



PENSINYALAN SEL (KOMUNIKASI SEL)

MATERI

- Sinyal Eksternal Diubah Menjadi Respon
- Penerimaan: Molekul Pensinyalan Terikat Pada Protein Reseptor
- Transduksi Sinyal
- Respon Sinyal
- Apoptosis

STUDI KASUS

Pandemi kolera pertama (1817-1824), juga disebut sebagai pandemi kolera Asiatik pertama atau kolera Asiatik, yang bermula di dekat kota Kolkata dan menyebar cepat melalui Asia Tenggara ke Timur Tengah, Afrika bagian timur dan garis pantai laut Mediterania. Kolera memang sudah dikenal mampu menyebar ke seluruh penjuru India, tetapi kali ini, wabah ini meluas hingga Tiongkok dan Laut Mediterania sebelum akhirnya mereda. Ratusan ribu orang meninggal akibat pandemi ini, termasuk prajurit Britania, yang kematiannya menarik perhatian Eropa. Wabah ini adalah yang pertama dari beberapa pandemi kolera yang menjangkit Asia dan Eropa pada abad ke-19 dan 20.

STUDI KASUS

Pandemi pertama ini menyebar luas hingga daerah yang tidak terduga sebelumnya dan menjangkiti hampir di semua negara di Asia. Kolera adalah penyakit yang endemik di dataran rendah Sungai Gangga. Pada musim festival para pelancong yang mengunjungi sungai ini kemudian mendapatkan penyakit kolera dan membawanya pulang ke kampung halaman. Penyakit ini akan mewabah di daerah tersebut sebelum akhirnya mereda. Sekarang setelah kita mengetahui tentang peran cAMP dalam jalur pensinyalan protein G, maka kita dapat menjelaskan secara rinci secara molekuler bagaimana mikroba tertentu menyebabkan penyakit. Pertimbangkan **kolera**, yaitu penyakit yang sering mewabah di tempat-tempat yang pasokan airnya terkontaminasi kotoran manusia.

STUDI KASUS

Orang tertular bakteri kolera, *Vibrio cholerae*, karena meminum air yang terkontaminasi. Bakteri tersebut berasal dari biofilm pada lapisan usus kecil dan menghasilkan racun. Racun kolera adalah enzim yang secara kimiawi memodifikasi protein G yang terlibat dalam mengatur garam dan air untuk menghidrolisis GTP menjadi GDP, enzim ini tetap terjebak dalam bentuk aktifnya, yang secara terus menerus menstimulasi adenilil siklase untuk membuat cAMP. Konsentrasi cAMP yang tinggi menyebabkan sel-sel usus mengeluarkan garam dalam jumlah besar ke dalam usus, dengan air yang mengikuti melalui [osmosis](#). Orang yang terinfeksi dengan cepat mengalami diare yang hebat dan jika tidak diobati dapat segera meninggal karena kehilangan air dan garam.

PENSINYALAN SEL

Rusa Thomson pada gambar di bawah ini sedang berlari kencang untuk menyelamatkan diri, berusaha melarikan diri dari cheetah pemangsa yang menggigit tumitnya. Jantung rusa berpacu, napasnya semakin cepat, dan otot-ototnya bekerja pada tingkat tertinggi.



PENSINYALAN SEL

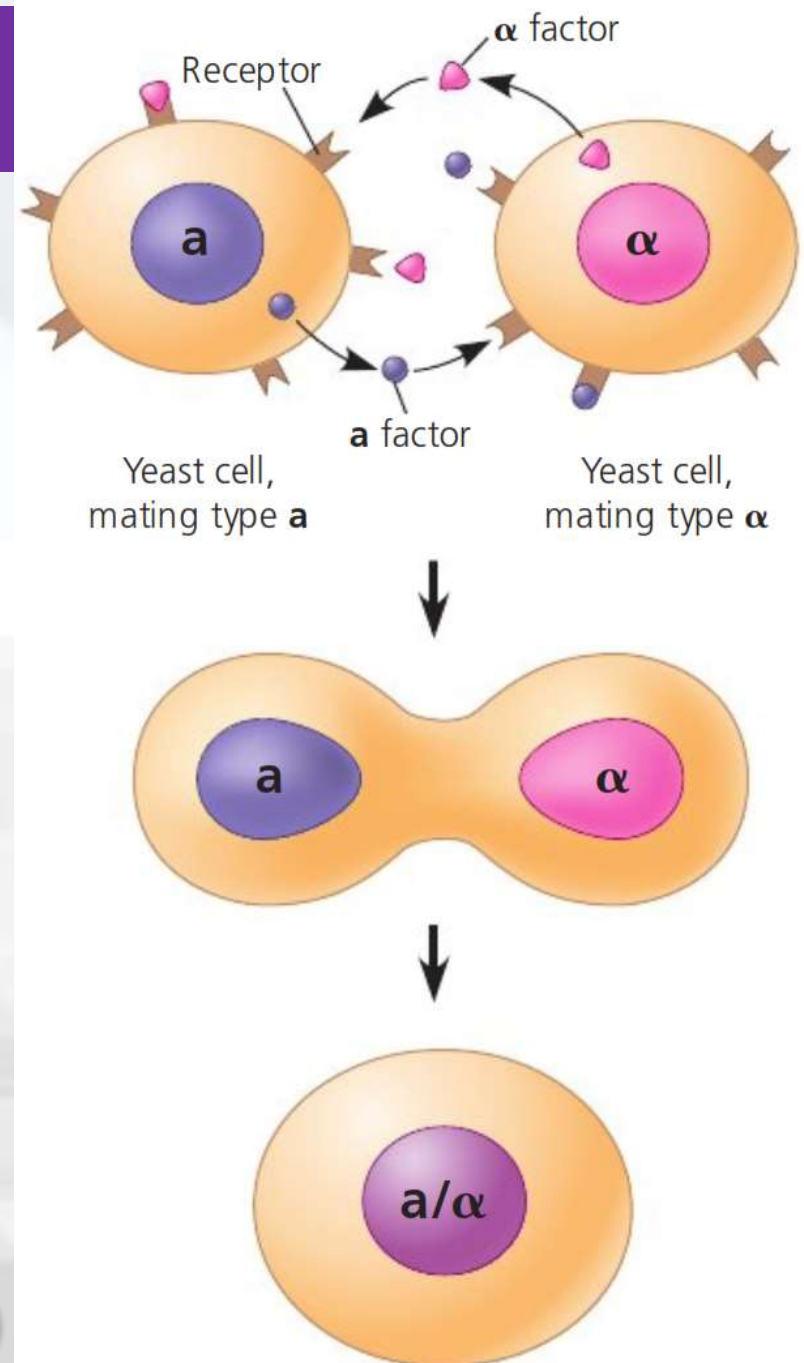
- Semua fungsi fisiologis ini merupakan bagian dari **respons** "lawan-atau-lari", yang didorong oleh **hormon** yang dilepaskan dari **kelenjar adrenal** pada saat **stres**, dalam hal ini, ketika rusa pertama kali merasakan datangnya cheetah.
- **Sinyal hormonal** dan respons selanjutnya oleh sel dan jaringan di seluruh tubuh rusa menggambarkan bagaimana **komunikasi sel-ke-sel** memungkinkan triliunan sel dalam organisme multiseluler untuk "berbicara" satu sama lain, mengoordinasikan aktivitasnya.
- Komunikasi antarsel sangat penting tidak hanya untuk organisme multiseluler seperti rusa dan pohon aok tetapi juga untuk banyak organisme uniseluler.

