

PEMODELAN PERAN ANTAGONIS *JAGGED1* DALAM JALUR SINYAL *DLL4/NOTCH* SELAMA ANGIOGENESIS DESIDUA

Bidayatul Masulah

Sekolah Sains Data, Matematika, dan Informatika
Institut Pertanian Bogor, Jl. Meranti, Kampus IPB Dramaga Bogor.
bidayatul@apps.ipb.ac.id *corresponding author

Abstrak

Angiogenesis desidua, yaitu pembentukan jaringan pembuluh darah yang padat pada lapisan rahim, sangat penting bagi perkembangan embrio. Meskipun jalur sinyal *Dll4/Notch* biasanya mengatur proses ini melalui inhibisi lateral untuk menciptakan pola sel yang bergantian (sel ujung dan sel batang), bukti menunjukkan bahwa *Jagged1* (*Jag1*) bertindak sebagai antagonis terhadap *Dll4* dalam kapiler desidua. Penelitian ini mengusulkan model matematika yang menggunakan Persamaan Diferensial Biasa (PDB) untuk menyelidiki bagaimana heterodimerisasi ligan-ligan ini, yang membentuk kompleks tidak aktif, mempengaruhi spesialisasi sel. Analisis sel tunggal menunjukkan bahwa sistem ini terbatas dan mendukung maksimal tiga titik kesetimbangan, memastikan sel-sel berkomitmen pada identitas yang stabil. Simulasi pada kisi heksagonal dan silinder, yang dirancang untuk meniru struktur vaskular desidua, menegaskan bahwa heterodimerisasi merupakan pendorong kritis dalam pembentukan pola sel yang realistis. Hasilnya menunjukkan bahwa tingkat *Jag1* yang tinggi mendorong pembentukan sel ujung dengan mengganggu penghambatan yang dimediasi oleh *Dll4*, sementara model tersebut gagal menghasilkan pola yang realistis tanpa adanya heterodimerisasi. Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan kerangka kerja teoretis untuk memahami bagaimana interaksi antagonistik antara *Jag1* dan *Dll4* mengatur kepadatan vaskular yang diperlukan untuk keberhasilan kehamilan.

Kata kunci: Angiogenesis desidua, heterodimerisasi, *Jagged1* dan *Dll4*, pemodelan matematika, sinyal *Notch*.

1 Pendahuluan

Studi tentang angiogenesis yang merupakan pembentukan pembuluh darah baru dari jaringan vaskular yang sudah ada adalah masalah klasik dalam pembentukan pola seluler terkoordinasi. Meskipun angiogenesis telah banyak didokumentasikan sebagai pendorong perkembangan tumor dan penyembuhan luka, proses ini memainkan peran yang sangat kritis selama awal kehamilan [1]. Pada model tikus, implantasi embrio memicu angiogenesis desidua, yaitu perkembangan cepat jaringan kapiler yang padat di lapisan rahim yang sangat penting untuk pengiriman nutrisi dan oksigen sebelum pembentukan plasenta. Proses ini diatur oleh spesialisasi yang tepat dari sel endotel menjadi sel ujung (*tip cells*), yang memimpin tunas pembuluh darah baru, dan sel batang

2020 Mathematics Subject Classification: 92C37, 34C60.

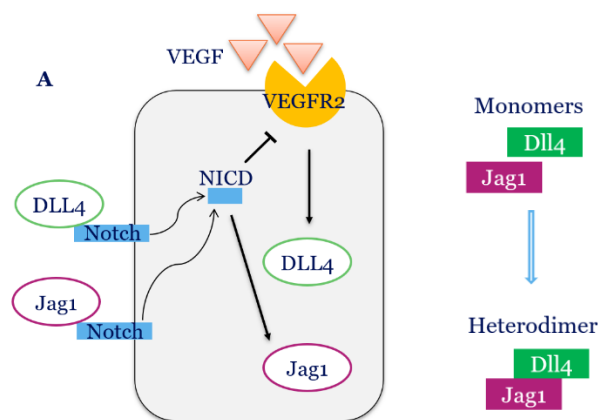
Diajukan:16/06/2026, diterima: 26/06/2026. DOI: <https://doi.org/10.29244/milang.22.1.63-84>

MILANG Journal of Mathematics and Its Applications, Vol.22, No.1, pp.63-84

ISSN: 2963-5233

(*stalk cells*), yang membentuk badan struktural pembuluh darah. Kegagalan dalam mencapai keseimbangan yang tepat antara fenotipe-fenotipe ini mengakibatkan jaringan yang tidak berfungsi, yang sering kali menyebabkan pertumbuhan janin terhambat atau keguguran [2].

Dari perspektif sistem dinamis, spesialisasi seluler ini dimediasi oleh jalur pensinyalan *Notch* melalui mekanisme yang dikenal sebagai inhibisi lateral. Dalam model standar, sel-sel yang menerima rangsangan tinggi dari *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) mengadopsi fenotipe sel ujung dan meningkatkan ekspresi ligan Delta-like 4 (Dll4). Dll4 berikatan dengan reseptor *Notch* pada sel-sel di sekitarnya, yang memicu pelepasan *Notch Intracellular Domain* (NICD), yang kemudian menekan sensitivitas sel-sel tetangga tersebut terhadap VEGF dan memaksa mereka untuk menjadi sel batang. Lingkaran umpan balik ini biasanya menghasilkan pola sel ujung dan sel batang yang jarang dan bergantian, menyerupai pola “*salt-and-pepper*” [2].



Gambar 1. Versi mekanistik dari model yang digunakan dalam penelitian ini [3].

Namun, lingkungan desidua menghadirkan tantangan biologis yang unik bagi model-model penghambatan lateral standar. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa ligan *Jagged1* (*Jag1*) bertindak sebagai antagonis kritis terhadap sinyalisasi yang dimediasi Dll4 di kapiler desidua. Sementara Dll4 membentuk pola yang jarang, *Jag1* berfungsi sebagai “rem pengatur,” yang mendorong kepadatan vaskular tinggi yang diperlukan untuk kehamilan yang berhasil. Mekanisme molekuler yang diusulkan untuk antagonisme ini adalah heterodimerisasi ligan: interaksi *cis* di dalam sel yang sama di mana Dll4 dan *Jag1* berikatan untuk membentuk kompleks yang tidak aktif [1]. Hal ini secara efektif mengurangi jumlah Dll4 bebas yang tersedia untuk menghambat sel-sel tetangga, sehingga secara teoritis memungkinkan lebih banyak sel yang berdekatan untuk mengadopsi fenotipe sel ujung [3].

Tujuan utama penelitian ini untuk mengusulkan dan menganalisis kerangka kerja matematis, sebagaimana digambarkan oleh versi mekanistik pada Gambar 1, dengan menggunakan PDB guna menyelidiki bagaimana heterodimerisasi ligan (k_dDJ) mengatur pembentukan pola vaskular desidua. Untuk mencapai hal ini, bahasan berikutnya menyajikan penilaian analitis yang ketat terhadap model sel tunggal, yang menunjukkan sifat terbatas model tersebut serta menetapkan stabilitas dan konvergensi global titik-titik kesetimbangannya. Bahasan selanjutnya kemudian memperluas kerangka kerja ini ke konteks multiseluler, dengan memanfaatkan simulasi pada kisi heksagonal dan silinder untuk mengevaluasi peran heterodimerisasi dalam arsitektur

vaskular yang realistis. Terakhir, kami menyimpulkan penelitian ini dengan ringkasan temuan dan arah potensial untuk penelitian di masa mendatang.

2 Model Matematika Sel Tunggal

Berikut adalah representasi matematis dari model sel tunggal dalam penelitian ini yang diadaptasi dari model yang diusulkan oleh Chen, et al. [3] dengan modifikasi pada parameter untuk mencerminkan lingkungan angiogenesis desidua selama awal kehamilan, di mana *Jagged1* bertindak sebagai antagonis *Dll4* [1]. Di sini terdapat sebuah sel tunggal, yang terpapar pada jumlah tetap ligan dan reseptor eksternal.

$$\frac{dD}{dt} = D_0 H(S_v, S_v^0, \lambda_D, n_D) - (\beta + k_{tD} N_{ext}) D - k_d D J, \quad (1)$$

$$\frac{dJ}{dt} = J_0 H(S_n, S_n^0, \lambda_J, n_J) - (\beta + k_{tJ} N_{ext}) J - k_d D J, \quad (2)$$

$$\frac{dN}{dt} = N_0 H(S_n, S_n^0, \lambda_N, n_N) - (\beta + k_{tD} D_{ext} + k_{tJ} J_{ext}) N, \quad (3)$$

$$\frac{dS_n}{dt} = (k_{tD} D_{ext} + k_{tJ} J_{ext}) N - \beta_S S_n, \quad (4)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = R_0 H(S_n, S_n^0, \lambda_R, n_R) - (\beta + k_v V_{ext}) R_2, \quad (5)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = k_v V_{ext} R_2 - \beta_S S_v, \quad (6)$$

di mana D adalah Delta, J adalah *Jagged*, N adalah *Notch*, S_n adalah *Notch* yang teraktivasi, R_2 adalah reseptor VEGF, dan S_v adalah VEGF yang teraktivasi. D_0, J_0, N_0, S_v^0 dan S_n^0 adalah berturut-turut laju pembentukan alami Delta, *Jagged*, *Notch*, VEGF, dan NICD, yang dianggap konstan. D_{ext}, J_{ext} , dan N_{ext} adalah jumlah Delta, *Jagged*, dan *Notch* eksternal, yang juga dianggap konstan. β atau β_S adalah faktor peluruhan alami, yang juga konstan, dan k_{tD}, k_{tJ} , serta k_d juga merupakan faktor konstan. Akhirnya, H adalah fungsi *Hill* $H(X, X_0, \lambda, n) = (\lambda X^n + X_0^n) / (X^n + X_0^n)$, di mana λ adalah parameter umpan balik. $\lambda < 1$ adalah umpan balik negatif, $\lambda = 1$ adalah tanpa umpan balik, dan $\lambda > 1$ adalah umpan balik positif. n adalah parameter bilangan bulat. Semua parameter bernilai positif. Deskripsi nilai-nilai yang digunakan dalam simulasi model ini diberikan pada Tabel A.2. Perbedaan utama model ini dibandingkan dengan model-model sebelumnya adalah faktor $k_d D J$ dalam $\frac{dD}{dt}$ dan $\frac{dJ}{dt}$, yang merupakan cara penelitian ini memodelkan heterodimerisasi.

2.1 Analisis Model Sel Tunggal

Pertama, penelitian ini menunjukkan bahwa model ini terdefinisi dengan baik dari sudut pandang biologi, yang berarti tidak mungkin ada jumlah protein yang negatif, dan jumlah tersebut juga harus memiliki batas. Selanjutnya, penelitian ini menyajikan analisis kesetimbangan dari model tersebut.

