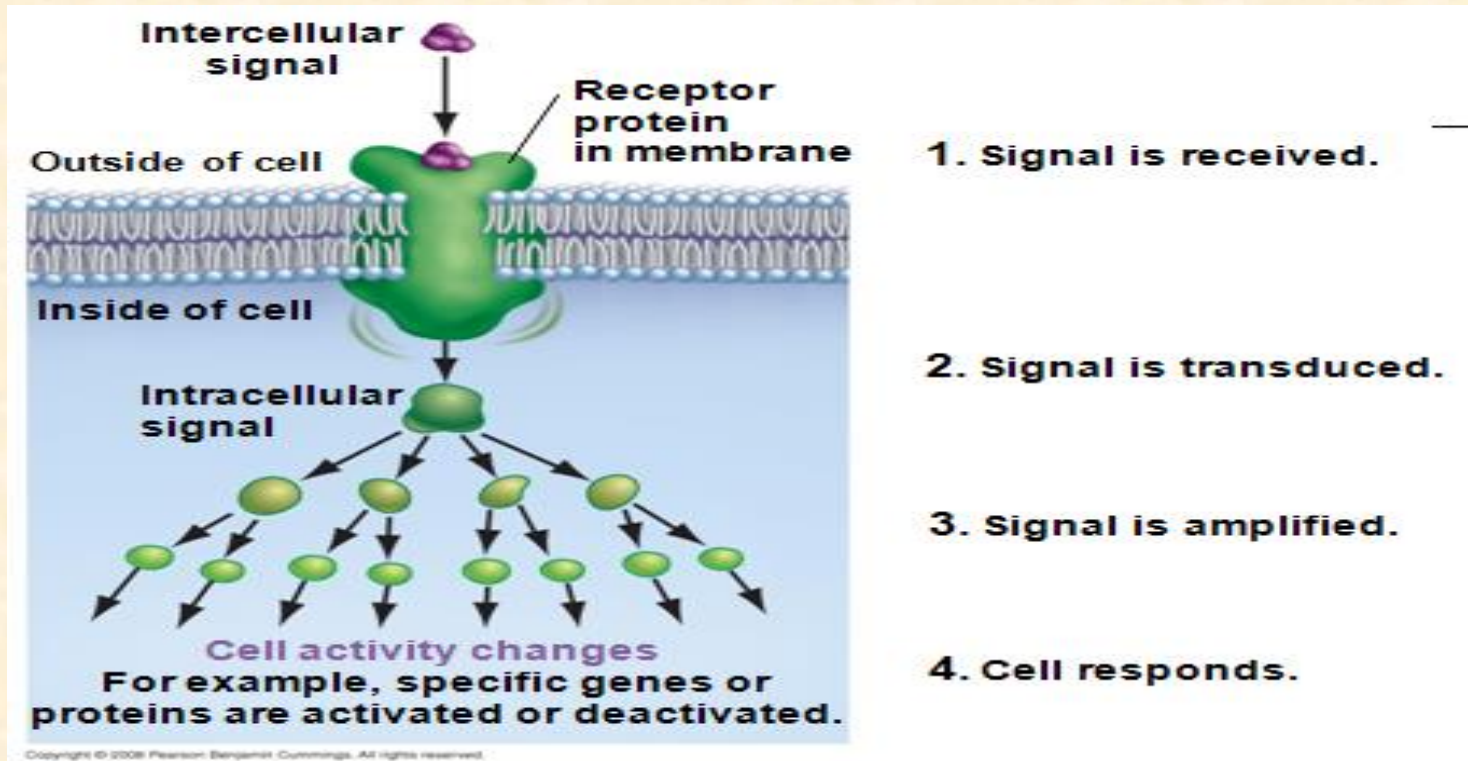
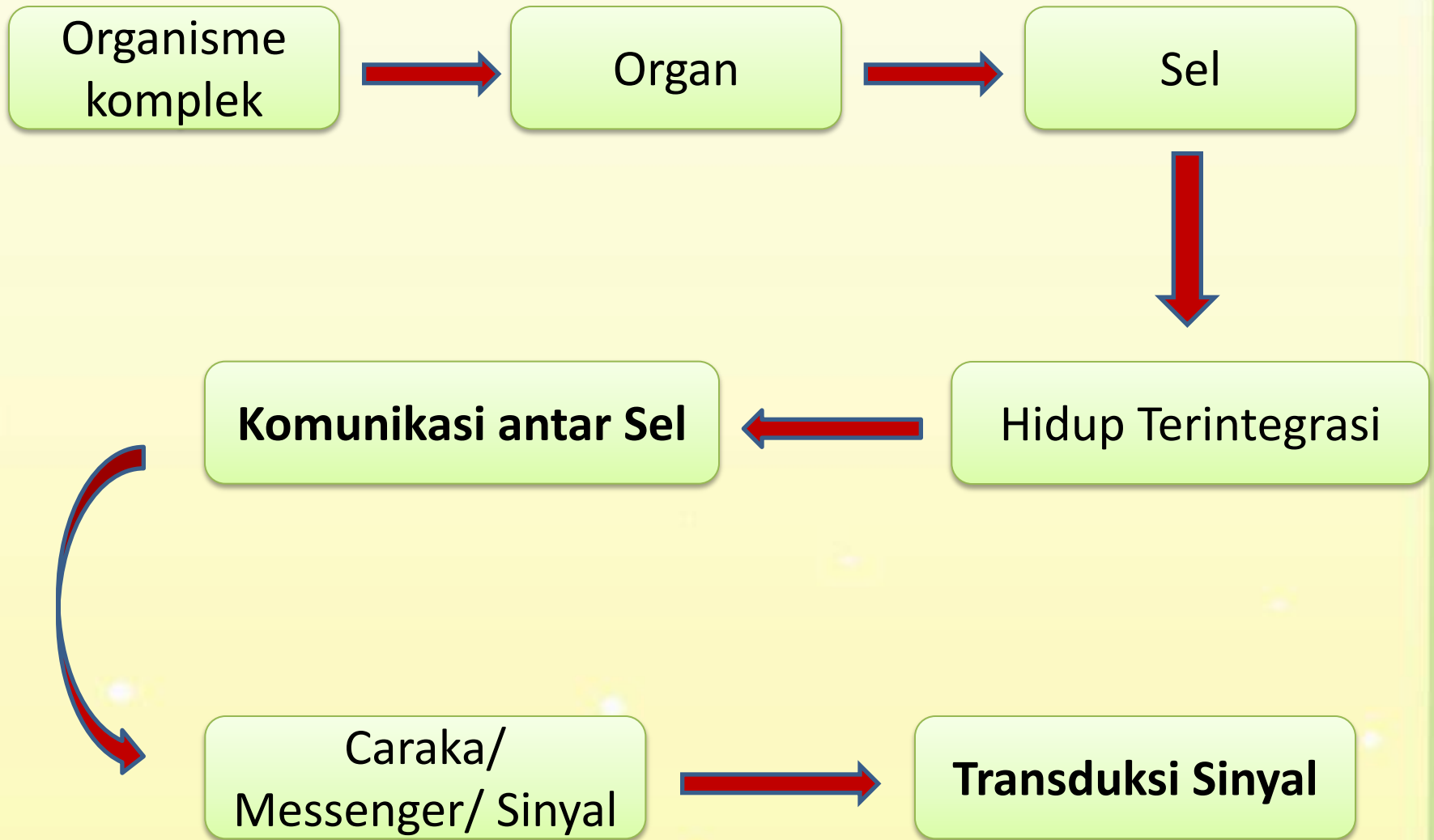


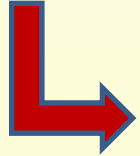
Sistem Komunikasi dan Transduksi Sinyal pada Sel



Trisia Lusiana Amir, S.Pd., M. Biomed
Fakultas Fisioterapi, Universitas Esa Unggul
2016



Komunikasi Sel



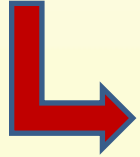
Hubungan antar sel yang diselenggarakan oleh caraka/messenger/sinyal, baik dengan cara berjalan dari satu sel ke sel lainnya, maupun kontak langsung sel dengan matriks ekstra sel

Transduksi Sinyal pada Tingkat Sel



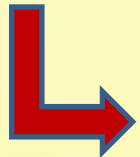
Proses perubahan sinyal kimia/ caraka/ messenger saat berikatan pada reseptor menjadi suatu respon intrasel

Caraka kimia/ *chemical messenger*



Disebut juga dengan molekul sinyal (signaling molecules) yang menyampaikan pesan antar sel, diseksesikan oleh sel sebagai respon terhadap stimulus yang spesifik dan kemudian berjalan ke sel target, dimana mereka dapat berikatan ke reseptor spesifik untuk membangkitkan suatu respon