PENSINYALAN SEL

- Sinyal yang diterima oleh sel, baik yang berasal dari sel lain atau dari perubahan lingkungan fisik, mengambil berbagai bentuk, termasuk cahaya dan sentuhan.
- Namun, sel paling sering berkomunikasi satu sama lain melalui **sinyal kimia**.
- Misalnya, respons lawan-atau-lari dipicu oleh molekul pensinyalan yang disebut **epinefrin**.

PENSINYALAN SEL

Komunikasi antara sel ragi yang sedang kawin. Sel *Saccharomyces cerevisiae* menggunakan sinyal kimia untuk mengidentifikasi sel dengan tipe kawin yang berlawanan dan memulai proses perkawinan. Dua tipe perkawinan dan molekul sinyal kimia yang sesuai, atau faktor perkawinan, disebut a dan α



PENSINYALAN SEL

- Molekul pemberi sinyal: **ligan**.
- Ligan: molekul yang secara khusus berikatan dengan molekul lain, yang sering kali lebih besar.
- Pengikatan ligan umumnya menyebabkan protein reseptor mengalami perubahan bentuk.
- Untuk banyak reseptor, perubahan bentuk ini secara langsung mengaktifkan reseptor, memungkinkannya untuk berinteraksi dengan molekul seluler lainnya.
- Untuk jenis reseptor lainnya, efek langsung dari pengikatan ligan adalah menyebabkan agregasi dua atau lebih molekul reseptor.

PENSINYALAN SEL

- Sebuah stasiun radio menyiarkan sinyalnya tanpa pandang bulu, tetapi hanya dapat ditangkap oleh radio yang diputar pada panjang gelombang yang tepat: penerimaan sinyal tergantung pada alat penerima.
- Sinyal yang dipancarkan oleh sel ragi hanya “didengar” oleh calon pasangannya, sel α .
- Epinefrin, hormon ini bertemu dengan banyak jenis sel saat beredar di dalam darah, tetapi hanya sel target tertentu yang mendeteksi dan bereaksi terhadapnya.
- Protein reseptor di dalam sel target memungkinkan sel untuk “mendengar” sinyal dan meresponsnya.

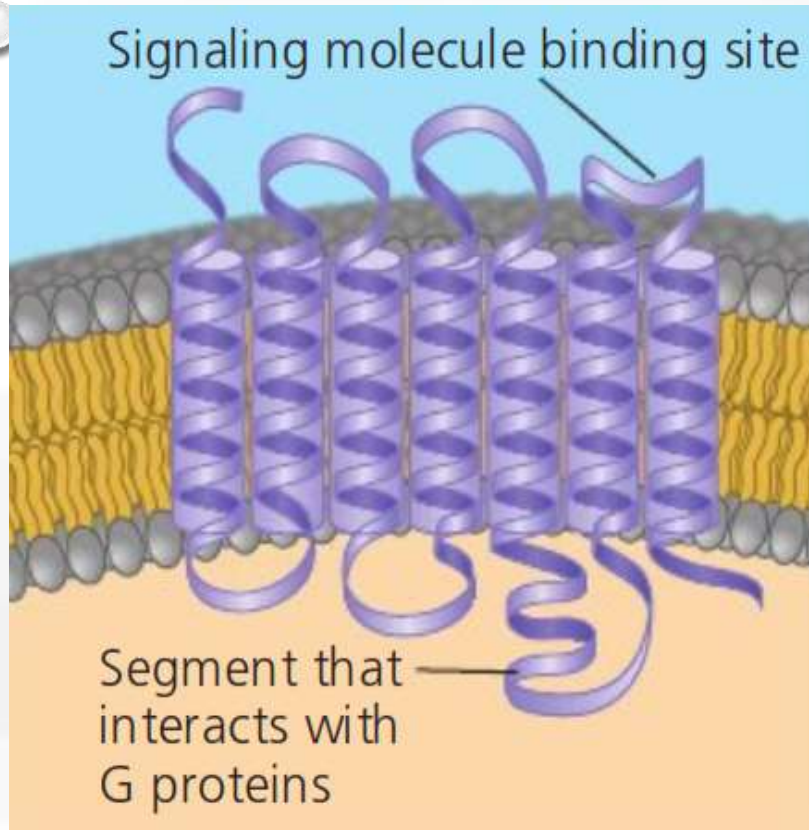
PENSINYALAN SEL

- Sebagian besar reseptor sinyal adalah **protein membran plasma**.
- Ligannya larut dalam air dan umumnya terlalu besar untuk dapat melewati membran plasma dengan bebas.
- Reseptor sinyal lainnya, terletak di dalam sel.

PENSINYALAN SEL

- Sebagian besar molekul pensinyalan yang larut dalam air berikatan dengan situs spesifik pada protein reseptor yang menjangkau membran plasma.
- **Reseptor transmembran** mentransmisikan informasi dari lingkungan ekstraseluler ke bagian dalam sel dengan mengubah bentuk atau beragregasi ketika ligan tertentu berikatan dengannya.
- Tiga jenis reseptor utama: **reseptor berpasangan protein G**, **reseptor tirosin kinase**, dan **reseptor saluran ion**.

