



**MODUL MATA KULIAH BIOLOGI SEL
(NAC 103)**

Topik :
Sinyaling Sel

DISUSUN OLEH :
Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Sinyaling Sel

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

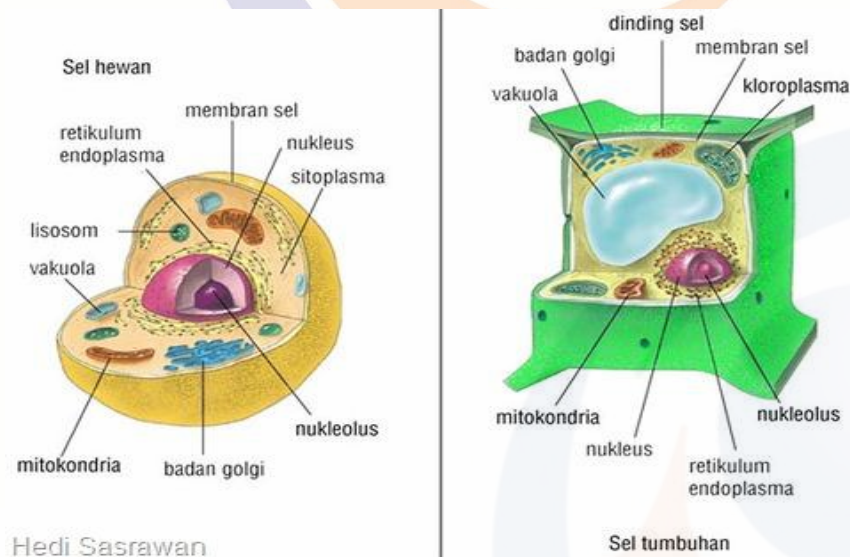
1. Menjelaskan berbagai organel sel dan struktur nya serta peranannya
2. Menganalisis peran struktur dalam proses sinyaling sel

B. Uraian

1. Pendahuluan

Sel adalah bagian dasar yang menyusun setiap organ makhluk hidup. Struktur sel terdiri dari bagian membran, organel, dan sitoplasma. Struktur sel prokariotik dan eukariotik berbeda. Begitu pula struktur sel tumbuhan dan sel hewan. Struktur tersebut berfungsi untuk menjalankan fungsi sel seperti metabolisme, penyimpanan gen, pembelahan sel, dan sintesis DNA.

Organel adalah komponen-komponen yang menyusun sel seperti halnya organ dalam tubuh. Organel ini sangat penting karena berguna untuk mendukung seluruh kegiatan dan fungsi sel.



Gambar 1. Sel hewan dan sel tumbuhan

Salah satu ciri organisme adalah mereka menunjukkan berbagai perilaku dalam menanggapi perubahan di lingkungan mereka (dunia luar). Sel dilengkapi dengan berbagai protein reseptor untuk mendeteksi perubahan yang terjadi pada

tingkat ekstraselular. Ketika terikat dengan molekul sinyal, reseptor mengubah struktur mereka, sehingga sangat mempengaruhi struktur dan fungsi sel melalui jalur transduksi sinyal intraseluler. Pada organisme uniseluler, informasi yang terkait dengan bahan kimia (seperti nutrisi dan oksigen) dan rangsangan fisik (seperti suhu dan cahaya) akan dikomunikasikan, sedangkan pada organisme multisel, transduksi sinyal antara sel-sel juga terjadi. Sinyal transduksi mengatur fungsi sel melalui aktivasi protein dalam jangka pendek dan melalui regulasi genetik dalam jangka panjang.

Rangkaian peristiwa di mana satu sel induk ulangan informasi genetik dan dibagi menjadi dua sel anak disebut siklus sel. Siklus ini ditangkap di banyak sel-sel organisme multisel, dan dilanjutkan dalam menanggapi sinyal pertumbuhan sel. Dalam sel-sel kanker, sistem regulasi ini bermutasi, menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali.

Sel untuk mampu melakukan koordinasi dengan sel lain adalah dengan melakukan komunikasi. Komunikasi antar sel ini dapat dilakukan karena adanya sinyal transduksi. Sel mampu menerima sinyal dari luar berupa sinyal kimia, sinyal elektromagnetik maupun sinyal mekanik. Sinyal yang dihasilkan selama komunikasi antar sel harus diterima dan diproses di sel target untuk memicu banyak reaksi biokimia intraseluler yang mendasari berbagai fungsi fisiologis dari suatu organisme.

Biasanya, banyak langkah yang terlibat dalam pengolahan sinyal dalam sel, yang secara luas digambarkan sebagai sinyal transduksi. Sinyal intraseluler dalam sel target harus dikoordinasikan, diperbaiki dan disalurkan oleh jaringan dalam jalur sinyal intraseluler yang akhirnya memicu reaksi biokimia berbeda sehingga akan menentukan fungsi-fungsi khusus dari sel. Mekanisme yang terjadi baik pada sinyal antar sel maupun sinyal intraseluler telah diatur sedemikian rupa sehingga memungkinkan koordinasi selular dalam fungsi perkembangan dan jaringan spesifik.

a. Membran

Membran adalah bagian yang menutupi atau membungkus sel. Terdapat dua jenis membran (penutup luar) sel yaitu membran sel dan dinding sel. Fungsinya sama-sama untuk melindungi sel, membungkus sel, dan mengatur keluar masuknya zat.

- Membran Sel

Membran sel adalah pemisah antara ekstraseluler (bagian luar sel) dan intraseluler (bagian dalam sel). Fungsi membran sel adalah untuk membatasi sel dan sebagai media keluar masuknya zat ke dalam maupun ke luar sel. Membran sel dimiliki oleh semua sel.

b. Sitoskeleton

Sitoskeleton adalah kerangka sel. Fungsinya adalah untuk menyokong struktur sel dan organel lain pada sel. Sitoskeleton juga membentuk sentriol. Sitoskeleton terdiri dari mikrofiliamen, filamen tengah, dan mikrotubulus. Sitoskeleton dimiliki oleh semua jenis sel.

c. Ribosom

Ribosom adalah organel kecil, padat, dan tidak bermembran namun berperan penting sebagai tempat sintesis protein. Dalam sebuah sel terdapat banyak ribosom yang tersebar di sitoplasma dan melekat di retikulum endoplasma kasar. Ribosom dimiliki oleh semua jenis sel.