Reseptor



Molekul rantai samping pada membran plasma yang dapat berikatan dengan molekul pengikat (*ligand*) yang spesifik (memiliki bentuk dan susunan yang sesuai dengan reseptor)

Overview jalur sinyal dari molekul sinyal sampai respon pada sel

1. Molekul sinyal ekstraseluler
2. Reseptor
3. Domain sitoplasma dari reseptor
4. Effektor/suatu enzim
5. Caraka ke 2/second messenger
6. Jalur sinyal yg teraktivasi
7. Seri protein yg terlibat
8. Protein target
9. Proses seluler yg terjadi

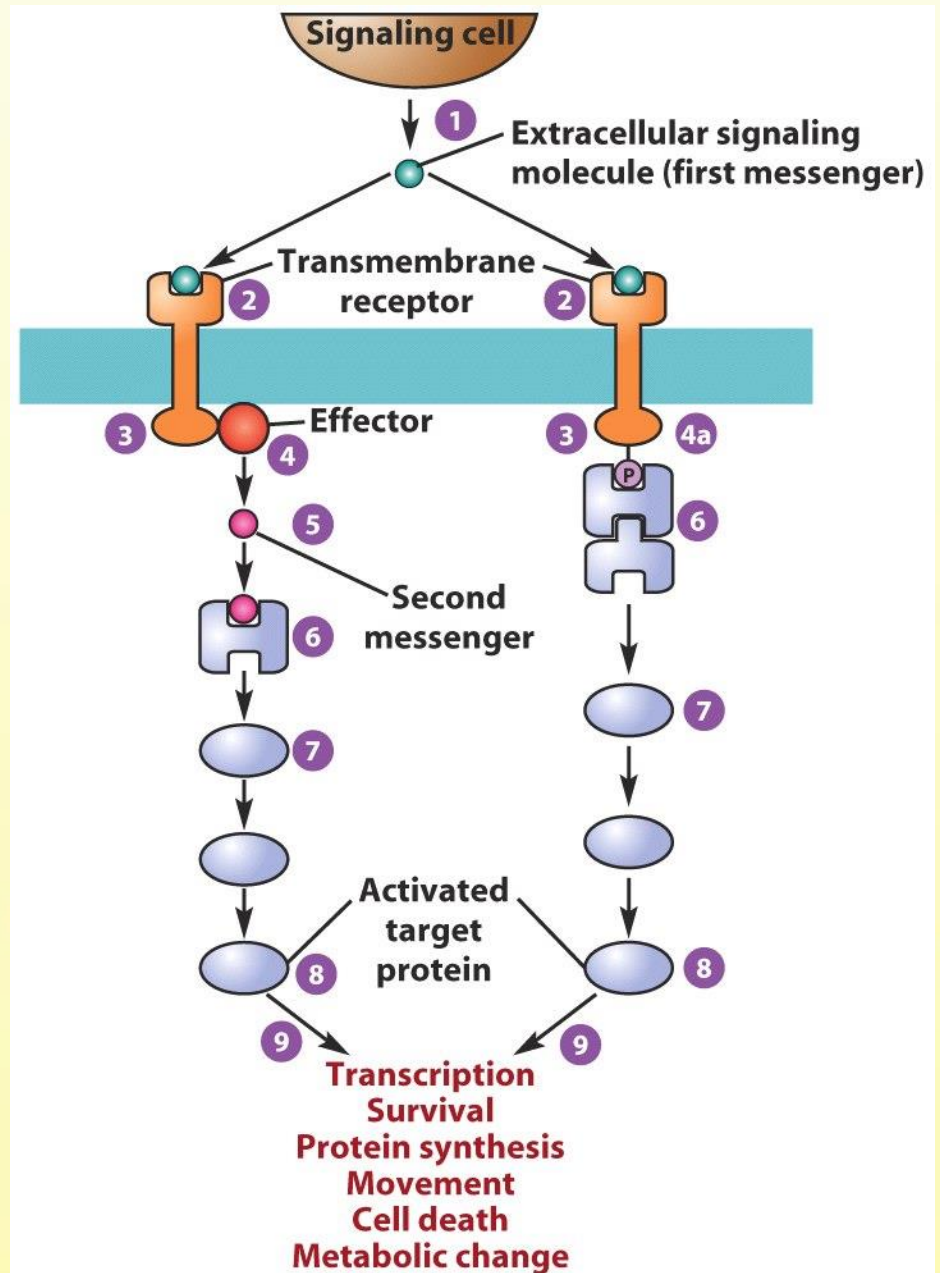


Figure 15-1 Cell and Molecular Biology, 4/e (© 2005 John Wiley & Sons)

Molekul sinyal ekstraseluler, terdiri atas golongan/jenis :

1. Molekul kecil, spt asam amino dan turunannya

Cth: glutamat, glisin, asetilkolin, epineprin

Bertindak sbg hormon dan neurotransmitter

2. Steroid

Mengatur perkembangan seksual, kehamilan, metabolisme karbohidrat, ekskresi ion Na dan K

3. Eicosanoid

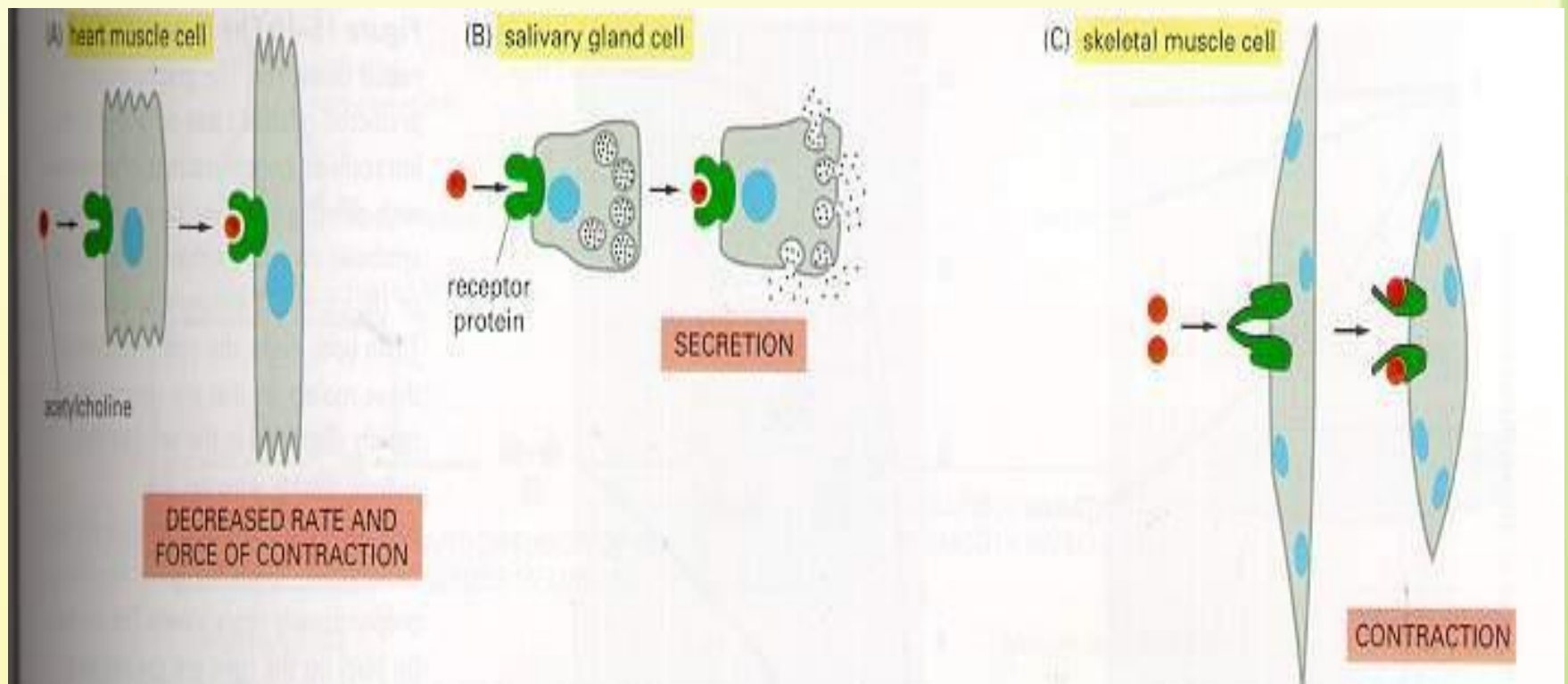
Cth: prostaglandin, tromboksan, leukotrin

