

MODUL 1

PENSINYALAN SEL

BLOK/NAMA BLOK	: 7 / BIOMOLEKULER
MODUL/NAMA MODUL	: 1 / PENSINYALAN SEL
KODE MODUL	: 100251033
SKS	: 1 SKS
PENANGGUNG JAWAB MODUL	: Alhawaris, S.Si., M.Kes.

Capaian Pembelajaran Modul

Setelah menyelesaikan modul ini, diharapkan mahasiswa dapat menjelaskan komunikasi antar sel melalui proses pensinyalan sebagai dasar untuk memahami patofisiologi penyakit berhubungan dengan gigi dan mulut.

Sasaran Pembelajaran Modul

1. Mahasiswa mampu menjelaskan komunikasi sel → Tutorial
2. Mahasiswa mampu menjelaskan ligan dan reseptor → Tutorial
3. Mahasiswa mampu menjelaskan proses pensinyalan sel → Tutorial
4. Mahasiswa mampu menjelaskan gangguan dalam proses pensinyalan sel → Tutorial
5. Mahasiswa mampu menjelaskan interaksi antar sel → Kuliah
6. Mahasiswa mampu menjelaskan regulasi terhadap pensinyalan intraseluler → Kuliah
7. Mahasiswa mampu menjelaskan abnormalitas dalam pensinyalan sel → Kuliah

Pemetaan Kegiatan Modul

NO	SASARAN PEMBELAJARAN	CAPAIAN		KEGIATAN	WAKTU	PENILAIAN
		C	P			
1	Mahasiswa mampu menjelaskan komunikasi sel	C2		1. Tutorial 2. Pleno	3x(3x50)	Lembar Observasi dan Ujian Modul (MCQ)
2	Mahasiswa mampu menjelaskan ligand dan reseptor	C2				
3	Mahasiswa mampu menjelaskan proses pensinyalan sel	C2				
4	Mahasiswa mampu menjelaskan gangguan dalam proses pensinyalan sel	C2				
5	Mahasiswa mampu menjelaskan interaksi antar sel	C2		Kuliah	2x50	Ujian Modul (MCQ)

6	Mahasiswa mampu menjelaskan regulasi terhadap pensinyalan intraseluler	C2		Kuliah	2x50	Ujian Modul (MCQ)
7	Mahasiswa mampu menjelaskan abnormalitas dalam pensinyalan sel	C2		Kuliah	3x50	Ujian Modul (MCQ)

Kegiatan Pembelajaran

I. Tutorial

Skenario

Di Perpustakaan Kampus....

Mahasiswa 1: Akhir-akhir ini saya perhatikan Pak Madhan, pengelola perpustakaan di kampus kita sering sakit-sakitan ya bro. Sering kali beliau mengeluh sakit pada beberapa area tubuhnya.

Mahasiswa 2: Maklum lah bro, umur beliau yang sudah menginjak kepala lima, sangat rentan menderita berbagai penyakit, terutama penyakit degeneratif. Sebagai mahasiswa medis tahun ke-3, sepatutnya kita sudah paham bahwa pasti terdapat masalah pada komunikasi antar sel di dalam tubuh beliau yang diperantarai baik oleh sinyal elektrik maupun kimiawi.

Mahasiswa 1: Iya ya Bro. Tentunya komunikasi antar sel tersebut sangat dipengaruhi oleh proses atau mekanisme pensinyalan sel (*cell signaling*), baik antar sel yang berdekatan (*juxtakrin*, *autokrin*, *parakrin*) maupun yang berjauhan (*endokrin*). Dalam pensinyalan sel tersebut tentu saja melibatkan sejumlah jenis ligan dengan berbagai tipe reseptor pada sel, baik reseptor-reseptor pada permukaan sel maupun reseptor intraseluler. Apabila pensinyalan sel terganggu, maka bisa berpotensi menimbulkan penyakit. Tidak hanya penyakit-penyakit degeneratif saja sih menurutku, namun bisa juga penyakit infeksi.

Mahasiswa 2: Nah, itu kamu tahu bro...

Mahasiswa 1: Jelas lah bro, pelajaran mengenai hal ini masih teringat jelas di otakku. Hehe...

Step I : Identifikasi Istilah Sulit

1. Penyakit degeneratif : Penyakit yang timbul akibat kemunduran sel fungsi sel tubuh sehingga berefek pada jaringan hingga organ
2. Penyakit infeksi : Penyakit yang timbul karena adanya interaksi tubuh dengan mikroorganisme
3. Komunikasi sel : Suatu proses yang dilakukan oleh suatu sel dalam mendeteksi dan merespon sinyal-sinyal di lingkungannya yang disekresikan oleh sel lain
4. Pensinyalan Sel (*Cell Signaling*) : Bagian dari proses komunikasi sel berupa respon sel akibat adanya interaksi ligan dan reseptor
5. Ligan : Molekul-molekul pemberi sinyal yang disintesis dan dilepaskan oleh sel untuk berikatan dengan reseptor spesifik

pada sel sendiri atau sel lain sehingga mempengaruhi aktivitas sel

6. Reseptor : Protein spesifik yang diekspresikan pada membran sel atau di dalam sitoplasma sel target dan berinteraksi dengan ligan sehingga menghasilkan jalur kaskade sinyal-sinyal intraseluler yang mengubah perilaku sel
7. Pensinyalan juxtakrin : Pensinyalan sel dimana sinyal-sinyal sel yang terdapat pada membran dapat langsung berikatan dengan reseptor pada membran sel tetangga
8. Pensinyalan autokrin : Pensinyalan sel dimana sel-sel merespon substansi-substansi yang mereka lepaskan sendiri
9. Pensinyalan parakrin : Pensinyalan sel dimana molekul-molekul pensinyalan yang dilepaskan oleh sel hanya mempengaruhi sel target di dekatnya
10. Pensinyalan endokrin : Pensinyalan sel dimana molekul-molekul sinyal bertindak pada sel target yang jauh dari tempat molekul-molekul sinyal tersebut disintesis

Step II : Identifikasi Masalah

1. Apa itu penyakit degeneratif dan penyakit infeksi?
2. Apa itu komunikasi sel?
3. Bagaimanakah mekanisme komunikasi sel melalui sinyal elektrik dan sinyal kimiawi?
4. Bagaimanakah pensinyalan sel (*cell signaling*) secara juxtakrin, autokrin, parakrin, dan endokrin?
5. Apa itu ligan dan reseptor ?
6. Bagaimanakah pembagian ligan dan reseptor?
7. Bagaimanakah ligan dan reseptor bekerja?
8. Bagaimana mekanisme pensinyalan sel secara normal?
9. Apa saja yang menyebabkan proses pensinyalan sel terganggu?
10. Apa manifestasi klinis yang mungkin terjadi apabila pensinyalan sel terganggu?