d. Retikulum Endoplasma

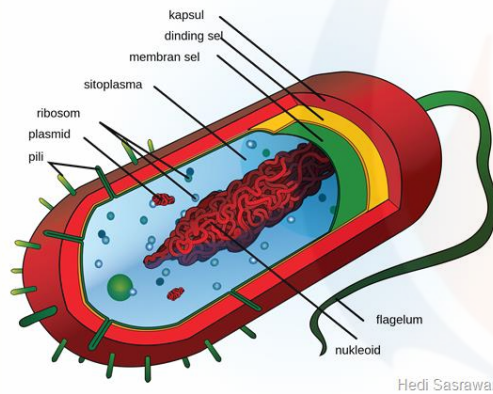
Retikulum endoplasma atau disingkat RE adalah organel yang berupa kumpulan kantung seperti membran. Retikulum endoplasma hanya ada di sel eukariotik. Terdapat dua jenis RE yaitu RE kasar dan RE halus. RE kasar terdapat banyak ribosom dan menempel dengan inti sel. Sedangkan RE halus tidak memiliki ribosom. Fungsi RE kasar adalah untuk sintesis protein. Fungsi RE halus adalah untuk sintesis lipid, metabolisme karbohidrat, dan detoksifikasi obat-obatan.

e. Badan Golgi

Badan golgi atau aparatus golgi adalah organel terikat membran yang berperan dalam sistem ekskresi sel. Bentuknya berupa kantung pipih bertumpuk-tumpuk mulai dari yang besar maupun kecil. Badan golgi dapat ditemukan di hampir semua sel eukariotik.

f. Mitokondria

Mitokondria adalah organel yang berperan penting dalam proses respirasi sel. Mitokondria menghasilkan energi ATP yang sangat berguna bagi kelangsungan sel. Salah satu keunikan dari mitokondria adalah memiliki DNA sendiri. Ilmuwan bahkan percaya bahwa mitokondria dahulu pernah hidup bebas. Mitokondria terdapat pada sel eukariotik.



Gambar 2. Mitokondria

g. Lisosom

Lisosom adalah organel berwujud kantong agak bulat yang dikelilingi membran tunggal. Di dalamnya terdapat enzim hidrolitik untuk mengontrol pencernaan intraseluler. Fungsi lisosom adalah untuk mencerna makromolekul seperti polisakarida, lipid, fosfolipid, asam nukleat, dan protein. Lisosom dapat ditemukan di hampir semua sel hewan kecuali sel darah merah.

h. Sentriol

Sentriol adalah organel yang berperan penting dalam pembelahan sel melalui proses yang disebut mitosis. Sentriol hanya ditemukan pada sel hewan. Meskipun sel tumbuhan tidak memiliki sentriol, tumbuhan tetap dapat melakukan pembelahan sel.

i. Peroxisom

Peroxisom adalah organel mengandung protein reseptor yang terbungkus oleh membran tunggal yang terbuat dari lipid. Peroxisom dapat ditemukan di hampir setiap sel eukariotik. Fungsi peroksisom adalah untuk menyederhanakan rantai asam lemak yang panjang melalui proses beta oksidasi. Selain itu, peroksisom juga berfungsi mentransfer hidrogen ke oksigen dan menetralkan racun yang dihasilkan oleh proses transfer tersebut.

j. Inti Sel

Inti sel atau nukleus adalah bagian yang menyimpan kode genetik dalam bentuk DNA. Fungsi inti sel adalah untuk mengatur seluruh kegiatan sel dan menyimpan DNA. DNA disimpan di dalam kromosom. Di dalam nukleus terdapat cairan yang disebut nukleoplasma. Inti sel hanya terdapat di dalam sel eukariotik. DNA di dalam sel prokariotik bercampur dengan sitoplasma.

k. Sitoplasma

Sitoplasma adalah cairan yang berada dalam sel dan bagian luar organel sel. Kandungan utamanya adalah air sampai 90%. Fungsi sitoplasma adalah untuk melarutkan berbagai zat kimia dan sebagai tempat berlangsungnya beragam reaksi kimia.

2. Sinyaling Transduksi

Persinyalan sel (bahasa Inggris: *Cell signaling*) adalah bagian sebuah sistem komunikasi yang sangat kompleks pada tingkat seluler yang mengatur aktivitas dan koordinasi antar sel. Sebagai contoh, budding pada khamir *Saccharomyces cerevisiae*. Sel-sel khamir berkomunikasi dengan sel lainnya untuk perkawinan dengan mensekresikan beberapa macam peptida pendek. Molekul peptida tersebut merupakan isyarat ekstraseluler fungsional pada jarak dekat maupun jauh, dengan pencerap yang spesifik.

Pada umumnya proses isyarat seluler terdiri dari tiga tahap yaitu:

- Transduksi; menimbulkan perubahan konfrontasi pada pencerap yang menyebabkan interaksi antara pencerap dengan molekul intraseluler. Transduksi juga dapat menyebabkan perubahan konformasi/struktural pada protein seluler lainnya, misalnya aktivasi enzim.
- Pencerap; mirip dengan mekanisme reaksi kimiawi antara enzim dengan substrat yang membentuk kompleks enzim-substrat, seperti analogi kunci dan gembok. Molekul ligan yang biasanya bersifat hidrofilik hanya dikenali oleh satu pencerap protein yang terikat dengan membran sel.
- Respon; berupa aktivitas seluler, sebagai katalisis enzim atau penyusunan kembali sitoskeleton atau aktivitas gen yang bersifat spesifik.

a. Transduksi ekstraselular

Sinyal komunikasi ekstraselular, umumnya meliputi 6 tahapan: sintesis, pelepasan molekul isyarat, transpor isyarat menuju sel target, deteksi molekul isyarat oleh protein pencerap khusus, perubahan pada metabolisme, fungsi dan perkembangan seluler, peluruhan molekul isyarat yang sering kali disertai dengan terhentinya respon seluler.

Pada eukariota, transduksi ekstraselular terjadi oleh sekresi molekul tertentu yang diklasifikasikan menjadi tiga bagian endokrin, parakrin, dan otokrin berdasarkan jarak tempuh isyarat.

a) Sinyal endokrin

Sinyal endokrin secara khusus disebut hormon, mempunyai jarak tempuh yang sangat jauh dari organ endokrin tempat sintesis molekul dengan sel target. Pada hewan, hormon biasanya diusung oleh darah mengarungi jarak tempuh yang jauh tersebut.

b) Sinyal parakrin

Molekul isyarat parakrin yang dilepaskan oleh sebuah sel hanya berpengaruh terhadap sel target yang berada disekitarnya. Salah satu contoh isyarat parakrin adalah pulsa elektrik yang dilepaskan oleh neuron ke sel saraf yang lain, dan dari neuron ke sel otot.