Mengatur proses inflamasi, tekanan darah, dll

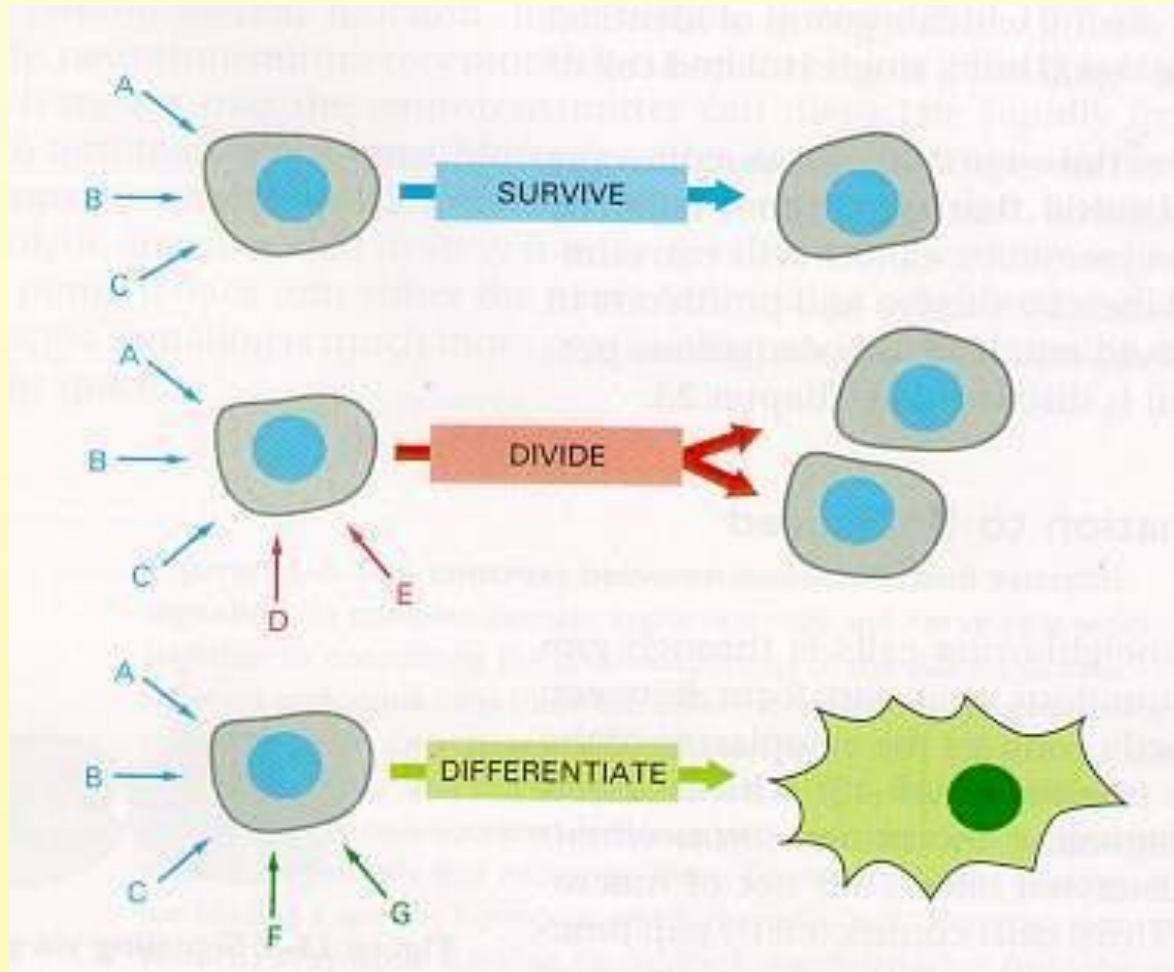
4. Berbagai macam polipeptida dan protein, spt protein transmembran

Molekul sinyal yang sama, pada sel yang berbeda akan memberikan respon yang berbeda

Contoh: Asetilkolin



Kombinasi molekul sinyal yang berbeda, yang diterima oleh suatu sel, akan memberikan respon yang berbeda



Transduksi Sinyal pada Tingkat Sel

Reseptor
Permukaan Sel

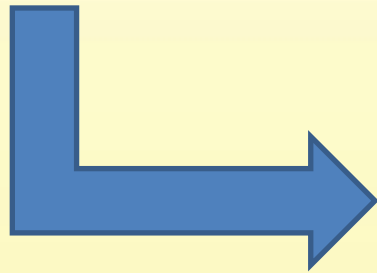
Reseptor
Intraseluler

1. *Ion channel-linked receptor*

2. *G protein-linked receptor*

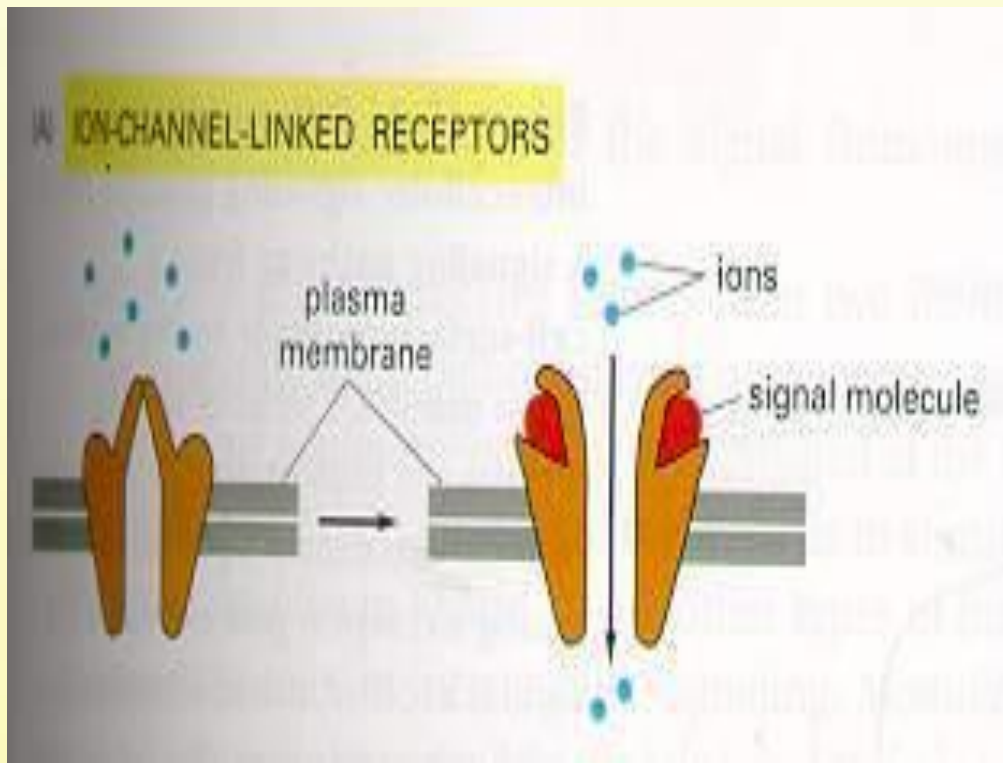
3. *Enzyme-linked receptor*

Reseptor Permukaan Sel

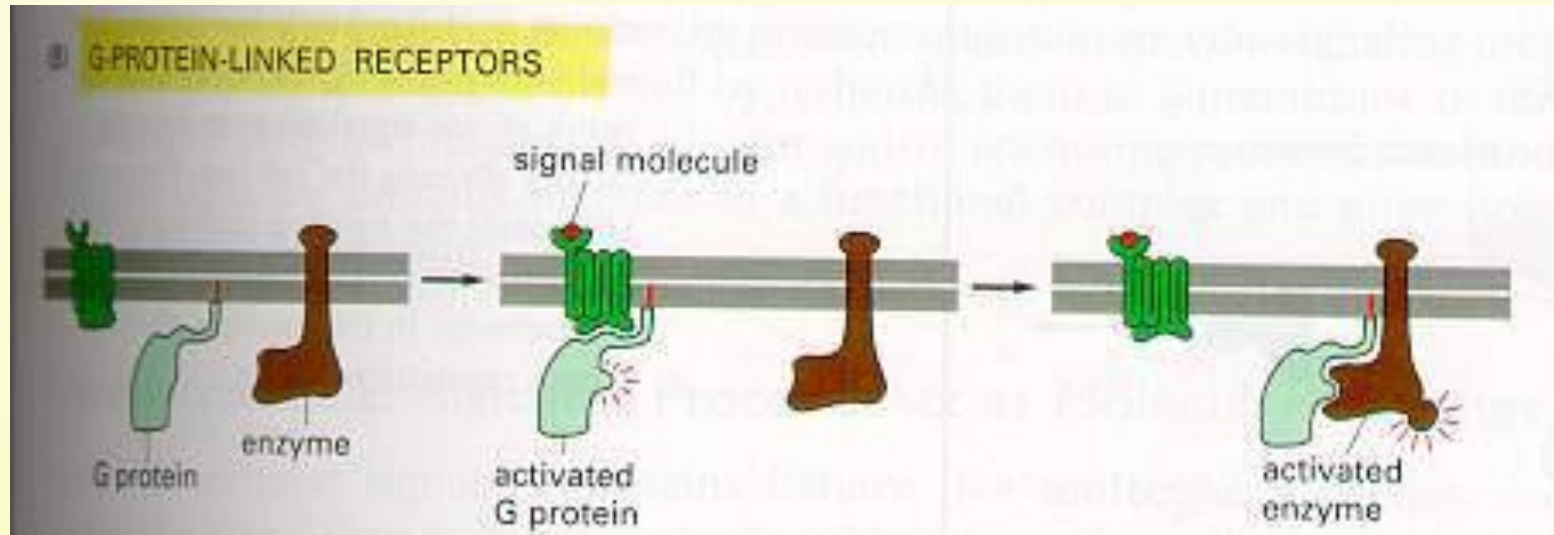


- Terbentang dalam membran plasma dan mempunyai *extracellular binding domain* untuk sinyal/ caraka.
- Molekul sinyal ekstraseluler menimbulkan perubahan pada reseptor, tanpa harus masuk ke dalam sel.