PENSINYALAN SEL

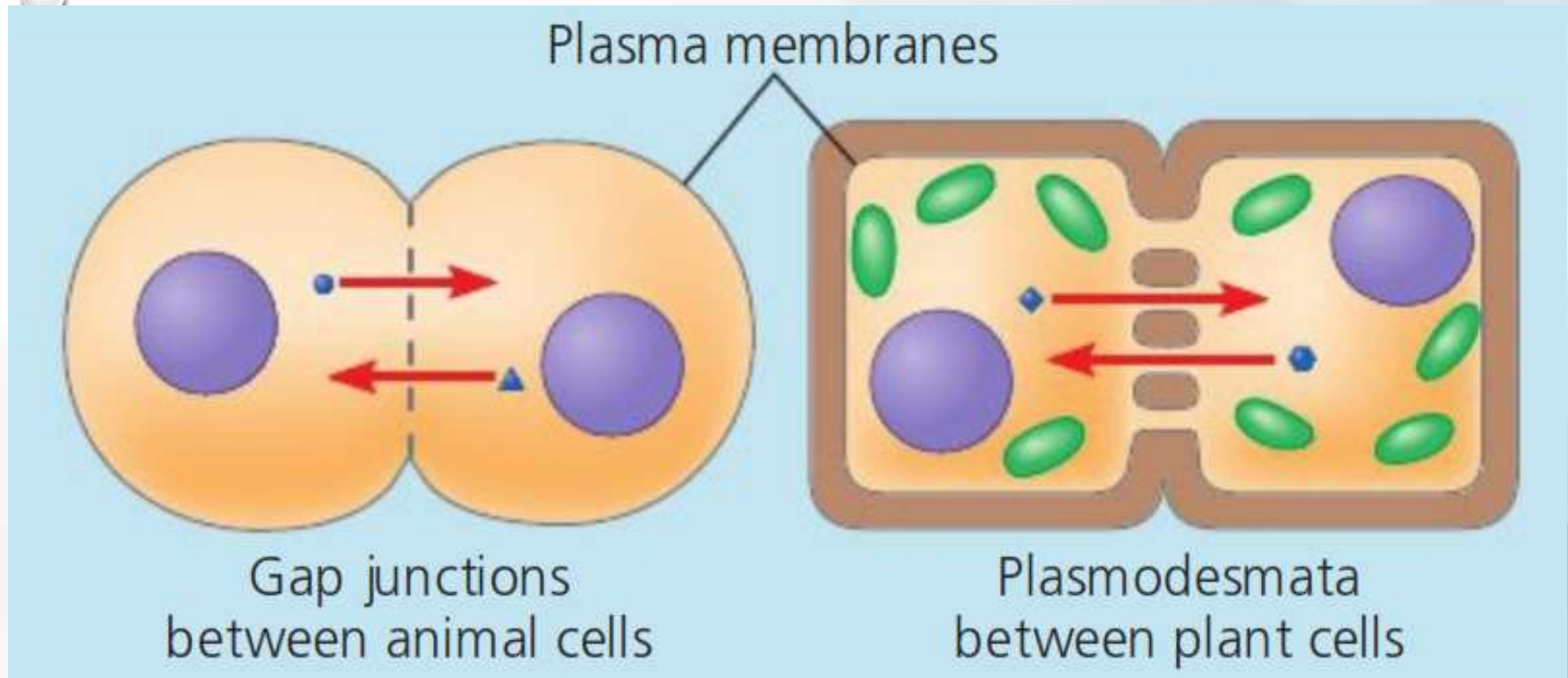


JENIS PENSINYALAN SEL

PENSINYALAN JARAK DEKAT & JAUH

- Sel eukariotik dapat berkomunikasi melalui **kontak langsung**, salah satu jenis **pensinyalan lokal** (Pensinyalan jarak dekat).
- Baik hewan maupun tumbuhan memiliki **sambungan sel** yang secara langsung menghubungkan sitoplasma sel yang berdekatan.
- Sel hewan dapat berkomunikasi melalui kontak langsung antara molekul permukaan sel yang terikat membran dalam suatu proses yang disebut **pengenalan sel-ke-sel**.
- Jenis pensinyalan lokal ini penting dalam **perkembangan embrio** dan **respons imun**.

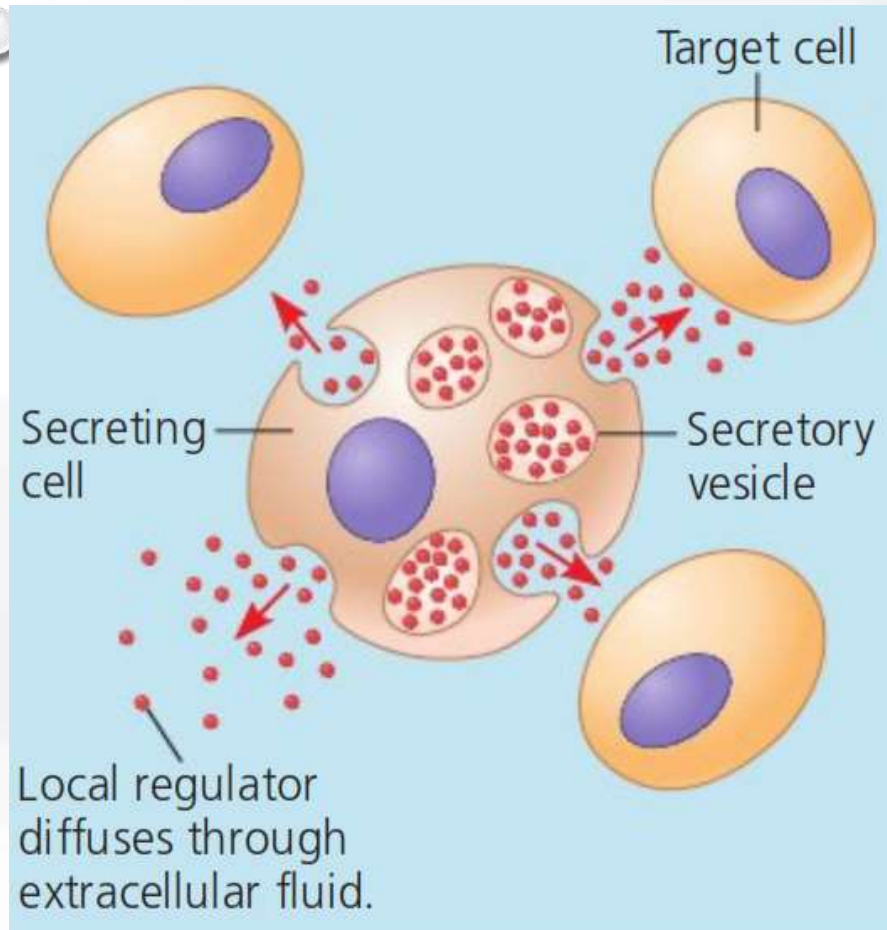
CELL JUNCTION (SAMBUNGAN SEL)



PENSINYALAN JARAK DEKAT

- Molekul pembawa pesan disekresikan oleh sel pada saat pensinyalan.
- Beberapa di antaranya hanya menempuh jarak pendek, **regulator lokal** seperti itu memengaruhi sel-sel di sekitarnya.
- Satu golongan regulator lokal pada hewan, disebut **faktor pertumbuhan**, terdiri dari senyawa yang merangsang sel target di dekatnya untuk tumbuh dan membelah.
- Banyak sel dapat secara bersamaan menerima dan merespons molekul faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh satu sel di sekitarnya.
- Jenis pensinyalan lokal jarak dekat disebut **pensinyalan parakrin**.

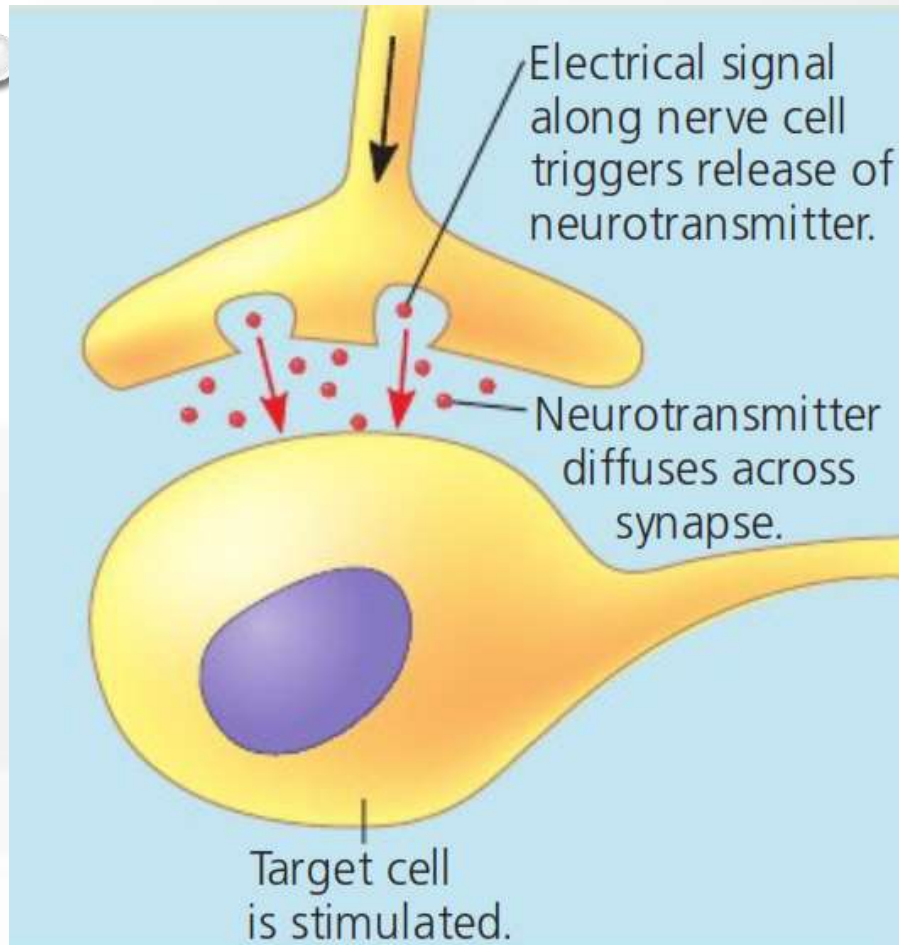
PENSINYALAN JARAK DEKAT (PARAKRIN)



