

REVIEW

SINYAL NEURON

NEURONAL SIGNALING

Shahdevi Nandar Kurniawan*

*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2015.001.02.6> • MNJ.2015;1(2):80-85

• Received 14 November 2014 • Reviewed 14 December 2014 • Accepted 14 January 2015

ABSTRAK

Proses intrasel di neuron dimulai saat sinyal kimia ekstrasel seperti neurotransmitter, melekat di reseptor yang spesifik yang kemudian akan mengaktifkan kaskade reaksi intrasel termasuk disini adalah protein GTP, *second messenger*, protein kinase, kanal ion dan protein efektor lainnya yang akan merubah sesaat keadaan fisiologi dari sel target. Sinyal intrasel ini juga akan merubah dalam jangka panjang dengan mengganggu transkripsi gen sehingga akan merubah komposisi protein sel target. Banyak komponen terlibat pada sinyal intrasel ini yang akan mengontrol neuron, sehingga diperlukan koordinasi sinyal elektrik dan kimiawi di dalam sistem saraf. Juga dibahas disini mengenai berbagai hantaran sinyal di neuron, termasuk jalur sinyal, tipe reseptor, protein G dan target molekularnya, *second messenger*, target *second messenger*, NGF/TrkA, *long-term depression* (LTD), dan fosforilasi tirosin hidrosilase.

Kata kunci: Sinyal neuron, kalsium, *long-term depression*

ABSTRACT

Intracellular processes in neurons begins when the extracellular chemical signals such as neurotransmitters, attached at specific receptors which then activates a cascade of intracellular reactions included herein are proteins GTP, second messengers, protein kinases, ion channels, and other effector proteins that will change the instantaneous state of the physiology of the cell the target. The intracellular signal will also change the long-term performance by interfering with the transcription of genes that will change the protein composition of the target cell. Many components are involved in intracellular signal that will control the neurons, so that the necessary coordination of electrical and chemical signals in the nervous system. Also discussed here regarding the conducting various signals in neurons, including signaling pathways, type receptors, G proteins and molecular targets, second messengers, the target of second messengers, NGF/TrkA, long-term depression (LTD), and tyrosine phosphorylation hidrosilase

Keywords: neuronal signaling, calcium, long-term depression

Korespondensi: shahdevinandar@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sistem saraf pusat terdiri dari sekitar satu triliun (10^{12}) neuron yang terhubung satu dengan yang lain yang membentuk jaringan kompleks sebagai *neural circuit*. Untuk berfungsi sebagai sirkuit, neuron harus menerima dan memproses impuls yang masuk kemudian merelai sinyal ke neuron lain. Proses menerima dan transmisi sinyal merupakan kunci dari suatu neuron, dan proses ini terjadi di ujung neuron. *Neural circuit* ada dan menetap selama fase perkembangan dan konstan selama dewasa. Perkecualian terdapat pada hipokampus dimana neuron di dalam sirkuit secara konstan akan selalu tergantikan, hal ini dinamakan neurogenesis.^{1,2}

Salah satu tantangan dari ilmu neurosain adalah bagaimana menjelaskan suatu sinyal elektrik dan kimiawi berefek terhadap aktivitas dari sel dalam sirkuit saraf, serta bagaimana sinyal berefek terhadap tingkah laku manusia atau *behaviour*.³

Untuk mengerti bagaimana otak berfungsi dan bagaimana suatu sinyal elektrik dan kimiawi berubah pada kondisi patologis, akan diperlukan pengetahuan mengenai apa itu neuron dan bagaimana mekanisme kerja dari neuron di dalam sirkuit saraf.⁴

Sinyal elektrik dan kimia akan diterima dan diteruskan oleh neuron ke sel yang lain. Di dalam neuron itu sendiri juga terjadi interaksi antara sinyal dan reseptor, reseptor bisa berada di permukaan, di sitoplasma atau di nukleus. Proses intrasel di neuron dimulai saat sinyal kimia ekstrasel, seperti neurotransmitter, melekat di reseptor yang spesifik yang kemudian akan mengaktifkan kaskade reaksi intrasel termasuk disini adalah protein GTP, *second messenger*, protein kinase, kanal ion dan protein efektor lainnya yang akan merubah sesaat keadaan fisiologi dari sel target. Sinyal intrasel ini juga akan merubah dalam jangka panjang dengan mengganggu transkripsi gen sehingga akan merubah komposisi protein sel target. Banyak komponen terlibat pada sinyal intrasel ini yang akan mengontrol neuron, sehingga diperlukan koordinasi sinyal elektrik dan kimiawi di dalam sistem saraf.⁵

Sinyal dari satu sel neuron ke sel yang lain ditransfer melalui zona khusus kontak antara neuron yang dikenal sebagai sinap. Mekanisme komunikasi neuron dengan satu sama lain disebut

transmisi sinap. Neurotransmisi kimiawi adalah mekanisme paling umum dalam komunikasi antar neuron. Hal ini melibatkan pelepasan zat-zat kimia (neurotransmitter) dari terminal presinaptik yang kemudian mengeksitasi atau menghambat neuron.

Sinyal Molekular Antar Neuron

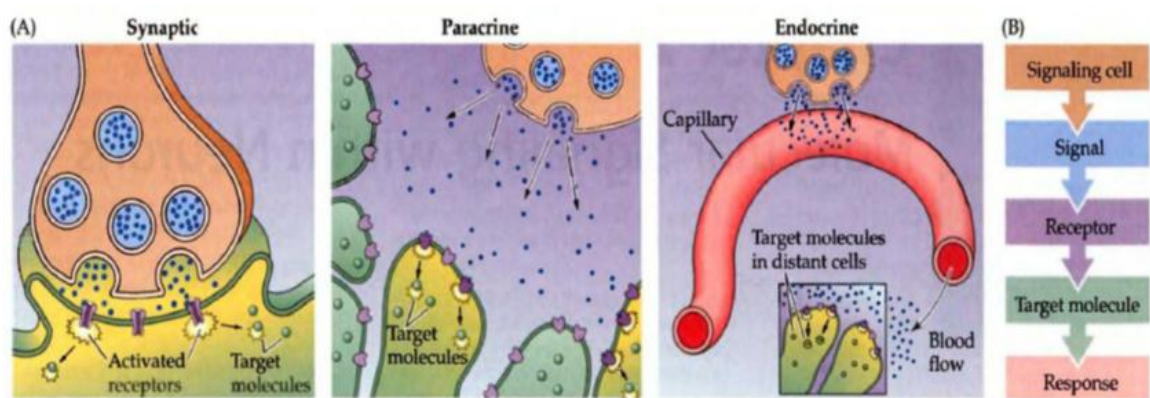
Mekanisme sinyal elektrik dan kimia menyebabkan satu sel neuron mampu menerima dan meneruskan informasi ke sel lainnya. Mekanisme ini berfokus pada sinyal di dalam neuron dan sel lainnya, yang distimulasi oleh interaksi sinyal kimia dengan reseptornya. Proses intraselular dimulai ketika sinyal kimia intraselular, seperti neurotransmitter, hormon, dan faktor tropik, berikatan dengan reseptor spesifik baik pada permukaan ataupun di dalam sitoplasma atau nukleus dari sel target. Ikatan ini mengaktifkan reseptor dan menstimulasi kaskade reaksi intraselular yang melibatkan protein binding-GTP, molekul '*second messenger*', protein kinase, kanal ion dan banyak protein efektor lainnya yang memodulasi perubahan temporer dari kondisi fisiologis sel target. Jalur transduksi sinyal intraselular yang sama ini dapat juga menyebabkan perubahan jangka lama dengan mengubah gen transkripsi. Sehingga mempengaruhi komposisi protein dari sel target. Sejumlah besar komponen yang terlibat pada jalur sinyal intraselular menyebabkan kontrol temporal dan *spatial* pada fungsi neuron secara individual, dengan demikian memberikan koordinasi aktivitas elektrik dan kimiawi pada neuron yang terlibat dalam sistem dan sirkuit neural.⁵