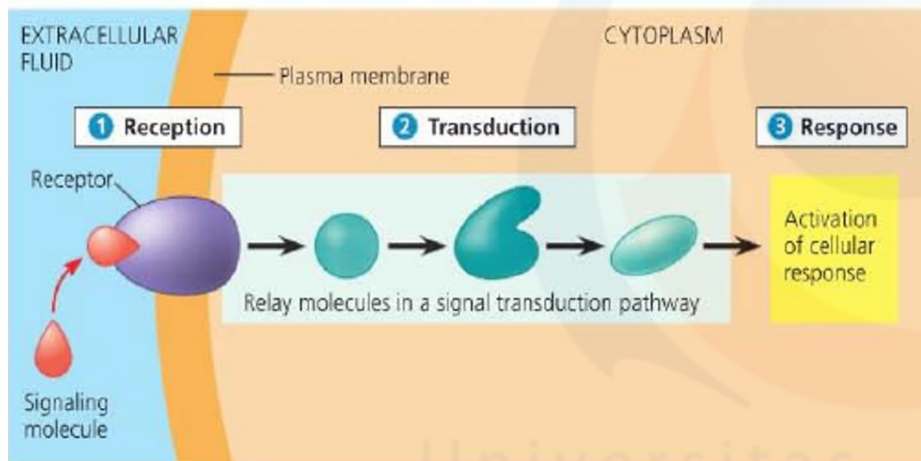
Saat teraktivasi oleh isyarat parakrin dari sel saraf lain, neuron mengirimkan impuls elektrik secara cepat di sepanjang akson; ketika impuls mencapai ujung akson, ujung saraf akan mensekresikan isyarat kimiawi yang disebut neurotransmitter. Sinyal ini disekresikan ke *cell junctions* khusus yang disebut *chemical synapses*.

Proses transduksi oleh akson memungkinkan sel saraf untuk melakukan regulasi terhadap sel target seperti sel otot yang terletak jauh sekali dari pusat saraf.

c) Sinyal otokrin

Sinyal otokrin merupakan isyarat yang direspon oleh sel-sel sejenis dengan sel yang melepaskan molekul isyarat. Faktor pertumbuhan merupakan isyarat jenis ini, yang merupakan stimulator bagi sel-sel sejenis untuk tumbuh berkembang dan melakukan proliferasi. Sinyal otokrin sangat umum ditemukan dalam kasus sekresi sel-sel dari grup yang serupa akan berikatan kembali dengan pencerapnya sendiri. Autocrine signaling merupakan tipe paling efektif ketika dilakukan secara serempak dengan sel-sel tetangga yang tipenya sama.

Transduksi ini dianggap sebagai suatu mekanisme yang mendasari "efek komunitas" pada perkembangan seluler awal, selama grup sel-sel serupa merespon isyarat yang menginduksi diferensiasi tetapi tidak dapat pada sel tunggal bertipe sama yang terisolir. Sel kanker sering kali menggunakan autocrine signaling untuk mengatasi kontrol normal pada perkembangbiakan dan kelangsungan hidup sel



Proses komunikasi sel terjadi melalui tiga proses utama yaitu *reception* (penerimaan), transduksi dan respon.

1) *Resception* merupakan sel target yang mendeteksi datangnya sinyal molekul dari bagian luar sel. Sebuah sinyal kimia akan terdeteksi ketika sinyal molekul melekat pada protein reseptor yang terletak di permukaan sel ataupun bagian dalam sel.

2) Transduksi, pengikatan sinyal molekul akan mengubah protein reseptor dengan beberapa cara, dan akan menginisiasi proses transduksi. Pada tahap transduksi, molekul sinyal akan diubah ke bentuk spesifik yang dapat dikenali atau dibawa ke respon seluler. Salah satu contoh adalah dalam sistem Sutherland, molekul sinyal epinephrine akan melekat pada protein reseptor dalam membran plasma sel liver sehingga menyebabkan enzim glikogen fosforilase aktif. Proses transduksi terkadang terjadi dalam tahapan yang sederhana, tetapi lebih sering membutuhkan sekuens tertentu untuk diubah kedalam tipe atau molekul yang berbeda. Molekul yang berperan dalam jalur transduksi disebut sebagai *relay molecules* (molekul penyampai).

3) Respon, proses transduksi sinyal akhirnya memicu respon seluler spesifik. Respon tersebut dapat berupa aktifitas seluler seperti katalisis oleh enzim (contohnya glikogen fosforilase), penyusunan kembali sitoskeleton atau aktivasi gen spesifik pada nukleus. Proses pensinyalan sel membantu untuk memastikan aktivitas penting dalam sel bekerja seperti seharusnya.

Agar mampu merespon perubahan lingkungan, sel harus menerima dan memproses sinyal yang berasal dari luar. Prinsip-prinsip resepsi sinyal atau penerimaan sinyal secara umum adalah adanya reseptor yaitu sel-sel memiliki

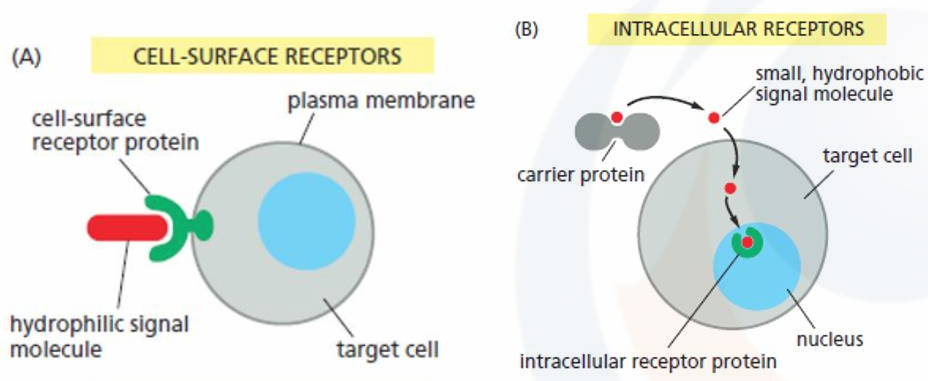
protein yang mengikat molekul-molekul sinyal dan menginisiasi respon sel. Reseptor pada umumnya merupakan protein transmembran, yang berikatan dengan sinyal dan selanjutnya mentransmit sinyal melalui serangkaian proses molekular menjadi jalur sinyal internal.

Setiap tipe sel memiliki reseptor yang berbeda, tiap-tiap reseptor bersifat spesifik terhadap molekul tertentu. Protein reseptor telah menerima sinyal mengalami perubahan konformasi, yang akan memulai serangkaian reaksi biokimia dalam sel. Aktivasi reseptor dapat memicu sintesis molekul-molekul kecil yang disebut *second messenger*, yang menginisiasi dan mengkoordinir jalur sinyal intraseluler.

Terjadinya proses pensinyalan sel membutuhkan reseptor sebagai penerima sel dari lingkungan luar. Reseptor terbagi menjadi dua yaitu reseptor permukaan sel dan reseptor intraseluler.

1) Reseptor permukaan sel memiliki ciri dimana molekul- molekul sinyal dapat berupa hormon peptida, catechol-amines, insulin, faktor-faktor tumbuh, cytokines, dll. Proses pengikatan sinyal ke reseptor dan kejadian berikutnya, memacu naik atau turunnya konsentrasi *second messenger* dalam sitosol, disisi lain mampu mengaktifkan dan mengikat reseptor bertindak sebagai tangga untuk menerima dan mengaktifkan protein intraseluler lainnya.