PENSINYALAN SINAPTIK

- Jenis pensinyalan lokal lain yang lebih terspesialisasi yang disebut **pensinyalan sinaptik** terjadi pada **sistem saraf**.
- Sinyal listrik di sepanjang sel saraf memicu sekresi molekul **neurotransmitter** yang membawa sinyal kimia.
- Molekul-molekul ini berdifusi melintasi **sinaps**, yaitu ruang sempit antara sel saraf dan sel targetnya (seringkali sel saraf lain), yang memicu **respons** pada sel target.

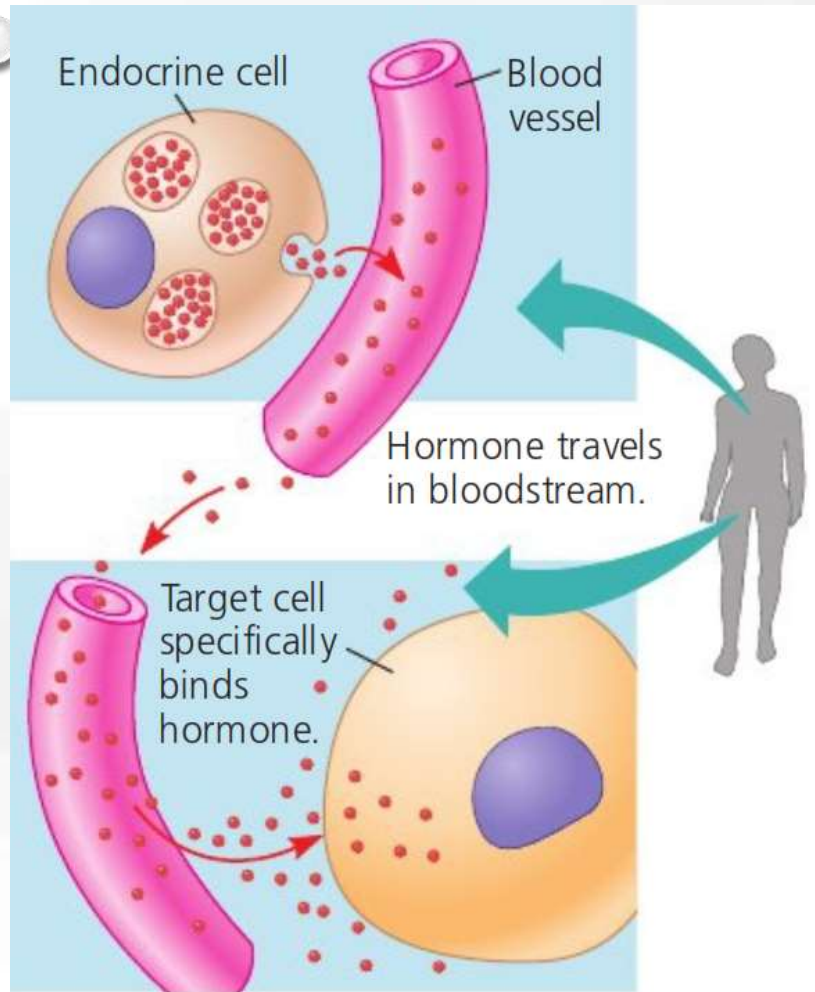
PENSINYALAN SINAPTİK



PENSINYALAN JARAK JAUH/ ENDOKRIN

- Makhluk hidup menggunakan zat kimia yang disebut **hormon untuk pensinyalan jarak jauh**.
- Dalam pensinyalan hormonal pada hewan, yang juga dikenal sebagai **pensinyalan endokrin**.
- Sel-sel khusus melepaskan molekul hormon, yang berjalan melalui sistem peredaran darah ke bagian tubuh lainnya, di mana dapat mencapai sel target yang dapat mengenali dan merespons hormon.
- Contoh: **hormon insulin** mamalia, yang berfungsi mengatur kadar gula dalam darah, adalah protein dengan ribuan atom.

PENSINYALAN JARAK JAUH/ ENDOKRIN



PENSINYALAN JARAK JAUH/ ENDOKRIN

- Transmisi sinyal melalui sistem saraf juga dapat dianggap sebagai contoh pensinyalan jarak jauh.
- Sinyal listrik bergerak sepanjang sel saraf dan kemudian diubah kembali menjadi sinyal kimia saat molekul sinyal dilepaskan dan melintasi sinaps ke sel saraf lain.
- Sinyal kimia diubah kembali menjadi **sinyal listrik**.
- Sinyal saraf dapat bergerak sepanjang serangkaian sel saraf.
- Karena beberapa sel saraf cukup panjang, maka sinyal saraf dapat dengan cepat menempuh jarak yang jauh, misalnya dari otak ke jempol kaki kita.