Komunikasi kimia mengkoordinasi kerja dari sel neuron dan glia pada proses fisiologis yang bervariasi, dari diferensiasi daya ingat sampai pembelajaran. Sinyal molekular memediasi dan mengatur semua fungsi otak. Untuk melakukan komunikasi, beberapa jalur sinyal kimia yang bermacam-macam dan kompleks terlibat. Sinyal kimia tidak terbatas pada sinap saja seperti terlihat pada gambar 1. Karakteristik lainnya dari komunikasi kimia meliputi sinyal parakrin, yang berperan lebih luas daripada transmisi sinaptik dan melibatkan sekresi dari sinyal kimia menjadi sebuah kelompok di dekat sel target, dan sinyal endokrin, yang dimaksudkan untuk sekresi hormon ke aliran darah dimana hal ini dapat memberikan efek ke seluruh tubuh.⁵

Sinyal kimia dari berbagai macam membutuhkan tiga komponen yaitu sinyal molekular yang menyampaikan informasi dari satu sel ke sel lainnya; molekul reseptor yang mentransduksikan informasi yang diperlukan dengan sinyal; dan sebuah molekul target yang memediasi respon selular (gambar 1). Bagian dari proses ini yang terjadi pada sel target ini disebut sebagai transduksi sinyal intraselular. Contoh untuk transduksi dalam konteks komunikasi intraselular adalah kejadian sekuensial yang dipicu oleh transmisi sinaps kimiawi yaitu neurotransmitter yang berperan sebagai sinyal, reseptor neurotransmitter berperan sebagai reseptor transduksi, dan molekul target adalah kanal ion yang diubah untuk menghasilkan respon elektrik dari sel post-sinap. Pada banyak kasus, transmisi sinaptik mengaktifkan jalur intraselular tambahan yang memiliki berbagai macam konsekuensi fungsional. Sebagai contoh, ikatan dari neurotransmitter norepinefrin terhadap reseptornya mengaktifkan protein binding GTP, yang menghasilkan *second messenger* diantara target post-sinaptik, mengaktifkan kaskade

enzimatik, dan akhirnya mengubah sifat kimiawi dari berbagai macam molekul target di antara sel yang terkena.

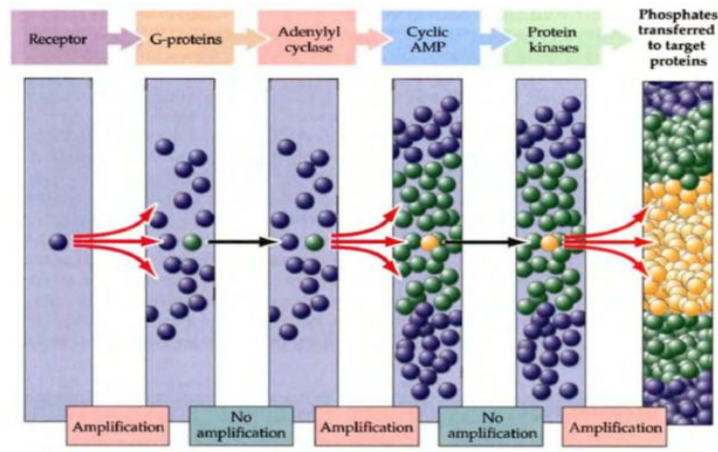
Keuntungan umum dari sinyal kimia baik pada intraselular maupun ekstraselular adalah amplifikasi sinyal. Amplifikasi terjadi oleh karena reaksi sinyal tersebut dapat menghasilkan produk molekular dengan jumlah yang lebih besar dibandingkan dengan sejumlah molekul yang menginisiasi reaksi. Pada kasus sinyal norepinefrin contohnya, molekul norepinefrin tunggal berikatan dengan reseptornya dapat menghasilkan ribuan molekul *second messenger* (seperti siklik AMP), menyebabkan aktivasi puluhan ribu molekul dari protein target (gambar 2). Amplifikasi serupa terjadi pada semua jalur transduksi sinyal. Karena proses transduksi seringkali dimediasi oleh beberapa reaksi enzimatik, masing-masing beserta faktor amplifikasinya sendiri, sejumlah kecil molekul terutama dapat mengaktifkan sejumlah besar molekul target.⁷



Gambar 1. Mekanisme sinyal kimiawi. (A) Bentuk-bentuk komunikasi kimia meliputi transmisi sinaptik, sinyal parakrin, dan sinyal endokrin. (B) Komponen penting dari sinyal kimia adalah: sel-sel yang menginisiasi proses dengan melepaskan molekul sinyal; reseptor spesifik pada sel target; molekul target *second messenger*; dan respon selular selanjutnya.⁵

Beberapa interaksi molekular memberikan informasi yang diteruskan dengan cepat, sementara lainnya lebih lambat dan bertahan dalam waktu lama. Contohnya, kaskade sinyal terkait dengan transmisi sinaptik pada neuromuscular junction membuat seseorang memberikan respon yang cepat dalam kondisi tertentu, seperti ketika dilempar bola, ketika respon yang lebih lambat memicu hormon medula adrenal (epinefrin dan norepinefrin) disekresikan selama kejadian tersebut dan menghasilkan efek yang lebih lambat (dan bertahan lebih lama) pada

metabolisme otot dan kondisi emosional. Untuk mengkode informasi yang sangat bermacam-macam, konsentrasi dari molekul sinyal yang relevan harus dikontrol dengan baik. Di sisi lain, konsentrasi setiap molekul dalam kaskade sinyal harus dikembalikan kepada nilai subthreshold sebelum datangnya stimulus lainnya. Di samping itu, menjaga jalur sinyal intermediet tetap aktif penting untuk respon selanjutnya. Beberapa level dari interaksi molekular akan memfasilitasi kapan terjadinya suatu respon.⁷