2) Reseptor intraseluler ditandai dengan molekul-molekul sinyal berupa hormon steroid, retinoids, thyroxine, dll. Kompleks reseptor-hormone bertindak sebagai faktor transkripsi untuk mengubah transkripsi gen tertentu. Ada yang disebut *signal transduction cascades*, memperbanyak pesan secara khas, menghasilkan sinyal intraseluler untuk setiap reseptor yang telah terikat.

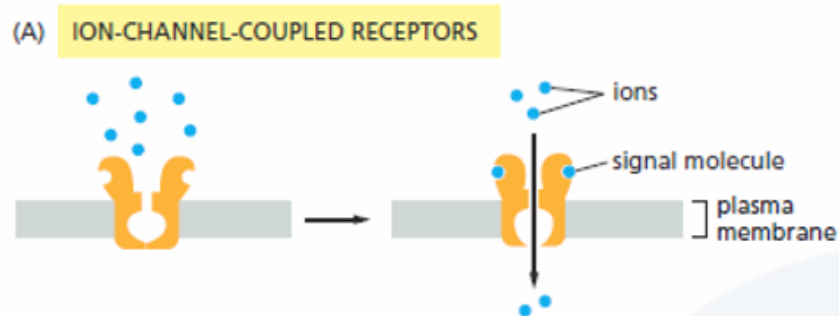


Reseptor permukaan sel memiliki tiga tipe yaitu,

- 1) *Ion channel-linked receptors*, sinyal molekul berupa Ionotropic,
- 2) *Trans membrane receptors* atau *g-protein-coupled receptors*, sinyal molekul berupa metabotropic,
- 3) *Receptors protein kinases or bind kinases* atau *enzyme-linked receptors*, sinyal molekul berupa protein kinases, Neurotrophin-R.

1) **Ion Channel-Linked Receptors**

Beberapa ion channel merespon sinyal kimia (ligand) dan stimulus non-kimiawi dalam beberapa cara, termasuk perubahan muatan listrik atau gangguan mekanik membran sel. *Ligand-gated ion channels* penting untuk *synaptic transmission* dan bentuk lainnya dari fenomena pensinyalan sel ke sel ketika molekul sinyal berikatan dengan ion channel pada permukaan luar sel, akan memacu perubahan konformasi protein dan membuka channel, yang memungkinkan ion-ion bergerak ke dalam atau ke luar sel melalui gradien elektriknya dan mengubah polarisasi membran sel.



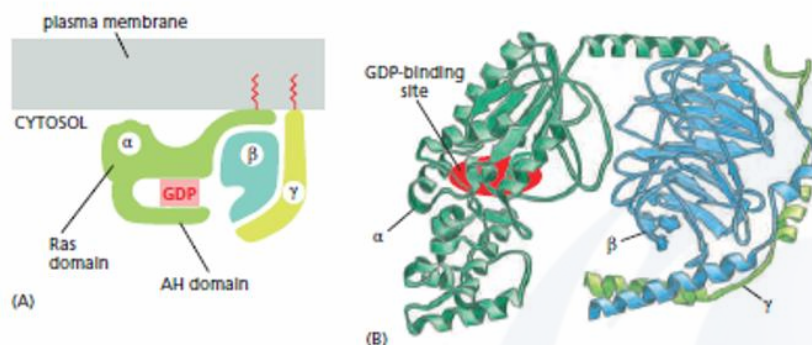
Channels ini mempunyai domain ligand-binding pada permukaan intraselulernya yang berinteraksi dengan second messengers seperti Ca^{2+} dan *cyclic nucleotides* cAMP dan cGMP. Fungsi utama channels ini adalah untuk membalikkan sinyal kimia intraseluler menjadi informasi elektrik. Proses ini penting terutama pada sensory transduction, dimana channels yang dibuka oleh cyclic nucleotides membalikkan bau dan cahaya menjadi sinyal elektrik.

2. **G-protein-coupled receptors**

G-proteins, merupakan protein transmembran dengan 7 motif struktur, yang bertindak sebagai pengubah molekular. G-proteins mengendalikan banyak proses biologis. Karakteristik G-proteins

- a. G-protein adalah suatu protein trimeri alfa, beta dan gamma yang berikatan dengan nukleotida guanin.
- b. Fungsinya untuk berpasangan dengan reseptor membran integral terhadap *membrane-bound enzymes* target.
- c. G-protein dapat menjadi pengubah pproses molekular karena **$\alpha\beta\gamma\text{GDP}$ (inactive) \rightarrow αGTP (active) + $\beta\gamma$**
- d. Subunit α yang telah terdissosiasi akan mengekspresikan aktivitas GTPase. Dan $\text{GTP}\gamma\text{S}$ menghalangi aktivitas GTPase dari αGTP .

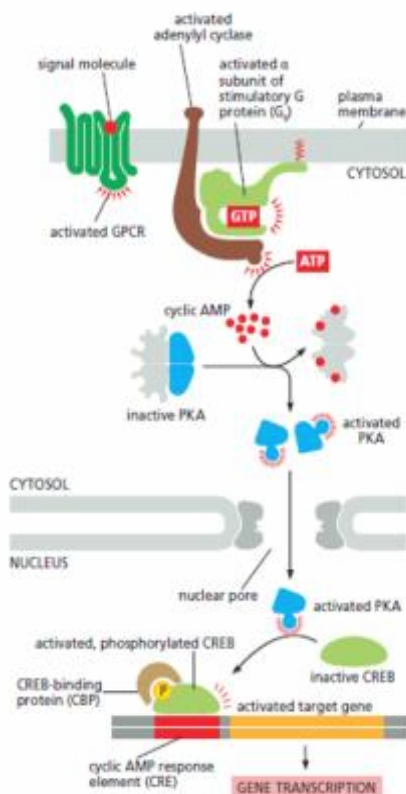
Dalam mekanisme reseptor yang diperantarai oleh G-protein biasanya terdapat beberapa *second messenger* yang terlibat seperti cAMP, Ca^{2+} dan fosfolipase C. cAMP merupakan molekul sinyal intraseluler yang berperan sebagai mediator sinyal molekular yang larut dalam air, membawa sinyal dari membran dalam sitoplasma ke inti sel atau bagian lain di dalam sel. cAMP cepat di sintesis dan di degradasi. Biasanya sinyal molekular yang diperantarai oleh cAMP berupa hormon tertentu seperti adrenalin, glukagon, parathormon dan sebagainya.