PENSINYALAN JARAK JAUH/ ENDOKRIN

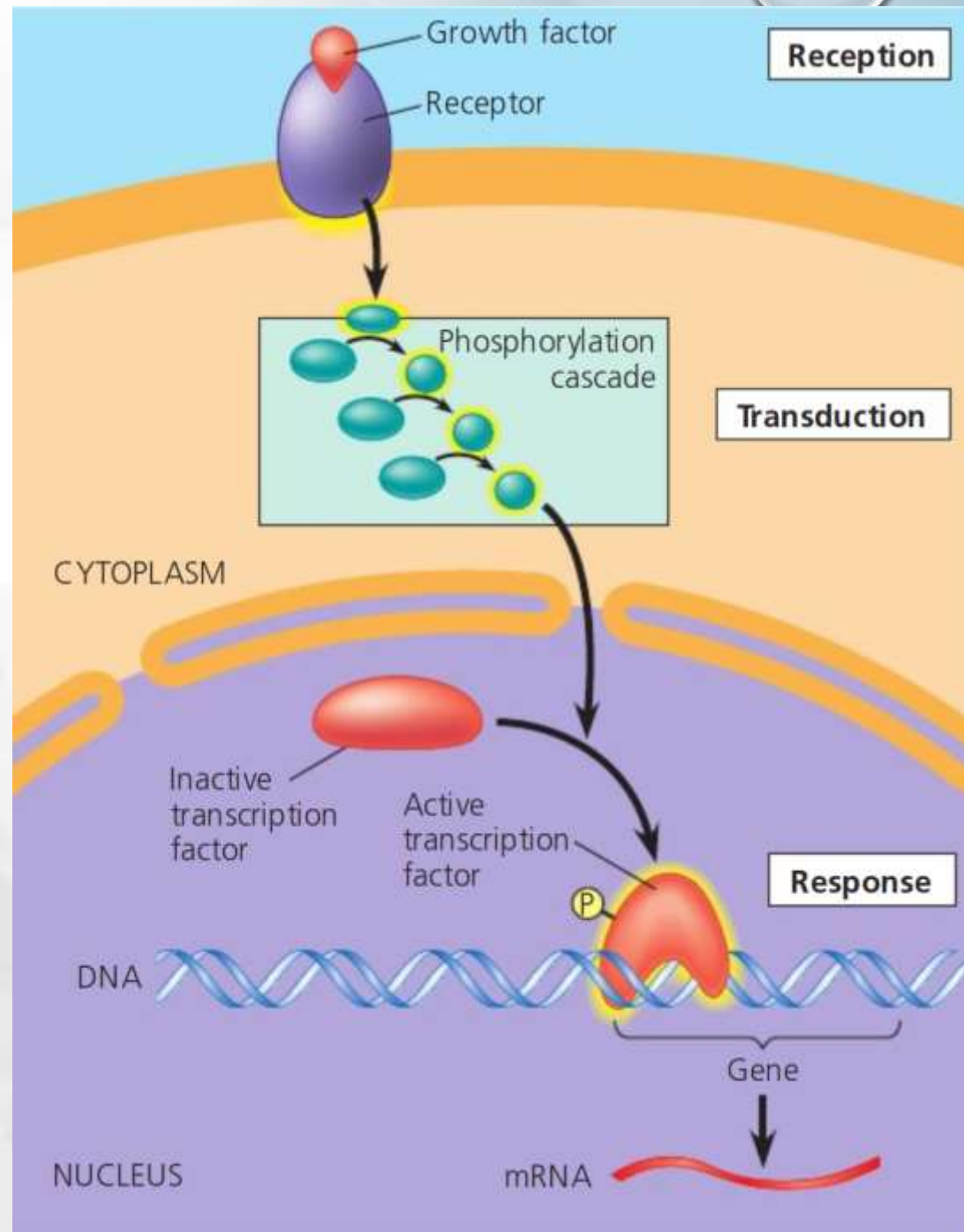
- Kemampuan sel untuk merespons ditentukan oleh apakah sel tersebut memiliki molekul reseptor spesifik yang dapat berikatan dengan molekul sinyal.
- Informasi yang disampaikan oleh pengikatan ini, yaitu **sinyal**, yang kemudian harus diubah menjadi bentuk lain, ditransduksi, di dalam sel sebelum sel dapat merespons.

TAHAPAN PENSINYALAN SEL

3 TAHAP PENSINYALAN SEL

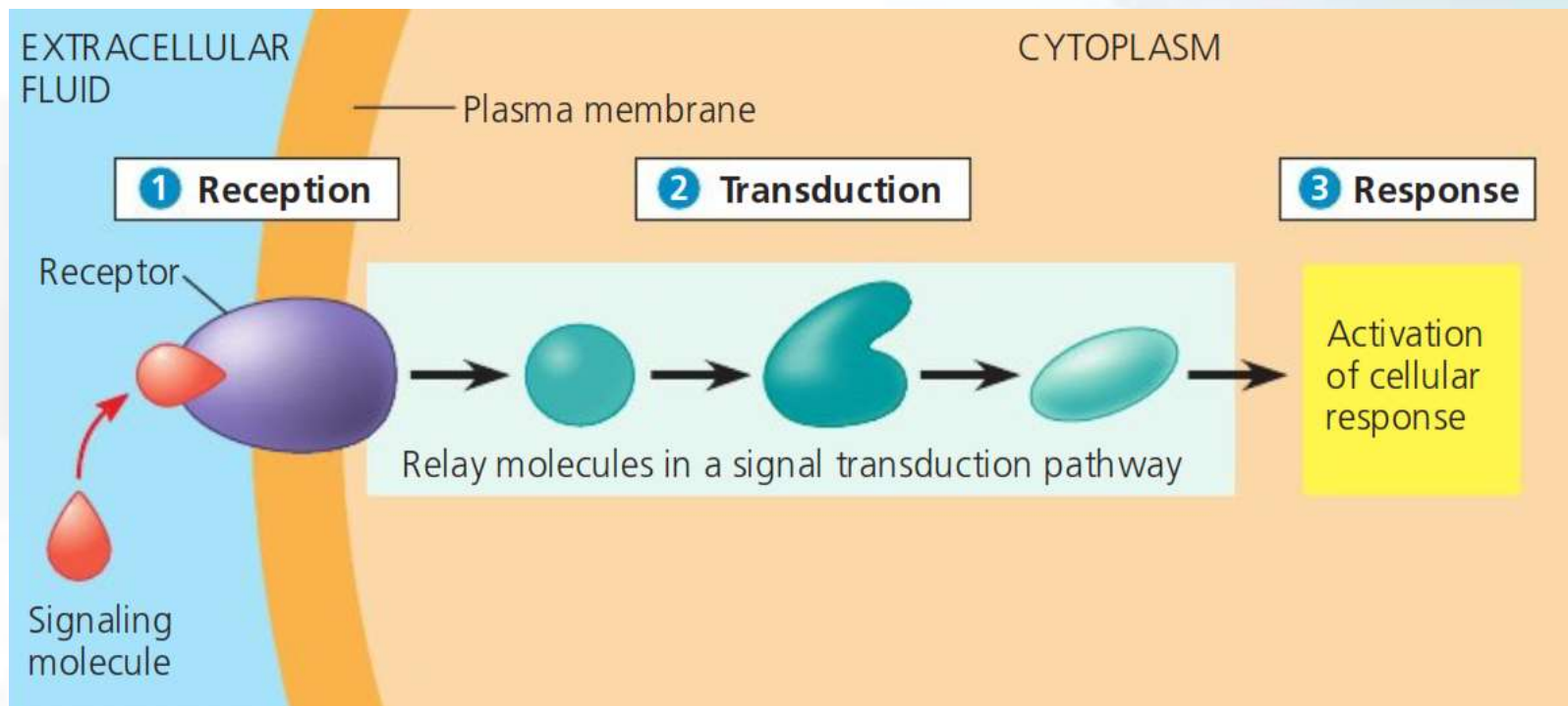
- Pembawa pesan kimiawi bekerja melalui jalur transduksi sinyal berawal dari karya perintis yang bernama **Earl W Sutherland**, yang penelitiannya menghasilkan Hadiah Nobel pada tahun 1971.
- **Penerimaan, transduksi, dan respons.**
- Hormon **epinefrin (adrenalin)** merangsang pemecahan glikogen polisakarida penyimpan di dalam sel hati dan sel otot rangka.