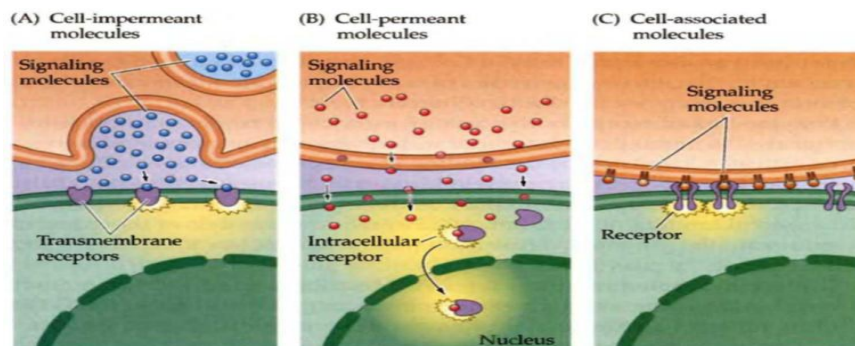
Gambar 2. Amplifikasi pada jalur transduksi sinyal. Aktivasi dari reseptor tunggal oleh sebuah molekul, seperti neurotransmitter epinefrin, dapat menyebabkan aktivasi berbagai protein G di dalam sel. Protein teraktivasi ini dapat berikatan dengan molekul sinyal lainnya, seperti enzim adenil siklase. Setiap molekul enzim yang teraktivasi menghasilkan sejumlah besar dari molekul cAMP. cAMP berikatan dengan dan mengaktifkan kelompok enzim lainnya, protein kinase, yang dapat memfosforilasi berbagai protein target. Sementara tidak setiap tahap pada jalur sinyal melibatkan amplifikasi, hasil kaskade secara keseluruhan menghasilkan peningkatan potensi sinyal inisial.⁵

Aktivasi Jalur Sinyal

Kaskade molekular dari jalur transduksi sinyal selalu diinisiasi oleh sebuah molekul sinyal kimia. Beberapa molekul sinyal kimia dapat dikelompokkan menjadi tiga kelas: molekul sinyal cell-impermeant, cell-permeant, dan cell-associated (gambar 3). Kedua kelas yang pertama adalah molekul yang disekresikan dan hal ini dapat berperan pada sel target yang jauh. Molekul sinyal cell-impermeant terutama berikatan dengan reseptor yang berhubungan dengan membran sel. Ratusan molekul yang disekresikan telah diidentifikasi, meliputi neurotransmitter, protein seperti faktor neurotropik, dan hormon peptida seperti glukagon, insulin, dan berbagai hormon reproduktif. Molekul sinyal ini bertahan dalam waktu pendek, karena molekul tersebut

dimetabolisme dengan cepat atau karena diinternalisasi oleh endositosis ketika molekul tersebut pertama kali bertemu dengan reseptornya.⁷

Molekul sinyal cell-permeant dapat melewati membran plasma untuk bekerja secara langsung pada reseptor-reseptor yang ada di dalam sel. Contohnya meliputi beberapa steroid (glukokortikoid, estradiol, dan testoteron) dan hormon tiroid (tiroksin), dan retinoid. Molekul sinyal ini relatif tidak larut pada cairan aueous dan seringkali ditransportasikan di darah dan cairan ekstraselular lewat ikatan dengan protein karier spesifik. Dalam bentuk ini, molekul ini akan bertahan dalam aliran darah dalam waktu berjam-jam atau bahkan sampai berhari-hari.⁷



Gambar 3. Tiga kelas dari molekul sinyal. (A) Molekul *cell-impermeant*, seperti neurotransmitter, tidak dapat melewati membran plasma dari sel target dan harus berikatan dengan bagian ekstraselular dari protein reseptor transmembran. (B) Molekul *cell-permeant* mampu melewati membran plasma dan berikatan dengan reseptor pada sitoplasma atau inti dari sel target. (C) Molekul *cell-associated* dipresentasikan pada permukaan ekstraselular dari membran plasma. Sinyal ini mengaktifkan reseptor hanya pada sel target jika molekul ini berada dekat dengan sel sinyal.⁵

Kelompok ketiga dari molekul sinyal kimia, molekul sinyal cell-associated, disusun pada permukaan ekstraselular dari membran plasma. Sebagai hasilnya, molekul-molekul ini bekerja hanya pada sel-sel lainnya yang kontak secara fisik dengan sel yang membawa sinyal. Contohnya meliputi protein seperti integrin dan neural cell adhesion molecules (NCAMs) yang mempengaruhi pertumbuhan aksonal. Molekul sinyal yang berikatan dengan membran lebih sulit untuk dipelajari, akan tetapi penting dalam perkembangan neuronal dan keadaan lainnya dimana kontak fisik antarsel akan memberikan informasi tentang identitas selular.⁷

Tipe Reseptor

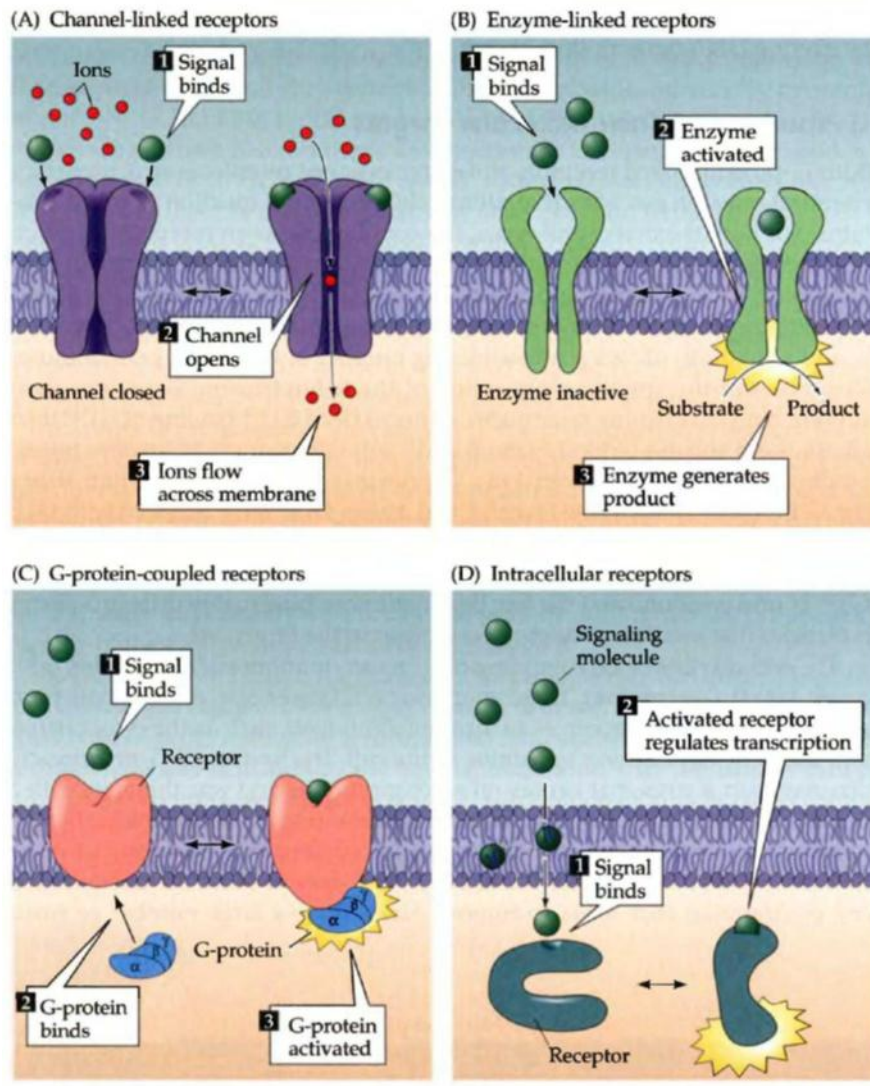
Sesuai dengan sifat alami dari sinyal inisiasi, respon selular ditentukan oleh adanya reseptor yang secara spesifik berikatan dengan molekul sinyal. Ikatan dari molekul sinyal menyebabkan perubahan konformasional pada reseptor, yang kemudian akan memicu kaskade sinyal berikutnya diantara sel yang terkena. Hal ini menunjukkan bahwa sinyal kimia dapat berperan baik pada membran plasma atau di dalam sitoplasma (atau nukleus) dari sel target, reseptor tersebut dapat ditemukan pada kedua sisi membran plasma. Reseptor untuk molekul membran impermeant adalah protein membrane-spanning. Domain ekstraselular dari reseptor-reseptor tersebut meliputi sisi untuk berikatan dengan sinyal, sedangkan domain intraselular mengaktifasi kaskade sinyal intraselular setelah sinyal tersebut berikatan. Sejumlah besar reseptor-reseptor ini telah diidentifikasi dan digolongkan menjadi kelompok berdasarkan mekanisme yang digunakan untuk mentransduksi ikatan sinyal menjadi respon selular (gambar 4).^{4,5}

Channel-linked receptor (juga disebut sebagai ligand-gated ion channel) memiliki fungsi reseptor dan transduksi sebagai bagian dari molekul protein yang sama. Interaksi dari sinyal kimia dengan reseptor menyebabkan pembukaan atau penutupan dari pori-pori kanal ion di bagian yang lain dari molekul yang sama. Hasil dari ion flux mengubah potensial aksial membran dari sel target, pada kasus yang sama, dapat juga menyebabkan masuknya ion-ion Ca^{2+} yang bertindak sebagai sinyal second messenger diantara sel.

Enzym-linked receptor juga memiliki reseptor untuk ikatan ekstraselular untuk sinyal kimia. Domain intraselular dari reseptor-reseptor ini adalah sebuah enzim yang mengkatalis aktivitas dimana enzim tersebut diregulasi oleh ikatan dari sinyal ekstraselular. Sebagian besar reseptor-reseptor ini adalah protein kinase yang memfosforilasi protein target intraselular, seringkali residu tirosin pada protein ini, menyebabkan perubahan fungsi fisiologis dari sel target. Termasuk dari kelompok reseptor ini adalah Trk dari reseptor neurotropin dan reseptor lainnya untuk faktor pertumbuhan.

G-protein-coupled receptor meregulasi reaksi intraselular dengan mekanisme tidak langsung yang melibatkan molekul transduksi intermediet, yang disebut GTP-binding protein (atau G-protein). Karena reseptor-reseptor ini semua memiliki gambaran struktural yang sama dalam melewati membran plasma sebanyak 7 kali, reseptor-reseptor ini dikenal dengan reseptor 7-transmembrane (atau reseptor metabotropik). Ratusan dari G-protein linked receptor yang berbeda telah diidentifikasi. Contoh yang telah banyak dikenal meliputi reseptor β -adrenergik, reseptor asetilkolin tipe muskarinik, reseptor glutamat metabotropik, reseptor untuk pembauan pada sistem olfaktori, dan berbagai macam tipe reseptor untuk hormone peptida. Rhodopsin, protein 7-transmembrane yang sensitive cahaya pada fotoreseptor retina, merupakan reseptor g-protein linked yang lainnya.⁷

Reseptor intraselular diaktivasi oleh molekul sinyal cell-permeant atau lipofilik (gambar 4). Sebagian besar reseptor-reseptor ini menyebabkan aktivasi dari kaskade sinyal untuk memproduksi mRNA dan protein baru di sel target. Seringkali reseptor-reseptor ini berperan sebagai protein reseptor yang berikatan dengan kompleks protein inhibisi. Begitu molekul sinyal melekat di reseptor, kompleks inhibisi akan berpisah untuk mengekspos domain DNA pada reseptor. Bentuk reseptor yang teraktivasi kemudian dapat berpindah ke nukleus dan secara langsung berinteraksi dengan inti DNA, menghasilkan perubahan transkripsi. Beberapa reseptor intraselular terletak pada sitoplasma, sementara yang lainnya terletak pada nukleus. Pada kasus lainnya, setiap kali reseptor-reseptor ini teraktivasi maka akan berikatan pada ekspresi gen dengan mempengaruhi transkripsi DNA.^{4,5}



Gambar 4. Kategori reseptor selular. Molekul sinyal membran-impermeant dapat berikatan terhadap dan mengaktifasi baik *channel-linked receptor* (A), *enzyme-linked receptor* (B), atau *G-protein-coupled receptor* (C). Molekul sinyal membran-permeant mengaktifasi reseptor intraselular (D).⁵

Protein G Dan Target Molekularnya

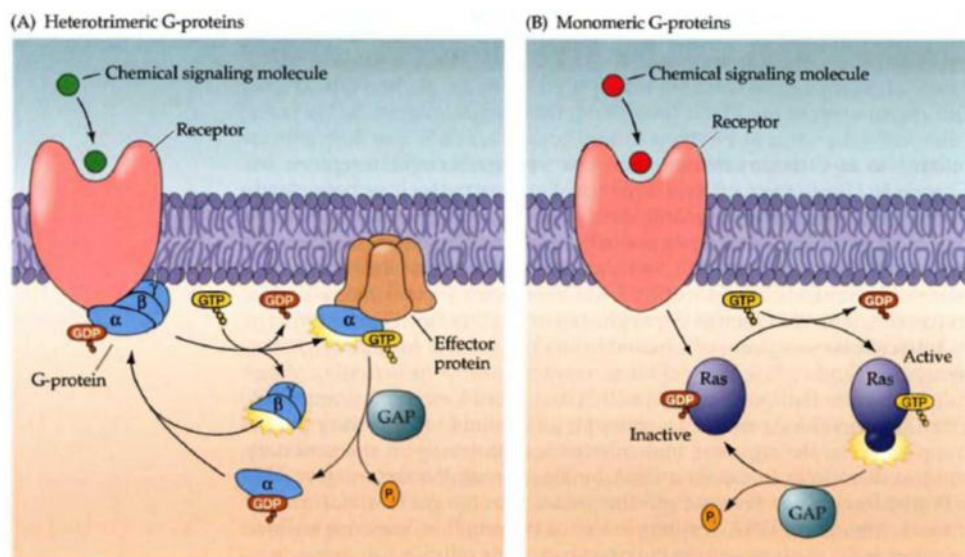
Baik G-protein linked receptor dan enzyme-linked receptor dapat mengaktifasi kaskade reaksi kimia yang bisa mengubah fungsi dari protein target. Untuk kedua tipe reseptor ini, kopling antara aktivasi reseptor dan efek selanjutnya adalah protein GTP-binding. Ada dua kelompok umum dari protein GTP-binding (gambar 5). Protein heterotrimeric-G terdiri dari tiga subunit yang berbeda (α , β , dan γ). Ada banyak perbedaan subunit α , β , dan γ , menyebabkan banyaknya jumlah permutasi protein G. Sesuai dengan komposisi spesifik dari protein G heterotrimerik, subunit α berikatan pada nukleotida guanin, baik itu GTP maupun GDP. Ikatan GDP akan mengakibatkan subunit α untuk berikatan dengan subunit β dan γ untuk membentuk trimer inaktif. Ikatan dari sinyal ekstraselular terhadap G protein-

coupled-receptor mengakibatkan protein G untuk berikatan dengan reseptor tersebut dan menyebabkan GDP digantikan dengan GTP (gambar 5). Ketika GTP berikatan dengan protein G, subunit α berdisosiasi dari kompleks $\beta\gamma$ dan mengaktifasi protein G. Aktivasi berikutnya, kedua subunit α yang berikatan dengan GTP dan kompleks $\beta\gamma$ yang bebas dapat berikatan dengan efektor molekul yang memediasi berbagai macam respon pada sel target.^{5,8}

Kelas kedua dari GTP-binding protein adalah protein G monomerik (juga disebut dengan protein G kecil). GTPase monomerik ini juga menghantarkan sinyal dari reseptor permukaan sel yang teraktivasi ke target intraselular seperti sitoskeleton dan *vesicle trafficking apparatus* dari sel. Protein G kecil pertama telah ditemukan pada virus yang menyebabkan tumor sarkoma pada

tikus dan dengan demikian disebut dengan ras. Ras adalah sebuah molekul yang membantu meregulasi diferensiasi dan proliferasi sel dengan menghantarkan sinyal dari reseptor kinase ke nukleus; bentuk viral dari ras adalah bersifat defektif, yang terhitung sesuai kemampuan virus untuk menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan menyebabkan tumor. Kemudian, sejumlah besar dari GTPase kecil dapat diidentifikasi dan dipilah menjadi lima subfamili yang berbeda dengan fungsi-fungsi yang berbeda. Untuk singkatnya, beberapa terlibat dalam *vesicle trafficking* dalam terminal presinaptik atau dimana pun di dalam neuron, sementara yang lainnya memainkan peranan sentral pada trafficking protein dan RNA di dalam maupun luar nukleus.^{5,8}

Sinyal dengan protein G heterotrimerik maupun monomerik akan diakhiri dengan hidrolisis GTP menjadi GDP. Kecepatan hidrolisis GTP merupakan bagian penting dari protein G, kecepatan ini dapat diregulasi oleh protein lainnya, dikenal sebagai *GTPase-activating proteins (GAPs)*. Dengan mengganti GTP dengan GDP, GAPs mengembalikan protein G menjadi bentuk inaktif. GAPs pertama kali dikenali sebagai regulator dari protein G kecil, akan tetapi baru-baru ini protein serupa telah ditemukan untuk meregulasi subunit α dari protein G heterotrimerik. Oleh karena itu, fungsi protein G monomerik dan trimerik sebagai penghitung molekular yang aktif pada kondisi berikatan dengan GTP, dan menjadi inaktif ketika telah terhidrolisis dari GTP menjadi GDP (gambar 5).



Gambar 5. Tipe-tipe protein GTP-binding. (A) Protein heterotrimerik G yang terdiri dari tiga subunit yang berbeda (α , β , dan γ). Aktivasi reseptor menyebabkan ikatan dari protein G dan subunit α untuk mengubah GDP menjadi GTP, menyebabkan disosiasi subunit α dan $\beta\gamma$. Aksi biologis dari protein G diakhiri oleh hidrolisis GTP, yang dipercepat dengan protein GTPase-activating (GAP). (B) Protein monomerik G menggunakan mekanisme yang serupa untuk menghantarkan sinyal dari reseptor permukaan sel yang teraktivasi ke target intraselular. Ikatan GTP menstimulasi aksi biologis dari protein G ini, dan aktivitasnya diakhiri dengan hidrolisis GTP, yang juga diregulasi oleh protein GAP.⁵

Protein G yang teraktivasi mengubah fungsi dari efektor-efektor di bawahnya. Sebagian besar efektor ini adalah enzim-enzim yang menghasilkan second messenger intraselular. Enzim efektor meliputi adenilsiklase, guanilsiklasi, fosfolipase C, dan lain-lainnya (gambar 6). Second messenger yang dihasilkan oleh enzim ini memicu kaskade sinyal biokimia kompleks. Oleh karena setiap kaskade ini diaktivasi oleh subunit protein G spesifik, jalur tersebut diaktivasi oleh reseptor

khusus yang ditentukan dengan identifikasi spesifik dari subunit protein G yang terkait dengannya.⁹

Protein G dapat juga secara langsung berikatan dengan dan mengaktivasi kanal ion. Sebagai contohnya, beberapa neuron, seperti sel otot jantung, memiliki G-protein-coupled receptor yang mengikat asetilkolin. Karena reseptor-reseptor ini juga diaktivasi oleh muskarinik agonis, maka molekul tersebut juga disebut sebagai reseptor muskarinik. Aktivasi dari reseptor muskarinik dapat membuka gerbang K^+ , dengan demikian akan

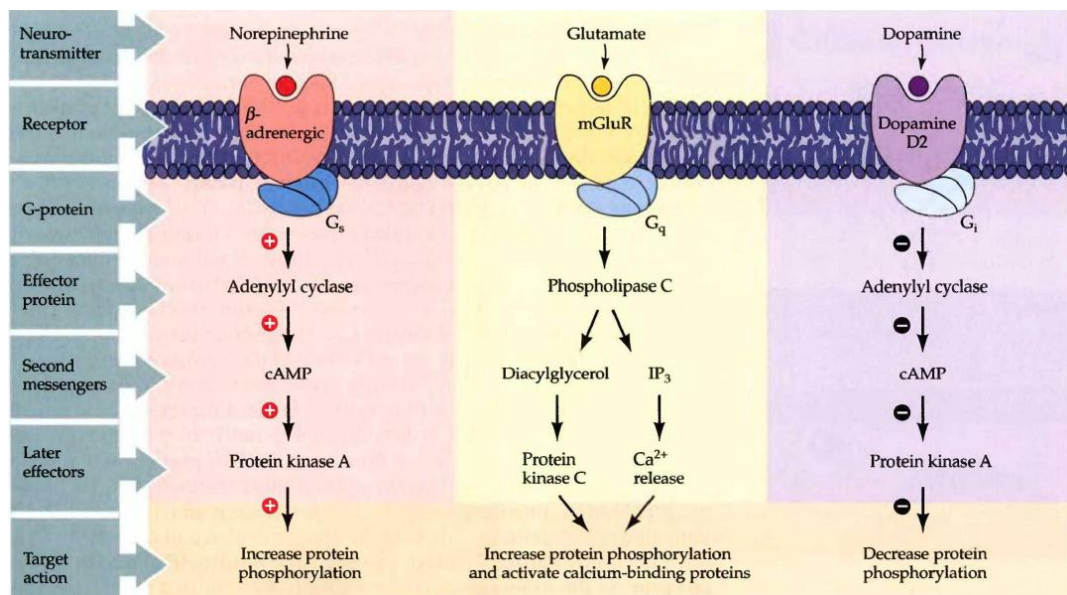
menghambat aksi aksi potensial neuron atau memperlambat kontraksi sel-sel otot. respon inhibisi ini terjadi sebagai hasil dari ikatan protein G subunit beta gamma dengankatup K⁺. Aktivasi subunit alfa juga dapat menyebabkan penutupan cepat gerbang Ca²⁺ dan Na⁺. Karena menyebabkan timbulnya aksi aksipotensial maka penutupan katup-katup ini menyebabkan makin sulitnya sel sel target untuk melakukan aksi potensial.

Sebagai kesimpulan, ikatan sinyal-sinyal kimia pada reseptor mengaktifkan rantai transduksi sinyal di sitosol sel target. Dalam rangkaian ini, protein G berperan sangat penting sebagai elemen transduksi molekuler yang memasang reseptor membran pada efektor sel. Banyaknya macam

protein G dan target mereka menimbulkan bermacam-macam respon fisiologis. Protein G dapat mempengaruhi aksi potensial membran sel target dengan cara mengatur secara langsung gerbang katup ion.^{4,5}

Second Messenger

Neuron menggunakan bermacam-macam second messenger sebagai sinyal intraseluler. Pengiriman ini memiliki mekanisme yang berbeda tergantung oleh produksi dan pembuangan, downstream di sel target, dan efek yang terjadi. Bagian ini akan membahas sifat-sifat mendasar dari second messengers (tabel 1).⁵



Gambar 6. Jalur efektor terkait dengan *G-protein-coupled receptor*. Pada ketiga contoh yang ditunjukkan berikut ini, ikatan neurotransmitter terhadap reseptor tersebut menyebabkan aktivasi dari protein G dan keterlibatan jalur *second messenger* berikutnya. G_s, G_q, dan G_i termasuk dalam tiga tipe yang berbeda dari protein G heterotrimerik.⁵

Tabel 1. *Second messenger* di neuron.⁵

<i>Second messenger</i>	Sumber	Target intraseluler	Mekanisme pengeluaran
Ca ²⁺	Membran plasma: katub gerbang voltage Ca ²⁺ , bermacam-macam katup gerbang ligand Retikulum endoplasma: reseptor IP ₃ , reseptor rianodin	Kalmodulin, protein kinase, protein fosfatase, katup ion, sinaptotagmin, protein pengikat Ca ²⁺ yang lain	Membran plasma: penukar Na ⁺ / Ca ²⁺ Pompa Ca ²⁺ Retik endoplasma: pompa Ca ²⁺ Mitochondria
Cyclic AMP	Adenil siklase yang ber-ATP	Protein kinase, katup gerbang siklik nukleotida	cAMP fosfodiesterase
Siklik GMP	Guanil siklase yang ber-GTP	Protein kinase G, katup gerbang siklik nukleotida	cGMP fosfodiesterase
IP ₃	Fosfolipase C ber-PIP ₂	Reseptor IP ₃ di retikulum endoplasma	Fosfatase
Diasil gliserol	Fosfolipase C ber-PIP ₂	Protein kinase C	Bermacam-macam enzim

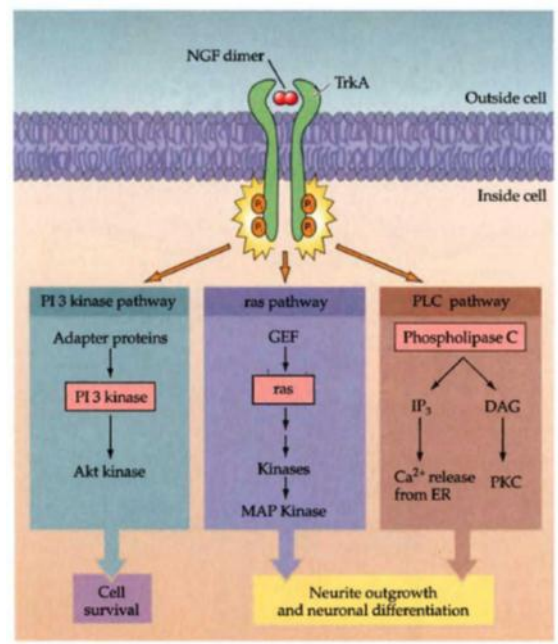
NGF/TrkA

Yang pertama dari jalur ini ialah sinyal oleh nerve growth factor (NGF). Protein ini merupakan anggota famili faktor pertumbuhan neurotropin dan diperlukan untuk diferensiasi, kelangsungan hidup, dan hubungan sinaptik neuron simpatis dan sensoris. NGF bekerja dengan mengikat reseptor tirosin kinase yang berafinitas tinggi, TrkA, ditemukan pada membran plasma sel target (gambar 7). Ikatan NGF menyebabkan reseptor TrkA berdimerisasi, dan aktivitas tirosin kinase intrinsik dari setiap reseptor kemudian memfosforilasikan reseptor pasangannya. Reseptor TrkA yang terfosforilasi merangsang kaskade ras, menghasilkan suatu aktivasi beberapa protein kinase. Beberapa kinase ini bertranslokasi menuju nukleus untuk mengaktifkan aktivator transkripsi, seperti CREB. Komponen jalur NGF yang berdasarkan ras ini terutama bertanggung jawab dalam menginduksi dan mempertahankan diferensiasi NGF-sensitive neuron. Fosforilasi TrkA juga menyebabkan reseptor ini untuk menstimulasi aktivitas fosfolipase C, yang meningkatkan produksi IP3 dan DAG. IP3 menginduksi pelepasan Ca²⁺ dari retikulum endoplasma, dan diasilgliserol mengaktifasi PKC. Dua second messenger ini muncul untuk menargetkan banyak efektor yang sama seperti ras. Terakhir, aktivasi reseptor TrkA juga menyebabkan aktivasi protein kinase lainnya (seperti Akt kinase) yang menghambat kematian sel. Oleh karena itu, jalur ini terutama memperantarai NGF dependent survival dari neuron simpatis dan sensoris..^{10,11}

Long-Term Depression (LTD)

Pengaruh beberapa sinyal intraselular dapat diamati pada sinaps eksitatori yang menginervasi sel-sel Purkinje di serebelum. Sinap-sinap merupakan bagian penting untuk hantaran informasi yang menuju korteks serebular, yang pada gilirannya akan membantu mengkoordinasikan gerakan motorik. Salah satu sinap tersebut ialah di antara parallel fibers (PF) dan target sel Purkinje. LTD merupakan suatu bentuk plastisitas sinaptik yang menyebabkan sinaps PF menjadi kurang efektif. Ketika PF menjadi aktif, PF melepaskan neurotransmitter glutamat ke dendrit sel-sel Purkinje. Proses ini akan mengaktifasi reseptor tipe AMPA, yang merupakan ligand-gated ion channel, dan menyebabkan EPSP kecil yang secara singkat

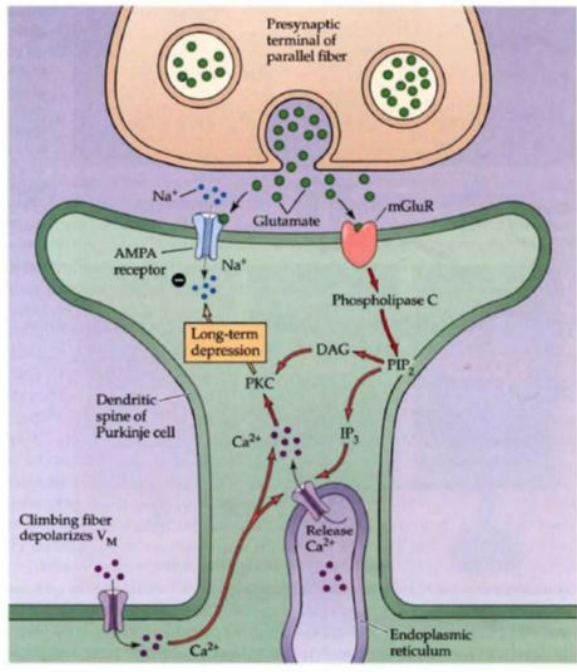
mendepolarisasikan sel Purkinje. Selain sinyal listrik ini, transmisi sinaptik PF juga menghasilkan dua second messenger dalam sel Purkinje. Glutamat yang dilepaskan oleh PF mengaktifasi reseptor glutamat metabotropik, yang menstimulasi fosfolipase C untuk menghasilkan IP3 dan DAG. Ketika sinaps PF sendiri menjadi aktif, sinyal intraselular ini tidak cukup untuk membuka reseptor IP3 atau untuk menstimulasi PKC..^{5,12}



Gambar 7. Mekanisme aksi dari NGF. NGF terikat dengan reseptor tirosin kinase, TrkA di membran plasma untuk menginduksi fosforilasi TrkA lewat dua residu tirosin yang berbeda. Tirosin yang terfosforilasi akan menginduksi protein yang akan mengaktifkan tiga jalur sinyal : jalur PI 3 kinase yang mengaktifasi Akt kinase, jalur ras lewat MAP kinase dan jalur PLC untuk melepaskan Ca²⁺ intrasel dan aktivasi PKC. Jalur ras dan PLC utamanya untuk stimulasi diferensiasi neuron sedangkan PI 3 untuk survival dari sel.⁵

LTD diinduksi ketika sinaps PF diaktivasi pada waktu yang sama dengan glutamatergic climbing fiber synaps yang juga menginervasi sel-sel Purkinje. Climbing fiber synaps menghasilkan banyak EPSP yang secara kuat mendepolarisasi membran sel Purkinje. Depolarisasi akan menyebabkan Ca²⁺ masuk ke sel Purkinje melalui kanal voltage-gate Ca²⁺. Ketika kedua sinaps teraktivasi secara simultan, konsentrasi Ca²⁺ akan meningkat disebabkan oleh peningkatan sensitifitas reseptor IP3. Pelepasan Ca²⁺ dari retikulum endoplasma akan meningkatkan Ca²⁺ di dekat sinaps PF. Peningkatan Ca²⁺ bersamaan dengan produksi DAG di sinaps PF akan mengaktifkan PKC, yang akan memfosforilasi

protein substrat, akan mengubah reseptor tipe AMPA di sinap PF sehingga reseptor akan sedikit memproduksi sinyal elektrik hasil dari respon pelepasan glutamat di PF. Pelemahan di sinap PF adalah penyebab terjadinya LTD (gambar8).

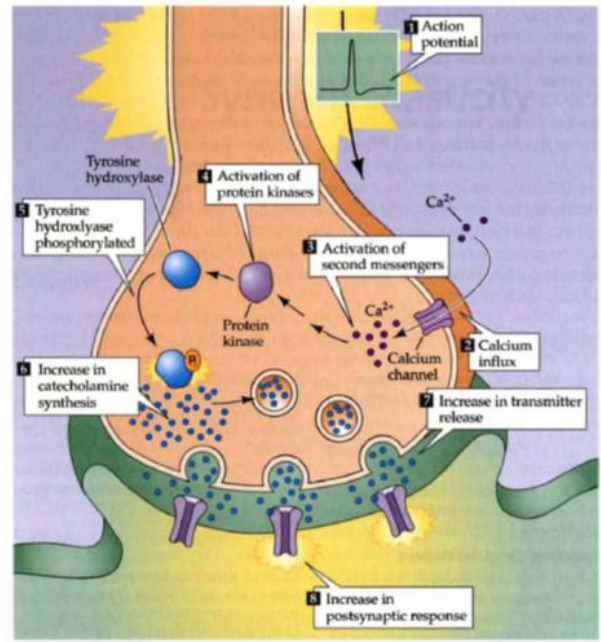


Gambar 8. Sinyal di sinap serat paralel di serebelum. Glutamat dilepaskan oleh serat paralel akan mengaktifkan baik reseptor tipe AMPA dan metabotropik. Akhirnya memproduksi IP₃ dan DAG didalam sel Purkinje. Berbarengan dengan naiknya Ca²⁺ akibat aktifitas climbing fiber synapses, IP₃ menyebabkan Ca²⁺ dilepaskan dari retikulum endoplasma, Ca²⁺ dan DAG mengaktifkan PKC. Keduanya akan mengubah reseptor AMPA untuk memproduksi LTD.⁵

Fosforilasi Tirosin Hidrosilase

Tirosin hidrosilase mengatur sintesis neurotransmitter katekolamin: dopamin, norepinefrin, dan epinefrin. Sejumlah sinyal, termasuk aktifitas listrik, transmitter neuron lain, dan NGF, meningkatkan laju sintesis katekolamin dengan meningkatkan aktifitas katalitik tirosin hidrolas. Peningkatan yang cepat dari aktifitas tirosine hidrosilase karena fosforilasi enzim ini. Tirosin hidrosilase adalah substrat untuk beberapa protein kinase, termasuk PKA, CaMKII, MAP kinase, dan PKC. Fosforilasi menyebabkan perubahan konformasi yang akan meningkatkan aktifitas katalitik tirosin hidrosilase. Stimuli yang meningkatkan cAMP, Ca²⁺, atau DAG semuanya bisa meningkatkan aktifitas tirosin hidrosilase dan dengan demikian meningkatkan laju biosintesis katekolamin. Regulasi ini dengan beberapa

sinyal yang berbeda bisa mengontrol aktifitas tirosin hidrosilase dan dapat menggambarkan bagaimana beberapa jalur berbeda bisa menjangkau untuk mempengaruhi enzim pokok yang terlibat dalam transmisi sinap (gambar 9).¹²



Gambar 9. Regulasi tirosin hidrosilase oleh protein fosforilasi. Enzim ini mengatur sintesis neurotransmitter katekolamin di stimulasi oleh berbagai sinyal intraselular.⁵

SIMPULAN

Proses intrasel di neuron dimulai saat sinyal kimia ekstrasel, seperti neurotransmitter, melekat di reseptor yang spesifik yang kemudian akan mengaktifkan kaskade reaksi intrasel termasuk disini adalah protein GTP, second messenger, protein kinase, kanal ion dan protein efektor lainnya yang akan merubah sesaat keadaan fisiologi dari sel target. Sinyal intrasel ini juga akan merubah dalam jangka panjang dengan mengganggu transkripsi gen sehingga akan merubah komposisi protein sel target. Banyak komponen terlibat pada sinyal intrasel ini yang akan mengontrol neuron, sehingga diperlukan koordinasi sinyal elektrik dan kimiawi di dalam sistem saraf.

Telah dibahas disini mengenai berbagai hantaran sinyal di neuron, termasuk jalur sinyal, tipe reseptor, protein G dan target molekularnya, *second messenger*, target *second messenger*, *NGF/TrkA*, long-term depression (LTD), dan fosforilasi tirosin hidrosilase.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alberts B. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. Garland science, Taylor & Francis Group, USA. 2008.
2. Berridge J. *Neuronal Signaling in Cell Signalling Biology*. Module 10. Portland Press. USA. 2009.
3. Rogan SC, Roth BL. *Remote Control of Neuronal Signaling*. *Pharmacol Rev*. 2011. 63(2): 291–315.
4. Firestein BL. *Neuron Chemistry in Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, Edited by Robert A. Meyers, 2nd Ed, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, USA. 2004.
5. Dale Purves. *Neuroscience*. 3rd Ed. Sinauer Associates, Inc. USA. 2008.
6. Siegel A, Sapru HN. *Essential neuroscience*. Second Ed. Lippincott Williams & Wilkins. USA. 2011.
7. Siegel GJ. *Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular and Medical Aspects*, Seventh Ed, Elsevier Academic Press, USA. 2006.
8. Premont RT. *Once and Future Signaling, G Protein-Coupled Receptor Kinase Control of Neuronal Sensitivity*. *NeuroMolecular Medicine*. 2005. 7:129-147.
9. Strock J, Diversé-Pierluissi M. *Ca²⁺ Channels As Integrators of G Protein-Mediated Signaling in Neurons*. *Mol Pharmacol* 2004. 66:1071–1076.
10. Dontchev VD, Letourneau PC. *Nerve growth factor and semaphorin 3A signaling pathways interact in regulating sensory neuronal growth cone motility*. *J Neurosci*. 2002. 1;22(15):6659-69.
11. Cui Qi. *Actions of Neurotrophic Factors and Their Signaling Pathways in Neuronal Survival and Axonal Regeneration*. *Molecular Neurobiology*. 2006. 33(2):155–179.
12. Blank T, Nijholt I, Grammatopoulos DK, Randeve HS, Hillhouse EW, Spiess J. *Corticotropin-Releasing Factor Receptors Couple to Multiple G-Proteins to Activate Diverse Intracellular Signaling Pathways in Mouse Hippocampus: Role in Neuronal Excitability and Associative Learning*. *The Journal of Neuroscience*. 2003. 23(2):700–707.
13. Hansson E, Rönnbäck L. *Glial neuronal signaling in the central nervous system*. *FASEB J*. 2003. 17(3):341-8