2.1.1 Sifat-sifat dasar

Preposisi 1. *Jika semua nilai awal positif, maka semua solusi tetap positif sepanjang waktu. Selain itu, solusi-solusi tersebut terbatas sepanjang waktu.*

Bukti. Pertama, perhatikan bahwa jika $X \geq 0$, maka $H > 0$. Sekarang kita perhatikan persamaan (3) dan (4). Kita tulis $k = k_{tD} D_{ext} + k_{tJ} J_{ext}$. Jika kita memasukkan $S_n = 0$

ke dalam persamaan (4), kita lihat bahwa $\frac{dS_n}{dt} > 0$ setiap kali $N \geq 0$. Jadi, jika N positif, S_n terbatas dari bawah oleh 0. Memasukkan $N = 0$ ke dalam persamaan (3) menunjukkan kebalikannya: jika S_n positif, N terbatas dari bawah oleh 0. Karena nilai awalnya memberikan S_n dan N lebih besar dari 0, ini berarti keduanya terbatas dari bawah. Kita dapat menggunakan argumen yang sama pada persamaan (5) dan (6). Karena S_n terbatas dari bawah oleh 0, demikian pula R_2 , dan karena R_2 terbatas dari bawah oleh 0, demikian pula S_v . Akhirnya, kita dapat melihat persamaan (1) dan (2) secara bersamaan, dan menggunakan argumen yang sama yang kita gunakan untuk S_n dan N , yang juga menunjukkan bahwa D dan J terbatas dari bawah oleh 0.

Untuk batas atas, digunakan argumen yang serupa seperti sebelumnya. Pertama, kita perhatikan bahwa $H \leq \max\{1, \lambda\}$. Nilai-nilai ini diperoleh berturut-turut untuk $X = 0$ atau $X_0 = 0$. $X_0 = 0$ sebenarnya tidak mungkin terjadi, tetapi untuk saat ini X masih dapat menyimpang ke ∞ , yang memberikan efek yang sama. Sekarang persamaan (3) memberikan $\frac{dN}{dt} \leq N_0 \max\{1, \lambda\} - N(\beta + k)$. Karena $N \geq 0$, ini berarti bahwa $\frac{dN}{dt} \leq 0$ untuk $N \geq \frac{N_0 \max\{1, \lambda\}}{(\beta + k)}$. Ini menunjukkan bahwa N terbatas. Dengan demikian, kita langsung melihat bahwa S_n , R_2 dan S_v terbatas. Akhirnya, kita juga dapat menggunakan argumen ini untuk persamaan (1) dan (2), setelah kita menyadari bahwa $-k_d DJ$ sepenuhnya negative, dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dD}{dt} &\leq D_0 \max\{1, \lambda\} - (\beta + k_{tD} N_{ext})D \\ \frac{dD}{dt} &= D_0 H(S_v, S_v^0, \lambda_D, n_D) - (\beta + k_{tD} N_{ext})D - k_d DJ \end{aligned}$$

Setelah menyadari hal ini, hasilnya sama persis seperti sebelumnya.

Sebelum kita membahas titik-titik keseimbangan sistem ini, pertama dibahas beberapa lemma yang penting:

Lema 1 (Aturan Tanda Descartes). *Sebuah polinomial dengan koefisien real $p(x) = ax^n + bx^{n-1} + cx^{n-2} + \dots$ memiliki paling banyak s akar real positif, di mana s adalah jumlah perubahan tanda pada koefisien p . Selain itu, jumlah sebenarnya akar real positif dari p memiliki paritas yang sama dengan s .*

Kita juga dapat menggunakan substitusi $x = -y$ untuk mendapatkan jumlah akar real positif dari $p(y)$, yang merupakan jumlah akar real negatif dari $p(x)$.

Lema 2. *Diskriminan Δ dari setiap polinomial p dengan koefisien real dapat memberikan informasi pada hal-hal berikut mengenai polinomial tersebut:*

- 1) $\Delta = 0$ berarti p memiliki akar ganda,
- 2) $\Delta \geq 0$ berarti jumlah akar kompleks p kongruen dengan $(0 \bmod 4)$,
- 3) $\Delta \leq 0$ berarti jumlah akar kompleks p kongruen dengan $(2 \bmod 4)$.

Di atas telah dibahas beberapa lemma yang kuat untuk menjelaskan bagaimana akar-akar polinomial tersebar. Hal ini berguna ketika mencoba mencari titik-titik kesetimbangan sistem ini, sebagai berikut:

Teorema 1. *Untuk $N = 1$, terdapat satu titik kesetimbangan. Untuk $N \geq 2$, terdapat paling banyak tiga titik kesetimbangan, tergantung parameter yang dipilih.*

Bukti. Bukti ini terdiri dari beberapa langkah. Pertama, kita mempertimbangkan kasus $N = 1$ dan menunjukkan bahwa kasus tersebut memiliki satu titik kesetimbangan. Kemudian dibangun polinomial derajat $N + 1$ dan menunjukkan bahwa jumlah akar real positif merupakan batas atas jumlah titik keseimbangan. Selanjutnya, digunakan Lema 1 dan Lema 2 untuk menemukan metode yang memberikan jumlah titik kesetimbangan untuk setiap N . Akhirnya, diterapkan metode ini untuk $N = 2$, dan ditemukan bahwa terdapat nilai parameter di mana terdapat tiga titik kesetimbangan.

Misalkan $N = 1$. Sekali lagi, lihat persamaan (3) dan (4) terlebih dahulu, kemudian menerapkan hasil yang ditemukan pada persamaan (5), lalu (6), dan akhirnya persamaan (1) dan (2) secara bersamaan. Persamaan (4) memberikan $\frac{dS_n}{dt} = 0$ jika $N = \frac{\beta S_n}{k}$, yang dapat disubstitusikan ke dalam persamaan (3). $\frac{dN}{dt} = 0$ menghasilkan persamaan berikut:

$$\frac{\beta + k}{k} \beta_S S_n^2 + \left(\frac{\beta + k}{k} \beta_S S_n^0 - \lambda \right) S_n - N_0 S_n^0 = 0.$$

Di sini dapat dengan mudah dilihat bahwa diskriminan harus positif murni, artinya persamaan ini memiliki dua akar real dan tidak ada akar kompleks. Selain itu, $-N_0 S_n^0 < 0$, yang menunjukkan bahwa hasil kali akar-akarnya negatif. Oleh karena itu, terdapat tepat 1 akar real negatif dan tepat 1 akar real positif. Karena S_n selalu positif, semua titik kesetimbangan harus memiliki nilai S_n yang positif, sehingga semua titik keseimbangan memiliki nilai S_n yang sama.

Dengan nilai ini, kita dapat langsung menghitung N , R_2 , dan S_v secara berurutan. Dengan memasukkan nilai S_n dan S_v ke dalam persamaan (1) dan (2), nilai H_D dan H_J menjadi tetap. $\frac{dJ}{dt} = 0$ menghasilkan

$$J = \frac{J_0 H_J}{\beta + k_{tJ} N_{ext} + k_d D}.$$

Substitusi nilai ini ke dalam $\frac{dD}{dt} = 0$ menghasilkan persamaan kuadrat sebagai berikut:

$$(\beta + k_{tD} N_{ext}) k_d D^2 + \left((\beta + k_{tD} N_{ext})(\beta + k_{tJ} N_{ext}) - D_0 H_D k_d + J_0 H_J k_d \right) D - D_0 H_D (\beta + k_{tJ} N_{ext}) = 0.$$

Perhatikan bahwa diskriminan bersifat positif murni, dan bahwa hasil kali kedua akar tersebut negatif, sehingga ada 1 solusi real positif dan 1 solusi real negatif. Hal ini menunjukkan bahwa hanya ada 1 titik kesetimbangan untuk $N = 1$. Satu hal yang dapat diperhatikan adalah bahwa semua perhitungan kecuali yang pertama tidak bergantung pada N , sehingga jumlah titik kesetimbangan persis sama dengan jumlah nilai S_n dalam titik-titik kesetimbangan tersebut.

Misalkan N sebarang. Terlihat bahwa dari $\frac{dS_n}{dt} = 0$, diperoleh $N = \frac{\beta S_n}{k}$. Dengan memasukkan itu ke dalam $\frac{dN}{dt} = 0$ sekarang diperoleh polinomial berikut:

$$S_n^{n_{N+1}} - \frac{\lambda N_0 k}{(\beta + k) \beta_S} S_n^{n_N} + (S_n^0)^{n_N} S_n - \frac{N_0 k (S_n^0)^{n_N}}{(\beta + k) \beta_S} = 0. \quad (7)$$

Polinom pada persamaan (7) adalah polinomial derajat $N + 1$, dan jumlah solusi real positif yang unik setidaknya sama dengan jumlah titik kesetimbangan model tersebut. Ada kemungkinan bahwa sebagian dari titik-titik keseimbangan tersebut berada di luar batas yang diperoleh sebelumnya, itulah sebabnya batas ini hanya merupakan batas atas. Untuk alasan notasi, ditulis ulang persamaan ini sebagai berikut:

$$S_n^{n+1} - b\lambda S_n^n + cS_n - bc = 0.$$

Namun, b dan c adalah parameter yang pasti positif. Di sini dapat digunakan Lema 1. Secara langsung, hal ini menunjukkan bahwa persamaan ini hanya dapat memiliki 1 atau 3 akar real positif untuk setiap $N \geq 2$. Hal ini juga menunjukkan bahwa persamaan tersebut selalu tidak memiliki akar real negatif jika N ganjil dan 1 akar real negatif jika N genap. Ini berarti bahwa untuk setiap N , diskriminan Δ menghasilkan informasi tepat berapa banyak akar real positif yang dimiliki polinomial ini. Sekarang dilihat diskriminan untuk $N = 2$:

Misalkan $N = 2$. Maka tidak ada akar real negatif. Diskriminan diberikan sebagai

$$\begin{aligned} \Delta &= \lambda^2 b^2 c^2 - 4c^3 - 4\lambda^3 b^4 c - 27b^2 c^2 + 18\lambda b^2 c^2 \\ &= c(-4c^2 + (\lambda^2 + 18\lambda - 27)b^2 c - 4\lambda^3 b^4). \end{aligned}$$

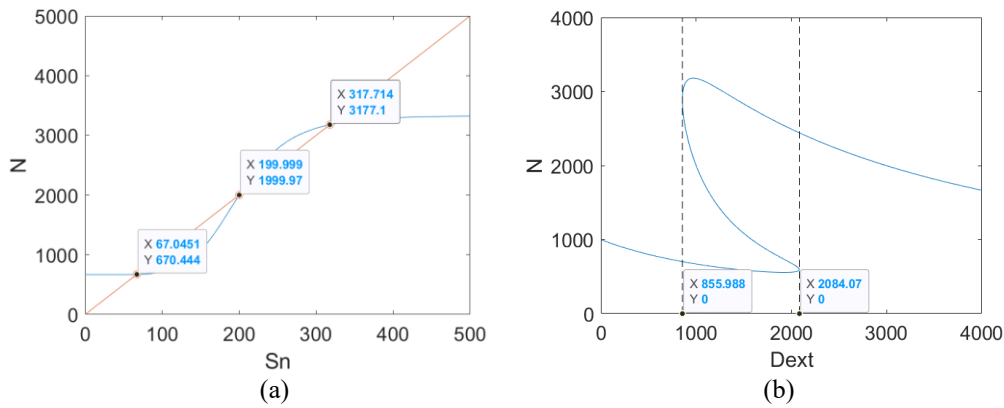
Jika $\Delta > 0$, persamaan tersebut memiliki tepat 3 akar real positif, yang berarti terdapat paling banyak 3 titik keseimbangan. Jika $\Delta = 0$, terdapat akar ganda, yang dalam hal ini berarti kita memiliki tepat 3 akar real positif, termasuk kelipatannya. Hal ini menghasilkan 1 atau 2 titik kesetimbangan. Jika $\Delta < 0$, kita hanya memiliki 1 solusi real positif, sehingga terdapat tepat 1 titik keseimbangan. Kita menunjukkan bahwa ketiga opsi tersebut ada dalam analisis bifurkasi dalam subbab setelah ini.