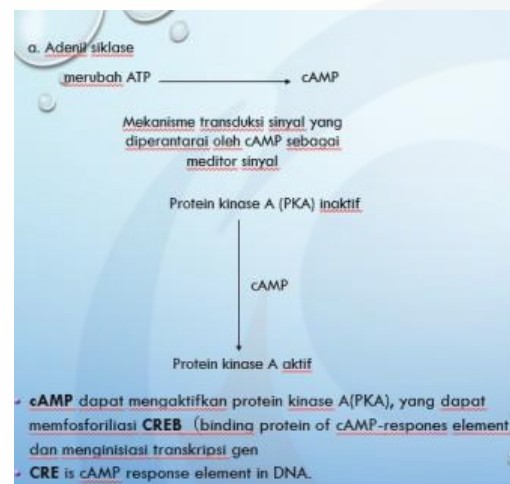
Adenil siklase, merupakan suatu enzim yang berperan dalam mengubah energi (ATP) menjadi cAMP, cAMP dapat mengaktifkan protein kinase A(PKA), yang dapat memfosforilasi CREB (binding protein of cAMP-respones element) dan menginisiasi transkripsi gen. PKA (protein kinase A) aktif, sehingga mampu mengaktifkan protein pengatur transkripsi gen, sehingga terjadi transkripsi gen tertentu dan memfosforilasi glikogen menjadi glukosa. cAMP akan memfosforilasi

substrat tertentu, tergantung tipe selnya, sehingga setiap sel mempunyai respon yang berbeda. Contoh: Adrenalin, di jantung menyebabkan peningkatan frekuensi dan kontraksi otot jantung, di otot muscle, menyebabkan pemecahan glikogen dan di jaringan lemak menyebabkan pemecahan lemak.

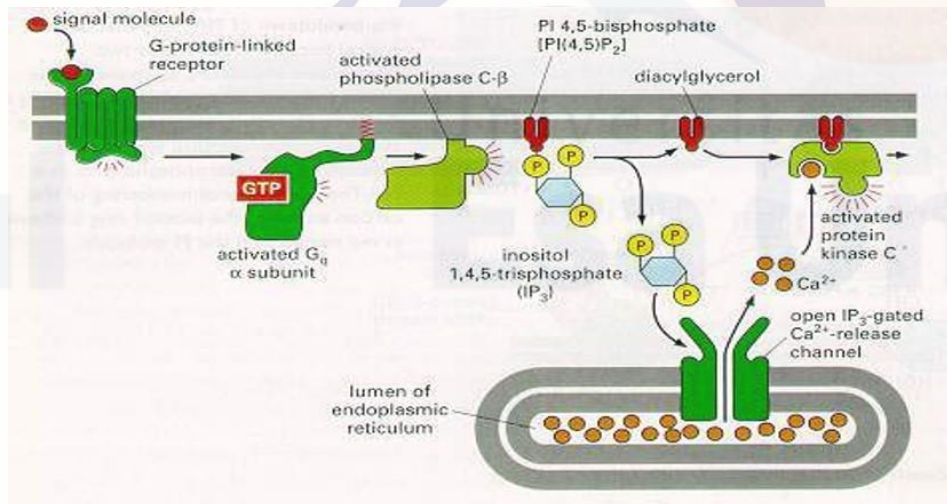
Target tissue	Hormone	Major response
Thyroid gland	Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyroid hormone synthesis and secretion
Adrenal cortex	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Cortisol secretion
Ovary	Luteinizing hormone (LH)	Progesterone secretion
Muscle	Adrenaline	Glycogen breakdown
Bone	Parathormone	Bone resorption
Heart	Adrenaline	Increase in heart rate and force of contraction
Liver	Glucagon	Glycogen breakdown
Kidney	Vasopressin	Water resorption
Fat	Adrenaline, ACTH, glucagon, TSH	Triglyceride breakdown



as
Jnggul

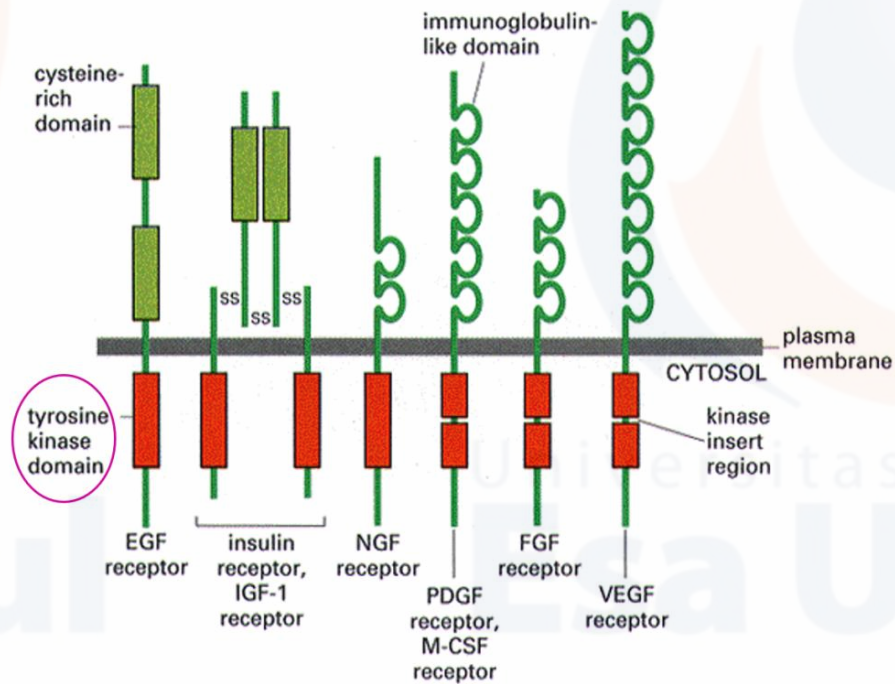


- b) Fosfolipase C, akan merubah Inositolfosfolipid menjadi beberapa bentuk yaitu 1) Inositol trifosfat (IP₃), berfungsi membuka kanal Ca²⁺ pada membran Retikulum Endoplasma (RE), sehingga terjadi peningkatan konsentrasi ion Ca²⁺ di sitoplasma. 2) Diacylglycerin (DAG), akan megaktifasi protein kinase C (PKC) untuk variasi respon.