Step III : Analisa Masalah

Teori dan Konsep

Penyakit Degeneratif dan Penyakit Infeksi

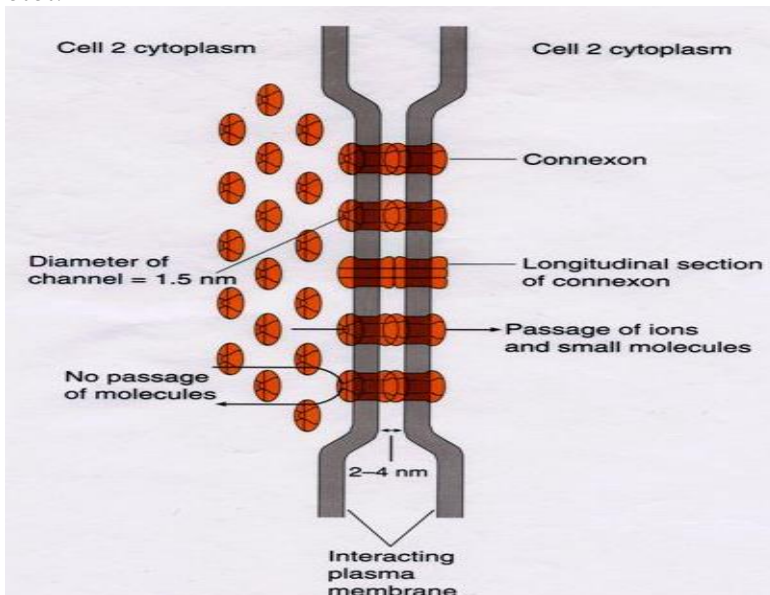
Penyakit degeneratif adalah Penyakit yang timbul akibat kemunduran sel fungsi sel tubuh sehingga berefek pada jaringan hingga organ. Contoh penyakit degeneratif antara lain: alzheimer, kanker, diabetes, penyakit jantung, Parkinson, dan lain-lain. Penyakit infeksi adalah penyakit yang timbul karena adanya interaksi tubuh dengan mikroorganisme, misalnya tuberkulosis, diare, demam berdarah, dan lain-lain.

Komunikasi Sel

Komunikasi sel merupakan suatu proses yang dilakukan oleh suatu sel dalam mendeteksi dan merespon sinyal-sinyal di lingkungannya yang disekresikan oleh sel lain. Sel-sel pada organisme seperti manusia secara konstan berkomunikasi satu sama lain, baik melalui sinyal elektrik maupun sinyal kimiawi. Komunikasi sel diperlukan untuk menjalankan fungsi-fungsi organ tubuh sebagaimana mestinya.

Komunikasi Sel Melalui Sinyal Elektrik

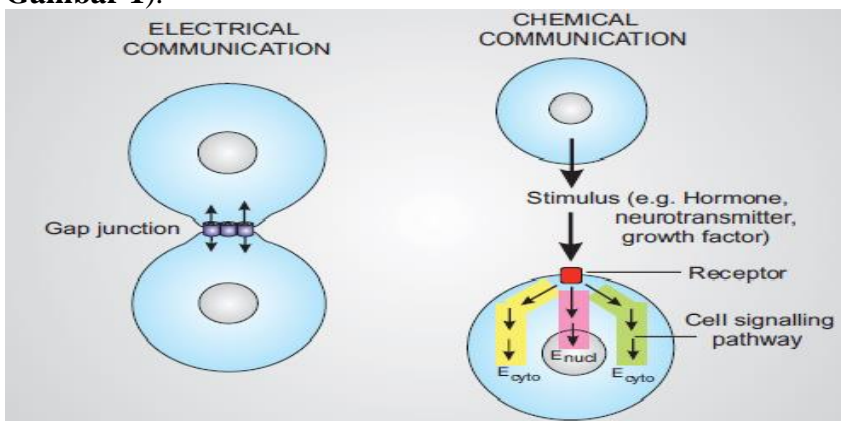
Komunikasi sel melalui sinyal elektrik terutama terjadi dalam organ jantung dan otak. Komunikasi tersebut biasanya berlangsung dalam waktu yang cepat pada sel-sel yang saling terhubung satu sama lain melalui taut komunikasi yang memungkinkan pergerakan ion-ion bermuatan antara dua sel yang berdampingan, yaitu **gap junction** (Lihat Gambar 1). Sebagaimana diisyaratkan oleh namanya, terdapat sebuah celah (*gap*) antara dua sel yang berdekatan, yang dihubungkan oleh saluran-saluran penghubung kecil yang dikenal sebagai konekson. Konekson memungkinkan partikel-partikel larut air, misalnya ion (partikel bermuatan listrik melewati antar sel, tetapi menghambat lewatnya molekul besar, misalnya protein). *Gap junction* dijumpai di otot jantung dan otot polos. Geraka ion-ion antara sel-sel melalui *gap junction* berperan penting dalam menyalurkan aktivitas listrik ke seluruh massa otot.



Gambar 1 Gap Junction

Komunikasi Sel Melalui Sinyal Kimiawi

Sel-sel manusia ditutupi oleh membran plasma yang bersifat lipofilik sehingga sinyal yang akan masuk menjadi terhalang. Hormon yang bersifat hidrofobik seperti steroid dapat dengan mudah berdifusi melalui membran plasma untuk berikatan pada reseptor yang terletak pada sitoplasma atau nukleus. Namun, beberapa hormon, neurotransmitter, dan faktor pertumbuhan yang larut dalam air (hidrofilik) tidak dapat melewati membran ini sehingga berinteraksi pada reseptor pada permukaan sel yang pada akhirnya membentuk jalur-jalur pensinyalan sel (Lihat Gambar 1).



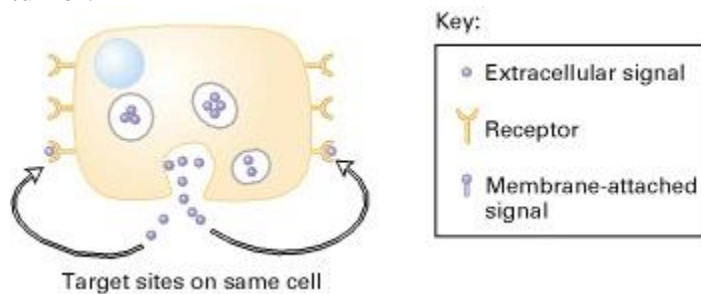
Gambar 2 Komunikasi Sel

Molekul-Molekul Sinyal Beroperasi pada Berbagai Jarak dalam Sel-Sel Manusia

Berdasarkan jarak molekul-molekul sinyal bereaksi, maka pensinyalan sel diklasifikasikan menjadi empat jenis:

a. Autokrin

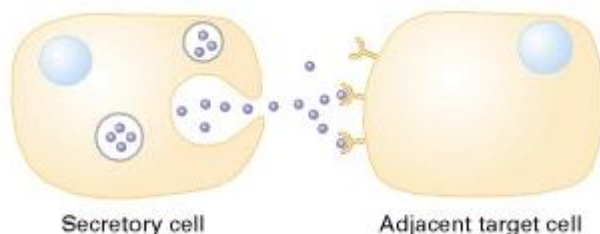
Dalam pensinyalan autokrin, sel-sel merespon substansi-substansi yang mereka lepaskan sendiri. pensinyalan autokrin dapat ditemukan pada trombosit yang melepaskan eukasinoid yang memberikan umpan balik untuk mempengaruhi perkembangan dalam jalur aktivasi trombosit. Contoh lainnya adalah adenosine yang berfungsi sebagai molekul pengatur istirahat sel sendiri. Banyak faktor pertumbuhan juga bertindak dengan cara ini, dan sel-sel yang dikultur sering mensekresikan faktor pertumbuhan yang merangsang pertumbuhan dan proliferasi diri sendiri. Jenis pensinyalan ini sangat umum dalam sel-sel tumor, dimana sel-sel tumor banyak melakukan over produksi faktor pertumbuhan dan melepaskannya untuk merangsang pertumbuhan diri sendiri yang tidak diperlukan oleh sel tersebut. Selain itu sel tersebut juga berproliferasi secara tidak teratur yang berbeda dengan sel-sel non-tumor yang berdekatan. Proses ini dapat menyebabkan pembentukan massa tumor.



Gambar 3 Pensinyalan Autokrin

b. Parakrin

Pada pensinyalan parakrin, molekul-molekul pensinyalan yang dilepaskan oleh sel hanya mempengaruhi sel target di dekatnya. Konduksi (hantaran) impuls dari satu sel saraf ke sel saraf lain atau dari sel saraf ke sel otot (menginduksi atau menghambat kontraksi otot) terjadi melalui pensinyalan parakrin. Peran jenis sinyal ini banyak dimediasi oleh neurotransmitter dalam memancarkan impuls saraf. Beberapa contoh lainnya: (1) Pelepasan kemokine untuk mengontrol kemo-taksis neutrophil dalam respon inflamasi, (2) Pelepasan H_2O_2 dari luka dalam proses penyembuhan untuk menarik leukosit, (3) Pelepasan Nitrit Oksida (NO) untuk mengontrol sel-sel otot polos, dan lain-lain.

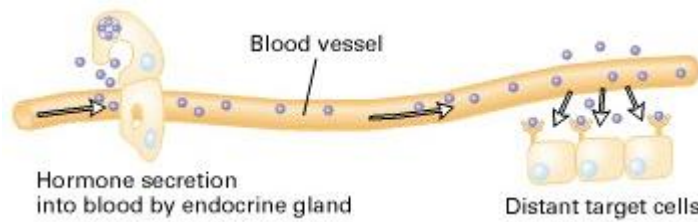


Gambar 3 Pensinyalan Parakrin

c. Endokrin

Pada pensinyalan endokrin, molekul-molekul sinyal berupa hormon, bertindak pada sel target yang jauh dari tempat molekul-molekul sinyal tersebut disintesis oleh sel-sel organ endokrin. Hormon endokrin biasanya dibawa oleh darah dari tempat pelepasannya menuju sel target. Contoh: (1) Selama pengoperasian jaringan energi metabolik; Sel β yang mensekresikan insulin dan sel α yang mensekresikan glukagon masing-masing melepaskan insulin dan glukagon untuk mengubah aktivitas metabolik sel-sel hati dan otot, (2) Selama pengontrolan asupan makanan dan berat badan, sel-sel endokrin yang bervariasi di dalam

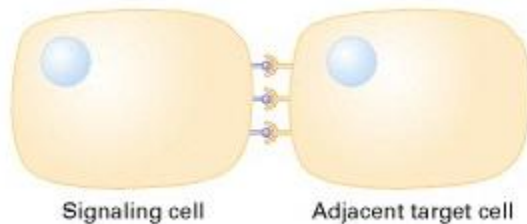
usus melepaskan sejumlah hormon yang mengubah aktivitas jalur saraf yang mengatur rasa kenyang dan pemberian makanan di dalam otak.



Gambar 4 Pensinyalan Endokrin

d. Juxtakrin

Pada pensinyalan juxtakrin, sinyal-sinyal sel yang terdapat pada membran dapat langsung berikatan dengan reseptor pada membran sel tetangga. Contoh pensinyalan juxtakrin antara lain: (1) Pensinyalan reseptor epinefrin, (2) Aktivasi reseptor Fas (FasR) oleh ligand Fas (FasL) yang terjadi selama aktivasi jalur ekstrinsik apoptosis, (3) Mediator inflamasi TNF- α yang berfungsi pada bentuk transmembrannya.



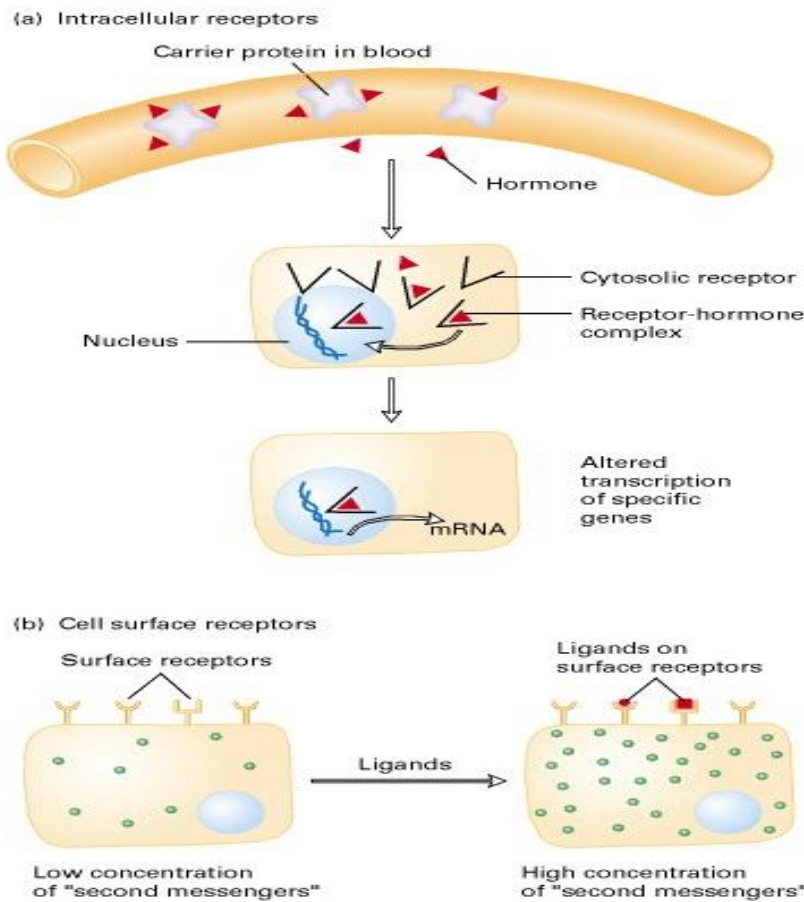
Gambar 5 Pensinyalan Juxtakrin

Beberapa senyawa dapat beraksi dalam dua atau bahkan tiga jenis pensinyalan dari antar sel. Beberapa turunan asam amino kecil, seperti epinefrin, berfungsi baik sebagai neurotransmitter (pensinyalan parakrin) dan sebagai hormon sistemik (pensinyalan endokrin). Beberapa hormon protein, seperti Faktor Pertumbuhan Epidermal (*Epidermal Growth Factor* = EGF), disintesis sebagai bagian eksoplasma dari protein membran plasma. EGF yang terikat membran dapat mengikat dan memberi sinyal pada sel yang berdekatan melalui kontak langsung. Pembelahan oleh pelepasan protease yang disekresikan EGF bertindak sebagai sinyal endokrin pada sel yang jauh.

Interaksi Ligan dan Reseptor

Respons seluler terhadap molekul sinyal ekstraseluler tertentu bergantung pada pengikatannya ke protein reseptor spesifik yang terletak di permukaan sel target (reseptor permukaan sel) atau di nukleus atau sitosolnya (reseptor intraseluler) (Lihat **Gambar 6**). Molekul pensinyalan bertindak sebagai **ligan**, yang berikatan, atau "cocok" pada sebuah daerah **reseptor**. Pengikatan ligan ke reseptornya menyebabkan perubahan konformasi dalam reseptor yang memulai serangkaian reaksi yang mengarah pada respons seluler spesifik.

Beberapa jenis ligan, antara lain: (1) Neurotransmitter (asetilkolin, dopamine, melatonin, oreksin), (2) Hormon dan protein lokal (adrenalin, insulin, adiponektin, kemokin, interleukin, eritropoietin), (3) Faktor pertumbuhan (*epidermal growth factors* (EGFs), *angiopoietin growth factors*, *hepatocyte growth factor* (HGF)).



Gambar 6 Reseptor Intraseluler dan Reseptor Permukaan Sel

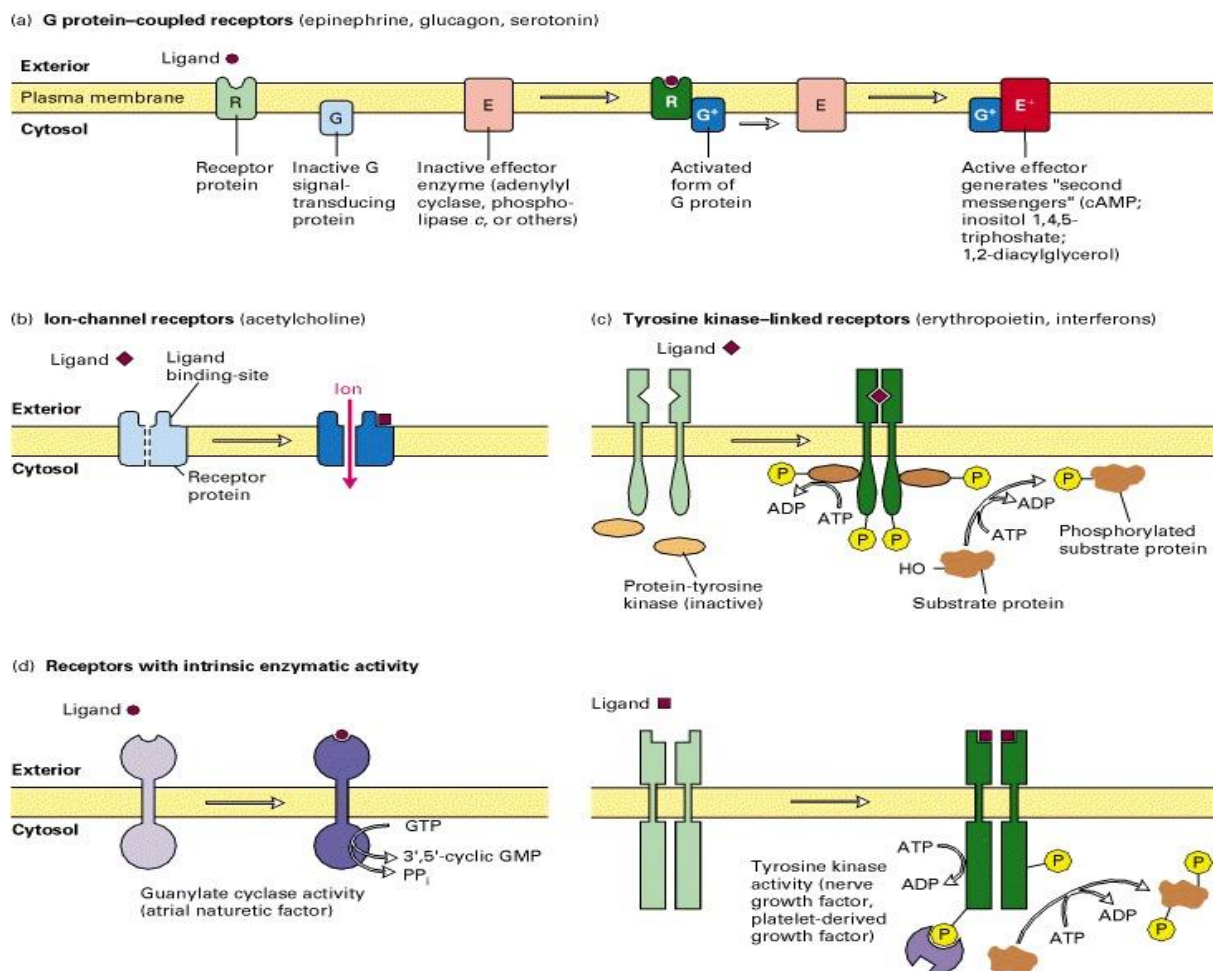
Respon sel atau jaringan terhadap ligan spesifik ditentukan oleh reseptor-reseptor ligan tertentu yang dimilikinya dan oleh reaksi-reaksi intraseluler yang diinisiasi oleh pengikatan salah satu ligan ke reseptornya. Jenis sel yang berbeda mungkin memiliki set-set reseptor yang berbeda untuk ligan yang sama, dimana masing-masing menginduksi respons yang berbeda. Atau reseptor yang sama dapat terjadi pada berbagai tipe sel dan pengikatan ligan yang sama dapat memicu respons yang berbeda di setiap jenis sel. Lebih jelasnya, sel-sel yang berbeda merespon dalam berbagai cara ke ligan yang sama. Sebagai contoh, reseptor-reseptor asetilkolin ditemukan pada permukaan sel-sel otot lurik, sel-sel otot jantung, dan sel-sel asinar pankreas. Pelepasan asetilkolin dari neuron pada sel otot lurik yang berdekatan memicu kontraksi, sedangkan pelepasan pada otot jantung yang berdekatan memperlambat laju kontraksi. Pelepasan asetilkolin pada sel asinar pankreas yang berdekatan memicu eksositosis granula-granula sekretorik yang mengandung enzim pencernaan. Di sisi lain, kompleks reseptor-ligan yang berbeda dapat menginduksi respons seluler yang sama pada beberapa tipe sel. Dalam sel hati, misalnya, pengikatan glukagon baik ke reseptornya atau epinefrin ke reseptornya dapat menyebabkan degradasi glikogen dan pelepasan glukosa ke dalam darah.

Contoh-contoh tersebut menunjukkan bahwa protein reseptor ditandai oleh spesifitas ikatan untuk ligan tertentu, dan kompleks hormon-ligan yang dihasilkan menunjukkan spesifitas efektor (mediasi suatu respon selular spesifik). Misalnya, aktivasi baik reseptor epinefrin atau glukagon pada sel-sel hati melalui ikatan dengan masing-masing ligan menginduksi sintesis AMP siklik (cAMP), salah satu dari beberapa molekul pensinyalan intraseluler, yang disebut pembawa pesan kedua (*second messenger*), yang mengatur berbagai fungsi metabolisme. Sebagai hasilnya, efek dari kedua reseptor pada metabolisme sel hati adalah sama. Dengan demikian, spesifisitas pengikatan reseptor-reseptor epinefrin dan glukagon berbeda, tetapi spesifisitas efekturnya sama.

Pada sebagian besar interaksi ligan-reseptor, ligan tampaknya tidak memiliki fungsi kecuali untuk mengikat reseptor. Ligan tidak dimetabolisme menjadi produk-produk yang berguna, bukan intermediet dalam aktivitas seluler, dan tidak memiliki sifat enzimatik. Satu-satunya fungsi ligan tampaknya adalah mengubah sifat-sifat reseptor, yang kemudian memberi isyarat ke sel bahwa produk spesifik hadir di lingkungan. Sel-sel target sering memodifikasi ligan sehingga dapat memodifikasi atau mengakhiri respon sel-sel target tersebut atau respon dari sel-sel tetangga terhadap sinyal.

Empat Kelas Utama Reseptor-Reseptor Permukaan Sel

Berbagai jenis reseptor permukaan sel yang berinteraksi dengan ligan-ligan yang larut dalam air secara skematik ditunjukkan pada **Gambar 7**. Pengikatan ligan ke beberapa reseptor ini menginduksi formasi *messenger* intraseluler, sedangkan pada yang lainnya tidak demikian.



Gambar 7 Empat kelas reseptor permukaan sel yang dipicu oleh ligan

a. Reseptor Kanal Ion

Ikatan ligan mengubah konformasi reseptor sehingga ion spesifik mengalir melaluinya. Gerakan ion yang dihasilkan mengubah potensial elektrik melintasi membran sel. Contoh: Reseptor asetilkolin pada persimpangan saraf-otot.

b. Reseptor Terikat Protein G

Reseptor terikat protein G (*The G protein-coupled receptors* = GPCRs) merupakan superfamili dari reseptor-reseptor yang kapabel dalam memberikan respon terhadap sejumlah besar stimulan ekstraselular yang bervariasi (cahaya, bau, neurotransmitter, hormon dan protease). Sebagaimana namanya, reseptor-reseptor tersebut terikat pada protein G yang berfungsi sebagai *transducer*. Protein G dibagi ke dalam 2 jenis, yaitu protein G heterotrimerik dan protein G monomeric. Reseptor untuk epinefrin, serotonin, dan glukagon adalah contoh reseptor terikat protein G yang dapat memicu aktivasi protein G, kemudian mengikat dan mengaktifkan enzim yang mengkatalisis sintesis *second messenger* khusus. Banyak faktor-faktor pertumbuhan onkogen (gen pemicu kanker) diketahui beraktivitas melalui GPCRs banyak kanker memiliki mutasi pada GPCRs.

c. Reseptor Terikat Tirosin Kinase

Reseptor-reseptor ini tidak memiliki aktivitas katalitik intrinsik, tetapi pengikatan ligan menstimulasi pembentukan sebuah reseptor dimer, yang kemudian berinteraksi dan mengaktifkan satu atau lebih protein tirosin kinase sitosol. Reseptor untuk banyak sitokin, interferon, dan faktor pertumbuhan manusia adalah dari jenis ini. Reseptor-reseptor terikat tirosin kinase ini kadang-kadang disebut sebagai superfamili reseptor sitokin.

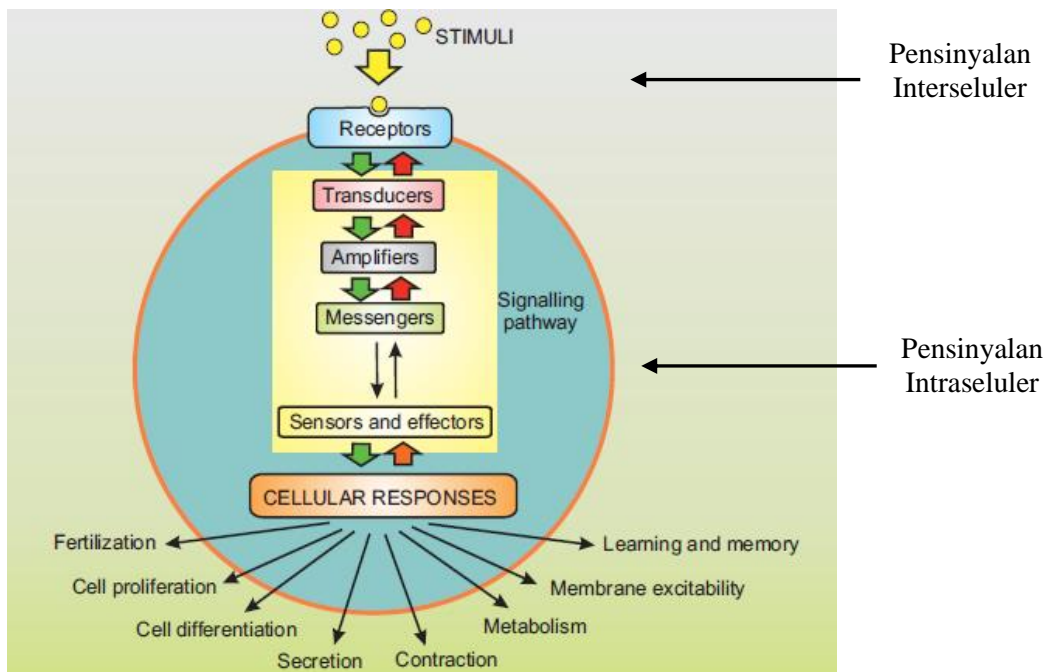
d. Reseptor dengan Aktivitas Enzimatis Intrinsik

Beberapa jenis reseptor memiliki aktivitas katalitik intrinsik, yang diaktifkan oleh ikatan ligan. Sebagai contoh, beberapa reseptor yang diaktifkan mengkatalisis konversi GTP menjadi cGMP; yang lain bertindak sebagai protein fosfatase, menghilangkan gugus fosfat dari residu phosphotyrosine dalam protein-protein substrat, sehingga memodifikasi aktivitas mereka. Reseptor-reseptor untuk insulin dan banyak faktor pertumbuhan adalah protein kinase yang dipicu oleh ligan; dalam banyak kasus, ligan mengikat sebagai dimer, menyebabkan dimerisasi reseptor dan aktivasi aktivitas kinase. Reseptor-reseptor ini sering disebut sebagai reseptor serine / threonine kinase atau reseptor tirosin kinase - residu autofosforat di domain sitosolnya sendiri dan juga dapat memfosforilasi berbagai protein-protein substrat.

Pensinyalan Sel

Konsep dasar pensinyalan sel menyangkut suatu mekanisme yang bertanggung jawab dalam menerima informasi eksternal (stimulan/ligan) (pensinyalan interseluler) dan menyampaikannya melalui jalur internal pensinyalan sel untuk mengaktifkan mekanisme sensor dan efektor yang memberikan perubahan dalam respon seluler (pensinyalan intraseluler). Pensinyalan sel merupakan proses yang dinamis dimana terdapat mekanisme "ON" yang menandakan bahwa informasi mengalir ke jalur internal pensinyalan sel sebagai tanggapan terhadap rangsangan eksternal (panah hijau pada **Gambar 8**) dan mekanisme "OFF" yang bertanggung jawab menghentikan sistem pensinyalan sel (panah merah pada **Gambar 8**). Mekanisme OFF terkait dengan desensitisasi reseptor di mana reseptor kehilangan kepekaannya terhadap rangsangan eksternal.

Stimulan/ligan (hormon, neurotransmitter, atau faktor pertumbuhan berinteraksi dengan reseptor permukaan sel menyampaikan informasi melalui jalur pensinyalan intraseluler yang memiliki sejumlah komponen (*transducer, amplifier, messenger, sensor* dan efektor). Interaksi ligan-reseptor mengaktifkan transduser yang menggunakan amplifier untuk menghasilkan *messenger* internal yang dapat bekerja secara lokal maupun berdifusi ke seluruh sel. *Messenger* tersebut kemudian menstimulasi sensor dan efektor yang bertanggung jawab dalam aktivasi respon seluler.



Gambar 8 Mekanisme Pensinyalan Sel

Jalur pensinyalan sel memanfaatkan berbagai mekanisme transfer informasi, seperti difusi, interaksi langsung antar protein atau modifikasi kovalen (contoh: fosforilasi protein, asetilasi dan nitrosilasi).

Transduser dan amplifiier dianggap satu paket dalam pensinyalan sel karena aktivitasnya saling berhubungan erat bahkan terkadang berfungsi dalam satu molekul yang sama. Transduser dan amplifiier terhubung dengan reseptor untuk memperoleh informasi yang datang dari luar (eksternal) dan mengubahnya menjadi messenger internal. Ada banyak mekanisme yang berbeda dari transduksi informasi. Salah satu contohnya adalah reseptor terikat protein G (GPCRs yang menggunakan protein heterotimerik G untuk menyampaikan informasi kepada amplifiier, seperti adenil siklase atau fosfolipase. Reseptor yang memiliki aktivitas serin/threonine kinase, fungsi-fungsi enzimnya bekerja sebagai transduser dan amplifiier. Pada kasus lain, misalnya reseptor kanal ion, suatu protein tunggal berperan sebagai reseptor, transduser, juga amplifiier. Transduser dan amplifiier yang berbeda-beda memproduksi messenger internal yang membawa informasi menuju sensor dan efektor.

Peran messenger intraseluler adalah untuk membawa informasi yang dihasilkan di permukaan sel ke sensor dan efektor. Beberapa bentuk messenger intraseluler antara lain: (1) Ca^{2+} , (2) cAMP, (3) *Second messenger* yang memobilisasi Ca^{2+} (Inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP3) yang berfungsi sebagai reseptor penghubung pada jalur pensinyalan Ca^{2+} dan Cyclic ADP-ribose (cADPR) yang melepaskan Ca^{2+} dari penyimpanan internal, dan Nicotinic acid-adenine dinucleotide phosphate (NAADP)), (4) Messenger lipid, (5) Messenger protein kinase, dan (6) Faktor-faktor transkripsi.

Sensor-sensor intraseluler mendeteksi sinyal-sinyal yang datang dari jalur-jalur pensinyalan yang berbeda dan menggunakan informasinya untuk menstimulasi efektor yang menghasilkan proses-proses seluler yang berbeda. Informasi yang diberikan oleh sistem pensinyalan sel mengintrusikan efektor untuk mengendalikan berbagai proses seluler. Beberapa dari efektor ini adalah entitas tunggal, seperti saluran ion atau enzim yang mengatur suatu proses metabolisme. Namun, ada juga efektor yang lebih kompleks yang sering menjadi sasaran jalur pensinyalan yang beragam dan bertanggung jawab mengendalikan berbagai proses seluler, seperti fagositosis, transkripsi gen, remodeling aktin, dan lain-lain.

Gangguan dalam Pensinyalan Sel dan Efeknya

Sejumlah besar penyakit disebabkan oleh kelainan jalur pensinyalan. Sejumlah mikroorganisme patogen dapat menginterferensi proses-proses dalam pensinyalan sel sehingga menyebabkan beberapa kelainan. Selain itu, banyak penyakit lain sebagaimana penyakit degeneratif terkait dengan kelainan pada jalur pensinyalan sel. Hal tersebut terkait dengan adanya perombakan pada **signalsome** dalam jalur pensinyalan sel, baik perombakan signalsome secara fenotip maupun genotip. Perombakan signalsome menyebabkan modifikasi atau gangguan pada jalur pensinyalan sel sehingga menyebabkan penyakit. Signalsome merupakan satu set komponen-komponen pensinyalan sel spesifik yang diekspresikan oleh suatu sel untuk menghasilkan sinyal-sinyal keluaran yang normal untuk digunakan oleh sel-sel lain dalam mengontrol fungsi tertentu dari sel tersebut.

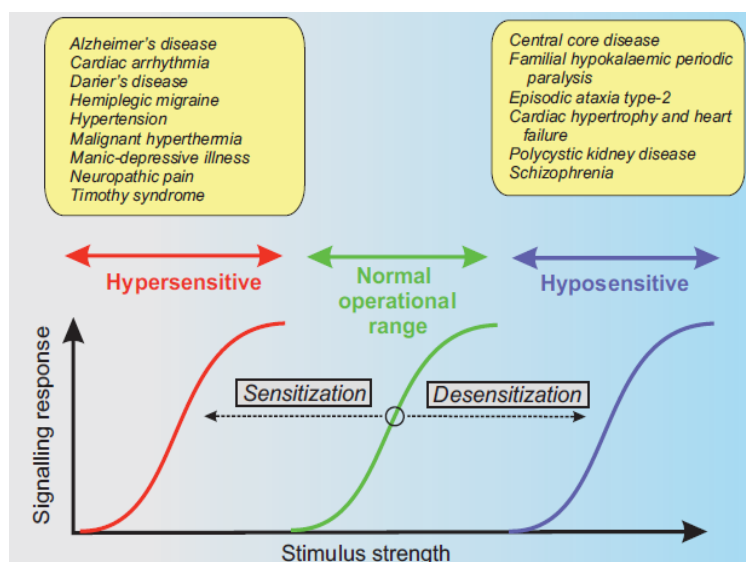
a. Penyakit Infeksi

Sejumlah organisme dan virus patogen memberikan efek yang dapat merusak atau mengganggu komunikasi sel dengan memodifikasi proses pensinyalan yang beroperasi pada berbagai jenis sel spesifik. Contoh:

- Penyakit kolera yang disebabkan oleh bakteri gram negative *Vibrio cholerae* yang mensekresikan toxin kolera sehingga menyebabkan penderita dehidrasi, muntah-muntah, dan kejang-kejang pada otot. Toxin kolera mengaktifkan jalur sinyal cAMP.
- Penyakit klamidial yang disebabkan oleh *Chlamydia trachomatis* yang dapat bertahan hidup dalam tubuh manusia dengan cara menghambat proses fagositosis makrofag.
- Listeriosis yang disebabkan oleh *Listeriamonocytogenes*, merupakan bakteri gram positif patogen yang dapat bertahan hidup dalam makrofag dengan cara meloloskan diri melalui membran fagosolisosom.
- Tuberkulosis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat bertahan hidup dengan menghentikan sinyal Ca^{2+} yang berperan dalam proses pematangan fagosom dimana makrofag menggunakannya untuk membunuh mikroorganisme infeksius.

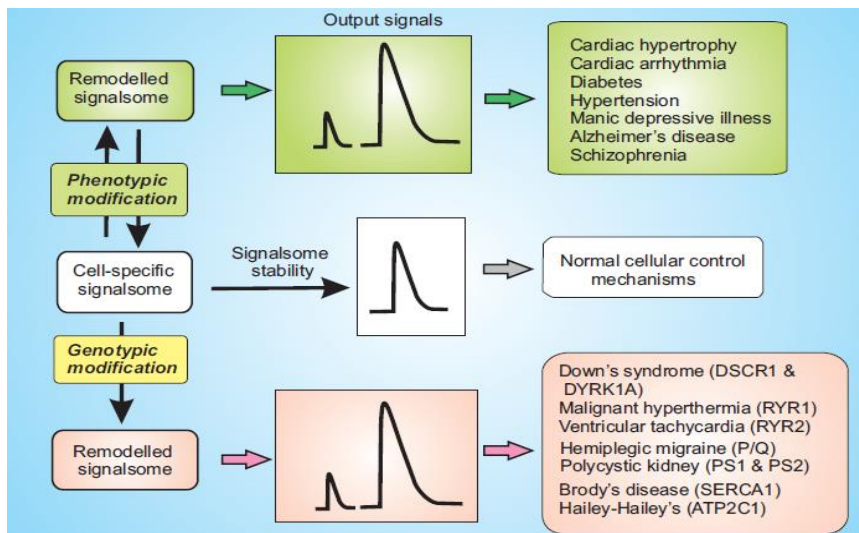
b. Penyakit Degeneratif

Perombakan ulang signalsom menyebabkan munculnya sejumlah penyakit degeneratif. Perombakan signalsome secara fenotip menghasilkan sinyal-sinyal output yang tidak sesuai untuk fungsi-fungsi tertentu dari sel target sehingga menyebabkan respon normal pada sel target tersebut mengalami perubahan. Respon berlebihan (hipersensitif) atau respon yang kurang (hiposensitif) terhadap stimulus/ligan menyebabkan sejumlah penyakit (Lihat **Gambar 9**).



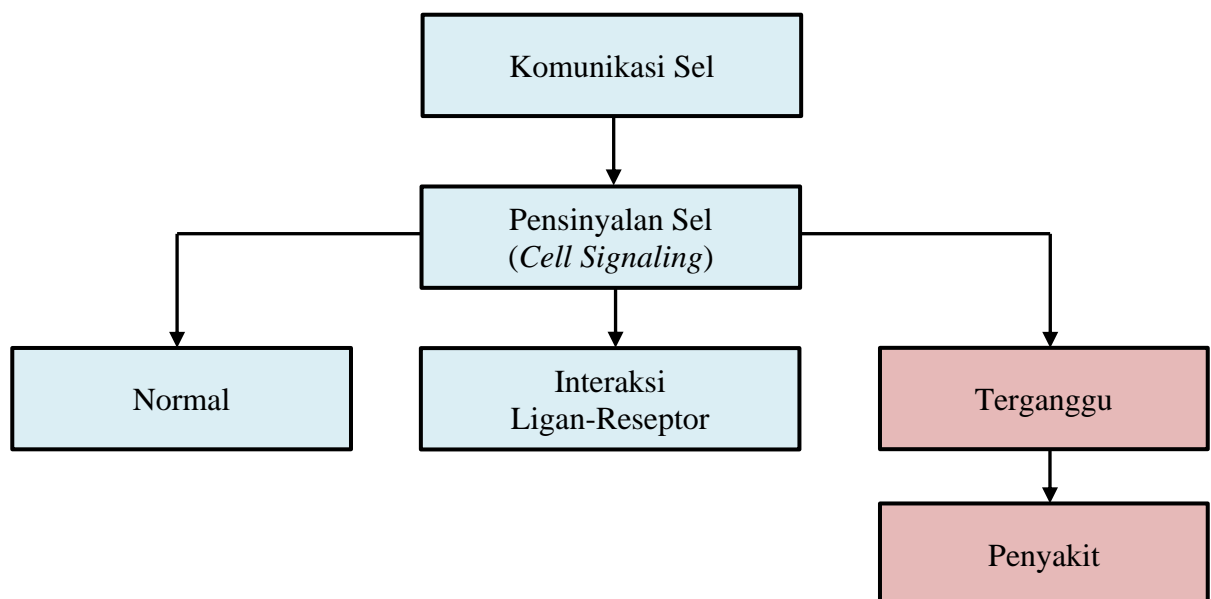
Gambar 9 Efek Perombakan Signalsome secara Fenotif

Perombakan sigalsome secara genotip dapat terjadi karena dua hal. Pertama, melalui mutasi sel somatis (sel-sel tubuh), dimana gen dalam sel tunggal mengalami mutasi yang memungkinkan terjadinya perubahan dalam set sigalsome. Salah satu contohnya adalah penyakit kanker. Mutasi-mutasi somatis pada komponen-komponen jalur signaling berbeda yang dimediasi faktor pertumbuhan yang secara normal berfungsi mengontrol perkembangan sel selama siklus sel menimbulkan sigalsome yang mendorong proliferasi sel secara terus-menerus, menyebabkan terjadinya formasi tumor. Kedua, melalui mutasi pada benih yang diwariskan dari satu generasi ke generasi selanjutnya sehingga menyebabkan timbulnya penyakit pada generasi selanjutnya. Banyak dari kasus ini berhubungan dengan kerusakan pada kanal-kanal ion. Secara ringkas, prinsip perombakan sigalsome sehingga menyebabkan penyakit dapat dilihat pada **Gambar 10**.



Gambar 10 Perombakan Signalosome secara Fenotif dan Genotif

Step IV : Kerangka Konsep



Step V : Learning Objectives

1. Mahasiswa mampu menjelaskan komunikasi sel
2. Mahasiswa mampu menjelaskan ligan dan reseptor
3. Mahasiswa mampu menjelaskan mekanisme pensinyalan sel (*cell signaling*)
4. Mahasiswa mampu menjelaskan manifestasi klinis apabila pensinyalan sel terganggu

II. Kuliah

Kuliah 1

- Judul mata kuliah : Interaksi Antar Sel
- Dosen pengampu : dr. Hary Nugroho, M.Kes.
- Sasaran pembelajaran :
 1. Mahasiswa mampu menjelaskan komunikasi sel
 2. Mahasiswa mampu menjelaskan mekanisme pensinyalan sel
 3. Mahasiswa mampu menjelaskan komponen pensinyalan sel

Kuliah 2

- Judul mata kuliah : Regulasi terhadap Pensinyalan Intraseluler
- Dosen pengampu : dr. Hary Nugroho, M.Kes.
- Sasaran pembelajaran :
 1. Mahasiswa mampu menjelaskan hormone dalam pensinyalan intraseluler
 2. Mahasiswa mampu menjelaskan aktivitas reseptor dalam pensinyalan intraseluler
 3. Mahasiswa mampu menjelaskan bentuk-bentuk pensinyalan intraseluler

Kuliah 3

- Judul mata kuliah : Abnormalitas dalam pensinyalan sel
- Dosen pengampu : Alhawaris, S.Si., M.Kes.
- Sasaran pembelajaran :
 1. Mahasiswa mampu menjelaskan kelaianan dalam pensinyalan sel
 2. Mahasiswa mampu menjelaskan penyakit-penyakit akibat kelainan dalam pensinyalan sel

Daftar Pustaka

- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology, 4th edition*. W. H. Freeman and Company. 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21517/>.
- Berridge MJ. *Cell Signalling Biology: Module 1 – Module 12*. Portland Press. 2014. Available at: <http://www.auburn.edu>.
- Krauss G. *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation, 4th Edition*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. 2008. pp. 1 – 26. Available at: https://application.wiley-vch.de/books/sample/3527333665_c01.pdf.

**JADWAL KEGIATAN PRODI KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MULA WARMAN
SEMESTER GANJIL 2023/2024
BLOK 7 MODUL 1. PENSINYALAN SEL**

HARI/TANGGAL	JAM	BEBAN KERJA (1 jam = 50')	JENIS KEGIATAN	PENANGGUNG JAWAB
Senin, 08/08/2023	09.00 – 09.50	1 jam	Kuliah Pengantar	Alhawaris, S.Si., M.Kes.
	10.00 – 12.30	3 jam	DKK I	Tim Tutor
Selasa, 09/08/2023	09.00 – 11.40	2 jam	Kuliah Interaksi Sel	dr. Hary Nugroho, M.Kes.
Rabu, 10/08/2023	09.00 – 11.40	2 jam	Kuliah Regulasi terhadap Pensinyalan Intraseluler	dr. Hary Nugroho, M.Kes.
			Kuliah Abnormalitas dalam Pensinyalan Sel	Alhawaris, S.Si., M.Kes.
Kamis, 11/08/2023	09.00 – 12.30	3 jam	DKK 2	Tim Tutor
Jumat, 12/08/2023	08.00 – 10.30	3 jam	Pleno	Alhawaris, S.Si., M.Kes. dr. Hary Nugroho, M.Kes.