1. Reseptor yang mengikat ion kanal (Ionotropic Receptor)



2. Reseptor yang mengikat “GTP-binding Protein” (G-Protein)



Sinyal/ligan + Reseptor mengikat G-protein

aktifasi G-protein

Aktifasi enzim

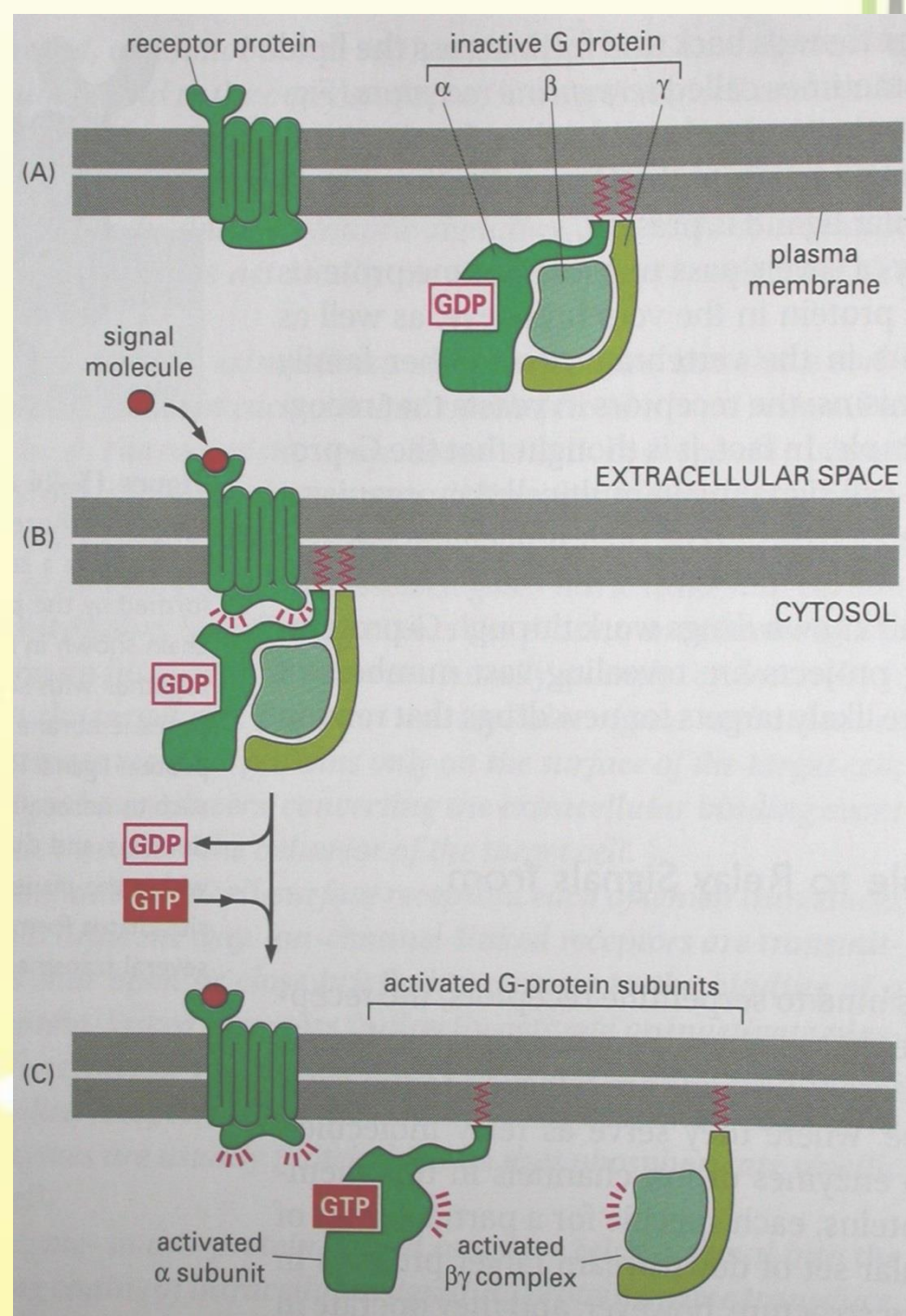
Aktifasi kanal ion

Perubahan konsentrasi mediator intraseluler

Perubahan permeabilitas ion pada membran plasma

G protein-linked receptor

- A. Ketika tidak ada stimulus, reseptor dan G protein inaktif dan terpisah
- B. Ketika signal ekstraseluler terikat dgn reseptor, terjadi perubahan konformasi pada reseptor; G protein terikat reseptor
- C. Perubahan pada α -subunit menyebabkan GDP digantikan oleh GTP, selanjutnya menyebabkan α -subunit terpisah dari $\beta\gamma$ -subunit



Target molekul dari G-protein

1. Kanal ion

Contoh: Asetilkolin → menyebabkan disosiasi α dan $\beta\gamma$

↓
aktif

↓
Kanal terbuka

2. Enzim yang terikat pada membran plasma

a. Adenil siklase

merubah ATP → cAMP

b. Fosfolipase C

akan merubah Inositolfosfolipid menjadi:

- Inositol trifosfat (IP3), berfungsi membuka kanal Ca^{2+} pada membran Retikulum Endoplasma (RE), sehingga terjadi peningkatan konsentrasi ion Ca^{2+} di sitoplasma.

- Diacylglycerin (DAG), akan megaktifasi protein kinase C (PKC) untuk variasi respon

Table 15.1

Physiologic Processes Mediated by Heterotrimeric G Proteins

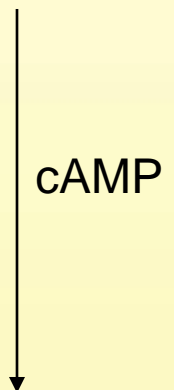
Stimulus	Receptor	Effector	Physiologic Response
Epinephrine	β -Adrenergic receptor	Adenylyl cyclase	Glycogen breakdown
Serotonin	Serotonin receptor	Adenylyl cyclase	Behavioral sensitization and learning in <i>Aplysia</i>
Light	Rhodopsin	cGMP phosphodiesterase	Visual excitation
IgE-antigen complexes	Mast cell IgE receptor	Phospholipase C	Secretion
f-Met Peptide	Chemotactic receptor	Phospholipase C	Chemotaxis
Acetylcholine	Muscarinic receptor	Potassium channel	Slowing of pacemaker activity

Adapted from L. Stryer and H. R. Bourne, reproduced with permission from the *Annual Review of Cell Biology*, vol. 2, © 1986, by Annual Reviews Inc.

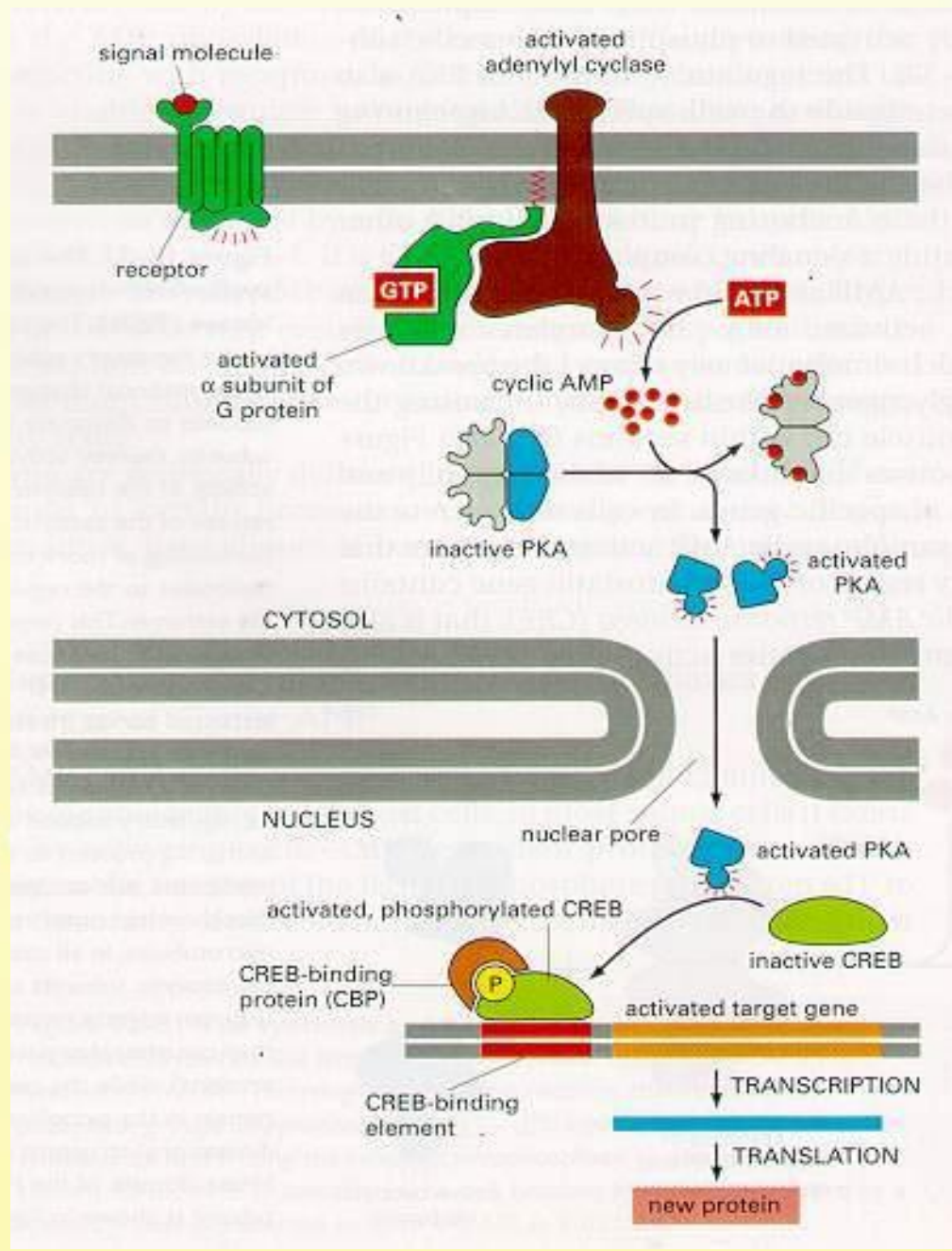
Table 15-1 Cell and Molecular Biology, 4/e (© 2005 John Wiley & Sons)

Mekanisme transduksi sinyal yang diperantarai oleh cAMP sebagai mediator sinyal

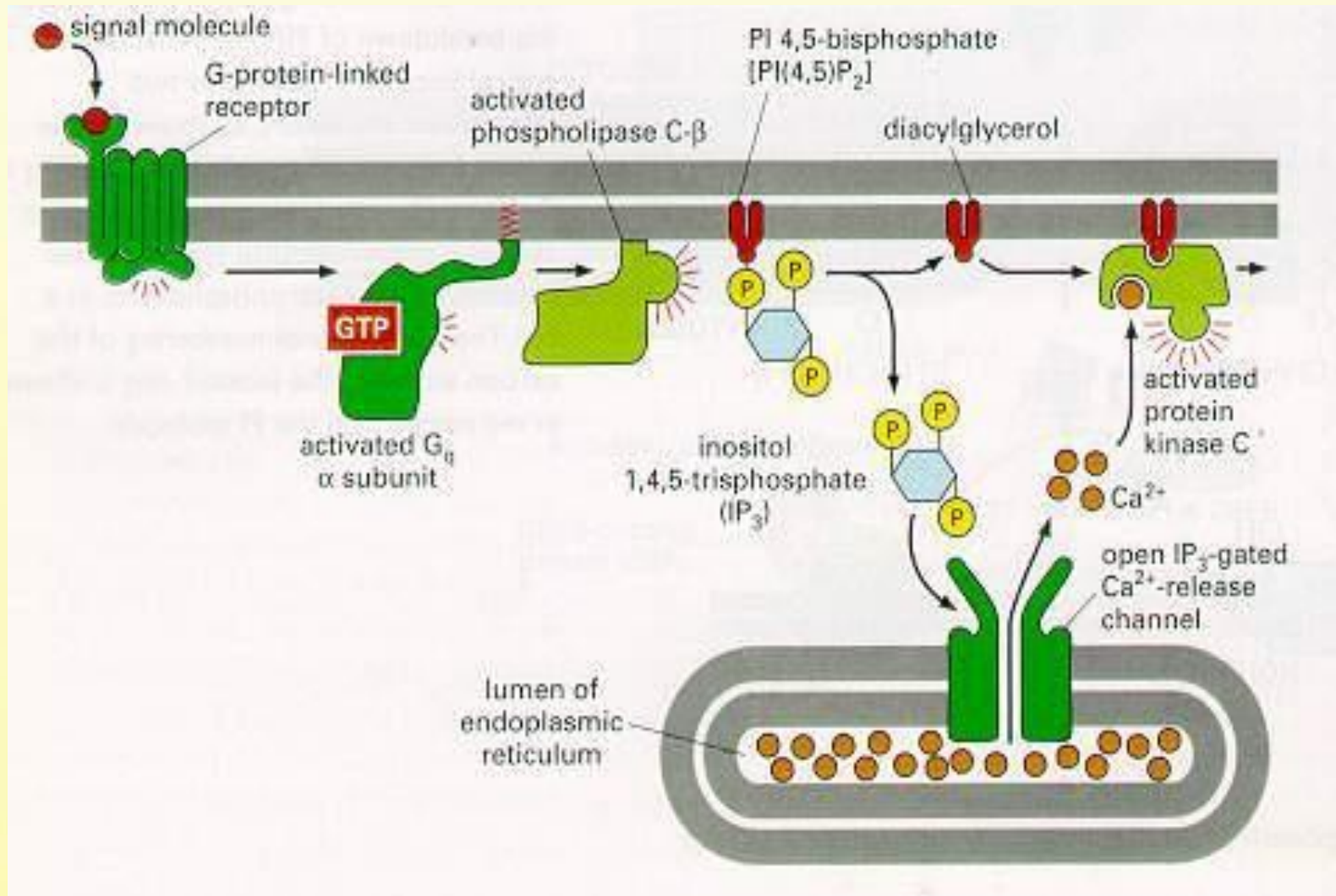
Protein kinase A inaktif



Protein kinase A aktif



Mekanisme transduksi sinyal yang diperantarai oleh Inositol Fosfolipid



Terminasi respon

= desensitisasi, memblokir aktifitas reseptor, melalui 2 tahap, yaitu:

1. Fosforilasi *G protein-linked receptor* oleh G protein-linked receptor kinase (GRK), yang berada di permukaan sitoplasma dari membran plasma
2. Fosforilasi *G protein-linked receptor* menyebabkan protein arrestin dapat terikat padanya, yang merupakan kompetitor dari G-protein.

Kekuatan dan lamanya proses “signaling”,

Ditentukan oleh:

-Kecepatan proses hidrolisis GTP pada subunit $G\alpha$ → inaktivasi subunit tsb

-Adanya interaksi antara Regulators of G protein signaling (RGS) dan G protein → hidrolisis GTP → $G\alpha$ -GDP ber-reasosiasi dengan $G\beta\gamma$ → trimerik G protein inaktif

Table 1

Human Diseases Linked
to the G Protein Pathway

Disease	Defective G Protein*
Albright's hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidisms	$G_{s\alpha}$
McCune-Albright syndrome	$G_{s\alpha}$
Pituitary, thyroid tumors (<i>gsp</i> oncogene)	$G_{s\alpha}$
Adrenocortical, ovarian tumors (<i>gip</i> oncogene)	$G_{i\alpha}$
Combined precocious puberty and pseudo- hypoparathyroidism	$G_{s\alpha}$

Table 1

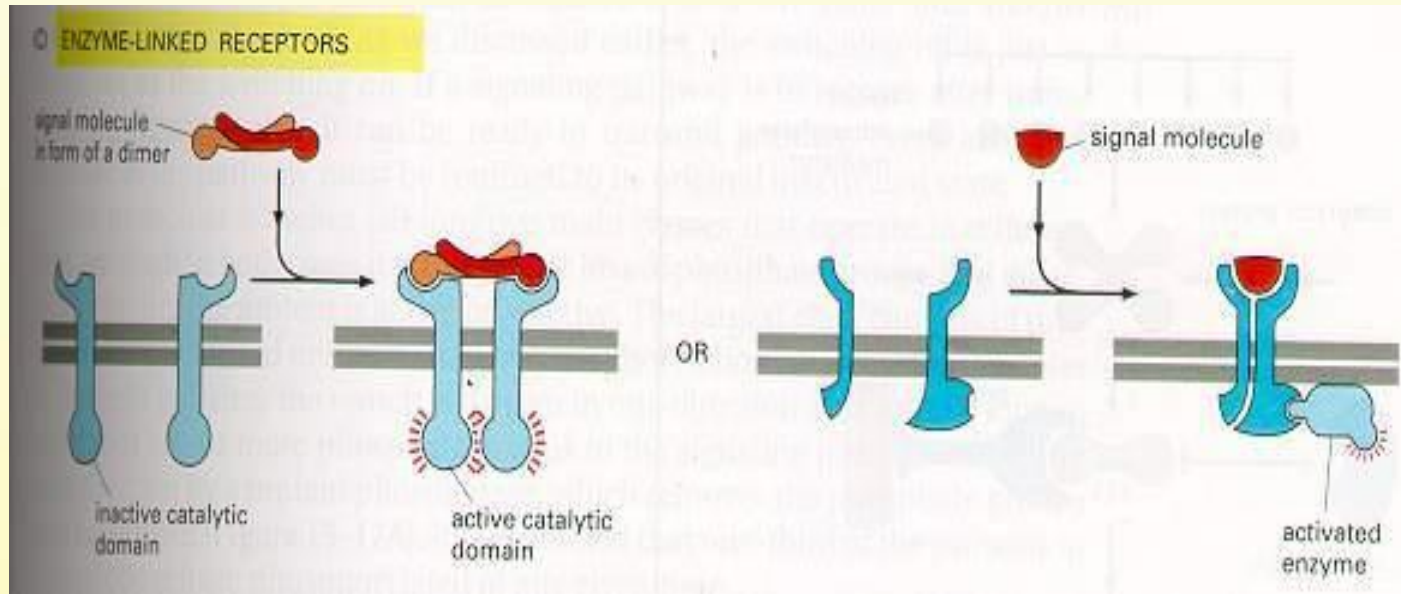
Human Diseases Linked
to the G Protein Pathway

Disease	Defective G Protein-Coupled Receptor
Familial hypocalciuric hypercalcemia	Human analogue of BoPCAR1 receptor
Neonatal severe hyperparathyroidism	Human analogue of BoPCAR1 receptor (homozygous)
Hyperthyroidism (thyroid adenomas)	Thyrotropin receptor
Familial male precocious puberty	Luteinizing hormone receptor
X-linked nephrogenic diabetes insipidus	V2 vasopressin receptor
Retinitis pigmentosa	Rhodopsin receptor
Color blindness, spectral sensitivity variations	Cone opsin receptor
Familial glucocorticoid deficiency and isolated glucocorticoid deficiency	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) receptor

*As described in the text, a G protein with a $G_{\alpha s}$ acts to stimulate the effector, whereas a G protein with a $G_{\alpha i}$ inhibits the effector.

Source: D. E. Clapham, reprinted with permission from *Nature*, vol. 371, p. 109, 1994. © Copyright 1994, by Macmillan Magazines Ltd.

3. Reseptor yang mengikat enzim (Enzym-linked receptor)



Sinyal/ligan + reseptor mengikat enzim



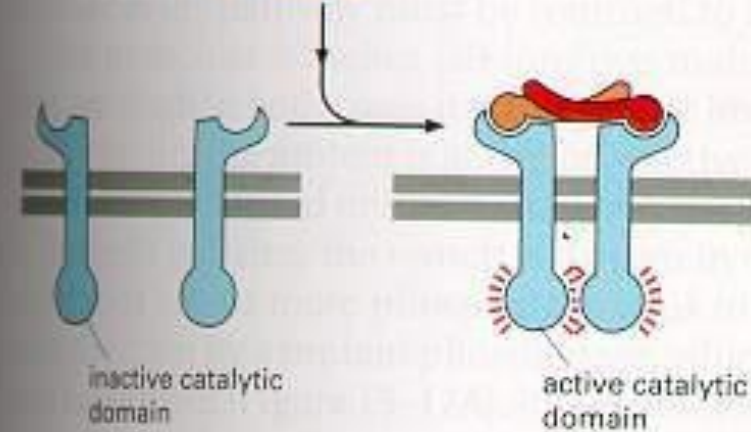
Aktifasi unit katalitik dari bagian ujung reseptor, yang berbeda di dalam sel

Signaling melalui Enzyme-linked receptor

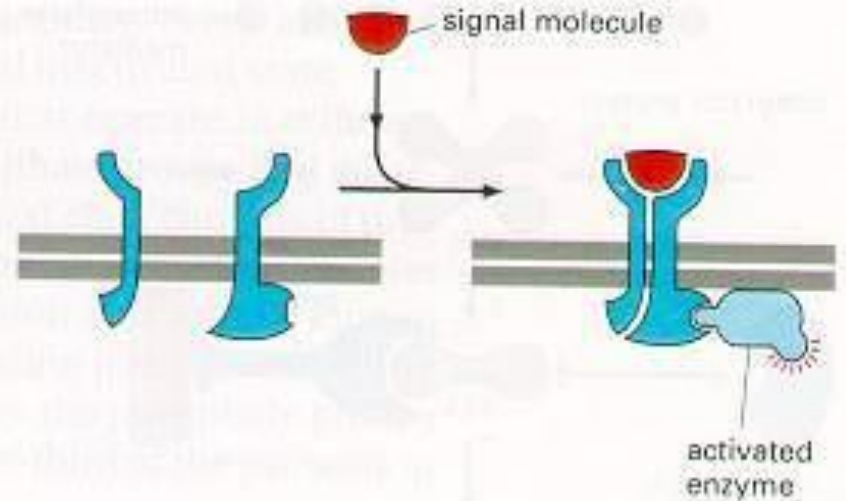
- Berperan dalam respons terhadap sinyal ekstraseluler yg memacu: pertumbuhan(= *growth factor*), proliferasi (mitotic factor), diferensiasi dan ketahanan sel (survival factor).
- Responsnya lambat (hitungan jam) dan biasanya membutuhkan tahap2 signaling intraseluler yang mengarah pada perubahan ekspresi gen.

ENZYME-LINKED RECEPTORS

signal molecule
in form of a dimer



OR



2 atau lebih untaian reseptor bergabung membentuk dimer atau oligomer.

- Pada beberapa kasus, pengikatan ligan pada reseptornya menginduksi oligomerisasi, pada kasus lain oligomerisasi terjadi sebelum pengikatan ligan → ligan menyebabkan reorientasi untaian reseptor di dalam membran

Ada 6 kelas *enzyme-linked receptor*, yg telah teridentifikasi:

1. *Receptor tyrosine kinases*, memfosforilasi tirosin spesifik pada suatu *intracellular signaling protein*
2. *Tyrosine kinase-associated receptor*, berasosiasi dengan protein intraseluler yg mempunyai aktifitas tirosin kinase
3. *Receptorlike tyrosine phosphatase*, menghilangkan gugus fosfat pada tirosin dari suatu *intracellular signaling protein* yang spesifik
4. *Receptor serine/threonine kinases*, memfosforilasi serin atau treonin spesifik pada gene regulatory protein
5. *Receptor guanylyl cyclases*, mengkatalis secara langsung produksi cGMP dalam sitosol
6. *Histidine kinases-associated receptors*, mengaktivasi komponen dalam jalur signaling, dimana kinase memfosforilasi histidin dan kemudian mentransfer gugus fosfat ke *intracellular signaling protein* yg kedua

Receptor tyrosine kinases

-Paling banyak jenisnya

-Protein sinyal ekstraseluler yg bekerja melalui reseptor ini bervariasi, spt *growth factor* dan hormon

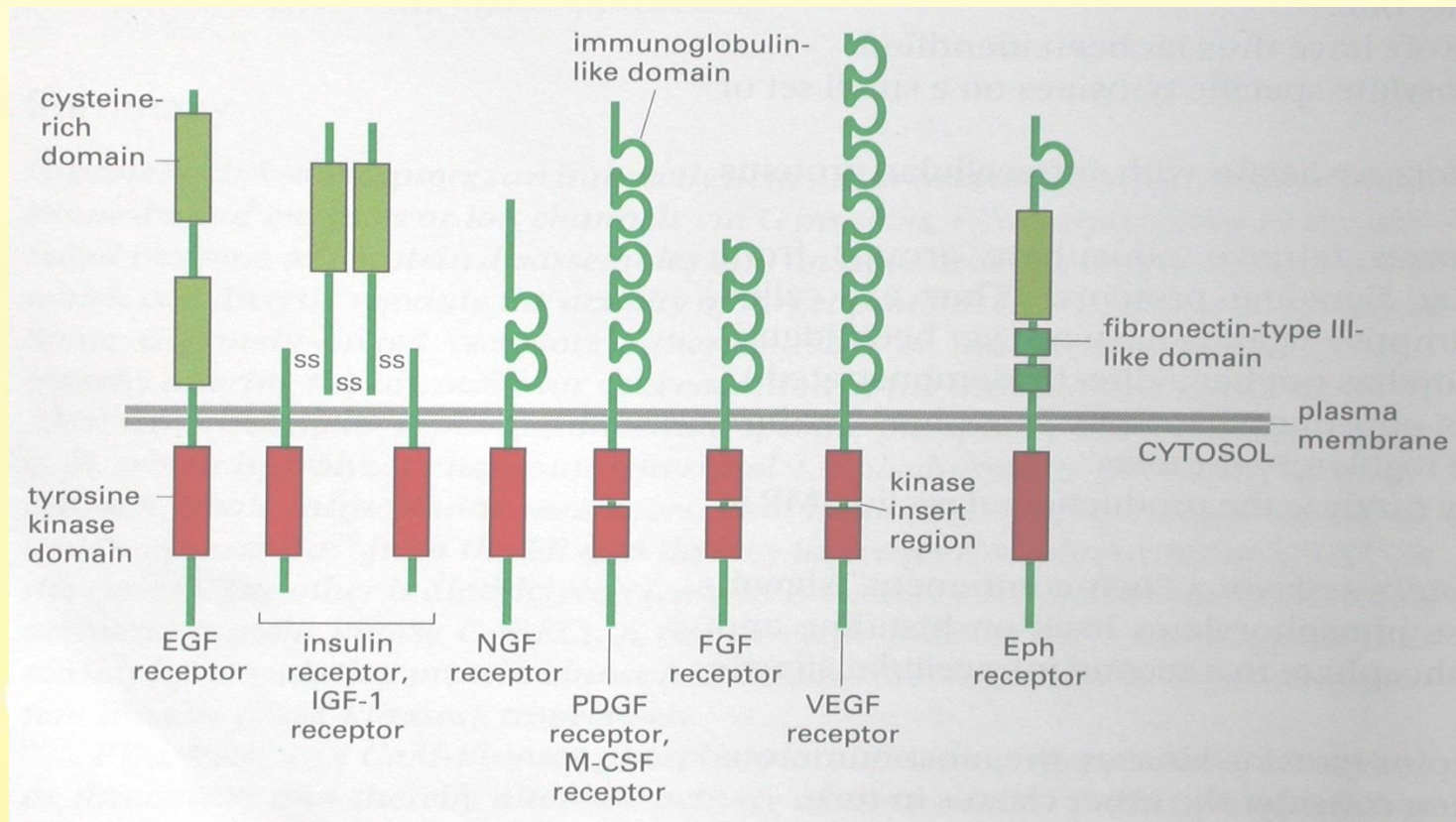
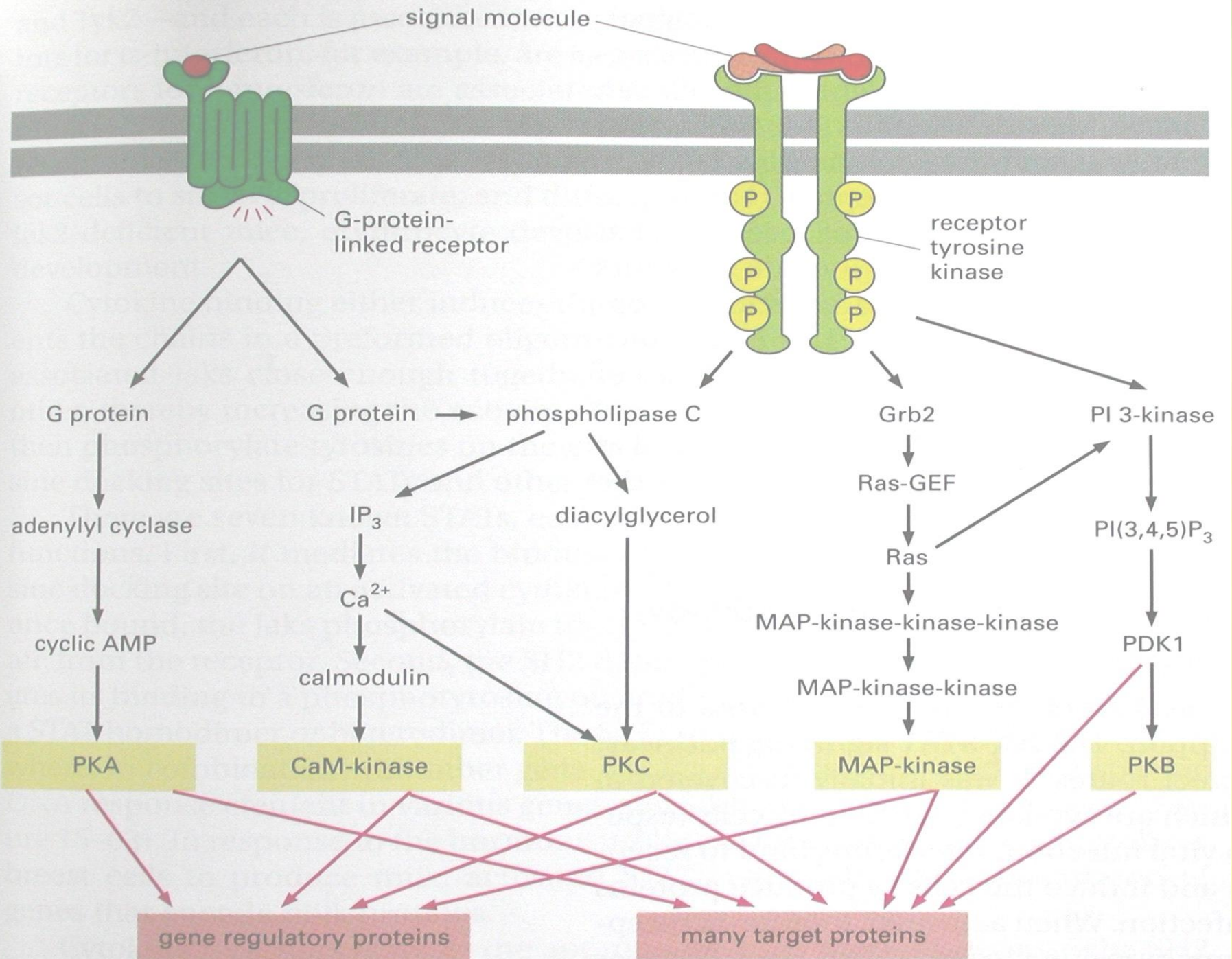
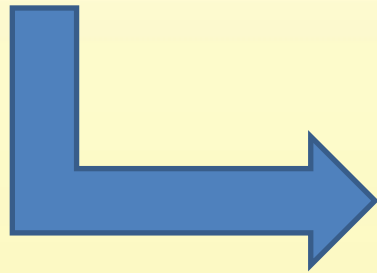


TABLE 15-4 Some Signaling Proteins That Act Via Receptor Tyrosine Kinases

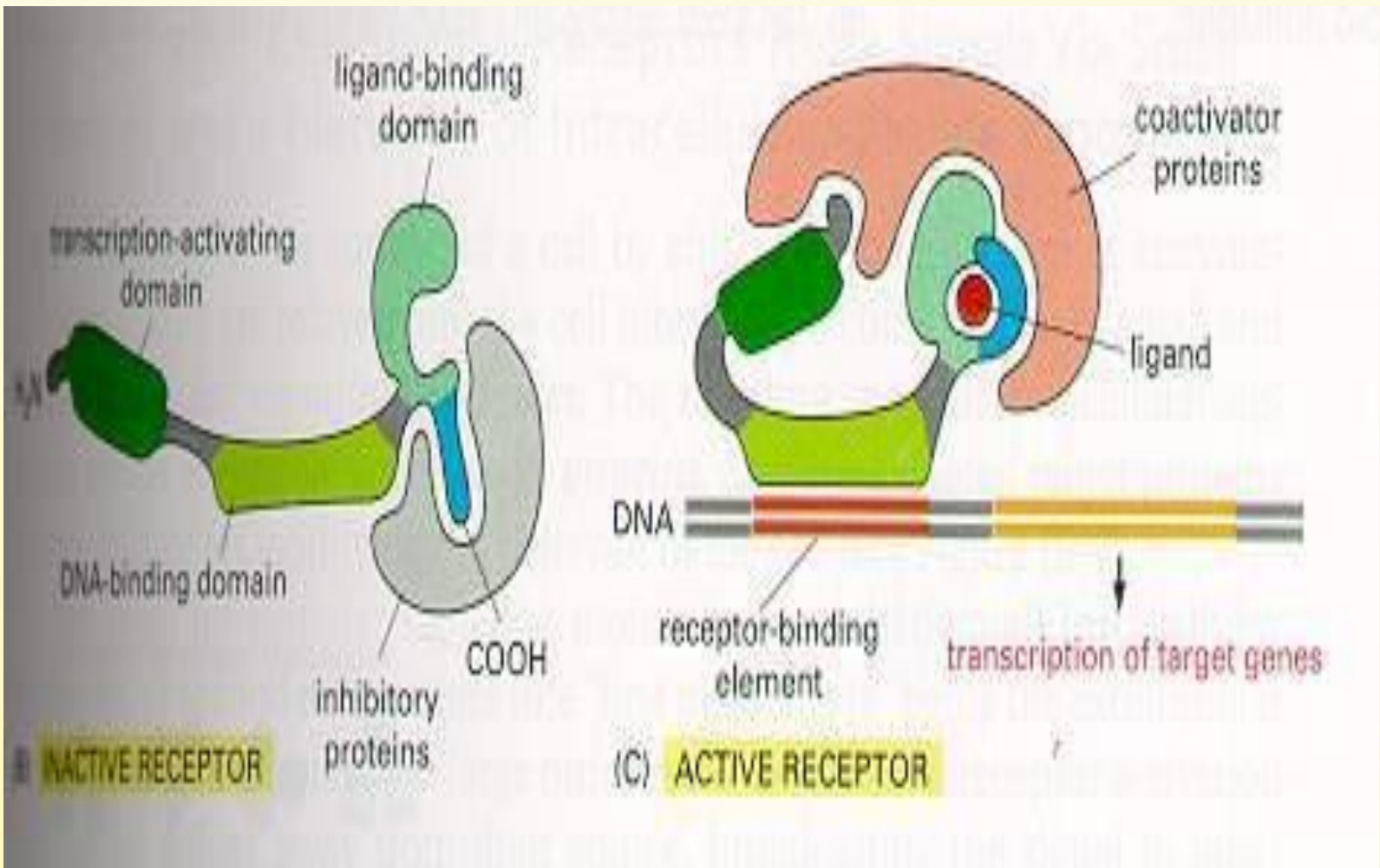
SIGNALING LIGAND	RECEPTORS	SOME RESPONSES
Epidermal growth factor (EGF)	EGF receptor	stimulates proliferation of various cell types
Insulin	insulin receptor	stimulates carbohydrate utilization and protein synthesis
Insulin-like growth factors (IGF-1 and IGF-2)	IGF receptor-1	stimulate cell growth and survival
Nerve growth factor (NGF)	Trk A	stimulates survival and growth of some neurons
Platelet-derived growth factors (PDGF AA, BB, AB)	PDGF receptors (α and β)	stimulate survival, growth, and proliferation of various cell types
Macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF)	M-CSF receptor	stimulates monocyte/macrophage proliferation and differentiation
Fibroblast growth factors (FGF-1 and FGF-24)	FGR receptors (FGF-R1–FGF-R4, plus multiple isoforms of each)	stimulate proliferation of various cell types; inhibit differentiation of some precursor cells; inductive signals in development
Vascular endothelial factor (VEGF)	VEGF receptor	stimulates angiogenesis
Ephrins (A and B types)	Eph receptors (A and B types)	stimulate angiogenesis; guide cell and axon migration



Reseptor Intraseluler

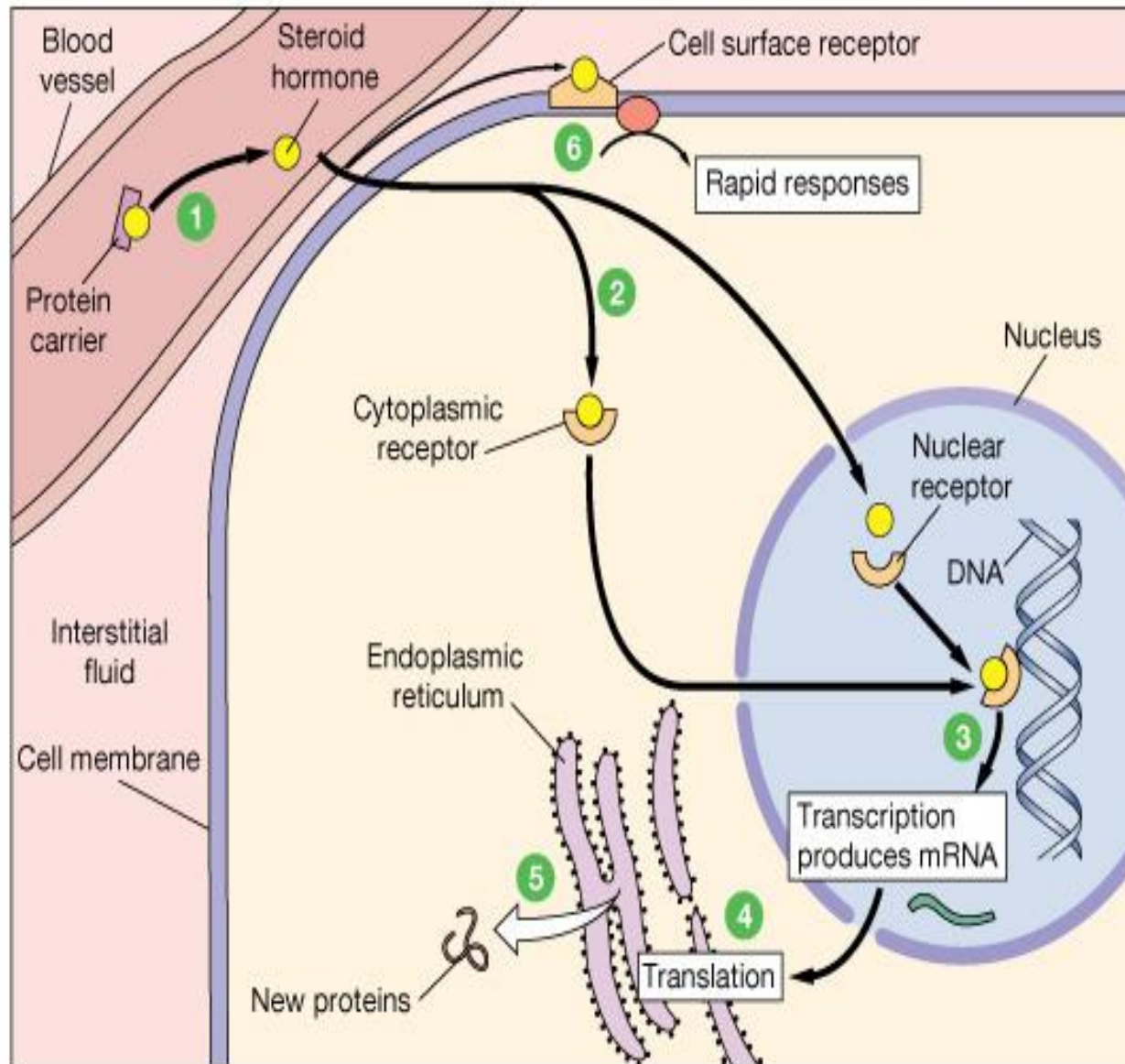


- Protein regulator yang mengaktifkan gen. Umumnya berperan sebagai faktor transkripsi spesifik terhadap gen.
- Reseptor ini dapat mengikat molekul sinyal/ ligan/ hormon. Mis: hormon steroid, hormon tiroid, retinoid, vitamin D, dll-



Co: Reseptor Estrogen (ER)

- Pada saat hormon estrogen kurang, maka ER banyak ditemukan di dalam sitosol
- Ketika hormon berikatan dengan reseptor, dapat memicu serangkaian sinyal (dimerisasi reseptor) sehingga reseptor dapat masuk ke inti sel (nukleus) dari sitosol. Di nukleus, dimer reseptor dapat berikatan di bagian *hormone response element* (HRE), sekuen spesifik pada DNA
- Komplek DNA-reseptor akan merekrut berbagai protein yang bertanggungjawab dalam proses transkripsi dan memengaruhi ekspresi gen.



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

Estrogen receptors are over-expressed in around 70% of [breast cancer](#) cases, referred to as "ER positive".

Two hypotheses have been proposed to explain why this causes [tumorigenesis](#):

- Firstly, binding of estrogen to the ER stimulates proliferation of [mammary cells](#), with the resulting increase in [cell division](#) and [DNA replication](#) leading to mutations.

- Secondly, estrogen metabolism produces [genotoxic](#) waste.

Genotoxic substances is substances that have a deleterious action on a cell's genetic material affecting its integrity.

BEBERAPA KELAINAN AKIBAT ADANYA GANGGUAN DALAM TRANSDUKSI SINYAL PADA SEL

- Akibat gangguan pada reseptor

Contoh:

1. “Androgen insensitivity syndrom” (AIS)

Akibat adanya mutasi pada gen reseptor androgen (RA) → reseptor androgen tidak berfungsi → jaringan yang menjadi target hormon androgen (testis) tidak berfungsi → hipogonadism

2. Disgenesis ovarium

Akibat adanya mutasi pada reseptor FSH (Folicle Stimulating Hormone) → reseptor FSH inaktif → ovarium tidak berkembang baik

Terima Kasih