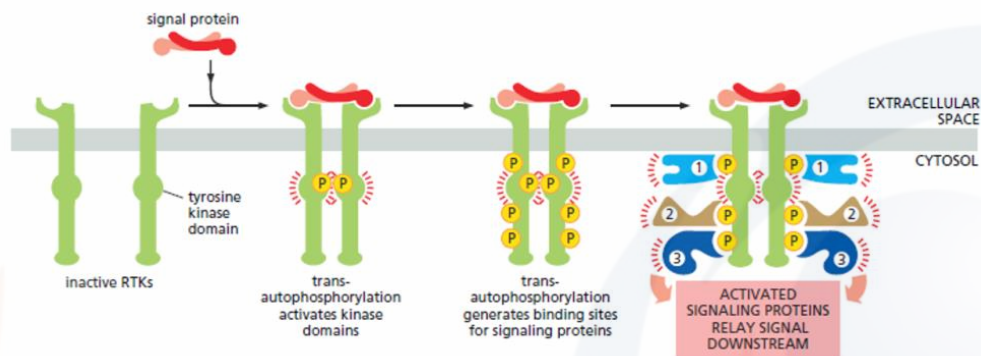


c. Enzyme-linked receptors

Receptor mempenetrasi membran plasma dan memiliki aktivitas enzimatis atau terkait enzim. Memiliki dua jalur reseptor yaitu *Receptor tyrosine kinase mediated pathway* dan *Receptor serine/threonine kinase mediated pathway*. a) Receptor tyrosine kinase mediated pathway, Receptor tyrosine kinases adalah suatu kelompok protein transmenbran yang bekerja sebagai reseptor untuk cytokines, factor pertumbuhan, hormon dan sinyal molekul lainnya. Receptor tyrosine kinases diekspresikan pada beberapa tipe sel dan memainkan peranan penting dalam banyak proses sel, termasuk pertumbuhan dan diferensiasi.

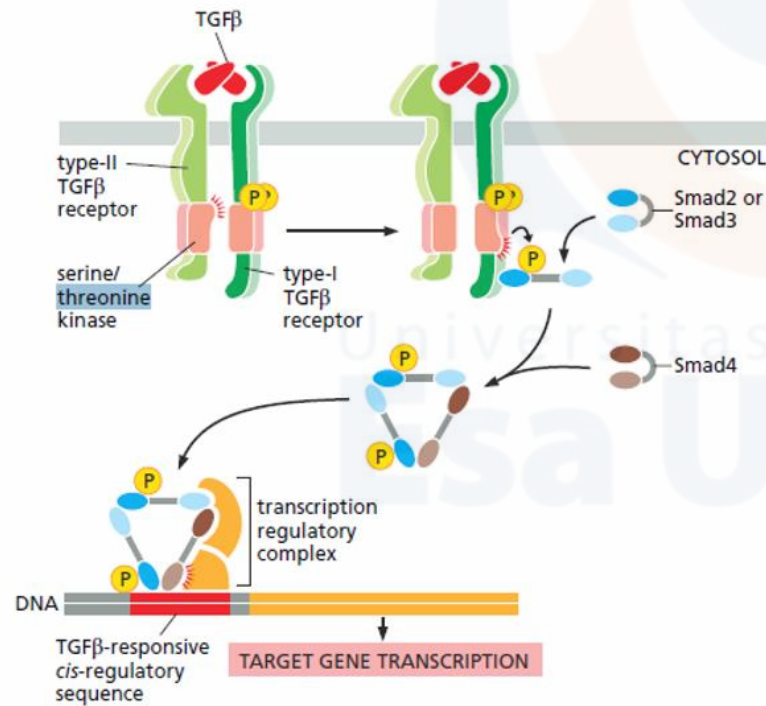


Protein lainnya berinteraksi dengan receptor tyrosine kinase yang telah aktif bertindak sebagai protein adaptor dan tidak memiliki aktivitas enzimatik. Receptor tyrosine kinases memainkan peranan kritis dalam perkembangan dan kemajuan beberapa tipe kanker. Inhibisi receptor tyrosine kinases menjadi strategi yang efektif dalam terapi kanker.



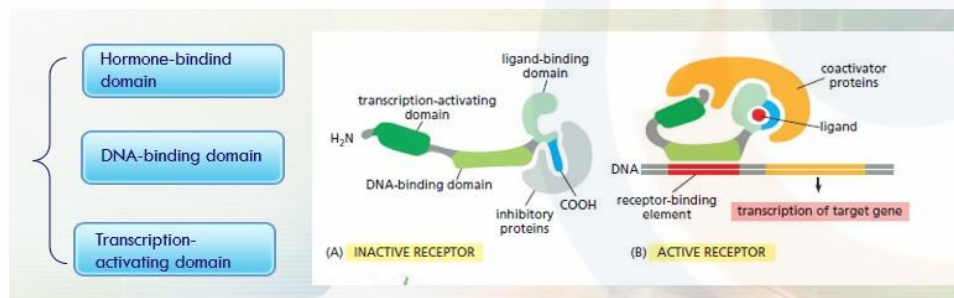
b). Receptor serine/threonine kinase mediated pathway dapat digambarkan melalui gambar 3. Reseptor tipe I dan tipe II for TGF (beta) dalam sel mengawali pelekatan faktor tumbuh. Pelekatan faktor tumbuh menghasilkan penggabungan reseptor tipe I dan tipe II, dan terjadi fosforilasi reseptor tipe I oleh reseptor tipe II. Reseptor tipe I yang telah aktif kemudian memfosforilasi receptor-mediated Smads.

Smad tersebut kemudian berikatan dengan Smad yang lain (co-Smads), dan bersama-sama masuk ke dalam inti.



d. Intracellular (nuclear) receptor mediated pathway

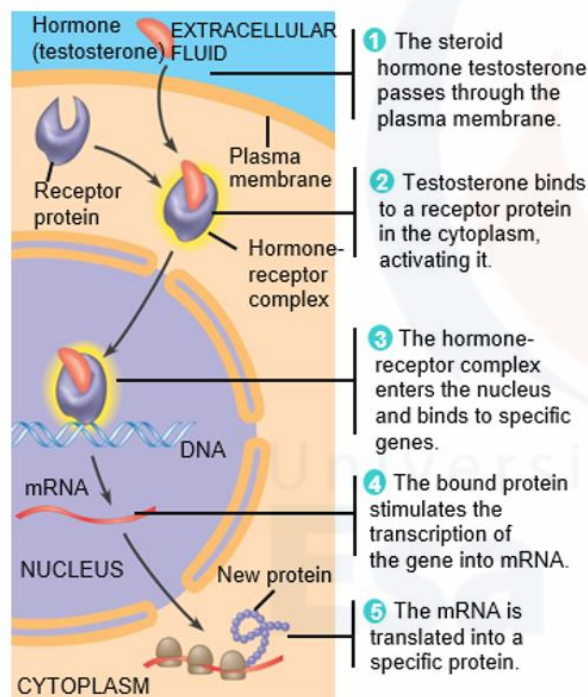
Intracellular (nuclear) receptor mediated pathway terjadi melalui tahapan:
 1. Berdifusi melalui membran, 2. Mengikat dan mengaktifkan reseptor intraseluler.
 3. Steroid-Receptor complex berikatan ke DNA receptor protein, 4. Mengaktifkan gen.
 5. Gen ditranskrip menjadi mRNA, 6. mRNA menuju ribosom, 7. mRNA ditranslet menjadi protein. Contoh molekul sinyal dari nuclear reseptor yaitu hormon steroid (larut dalam lipid), dapat berdifusi melalui membran, dapat langsung mengaktifasi gen. Struktur dasar dari respetor nuklear adalah Hormone-bindind domain, DNA-binding domain, dan transcription-activating domain.



Transduksi sinyal intraseluler adalah sistem di mana molekul sinyal mengikat reseptor pada permukaan sel, memicu sinyal dalam sel. Dalam transduksi sinyal intraseluler, informasi tertransduksi terutama oleh fosforilasi protein, protein G dan second messenger. Yang paling penting di antara mekanisme transduksi sinyal intraseluler adalah fosforilasi rantai samping tirosin, serin dan treonin dalam protein. Fosforilasi adalah salah satu cara yang paling efektif untuk mengubah struktur protein karena ukuran besar dan muatan negatif dari kelompok fosfat; untuk alasan yang sama, itu juga efektif sebagai penanda pengakuan untuk protein lainnya.

Enzim yang melakukan fosforilasi disebut protein kinase dan memiliki banyak jenis lainnya. Dalam transduksi sinyal, reaksi yang menghilangkan gugus fosfat disebut defosforilasi, dan enzim yang melakukan hal itu disebut protein fosfatase. Berlangsungnya proses transduksi sinyal oleh fosforilasi, protein kinase perlu diaktifkan, Pertama, reseptor sendiri mungkin memiliki aktivitas kinase. Dalam kasus tersebut, reseptor pada permukaan membran plasma menjadi terikat dengan molekul sinyal (yaitu utusan pertama) dan bentuk dimer, sehingga mengaktifkan domain kinase protein reseptor dalam sel.

Sebuah kinase juga dapat mengikat dengan utusan kedua (*second messenger*) yang terletak di dalam sel dan menjadi aktif. Kinase dalam sitoplasma juga dapat diaktifkan. A-kinase, yang diaktifkan oleh cAMP (utusan kedua), biasanya dinonaktifkan ketika mengikat protein penghambatan A-kinase. Ketika cAMP mengikat protein yang sama, kinase dan inhibitor yang terpisah satu sama lain, sehingga mengaktifkan A-kinase dan dengan demikian fosforilasi protein sasaran, sehingga protein kinase diaktifkan dalam sel dan menyebabkan reaksi berantai.



Transduksi

Pada umumnya sinyal kimiawi ekstraseluler dibagi menjadi tiga kategori yaitu protein dan peptida, neurotransmitter peptida dan steroid serta molekul-molekul lain yang larut dalam membran. Sinyal fisik seperti radiasi elektromagnetik (cahaya), dan panas juga penting. Pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi dan pergerakan dan kematian seluler terprogram semuanya bergantung pada sinyal-sinyal yang mengubah fisiologi suatu sel, seringkali melalui aktivasi dan represi gen. Sinyal-sinyal tersebut dapat menginduksi perubahan sementara ataupun permanen dalam sel.

Sinyal kimiawi secara spesifik mengikat protein reseptor yang terdapat di membran plasma atau didalam sitoplasma suatu sel. Jalur-Jalur sinyal tersebut mempunyai beberapa pembawa pesan kedua (*second messenger*) non protein seperti ion kalsium Ca^{2+} , *cyclic adenosin monophosphate* (cAMP), *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP), diasilgliserol (DG) dan inositol trifosfat (IP_3) yang mentransduksi atau mengirimkan sinyal tadi ke komponen seluler yang terlibat dalam respon tersebut. Transduksi sinyal merupakan proses perubahan bentuk sinyal yang berurutan, dari sinyal ekstraseluler sampai respon dalam komunikasi antar sel. Transduksi sinyal berfungsi untuk berlangsungnya komunikasi antar sel.

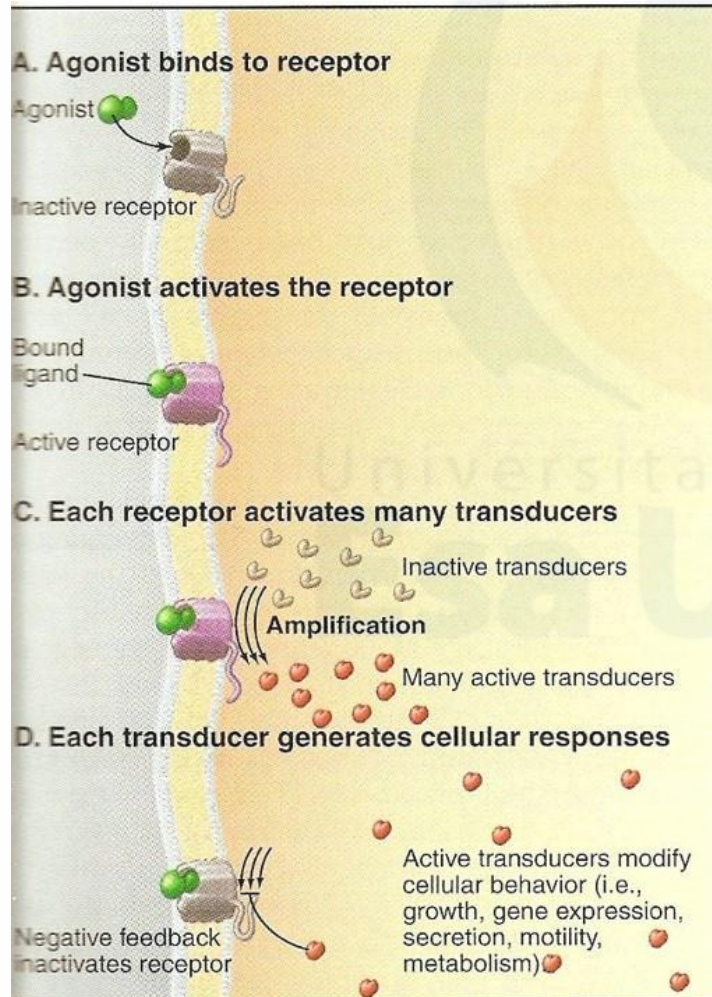
Langkah sinyal intraseluler dimulai dari pemicu (triger) menginduksi pelepasan sinyal yang disimpan atau merangsang biosintesis, kemudian

dilanjutkan dengan transportasi untuk menargetkan sel, terjadi penerimaan sinyal oleh sel target dan terjadi konversi sinyal dalam rantai sinyal intraseluler dalam sel target. Hasil komunikasi antara sinyal dan sel penerima adalah reaksi biokimia yang didefinisikan dalam sel target.

Sifat dan tingkat reaksi ini tergantung pada banyak reaksi individu yang berpartisipasi baik secara langsung maupun tidak langsung dalam transduksi sinyal. Dimulai dengan sel penghasil hormon, proses berikutnya semua faktor kontribusi untuk transduksi sinyal hormonal pada organisme yang lebih tinggi. Biosintesis hormon, enzim yang terlibat dalam biosintesis hormon dikendalikan oleh jalur transduksi sinyal lainnya. Terjadi degradasi modifikasi oleh hormon lain, dimana hormon yang aktif dapat diaktifkan melalui proses metabolisme tertentu atau hormon yang inaktif diubah menjadi hormon aktif dengan menggunakan prekursor tertentu melalui transformasi enzimatik.

Selanjutnya terjadi penyimpanan dan sekresi hormon, ada sinyal (sinyal listrik, sinyal Ca^{2+}) untuk memicu sekresi hormon disimpan. Kemudian terjadi transportasi dari hormon ke sel target. Distribusi hormon melalui sirkulasi kontribusi terhadap aksesibilitas hormon yang di lokasi tertentu dari suatu organisme. Penerimaan sinyal oleh reseptor hormon. Reseptor hormon terutama bertanggung jawab untuk pendaftaran sinyal dan transduksi lebih lanjut dari sinyal di jalur sinyal intraseluler. Oleh karena itu, jumlah, spesifisitas dan aktivitas reseptor pada sel target merupakan penentu utama dari reaksi biokimia akhir dalam sel target.

Ada Empat Tahap Jalur Transduksi Sinyal yaitu 1) Stimulus Berikatan Dengan Suatu Reseptor Yang Tidak Aktif, 2) Stimulus Mengaktifkan Reseptor, Stimulus Sering Beberapa Ligan Kimia Yang Mengikat Reseptor, 3) Reseptor Aktif Mentransduksi Stimulus Menjadi Sinyal Kimia Ke Dalam Sel, Biasanya Mengubah Suatu Perubahan Dalam Konsentrasi Molekul Messenger Kecil Atau Perubahan Dalam Aktivitas Protein Messenger. Tahap Transduksi Ini Membalikkan Suatu Tipe Sinyal (Stimulus) Menjadi Sinyal Lainnya (Messenger) Dan Biasanya Memperbanyak Sinyal, 4) Messenger Kimia Intraseluler Bekerja Atas Sistem Efektor Untuk Mengubah Tingkah Laku Sel.



Hubungan antara sinyal dan perbedaan variasi respon pada jalur sinyal yaitu antara lain oleh Waktu respon, Sensitivitas, Dinamik range, Persistence, Proses pensinyalan, Integrasi, koordinasi.

1. **Respon waktu** bervariasi dalam sistem *signaling* yang berbeda, sesuai dengan kecepatan yang diperlukan untuk merespon suatu sinyal. Dalam beberapa kasus, seperti *synaptic signaling* (Gambar 2C), respon dapat terjadi dalam milidetik. Dalam kasus lain, seperti dalam proses diferensiasi sel oleh morfogen selama pengembangan, respon dapat memerlukan waktu dalam jam atau hari.
2. **Sensitivitas** terhadap sinyal ekstraseluler dapat sangat bervariasi. Hormon cenderung bertindak pada konsentrasi yang sangat rendah pada sel target yang jauh dari mereka, oleh karena itu sangat sensitif terhadap konsentrasi rendah sinyal. Sebaliknya pada Neurotransmitter,

mengoperasikan konsentrasi yang jauh lebih tinggi di sinaps, mengurangi kebutuhan untuk sensitivitas tinggi pada reseptor pasca-sinaptik. Sensitivitas sering dikendalikan oleh perubahan jumlah atau afinitas reseptor pada target sel. Mekanisme sangat penting untuk meningkatkan sensitivitas dari sistem sinyal amplifikasi, dimana sejumlah kecil reseptor permukaan sel diaktifkan membangkitkan respon intraseluler dengan memproduksi dalam jumlah besar *second messenger* atau dengan mengaktifkan banyak salinan dari protein signaling *downstream*.

3. **Rentang dinamis** dari sistem sinyal terkait dengan kepekaannya. Beberapa sistem, seperti sinyal yang terlibat dalam keputusan perkembangan sederhana, responsif seperti yang visi mengendalikan atau respon metabolik untuk beberapa hormon, sangat responsif selama rentang yang lebih luas dari kekuatan sinyal. Kita akan melihat bahwa rentang dinamis yang luas sering dicapai oleh mekanisme adaptasi yang mengatur respon sistem sesuai dengan yang berlaku jumlah sinyal.
4. **Persistensi** respon dapat sangat bervariasi. Sebuah respon kurang dari kedua tepat di beberapa tanggapan sinaptik, misalnya, sementara Tanggapan berkepanjangan atau bahkan permanen diperlukan dalam keputusan nasib sel selama pengembangan. Banyak mekanisme, termasuk umpan balik positif, dapat digunakan untuk mengubah durasi dan reversibilitas tanggapan.
5. **Pemrosesan sinyal** dapat mengkonversi sinyal sederhana menjadi respon yang kompleks. Dalam banyak sistem, misalnya, meningkat secara bertahap dalam sinyal ekstraseluler diubah menjadi tiba-tiba, beralih seperti respon. Dalam kasus lain, sederhana sinyal input diubah menjadi respon berosilasi atau bolak balik, yang mengulangi serangkaian sinyal intraseluler. Umpan balik biasanya terletak pada proses biokimia biokimia dan osilator.
6. **Integrasi** memungkinkan respon yang akan diatur oleh beberapa masukan. Seperti yang dibahas sebelumnya, misalnya, kombinasi spesifik sinyal ekstraseluler umumnya diperlukan untuk merangsang perilaku sel kompleks seperti sel hidup dan proliferasi. Oleh karena itu sel harus mengintegrasikan informasi yang datang dari beberapa sinyal, yang sering tergantung pada intraseluler detektor; protein ini hanya diaktifkan jika mereka menerima beberapa sinyal konvergen.

7. **Koordinasi** beberapa tanggapan dalam satu sel dapat dicapai oleh satu sinyal ekstraseluler. Beberapa molekul sinyal ekstraseluler, misalnya, sinyal merangsang sel untuk tumbuh dan membelah. koordinasi ini umumnya tergantung mekanisme penyebaran sinyal ke beberapa effectors, dengan menciptakan cabang di jalur sinyal. Dalam beberapa kasus, percabangan sinyal jalur dapat memungkinkan satu sinyal untuk memodulasi kekuatan respon terhadap sinyal lain.

Referensi

Albert, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts dan P. Walter. 2014.

Molecular Biology of the Cell. 6th ed. Garland Science. UK

Ashasima, . 2010. *Division of Life Sciences, Komaba Organization for Educational Excellence, College of Arts and Sciences.* The University of Tokyo.

Campbell, N. A., B. Jane And Reece. *Campbell Biology. 8 th Ed.* Pearson education. Amerika

Krauss, G. 2008. *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation. 4th Edition.*

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim