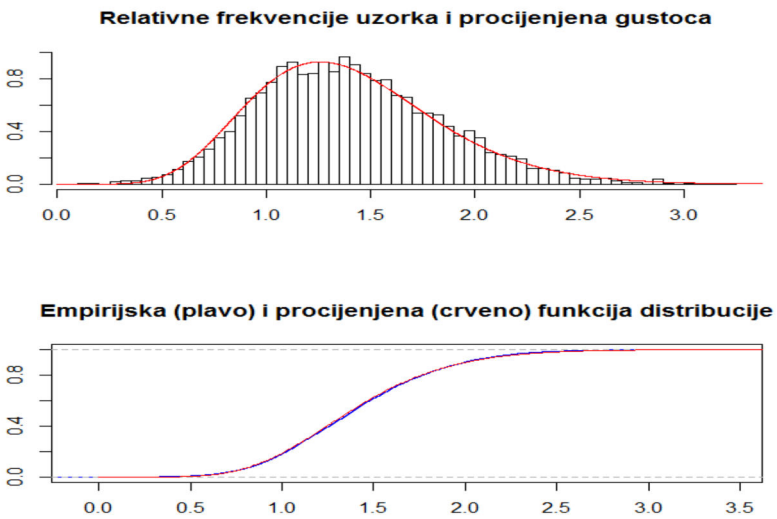
Kada pretpostavimo da bi naši podaci mogli dolaziti iz nekog modela, želimo procijeniti parametre modela tako da najbolje odgovaraju podacima te tada testirati je li prilagođeni model dobar. Da bismo procijenili parametre modela podacima, koristimo procijenitelj maksimalne vjerodostojnosti, skraćeno MLE.

Neka je $\mathbb{X} = \{X_i, i = 1, ..., n\}$, $n \in \mathbb{N}$ slučajan uzorak iz modela $P = P(f(x;\theta), \theta \in \Theta)$, gdje je $f(x;\theta)$ funkcija gustoće s parametrima θ iz parametarskog prostora Θ. Neka je $\mathbb{x} = \{x_i, i = 1, ..., n\}$, $n \in \mathbb{N}$ realizacija slučajnog uzorka $\mathbb{X}$. Dalje, neka je $L(\theta|\mathbb{x})$ funkcija vjerodostojnosti definirana s

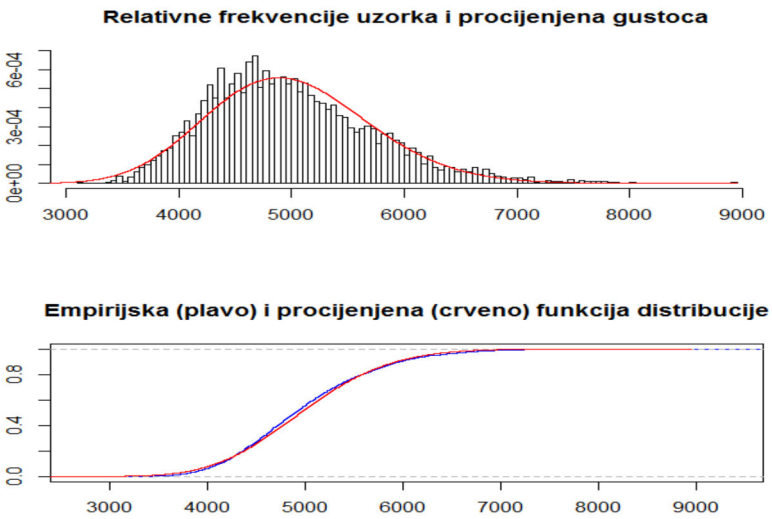
$$L(\theta|\mathbb{x}) := \prod_{i=1}^{n} f(x_i;\theta) \, .$$

Definicija 1.4.2. *Procjenitelj metodom maksimalne vjerodostojnosti (MLE), u oznaci $\hat{\theta}$ je dan s*

$$\hat{\theta} := \max_{\theta \in \Theta} L(\theta|\mathbb{x}) \, .$$



(a) Dobra prilagodba



(b) Loša prilagodba

Slika 1.10: Grafički prikaz dobre i loše prilagodbe modela podacima

Nakon što procijenimo parametre prilagođenog modela, želimo testirati je li prilagođeni model dobar. Prvo što možemo napraviti jest grafički prikazati procijenjenu gustoću zajedno s histogramom podataka i procijenjenu funkciju distribucije zajedno s empirijskom funkcijom distribucije podataka. Primjeri takvih grafičkih prikaza su dani na slici 1.10. Na temelju tog grafičkog prikaza možemo odbaciti ili ne odbaciti prilagođeni model. Jasno je kako snaga takvog testa nije velika pa želimo na još neki način testirati koliko je naša

prilagodba dobra. Za to možemo koristiti Pearsonov χ^2 test.

Pearsonov χ^2 test testira dolaze li podaci iz neke distribucije. Neka je X promatrano statističko obilježje, $\mathbb{X} = \{X_i, i = 1, ..., n\}$ slučajan uzorak i $\mathbb{x} = \{x_i, i = 1, ..., n\}$ realizacija tog slučajnog uzorka $\mathbb{X}$ za dovoljno veliki $n \in \mathbb{N}$. Neka je F_0 pretpostavljena vjerojatnosna distribucija s $d \in \mathbb{N}$ neznanih (procijenjenih) parametara. Testiramo sljedeće hipoteze:

$$H_0 : X \sim F_0$$
$$H_1 : \text{ne } H_0$$

Dalje, sliku slučajne varijable X podijelimo u razrede A_j, $j \in \{1, \ldots, k\}, k \in \mathbb{N}$. Stavimo $p_j = \mathbb{P}(X \in A_j | H_0)$. Tada su redom $N_j = \sum_{i=1}^{n} \mathbb{1}_{X_i \in A_j}$ i $n_j = np_j$, $j \in 1, ..., k$ opažene i očekivane frekvencije respektivno. χ^2 statistika, u oznaci H, ima χ^2 distribuciju s $df = k - d - 1$ stupnjeva slobode i dana je s

$$H = \sum_{j=1}^{k} \frac{(N_j - n_j)^2}{n_j}.$$

Na temelju vrijednosti statistike H i pripadne p-vrijednosti $pv = \mathbb{P}(\mathbb{X} = \mathbb{x} | H_0)$ donosimo odluku odbacujemo li ili ne nultu hipotezu u korist alternativne za neki nivo značajnosti α.

1.5 Testiranje jednakosti distribucija

Da bismo testirali jednakosti distribucija dviju statističkih veličina, možemo koristiti Kolmogorov-Smirnovljev test. Pretpostavimo da imamo dva statistička obilježja X i Y te redom slučajne uzorke $\mathbb{X}$ i $\mathbb{Y}$ duljina m i n.

Želimo testirati sljedeće hipoteze:

$$H_0 : F_X = F_Y$$
$$H_1 : \text{ne } H_0$$

gdje su F_X i F_Y redom funkcije distribuije od X i Y. Ako su F_m i F_n empirijske funkcije distribucije, testna statistika

$$D_{mn} = \sqrt{\frac{mn}{m+n}} \sup_{x \in \mathbb{R}} |F_m(x) - F_n(x)|$$

teži nekoj slučajnoj varijabli s Kolmogorov-Smirnovljevom distribucijom. Preciznije $\forall t \in \mathbb{R}$

$$\mathbb{P}(D_{mn} \leq t) \to H(t) = 1 - 2 \sum_{i=1}^{\infty} (-1)^{i-1} e^{-2i^2 t}$$

kada $m,n \to \infty$ gdje je $H(t)$ je funkcija distribucije Kolmogorov-Smirnovljeve distribucije. Na temelju statistike D_{mn} i pripadne p-vrijednosti donosimo zaključak testa.

Poglavlje 2

Programi za generiranje podataka

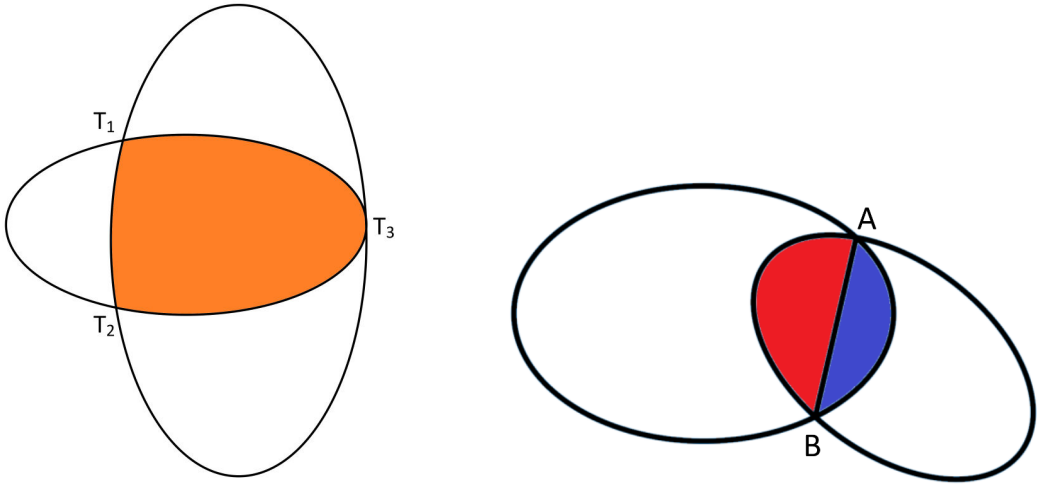
Algoritam za slučajno pakiranje elipsa iz Poglavlja 1 smo osobno implementirali, a morfološke mjere Voronojevih ćelija računamo koristeći već postojeći program [3].

2.1 Implementacija algoritma za slučajno pakiranje elipsi

Algoritam za slučajno pakiranje elipsa je sam po sebi prilično jasan i naizgled lagan za implementacju. Algoritam smo odlučili implementirati u Pythonu zbog jednostavne sintakse i jednostavnog razvijanja programa koje omogućuje Python. Jedina briga jest bila vrijeme koje će biti potrebno za izvršavanje algoritma. Iz vlastitog iskstva zaključujemo da vrijeme izvršavanja algoritma ne bi trebalo biti preveliko iako je Python interpreterski jezik te time sporiji od nekih drugih programskih jezika kao što su C, C++ ili FORTRAN.

Postoje brojni paketi u Pythonu koji omogućuju rješavanje jednadžbi i sličnih zadaća, no ubrzo smo odustali od korištenja takvih paketa uvidjevši da će algoritam biti izvršen puno brže ukoliko sami napišemo sve potrebne funkcije u Pythonu. Naime, algoritam zahtijeva velik broj računanja površina presjeka dviju elipsi, koje pak zahtijevaju pronalaženje nultočaka polinoma četvrtog stupnja. Nultočke polinoma četvrtog stupnja lagano možemo izračunati nekim funkcijama iz već postojećih paketa u Pythonu (ScyPy, SymPy) no vrijeme potrebno za to računanje je prema našoj procjeni preveliko. Lagano možemo vidjeti da je za provedbu algoritma potrebno jednadžbe četvrtog stupnja riješiti i po nekoliko milijuna puta. Zato nam postaje jasno da takve funkcije nije preporučljivo koristiti već da ih je bolje osobno implementirati.

Kao što smo već napomenuli, najvažnije kod implementacije algoritma za slučajno



(a) Narančastom bojom je označeno područje presjeka elipsi, točka T_3 je tangencijalna točka.

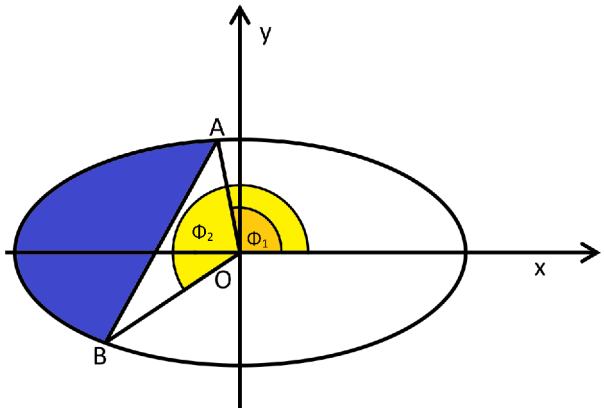
(b) Površina presjeka dviju elipsi jest unija dviju površina odsječenih dužinom.

Slika 2.1: Računanje presjeka dviju elipsi.

pakiranje elipsi jest pronaći učinkovit način za računanje površine presjeka dviju elipsi. Algoritam za računanje tog presjeka koji smo koristili je dan u [14]. Taj algoritam se temelji na egzaktnom izračunu površine presjeka dviju elipsi. Prvo izračunamo točke presjeka dviju elipsi. Lako se može vidjeti da je implicitna jednadžba elipse u prostoru dana s $Ax^2 + Bxy + Cy^2 + Dx + Ey + F = 0$ gdje su $A, B, C, D, E, F \in \mathbb{R}$. Rješavanje sustava od takve dvije jednadžbe se svodi na traženje nultočaka polinoma četvrtog stupnja. Realne nultočke tog polinoma su točke presjeka dviju elipsa. Položaj u kojem se nalaze dvije elipse ovise o broju tih točaka presjeka i o tome gdje te točke presjeka leže. Na primjer, ukoliko imamo tri točke presjeka, znamo da je jedna od tih točka tangencijalna te tada moramo odrediti koja je točka tangencijalna i koja elipsa "ulazi" unutar druge. Taj slučaj je prikazan na slici 2.1a.

Pretpostavimo sada da se elipse sijeku u dvije točke. Kada smo našli točke presjeka, računanje površine presjeka dviju elipsi se svodi na računanje dijela površine elipse odsječene dužinom, budući da je površina presjeka dviju elipsi unija dviju takvih površina (slika 2.1b). Površinu dijela elipse odsječene dužinom možemo jednostavno izračunati i taj račun je objašnjen na slici 2.2.

Način implementiranja periodičnih rubnih uvjeta za koji smo se odlučili je sljedeći: ukoliko neka elipsa izađe izvan pravokutnika, napravimo njenu kopiju na suprotnoj strani gdje bi ona trebala ponovno ući. To iziskuje dodavanje novih elipsi u sustav, što možemo lagano implementirati tako da se svakoj elipsi osim originalnog ishodišta koje je unutar



Slika 2.2: Površina dijela elipse odsječene dužinom (plava boja) se može izračunati kao razlika površine elipse odsječene kutom *BOA* (iznosi $\frac{(\phi_2-\phi_1)ab}{2}$) i površine trokuta ABO.

pravokutnika dodamo novu kopiju ishodišta.

Također, algoritam za pakiranje elipsi traži da računamo ukupnu površinu presjeka jedne elipse sa svim drugim elipsama. Jasno nam je da nije potrebno računati presjek sa svim elipsama iz sustava jer je presjek dviju elipsa ukoliko su nalaze na drugim krajevima sustava jednak 0. Iz tog razloga smo podijelili cijeli pravokutnik na konačno mnogo malih pravokutnika-rešetki. Tada za svaku elipsu pamtimo u kojoj se rešetki nalazi te površinu presjeka s drugim elipsama računamo tako da računamo površinu presjeka samo s elipsama iz susjednih rešetki. To je moguće jer smo rešetke odabrali upravo tako da je površina presjeka s elipsama iz drugih nesusjednih rešetki jednaka 0.

2.2 Program za računanje morfoloških mjera

Program koji smo koristili za računanje morfoloških mjera je implementiran u Matlabu i baziran je na analizi slike (eng. *image analysis*).

Program kao ulaz traži koordinate pakiranih elipsa i pravokutnik u koji su te elipse pakirane te tada stvara sliku cijelog sustava vodeći računa o periodičkim rubnim uvjetima. Iz te slike program metodama analize slike računa potrebne morfološke mjere.

Odmah je jasno da pored greške konačne aritmetike računala dolazi i do greške nastale zbog pikselizacije. Jasno je da je moguće napisati program koji neće raditi takvu grešku kod pikselizacije, no pisanje takvog programa izlazi izvan okvira ovog diplomskog rada. Odlučili smo koristiti upravo taj program jer je rađen za računanje pikseliziranih jezgara i membrana iz slika tkiva, a stanična tkiva upravo jesu motiv za ovaj diplomski rad.

2.3 Generiranje uzorka

Postupak na koji generiramo podatke je sljedeći: slučajno spakiramo elipse algoritmom koji je ranije opisan i zatim izračunamo vrijednosti morfoloških mjera Voronojevih ćelija generiranih tim elipsama pomoću ranije spomenutog Matlab programa. Time smo generirali naš uzorak na temelju kojeg ćemo raditi analizu.

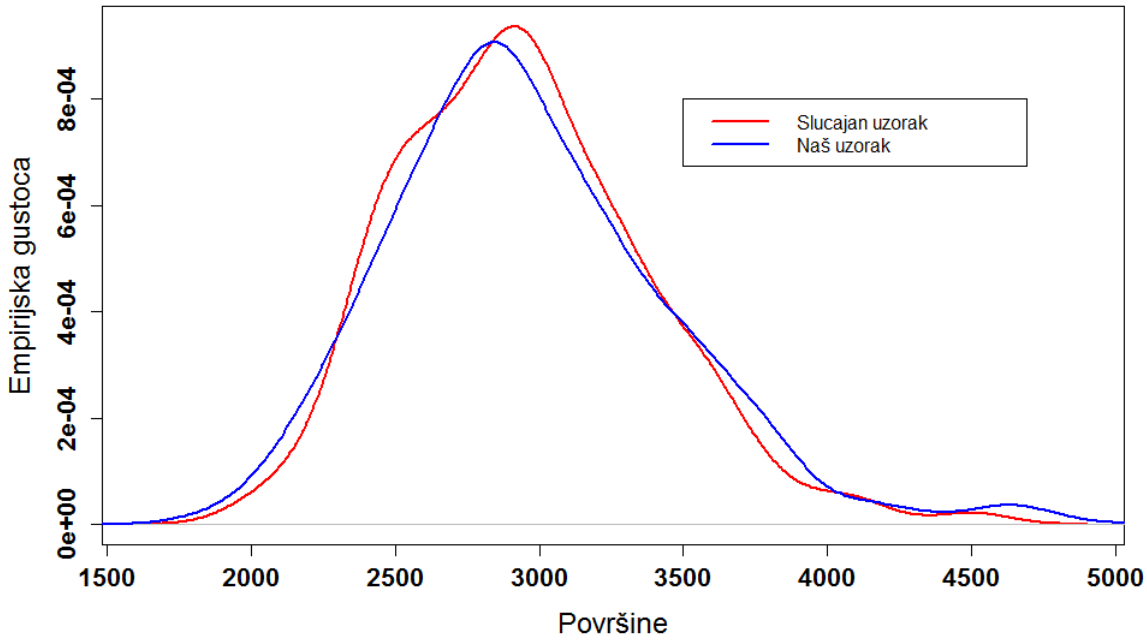
Uočimo da naš uzorak nije slučajan zbog toga što za svaku morfološku mjeru u uzorak ulaze podaci za Voronojeve ćelije generirane elipsama iz istog pakiranja. Jasno je da vrijednosti morfoloških mjera unutar istog pakiranja nisu nezavisne nego da ovise jedna od drugoj. Na primjer, površina jedne Voronojeve ćelije je potpuno određena površinom svih drugih Voronojevih ćelija u sustavu. Svjesni toga ipak odlučujemo raditi s tim podacima zbog sljedećih razloga:

- vremenski je prezahtjevno generiranje pravog slučajnog uzorka neke zadovoljavajuće veličine,
- želimo biti konzistentni s analizom staničnog tkiva - kod staničnog tkiva, želimo analizirati morfološke mjere stanica upravo unutar jednog tkiva, a ne da svaka stanica dolazi iz drugog tkiva.

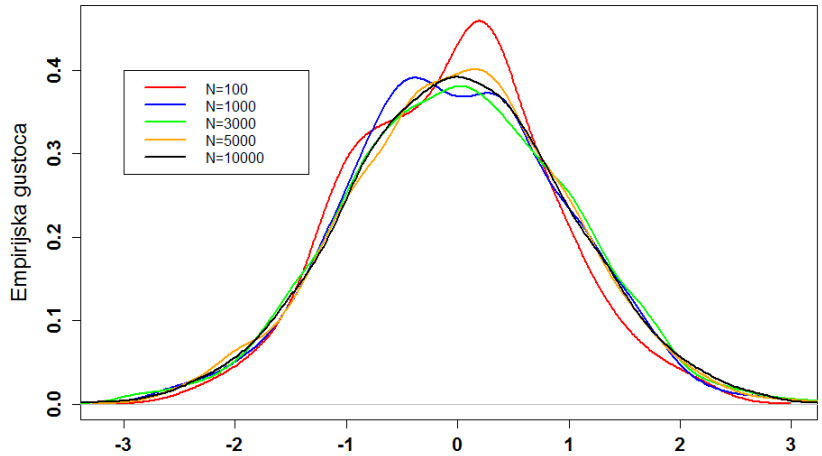
Dalje, provjerili smo u jednom slučaju hoće li se naš uzorak i pravi slučajan uzorak razlikovati te ne uočavamo značajnu razliku između distribucija morfoloških mjera za ta dva uzorka (slika 2.3). Naime, prvo smo generirari 400 pakiranja i iz svakog nasumično izabrali jednu ćeliju te nju uključili u uzorak. Takav uzorak jest slučajan. Distribucije morfoloških mjera tog slučajnog uzorka usporedili smo s distribucijama morfoloških mjera iz našeg uzorka.

Sljedeće pitanje koje si postavljamo jest koja je veličina uzorka dovoljna za naš analizu. Sa slike 2.4 vidimo da ne postoji neka značajna razlika u distribucijama već za uzorak veličine 1000 nadalje. Kako bismo bili sigurni, za svako pakiranje koje ćemo proučavati generirat ćemo uzorak veličine 5000.

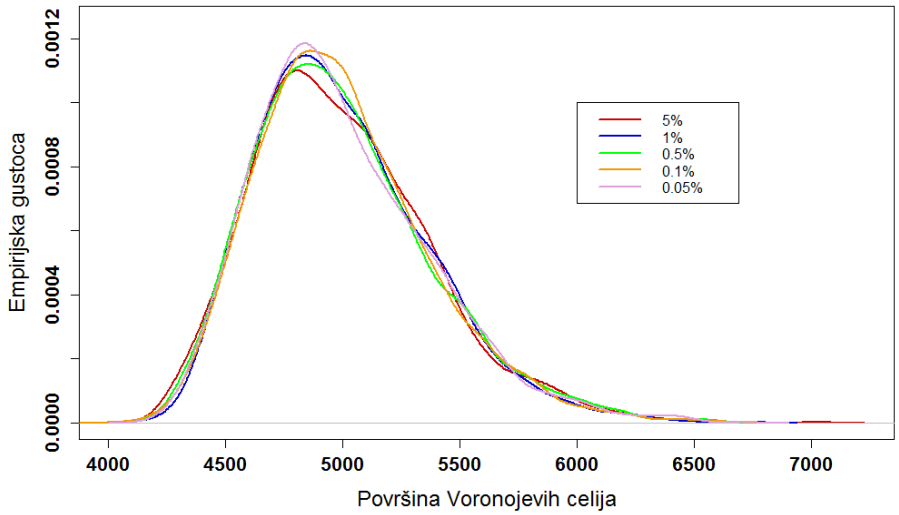
Još jedno pitanje koje se možemo zapitati jest kako procedura pakiranja elipsa utječe na distribucije morfoloških mjera. U našem algoritmu, kada je ukupni presjek svih elipsa 0, sve se elipse povećaju za određeni postotak. Da bismo provjerili ovisi li naše pakiranje o izboru tog parametra, sustavno mijenjali postotak povećanja elipsa. Dolazimo do zaključka da se distribucije morfoloških mjera ne mijenjaju ukoliko elipse povečavamo tako da se u svakom koraku njihove osi produlje za 1% ili manje njihove konačne vrijednosti (slike 2.5 i 2.6).



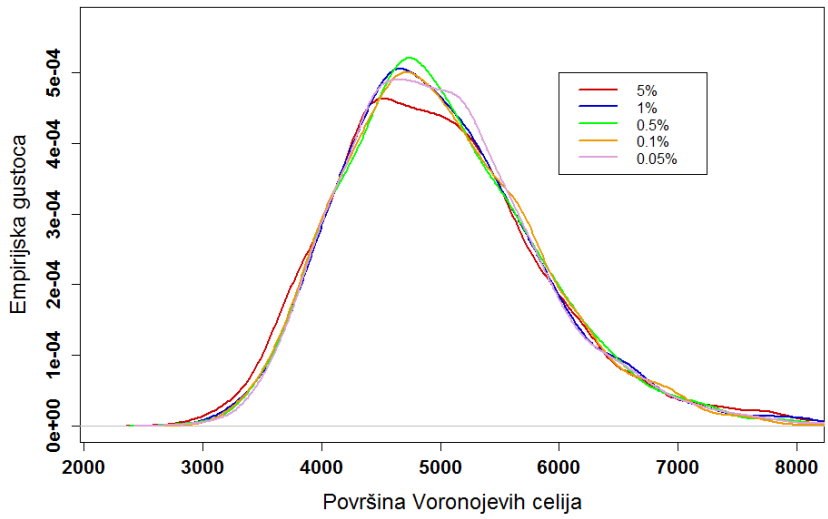
Slika 2.3: Distribucije površina Voronojevih ćelija za slučajan i naš uzorak, polidisperzno pakiranje za $\rho = 0.27$.



Slika 2.4: Distribucije slučajnih uzoraka različitih veličina iz jedinične normalne razdiobe.



Slika 2.5: Distribucije površina Voronojevih ćelija za različite postotke povećavanja elipsa, površinski udio $\rho = 0.7$, elongacija elipse $e^{-1} = 1$, veličina uzorka $N = 3000$.



Slika 2.6: Distribucije površina Voronojevih ćelija za različite postotke povećavanja elipsa u svakom koraku, površinski udio $\rho = 0.5$, elongacija elipse $e^{-1} = 0.5$, veličina uzorka $N = 3000$.