3 TAHAP PENSINYALAN SEL



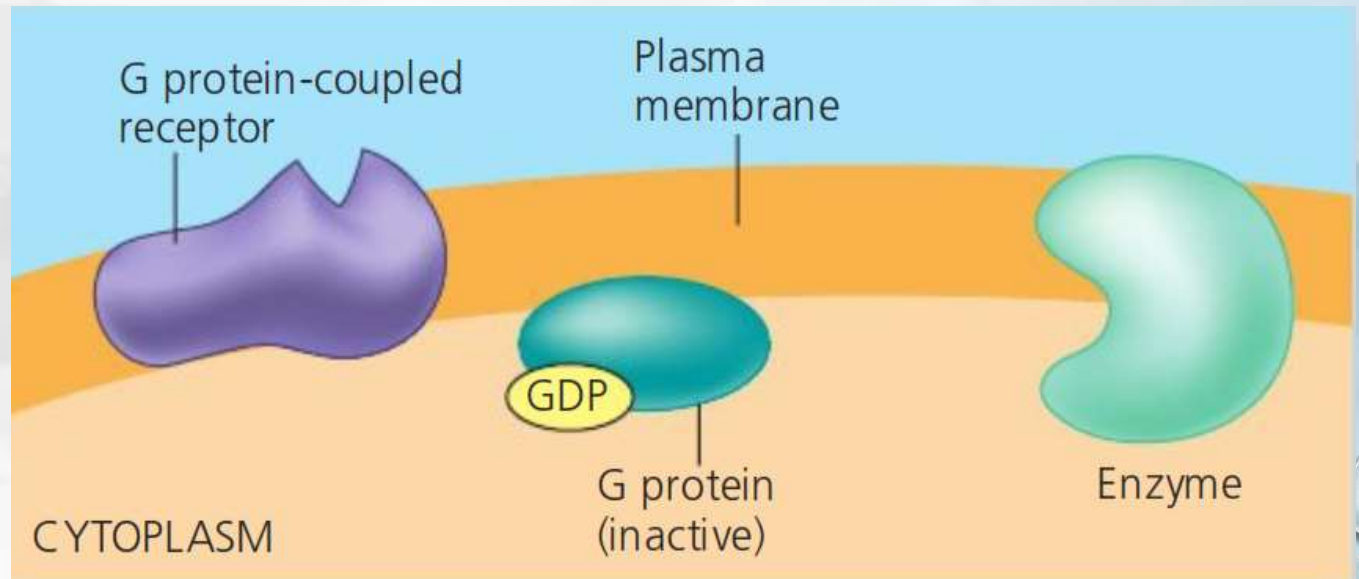
3 TAHAP PENSINYALAN SEL

Salah satu efek epinefrin adalah mobilisasi cadangan bahan bakar, yang dapat digunakan oleh hewan untuk mempertahankan diri (berkelahi) atau melarikan diri dari apa pun yang membuatnya takut (melarikan diri).



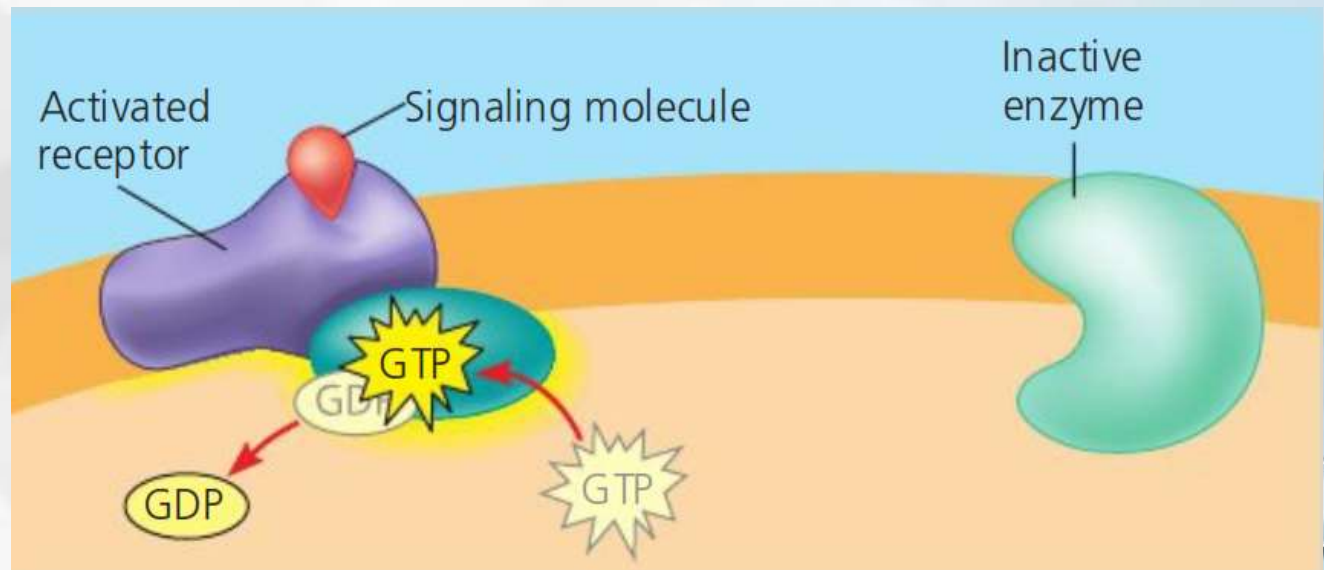
PENERIMAAN (INISIASI) SINYAL

- Terikat secara longgar pada sisi sitoplasma membran, protein G berfungsi sebagai saklar molekuler yang dapat hidup atau mati, tergantung pada nukleotida guanin yang mana yang terikat, GDP atau GTP.
- Ketika **GDP terikat pada protein G**, maka **protein G tidak aktif**.



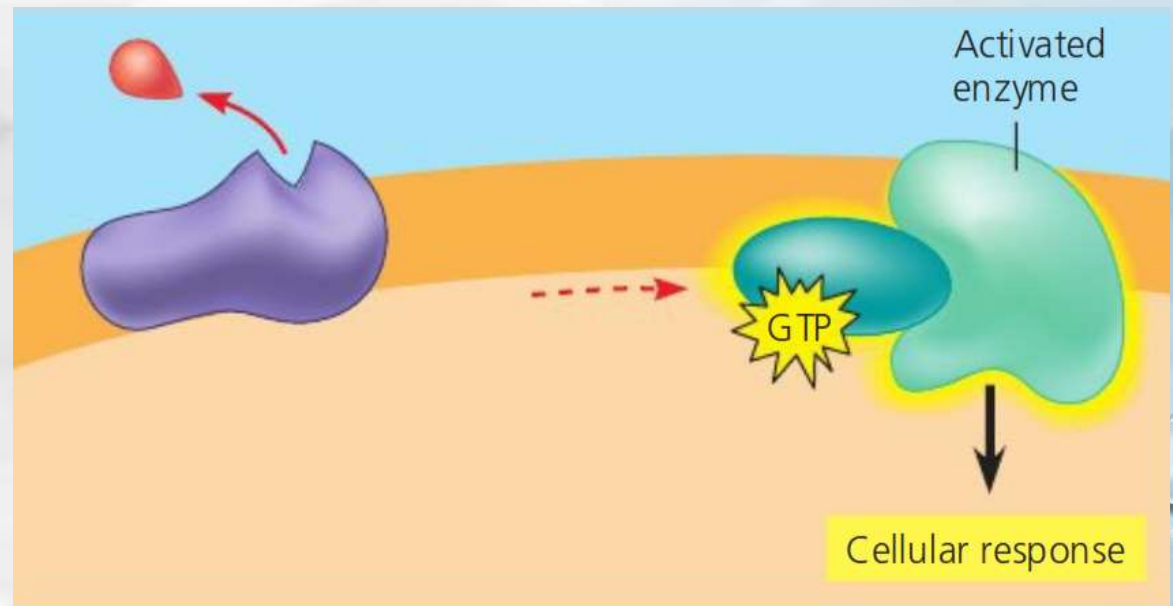
TRANSDUKSI SINYAL

- Ketika molekul pensinyalan yang sesuai berikatan dengan sisi ekstraseluler reseptor, maka reseptor akan diaktifkan dan berubah bentuk.
- Sisi sitoplasmik mengikat protein G yang tidak aktif, menyebabkan GTP menggantikan GDP, dan mengaktifkan protein G.



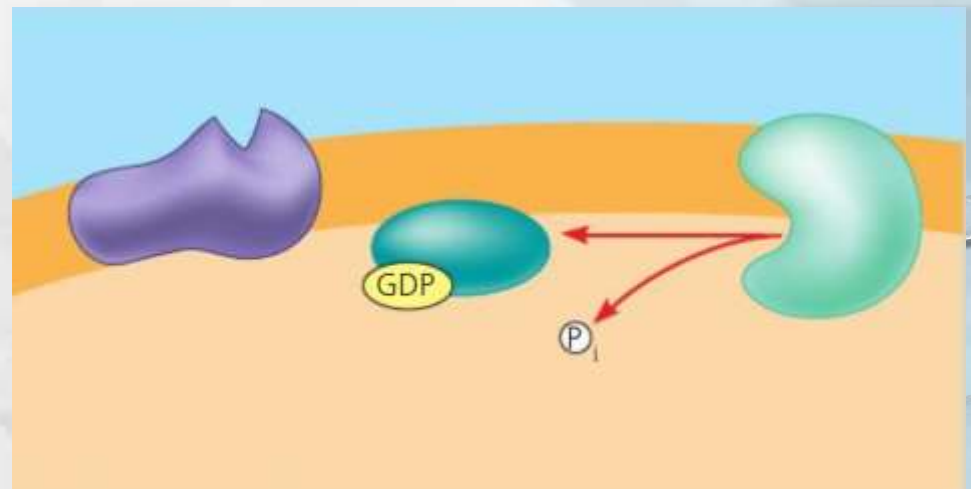
TRANSDUKSI SINYAL

- Protein G yang diaktifkan akan memisahkan diri dari reseptor, berdifusi di sepanjang membran, dan kemudian berikatan dengan enzim adenilil siklase, dan mengubah bentuk.
- Setelah diaktifkan, enzim dapat memicu langkah selanjutnya yang mengarah ke respons seluler.

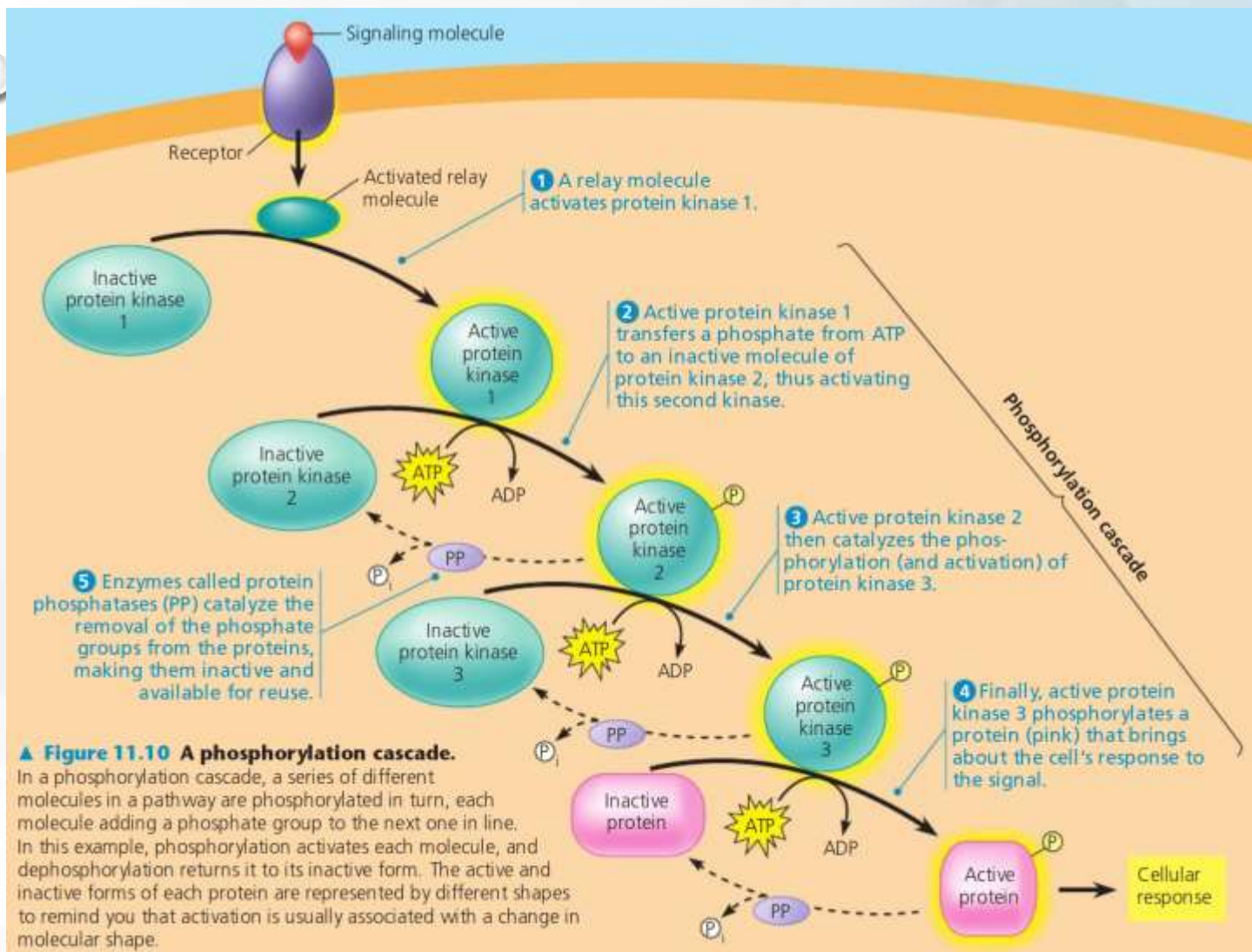


TRANSDUKSI SINYAL

- Perubahan pada enzim dan protein G hanya bersifat sementara karena protein G juga berfungsi sebagai enzim **GTPase**.
- Enzim GTPase (ATPase) menghidrolisis GTP yang terikat menjadi GDP.
- Setelah tidak aktif lagi, protein G meninggalkan enzim dan kembali ke keadaan semula.



TRANSDUKSI SINYAL

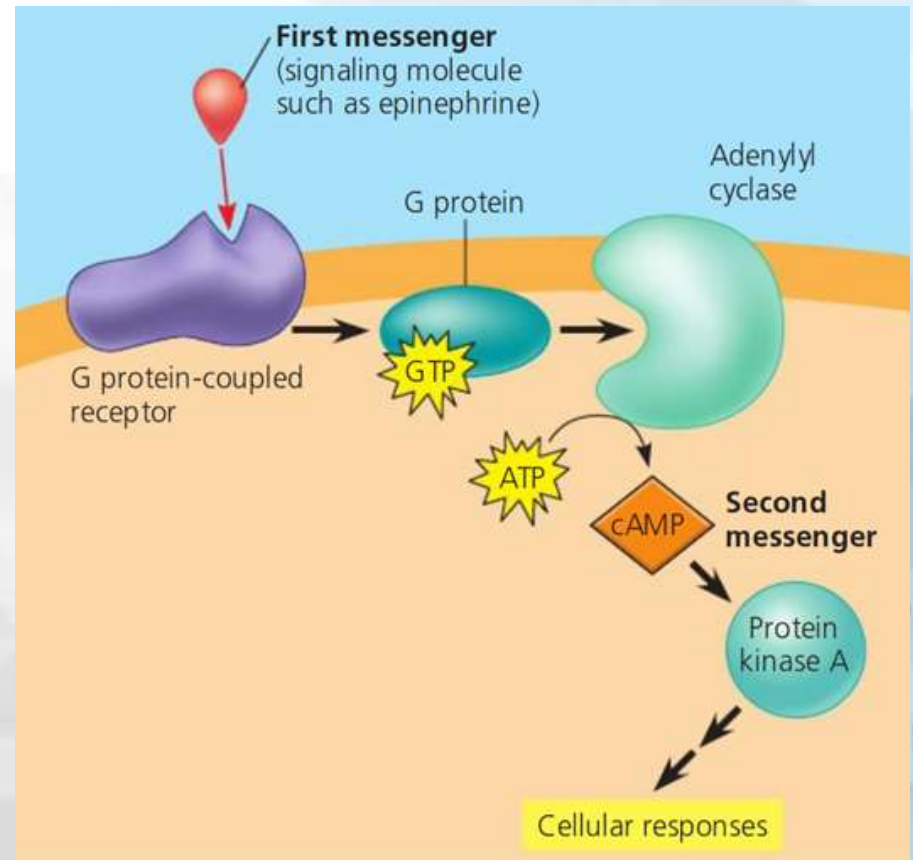


TRANSDUKSI SINYAL

- Sutherland menemukan bahwa pengikatan epinefrin pada membran plasma sel hati meningkatkan konsentrasi sitosol senyawa yang disebut **siklik adenosin monofosfat**, yang disingkat menjadi **siklik AMP** atau **cAMP**.
- Enzim yang tertanam dalam membran plasma disebut **adenilil siklase**, mengubah **ATP** menjadi **cAMP** sebagai **respons** terhadap sinyal ekstraseluler (hormone epinefrin)

RESPON SEL

Enzim yang tertanam dalam membran plasma disebut **adenilil siklase**, mengubah **ATP** menjadi **cAMP** sebagai **respons** terhadap sinyal ekstraseluler (hormone epinefrin)



RESPONSE

Reception

Binding of epinephrine to G protein-coupled receptor (1 molecule)



Transduction

Inactive G protein



Active G protein (10^2 molecules)

Inactive adenylyl cyclase



Active adenylyl cyclase (10^2)

ATP



Cyclic AMP (10^4)

Inactive protein kinase A



Active protein kinase A (10^4)

Inactive phosphorylase kinase



Active phosphorylase kinase (10^5)

Inactive glycogen phosphorylase



Active glycogen phosphorylase (10^6)

Response

Glycogen



Glucose 1-phosphate
(10^8 molecules)

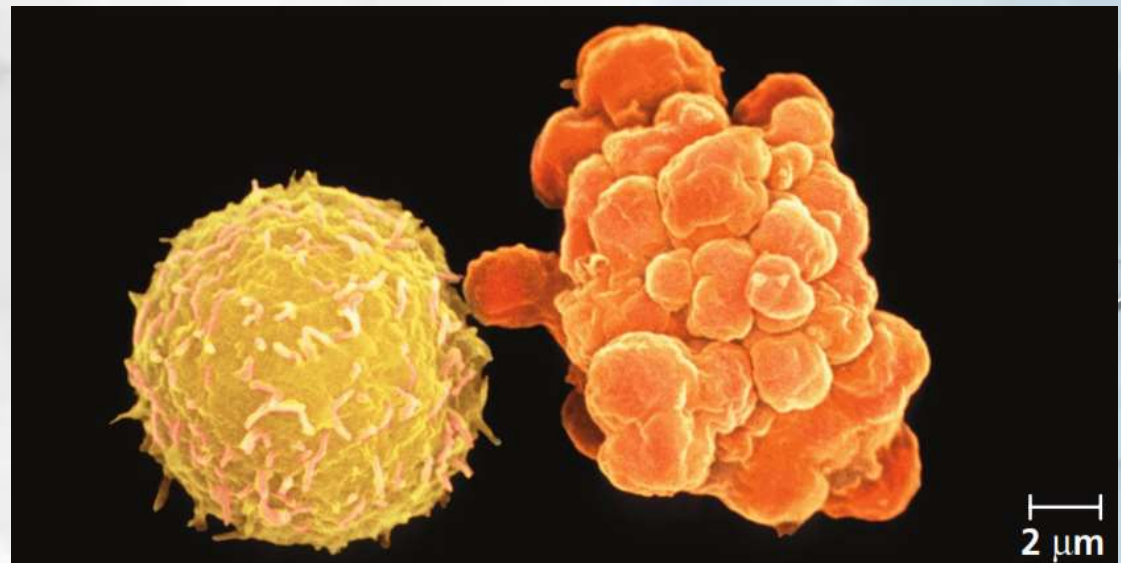
APOPTOSIS

APOPTOSIS

- Sel yang terinfeksi, rusak, atau telah mencapai akhir masa fungsinya sering mengalami “kematian sel yang terprogram”.
- Jenis bunuh diri sel yang terkontrol: **apoptosis**
- Selama proses ini, agen seluler memotong DNA dan memecah organel dan komponen sitoplasma lainnya.
- Sel menyusut dan menjadi berlobus (perubahan yang disebut “*blebbing*”), dan bagian-bagian sel dikemas dalam vesikel yang ditelan dan dicerna oleh sel pemulung khusus, tanpa meninggalkan jejak.
- Apoptosis melindungi sel tetangga dari kerusakan yang akan diderita jika sel pewarna mengeluarkan semua isinya, termasuk banyak enzim pencernaannya.

APOPTOSIS

- Apoptosis sel darah putih manusia.
- Sel darah putih normal (kiri) dengan sel darah putih yang mengalami apoptosis (kanan).
- Sel yang mengalami apoptosis menyusut dan membentuk lobus ("*bleb*"), yang pada akhirnya akan luruh sebagai fragmen sel yang terikat membran.



APOPTOSIS

- Sel-sel mamalia membuat “keputusan” hidup atau mati dengan cara mengintegrasikan sinyal kematian dan sinyal kehidupan yang diterima dari sumber-sumber eksternal dan internal ini.
- Apoptosis pada penyakit degeneratif tertentu pada sistem saraf: penyakit Parkinson dan penyakit Alzheimer.