Dengan menggunakan metode yang dijelaskan dalam pembuktian, dapat juga ditunjukkan bahwa untuk pilihan λ tertentu, dapat ada lebih banyak N sehingga terdapat satu titik keseimbangan yang unik. Misalnya, untuk $\lambda = 4$, yang menjadi nilai λ yang diasumsikan selama simulasi, dapat ditunjukkan bahwa terdapat satu titik keseimbangan yang unik untuk $N \leq 4$ untuk semua nilai parameter.

2.1.2 Analisis Bifurkasi

Pada Gambar 2(a), dapat dilihat garis-garis *nullclines* dari N dan S_n . Oleh karena itu, titik-titik potong tersebut merupakan titik-titik kesetimbangan sistem. Dua titik di bagian luar bersifat stabil, sedangkan titik di tengah bersifat tidak stabil. Biasanya, nilai S_v digunakan untuk menunjukkan apakah suatu sel merupakan sel ujung atau sel batang, tetapi di sini kita melihat S_n . Kita telah menunjukkan bahwa jika kita memiliki nilai S_n pada salah satu titik keseimbangan, kita dapat menghitung nilai S_v pada titik kesetimbangan tersebut, dan nilai tersebut unik. Jadi, kita juga dapat melihat S_n untuk hal ini.

Gambar 2(b) menunjukkan bagaimana jumlah titik kesetimbangan berubah, berdasarkan nilai D_{ext} . Untuk $D_{ext} < 855.988$, kita memiliki 1 titik kesetimbangan, untuk $D_{ext} = 855.988$ kita memiliki 2, untuk $855.988 < D_{ext} < 2084.071$ kita memiliki 3, untuk $D_{ext} = 2084.071$ kita memiliki 2, dan untuk $D_{ext} > 2084.071$ kita memiliki 1 lagi.



Gambar 2: (a): garis *nullclines* $\{N, S_n\}$ untuk nilai parameter $S_n^0 = 200, N_0 = 100, k_{tD} = 5.0 \cdot 10^{-5}, k_{tJ} = 5.0 \cdot 10^{-10}, \beta = 0.1, \lambda_N = 5, n = 6, D_{ext} = J_{ext} = 1000$. (b): Nilai D_{ext} memengaruhi jumlah titik kesetimbangan. Di luar kedua garis putus-putus hanya terdapat 1 titik kesetimbangan untuk nilai D_{ext} yang diberikan, di atas garis terdapat 2 titik kesetimbangan, dan di antara kedua garis terdapat 3. Di luar nilai D_{ext} , semua nilai parameter dalam gambar ini sama dengan pada (a). Analisis ini dilakukan dengan paket Matlab Matcont [4].

2.1.3 Kekonvergenan

Untuk saat ini, mari kita ambil $N = 1$. Sekarang kita memiliki satu titik keseimbangan untuk setiap pilihan nilai parameter. Kita menunjukkan bahwa titik keseimbangan ini konvergen secara global. Untuk itu, pertama kita melihat bahwa titik kesetimbangan tersebut stabil secara lokal:

Preposisi 2. Untuk $n_N = 1$, titik kesetimbangan unik pada model ini bersifat stabil lokal.

Bukti. Secara umum, untuk membuktikan stabilitas lokal adalah dengan mengamati nilai eigen dari matriks Jacobi. Jika semua nilai eigen terletak sepenuhnya di dalam titik kesetimbangan, hal ini menunjukkan bahwa titik keseimbangan tersebut stabil secara lokal. Kita menyederhanakan matriks Jacobi untuk memudahkan perhitungan:

$$A = \begin{bmatrix} -a_{11} & -a_{12} & 0 & 0 & 0 & (\lambda_S - 1)a_{16} \\ -a_{21} & -a_{22} & 0 & (\lambda_S - 1)a_{24} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_{23} & (\lambda_N - 1)a_{34} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{43} & -a_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -a_{54} & -a_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{65} & -a_{66} \end{bmatrix}$$

Di matriks ini, semua koefisien a_{ij} positif. Penghitungan nilai eigen diperoleh dari solusi persamaan karakteristik $\det(A - \lambda I) = 0$. Berikut adalah persamannya:

$$\begin{bmatrix} -a_{11} - \lambda & -a_{12} & 0 & 0 & 0 & (\lambda_S - 1)a_{16} \\ -a_{21} & -a_{22} - \lambda & 0 & (\lambda_S - 1)a_{24} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_{23} - \lambda & (\lambda_N - 1)a_{34} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{43} & -a_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -a_{54} & -a_{55} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{65} & -a_{66} - \lambda \end{bmatrix} = 0.$$

Sebelum kita hitung persamaan di atas, kita ingat bahwa kita dapat mencari solusi dari baris ke-3 dan 4 bersama-sama, yang memberi kita baris ke-5 dan 6, dan selanjutnya kita

bisa menghitung baris ke-1 dan 2 bersama-sama juga. Maka, kita dapat menulis ulang persamaan tersebut menjadi:

$$\begin{bmatrix} -a_{11} - \lambda & -a_{12} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -a_{21} & -a_{22} - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_{23} - \lambda & (\lambda_N - 1)a_{34} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{43} & -a_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -a_{55} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -a_{66} - \lambda \end{bmatrix} = 0.$$

Sehingga, nilai eigen yang kita peroleh adalah solusi dari persamaan karakteristik berikut:

$$(\lambda + a_{66})(\lambda + a_{55})((\lambda + a_{33})(\lambda + a_{44}) - (\lambda_N - 1)a_{34}a_{43})(\lambda + a_{11})(\lambda + a_{11}) - a_{12}a_{21} = 0.$$

Persamaan ini menghasilkan 6 nilai eigen:

$$\lambda = -a_{66},$$

$$\lambda = -a_{55},$$

$$\lambda^2 + (a_{44} + a_{33})\lambda + a_{33}a_{44} - (\lambda_N - 1)a_{34}a_{43} = 0,$$

$$\lambda^2 + (a_{11} + a_{22})\lambda + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0.$$

Dua nilai eigen pertama selalu bernilai negatif. Dua nilai eigen terakhir memiliki 2 solusi negatif jika dan hanya jika $a_{11}a_{22} > a_{12}a_{21}$. Jika kita substitusikan kembali kedua nilai ini, kita peroleh $(\beta + k_{tD}N_{ext} + k_dJ)(\beta + k_{tJ}N_{ext} + k_dD) - k_d^2DJ > 0$, yang mana selalu benar. Nilai eigen ketiga juga selalu memberi 2 solusi negatif jika dan hanya jika $a_{33}a_{44} > (\lambda_N - 1)a_{34}a_{43}$. Substitusikan kembali nilai tersebut sehingga dapatkan batasan sebagai berikut:

$$\beta_S(\beta + k) > (\lambda_N - 1) \frac{N_0 S_n^0}{(S_n + S_n^0)^2},$$

$$\beta_S > \frac{kN_0}{(\beta + k)} \frac{(\lambda_N - 1)S_n^0}{(S_n + S_n^0)^2}.$$

Hal ini mungkin tidak langsung terlihat, tetapi memang benar. Untuk membuktikannya, kita dapat kembali ke persamaan (3) dan (4). Di sini kita dapat menyamakan kedua persamaan tersebut dengan 0 lagi, dan kita peroleh:

$$\beta_S = \frac{kN_0}{(\beta + k)} \frac{H}{S_n}.$$

Perhatikan pertidaksamaan berikut:

$$\frac{(\lambda_N - 1)S_n^0}{S_n + S_n^0} < \frac{\lambda_N S_n^0}{S_n + S_n^0} < \lambda_N < \frac{\lambda_N S_n + S_n^0}{S_n} \Rightarrow$$

$$\frac{(\lambda_N - 1)S_n^0}{(S_n + S_n^0)^2} < \frac{\lambda_N S_n + S_n^0}{S_n(S_n + S_n^0)} = \frac{H}{S_n}.$$

Demikianlah pembuktian ini, yang menunjukkan bahwa titik kesetimbangan tersebut stabil lokal tanpa syarat.

Hal ini membuktikan stabilitas lokal, tetapi kita juga ingin membuktikan konvergensi global. Pada sistem dua dimensi, salah satu teorema yang berguna adalah Teorema *Poincaré-Bendixson*, yang dalam versi sederhananya berbunyi:

Lema 3. (Poincaré-Bendixson). *Setiap lintasan dari persamaan diferensial biasa (PDB) di himpunan terbuka pada bidang hanya memiliki tiga kemungkinan pola batas:*

1) *Konvergen ke titik kesetimbangan yang stabil,*

- 2) Menjadi periodik, atau
3) Divergen.

Kita tidak memiliki PDB di bidang, sehingga lema ini belum dapat membantu kita secara langsung. Namun, kita hanya memiliki subsistem berdimensi 1 dan 2. Untuk saat ini, kita dapat menggunakan lema ini pada subsistem $\{S_n, N\}$.

Preposisi 3. *Setiap lintasan dalam subsistem $\{S_n, N\}$ secara global konvergen ke suatu titik keseimbangan sistem.*

Bukti. Berdasarkan Lema 3, semua lintasan konvergen, bersifat periodik, atau divergen. Karena sistem ini terbatas, lintasan tidak mungkin divergen. Jadi, yang perlu kita buktikan hanyalah bahwa tidak mungkin ada lintasan periodik. Di sini kita menggunakan teorema Bendixson-Dulac:

Lema 4 (Bendixson-Dulac). *Untuk PDB*

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y).\end{aligned}$$

Jika terdapat C^1 fungsi $\varphi(x, y)$ sedemikian sehingga $\frac{d\varphi f}{dx} + \frac{d\varphi g}{dy}$ memiliki tanda yang sama hampir di mana-mana, maka persamaan diferensial biasa tersebut tidak memiliki orbit periodik.

Ambil $\varphi = 1$. Perhitungan cepat menunjukkan bahwa $\frac{df}{dN} + \frac{dg}{dS_n} = -\beta - k_{tD}D_{ext} - k_{tJ}J_{ext} - \beta_S < 0$, yang membuktikan bahwa tidak mungkin ada solusi periodik. Oleh karena itu, berdasarkan Lema 3, subsistem $\{S_n, N\}$ harus konvergen global ke suatu titik keseimbangan.

Teorema 2. *Setiap lintasan pada model tersebut konvergen secara global ke suatu titik kesetimbangan sistem.*

Bukti. Pembahasan selanjutnya menggunakan Teorema Apit, yang menyatakan bahwa jika suatu fungsi kontinu f dibatasi oleh dua fungsi lain yang konvergen ke titik yang sama, maka f juga konvergen ke titik tersebut. Hal ini juga memerlukan teorema perbandingan:

Lema 5. (Teorema Perbandingan). *Untuk masalah Cauchy:*

$$\dot{x}_i = f_i(t, x_1 \dots x_n), x_i(t_0) = x_i^0, i = 1 \dots n,$$

dan

$$\dot{y}_i = g_i(t, y_1 \dots y_n), y_i(t_0) = y_i^0, i = 1 \dots n,$$

solusi dari kedua masalah tersebut memiliki sifat $x_i(t) \geq y_i(t)$, jika pertidaksamaan

$$f_i(t, x_1 \dots x_n) \geq g_i(t, y_1 \dots y_n),$$

$$x_i^0 \geq y_i^0, i = 1 \dots n,$$

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \geq 0, i, j = 1 \dots n, i \neq j$$

terpenuhi.

Dari lemma sebelumnya, kita tahu bahwa nilai $S_n(t)$ konvergen secara global ke titik ekuilibriumnya S_n^* saat $t \rightarrow \infty$. Definisi konvergensi menyatakan bahwa untuk setiap $\epsilon > 0$, terdapat suatu T , yang mana untuk setiap $t \geq T$, kita dapatkan $S_n^* - \epsilon \leq S_n(t) \leq S_n^* + \epsilon$. Sekarang kita mengambil kedua batas tersebut dan mensubstitusikannya ke dalam persamaan (5). Persamaan diferensial ini kini berdimensi satu, dan dapat diselesaikan. Solusinya adalah

$$R_{2,\pm\epsilon}(t) = e^{-(\beta+k_v V_{ext})t} + \frac{H(S_n^* \pm \epsilon)}{\beta + k_v V_{ext}}.$$

Dapat dilihat bahwa peningkatan nilai S_n menurunkan nilai H dalam kasus ini, karena kita tahu bahwa $\lambda R < 1$. Hal ini tidak wajib, tetapi membantu dalam penulisan notasi. Teorema Perbandingan kini menunjukkan bahwa solusi persamaan (5) juga dibatasi oleh solusi persamaan diferensial batas atas dan bawah, sehingga diperoleh:

$$e^{-(\beta+k_v V_{ext})t} + \frac{H(S_n^* + \epsilon)}{\beta + k_v V_{ext}} \leq R_2(t) \leq e^{-(\beta+k_v V_{ext})t} + \frac{H(S_n^* - \epsilon)}{\beta + k_v V_{ext}}.$$

Akhirnya, kita ambil batas ketika $\epsilon \rightarrow 0$. Ini berarti $T \rightarrow \infty$, sehingga $t \rightarrow \infty$ juga. Dengan menggunakan teorema apit, hal ini menunjukkan bahwa

$$R_2 \rightarrow \frac{H(S_n^*)}{\beta + k_v V_{ext}},$$

sehingga ia juga konvergen global.

Bukti bahwa S_v konvergen sepenuhnya mirip. Oleh karena itu, kita melanjutkan ke dua persamaan terakhir. Di sini kita juga tahu bahwa untuk setiap $\epsilon > 0$ terdapat T lain sedemikian hingga untuk semua $t \geq T$ pertidaksamaan-pertidaksamaan berikut terpenuhi:

$$\begin{aligned} S_n^* - \epsilon &\leq S_n(t) \leq S_n^* + \epsilon \\ S_v^* - \epsilon &\leq S_v(t) \leq S_v^* + \epsilon \end{aligned}$$

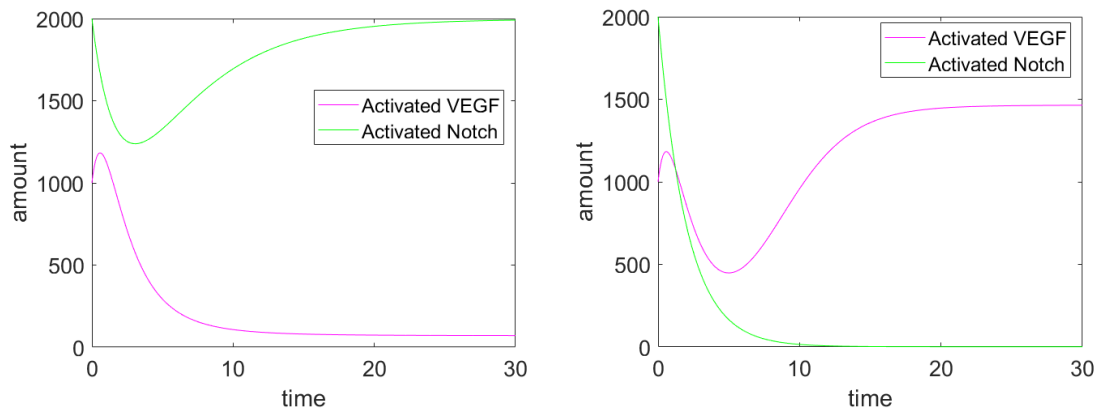
Sayangnya, sistem persamaan yang dihasilkan masih belum dapat diselesaikan. Namun, kini sistem tersebut berada di bidang datar, sehingga kita dapat kembali menggunakan Lema 3. Sistem persamaan ini konvergen global jika persamaannya terbatas dan tidak dapat bersifat periodik. Kita telah membuktikan keterbatasan tersebut dan membuktikan bahwa tidak ada solusi periodik. Kita kembali menggunakan Lema 4. Dengan mengambil $\varphi = 1$, kita menghitung bahwa

$$\frac{df}{dD} + \frac{dg}{dJ} = -(\beta + k_{tD}N_{ext} - k_dJ) - (\beta + k_{tJ}N_{ext} - k_dD) < 0.$$

Maka subsistem $\{D, J\}$ juga konvergen global.

2.2 Simulasi

Setelah memiliki landasan matematis yang cukup mengenai model ini, selanjutnya dapat melakukan simulasi. Stepanova et al.[5] meneliti model subseluler serupa, dan di sini kami mengadopsi sebagian besar nilai parameter yang mereka gunakan. Makalah tersebut tidak membahas heterodimerisasi, maupun pengaruh ligan Jagged, sehingga kami harus menentukan beberapa nilai realistis untuk hal-hal tersebut. Misalnya, ligan Jagged sangat mirip dengan ligan Delta, sehingga kami mengasumsikan bahwa nilai parameter keduanya sama. Satu-satunya pengecualian adalah bahwa sinyal *Jagged/Notch* telah terbukti sangat lemah dibandingkan dengan sinyal *Delta/Notch* [1], sehingga kami menetapkan $k_{tJ} \ll k_{tD}$. Tabel A.2 di Lampiran menunjukkan semua nilai parameter yang digunakan selama simulasi.



Gambar 3. Pada kedua gambar tersebut ditampilkan simulasi model satu sel. S_v menentukan sel mana yang merupakan sel ujung dan sel mana yang merupakan sel batang. Pada gambar-gambar ini, (a) adalah sel batang karena nilai S_v rendah dan (b) adalah sel ujung karena nilai S_v tinggi. Keduanya memiliki nilai parameter normal, tetapi (a) memiliki $D_{ext} = 2000$, $N_{ext} = 2$ dan (b) memiliki $D_{ext} = 2$, $N_{ext} = 2000$.

2.3 Interpretasi Simulasi

Dari penelitian sebelumnya [6] kita mengetahui bahwa jika sebuah sel memiliki aktivitas VEGF yang tinggi (S_v), sel tersebut menjadi sel ujung, dan jika aktivitas VEGF-nya sangat rendah, sel tersebut tetap menjadi sel batang. Hal ini setara dengan adanya aktivitas *Notch* yang tinggi (S_n). Kita dapat melihat kedua hal ini terjadi dalam simulasi. Pada Gambar 3(a) terlihat bahwa jumlah VEGF yang diaktifkan menurun drastis ketika D_{ext} tinggi. Ini berarti bahwa jika sel tetangga adalah sel ujung, sel tersebut menghasilkan lebih banyak ligan Delta, yang membuat sel-sel di sekitarnya kurang mungkin menjadi sel ujung. Pada Gambar 3(b) kita melihat hal sebaliknya juga terjadi: Jumlah VEGF yang diaktifkan meningkat ketika N_{ext} tinggi, sehingga jika sel tetangga adalah sel batang, ia menghasilkan lebih banyak ligan Notch, yang membuat sel-sel di sekitarnya kurang mungkin menjadi sel batang. Kami juga mempertimbangkan efek heterodimerisasi pada simulasi ini. Dari analisis matematis yang kami lakukan, kami tahu bahwa heterodimerisasi seharusnya tidak berpengaruh pada hal ini. Kami dapat menghitung nilai S_n dan S_v dalam keseimbangan bahkan sebelum melihat ligan *Delta* dan *Jagged*. Simulasi mengonfirmasi hal ini, grafiknya persis sama seperti pada Gambar 3.

3 Model Multiseluler

Dalam model sel tunggal, kita mengamati satu sel secara terpisah dan mengasumsikan bahwa nilai-nilai eksternal tetap konstan. Hal ini tentu saja tidak sepenuhnya realistis. Oleh karena itu, kita dapat memperluas model tersebut untuk mengamati beberapa sel secara bersamaan. Kita menggunakan model yang sama seperti sebelumnya:

$$\frac{dD}{dt} = D_0 H(S_v, S_v^0, \lambda_D, n_D) - (\beta + k_{tD} N_{ext}) D - k_d D J, \quad (9)$$

$$\frac{dJ}{dt} = J_0 H(S_n, S_n^0, \lambda_J, n_J) - (\beta + k_{tJ} N_{ext}) J - k_d D J, \quad (10)$$

$$\frac{dN}{dt} = N_0 H(S_n, S_n^0, \lambda_N, n_N) - (\beta + k_{tD} D_{ext} + k_{tJ} J_{ext}) N, \quad (11)$$

$$\frac{dS_n}{dt} = (k_{tD} D_{ext} + k_{tJ} J_{ext}) N - \beta_S S_n, \quad (12)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = R_0 H(S_n, S_n^0, \lambda_R, n_R) - (\beta + k_v V_{ext}) R_2, \quad (13)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = k_v V_{ext} R_2 - \beta_S S_v. \quad (14)$$

Namun, kali ini, D_{ext} , J_{ext} , dan N_{ext} tidak diasumsikan konstan. PDB ini diterapkan pada kisi sel, dan kita menetapkan $D_{ext} = \sum_{i=1}^r \frac{D_i}{r}$, $J_{ext} = \sum_{i=1}^r \frac{J_i}{r}$, dan $N_{ext} = \sum_{i=1}^r \frac{N_i}{r}$ di mana D_i , J_i , dan N_i adalah nilai dari D , J , dan N masing-masing pada sel i , yang merupakan sel tepi dari sel yang kita amati, dan r adalah jumlah sel tepi yang dimiliki sel i . Jika sistemnya berupa garis, $r = 2$. Jika berupa kisi persegi, $r = 4$, dan jika berupa kisi heksagonal, $r = 6$.

3.1 Analisis Model

Jika kita mengasumsikan bahwa kita hanya memiliki dua sel yang saling berbatasan, kita mendapatkan sistem yang terdiri dari 12 persamaan. Sebelumnya, kita dapat menganalisis subsistem yang terpisah dari bagian sistem lainnya. Namun, bahkan dengan hanya dua sel, pendekatan ini sudah tidak berlaku. Semua persamaan saling terkait, sehingga kita tidak dapat melakukan banyak analisis seperti yang kita lakukan sebelumnya. Dari simulasi, kita melihat bahwa terdapat beberapa titik kesetimbangan, bahkan untuk $N = 1$. Oleh karena itu, kita mencoba mendapatkan hasil berdasarkan simulasi.

Ada beberapa hal yang ingin kita perhatikan selama simulasi. Boareto et al.[6] menyimpulkan bahwa ligan Jagged dan Delta memiliki efek berlawanan terhadap jumlah sel ujung yang dihasilkan. Jika hal ini juga kita temukan dalam model kita, kita dapat menunjukkan bahwa heterodimerisasi adalah cara yang mungkin untuk memodelkan efek ini.

Collier et al.[7] menggunakan model yang berbeda dari yang kami gunakan di sini, dan salah satu simulasi mereka tampaknya menunjukkan bahwa pembentukan sel ujung terjadi dari luar ke dalam. Hal ini tampaknya tidak realistis, jadi kami memodelkan efek ini juga, dan kemudian menghubungkan dua sel terluar untuk membuatnya lebih realistis. Hal ini menciptakan permukaan cincin, yang masuk akal untuk permukaan silinder pembuluh darah.

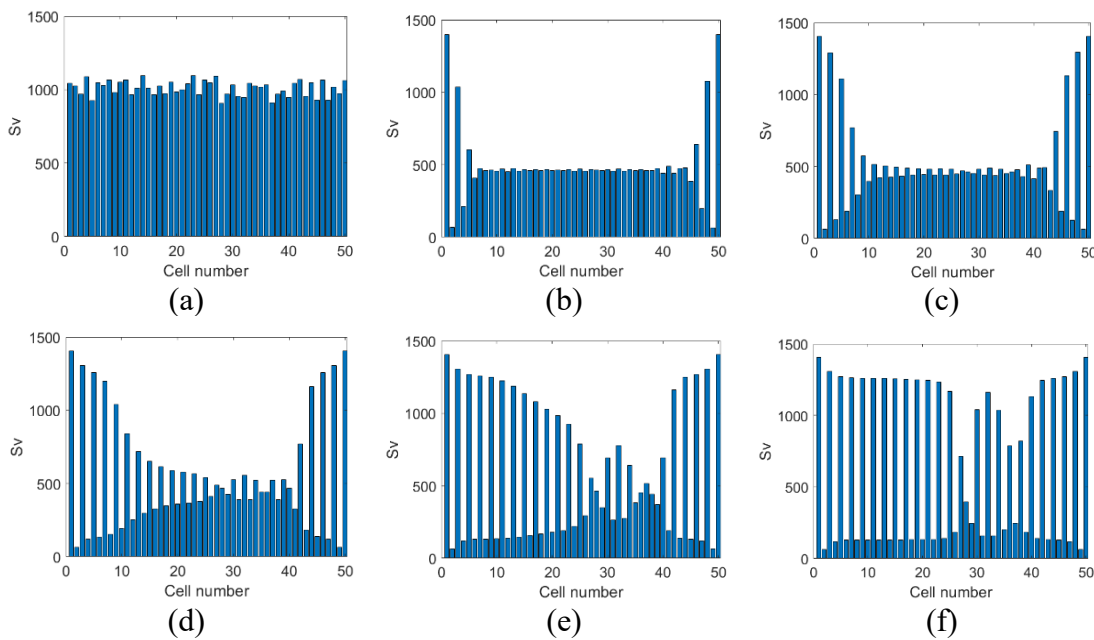
Namun, bahkan seleksi yang seragam pun mungkin tidak sepenuhnya realistis. Karena ada sekelompok sel yang menghasilkan VEGF bagi pembuluh darah untuk membentuk sel ujung, sebagian VEGF tersebut dapat mengalami degradasi seiring waktu, sehingga sel-sel di bagian tengah menerima lebih banyak VEGF dan sel-sel di bagian luar menerima lebih sedikit. Hal ini dapat menyebabkan konvergensi terjadi dari bagian dalam menuju tepi. Kami menambahkan suatu istilah untuk memodelkan degradasi VEGF dan melihat bagaimana hal itu memengaruhi proses seleksi sel ujung. Gagasan ini sejalan dengan fakta bahwa mRNA VEGF pada dasarnya tidak stabil. Memang mRNA tersebut menjadi stabil di lingkungan hipoksia, seperti yang ditunjukkan oleh Dibbens et al.[8], namun area yang lebih jauh dari sel penghasil seharusnya kurang hipoksia.

Terakhir, kami juga mengubah bentuk sel yang kami amati untuk melihat bagaimana hal itu memengaruhi simulasi. Pertama, kami mengamati barisan 50 sel, kemudian kisi 7x7 sel dalam pola heksagonal.

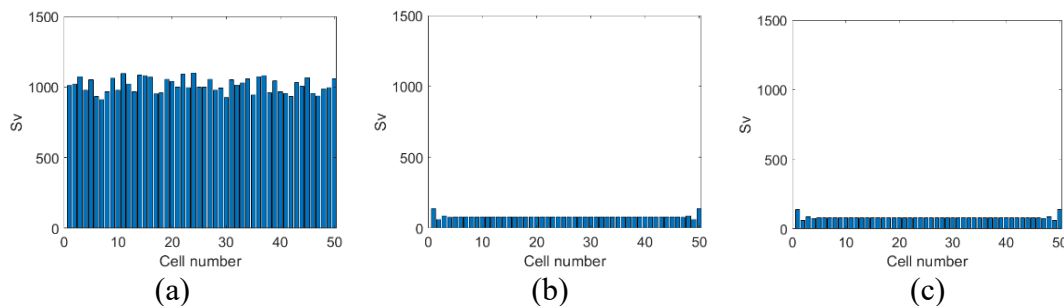
3.2 Simulasi dan Interpretasi Model

Pada semua grafik, kami menggambar nilai S_v secara vertikal. Jika sebuah sel memiliki nilai S_v yang lebih tinggi daripada ambang batas yang belum diketahui [9], sel tersebut menjadi sel ujung, dan jika nilainya di bawah ambang batas tersebut, sel tersebut menjadi sel batang.

3.2.1 Simulasi standar



Gambar 4. Dalam simulasi ini, kita melihat pola bergantian antara sel ujung dan sel batang, dengan konvergensi yang terjadi dari luar ke dalam. Hal ini disebabkan oleh batas yang tetap dan dihilangkan dalam simulasi selanjutnya. (a) pada $t = 0$, (b) pada $t = 60$, (c) pada $t = 120$, (d) pada $t = 180$, (e) pada $t = 240$, dan (f) pada $t = 300$.

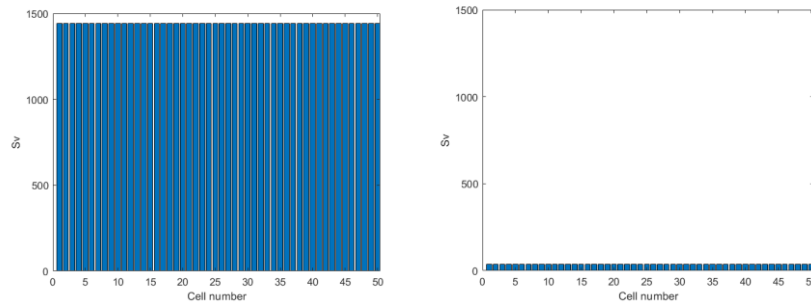


Gambar 5. Di sini $k_a = 0$, sehingga kami menghilangkan proses heterodimerisasi dari model ini. Akibatnya, kita dapat melihat bahwa seluruh simulasi gagal, yang menunjukkan bahwa heterodimerisasi sangat penting dalam menghasilkan pola bergantian pada model ini. (a) pada $t = 0$, (b) pada $t = 60$, dan (c) pada $t = 120$.

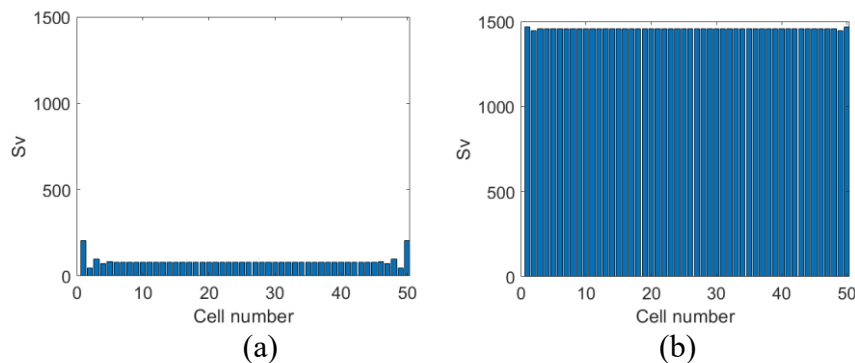
Untuk menyelidiki pengaruh heterodimerisasi *Delta/Jagged* terhadap seleksi sel ujung, kami mensimulasikan barisan yang terdiri dari 50 sel. Ide ini mirip dengan simulasi yang dilakukan oleh Collier et al.[7], dan hasilnya, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4, serupa dengan hasil simulasi tersebut. Hal ini mencakup konvergensi dari luar ke dalam yang ditemukan dalam simulasi tersebut, yang disebabkan oleh penetapan sel-sel luar sebagai batas yang tepat. Untuk menunjukkan bahwa heterodimerisasi sangat penting

dalam model ini, kami juga melakukan simulasi yang sama, tetapi dengan $k_d = 0$, sehingga tanpa istilah heterodimerisasi. Hasil pada Gambar 5 menunjukkan bahwa seluruh simulasi gagal tanpa heterodimerisasi, yang menunjukkan bahwa model tersebut memerlukan beberapa efek untuk menciptakan pola bergantian, dan heterodimerisasi *Delta/Jagged* merupakan efek yang memadai.

3.2.2 Pengaruh nilai *Delta/Jagged* yang tinggi/rendah terhadap pembentukan sel ujung



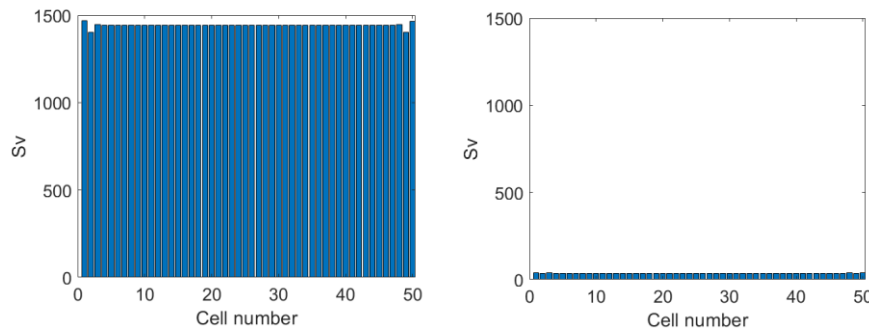
Gambar 6. Di sebelah kiri, $D_0 = 1$ untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan Delta yang rendah; di sebelah kanan, $D_0 = 10.000$ untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan Delta yang tinggi. Simulasi standar menggunakan $D_0 = 800$.



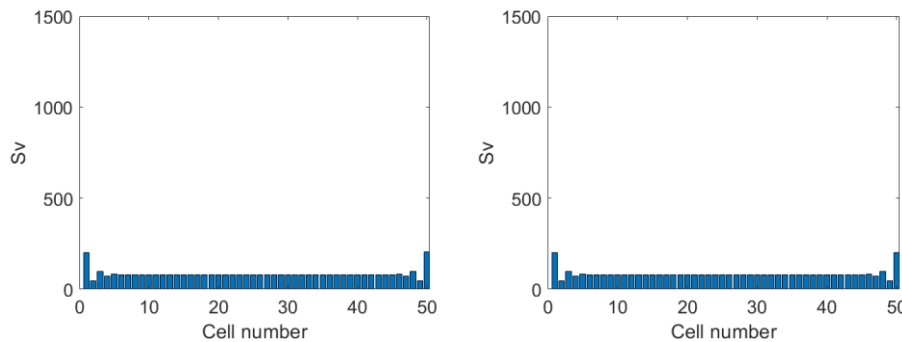
Gambar 7. Di sebelah kiri, nilai $J_0 = 1$ digunakan untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan *Jagged* yang rendah, sedangkan di sebelah kanan, nilai $J_0 = 10.000$ digunakan untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan *Jagged* yang tinggi. Simulasi standar menggunakan nilai $J_0 = 800$.

Di sini kami mempelajari pengaruh ligan Delta dan *Jagged* terhadap seleksi sel ujung dengan cara secara artifisial meningkatkan atau menurunkan jumlah ligan Delta dan *Jagged* dalam sebuah simulasi. Kami juga mengamati pengaruh heterodimerisasi *Delta/Jagged* terhadap hal ini dengan mengulangi simulasi dengan $k_d = 0$. Pada Gambar 6 dan 7, kami memaksa nilai Delta atau *Jagged* menjadi sangat tinggi atau sangat rendah untuk menunjukkan bahwa keduanya memiliki efek yang berlawanan dalam model kami. Jumlah ligan Delta yang rendah dan jumlah ligan *Jagged* yang tinggi keduanya menyebabkan setiap sel menjadi sel ujung, sedangkan sebaliknya, jumlah ligan Delta yang tinggi dan jumlah ligan *Jagged* yang rendah menyebabkan tidak ada sel yang menjadi sel ujung. Namun, tanpa heterodimerisasi pada Gambar 8 dan 9, *Jagged* tidak lagi memengaruhi simulasi. Dalam model ini, hal ini dapat dijelaskan karena Delta menghambat VEGF, yang bekerja secara independen dari heterodimerisasi, sedangkan *Jagged* pada dasarnya hanya menghambat Delta melalui heterodimerisasi. Hasil ini sesuai

dengan hasil sebelumnya dari makalah oleh Boareto et al. [6], sehingga ini sekali lagi menunjukkan bahwa model kami masuk akal.



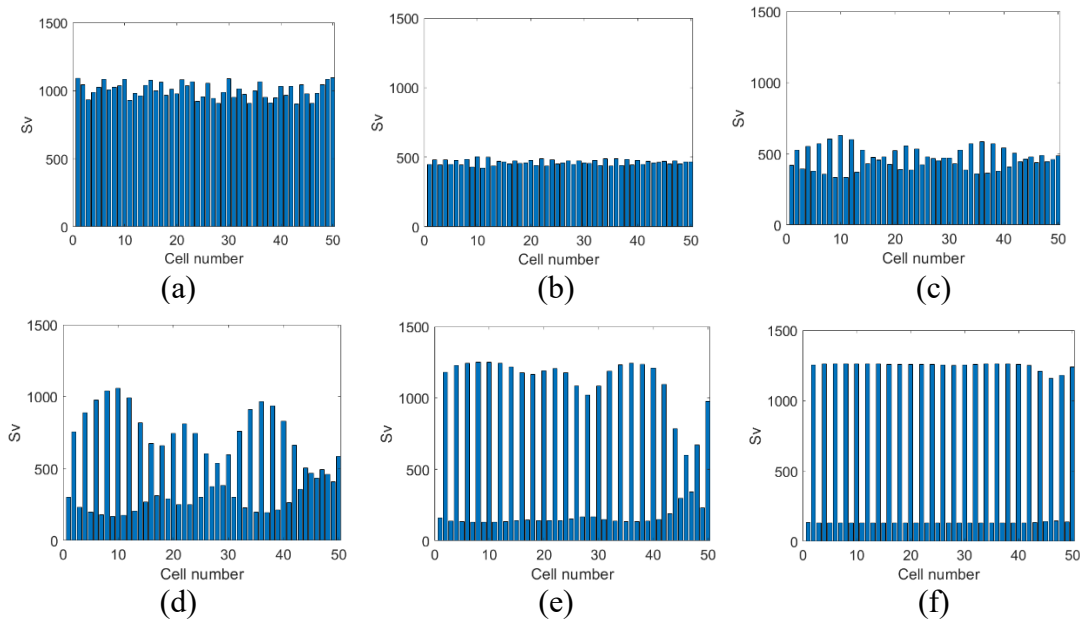
Gambar 8: Di sebelah kiri, nilai $D_0 = 1$ digunakan untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan Delta yang rendah, sedangkan di sebelah kanan, nilai $D_0 = 10.000$ digunakan untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan Delta yang tinggi. Simulasi standar menggunakan nilai $D_0 = 800$. Proses heterodimerisasi telah dihilangkan, namun hal ini tidak memengaruhi gambar secara signifikan.



Gambar 9: Di sebelah kiri, nilai $J_0 = 1$ digunakan untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan *Jagged* yang rendah, sedangkan di sebelah kanan, nilai $J_0 = 10.000$ digunakan untuk memaksa sel-sel tersebut memiliki jumlah ligan *Jagged* yang tinggi. Simulasi standar menggunakan nilai $J_0 = 800$. Sekali lagi, proses heterodimerisasi dihilangkan, yang berdampak signifikan. Dalam model kami, *Jagged* tidak memengaruhi seleksi sel ujung jika proses heterodimerisasi diabaikan.

3.2.3 Simulasi dengan sel-sel eksternal yang terhubung

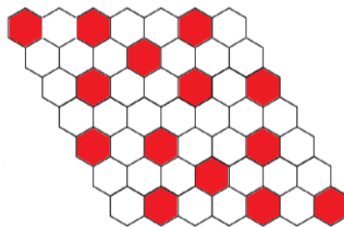
Salah satu hal yang kami amati sebelumnya adalah bahwa sel-sel bagian luar bersifat khusus karena kami menjadikannya sebagai batas yang tegas. Hal ini tidak realistis, sehingga dalam simulasi ini kami mencoba mengatasi masalah tersebut dengan menghubungkan dua sel terluar. Hal ini menciptakan struktur berbentuk cincin, yang dapat diibaratkan sebagai penampang melintang pembuluh darah. Hasil pada Gambar 10 menunjukkan bahwa konvergensi kini dimulai di titik yang dipilih secara acak oleh nilai awal kami, yaitu di sel di mana perbedaan konsentrasi antara sel tersebut dan sel-sel tetangganya paling tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa jika kita mengubah jumlah ligan di suatu area, sel-sel ujung juga mulai terbentuk di sekitar area tersebut. Pola yang dihasilkan bergantian antara sel ujung dan sel batang, dengan 1, terkadang 2 sel di antaranya. Simulasi khusus ini hanya memiliki celah 1 sel, sedangkan Gambar 4 menunjukkan contoh di mana dua sel yang berdekatan menjadi sel batang. Pada kenyataannya, celah ini bisa jauh lebih lebar.



Gambar 10: Kedua sel batas dihubungkan untuk membentuk struktur cincin. Nilai awal dipilih secara acak merata dengan rata-rata 1000 dan penyimpangan paling banyak 100. (a) pada $t = 0$, (b) pada $t = 60$, (c) pada $t = 120$, (d) pada $t = 180$, (e) pada $t = 240$, dan (f) pada $t = 300$.

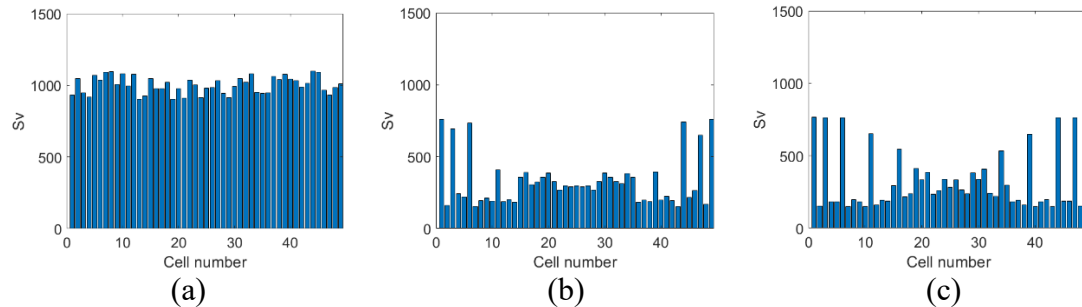
3.2.4 Simulasi pada kisi heksagonal 7x7 pada sebuah silinder

Di sini kami mencoba meniru struktur pembuluh darah, yang berupa kisi heksagonal pada silinder. Simulasi ini dapat dilihat pada Gambar 12. Penggunaan nilai parameter yang sama seperti sebelumnya hanya menunjukkan konvergensi pada cincin luar, sehingga kami meningkatkan nilai k_v sebesar 10 kali lipat untuk membantu konvergensi di bagian tengah. Inilah juga alasan mengapa sel-sel menunjukkan nilai S_v yang jauh lebih rendah daripada sebelumnya. Dengan menggambar hasil ini dalam kisi, kami mendapatkan Gambar 11. Di sini sel-sel merah adalah sel ujung, yaitu batang-batang tinggi dari 12(d), dan sel-sel putih adalah sel batang, yaitu batang-batang rendah di 12(d). Di sini kami melihat pola realistis muncul. Setiap sel ujung terputus dari sel ujung lainnya, dan setiap sel batang terhubung ke sel ujung. Penomoran sel-sel ini dilakukan dari kiri ke kanan, atas ke bawah, sesuai urutan pembacaan. Sebuah pengamatan menarik di sini adalah bahwa pola ini simetris.



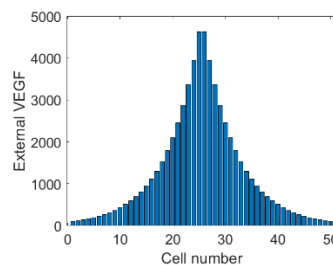
Gambar 11: Ilustrasi hasil dari 12(c). Sel-sel diberi nomor 1–49 sesuai urutan pembacaan. Sel-sel paling kiri terhubung dengan sel-sel paling kanan, tetapi bagian atas dan bawah tidak terhubung. Hal ini membentuk struktur silinder. Sel-sel yang berwarna merah mewakili batang tinggi pada diagram batang, yang merupakan sel-sel ujung.

Hasilnya sangat mirip dengan sebelumnya, menunjukkan bahwa model ini dapat digunakan pada permukaan yang lebih realistis. Pada pembuluh darah nyata, jumlah sel yang terpengaruh jauh lebih tinggi, tetapi karena keterbatasan daya komputasi, jumlah yang lebih realistis tidak disimulasikan.



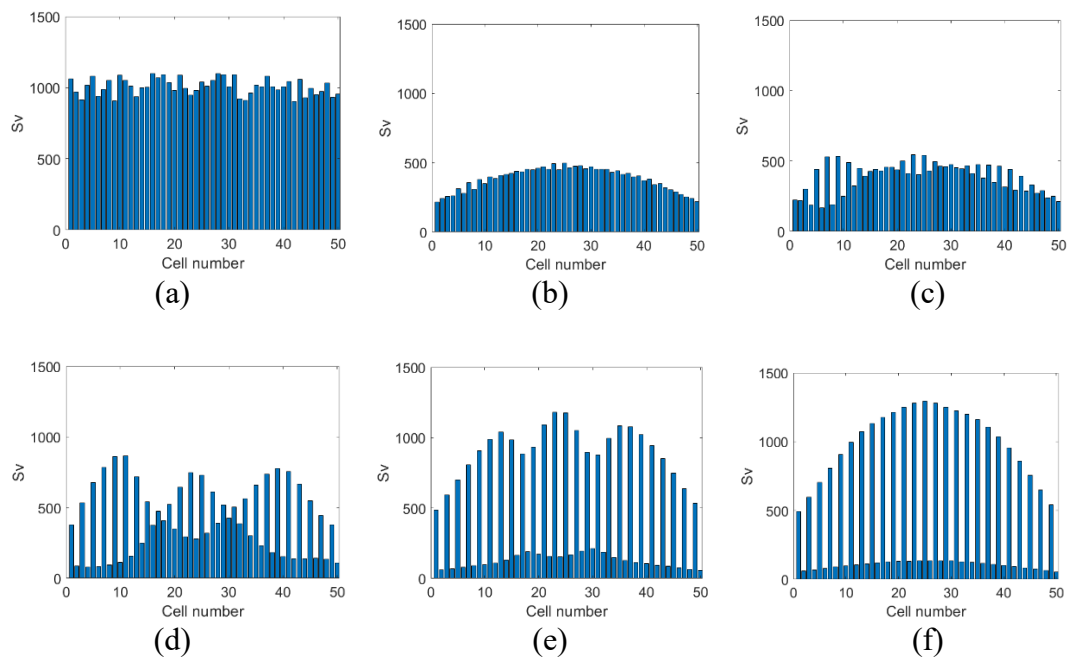
Gambar 12: Kita melihat kisi heksagonal berukuran 7×7 sel pada sebuah silinder, di mana batang-batang panjang sejajar dengan sel-sel merah pada gambar di bawah ini. Dalam contoh ini, nilai k_v dikurangi sebesar faktor 10 untuk mempercepat konvergensi dalam waktu yang wajar, yang juga menjelaskan mengapa batang-batang tersebut lebih rendah daripada sebelumnya. Batang 24 dan 26 sedikit lebih besar daripada sel-sel di sekitarnya, tetapi kami mengasumsikan hal ini tidak cukup untuk menganggapnya sebagai sel ujung. (a) pada $t = 0$, (b) pada $t = 180$, dan (c) pada $t = 360$.

3.2.5 Distribusi VEGF yang tidak merata



Gambar 13. Distribusi awal VEGF yang digunakan dalam simulasi di bawah ini. Sebelumnya digunakan nilai konstan 2500, sehingga sebagian besar sel menerima VEGF lebih sedikit daripada sebelumnya, sedangkan sel-sel di bagian tengah menerima lebih banyak.

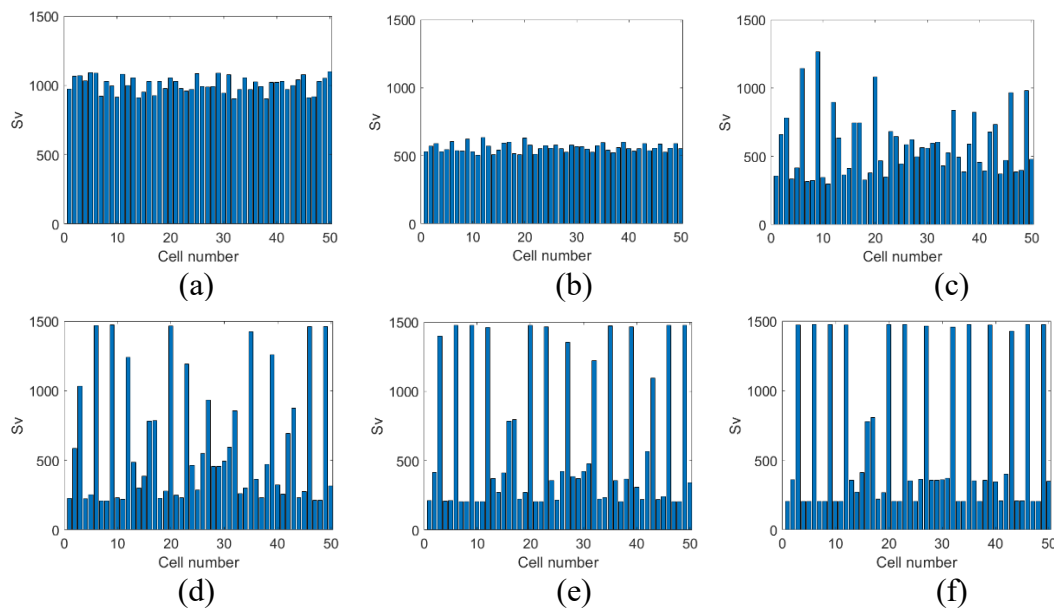
Akhirnya, kami mencoba menganalisis perubahan jumlah VEGF yang diterima sel. Jika sel tumor mengeluarkan VEGF ke sel-sel di sekitarnya, sebagian VEGF tersebut akan terurai seiring waktu. Efek ini lebih besar pada sel-sel yang lebih jauh dari pusat, karena daerah-daerah tersebut kurang hipoksia dibandingkan pusat [8]. Hal ini dapat menjadi penjelasan teoretis untuk batas alami sel, di mana setelah batas tersebut tidak ada lagi sel ujung yang terbentuk. Pada Gambar 13, kita dapat melihat nilai awal VEGF yang kami gunakan dalam simulasi ini untuk setiap sel, dan Gambar 14 menunjukkan hasil simulasi ini. Pembentukan pola masih seragam, hanya bergantung pada nilai awal. Namun, karena ada ambang batas S_v untuk sel ujung, ini berarti bahwa sel-sel luar dalam simulasi ini tidak akan menjadi sel ujung. Oleh karena itu, simulasi ini menunjukkan bahwa kita dapat menciptakan batas alami sel-sel yang tidak terpengaruh.



Gambar 14. Seperti sebelumnya, pola ini dimulai dari mana saja, tergantung pada nilai awalnya. Namun, jumlah VEGF yang diaktifkan pada sel terluar tidak cukup untuk menganggap sel-sel tersebut sebagai sel ujung. Ini adalah cara alami untuk membuat batas sel yang tidak terpengaruh secara realistis. (a) pada $t = 0$, (b) pada $t = 60$, (c) pada $t = 120$, (d) pada $t = 180$, (e) pada $t = 240$, dan (f) pada $t = 300$.

3.2.6 Upaya untuk menciptakan celah yang lebih lebar di antara sel-sel ujung

Satu hal yang dapat kita amati dalam setiap simulasi adalah bahwa jarak antara dua sel ujung terdekat adalah 1, terkadang 2 sel, dan tidak pernah lebih dari itu. Dalam praktiknya, jarak ini juga bisa jauh lebih besar. Kami mencoba menciptakan jarak yang lebih besar secara artifisial dengan mengizinkan sel-sel memengaruhi sel-sel yang tepat berjarak 1 dan 2 langkah. Sel ujung memang menjangkau jauh lebih jauh daripada hanya tetangga langsungnya melalui tonjolan seluler [10], tetapi membatasi efek ini hanya pada sel ujung bukanlah sesuatu yang dapat ditangani oleh kode saat ini. Parameter yang kami gunakan sebelumnya juga tidak memberikan hasil di sini, tetapi dengan meningkatkan parameter heterodimerisasi sebesar faktor 100, kami mendapatkan pola yang diharapkan. Hasilnya dapat dilihat pada Gambar 15. Alih-alih memiliki celah 1 sel, terkadang 2 sel, kini kami memiliki celah antara 2 dan 4 sel. Hal ini masuk akal mengingat cara kami mengimplementasikannya, tetapi hasil ini sayangnya tidak realistis. Kami juga ingin memungkinkan celah 1 sel dan celah lebih dari 4 sel, yang tidak mungkin dilakukan dengan metode ini. Sel ujung sangat menghambat semua sel tetangga untuk menjadi sel ujung, yang dalam hal ini mencakup sel dengan celah 1 sel. Selain itu, jika celah antara dua sel ujung menjadi terlalu besar, dalam hal ini sebesar 5 sel, pusat celah tersebut menjadi sel yang tidak terhambat untuk menjadi sel ujung karena tidak ada tetangganya yang merupakan sel ujung, sehingga sel tersebut juga menjadi sel ujung.



Gambar 15. Jarak antar sel diperbesar secara artifisial dengan memungkinkan sel memengaruhi sel yang berjarak 2 sel. Pembentukan heterodimer juga ditingkatkan secara signifikan agar terbentuk pola. Jarak antar sel kini bisa jauh lebih besar; jarak 2 dan 3 sering terjadi, dan jarak 4 juga bisa terjadi, tetapi berdasarkan konstruksi, jarak 1 tidak pernah bisa terjadi. (a) pada $t = 0$, (b) pada $t = 18$, (c) pada $t = 36$, (d) pada $t = 54$, (e) pada $t = 72$, dan (f) pada $t = 90$.

4 Simpulan dan Saran

Model yang kami usulkan ini menunjukkan beberapa sifat teoretis yang signifikan. Untuk rentang parameter tertentu, sistem ini memiliki satu titik keseimbangan yang konvergen global. Yang terpenting, adanya hingga tiga titik keseimbangan, yang terdiri dari dua keadaan stabil dan satu keadaan antara yang tidak stabil, memberikan landasan matematis yang kokoh bagi penetapan nasib sel. Secara biologis, kedua titik keseimbangan stabil tersebut mewakili pematangan definitif menjadi fenotipe sel ujung atau sel batang, sedangkan titik keseimbangan yang tidak stabil berfungsi sebagai ambang batas keputusan yang kritis [11]. Bistabilitas ini memastikan bahwa sel-sel endotel menghindari keadaan ‘hibrida’ yang disfungsional, sehingga menjaga integritas fungsional jaringan vaskular desidua yang diperlukan untuk mendukung embrio.

Selain itu, model ini secara teoretis menguatkan temuan eksperimental yang menunjukkan bahwa ligan Delta menghambat, sedangkan ligan Jagged mendorong, fenotipe sel ujung. Berdasarkan konstruksi model ini, ligan Delta dan *Notch* saling menghambat secara asimetris, yang juga telah ditunjukkan secara eksperimental [6]. Selanjutnya, kami menciptakan kerangka kerja untuk penelitian lebih lanjut mengenai model ini dengan memperluas permukaan tempat model ini bekerja, dari sebuah garis, ke sebuah kisi, hingga kisi heksagonal pada sebuah silinder. Akhirnya, kami mencoba untuk melihat beberapa kemungkinan logis lainnya, seperti peluruhan VEGF seiring waktu/ruang, dan celah yang lebih besar di antara sel-sel ujung.

Masih banyak hal yang perlu diteliti lebih lanjut. Sebagai permulaan, masih belum jelas bagaimana cara yang tepat untuk memodelkan jarak antara dua sel ujung, yang pada kenyataannya bisa sangat besar atau sangat kecil. Telah terbukti bahwa jumlah ligan *Jagged* yang tersedia dalam sistem juga memengaruhi hal ini [6]. Kita dapat membuat

fungsi yang menangani jumlah sel tetangga yang dimiliki suatu sel, yang kemungkinan besar bergantung pada nilai S_v dan J .

Untuk beberapa kisi heksagonal, pola tersebut dapat memiliki sifat-sifat menarik. Misalnya, Gambar 11 sepenuhnya simetris. Selain itu, untuk kelompok sel yang lebih kecil, pola ini dapat menjadi unik. Menjelaskan hasil ini dapat menjadi topik untuk penelitian lebih lanjut. Salah satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa kisi tersebut terlalu kecil, sehingga pola-pola ini harus muncul.

Distribusi VEGF yang tidak seragam pada Gambar 14 hanyalah salah satu cara untuk mendefinisikan penurunan VEGF. Hasil tersebut tampaknya menunjukkan bahwa batas alami ini selalu muncul, terlepas dari distribusi yang digunakan. Studi ini dapat diperluas dengan menerapkan penurunan ini pada kisi heksagonal di silinder. Di sini, tingkat peluruhan dapat dikaitkan dengan area di mana sel ujung dapat muncul. Dengan menemukan nilai parameter yang tepat, hal ini dapat memberikan perkiraan ambang batas S_v yang tidak diketahui untuk seleksi sel ujung.

Daftar Pustaka

- [1] M. Plaisier, "Decidualisation and angiogenesis," *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 25, no. 3, pp. 259-271, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.011>
- [2] Nicole M. Marchetto, "Endothelial jagged1 antagonizes Dll4/Notch signaling in decidual angiogenesis during early mouse pregnancy," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 6477, p. 21, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21186477>
- [3] D. Chen, Z. Forghany, X. Liu, H. Wang, R. Merks, and D. Baker, "A new model of notch signaling: control of notch receptor cis-inhibition via notch ligand dimers," *PLoS Computational Biology*, vol. 19, no. 1, p. e1010169, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010169>
- [4] A. Dhooge, W. Govaerts, and Y. Kuznetsov, "Matcont: A matlab package for numerical bifurcation analysis of odes," *ACM Trans. Math. Softw.*, vol. 29, p. 141-164, 2003. <https://doi.org/10.1145/980175.980184>
- [5] D. Stepanova, H. M. Byrne, P. K. Maini, and T. Alarcón, "A multiscale model of complex endothelial cell dynamics in early angiogenesis," *PLoS Computational Biology*, vol. 17, no. 1, p. e1008055, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008055>
- [6] M. Boareto, M. K. Jolly, E. Ben-Jacob, and J. N. Onuchic, "Jagged mediates differences in normal and tumor angiogenesis by affecting tip-stalk fate decision," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 29, pp. E3836-E3844, 2015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511814112>
- [7] J. R. Collier, N. A. Monk, P. K. Maini, and J. H. Lewis, "Pattern formation by lateral inhibition with feedback: a mathematical model of delta-notch intercellular signalling," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 183, no. 4, pp. 429-446, 1996. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0233>
- [8] J. Dibbens, D. Miller, A. Damert, W. Risau, M. Vadas, and G. Goodall, "Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor mrna stability requires the cooperation of multiple rna elements," *Molecular Biology of the Cell*, vol. 10, no. 4, pp. 907-919, 1999. <https://doi.org/10.1091/mbc.10.4.907>
- [9] M. Palm, M. G. Dallinga, E. van Dijk, I. Klaassen, R. O. Schlingemann, and R. M. H. Merks, "Computational screening of tip and stalk cell behavior proposes a role for apelin signaling in sprout progression," *PLOS ONE*, vol. 11, pp. 1-31, 11 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159478>
- [10] Z. Hadjivasilou, G. L. Hunter, and B. Baum, "A new mechanism for spatial pattern formation via lateral and protrusion-mediated lateral signalling," *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 13, no. 124, p. 20160484, 2016. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0484>
- [11] M. Boareto, M. K. Jolly, M. Lu, J. N. Onuchic, C. Clementi, and E. Ben-Jacob, "Jagged-delta asymmetry in notch signaling can give rise to a sender/receiver hybrid phenotype," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 5, pp. E402-E409, 2015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416287112>

Lampiran

A.1 Tabel A.1. Parameter bifurkasi pada Gambar 2 (a) dan (b)

Parameter	Nilai
S_n^0	200
N_0	100
k_{tD}	$5 \cdot 10^{-5}$
k_{tJ}	$5 \cdot 10^{-10}$
β	0.1
β_S	0.5
λ_N	5
n_N	6

A.2 Tabel A.2. Parameter simulasi untuk satu atau lebih sel

Parameter	Nilai	Referensi
S_n^0	100	[5]
S_v^0	200	[5]
R_0	800	[5]
D_0	800	[5]
J_0	800	Diasumsikan sama dengan <i>Delta</i> -nya.
N_0	500	[5]
k_v	$5 \cdot 10^{-4}, 5 \cdot 10^{-5}$ pada Persamaan 12	[5] menggunakan $5 \cdot 10^{-5}$. Sementara mencoba untuk menentukan nilai yang sesuai untuk parameter yang tidak diketahui, parameter ini juga diubah. Nilai dipilih melalui eksplorasi parameter heuristik untuk memastikan stabilitas numerik dan pembentukan pola vaskular yang realistis.
k_{tD}	$5 \cdot 10^{-5}$	[5]
k_{tJ}	$5 \cdot 10^{-10}$	Estimasi. [1] menunjukkan bahwa <i>Delta</i> dan <i>Notch</i> berikatan jauh lebih kuat daripada <i>Jagged</i> dan <i>Notch</i> , sehingga kami mengasumsikan $k_{tD} \gg k_{tJ}$.
k_d	$8 \cdot 10^{-3}, 8 \cdot 10^{-1}$ pada Persamaan 15	Asumsi. Dengan mensimulasikan nilai-nilai yang berbeda, kami menemukan bahwa nilai $8 \cdot 10^{-3}$ menghasilkan efek heterodimerisasi yang cukup kuat untuk menciptakan pola bergantian pada sebagian besar simulasi.
β	0.1	[5]
β_S	0.5	[5]
D	2	[5]
λ_J	2	Diasumsikan sama dengan <i>Delta</i> -nya.
λ_N	4	[5]

λ_R	0	[5]
n_D	1	[5]
n_j	1	Nilai ini di fungsi <i>Hill</i> merepresentasikan bagaimana banyaknya reseptor ligan bisa bertabrakan juga. Dalam model ini, ini bernilai 1, yang mana sama dengan nilai Delta-nya
n_N	2	[5]
n_R	1	[5]
D_{ext}	2000 in 2.2 (a), 2 in 2.2 (b), variabel terdefinisi di mana-mana, dengan nilai awal $20 \pm 10\%$, terpilih acak	Setiap sel diasumsikan menjadi sel batang sebelum ujung sel mulai diseleksi.
J_{ext}	2 in 2.2 (a), 2.2 (b), variabel terdefinisi di mana-mana, dengan nilai awal $20 \pm 10\%$, terpilih acak	Kami berasumsi bahwa <i>Jagged</i> sebagian besar terbentuk di dekat sel yang menginvasi, yang terjadi ketika proses seleksi sel ujung dimulai.
N_{ext}	2 in 2.2 (a), 2000 di 2.2 (b), variabel terdefinisi di mana-mana, dengan nilai awal $2000 \pm 10\%$, terpilih acak	Setiap sel dianggap sebagai sel batang sebelum proses pemilihan sel ujung dimulai.
V_{ext}	2500, $\{0 - 5000\}$, diperoleh dari persamaan $V_{ext,i} = 5000 \cdot e^{-\sqrt{0.025} \cdot 1-25.5 }$, ditunjukkan di Persamaan 13.	[5] dan sejumlah asumsi mengenai laju penurunan VEGF seiring waktu pada Persamaan 13. Hal ini didasarkan pada solusi dari persamaan diferensial parsial (PDP) difusi-penurunan.