Poglavlje 3

Monodisperzna slučajna pakiranja elipsi

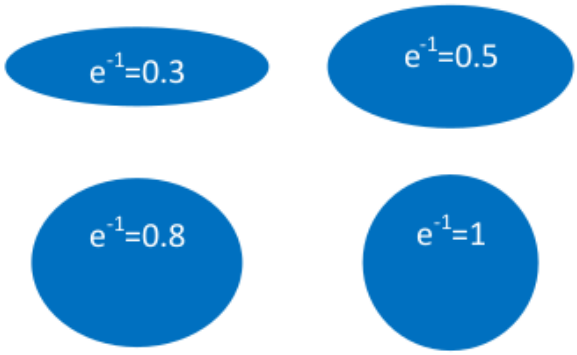
U ovom poglavlju ćemo analizirati monodisperzna slučajna pakiranja elipsi na način koji je naveden u Poglavlju 1. Također, željeli bismo reproducirati neke rezultate i činjenice o slučajnim pakiranjima elipsi koje su otprije poznate te ih po mogućnosti proširiti ili generalizirati.

Uočili smo i prije da je površinski udio ρ od velikog značaja kod slučajnog pakiranja elipsi. Zbog toga nam je od interesa promatrati kako se elipse pakiraju za različite površinske udjele ρ. Tako smo se odlučili analizirati slučajna pakiranja elipsi za sljedeće površinske udjele: $\rho = 0.2$, 0.35, 0.5, 0.65 i 0.8. $\rho = 0.2$ predstavlja mali površinski udio, $\rho = 0.8$ veliki površinski udio a $\rho = 0.5$ površinski udio srednje veličine. Površinski udjeli $\rho = 0.35$ i 0.65 predstavljaju najmanje i najveće površinske udjele jezgara u našim staničnim tkivima pa su nam zato od interesa.

Također možemo se zapitati kako oblik elipsi utječe na naša slučajna pakiranja. Jasno je i naočigled sa slike 1.3 da će oblik elipsa koje pakiramo imati veliki utjecaj na naša slučajna pakiranja. Prisjetimo se, elongacija elipse e^{-1} nam definira oblik elipse. Tako smo se odlučili analizirati slučajna pakiranja elpsi s $e^{-1} = 0.3$, 0.5, 0.8 i 1. $e^{-1} = 0.3$ predstavlja jako elongirane elipse, $e^{-1} = 0.8$ malo elongirane elipse, $e^{-1} = 0.5$ srednje elongirane elipse, a $e^{-1} = 1$ kružnice (slika 3.1).

Dakle, ukupno analiziramo 20 različitih slučajnih pakiranja elipsi jer za svaki od 5 spomenutih površinskih udjela analiziramo pakiranja 4 različita tipa elipsi.

Simulacije provodimo na sljedeći način: za svako od 20 slučajnih pakiranja elipsi želimo 5000 podataka za svaku od morfoloških mjeri. Vrijeme koje bi bilo potrebno za pakiranje 5000 elipsi, posebno za velike površinske udjele ρ, je jako veliko pa smo se



Slika 3.1: Elipse s različitim elongacijama.

stoga odlučili pakirati 25 puta po 200 elipsi.

Također bismo željeni međusobno uspoređivati slučajna pakiranja. Zato nam je važno da su morfološke mjere za različita pakiranje na istim skalama. Iz tog razloga sva pakiranja simuliramo na sljedeći način: u kvadratu fiksne površine $P_\square = 1000000$ pakiramo $n = 200$ monodisperznih elipsi s elongacijom $e^{-1} = \frac{b}{a}$ i površinskim udjelom ρ. Tada ulazne podatke za naš algoritam (velike i male poluosi elipsi) dobijemo iz:

$$\rho = \frac{n\pi ab}{P_\square},$$

odakle slijedi

$$a = \sqrt{\frac{\rho P_\square}{\pi e^{-1} n}}$$

i

$$b = e^{-1}a.$$

Uočimo da ćemo ovim postupkom za svako od 20 slučajnih pakiranja uvijek imati jednaku sumu svih površina Voronojevih ćelija. Time smo osigurali to da su sve morfološke mjere na istoj skali pa ih možemo učinkovito uspoređivati.

3.1 Distribucije morfoloških mjera

U ovom odjeljku ćemo analizirati vjerojatnosne distribucije morfoloških mjera Voronojevih ćelija generiranih slučajno pakiranim elipsama. Već smo vidjeli da bi uzorak površine Voronojevih ćelija trebalo imati gama distribuciju. Idealna bi situacija bila ukoliko i ostale morfološke mjere imaju gama distribuciju pa smo iz tog razloga pokušali prilagoditi gama distribuciju svim mjerama. Ukoliko to nismo uspjeli pokušali smo prilagoditi generaliziranu gama distribuciju budući da ona ima jedan parametar oblika više.

	Površina	Opseg	Elongacija	Broj susjeda	Udaljenost od CM	Ar. sred. duž. kont.	Sd duž. kont.	Orient
Distribucija								

Tablica 3.1: Distribucije morfoloških mjera, **generalizirana gama**, **gama**, **uniformna**, **niti jedna od navedenih**.

U tablici 3.1 su vjerojatnosne distribucije uspješno prilagođene pojedinim morfološkim mjerama. Pod uspješnom prilagodbom podrazumijevamo prilagodbu koja grafički prihvatljivo izgleda i nije odbačena Pearsonovim χ^2-testom. Značajnost za Pearsonov χ^2- test jest 0.01. Unatoč tome što je to prilično slab kriterij, odlučili smo se za značajnost 0.01 kako bismo imali što više uspješnih prilagodbi. Također, valja naglasiti da su u tablici 3.1 naznačene samo distribucije koje su dominantne za neku morfološku mjeru. Detalje, kao i parametre distribucije mogu se vidjeti u Dodatku.

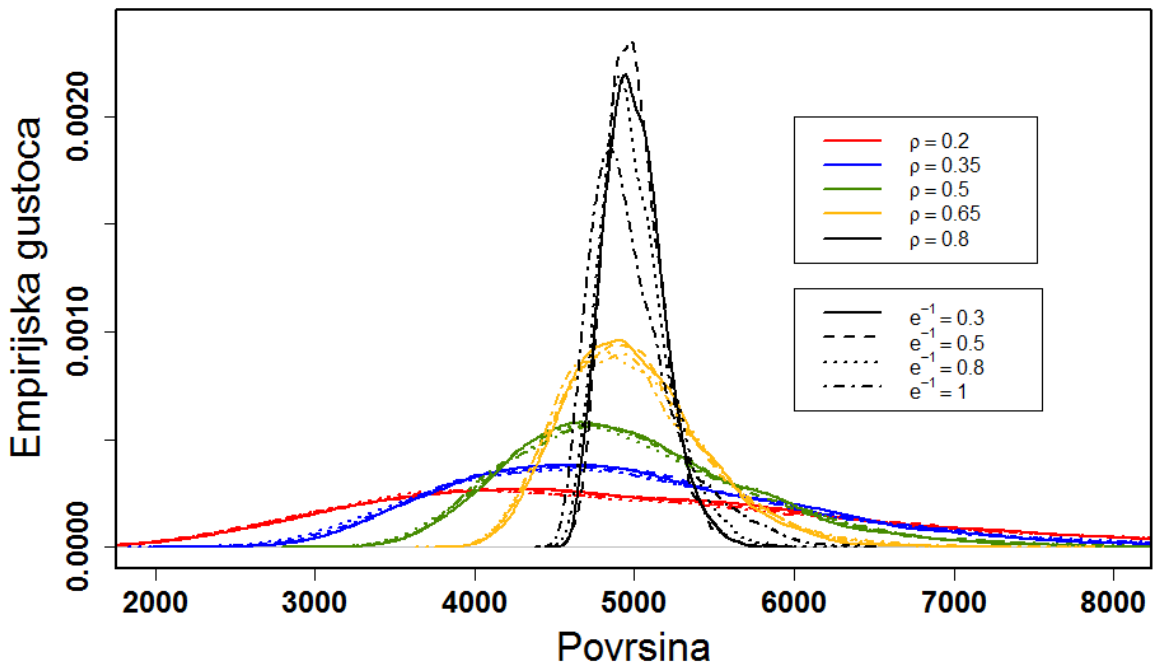
Valja napomenuti sljedeću stvar: morfološka mjera broj susjeda je očito diskretna veličina a gama distribucija jest neprekidna vjerojatnosna distribucija. Mi smo svejedno tretirali podatke morfološke mjere broj susjeda kao neprekidne i pomoću MLE procijenili parametre gama distribucije. Tada, ako je Y slučajna varijabla koja modelira morfološku mjeru broj susjeda i X slučajna varijabla s procijenjenom gama distribucija kako je prethodno objašnjeno, imamo sljedeću vezu događaja:

$$\{Y = n\} = \{X \in (n - 0.5, n + 0.5]\}, n \in \mathbb{N}_0.$$

Pogledajmo sada što nam distribucije morfoloških mjera mogu reći o samoj strukturi slučajnog pakiranja elipsi.

Površine Voronojevih ćelija

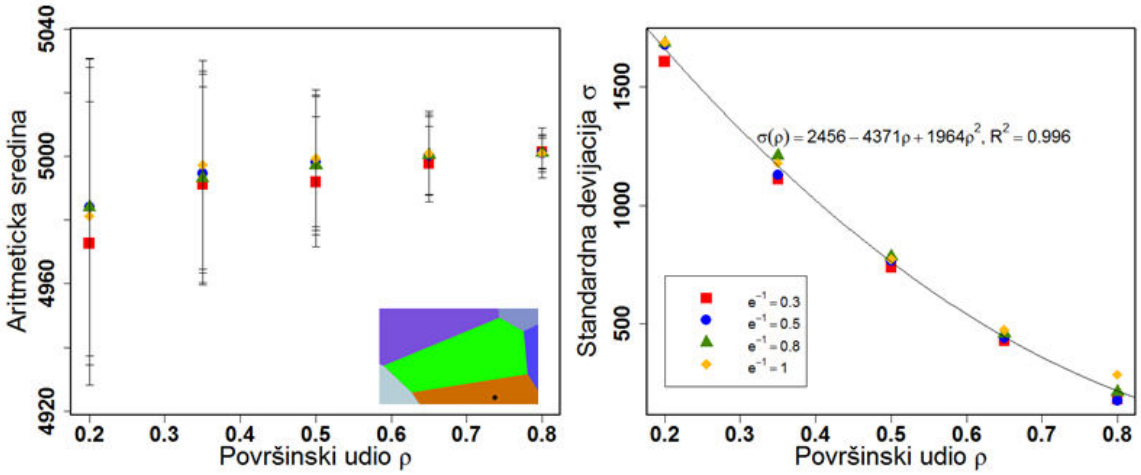
Površina Voronojevih ćelija se smatra najvažnijom mjerom kod proučavanja pakiranja elipsi u našem smislu. Kao što možemo vidjeti iz tablice 3.1, gama distribuciju smo uspješno prilagodili površinama Voronojevih ćelija u gotovo svim slučajevima elongacija elipsa i površinskih udjela. Taj rezultat se podudara s teorijom kao što smo već prije naveli.



Slika 3.2: Emprirjske distribucije površina Voronojevih ćelija.

Na slici 3.3 vidimo aritmetičke sredine i standardne devijacije površina Voronojevih ćelija. Kao što vidimo, sve aritmetičke sredine su približno 5000. Razlog tome je što su simulacije upravo tako rađene, kao što je objašnjeno u prethodnom odjeljku. Pad standardnih devijacija s porastom ρ nam ukazuje da su za velike ρ distribucije površina uže, tj. da slučajna pakiranja počinju biti pravilnija što se tiče površina Voronojevih ćelija. To potvrđuje i slika 3.2, na kojoj su emprirjske distribucije površina. Jasno možemo vidjeti kako distribucije površina ovise o površinskom udjelu ρ. Također jasno možemo vidjeti iz slika 3.3 i 3.2 kako distribucije površina puno manje ovise o obliku pakiranih elipsi.

Želimo nešto reći i o tome kako se elipse pakiraju lokalno, gledajući njihovo najbliže susjedstvo. Zato definiramo lokalni površinski udio, u oznaci φ, kao omjer njene površine i površine pripadajuće Voronojeve ćelije. Lokalni površinski udio nam govori koji udio



Slika 3.3: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije površina Voronojevih ćelija.

Voronojeve ćelije zauzima elipsa.

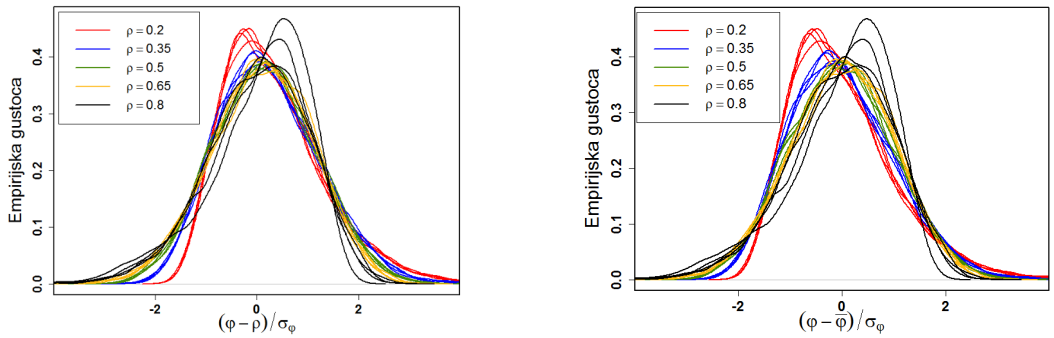
Uočimo da je harmonijska sredina lokalnog površinskog udjela u monodisperznim pakiranjima upravo površinski udio ρ. Naime ako imamo monodisperzno slučajno pakiranje (E, R) s površinskim udiom ρ, vrijedi

$$H(\varphi_1, \varphi_2, \ldots, \varphi_n) = \frac{n}{\sum\limits_{i=1}^{n} \frac{1}{\varphi_i}} = \frac{n}{\sum\limits_{i=1}^{n} \frac{P_{V_i}}{P_E}} = \frac{nP_E}{\sum\limits_{i=1}^{n} P_{V_i}} = \frac{nP_E}{P_R} = \rho$$

gdje je H harmonijska sredina, φ_i lokalni površinski udio i-te elipse, P_E površina elipsa, P_{V_i} površina i-te Voronojeve ćelije, P_R površina pravokutnika te $n \in \mathbb{N}$ broj elipsa u pakiranju.

Slike 3.4 i 3.5 predstavljaju generalizaciju rezultata danih u [10] i [11]. Autori ekperimentalno pakiraju različite oblike monodisperznih elipsoida na volumnim udjelima između $0.48 - 0.72$. Zatim rendgenskom tomografijom (eng. *x-ray tomography*) snimaju sustave i potom ih rekonstruiraju u 3D. Na kraju analiziraju volumene Voronojevih ćelija u 3D generiranih pakiranim elipsoidima.

Slika 3.4 prikazuje empirijske distribucije lokalnih površinskih udjela nakon što im se oduzme harmonijska sredina (u prvom slučaju) ili aritmetička sredina (drugi slučaj) te se ta razlika podijeli sa standardnom devijacijom. Razlike između slučajeva su vrlo male, budući da je harmonijska sredina malo manja od aritmetičke. Svakoj boji pripadaju četiri

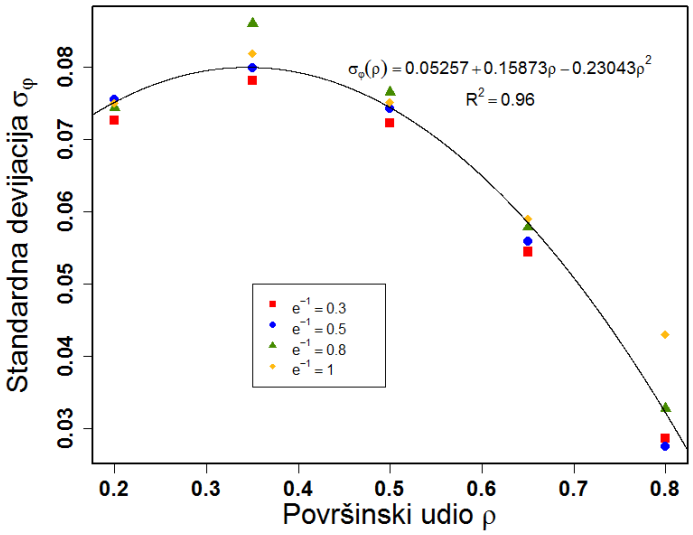


Slika 3.4: Distribucije standardiziranih lokalnih površinskih udjela, za sve elongacije.

empirijske gustoće koje odgovaraju četirima različitim vrijednostima od e^{-1}.

Autori spomenutih članaka tvrde da zbog univerzalnosti gama distribucije za površine Voronojevih ćelija spomenute distribucije ne ovise niti o površinskom udjelu pakiranja niti o elongaciji elipsa. Sa slike 3.4 možemo vidjeti da to nije istina u našem slučaju, posebno za površinske udjele 0.2 i 0.8. Iz toga zaključujemo da što smo bliže kristalnoj strukturi slučajnog pakiranja (veliki ρ) ili Poissonovom procesu (slučajno bacanje točaka u ravnini), elongacije pakiranih elipsi igraju veću ulogu za distribucije lokalnog površinskog udjela.

Također, spomenute distribucije u našem slučaju nisu normalne kao što se tvrdi u [11].

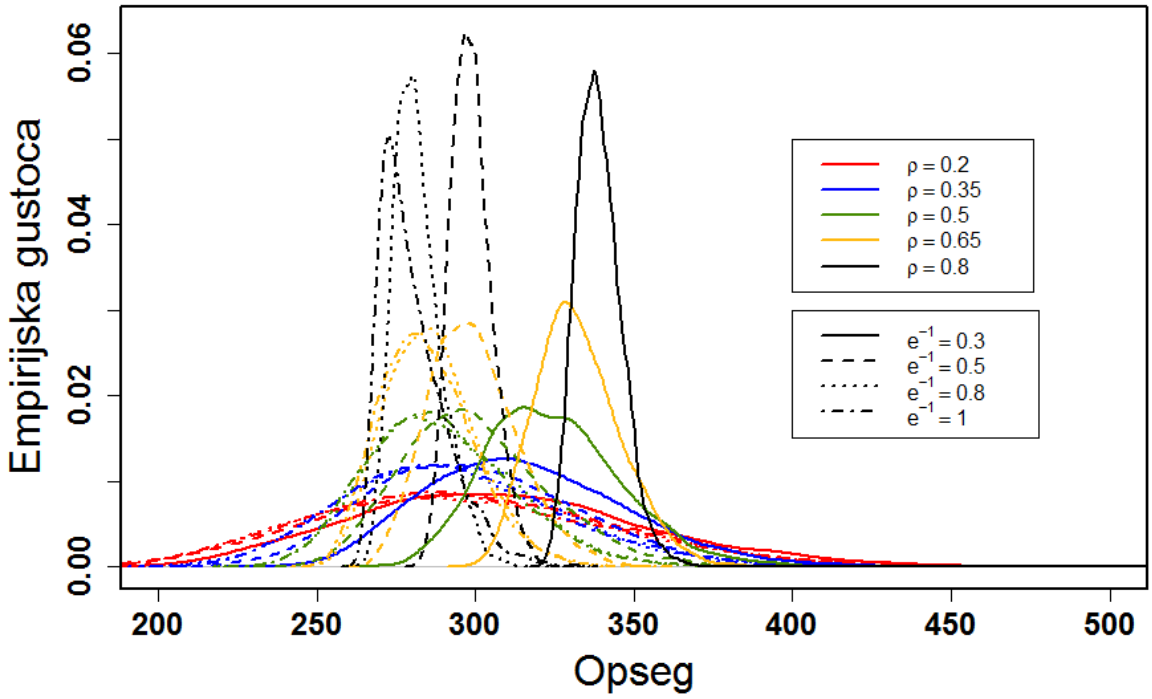


Slika 3.5: Standardne devijacije lokalnih površinskih udjela.

Slika 3.5 prikazuje standardne devijacije distribucija lokalnog površinskog udjela φ

ovisno o površinskom udjelu ρ. Možemo vidjeti da parabola jako dobro prati trend standardnih devijacija. Na ovaj način se također vidi veća pravilnost pakiranja na velikim površinskim udjelima ρ, budući da su lokalni površinski udjeli φ manje raspršeni (manje standardne devijacije).

Morfološke mjere elongacije Voronojevih ćelija



Slika 3.6: Empirijske distribucije opsega Voronojevih ćelija.

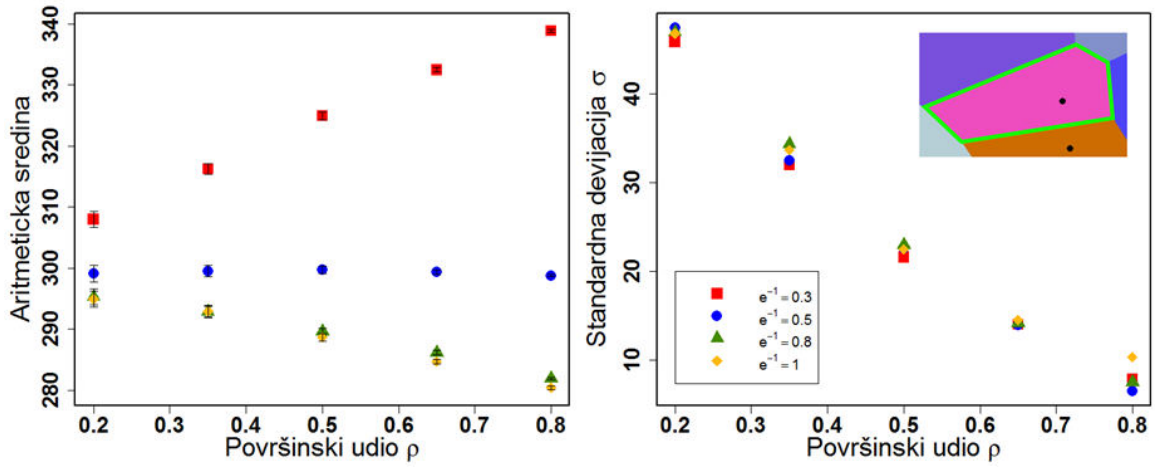
Morfološke mjere opseg, elongacija i standardna devijacija duljine kontakata možemo smatrati mjerama koje opisuju elongacije Voronojevih ćelija.

Naime, za elongaciju to trivijalno vrijedi. Što se tiče opsega, elongiranije ćelije će imati veći opseg nego one koje nisu toliko elongirane. To možemo jednostavno predočiti na primjeru elipsa. Zamislimo dvije elipse koje imaju površinu π. Prva elipsa, E_1 je kružnica gdje je $a = b = 1$, a druga, E_2 ima poluosi $a = 5$ i $b = \frac{1}{5}$. Tada su opsezi[1] redom $O_{E_1} = 2\pi$ a $O_{E_2} \approx 10\pi$. Vidimo da elongirana elipsa ima veći opseg nego kružnica.

[1]Ne postoji konačna formula za opseg elipse već samo formule koje ga aproksimiraju.

Slično, ukoliko dvije Voronojeve ćelije imaju isti broj kontakata sa susjednim ćelijama, ona elongiranija će imati veću standardnu devijaciju duljine kontakata.

Kao što vidimo u tablici 3.1, uspješno smo prilagodili gama distribuciju opsezima Voronojevih ćelija u većini slučajeva, dok kod elongacije i standardne devijacije dužine kontakata to nismo uspjeli. U tim smo slučajevima prilagođavali generaliziranu gama distribuciju s dodatnim parametrom. Empirijske distribucije za morfološku mjeru opseg su prikazane na slici 3.6.



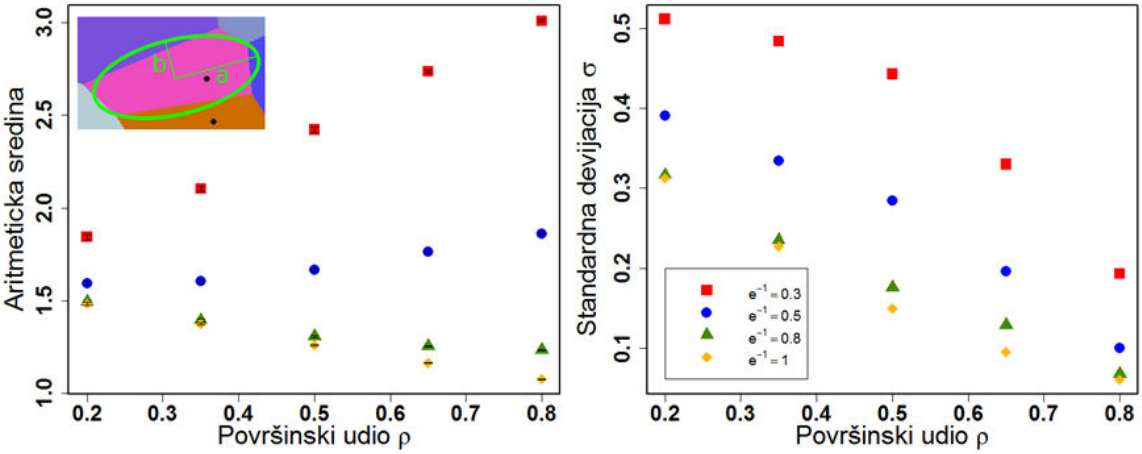
Slika 3.7: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije za **opsege**.

Slike 3.7, 3.8 i 3.9 prikazuju aritmetičke sredine i standardne devijacije za mjere elongacije Voronojevih ćelija. Iz tih slika možemo zaključiti dvije vrlo važne stvari:

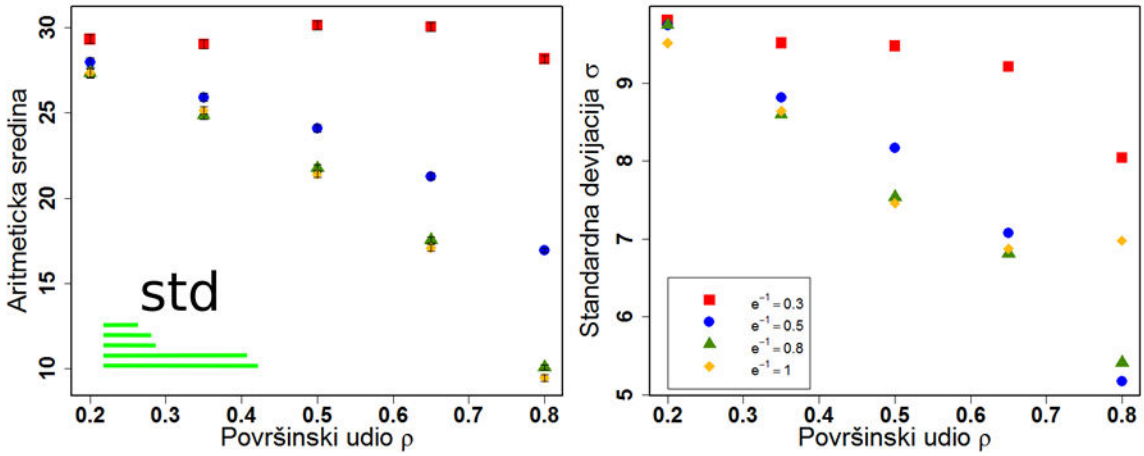
- Pad standardnih devijacija s porastom površinskog udjela ρ ponovno ukazuje na pravilnije strukture Voronojevih ćelija pri pakiranju elipsa s većim površinskim udjelima.

- Vidimo da se aritmetičke sredine mjera elongacije Voronojevih ćelija razlikuju po elongacijama pakiranih elipsa. Ta razlika je uočljiva i pri malim površinskim udjelima ρ, dok pri velikim površinskim udjelima ona postaje još istaknutija, posebno za elongiranije elipse. Za kružnice i elipse s $e^{-1} = 0.8$ spomenute se aritmetičke sredine ne razlikuju toliko koliko za elongirane elipse.

Iz prethodne diskusije možemo zaključiti da Voronojeve ćelije poprimaju elongacije od elipsa koje smo pakirali te to svojstvo postaje još istaknutije na velikim površinskim



Slika 3.8: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije za **elongacije**.



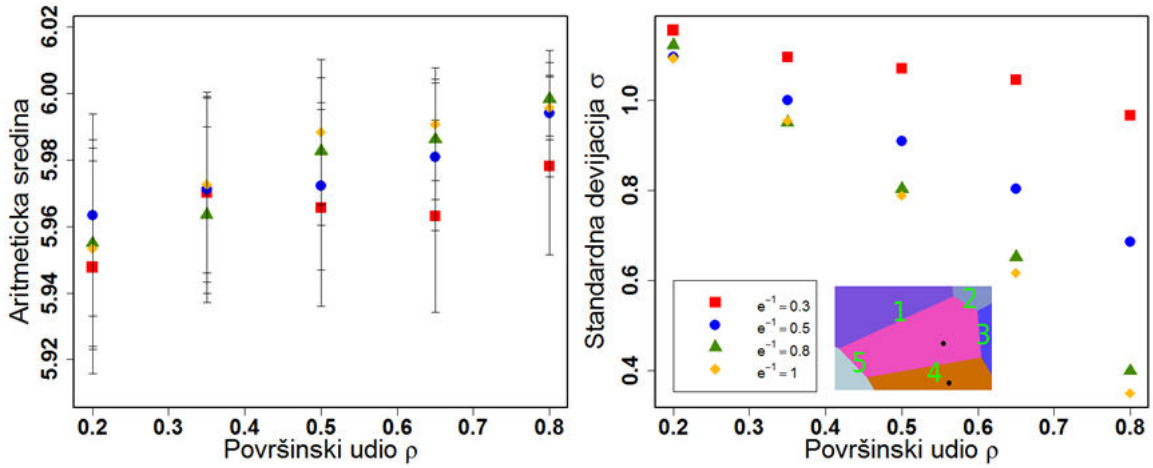
Slika 3.9: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije za **standardne devijacije duljina kontakata**.

udjelima, kada možemo reći da se dogodio fazni prijelaz. Dakle, na velikim površinskim udjelima oblik elipsa koje pakiramo je od velikog značaja.

Preostale morfološke mjere

Broj susjeda Voronojevih ćelija

Kao što je spomenuto u Poglavlju 1, prosječan broj susjeda Voronojevih ćelija generiranih točkama jest manji od 6. Iz slike 3.10 vidimo da taj rezultat vrijedi i za elipse neovisno o



Slika 3.10: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije za **broj susjeda**.

njihovim elongacijama i površinskim udjelima na koje su pakirane.

Pad standardnih devijacija s porastom površinskog udjela pakiranja ponovno ukazuje na pravilniju strukturu pakiranja, pogotovo za malo elongirane elipse.

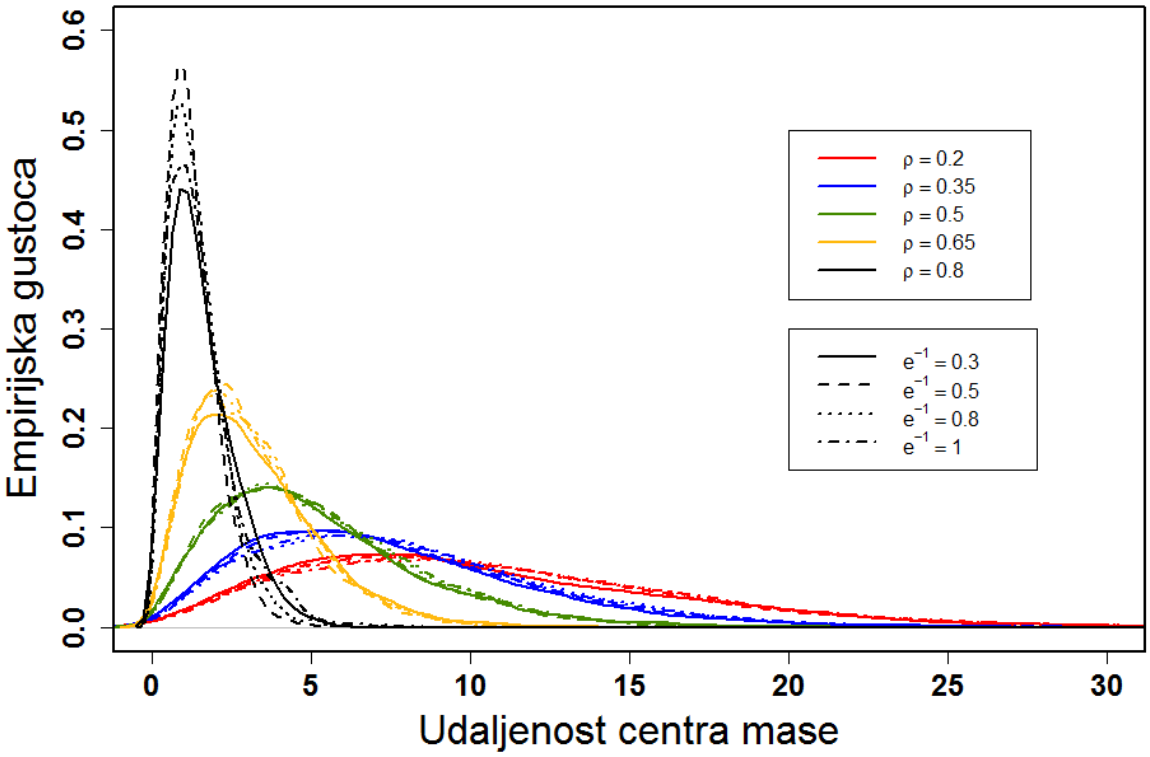
Vrijedi napomenuti da smo morfološkoj mjeri broj susjeda uspješno prilagodili gama distribuciju u većini slučajeva.

Udaljenost centra mase i aritmetička sredina duljine kontakata

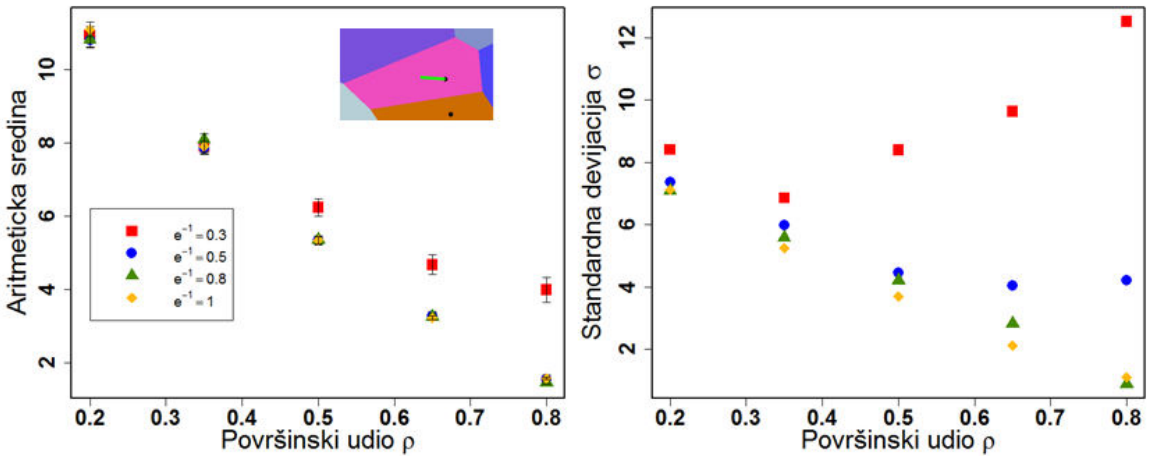
Za obje preostale morfološke mjere, udaljenost centra mase i aritmetičke sredine duljine kontakata, ne možemo reći da smo uspješno prilagodili neku specifičnu distibuciju. U slučaju aritmetičke sredine duljine kontakata, same distribucije postanu jako nepravilne već na površinskom udjelu $\rho = 0.5$ pa nije niti za očekivat da možemo uspješno prilagoditi neku od spomenutih distibucija. Empirijske distribucije za udaljenost centra mase su prikazane na slici 3.11.

Iz standardnih devijacija sa slika 3.12 i 3.13 ponovno možemo izvesti zaključak o pravilnijoj strukturi pakiranja na velikim površinskim udjelima. Pad aritmetičkih sredina s porastom površinskog udjela kod udaljenosti centra mase (slika 3.12) je očekivan, budući da na velikim površinskim udjelima raste i lokalni površinski udio elipsa. Iz toga je jasno da se tada elipse pozicioniraju bliže centrima mase pripadnih Voronojevih ćelija.

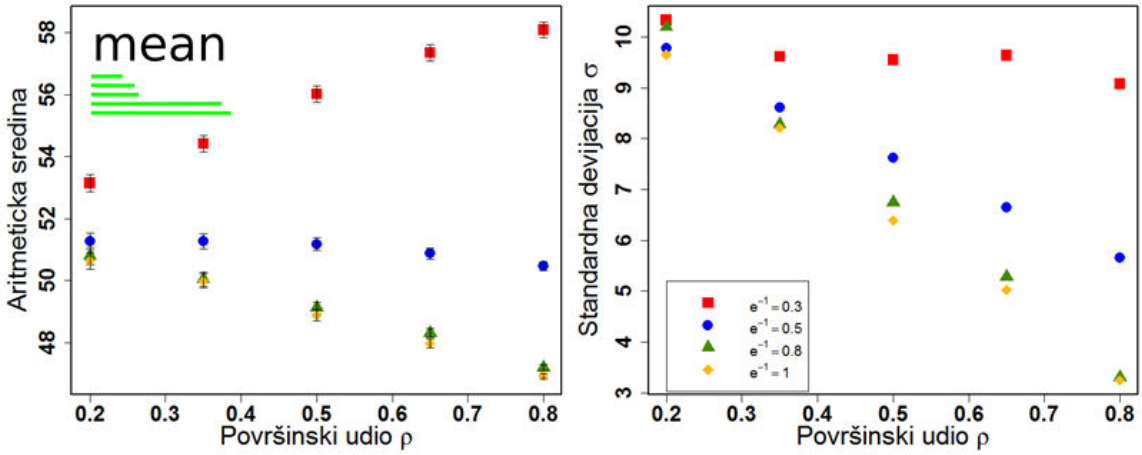
Rast prosjeka aritmetičkih sredina duljina kontakata za jako elongirane elipse (slika 3.13)



Slika 3.11: Empirijske distribucije udaljenosti centra mase.



Slika 3.12: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije za **udaljenost centra mase**.



Slika 3.13: Aritmetičke sredine s 95% pouzdanim intervalima za očekivanja i standardne devijacije za **aritmetičku sredinu duljine kontakata**.

također ukazuje da se jako elongirane elipse na velikim površinskim udjelima pakiraju paralelno.

Orijentacija

Distribucija orijentacija Voronojevih ćelija jest uniformna na $[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$. Taj rezultat je intuitivan i očekivan, budući da se radi o sustavu s određenom dozom slučajnosti.

3.2 Zaključak poglavlja

U ovom poglavlju smo sistematično proučavali slučajna pakiranja elipsa s obzirom na površinski udio pakiranja i elongaciju elipsa koje pakiramo. Uspješno su reproducirani i prošireni otprije poznati rezultati za eksperimentalna pakiranja u 3D.

Kroz proučavanje distribucija morfoloških mjera smo došli do tri glavna zaključka:

- Gama distribucija je zaista dobar vjerojatnosni model za morfološke mjere površina, opseg i broj susjeda, no nije dobar model za preostale morfološke mjere što je u ovom radu prvi put pokazano. Također, vidjeli smo da lokalni površinski udjeli nemaju normalnu razdiobu, pogotovo kod jako malih i jako velikih površinskih udjela, što je do sada smatrano.
- Možemo vidjeti iz pada varijabilnosti distribucija morfoloških mjera da se kod velikih površinskih udjela dogodi fazni prijelaz kada struktura slučajnih pakiranja elipsi postaje pravilnija te cijeli sustavi sve više teži redu.
- Voronojeve ćelije generirane slučajno pakiranim elipsama poprimaju elongacije pakiranih elipsa, što je posebno izraženo kod velikih povešinskih udjela.

Poglavlje 4

Usporedba slučajno pakiranih jezgara i staničnog tkiva

Nakon što smo se pobliže upoznali s nekim svojstvima monodisperznih slučajnim pakiranjma, želimo usporediti tkivo sa slučajnim pakiranjem njegovih jezgara te vidjeti koliko dobro slučajno pakiranje reproducira neka morfološka svojstva tkiva.

Već prije smo napomenuli kako su jezgre stanica eliptičnog oblika te ih zato aproksimiramo elipsama. Elipse se prilagode jezgrama na isti način na koji se računa morfološka mjera elongacija. Poluosi prilagođene elipse su osni momenti inercije jezgre stance. Na taj način dobivamo elipsu koja najbolje aproksimira jezgru (eng. *best fitting ellipse*).

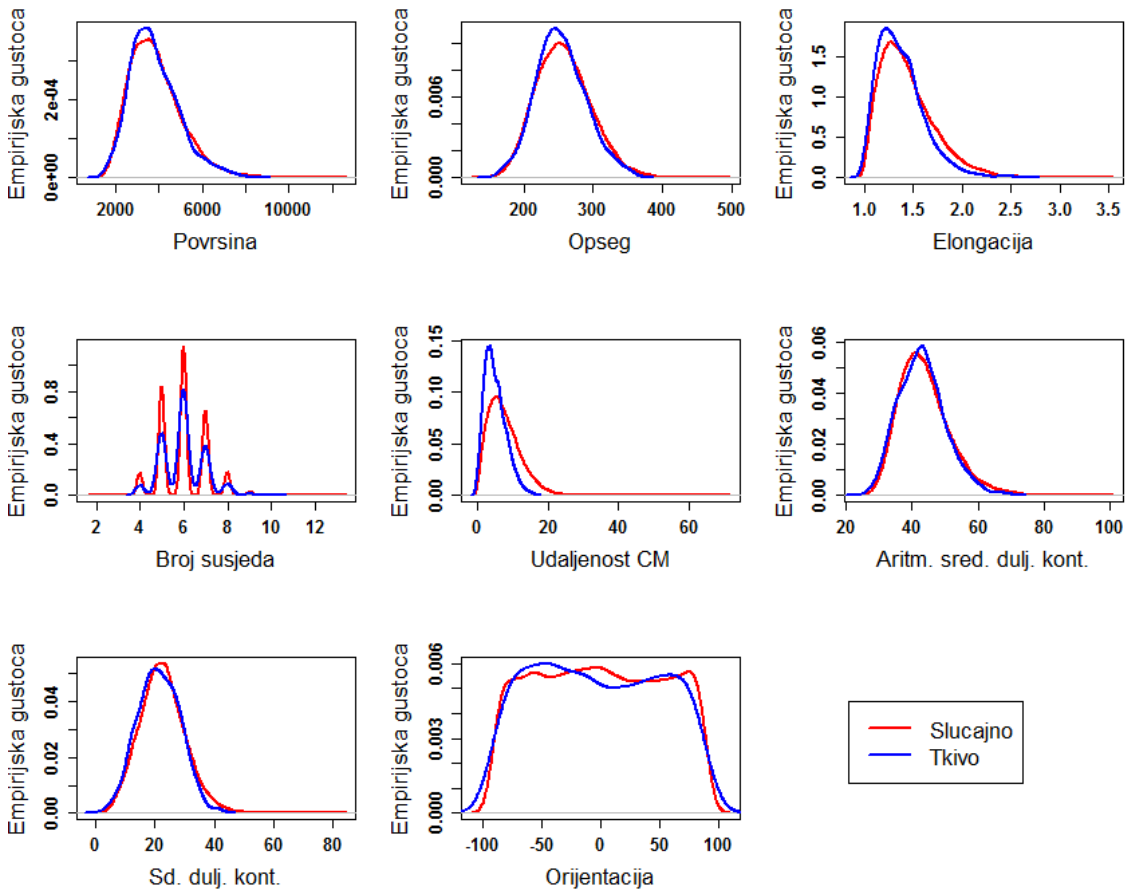
Kao što smo spomenuli, želimo analizirati epitelno tkivo koje je uzgajano na tvrdim podlogama. Takvo tkivo pri rastu tvori nehomogenu okruglu koloniju. U sredini klastera, gustoća stanica je najveća i površinski udio jezgara iznosi do 0.65, dok je na rubu klastera gustoća stanica manja te je površinski udio jezgara oko 0.35.

Usporedbu tkiva i slučajnog pakiranja radimo na sljedeći način: za danu sliku tkiva, svim jezgrama prilagodimo elipse i tim elipsama generiramo Voronojeve ćelije. Te Vornojeve ćelije aproksimiraju stanice u tkivu. Zatim za dobivene Voronojeve ćelije izračunamo morfološke mjere i time smo dobili naš uzorak za tkivo. Elipse koje smo prilagodili jezgrama pakiramo ranije opisanim algoritmom i na isti način izračunamo morfološke mjere. Tada imamo dva uzorka - pravo tkivo i drugi koji ćemo radi jednostavnosti nazivati slučajno generirano tkivo.

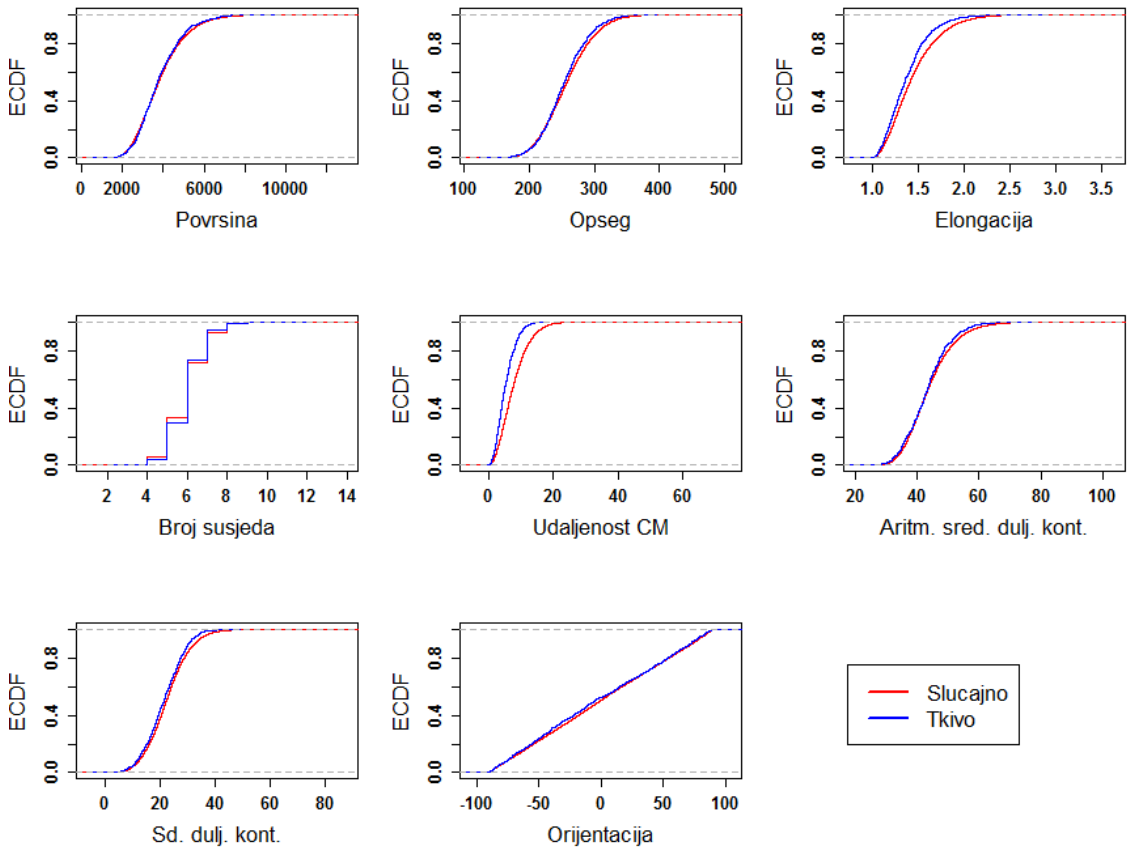
Isti postupak ponavljamo za više slika tkiva. Sve podatke sa slika na kojima je površinski udio jezgara približno jednak ćemo "spojiti" zajedno jer slobodno možemo pretpostaviti da

su spomenute slike uslikane na istom dijelu kolonije. Do razlike u površinskom udjelu jezgara na takvim slikama dolazi zbog tehničkih razloga. Spomenute slike se mogu vidjeti u Dodatku.

Zanima nas jesu li morfološke mjere tkiva i slučajno generiranog tkiva iz iste distribucije. Test kojim ćemo to testirati je Kolmogorov - Smirnovljev test (KS-test). KS-test je neparametarski test i dobar je za naš slučaj, budući da može uspoređivati i dva uzorka različite veličine. Naime, što se tiče veličine uzorka, za tkivo smo ograničeni brojem jezgara na svakoj slici dok možemo simulirati podataka za slučajno generirano tkivo koliko god nam treba.



Slika 4.1: Empirijske gustoće za tkivo na površinskom udjelu $\rho = 0.38$



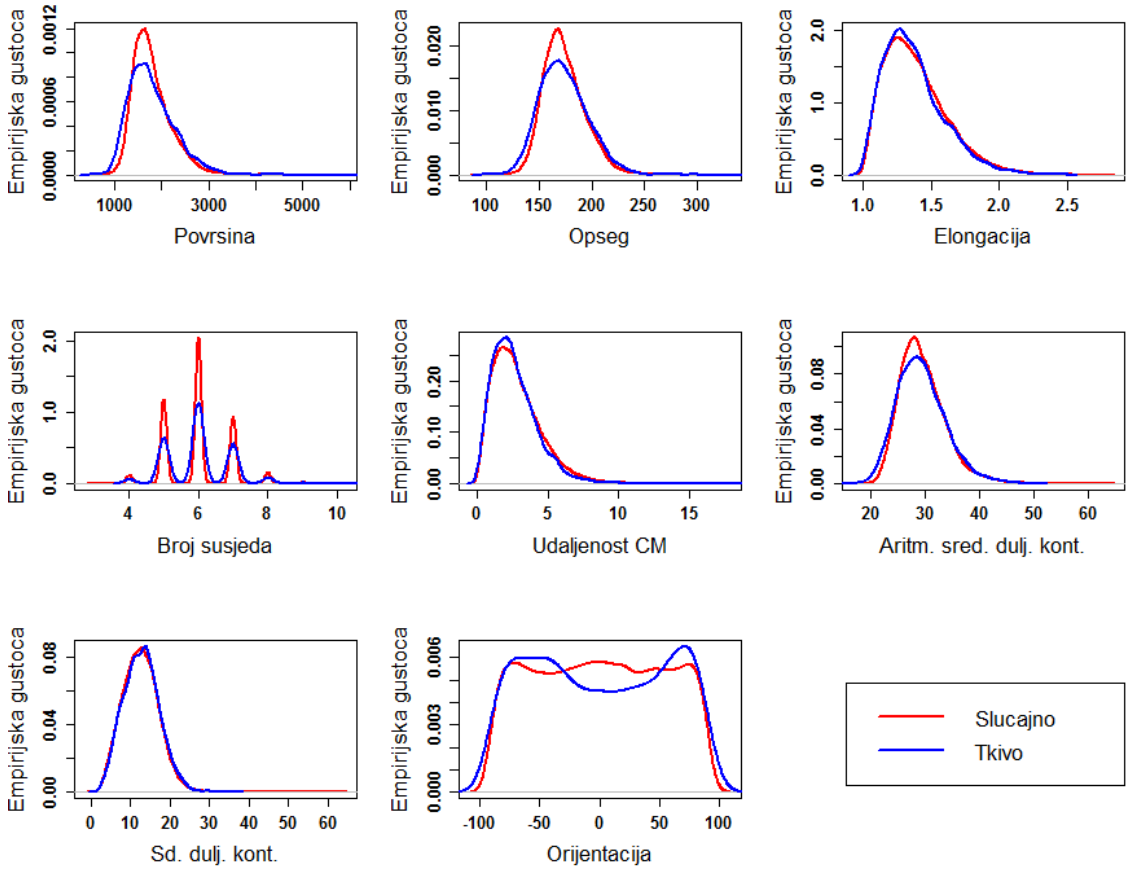
Slika 4.2: Empirijske funkcije distribucije za tkivo na površinskom udjelu $\rho = 0.38$

Usporedbu tkiva i slučajno generiranog tkiva provodimo za dva različita površinska udjela - 0.38 i 0.64. Oba dva uzorka dolaze iz sredine kolonije. Prvi uzorak ($\rho = 0.38$) sadrži 1097 jezgara sa 4 slike a drugi ($\rho = 0.64$) 3165 jezgara s 5 slika.

Na slikama 4.1 i 4.2 vidimo redom empirijske gustoće i empirijske funkcije distribucije morfoloških mjera za tkivo i slučajno generirano tkivo pri površinskom udjelu $\rho = 0.38$. Na oko možemo vidjeti značajnu razliku kod morfološke mjere udaljenost centra mase.

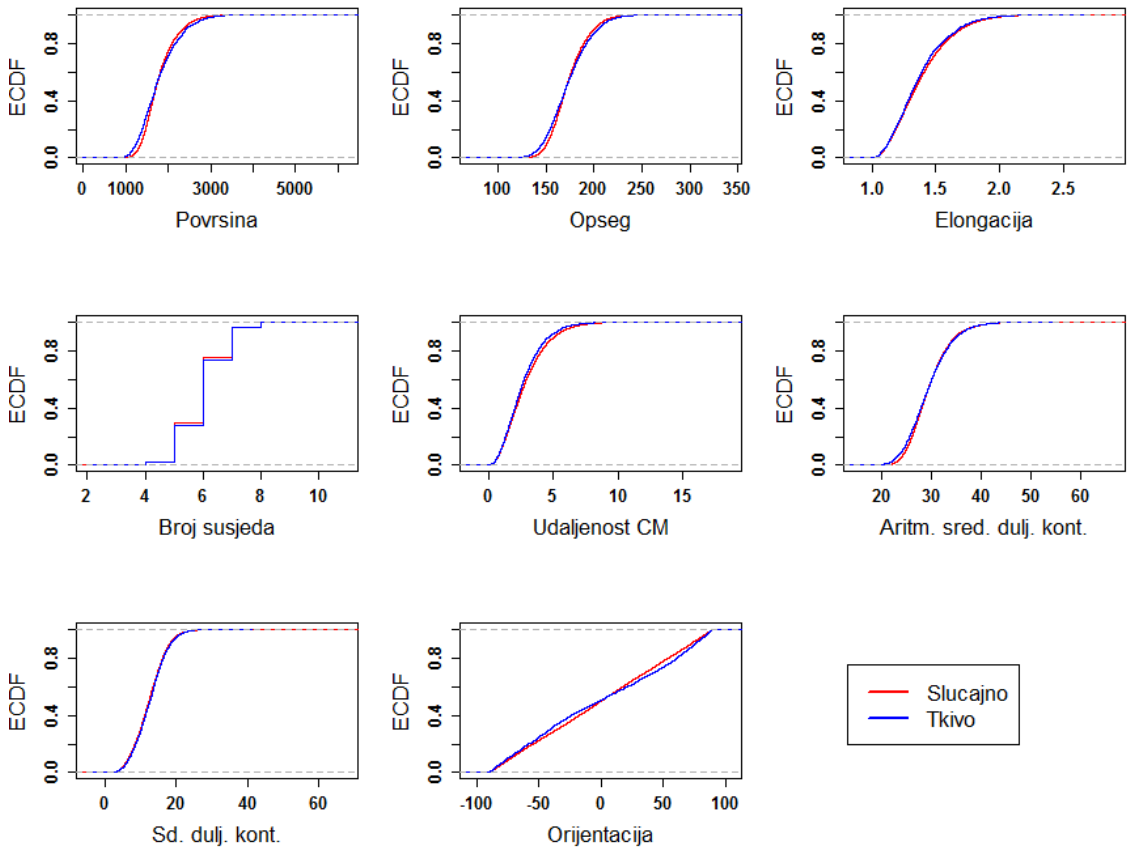
Slike 4.3 i 4.4 prikazuju empirijske gustoće i empirijske funkcije distribucije morfoloških mjera za tkivo i slučajno generirano tkivo pri površinskom udjelu $\rho = 0.64$. U ovom slučaju odmah možemo vidjeti značajnu razliku između distribucija kod morfoloških mjera površina, opseg, aritmetička sredina duljine kontakata i orijentacija. Možemo reći da

se grafički distribucije dobro podudaraju kod morfoloških mjera elongacija i standardna devijacija duljine kontakata. Te dvije morfološke mjere, kako smo prije napomenuli, su mjere elongacije odnosno oblika Voronojevih ćelija. Sličnosti tih distribucija mogu se opravdati činjenicom da za veće površinske udjele Voronojeve ćelije poprimaju oblike generatorskih elipsa.



Slika 4.3: Empirijske gustoće za tkivo na površinskom udjelu $\rho = 0.64$

U tablici 4.1 vidimo p-vrijednosti Kolmogorov-Smirnovljevog testa za jednakosti distribucija morfoloških mjera između tkiva i slučajno generiranog tkiva. Vidimo da u većini slučajeva odbacujemo nultu hipotezu o jednakosti danih distribucija. Jedina morfološka mjera gdje u cjelosti nismo odbacili nultu hipotezu o jednakosti distribucija jest broj susjeda. Taj zaključak jest i za očekivati zbog samih svojstava Voronojevih ćelija koja se tiču



Slika 4.4: Empirijske funkcije distribucije za tkivo na površinskom udjelu $\rho = 0.64$

ρ	Površina	Opseg	Elongacija	Broj susjeda	Udaljenost od CM	Ar. sred. duž. kont.	Sd duž. kont.	Orient
0.38	0.314	0.0028	0	0.1899	0	0.0158	0.0012	0.3254
0.64	0	0	0.0013	0.7232	0	0	0.0077	0.0001

Tablica 4.1: P-vrijednosti KS-testa zaokružene na 4 decimalna mjesta i zaključci na razini značajnosti od 0.05: ne odbacujemo ili odbacujemo nultu hipotezu.

broja susjeda [5], [8].

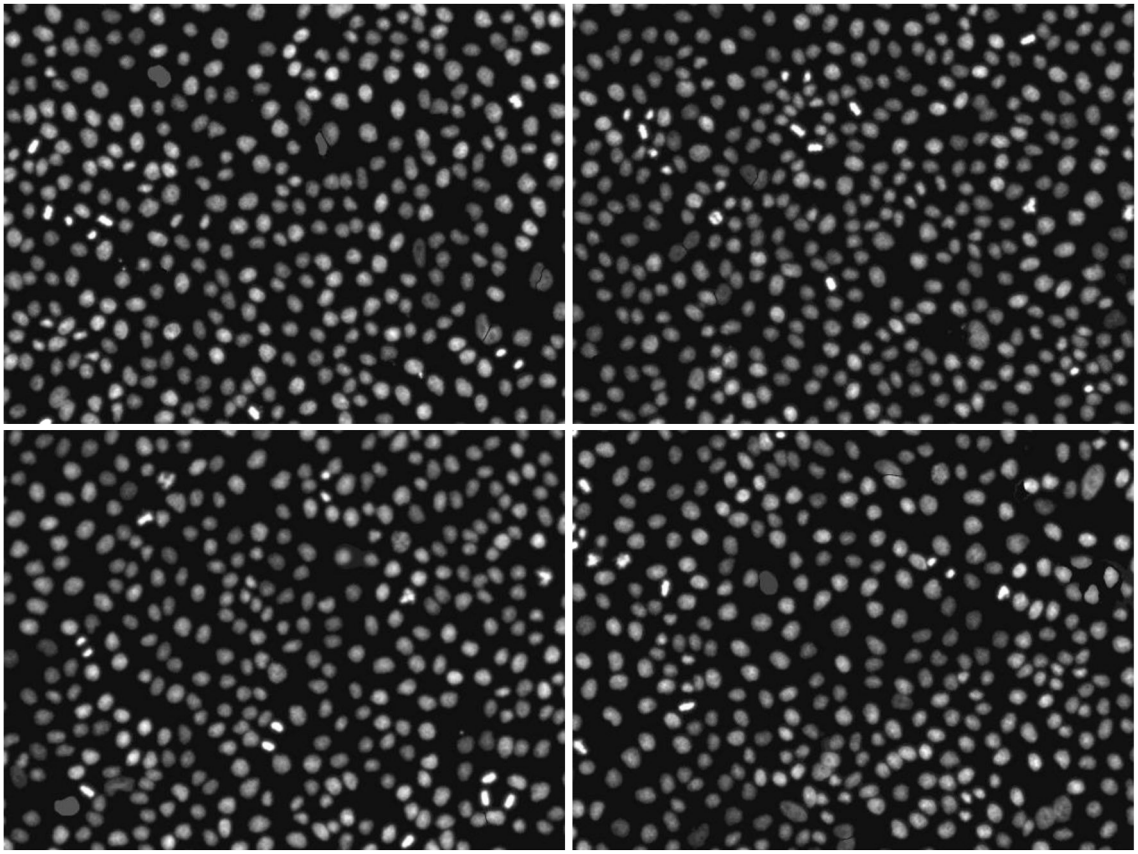
Možemo vidjeti i na temelju tablice 4.1 i na temelju prikazanih slika da je pri malom površinskom udjelu razlika između pravog tkiva i slučajno generiranog tkiva manja nego pri velikom površinskom udjelu. Na temelju grafičkog prikaza distribucija morfoloških

mjera mogli bismo reći da ne postoji značajna razlika između distribucija za većinu morfoloških mjera. Tu razliku nam tek otkriva Kolmogorov-Smirnovljev test.

Također, mogli bismo reći da je razlika između pravog tkiva i slučajno generiranog tkiva manja nego što bismo očekivali i time možemo biti zadovoljni. Naime, model koji imamo jest prilično trivijalan u smislu da zanemarujemo bilo kakve elemente fizike u tkivu, no vidimo da je i takav prilično dobar za prvu aproksimaciju. Mislimo da bi se model mogao znatno poboljšati uzimajući u obzir sile i energiju sustava te svakako možemo smatrati da je ovaj model izvrsna baza za daljnji razvoj modela epitelnog tkiva.

Dodatak

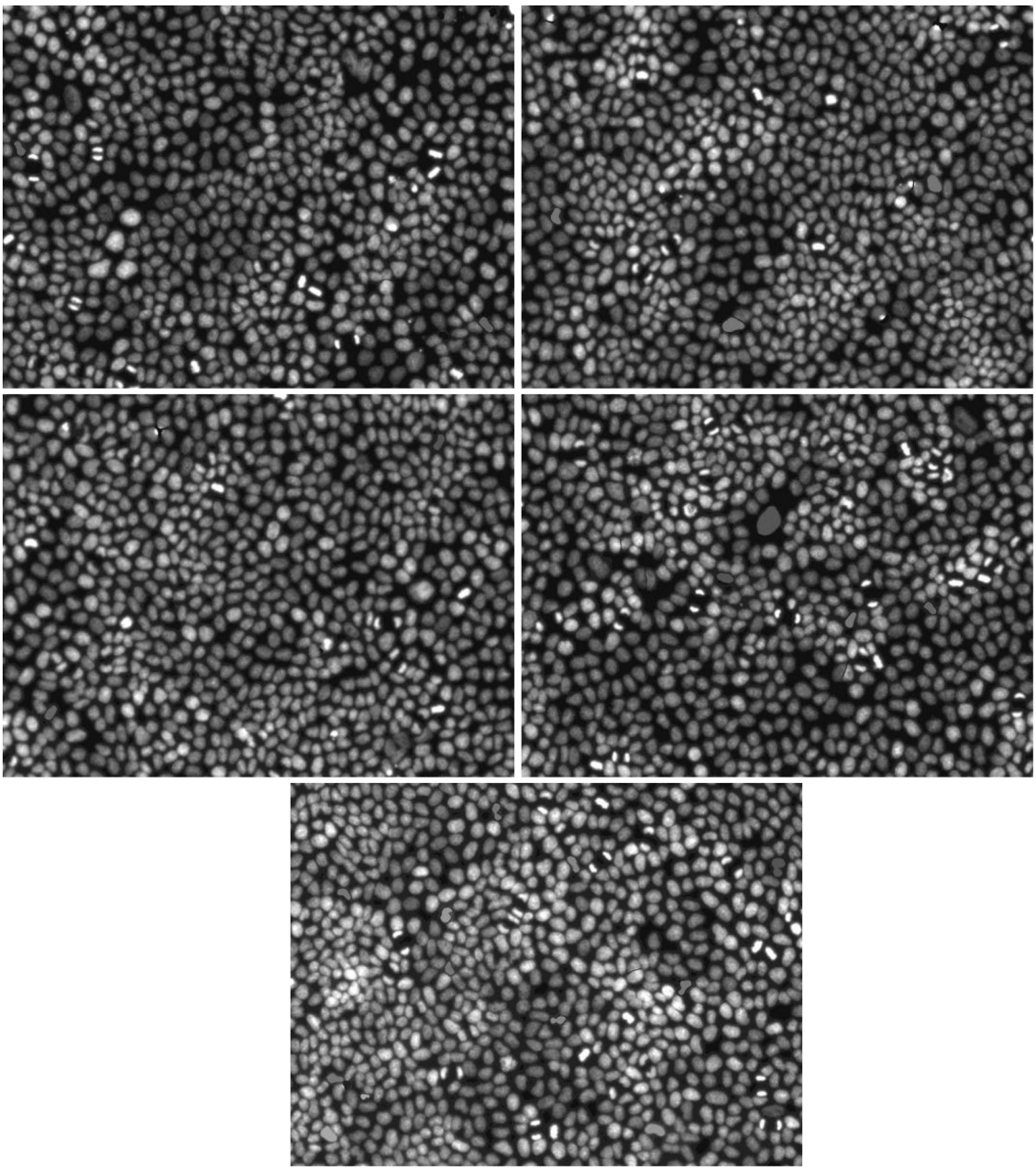
U tablici 4.2 se nalaze parametri uspješno prilagođenih distribucija morfološkim mjerama iz Poglavlja 3. Slike 4.5 i 4.6 prikazuju analizirana tkiva u Poglavlju 4.



Slika 4.5: Slike jezgara u tkivu iz Poglavlja 4, $\rho = 0.38$.

	Površina	Opseg	Elongacija	Broj susjeda	Udaljenost od CM	Ar. sred. duž. kont.	Sd duž. kont.	Orient
$e^{-1} = 0.3$, $\rho = 0.2$	5.0942, 1.0, 1336.5973, 713.7677	9.0328, 1.3128, 126.788, 34.2264	2.5538, 1.0, 1.0, 0.3307	26.5387, 1, 4.4625, 0	x	7.6858, 0.983, 24.4426, 3.2835	x	0, π
$e^{-1} = 0.5$, $\rho = 0.2$	4.5995, 1.0, 1381.9291, 783.1275	21.2021, 1.0, 80.3998, 10.3076	2.2203, 1.0, 1.0, 0.2678	x	x	7.5793, 1.0, 24.4731, 3.5352	1.8074, 2.1667, 0.0, 22.7442	0, π
$e^{-1} = 0.8$, $\rho = 0.2$	4.1504, 1.0, 1545.859, 828.4031	2.4585, 1.9529, 154.5315, 93.2759	1.4725, 1.2939, 1.0, 0.3873	28.2064, 1, 4.7367, 0	x	6.0972, 1.0, 26.0698, 4.0544	x	0, π
$e^{-1} = 1$, $\rho = 0.2$	4.361, 1.0, 1459.1018, 807.654	21.5311, 1.0, 77.2233, 10.1116	2.3168, 1.0, 1.0, 0.2093	29.6775, 1, 4.9851, 0	x	7.4015, 1.0, 24.5025, 3.5306	x	0, π
$e^{-1} = 0.3$, $\rho = 0.35$	5.985, 1.0, 2284.2387, 452.2806	11.6591, 1.0, 207.5526, 9.3215	1.9435, 1.6644, 1.0, 0.7865	29.7236, 1, 4.9788, 0	x	7.8329, 1.0, 27.7539, 3.4036	x	0, π
$e^{-1} = 0.5$, $\rho = 0.35$	6.2997, 1.0, 2170.8676, 448.2315	21.3735, 1.0, 148.9402, 7.0454	1.017, 1.8622, 1.0, 0.6739	35.2855, 1, 5.9095, 0	x	6.5962, 1.0, 29.4389, 3.3085	x	0, π
$e^{-1} = 0.8$, $\rho = 0.35$	5.8626, 1.0, 2079.1562, 497.0596	21.9775, 1.0, 131.7641, 7.3291	2.6121, 1.0, 1.0, 0.1514	39.4086, 1, 6.6082, 0	x	6.6548, 1.0, 28.9892, 3.1629	x	0, π
$e^{-1} = 1$, $\rho = 0.35$	5.0437, 1.0, 2365.8655, 521.7283	26.0416, 1.0, 123.5421, 6.4866	1.339, 1.4483, 1.0, 0.3313	39.1642, 1, 6.5573, 0	x	6.3832, 1.0, 29.4073, 3.2239	x	0, π
$e^{-1} = 0.3$, $\rho = 0.5$	7.7212, 1.0, 2948.6837, 264.626	x	9.827, 1.0, 1.0, 0.1448	31.113, 1, 5.2155, 0	x	x	2.4164, 2.0901, 0.0, 20.795	0, π
$e^{-1} = 0.5$, $\rho = 0.5$	6.4028, 1.0, 3066.4618, 301.7226	14.9656, 1.0, 212.2935, 5.8423	1.017, 1.8622, 1.0, 0.6739	43.1392, 1, 7.2234, 0	x	x	1.964, 2.1642, 0.0, 18.7737	0, π
$e^{-1} = 0.8$, $\rho = 0.5$	7.03, 1.0, 2924.8713, 294.7732	18.2676, 1.0, 191.2637, 5.381	2.6121, 1.0, 1.0, 0.1514	55.6437, 1, 9.301, 0	x	8.715, 0.8946, 31.5522, 1.5508	x	0, π
$e^{-1} = 1$, $\rho = 0.5$	6.8135, 1.0, 2987.8079, 295.236	17.5995, 1.0, 194.0938, 5.3719	1.1011, 1.7116, 1.0, 0.2742	57.8412, 1, 9.6589, 0	x	x	1.5034, 2.443, 0.0, 19.6213	0, π
$e^{-1} = 0.3$, $\rho = 0.65$	10.5586, 1.0, 3607.7514,131.6342	x	4.4276, 2.5509, 1.0, 0.9964	32.9717, 1, 5.5292, 0	x	x	2.2173, 2.2504, 0.0, 22.3045	0, π
$e^{-1} = 0.5$, $\rho = 0.65$	8.9828, 1.0, 3678.6378, 147.1182	2.0084, 1.9257, 262.2803, 27.4336	1.7823, 3.0746, 1.0, 0.6723	55.619, 1, 9.2993, 0	x	x	2.7858, 1.8303, 0.0, 12.6995	0, π
$e^{-1} = 0.8$, $\rho = 0.65$	8.7669, 1.0, 3648.0606, 154.257	17.4106, 1.0, 226.9033, 3.404	0.9909, 2.0802, 1.0, 0.2895	84.5765, 1, 14.1286, 0	x	x	1.3729, 2.3045, 0.0, 16.71	0, π
$e^{-1} = 1$, $\rho = 0.65$	6.3523, 1.0, 3812.9612, 187.0111	11.8765, 1.0, 234.3865, 4.236	2.8125, 1.0, 1.0, 0.0589	x	x	x	x	0, π
$e^{-1} = 0.3$, $\rho = 0.8$	11.5304, 1.0, 4384.8406, 53.4697	9.091, 0.935, 318.1408, 1.946	2.0343, 7.9888, 1.0, 1.8918	x	x	x	2.2374, 2.4136, 0.0, 21.3073	0, π
$e^{-1} = 0.5$, $\rho = 0.8$	11.7388, 1.0, 4405.8315, 50.6944	x	7.4149, 3.2199, 1.0, 0.4698	76.5635, 1, 12.7733, 0	x	x	2.7544, 2.0088, 0.0, 10.6877	0, π
$e^{-1} = 0.8$, $\rho = 0.8$	x	x	x	x	x	x	x	0, π
$e^{-1} = 1$, $\rho = 0.8$	x	x	4.9054, 0.5871, 1.0, 0.0046	x	x	x	x	0, π

Tablica 4.2: Distribucije morfoloških mjera, **generalizirana gama**, **gama**, **uniformna**, parametri su redom α, τ, λ i x_0 iz jednadžne 1.5.



Slika 4.6: Slike jezgara u tkivu iz Poglavlja 4, $\rho = 0.64$.

Bibliografija

[1] https://www.kullabs.com/class-8/science-8/biology-2/cell-and-tissue/epithelial-tissue

[2] S. Kaliman, C. Jayachandran, F. Rehfeld, and A.-S. Smith. *Novel Growth Regime of MDCK II Model Tissues on Soft Substrates*. Biophys. J. 106, L25, 2014.

[3] S. Kaliman, C. Jayachandran, F. Rehfeld, and A.-S. Smith. *Nuclei shape-based tesselation method for the determination of epithelial cells morphology*. Poslan na objavljivanje, 2016.

[4] G. Delaney, D. Weaire, S. Hutzler and S. Murphy. *Random packing of elliptical disks*. Philosophical Magazine Letters, vol. 85, issue 2, 2005., 89–96

[5] Atsuyuki Okabe, Barry Boots, Kokichi Sugihara and Sung Nok Chiu. *Spatial Tessellations: Concepts and Applications of Voronoi Diagrams, Second Edition, Chapter 2*. John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex, England, 1993.

[6] Hung T. Nguyen and Gerald S. Rogers. *Fundamentals of Mathematical Statistics, Chapter 2-3*. Springer Verlag, 1989.

[7] Tomas Aste and Denis Weaire. *The Pursuit of Perfect Packing, Second Edition, Chapter 3*. Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 2000.

[8] Franz Aurenhammer and Rolf Klein. *Voronoi diagrams. In Handbook of Computational Geometry, Chapter V*. Elsevier Science Publishing, 2000.

[9] Adam Dobrin. *A reviev of properties and variations of Voronoi diagrams*. Whitman College

[10] Fabian M. Schaller, Sebastian C. Kapfer, James E. Hilton, Paul W. Cleary, Klaus Mecke, Cristiano De Michele, Tanja Schilling, Mohammad Saadatfar, Matthias Schröter, Gary W. Delaney and Gerd E. Schröder-Turk. *Non-universal Voronoi cell shapes in amorphous ellipsoid packings*. EPL, 111, 24002, 2015.

[11] Fabian M. Schaller, Max Neudecker, Mohammad Saadatfar, Gary Delaney, Gerd E. Schröder-Turk and Matthias Schröter. *Local origin of global contact numbers in frictional ellipsoid packings*. Phys. Rev. Lett. 114, 158001, 2015.,

[12] Vasili Baranau and Ulrich Tallarek. *Random-close packing limits for monodisperse and polydisperse hard spheres*. Soft Matter 21, 2014. 3826-3841

[13] Aleksandar Donev, Ibrahim Cisse, David Sachs, Evan A. Variano, Frank H. Stillinger, Robert Connelly, Salvatore Torquato and P. M. Chaikin. *Improving the Density of Jammed Disordered Packings using Ellipsoids*. Science 303, 2004., 990-993

[14] Gary B. Hughes and Mohcine Chraibi. *Calculating Ellipse Overlap Areas*. Computing and Visualization in Science, Volume 15, Issue 5, 2014., 291–301

[15] T. Aste and T. Di Matteo. *Emergence of Gamma distributions in granular materials and packing models*. Phys. Rev. E 77, 021309, 2008.

[16] Miljenko Huzak. *Matematička statistika*. PMF-MO predavanja, 2014.

[17] Miljenko Huzak. *Statistički praktikum 1*. PMF-MO predavanja, 2014.

[18] Dmitry Panchenko. *Statistics for Applications*. MIT Course, 2006.

[19] http://asserttrue.blogspot.hr/2010/02/voronoi-tessellation-in-linear-time.html

Sažetak

Poznavanje rasta i strukture epitelnog tkiva iznimno je važno radi istraživanja brojnih procesa kao što su zacjeljivanje rana i progresija tumora. U ovom diplomskom radu predstavljamo matematički model za epitelna tkiva i ispitujemo brojna svojstva spomenutog modela sistematičnim proučavanjem slučajnih pakiranja elipsa. Reproduciramo i proširujemo otprije poznate rezultate o slučajnim pakiranjima elipsa pomoću distribucija odabranih morfoloških mjera Voronojevih ćelija generiranih tim elipsama. Na kraju uspoređujemo epitelno stanično tkivo i slučajno pakiranje njegovih jezgara preko distribucija morfoloških mjera.

Summary

Understanding the structure and growth process of epithelial tissue is of great importance for analysis of various phenomena such as wound healing and cancer progression. In this thesis we introduce a mathematical model for epithelial tissue and we analyse many of its properties. We reproduce and expand known results about random packings of the ellipses by studying the distributions of chosen morphological measures of Voronoi cells generated by packed ellipses. In the end we compare the epithelial tissue to the random packing of its nuclei by comparing the distributions of morphological measures.

Životopis

Rođen sam 16. rujna 1992. godine u Cambridgeu, Ujedinjeno Kraljevstvo. Pohađao sam Osnovnu školu Matka Laginje u Zagrebu od 1999. do 2007. godine, a 2011. sam završio II. gimnaziju u Zagrebu. Iste godine upisujem preddiplomski studij matematike na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu koji završavam 2014. godine. 2014. godine upisujem diplomski studij na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, smjer Matematička statistika. Od 2014. sudjelujem na ERC Starting Grant projektu "Membranesact" kod prof. dr. Ane-Sunčane Smith na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu.