Cara Mudah Memahami Sel Sebagai Unit Utama Penyusun Tubuh

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami apa itu sel, bagaimana peran komponen sel dalam menunjang aktivitas kehidupan sel. Sel merupakan komponen unit terkecil yang menyusun tubuh manusia. Sehingga gangguan atau kerusakan sel merupakan awal dari sebuah masalah kesehatan di tubuh kita.

Tentang Penulis

dr. Rachmat Hidayat, M.Sc memulai karir di dunia pendidikan sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sejak tahun 2012 yang telah menyelesaikan studi S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011) di Fakultasi Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan menyelesaikan pendidikan S2 IKD Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (2012-2014). Beliau telah memiliki 25 Hak Paten yang telah diakui oleh Kementrian Hukum dan HAM Indonesia, terkait pengembangan modalitas terapi baru dalam bidang kedokteran dengan memanfaatkan teknologi dan bahan alam. Penulis juga memiliki lebih dari 150 publikasi di jurnal internasional Bereputasi terkait penelitian biomolecular dan herbal medicine dan juga sudah memiliki buku ajar 18 buah.

Tentang Penulis

dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ menyelesaikan studi pendidikan S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011). Penulis melanjutkan pendidikan Spesialis Kedokteran Jiwa di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada 2013-2017. Saat ini penulis aktif meneliti dan telah menghasilkan lebih dari 50 publikasi di Jurnal Internasional dan juga sudah memiliki buku ajar 10 buah. Beliau merupakan founder dan komite ilmiah dari CMHC-Sains and Research Center

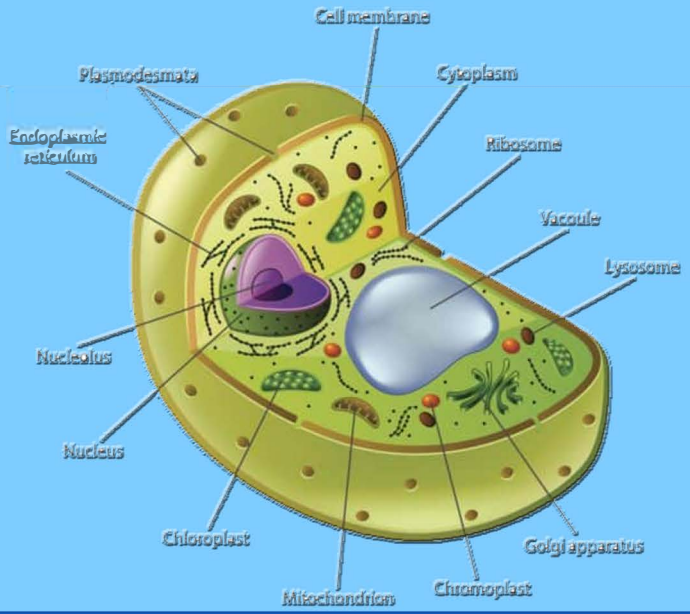
HM Publisher

CV. Hanif Medisiana
Jl Sirna Raga no 99,
Kel. 8 Ilir, Kec. Ilir Timur III,
Palembang, Sumatera Selatan

Cara Mudah Memahami Sel Sebagai Unit Utama Penyusun Tubuh

HM Publisher

Cara Mudah Memahami Sel Sebagai Unit Utama Penyusun Tubuh



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ

Cara Mudah Memahami Sel Sebagai Unit Utama Penyusun Tubuh

Rachmat Hidayat

Patricia Wulandari

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan, HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Cara Mudah Memahami Sel Sebagai Unit Utama Penyusun Tubuh

Penulis
Rachmat Hidayat
Patricia Wulandari

ISBN: 978-623-97681-3-3
Hak Penerbit pada CV Hanif Medisiana Palembang
Anggota IKAPI (No. 021/SMS/21)

Editor
Erik Extriada

Cover Desain
Juna Sendri

Cetakan Perdana, Juli 2022
14,8 x 21
X, 177 hlm

Layout
Tim Produksi Hanif Medisiana

Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014
Tentang Hak Cipta

Pasal 113

Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanawata'ala yang telah memberikan limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan ini. Penulis berharap penulisan buku ajar ini dapat membantu mahasiswa kedokteran dan kesehatan serta pelajar dalam memahami terkait konsep dan pemahaman biologis dan fisiologis tubuh. Penulis berharap juga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca secara luas. Dalam penulisan buku ini, penulis menyadari bahwa materi buku ini masih jauh dari harapan dan kesempurnaan, namun penulis telah berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyelesaikan buku ini dengan sebaik-baiknya.

Palembang, Juli 2022

Penulis

SINOPSIS

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami apa itu sel, bagaimana peran komponen sel dalam menunjang aktivitas kehidupan sel. Sel merupakan komponen unit terkecil yang menyusun tubuh manusia. Sehingga gangguan atau kerusakan sel merupakan awal dari sebuah masalah kesehatan di tubuh kita.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar 4
Daftar Isi 6
Pendahuluan 7
Biologi Sel 9
Prokariot dan Eukariot 9
Fungsi Sel 11
Struktur dan Fungsi Komponen Sel 14
Nukleus 14
Organel Sitoplasmik 17
Ribosom 19
Retikulum Endoplasma 19
Retikulum Endoplasma, Lipatan Protein,
dan Stres RE 21
Pelipatan Protein 23
Kompleks Golgi 23
Lisosom 24
Peroksisom 33
Mitokondria 34
Sitosol 37
Sitoskeleton 38
Membran Plasma 42
Komposisi Membran 46
Lipid 50
Protein 52

Regulasi protein dalam sebuah sel: Proteostasis 58
Reseptor Seluler..... 62
Adhesi Sel ke Sel..... 65
Matriks Ekstraseluler dan Membran Basal 65
Fungsi Matriks Ekstraseluler 68
Molekul Adhesi Sel (CAMs)..... 70
Sambungan Sel Khusus 71
Komunikasi Seluler dan Transduksi Sinyal..... 74
Transduksi Sinyal..... 79
Pembawa Pesan Ekstraseluler dan Regulasi Kanal.... 82
Pembawa Pesan Kedua 84
Metabolisme Seluler..... 91
Peran Adenosin Trifosfat 92
Makanan dan Produksi dari Energi Sel 93
Fosforilasi Oksidatif 98
Transpor Membran: *Intake dan Output* Seluler..... 101
Elektrolit sebagai Zat Terlarut..... 106
Tranpor Pasif: Difusi, Filtrasi, dan Osmosis 108
Difusi..... 108
Filtrasi: Tekanan Hidrostatik 111
Osmosis..... 113
Transpor Aktif Na+ dan K+..... 117
Transpor oleh Formasi Vesikel 122
Endositosis 122
Endositosis Dimediasi Clathrin 126

Endositosis Dimediasi Caveolae 128
Endositosis Tidak Bergantung pada
Clathrin dan Caveolin 128
Eksositosis..... 132
Pergerakan Impuls Listrik: Potensial Membran 134
Reproduksi Sel: Siklus Sel 138
Fase Mitosis dan Sitokinesis 142
Sistem Kontrol Siklus Sel..... 144
Kontrol Pertumbuhan dan Pembelahan Sel:
Mitogen, Faktor Pertumbuhan, dan Faktor
Bertahan Hidup 147
Respon Kerusakan DNA: Menghambat
Pembelahan Sel 152
Jaringan 154
Pembentukan Jaringan..... 154
Jenis Jaringan 158
Jaringan Epitel 158
Jaringan Ikat 160
Jaringan Otot 161
Jaringan Neural..... 161
Ringkasan 162

Biologi Sel

Seluruh fungsi tubuh bergantung pada integritas sel. Oleh karena itu, memahami biologi sel penting secara intrinsik untuk memahami penyakit. Suatu informasi yang sangat banyak mengungkapkan bagaimana sel bersikap sebagai organisme dengan banyak sel yang "sosial". Inti dari biologi sel adan komunikasi sel ("percakapan sel")—bagaimana pesan berasal dan ditransmisikan, diterima, diinterpretasikan, dan digunakan oleh sel. Percakapan yang efisien ini antara, dan di dalam sel mempertahankan fungsi sel dan spesialisasinya. Sinyal interseluler memampukan masing-masing sel untuk menentukan posisinya dan peran khususnya. Sel harus mendemonstrasikan suatu "kesukaan kimiawinya" untuk sel lain dan lingkungan yang mengelili mereka untuk mempertahankan integritas dari seluruh organisme. Ketika mereka tidak lagi menoleransi kesukaan ini, percakapannya berakhir dan sel beradaptasi (kadangkala perubahan fungsi) atau menjadi rentan terhadap isolasi, cedera, penyakit, atau bahkan kematian.

Prokariot dan Eukariot

Sel hidup pada umumnya dibagi menjadi dua kelas besar—eukariot dan prokariot. Sel pada hewan dan

tumbuhan lebih tinggi adalah eukariot, seperti organisme sel tunggal jamur, protozoa, dan kebanyakan algae. Prokariot meliputi sianobakteria (alga biru-hijau), bakteri, dan rickettsia. Prokariot dahulu dipelajari sebagai inti subjek biologi molekular. Penenakan saat ini terletak pada sel eukariot; banyak dari struktur dan fungsi mereka tidak memiliki pasangan pada sel bakteri.

Eukariot (*eu* = bagus; *karyon* = nukleus; juga dieja sebagai "eukariot") lebih luas dan memiliki anatomi intraseluler dan organisasi yang lebih luas dibandingkan prokariot. Sel eukariotik memiliki karakteristik kompartemen intraseluler terikat membran, disebut *organel*, yang meliputi nukleus yang terdefinisi dengan baik. **Prokariot** tidak memiliki organel, dan material nukleus mereka tidak terbungkus oleh membran nukleus. Sel prokariotik ditandai dengan kurangnya inti yang berbeda-beda.

Selain memiliki perbedaan struktural, sel prokariotik dan eukariotik berbeda dalam komposisi kimiawi dan aktivitas biokimiawinya. Nukleus sel prokariotik membawa informasi genetik dalam kromosom tunggal sirkular, dan mereka tidak memiliki kelas protein yang disebut *histon*, yang pada sel eukariotik berikatan dengan asam deoksiribonukelat (DNA) dan terlibat dalam supercoiling dari DNA (lihat Gambar 1.2). Kita

sekarang paham bahwa loop dan coiling dari DNA penting untuk banyak penyakit. Sel eukariotik memiliki beberapa kromosom. Produksi protein, atau sintesis, pada kedua kelas sel tersebut juga berbeda karena perbedaan struktural utama pada asam ribonukleat (RNA)—kompleks protein. Perbedaan lainnya meliputi perbedaan pada mekanisme transpor emlintasi membran sel terluar dan perbedaan pada kandungan enzim.

Fungsi Sel

Sel menjadi terspesialisasi melalui proses **diferensiasi,** atau maturasi, sehingga beberapa sel akhirnya menampilkan satu fungsi dan sel lain menampilkan fungsi lainnya. sel dengan fungsi yang berkembang dengna baik, seperti perpindahan, seringkali kekurangan fungsi lainnya, seperti produksi hormon, yang lebih banyak berkembang pada beberapa tipe sel terspesialisasi lainnya.

Delapan fungsi utama sel antara lain:

- *Perpindahan.* Sel otot dapat menghasilkan kekuatan yang menimbulkan gerakan. Otot yang menempel pada tulang menghasilkan gerakan tungkai, sedangkan yang menutupi organ berongga atau

kavitas bergerak atau mengosongkan isi organ ketika mereka berkontraksi. Sebagai contoh, kontraksi sel otot polos yang mengelilingi pembuluh darah mengubah diameter pembuluh darah; kontraksi otot dinding vesika urinaria menghasilkan urin.

- *Konduktivitas.* Konduksi sebagai respon terhadap stimulus ditandai oleh gelombang eksitasi, suatu potensial listrik yang berjalan melalui permukaan sel untuk mencapai bagiannya. Konduktivitas merupakan fungsi utama sel saraf.
- *Penyerapan* metabolik. Seluruh sel mengambil dan menggunakan nutrien dan substansi lainnya dari sekeliling mereka. Sel di usus dan ginjal terspesialisasi untuk menyerap keluar. Sel di tubulus ginjal menyerap kembali cairan dan sintesis protein. Sel epitel usus menyerap kembali cairan dan sintesis enzim protein.
- *Sekresi.* Sel tertentu, seperti sel kelenjar mukosa, dapat menghasilkan substansi baru dari substansi yang mereka serap lalu mensekresikan substansi baru tersebut untuk diberikan pada yang memerlukan. Sel glandula adrenal, testis, dan ovarium dapat mensekresikan steroid hormon.

- *Ekskresi.* Seluruh sel dapat menyingkirkan diri mereka sendiri dari produk buangan hasil dari pecahan metabolik nutrien. Kantong terikat membran (lisosom) dalam sel mengandung enzim yang memecah, atau mencerna, molekul besar, mengubah mereka menjadi produk buangan yang dilepaskan dari sel.
- *Respirasi.* Sel menyerap obsigen, yang digunakan untuk transformasi nutrien menjadi energi dalam bentuk ATP. Respirasi sel, atau oksidasi, terjadi dalam organel yang disebut mitokondria.
- *Reproduksi.* Pertumbuhan jaringan terjadi ketika sel membesar dan bereproduksi. Bahkan tanpa pertumbuhan, pemeliharaan jaringan membutuhkan sel baru untuk diproduksi untuk menggantikan sel yang hilang secara wajar melalui kematian sel. Tidak semua sel mampu membelah secara terus-menerus.
- *Komunikasi.* Komunikasi sangat penting bagi sel untuk bertahan dalam lingkungan sel. Sel pankreatik, contohnya, mensekresikan dan melepaskan insulin yang penting bagi sinyal sel otot untuk menyerap gula dari darah menjadi energi. Komunikasi yang konstan memampukan pemeliharaan keadaan dinamis yang stabil.

Struktur dan Fungsi Komponen Sel

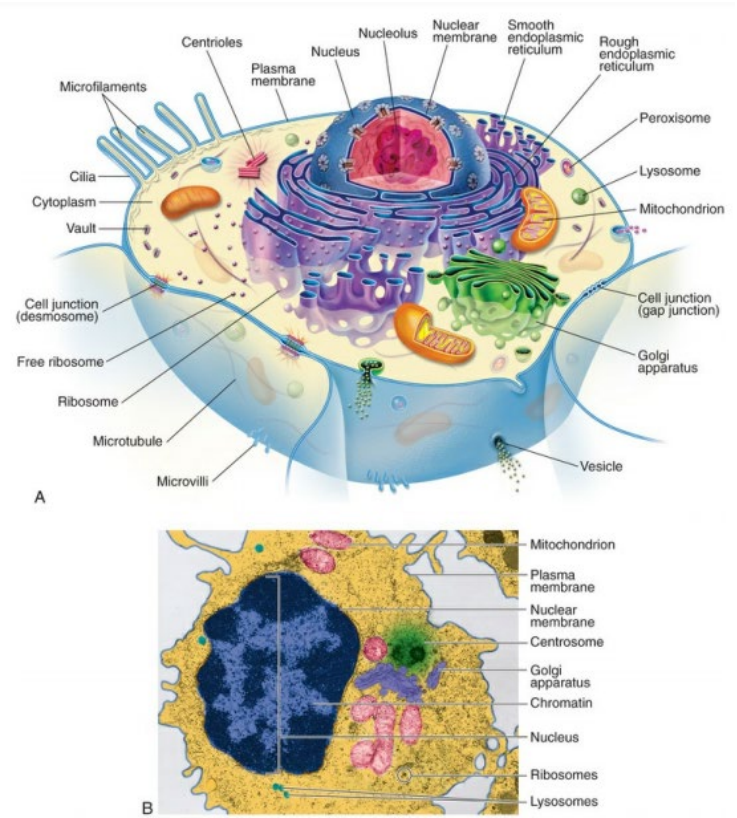
Gambar 1.1 menunjukkan sel eukariotik tipikal. Terdiri dari 3 komponen: membran lebih luar yang disebut membran plasma, atau plasmalemm; berisi cairan yang disebut **sitoplasma**; dan organ intraseluler, atau organel, yang terikat pada membran dan meliputi nukleus. Peneliti tercengang oleh perkembangan mikroskop dan perangkat lunak komputer yang memampukan resolusi hingga skala nano—sel menjadi tampak hidup dengan dunia molekular yang lebih terlihat. Memahami struktur dan fungsi akan mengungkapkan, contohnya, bagaimana sel merespon pada kekuatan mekanik atau bergabung dari pola ekpresi gen yang berbeda. Keseluruhan dampaknya pada biologi sangatlah luar biasa.

Nukleus

Nukleus, yang dikelilingi oleh sitoplasma dan umumnya berlokasi di pusat sel, merupakan organel terikat membran terbesar. Dua membran lentur meliputi **selubung nukleus** (gambar 1.2, A). Selubung nukleus tampak bopeng dengan lubang, yang disebut **celah nukleus,** dimana **kompleks celah nukleus** (NPC) terletak dalam posisi yang memungkinkan molekul bergerak antara nukleus dan sitosisl (lihat gambar 1.2,

A, B, dan D). Membran lebih luar berlanjut menjadi membran retikulum endoplasmik (lihat gambar 1.1). Membran lebih dalam menutupi nukleus. Nukleus mengandung **nukleolus,** struktur kecil, padat terdiri dari sebagian besar RNA; kebanyakan DNA sel; dan protein terikat DNA, histon, yang meregulasi kerjanya. Rantai DNA pada sel eukariotik sangat luas sehingga risiko kerusakannya tinggi. Oleh karena itu, histon yang berikatan dengan DNA menyebabkan DNA berlipat menjadi kromosom (gambar 1.2, C). Pengemasan DNA menjadi kromosom yang kuat penting untuk pembelahan sel pada eukariot.

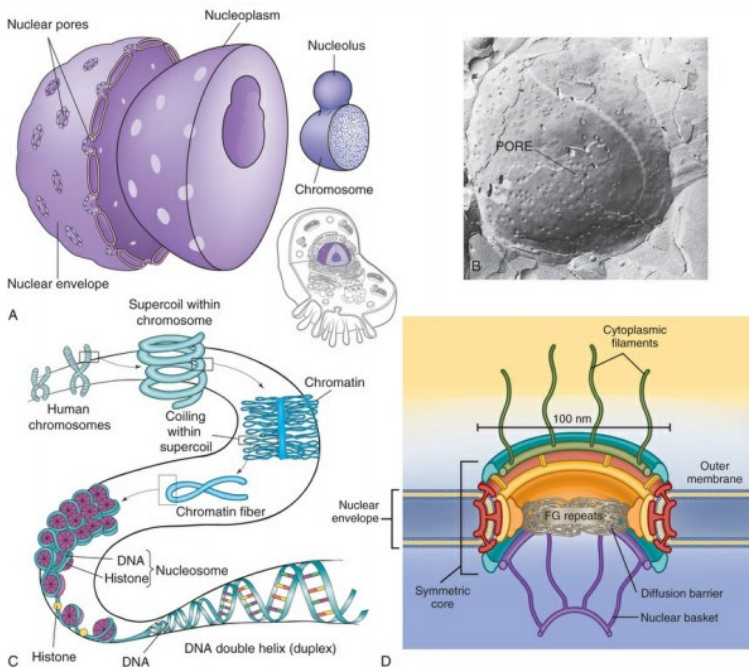
Fungsi utama nukleus adalah pembelahan sel dan kontrol dari informasi genetik. Fungsi lainnya meliputi replikasi dan perbaikan DNA dan transkripsi dari informasi yang tersimpan dalam DNA. Informasi genetik ditranskripsikan menjadi RNA, yang dapat diproses menjadi kurir, transpor, dan RNA ribosom dan diperkenalkan pada sitoplasma, dimana ia mengarahkan aktivitas seluler. Kebanyakan pembentukan RNA terjadi di nukleolus.



GAMBAR 1.1 Sel Tipikal atau Gabungan. A, Interpretasi artis dari struktur sel. B, Mikrograf dengan peningkatan warna elektron dari sel. Keduanya menunjukkan banyak mitokondria yang dikenal sebagai "tanaman kekuatan dari sel". Catat juga, titik-titik yang banyak sekali yang membatasi retikulum endoplasma. Ini adalah ribosom, "pabrik protein" sel.

Organel Sitoplasmik

Sitoplasma merupakan cairan akuos **(sitosol)** yang mengisi **matriks sitoplasma**—ruang antara selubung nukleus dan membran plasma. Sitosol mewakili sekitar separuh volume dari sel eukariotik. Ia mengandung jutaan enzim yang terlibat dan metabolisme menengah dan penuh sesak dengan ribosom yang menghasilkan protein. Sitosol merupakan bagian utama untuk sintesis dan degradasi protein. Protein yang baru terbentuk tetap berada di sitosol jika sinyal untuk transporasi ke organel sel kurang. Organel yang tergantung di sitoplasma tertutup dalam membran biologis, yang memampukan mereka melakukan fungsi yang membutuhkan lingkungan biokimiawi yang berbeda secara simultan. Fungsi ini, kebanyakan secara langsung dikode oleh pesan yang dibawa dari nukleus oleh RNA, termasuk sintesis protein dan hormon dan transpor keluar dari sel, isolasi dan eliminasi produk buangan dari sel, proses metabolik, pemecahan dan pembuangan debris sel dan protein asing (antigen), dan pemeliharaan struktur sel dan motilitasnya. Juga, sitosol berfungsi sebagai unit penyimpanan lemak, karbohidrat, dan vesikel sekretori.



GAMBAR 1.1 Nukleus. Nukleus terdiri dari membran ganda, yang disebut selubung nukleus, yang menutupi interior berisi cairan, yang disebut nukleoplasma. Kromosom tergantung dalam nukleoplasma (diilustrasikan disini lebih besar dari ukuran sebenarnya untuk menunjukkan untai DNA yang padat). Pembengkakan pada satu atau lebih titik di kromosom, tampak pada gambar A, terjadi pada nukleolus dimana gen dilipatgandakan menjadi RNA. Selubung nukleus memiliki celah. B, Celah-celahnya tampak seperti lesung pipi dalam etsa beku dari selubung nukleus. C, DNA berlipat histon pada kromosom. D, Kompleks celah nukleus.

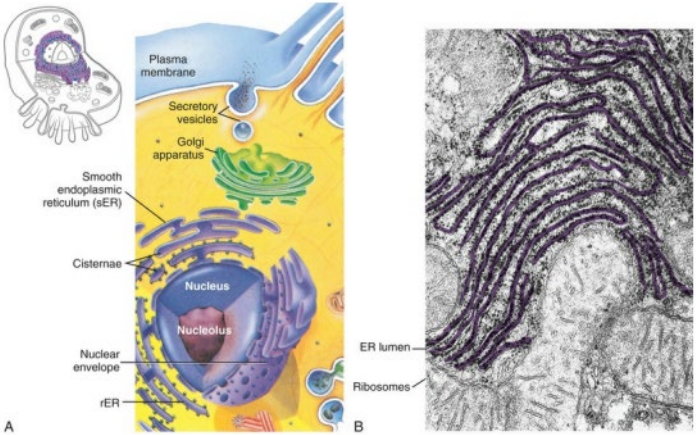
Ribosom

Ribosom adalah kompleks protein-RNA (nukleoprotein) yang disintesis di nukleolus dan disekresikan ke dalam sitoplasma melalui celah dari selubung nukleus yang disebut kompleks celah nukleus (NPC). Ribosom yang kecil ini dapat mengambang bebas di sitoplasma atau mengikat diri mereka ke membran luar retikulum endoplasma (lihat gambar 1.1, *A*). Fungsi utama mereka adalah menyediakan bagian untuk sintesis protein seluler. Ribosom yang baru terbentuk mensintesis suatu "untai pengenalan", atau sinyal, seperti suatu alamat atau surat. Partikel pengenalan sinyal (SRP) di sitosol terikat pada ribosom setelah mengenal SRP. *Ribophorin,* protein penerima ditemukan di bagian keras retikulum endoplasma (RE), bertindak sebagai sisi "alamat" atau sisi yang mengikat. Protein yang sedang berkembang lewat melalui membran RE menuju lumen. SRP dibuang dan rantai protein baru berlipat-lipat menjadi konformasi akhirnya.

Retikulum Endoplasma

Retikulum Endoplasma (RE) *(endo* = di dalam; *plasma* = sitoplasma; *retikulum* = jaringan) merupakan pabrik membran yang khusus mensintesis dan transpor protein dan komponen lipid dari sebagian besar organel sel. Ia memiliki jaringan

tubular atau saluran seperti kantong (sisterna) yang meluas melalui sitoplasma dan berlanjut hingga membran luar nukleus (gambar 1.3). Membran yang berlipat-lipat yang mengelilingi sisterna dari retikulum endoplasma bisa jadi *keras* (granular) atau *halus* (agranular). **Retikulum endoplasma yang keras (rER)** bersifat keras karena ribosom dan partikel ribonukleoprotein yang terikat dengannya (lihat gambar 1.3). Beberapa protein disintesis oleh ribosom ini menetap di RE, dan yang lainnya digunakan untuk membangun membran organel lain (kompleks Golgi, lisosom, peroksisom, dan nukleus) dan sel itu sendiri. Penting bahwa RE bertanggung jawab pada banyak sekali sintesis protein sel dan lipatannya, dan peran baru dari RE adalah mengenali adanya stres seluler. Memahami mekanisme stres seluler akan membantu diagnosis dan tatalaksana dari penyakit.



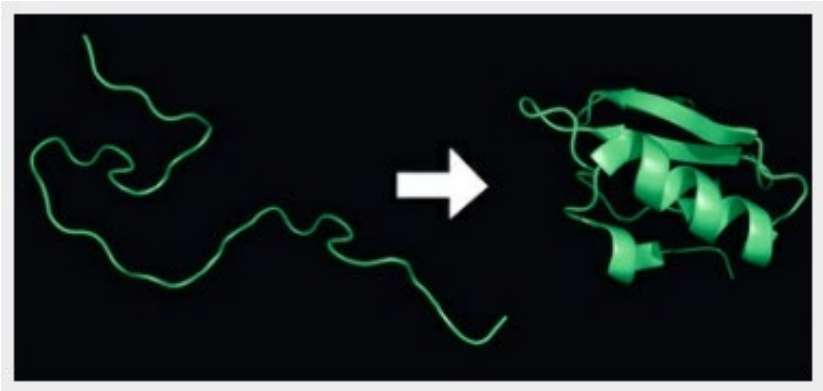
GAMBAR 1.3 Retikulum Endoplasma (RE). A, RE terdiri dari RE kasar *(rER)* tersusun atas ribosom yang terbungkus sisterna dan vesikel dari RE halus *(sER)*. B, mikograf elektron dari RE kasar dan halus.

Apa yang Baru?

Retikulum Endoplasma, Lipatan Protein, dan Stres RE

Lipatan protein di RE bersifat penting bagi kita. Sebagaimana kerja biologis, protein menunjukkan fungsi vital dalam setiap sel. Untuk melakukan pekerjaan ini, protein harus berlipat-lipat menjadi struktur kompleks tiga dimensi (lihat gambar). Kebanyakan protein yang disekresikan *berlipat* dan dimodifikasi dalam kesalahan bebas, namun RE atau stres sel, mutasi, atau kesalahan acak selama sintesis protein (stokastik) dapat mengurangi jumlah lipatan atau rasio lipatan. Proses patofisiologi, seperti infeksi virus, toksin lingkungan, dan ekspresi protein mutan, dapat mengganggu lingkungan RE yang sensitif. Proses alami juga dapat mengganggu lingkungan, seperti pembentukan protein besar yang memakan tempat di RE. Gangguan ini menyebabkan akumulasi dari protein sel yang imatur dan abnormal, memicul **stres RE.** Untungnya, RE memiliki beberapa cara aman untuk membantu proses lipatan, contohnya, protein serupa yang disebut *chaperon* yang memfasilitasi proses lipatan dan mencegah pembentukan jenis yang diluar jalur. Karena sel khusus memproduksi sejumlah besar protein

sekresi, pegerakan atau lonjakan melalui RE tergolong dahsyat. Oleh karena itu, protein yang gagal melipat yang tidak diperbaiki di RE diamati pada beberapa penyakit dan mampu menginisiasi apoptosis atau kematian sel. Telah diketahui baru-baru ini bahwa retikulum endoplasma memediasi jalur pensinyalan intraseluler sebagai respon terhadap akumulasi dan protein yan gagal atau salah melipat; jalur adaptif ini dikenal sebagai **respon protein tidak melipat (UPR).** Pengamat sedang mempelajari inflamasi terkait UPR dan bagaimana UPR digandakan pada inflamasi dalam penyakit. Penyakit tertentu seperti Alzheimer, Parkinson, Prion, amyotrophic lateral sclerosis, DM, dan sepsis. Hal lainnya yang sedang dipelajari adalah stres RE dan bagaimana ia mempercepat disfungsi sel terkait usia. Secara keseluruhan, RE merupakan organel utama untuk kontrol kualitas protein.



Pelipatan Protein

Masing-masing protein ada sebagai suatu polipeptida yang tidak terlipat *(kiri)* atau lilitan acak setelah proses translasi dari untaian mRNA menjadi rantai lurus asam amino. Dari asam amino lalu berinteraksi satu dengan yang lain, mereka memproduksi struktur tiga dimensi yang disebut protein terlipat *(kanan)* yang merupakan asalnya.

Retikulum endoplasma halus (sER) tidak memiliki ribosom atau partikel ribonukleoprotein (lihat gambar 1.1). Agaknya, permukaan membran dari retikulum endoplasmik halus mengandung enzim yang terlibat dalam sintesis hormon steroid dan bertanggung jawab terhadap macam-macam reaksi yang diperlukan untuk membuang substansi toksisk dari sel. Retikulum endoplasma berkomunikasi dengan kompleks Golgi dan berinteraksi dengan organel lain, terutama lisosom dan peroksisom.

Kompleks Golgi

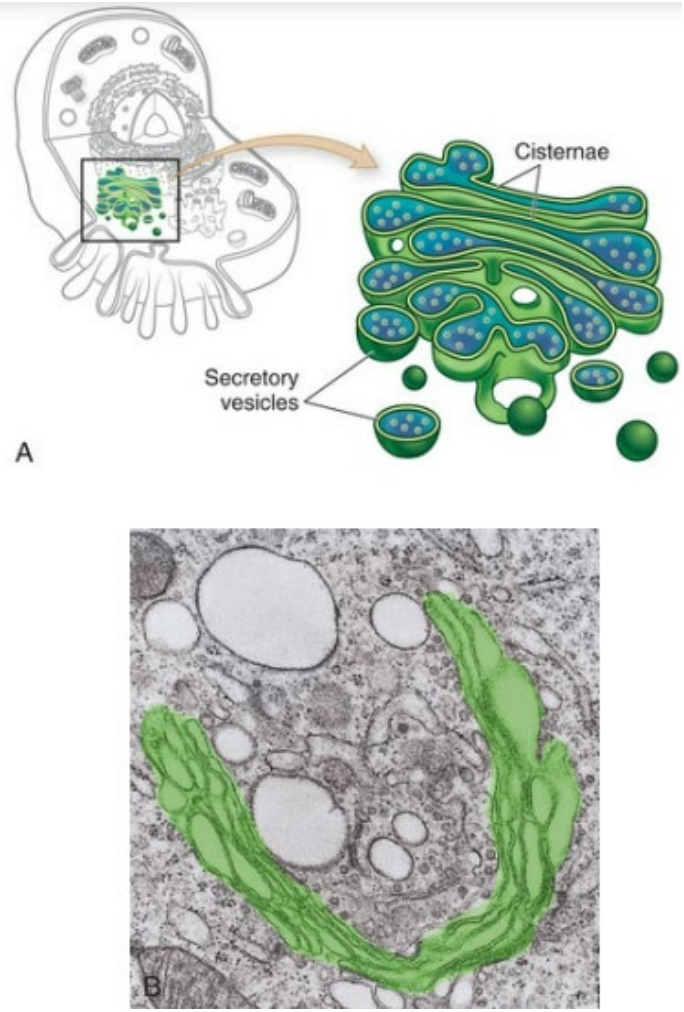
Kompleks Golgi atau **Aparatus Golgi** adalah jaringan yang terdiri dari membran datar, halus dan vesikel yang seringkali berlokasi di nukleus sel (gambar 1.4). Protein dari RE diproses dan dikemas menjadi membran kecil

yang terikat pada kantong atau vesikel yang disebut **vesikel sekretori**, yang terkumpul di lipatan membran terakhir dari kompleks Golgi—disebut **sisterna** (seperti tumpukan roti pita). Vesikel sekretori lalu hancur dari badan Goli dan bermigrasi ke beberapa tujuan intraseluler dan ekstraseluler, termasuk membran plasma. Vesikel menyatu dengan membran plasma, dan kandungan mereka dilepaskan dari sel. Vesikel yang diketahui paling baik adalah mereka yang memiliki mantel dan membuat protein **klatrin** secara luas dan disebut *vesikel-mantel klatrin.* Mereka bertunas dari kompleks Golgi di jalur sekretori luar dan dari membran plasma d jalur endositik dalam. Protein yang baru dibentuk oleh RE dibawa dari jaringan Golgi ke *endosom* oleh transpor vesikel-mantel klatrin sebelum diproses ke lisosom. Banyak molekul, termasuk lipid, protein, glikoprotein, dan enzim dari lisosom, melintasi kompleks Golgi melalui beberapa tahap dalam pematangan mereka. Kompleks Golgi merupakan pabrik penyulingan dan mengarahkan lalu lintas (contoh: molekul protein, polinukleotida, polisakarida) di sel (gambar 1.5).

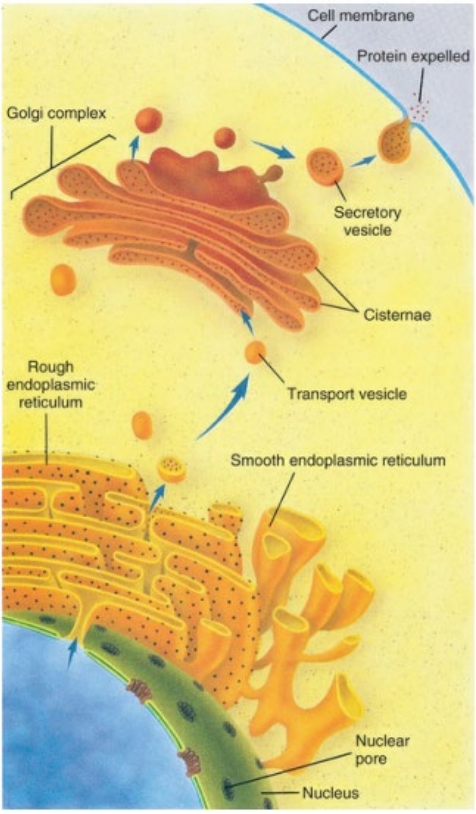
Lisosom

Lisosom (*lyso* = pembubaran; *soma* = badan) merupakan membran tertutup organel (seperti kantong)

yang dipenuhi oleh enzim yang mencerna makromolekul dan mematikan organel intraseluler dan partikel yang ditelan dari luar sel oleh endositosis (lihat gambar 1.1, *A*). Mereka berisikan lebih dari 60 enzim digestif yang disebut **hidrolase,** yang mengkatalisasi ikatan dalam protein, lipid, asam nukleat, dan karbohidrat. Hidrolase berfungsi optimal pada pH asam. Lisosom berfungsi sebagai sistem digestif intraseluler (gambar 1.6, *A*). Enzim lisosomal mampu mencerna kebanyakan unsur seluler dengan lengkap menjadi komponen dasarnya, seperti asam amino, nukleotida, dan karbohidrat. Protein transpor di membran lisosom membawa komponen akhir ini ke sitososl dimana sel dapat menggunakannya kembali atau membuang mereka. Data baru-baru ini telah menukar tampilan bahwa lisosom tidak hanya kotak sampah dan agen daur ulang namun membangkitkan suatu *peran sentral* dari lisosom dalam transduksi sinyal tergantung nutrisi untuk adaptasi seluler.



GAMBAR 1.4 Badan Golgi. A, Perwakilan skematik dari badan Golgi menunjukkan tumpukan kantong datar, atau sisterna, dan sejumlah bola-bola membran kecil, atau vesikel sekretori. B, Transmisi mikrograf elektron menunjukkan Badan Golgi diperjelas dengan warna.

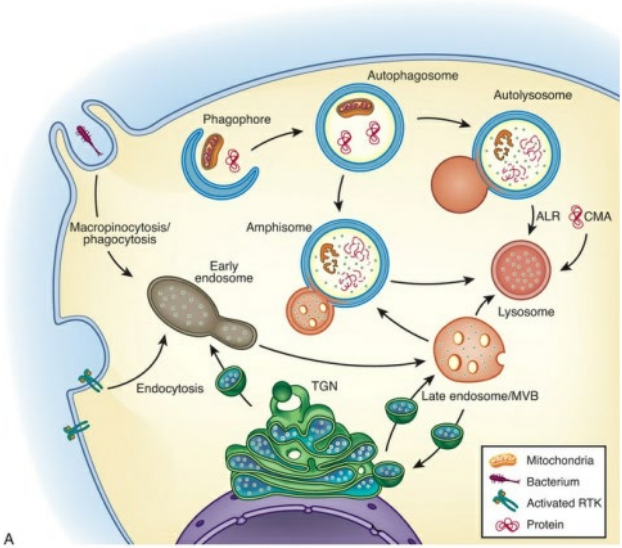


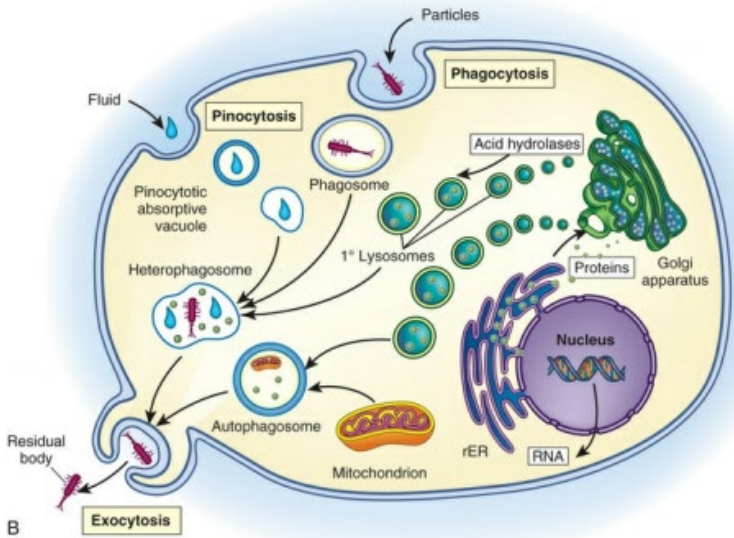
GAMBAR 1.5 Bagaimana Sistem Membran Internal dari Tumpukan Sel Protein untuk Ekspor. Instruksi membuat protein yang ditujukan untuk diekspor keluar dari sel, seperti enzim digestif dibuat oleh sel pankreas, pertama kali ditranskripsikan dari DNA oleh RNA di nukleus. RNA lalu meninggalkan nukleus melalui celah nukleus dan diproses menuju lokasi ribosom di RE kasar. Disana, ia menyediakan instruksi untuk untaian yang tepat dari asam amino untuk sintesis enzim digestif spesifik. Ketika sintesis enzim selesai, enzim berjalan melintasi RE dan dibungkus kapsul dalam vesikel transpor. Vesikel transpor

menyatu dengan badan Golgi, melepaskan enzim. Di kompleks Golgi enzim tersebut dimodifikasi lebih jauh dan kemudian dihalangi menuju tumpukan datar, atau sisterna. Disana, enzim menunggu untuk vesikel sekretori, yang akan membawanya keluar menunju perimeter sel, membran sel. Membran vesikel sekretori kemudian menyatu dengan membran sel, dan enzim dilepaskan keluar dari sel.

Temuan fungsi pensinyalan terbaru ini bekerjasama dengan peran degradatif lisosom yang sudah diketahui untuk memediasi fungsi seluler dasar, seperti adaptasi metabolik perasa nutrisi, dan kontrol kualitas protein dan organel. Program kompleks transkripsional mengontrol sintesis, komposisi, dan kuantitas lisosom dan meregulasi kerja mereka untuk menyocokkan kebutuhan yang berkembang dari sel. Perubahan pada fungsi esensial ini bersifat sentral pada patofisiologi dari kondisi yang meluas dan termasuk penyimpanan penyakit, penyaki neurodegeneratif, dan kanker. Lisosom mempertahankan kesehatan seluler karena pembuagan komponen toksik seluler yang efisien, pembuangan organel yang tidak berguna, pemutusan sinyal transduksi, dan mempertahankan keseimbangan metabolik. Penuaan dapat memicu pada kehilangan progresif dari efisiensi lisosomal dan menurunkan kapasitas regenerasi dari organ dan jaringan. Lisosom adalah kunci pensinyalan dari jaringan canggih untuk

adaptasi seluler, dan jaringan tersebut meliputi transporer ion dan nutrien, protein kinase dan fosfatase, dan faktor transkripsi dan regulator tanskripsional. Bersamaan, komponen ini mengintegrasikan fungsinya, seperti kelimpahan nutrien, level energi, dan stresor sel, dan menerjemahkan mereka menjadi instruksi yang meregulasi metabolisme seluler menuju baik itu proliferasi atau inaktivasi. Fungsi pensinyalan memiliki implikasi jarak jauh untuk regulasi metabolik dalam kesehatan dan penyakit.





GAMBAR 1.6 Sistem Endolisosomal dan Empat Jalur untuk Degradasi di Lisosom. A, sistem Endolisosomal. B, Empat jalur untuk degradasi di lisosom dan dalam seluruh jalur ini tahap akhirnya adalah penyatuan dengan lisosom.

Membran lisosomal bertindak sebagai tameng protektif antara enzim digestif yang kuat dalam lisosom dan sitoplasma, mencegah kebocoran mereka menuju matriks sitoplasma. Kerusakan membran oleh berbagai pengobatan atau cedera seluler memicu terjadinya pelepasan enzim lisosomal, yan dapat bereaksi kemudian dengan substrat spesifik mereka, menyebabkan *pencernaan sendiri oleh sel.* Abnormalitas lisosomal terlibat dalam sejumlah kondisi yang melibatkan cedera dan kematian seluler.

Penyakit penyimpanan lisosomal (LSD) bisa jadi merupakan hasil dari defek genetik atau kekurangan satu atau lebih enzim lisosom. Contohnya, kekurangan α-1,4-glukosidase lisosomal memicu akumulasi dari glikogen dalam lisosom yang dikenal sebagai *penyakit Pompe.* Penyakit Tay-Sachs ditandai oleh akumulasi gangliosida GM2 (suatu lipid) di lisosom sebagai hasil dari defisiensi atau ketiadaan heksosaminidase A lisosomal. Pada gout, asam urat yang tidak dicerna terakumulasi dalam lisosom, merusak membran lisosom. Kebocoran enzim lanjutan menghasilkan kematian sel dan cedera jaringan. Empat jalur degradasi lisosom meliputi (1) endositosis, (2) fagositosis, (3) makropinositosis, dan (4) autofagi (gambar 1.6, *A*).

Endositosis adalah pengambilan makromolekul dari cairan ekstraseluler; fagositosis adalah proses penelanan partikel besar atau mikroorganisme dalam sel fagositik, seperti makrofag atau neutrofil; makropinositosis adalah pengambilan cairan, membran, dan partikel yang terikat pada membran plasma yang tidak spesifik; dan autofagi (memakan diri sendiri) dimulai di sitososl dan digunakan untuk mencerna sitosol dan organel yang tidak efektif (lihat Bab 2). Substansi ekstraseluler diambil menuju sel dan dibungkus dalam vesikel terikat mmbran (lihat diskusi

pada endositosis). Lisosom bergabung dengan vesikl membentuk vakuola digestif. Lisosom tetap aktif penuh dengan mempertahankan pH internal rendah. Mereka melakukan ini dengan memompa ion hidrogen menuju interior mereka. Enzim hidrolitik hanya aktif maksimal pada pH asam. Lisosom yang tidak aktif tidak mempertahankan semacam pH asam internal tersebut. Lisosom dalam "pola bertahan" ini disebut **lisosom primer.** Ketika lisosom primer menyatu dengan vakuole atau organel lain, pH mereka menurun dan enzim hidrolitik aktif. Ketika aktif, ia dsiebut **lisosom sekunder,** atau **heterofagosom** (gambar 1.6, *B*).

Sebagaimana sel menyelesaikan masa hidup mereka dan mati, lisosom mencerna debris yang dihasilkan atau bagian usang dengan **autofagi.** Lisosom terlibat dalam proses ini, yang disebut **autodigesti,** disebut juga **autolisosom,** atau **autofagosom** (gambar 1.6, *A,* dan *B*). Pada sel hidup, debris seluler dibungkus dalam vesikel yang bereaksi dengan lisosom untuk menyelesaikan degradasinya. Autofagi mempromosikan keseimbangan karena terlibat dalam biosintesis berkelanjutan dan pergantian sel. Oleh karena itu, autofagi memainkan peran penting dalam kesehatan. Defek dalam autofagi dapat menantang mekanisme pembuangan dari pembuangan mikroba, agregasi protein yang tidak

diperlukan, dan protein abnormal, menghasilkan kontribusi pada penyakit dari kelainan infeksi hingga neurodegenerasi dan kanker.

Produk autofagi (dan fagositosis) keluar dari lisosom dan digunakan kembali oleh sel. Material yang tidak tercerna disimpan dalam vesikel yang disebut **badan residu,** yang isinya dibuang secara aktif dari sel (lihat gambar 1.6). Konsentrasi tinggi lipid dapat berakumulasi dalam badan residu dan bertahan disana dalam waktu lama. Lipid akhirnya dioksidasi, dan substansi pigmentasi mengantung asam lemak tak jenuh ganda dan protein berakumulasi di sel. Substansi pigmentasi ini, dinamakan *lipofuscin,* seringkali disebut "pigmen usia" atau "titik usia", dan diketahui pada individu tua.

Peroksisom

Peroksisom (badan mikro) adalah organel terikat membran yang mengandung beberapa enzim oksidatif seperti *katalase* dan *urat oksidase.* Enzim oksidatif ini dapat mendetoksifikasi senyawa dan asam lemak. Serupa dengan lisosom dalam tampilan mikroskop, peroksisom berbentuk lebih besar dan oval atau iregular. Seperti mitokondria, peroksisom merupakan bagian utama penggunaan oksigen. Peroksisom

dinamakan demikian karena mereka biasanya mengandung enzim yang menggunakan oksigen untuk membuang atom hidrogen dari subtrat spesifik dalam reaksi oksidasi yang menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2). Hidrogen peroksida merupakan oksidan yang kuat, berpotensi menghancurkan jika terakumulasi atau keluar dari peroksisom. Katalase, suatu enzim antioksidan, menggunakan H_2O_2 untuk oksidasi berbagai subtrat lain—fenol, asam format, formaldehid, dan alkohol—melalui reaksi peroksidatif:

$H_2O_2 + R^1H_2 \rightarrow R^1 + 2H_2O$

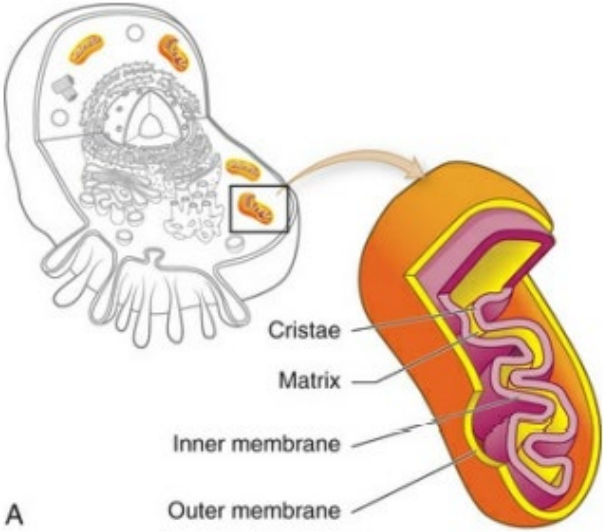
Jadi, pemecahan dari H_2O_2 menghasilkan H_2O dan O_2 (lihat diskusi dari radikal bebas di Bab 2). Peroksisom juga memiliki peran pening dalam sintesis dari fosfolipid terspesialisasi yang penting untuk mielinasi sel saraf. Reaksi seperti itu penting dalam detoksifikasi berbagai sampah dalam sel atau komponen asing yang masuk ke dalam sel, seperti etanol. Kerusakan pada peroksisom dapat memicu terjadinya penyakit.

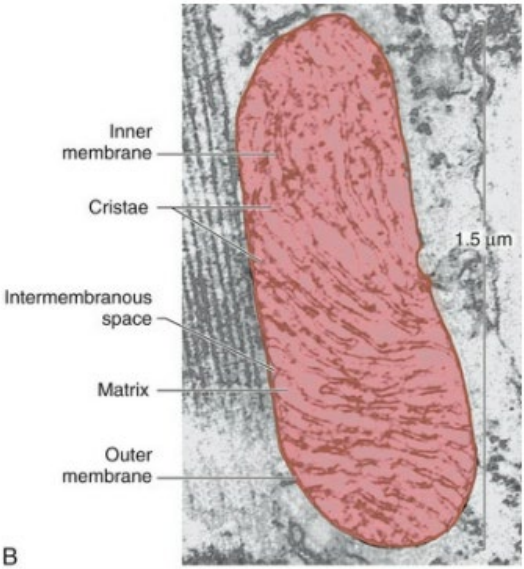
Mitokondria

Mitokondria (*mito* = anyaman; *chondros* = granula), organel yang ditemukan dalam jumlah besar di kebanyakan sel, bertanggung jawab dalam respirasi sel dan produksi energi. Organel sitoplasmik ini tampak

sebagai bola, batang, atau benda berserabut yang terikat oleh membran ganda (gambar 1.7). **Membran terluar** halus dan dikelilingi oleh mitokondrion itu sendiri; membran dalam membelit dalam matriks mitokondria untuk membentuk partisi yang disebut **krista. Membran dalam** mengandung enzim untuk **rantai respirasi**—nama itu diberikan pada rantai transpor elektron. Enzim ini penting dalam proses fosforilasi oksidatif yang menghasilkan kebanyakan ATP sel. Jalur metabolik melibatkan metabolisme karbohidrat, lipid, dan asam amino dan jalur spesial melibatkan urea dan sintesis heme yang berlokasi di matriks mitokondria.

Membran luar bersifat permeabel (mudah dilalui) oleh banyak substansi, namun membran dalam sangat selektif dan mengandung banyak sistem transpor antar membran. Membran dalam mengandung transporer untuk menggerakkan kalsium secara elektrik (ion kalsium). Mitokondria memiliki DNA mereka sendiri yang mengkode enzim yang diperlukan untuk fosforilasi oksidatif.


Cristae
Matrix
Inner membrane
Outer membrane
A


Inner membrane
Cristae
Intermembranous space
Matrix
Outer membrane
1.5 µm
B

GAMBAR 1.7 Mitokondrion. A, Sketsa potongan menunjukkan membran luar dan dalam. Catat bahwa banyak lipatan (krista) dari membran dalam. B, Transmisi mikrograf elektron dari mitokondrion. Walaupun beberapa mitokondira memiliki bentuk kapsul yang tampak disini, kebanyakan berbentuk bundar atau oval.

Sitosol

Sitosol adalah bagian gelatin, semi-cair dari sitoplasma yang bertanggung jawab sekitar 55% dari total volume sel. Fungsi sitosol meliputi metabolisme menengah yang melibatkan reaksi biokimiawi enzimatik; sintesis protein ribosomal; dan penyimpanan karbohidrat, lema, dan vesikel sekretori.

Metabolisme menengah mengacu pada reaksi kimiawi intraseluler yang meliputi sintesis, degradasi, dan transformasi dari molekul organik kecil (contohnya gula sederhana, asam lemak, dan asam amino). Seluruh metabolisme menengah ini terjadi di sitoplasma atau bagian dari dalam sel yang tidak ditempati oleh nukleus—dengan kebanyakan metabolisme terjadi di sitosol. Reaksi ini memampukan energi digunakan untuk mempertahankan aktivitas seluler dan menyediakan substrat untuk mempertahankan integritas sel.

Sintesis protein ribosomal mengambil tempat di ribosom bebas di sitosol. Ribosom sitosolik yang mensintesis protein identik dikumpulkan dalam "pabrik" yang dikenal sebagai **poliribosom.**

Kelebihan nutrien tersimpan yang tidak segera digunakan untuk produksi ATP diubah dalam sitosol menjadi bentuk simpanan; contohnya, kelebihan glukosa disimpan sebagai glikogen. Massa sementara ini dikenal sebagai *inklusi* (lihat Bab 2). Vesikel sekretori yang diproses dan dikemas oleh RE dan kompleks Golgi juga bertahan di sitosol. Dengan pensinyalan, vesikel mengantar dan mengosongkan isi mereka keluar dari sel.

Sitoskeleton

Seluruh sel eukariotik mengandung struktur internal yang rumit dan terspesialisasi di sitosol yang menyediakan "otot dan tulang" dari sel—**sitoskeleton.** Sitoskeleton mempertahankan bentuk sel dan organisasi internal, dan mengizinkan pergerakan substansi di dalam sel dan pergerakan dari projeksi eksternal (silia atau mikrovili; flagela di sperma) keluar dari membran palsma. Skeleton internal tersusun atas jaringan filamen protein; tiga tipe utama dari filamen meliputi filamen aktin, mikrotubula, dan filamen

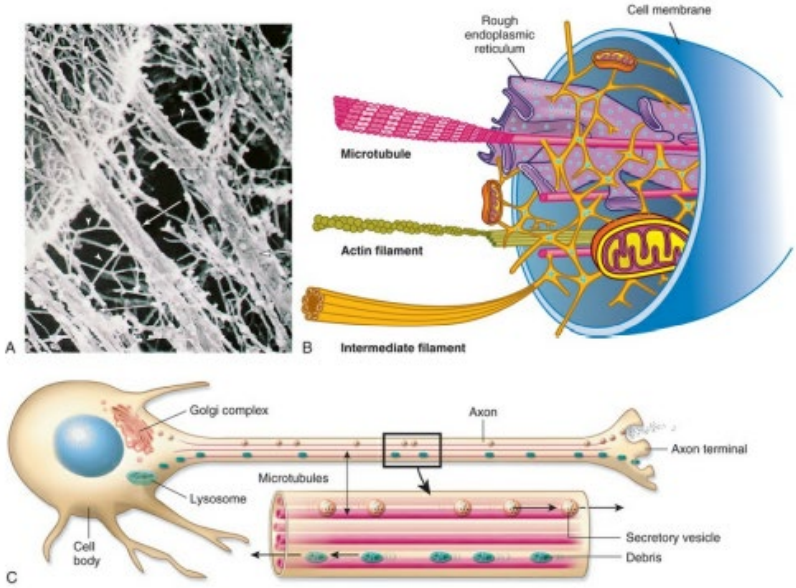
intermediet. Filamen ini secara kolektif mempromosikan kekuatan sel, bentuk, dan pergerakan.

Dengan menerjemahkan kekuatan mekanik dan deformasi menjadi sinyal biokimiawi, sel merasakan lingkugan fisik mereka termasuk matriks ekstraseluler, sel tetangga, dan stres fisik. Sitoskeleton terlibat dengan matriks ekstraseluler dan interior nukleus dalam transmisi kekuatan (kekuatan mekanik) yang disebut mekanotransduksi.

Mekanotransduksi menggambarkan proses seluler yang menerjemahkan stimulus mekanik menjadi sinyal biokimiawi, memampukan sel beradaptasi dengan sekitarnya. Sel robek, namun, hal itu melibatkan adaptasi dari mekanotransduksi dan berkaitan dengan beberapa perubahan dan penyakit meliputi kehilangan pendengaran, penyakit kardiovaskular, distrofi muskular, dan kanker.

Mikrotubulus merupakan tubulus kecil, berongga, silindris, dan tidak bercabang yang terbuat dari protein. Ketika ditemukan bersama, mikrotubulus memamerkan suatu kekakuatn, tidak seperti sisa sitoplasma. Mikrotubulus kemudian menambah kekuatan pada struktur sel (gambar 1.8, *A, B*). Dalam sel, mikrotubulus menopang dan menggerakkan oganel dari satu bagian sitoplasma ke bagian lain, memfasilitasi transpor impuls

sepanjang sel saraf, dan memiliki peran dalam respon inflamasi dan imun dan sekresi hormon (gambar 1.8, *C*). Mikrotubulus juga terlibat dalam pergerakan eksternal, atau motilitas, dari beberapa sel.



GAMBAR 1.8 Sitoskeleton. A, Mikrograf elektron dari bagian bingkai dalam sel. Gambar kepala anak panah menandai filamen intermediet, dan tanda panah utuh menandai miktrotubulus. B, Interpretasi artis dari bingkai dalam sel. Catat bahwa ribosom "bebas" dan organel lain tidak bebas sepenuhnya. C, Mikrotubulus penting untuk mempertahankan bentuk sel yang asimetris, seperti pada sel saraf. Sebagai tambahan, bahan kimia spesifik dilepaskan di ujung terminal akson untuk memengaruhi trasmisi neural.

Mikrotubulus disusun dalam dasar yang tebal, atau badan dasar, dari suatu penonjolan membran plasma sel. Susunan ini terjadi di badan dasar flagela sperma dan silia dari sel tertentu lainnya. Flagela yang panjang, seperti cambuk mampu menggerakkan sel sperma. Silia biasanya menggerakkan substansi melewati sel, yang tetap diam. Contoh, silia pada sel di sepanjang traktus respiratorius bergerak bersama untuk "mendorong" mukus menuju tenggorokan sehingga bisa dibuang lewat batuk.

Sementara sel tidak sedang membelah, hanya beberapa mikrotubulus yang dirakit; pembelahan sel (mitosis) atau pertahanan sel (fagositosis) juga demikian, namun, menginduksi siklus rakitan dan penghancuran segera. Mikrotubulus terlibat dalam pembelahan sel disusun dalam **sentriol.** Sentriol selalu tersusun atas sembilan kelompok yang masing-masing mengandung tiga mikrotubulus. Selama pembelahan, pasangan sentriol berpisah dan migrasi ke celah seberang dari sel.

Filamen aktin (mikrofilamen) merupakan fibril yang lebih kecil yang biasanya muncul dalam kelompok dibandingkan sebagai bentuk tunggal (gambar 1.8, *B*). Mereka terkonsentrasi dalam *korteks* sel, tepat dibawah membran plasma. Jaringan kortikal aktin merupakan

pengendara utama untuk banyak fungsi sel termasuk pergerakan sel, endositosis, dan mempertahankan bentuk sel dan jaringan. Filamen aktin menghubungkan interior sel untuk mendekatkan sel melalui sambungan sel.

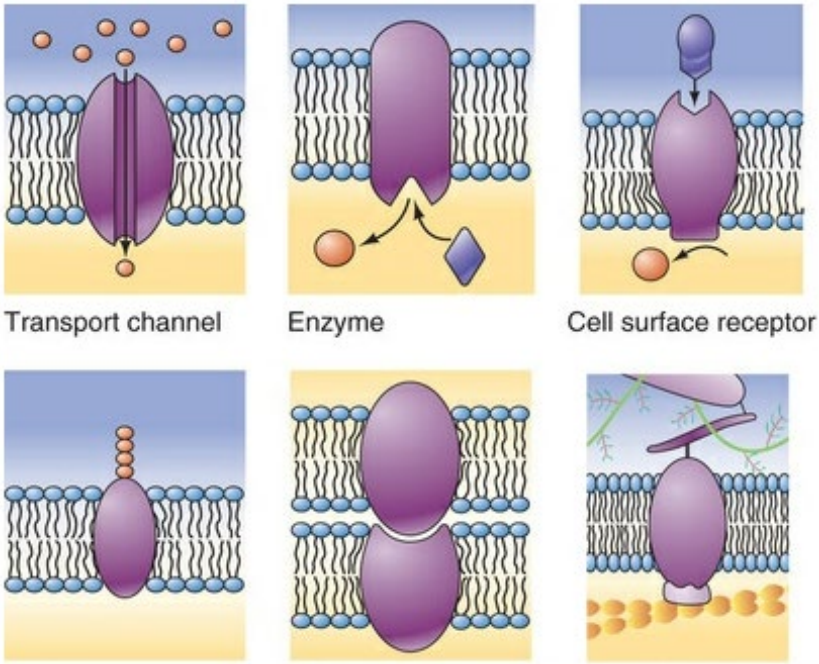
Sebagai tambahan, mikrofilamen penting dalam regulasi pertumbuhan sel dan mendorong cubitan satu sel menjadi dua. Lokomosi seluler bergantung pada sifat kontraktil yang melibatkan kedua mikrotubulus dan filamen aktin. Sitoskeleton aktin pada sel motil baru-baru ini dideskripsikan sebagai "gelombang eksitasi" yang mungkin menjelaskan migrasi spontan sel.

Filamen intermediet merupakan serabut yang dikepang, seperti kereta gantung yang terbut dari beberapa filamen protein. Filamen yang berbeda membentuk jaring yang disebut lamina nuklear dibawah membran nuklus dalam, menghasilkan ruang protektif untuk DNA sel. Bentuk lainnya menyilang sitoplasma, menyediakan kekuatan mekanik. Pada jaringan epitel, filamen ini menjembatani sitoplasma dari satu sel ke sel lain, mendukung dan menguatkan lapisan epitelium.

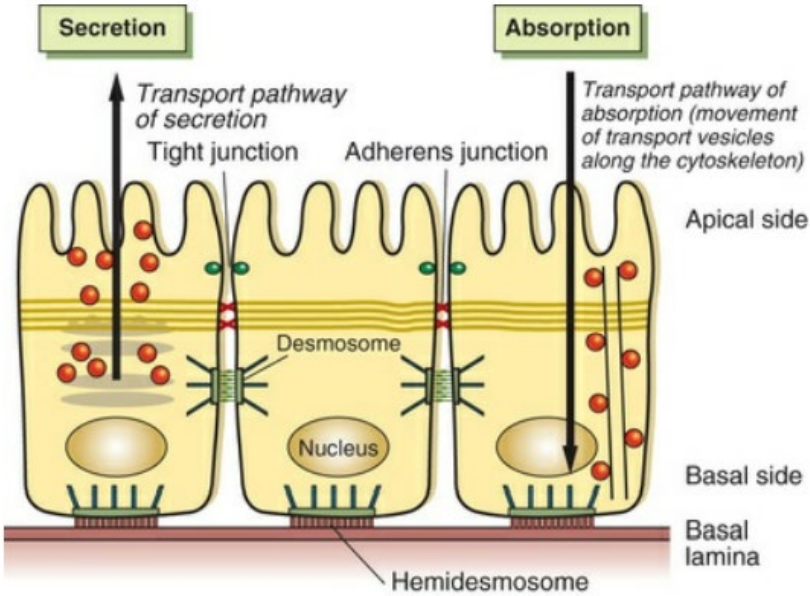
Membran Plasma

Membran berarti batas dari sel. Apakah mereka mengelilingi sel atau menutup organel intrasel,

membran bersifat krusial untuk fungsi fisiologis normal karena mereka mengontrol komposisi dari ruang, atau kompartemen, mereka menutupi. Mereka dapat mengeluarkan berbagai molekul, dan karena sistem transpor yang selektif, mereka dapat memindahkan molekul ke dalam atau ke luar dari ruangan (gambar 1.9). Denan mengontrol perpindahan substansi dari satu kompartemen ke yang lainnya, membran menggunakan pengaruh yang kuat pada jalur metabolik. Transpor langsung difasilitasi oleh domain terpolarisasi, domain apikal dan basolateral yang berbeda. Arahan dari sel—**polaritas sel**—mempertahankan sel normal dan struktur jaringan untuk berbagai fungsi, paling penting adalah transpor nutrien ke dalam dan ke luar dari sel, dan berubah karena penyakit seperti kanker (gambar 1.10). Sebagai tambahan untuk fungsi ini, membran plasma memiliki peran penting dalam pengenalan sel ke sel. Contohnya, reseptor protein untuk hormon dan untuk sinyal kimiawi lainnya berkaitan dengan membran dan bertindak sebagai penanda yang mengenali sel ke tetangganya. Fungsi dalin dari membran plasma meliputi asistansi dengan mobilitas seluler dan mempertahankan bentuk sel (Tabel 1.1).



GAMBAR 1.9 Fungsi Protein Membran Plasma. Protein membran plasma yang diilustrasikan disini menunjukkan berbagai fungsi yang dijalankan oleh jenis membran plasma yang berbeda.



GAMBAR 1.10 Polaritas dari Sel Epitel. Suatu polaritas sel skematik (arahan sel) dari sel epitel. Diatas adalah arahan dari sisi dasar dan sisi apikal. Organel dan sitoskeleton juga disusun secara langsung agar mampu, contohnya, sekresi sel dan penyerapan dalam sel intestinal. Lingkaran merah mewakili isi sel.

TABEL 1.1

FUNGSI MEMBRAN PLASMA

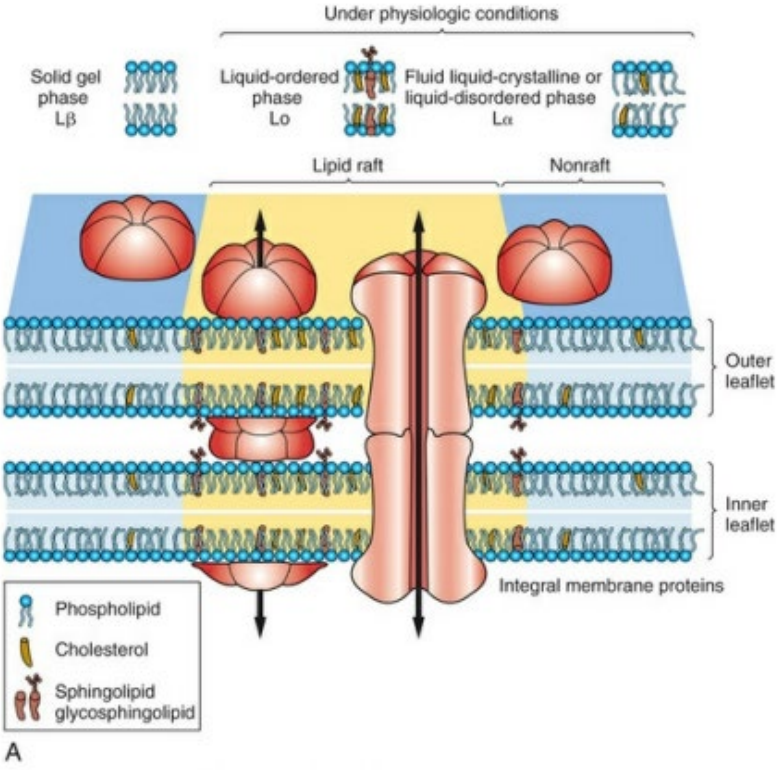
MEKANISME SELULER	FUNGSI MEMBRAN
Struktur	Biasanya lebih tebal dibandingkan membran organel intrasel Kandungan dari organel seluler Pertahanan dari hubungan dengan sitoskeleton, RE, dan organel lain Permukaan luar dari banyak sel tidak mulus namun bertabur dengan silia

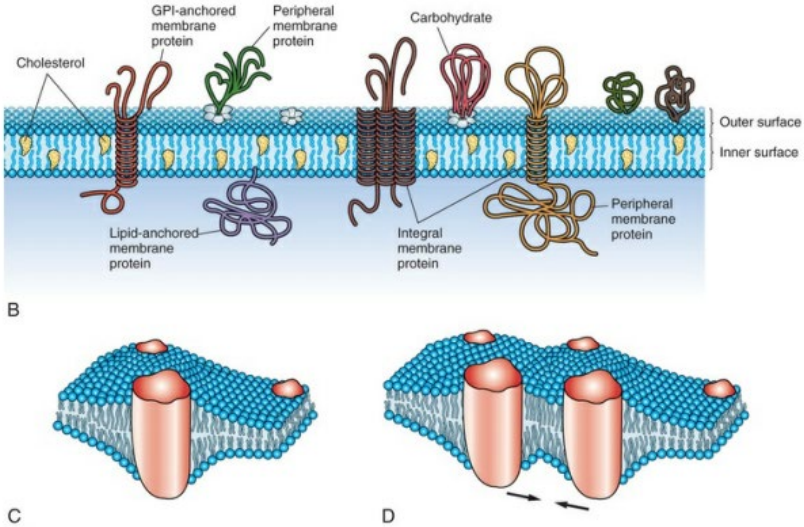
	atau bahkan projeksi silinder yang lebih kecil yang disebut mikrovili, keduanya mampu dalam pergerakan; kaveola juga adalah indentasi luar Pertahanan dari keseimbangan cairan dan elektrolit
Proteksi	Pertahanan terhadap molekul toksik dan makromolekul (protein, asam nukleat, dan polisakarida) Pertahanan terhadap organisme dan sel asing
Aktivasi sel	Hormon (regulasi dari aktivitas seluler) Mitogen (pembelahan sel) Antigen (sintesis antibodi) Faktor pertumbuhan (proliferasi dan diferensiasi)
Transpor	Difusi dan pergantian difusi Endositosis (pinositosis dan fagositosis); endositosis dimediasi reseptor Eksositosis (sekresi) Transpor akti
Interaksi sel ke sel	Komunikasi dan ikatan pada kompleks sambungan Hubungan simbiosis nutritif Pelepasan enzim dan antibodi ke lingkungan ektraseluler Hubungan dengan matriks ekstraseluler

Komposisi Membran

Komponen utama membran sel adalah lipid dan protein. Struktur dasar dan membran sel adalah **lipid bilayer,** terdiri atas dua selebaran yang bersebarangan dan berkelanjutan dan protein yang merentangkan bilayer atau berinteraksi dengan lipid di kedua sisi dari selebaran (gambar 1.11). Lipid bilayer menyediakan struktur cairan dasar dai membran dan kebanyakan

merupakan pertahanan yang sulit dilewati oleh molekul larut air. Molekul lipid individu dapat berdifusi dengan sigap melalui monolayer mereka sendiri. Kebanyakan protein membran merentangkan bilayer lipid dan memediasi banyak fungsi dari membran termasuk transpor molekul melintasi membran dan sintesis ATP (lihat gambar 1.9).





GAMBAR 1.11 Membran Lipid Bilayer. A, Konsep biologi dari membran menandai perubahan dalam dua dekade terakhir, dari model mosaik cairan kalsik menjadi model saat ini dimana lipid dan protein tidak didistribusikan secara rata namun dapat mengisolasi menjadi domain kecil, memiliki protein yang berbeda dan komposisi lipid yang berbeda pula. Contohnya adalah suatu domain kecil terisi rakitan lipid (warna kuning). Rakitan merupakan struktur domain dinamis yang tersusun atas kolesterol, sfingolipid, dan protein membran penting dalam proses seluler berbeda. Berbagai model ada untuk mengklarifikasi fungsi dari domain. Tiga fase utama dari organisasi lipid bilayer meliputi fase gel padat (contoh, dengan temperatur rendah), fase cairan yang dipesan (temperatur tinggi), dan fase cairan kristal. B, Beberapa membran terkait protein terintegrasi menjadi lipid bilayer; protein lain terikat lemah dengan permukaan luar dan dalam dari membran. Protein antar membran menonjol melewati seluruh permukaan luar dan dalam membran, dan dapat ditarik ke domain kecil melalui interaksi spesifik dengan lipid. Interaksi protein membran dengan lipid berbeda bergantung pada ketebalan hidrofobik dari membran,

tekanan lateral dari membran (kekuatan mekanik dapat mengubah kanal protein dari terbuka menjadi tertutup), polaritas atau perubahan elektrik pada antarmuka lipid-protein, dan keberadaan sisi protein dengan rantai asam amino. Penting dalam patofisiologi adalah pengajuan bahwa interaksi lipid-protein dapat menjadi penting untuk insersi yang tepat, pelipatan, dan orientasi dari protein membran. Contohnya, penyakit berkaitan dengan lipid yang dipengaruhi oleh pelipatan protein menjadi lebih prevalen. C, Pengamat sedang mempelajari sifat kooperatif dari lipid, fluktuasi membran, dan domain yang memengaruhi organisasi protein dan fungsi protein secara konsekuen. Ini adalah regio terganggu yang berkembang diantara protein integral. D, Dua protein ditarik karena pembagian dari regio terganggu dari lipid bilayer.

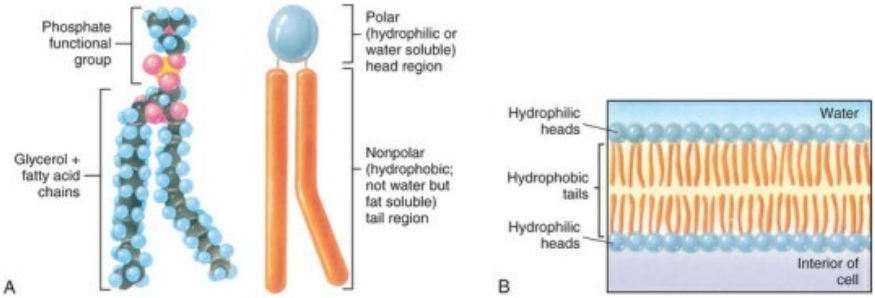
Dulunya, membran plasma dijelaskan sebagai lipid bilayer cairan yang tersusun atas suatu lipid *seragam* dengan pergerakan protein yang dimasukkan. Apakah molekul lipid di membran plasma sel hidup terpisah menjadi domain yang disebut **rakitan lipid** masih menjadi topik yang kontroversial. Diketahui bahwa banyak lipid dan protein tidak terdistribusi secara seragam namun terlihat berkonsentrasi *sementasa,* jalan dinamis yang dibantu oleh interaksi protein-protein yang memampukan formasi sementara dari domain atau rakitan lipit. Organisasi rakitan lipid di sel hidup bisa jadi penting untuk komunikasi sel dimana protein bersama-sama mengubah sinyal ekstraseluler

menjadi sinyal intraseluler. Kerjasama yang lebih besar dari kluster adalah *kaveola,* invaginasi bentuk labu yang diperkirakan terbentuk dari rakitan lipid dan penting untuk endositosis. Karbohidrat utamanya berkaitan dengan membran plasma, dimana mereka terkombinasi secara kimiawi dengan lipid untuk membentuk **glikolipid** dan protein untuk membentuk **glikoprotein.**

Lipid

Membran sel mungkin mengandung banyak kelas lipid berbada, namun pada hewan bentuk utamanya adalah fosfolipid, kolesterol, dan glikolipid. Lipid yang paling melimpah adalah fosfolipid. Fosfolipid merupakan kunci untuk perbaikan membran—mereka cenderung menyusun kembali secara spontan untuk mencegah robekan (batas bebas dengan air) dengan lipatan pada dirinya sendiri dan membentuk kompartemen bersegel. Inositol fosfolipid merupakan subkelas fosfolipid yang penting untuk pensinyalan sel karena selebaran lipid sitosolik dari bilayer yang mereka respon menjadi sinyal ekstraseluler. Lipid bersamaan dengan gabungan protein bertindak sebagai "lem molekul" untuk integritas struktural dari membran. Masing-masing molekul lipid dikatakan bersifat polar, atau amfifatik. **Suatu molekul amfifatik** merupakan suatu bagian dari bagian

hidrofobik (tidak bermuatan, atau “takut air”) dan bagian lain adalah **hidrofilik** (bermuatan, atau “cinta air”) (gambar 1.12). Membran mengorganisasi dirinya secara spontan menjadi bilayer karena dua solubilitas yang tidak kompatibel ini. Area hidrofobik (ekor hidrofobik) dari masing-masing lipid terlindungi dari air, dimana area hidrofilik (kepala hidrofilik) tenggelam dalamnya. Struktur bilayer menyediakan satu dari sekian fungsi esensial membran plasma: tidak mudah dilewati oleh mmolekul yang paling larut dalam air karena mereka tidak larut pada area dengan inti berminyak. Bilayer menyediakan pertahanan untuk difusi air dan substansi hidrofilik sementara molekul larut lemak, seperti oksigen dan karbondioksida, melewatinya dengan sigap. Karena bilayer merupakan cairan dalam suhu lebih besar dari suhu beku, komponen lingkungan seluler bergerak perlahan dan secara selektif melintasi membran sepanjang waktu.



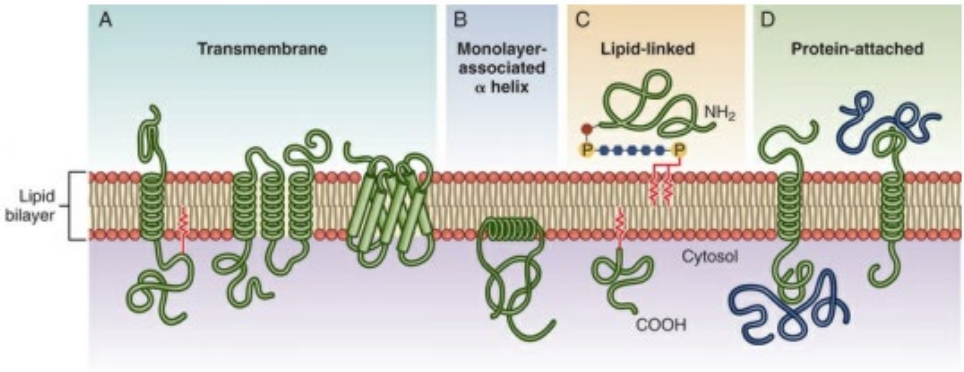
GAMBAR 1.12 Struktur Molekul Fosfolipid. A, Masing-masing molekul fosfolipid mengandung kelompok fungsional fosfat dan dua rantai asam lemak terikat kepada molekul gliserol. B, Rantai asam lemak dan gliserol dari "ekor" tidak polar, hidrofobik, dan kelompok fungsional fosfat dari "kepala" polar, hidrofilik. Ketika ditempatkan di air, ekor hidrofobik molekul masuk ke dalam menjauhi air, dan kepala hidrofilik masuk ke luar, menuju air.

Protein

Protein menampilkan kerja spesifik dari kebanyakan membran plasma. Jumlah dan tipe protein bervariasi. Suatu **protein** terbuat dari rantai asam amino, dikenal sebagai **polipeptida.** Ada 20 tipe asam amino pada protein, dan masing-masing tipe protein memiliki untaian unik asam amino. Protein merupakan pekerja utama dari sel.

Protein membran berkaitan dengan bilayer lipid dalam jalan yang berbeda (gambar 1.13) termasuk (1) **protein antarmembran** meluas melintasi bilayer dan

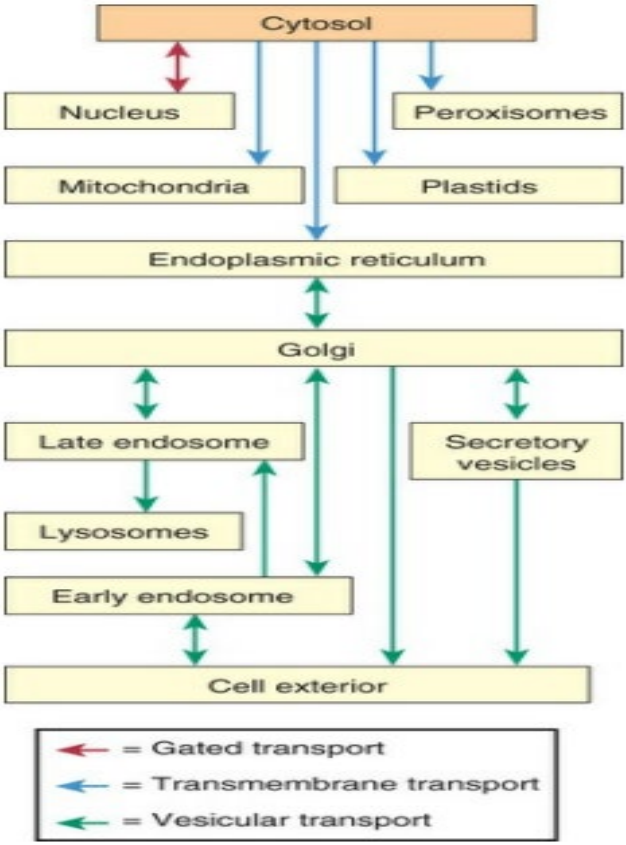
terpajan ke lingkungan cairan dari kedua sisinya (lihat gambar 1.13, *A*); (2) protein berlokasi hampir di seluruh sitosol dan berkaitan dengan separuh lipid bilayer oleh rantai alfa yang terpajan di permukaan protein (lihat gambar 1.13, *B*); (3) protein yang berada diluar bilayer, di satu sisi atau lainnya, dan terikat pada membran oleh satu atau lebih kelompok ikatan lipid kovalen (lihat gambar 1.13, *C*); dan (4) protein terikat tidak langsung dengan satu atau lebih permukaan membran bilayer dan bertahan di posisi oleh interaksi dengan protein lain (lihat gambar 1.13, *D*). Protein membran bersifat amfifilik, dengan kedua area hidrofobik dan hidrofilik.



GAMBAR 1.13 Protein Terikat pada Membran Plasma lewat Cara yang Berbeda. A, Protein antarmembran meluas melewati membran sebagai rantai alfa tunggal, rantai alfa multipel, atau sebagai lapisan gulungan seperti barel yang disebut barel beta. B, Beberapa protein

membran berlabuh ke sisi sitosolik lipid bilayer oleh rantai alfa amfifilik. C, Beberapa protein terkait di kedua sisinya di membran olh tautan molekul lipid kovalen. D, Protein terkait oleh interaksi nonkovalen yang lemah dengan protein membran lainnya.

Protein ada dalam konfigurasi molekular lipatan yang padat dibandingkan rantai lurus; jadi kelebihan unit hidrofilik terletak di permukaan molekul dan kelebihan unit hidrofobik terletak di dalam. Protein membran, seperti protein lainnya, disintesis terutama oleh ribosom di sitosol dan kemudian berjalan, disebut *lalu lintas.* Nasib mereka bergantung pada untaian asam aminonya, yang mengandung **sinyal penyusun** yang mengarahkan antaran mereka menuju lokasi diluar sitosol atau ke permukaan organel. Ilustrasi sederhana dari lalu lintas protein dalam sel digambarkan dalam gambar 1.14.



GAMBAR 1.14 "Kerangka" sederhana dari lalu lintas protein. Protein dapat berpindah dari satu kompartemen ke kompartemen lain dengan transpor gerbang *(merah)*, transpor antarmembran *(biru)*, atau transpor vesikel *(hijau)*. Susunan sinyal mengarahkan pergerakan protein melalui sel dan menentukan tujuan akhitnya. Perjalanan ini dimulai dengan sintesis protein di ribosom dalam sitosol dan berakhir ketika protein mencapai tujuan akhitnya. Susunan sinyal dibutuhkan baik itu retensi di kotak intermediet atau untuk keluar dari kotak atau kompartemen.

Protein berpindah dari satu kompartemen ke yang lain melali (1) transpor gerbang, (2) translokasi protein, atau (3) transpor vesikel. Pada **transpor gerbang,** gerbang terpilih mengarahkan perpindahan protein dan molekul RNA antara sitosol dan nukleus melintasi kompleks celah nukleus di selubung nukleus. Pada **translokasi protein,** *translokator protein antarmembran* secara langsung mengirimkan protein melintasi memrban dari sitosol ke lokasi yang berbeda. Untuk melakukan penjelajahan melalui translokator, molekul protein biasanya melipat. Pada **transpor vesikel,** vesikel serupa bola merupakan membran intermediet tertutup dari vesikel transpor kecil atau fragmen organel besar. Vesikel ini melepaskan muatan mereka menjadi kompartemen berbeda dengan penggabungan dengan membran kompartemen tersebut. Perpindahan protein terlarut dari RE ke aparatus Golgi terjadi melalui transpor vesikel. Protein tersebut kekurangan susunan sinyal tetap bertahan menetap di sitosol. Lalu lintas mengambil tempat unik tergantung permintaan protein membran untuk pelitapan, translokasi, dan stabilitas. Jadi, banyak penelitian saat ini dilakukan untuk memahami protein yang gagal melipat, contohnya, sebagai penyebab penyakit.

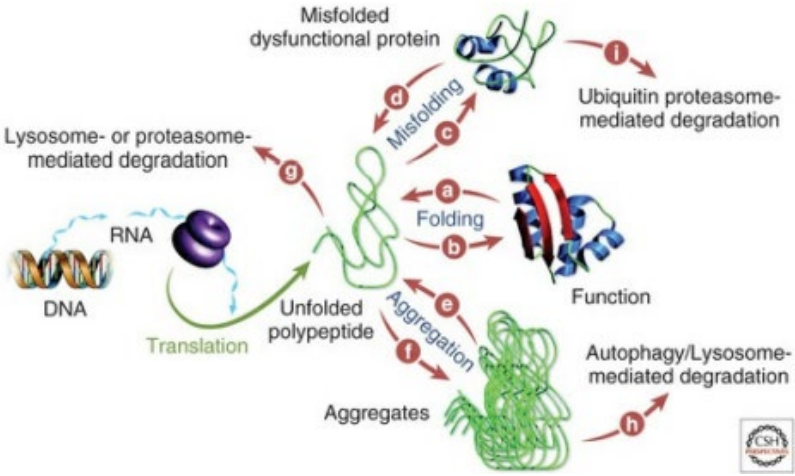
Protein memfasilitasi transpor melintasi membran dengan menyediakan reseptor, enzim, atau transporer. Protein bertindak sebagai (1) unit pengenalan dan pengikatan (reseptor) untuk substansi berpindah masuk dan keluar dari sel; (2) celah atau kanal transpor untuk berbagai sinyal listrik melepaskan partikel yang disebut *ion* atau *elektrolit* dan pembawa spesifik untuk asam amino dan monosakarida; (3) enzim spesifik yang mengendarai pompa aktif yang mempromosikan konsentrasi dan ion tertentu, terutama potasium (K^+), di dalam sel sementara menjaga konsentrasi ion lain, contohnya, sodium (Na^+), dibawah konsentrasi yang ditemukan di lingkungan ekstraseluler; (4) penanda permukaan sel, seperti glikoprotein (protein terikat ke karbohidrat), yang mengidentifikasi sel ke tetangganya; (5) **molekul adhesi sel (CAM),** atau protein yang memampukan sel untuk terhubung bersama dan membentuk tautan ke sitoskeleton untuk mempertahankan bentuk seluler; dan (6) katalis dari reaksi kimiawi, contohnya, konversi laktosa menjadi glukosa. Protein membran merupakan kunci utama untuk transduksi energi, mengubah energi kimiawi menjadi energi listrik, atau energi listrik menjadi energi mekanik atau sintesis ATP.

Interaksi protein membran plasma dengan lipid bersifat kompleks dan merupakan subjek dari banyak penelitian. Peran protein dalam onset dan progresi dari penyakit penting karena mereka mengontrol komunikasi antara sel melalui fungsi enzimatik, transpor, dan pengenalan reseptor di fisiologi seluler.

Regulasi protein dalam sebuah sel: Proteostasis

Proteostasis (atau homeostasis **proteom** [koleksi lengkap dari protein sel]) merupakan kondisi keseimbangan sel dari proses sintesis protein, pelipatan, dan degradasi. Proteostasis vital untuk kesehatan sel. Lapangan protein seluler berada dalam perubahan atau fluks yang konstan. Jumlah penggadaan protein dalam sel bergantung pada seberapa cepat mereka dibuat dan bagaimana mereka bertahan atau hancur. Sistem dari homeostasis protein dapat diadaptasi dan didefinisikan oleh jaringan "proteostasis" terdiri atas ribosom (pembuat); pendamping (penolon); dan dua sistem penghancur protein atau sistem **proteolitik,** lisosom dan sistem proteosom-ubikuitin (UPS). Pendamping molekuler disebut *heat-shock proteins (hsp)* penting dan dinamakan demikian karena mereka meningkat setelah sel terpapar ke suhu yang meningkat (stres proteotoksik). Peningkatan pada hsp merupakan bagian

dari sistem umpan balik yang merespon pada peningkatan protein yang gagal melipat dan membantu protein ini melipat kembali. Pendamping ini juga memfasilitasi transporasi dan **ubikuitinasi** atau penandaan protein dengan molekul kecil, *ubikuitin,* yang mensinyal protein ke proteosom untuk degradasi. Bersama, seluruh sistem ini meregulasi homeostasis protein dibawah variasi besar kondisi termasuk variasi suplai nutrien, stres oksidatif, diferensiasi sel, perubaha temperatur, keberadaan ion metal berat, dan stres lainnya. malfungsi atau kegagalan dari jaringan proteostasis berkaitan dengan penyakit manusia (gambar 1.15).



GAMBAR 1.15 Sistem Homeostasis Protein dan Hasilnya. Suatu peran utama dari homeostasis protein *(proteostasis)* adalah untuk meminimalisisasi protein yang gagal melipat

dan agregasi protein. Jaringan ini melibatkan sintesis protein dimediasi ribosom, pendaming (penolong yang melipat di RE) dan pelipatan dimediasi enzim, sistem pemecahan dari lisosom dan degradasi protein dimediasi proteosom, dan lalu lintas vesikuler. Jaringan ini mengintegrasi jalur biologis yang menyeimbangkan lipatan, lalu lintas, dan degradasi protein ditandai oleh panah *b, d, e f, g, h,* dan *i.*

Protease merupakan enzim yang menyebabkan pemecahan protein. Protease tertentu dapat tertambat ke membran sel. Protease terlibat dalam regulasi fisiologis dari proses esensial dengna partisipasi dalam untaian padat seperti orkestra dari kejadian yang disebut **kaskade proteolitik.** Empat kaskade proteolitik utaa dengan relevansi penyakit merupakan kandidat untuk modalitas pengobatan, termasuk (1) kematian sel atau apoptosis dimediasi kaspase, (2) kaskade koagulasi darah, (3) enzim degradasi membran atau kaskade matriks metaloproteinase, dan (4) kaskade komplemen. Beberapa protease dalam kaskade proteolitik bertindak sebagai inisiator; yang lainnya terlibat dalam amplifikasi dan propagasi dan eksekusi. Memahami berbagai tahapan yang terlibat penting untuk mendesain intervensi obat. Disregulasi dari protease tampil mencolok dapa penyakit manusia, termasuk kanker, autoimunitas, dan kelainan neurodegeneratif.

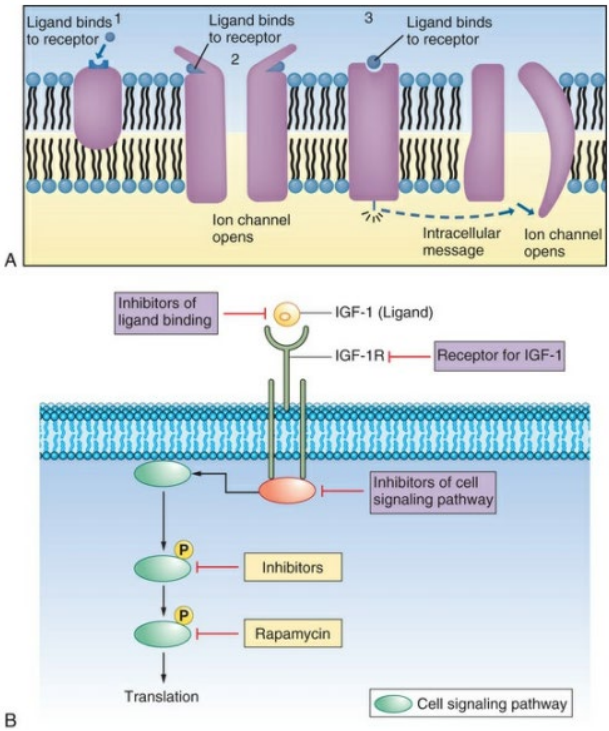
Rantai pendek dari gula dan karbohidrat *(oligosakarida)* terkandung di dalam membran plasma umumnya terikat ke protein membran (glikoprotein) dan lipid (glikolipid). Rantai polisakarida panjang yang terikat ke membran protein disebut *proteoglikan.* Seluruh karbohidrat di glikoprotein, proteoglikan, dan glikolipid berlokasi di luar dari membran plasma, dan karbohidrat yang berselaput disebut *glikokaliks* (atau selubung sel). Glikokaliks melindungi sel dari kerusakan mekanis. Juga, lapisan karbohidrat memberikan sel permukaan yang berlendir yang membantu mobilitas sel lain, seperti leukosit, untuk mremas melalui celah sempit. Fungsi karbohidrat lebih dari sekadar proteksi dan lubrikasi dan melibatkan pengenalan spesifik sel-sel dan adhesi. Pengenalan interseluler merupakan fungsi dari oligosakarida membran; contohnya, protein antarmembran, yang disebut *lectin* yang terikat ke oligosakarida tertentu, mengenali neutrofil pada sisi infeksi bakteril. Pengenalan ini memampukan neutrofil berkumpul di dinding pembuluh darah dan migrasi dari darah ke jaringan yang terinfeksi untuk membantu eliminasi bakteri yang menyerang.

Reseptor Seluler

Reseptor seluler merupakan molekul protein di membran plasma, di sitoplasma, atau di nukleus yang mampu mengenali dan terikat dengan molekul yang lebih kecil yang disebut **ligand** (Latin *ligare* "untuk mengikat) (gambar 1.16). Area protein yang berkaitan dengan ligand disebut **sisi terikat.** Hormon, contohnya, merupakan ligand. Pengenalan dan pengikatan bergantung pada konfigurasi kimiawi dari reseptor dan ligandnya yang lebih kecil, yang harus cocok ketika bersama seperti puzzle. Terikat secara selektif ke reseptor protein dengan afinitas tinggi ke ligand bergantung pada pembentukan interaksi yang lemah, nonkovalen—ikatan hidrogen, atraksi elektrostatik, dan atraksi van der Waals—dan dorongan hidrofobik yang baik. Sejumlah reseptor ditemukan di banyak sel, dan ligand terikat ke reseptor mengaktivasi atau menghambat pensinyalan reseptor yang terkiat atau jalur biokimiawi.

Walaupun struktur kimiawi dari ligand dan reseptor kemana mereka terikat berbeda, reseptor diklasifikasikan berdasarkan lokasi dan fungsinya. Tipe seluler menentukan keseluruhan fungsi sel, namun reseptor membran plasma menentukan ligand yang mana yang akan diikat oleeh sel dan bagaimana sel akan

merespon terhadap ikatan tersebut. Contohnya, kemampuan hormon atau neurotransmitter untuk menstimulasi sel diregulasi oleh spesifisitas dan jumlah reseptor yang ada di membran plasma. Proses spesifik juga mengontrol mekanisme intraseluler. Ikatan hormon, contohnya, bergantung pada molekul pembawa pesan spesial yang meregulasi sintesis protein dalam sel (lihat Bab 21). Neurotransmitter juga beroperasi karena pembawa pesan spesial untuk bereaksi dengan reseptor spesifik.



GAMBAR 1.16 Reseptor Seluler. (A) 1, Reseptor plasma membran untuk ligand (disini, suatu molekul hormon) di permukaan protein integral. Suatu neurotransmitter dapat menghasilkan efeknya di sel postsinapstik dengan maksud dari dua tipe reseptor protein yang berbeda secara fundamental; 2, reseptor terhubung kanal, dan 3, reseptor tidak terhubung kanal. Reseptor terhubung kanal juga dikenal sebagai kanal gerbang ligand. (B) Contoh dari interaksi reseptor ligand. *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) merupakan suatu ligand dan terikat ke reseptornya. Dengan ikatan pada membran sel, jalur pensinyalan intrasel aktif, menyebabkan translasi protein baru untuk bekerja sebagai komunikator intrasel. Jalur ini penting untuk pertumbuhan kanker. Peneliti sedang mengembangkan strategi farmakologi untuk mengurangi pensinyalan di dan menurunkan reseptor IGF-1, berharap ini akan memicu kepada komponen yang berguna untuk pengobatan kanker. *P*, kelompok fosfat dari ATP.

Reseptor untuk obat berbeda ditemukan di membran plasma, di sitoplasma, dan di nukleus. Reseptor membran telah ditemukan untuk anestesi spesifik, opiat, endorfin, enkefalin, antibiotik, agen kemoterapi kanker, digitalis, dan obat lain. Reseptor membran untuk endorfin, dimana peptida serupa opiat diisolasi dari kelenjar pituitari, ditemukan dalam jumlah yang besar di jalur nyeri dan sistem saraf (lihat Bab 15 dan 16). Dengan ikatan, endorfin (atau obat seperti morfin) mengubah permeabilitas sel menjadi ion, meningkatkan konsentrasi dari molekul yang meregulasi sintesis protein intrasel, dan menginisiasi kejadian molekul yang memodulasi persepsi nyeri.

Reseptor untuk mikroorganisme infeksius, atau reseptor antigen, mengikat bakteri, virus, dan parasit. Reseptor antigen di sel darah putih (limfosit, monosit, makrofag, granulosit) mengenali dan berikatan dengan mikroorganisme antigenik dan mengaktivasi respon imun dan inflamasi .

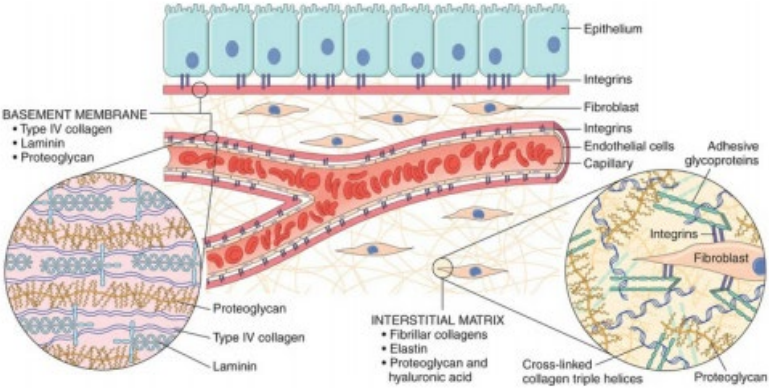
Adhesi Sel ke Sel

Sel berukuran kecil dan licin, tidak seperti batu bata. Mereka tertutup hanya oleh membran tipis, namun sel bergantung pada integritas dari membran ini untuk bertahan. Bagaimana sel bisa dikombinasikan bersama dengan kuat, dengna membran mereka tetap utuh, untuk membentuk otot yang dapat mengangkat buku ini? Membran plasma tidak hanya tersedia sebagai pembatas luar dari seluruh sel namun juga mengizinkan kelompok sel untuk bertahan bersama dengan kuat, di **adhesi sel ke sel,** untuk membentuk jaringan dan organ. Sekali tersusun, sel dipertahankan bersama oleh tiga maksud berbeda: (1) matriks ekstraseluler, (2) molekul adhesi sel di membran plasma sel, dan (3) sambungan sel terspesialisasi.

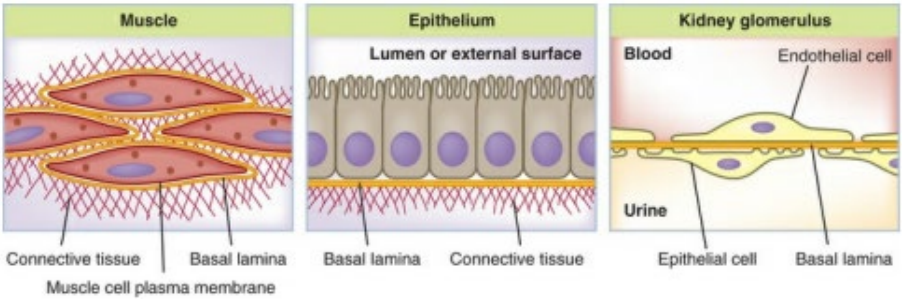
Matriks Ekstraseluler dan Membran Basal

Sel dapat terikat bersama oleh tautan dengan yang lainna atau melalui **matriks ekstraseluler (ECM);** juga

melibatkan membran basal), dimana sel mensekresi di sekitar mereka. ECM merupakan jala yang rumit dari serabut protein interstisial tertanam dalam air, substansi serupa gel tersusun atas kompleks karbohidrat (gambar 1.17). Jenis khusus dari ECM disebut **membran basal** (juga dikenal sebagai **lamina basalis).** Lapisan molekul matriks ini sangat tipis, keras, dan fleksibel; terletak dibawah sel epitel; dan mengelilingi sel otot individu, sel lemak, dan sel Schwann (dengan pembungkus di sekitar akson sel saraf tepi) (gambar 1.18). ECM seperti lem; namun, ia menyediakan jalur untuk difusi nutrien, smapah, dan lalu lintas terlarut air antara darah dan sel jaringan. Secara keseluruhan, matriks membantu meregulasi pertumbuhan sel, perpindahan, dan diferensiasi khususnya, fungsi utama dari ECM meliputi (1) dukungan mekanik, (2) kontrol dari proliferasi sel, (3) pembentukan perancah untuk regenerasi jaringan, dan (4) membangkitkan lingkungan kecil untuk jaringan (Kotak 1.1). Terjalin di dalam matriks ada tiga kelompok **makromolekul:** (1) protein struktural fibrosa, meliputi kolagen dan elastin; (2) kelompok berbeda dari glikoprotein adhesif, seperti fibronektin; dan (3) proteoglikan dan asam hialuronat.



GAMBAR 1.17 Matriks Ekstraseluler. Jaringan tidak hanya sel namun juga celah ekstraseluler. Celah ekstraseluler merupakan jaringan yang rumit dari makromolekul yang disebut *matriks ekstraseluler (ECM).* Makromolekul yang berhubungan dengan ECM disekresikan lokal (kebanyakan oleh fibroblas) dan berkumpul menjadi jala dalam hubungan yang dekat dengan permukaan sel yang memproduksinya. Dua kelas utama dari makromolekul meliputi proteoglikan, yang terikat ke rantai polisakarida yang disebut glikosaminoglikan; dan protein fibrosa (contoh: kolagen, elastin, fibronectin, dan laminin), yang memiliki sifat struktural dan adhesif. Bersama, molekul proteoglikan membentuk substansi seperti gel dimana protein fibrosa ebrada. Gel memampukan difusi cepat dari nutrien, metabolit, dan hormon antara darah dan jaringan sel. Protein matriks memodulasi interaksi matriks sel meliputi perbaikan jaringan normal (yang dapat menjadi abnormal, contohnya, dengan inflamasi kronik), embriogenesis, penyembuhan luka, dan angiogenesis. Gangguan keseimbangan ini menghasilkan penyakit serius seperti artritis, pertumbuhan tumor, dan lainnya.



GAMBAR 1.18 Tiga Jalan Membran Basal (Lamina Basalis) Tersusun. Lamina basalis *(kuning)* mengelilingi sel tertentu seperti sel otot skeletal, dibawah epitel, dan berada antara dua lapisan sel (glomerulus ginjal).

Kotak 1.1

Fungsi Matriks Ekstraseluler

Dukungan Mekanik—Menyediakan tempat berlabuh bagi sel, migrasi sel, dan pertahanan polaritas sel.

Kontrol Proliferasi Sel—Menyediakan gudang untuk faktor pertumbuhan dan pensinyalan sel melalui reseptor di keluarga integrin (lihat gambar 1.17). Faktor pertumbuhan laten bisa aktif dari cedera atau inflamasi.

Perancah untuk Regenerasi Jaringan—Pertahanan yang sedang berlangsung dari struktur jaringan normal memerlukan basal membran (perancah stromal); integritas dari membran basal penting untuk menyusun regenerasi jaringan. Ia menyediakan panduan untuk migrasi regenerasi sel. Dimodifikasi setelah cedera, mempromosikan migrasi sel untuk penyembuhan luka.

Membangun Lingkungan Kecil untuk Jaringan—Secara struktur, membran basal bertindak sebagai ikatan antara

epitelium dan jaringan ikat yang mendasarinya, namun juga bersifat fungsional. Contohnya, pada sinaps neuromuskular, lamina basalis sinaptik (atau membran basal) bersifat penting untuk rekonstruksi dari sinaps setelah kerusakan saraf atau otot.

Kolagen membentuk serabut serupa kabel atau lapisan yang menyediakan daya tarik atau resistensi terhadap stres longitudinal. Penghancuran kolagen, seperti yang terjadi pada osteoartritis, merusak serabut yang memberikan daya tarik pada kartilage.

Elastin merupakan serabut protein serupa penghapus karet yang melimpah di jaringan yang mampu meregang dan menggulung, seperti paru-paru.

Fibronectin, suatu glikoprotein besar, mempromosikan adhesi sel dan tempat berlabuh bagi sel. Penurunan jumlahnya ditemukan di jenis tertentu dari sel kanker; ini memampukan sel kanker berjalan atau metastasis menuju bagian lain dari tubuh.

Matriks ekstraseluler disekresikan oleh fibroblas ("pembentuk serabut"), sel lokal yang muncul di matriks. Matriks dan sel didalamnya diketahui secara kolektif sebagai *jaringan ikat* karena mereka menghubungkan sel bersama dengan pembentukan jaringan dan organ. Jaringan ikat manusia sangat bervariasi. Mereka bisa

jadi padat dan longgar, seperti tulang; fleksibel, seperti tendon di dermis kulit; ulet dan mampu meredam goncangan, seperti kartilage; atau lembut dan transparan, seperti substansi serupa jelly yan mengisi mata. Dari semua contoh ini, mayoritas jaringan tersusun atas ECM, dan sel yang memproduksi matriks tersebar didalamnya seperti kismis dalam puding (lihat gambar 1.17).

Matriks tidak hanya bingkai pasif untuk tautan seluler; ia juga membantu meregulasi fungsi dari sel di dalamnya yang berinteraksi. Matriks membantu meregulasi pertumbuhan sel, pergerakan, dan diferensiasinya.

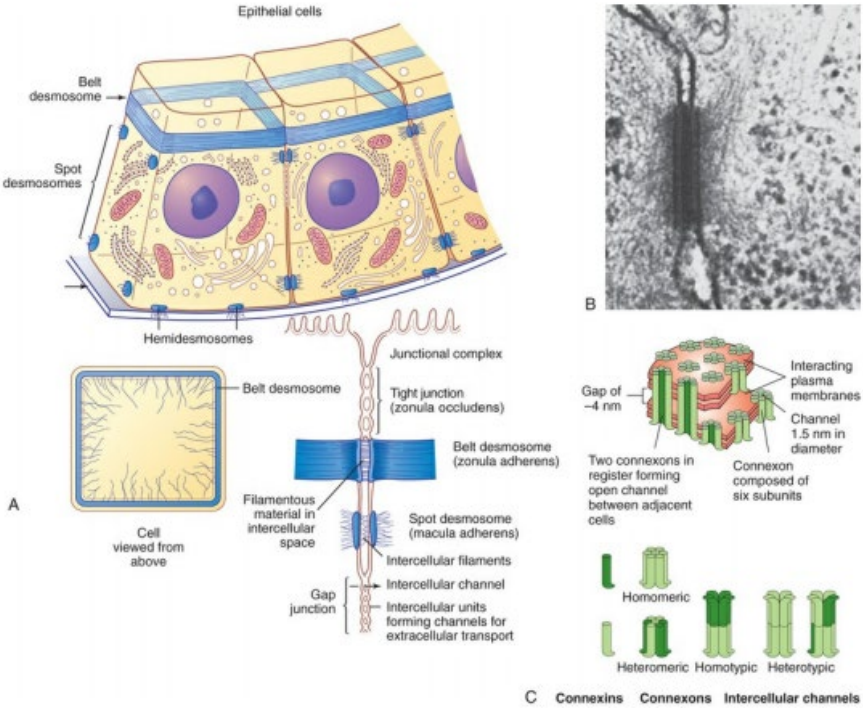
Molekul Adhesi Sel (CAMs)

Molekul Adhesi Sel (CAMs) merupakan protein permukaan sel yang mengikat sel ke sel selanjutnya dan ke komponen ECM. CAMs meliputi empat keluarga protein: integrin, cadherin, selecin, dan keluarga besar imunoglobulin (Ig). **Integrin** merupakan kelas reseptor utama dalam ECM dan meregulasi interaksi sel ECM dengan kolagen, fibronectin, vitronectin, dan fibrinogen. **Cadherin** merupakan glikoprotein tergantung Ca^{++} dan memiliki pola unik dari distribusi jaringan, contohnya, epitel (E-cadherin). **Selectin** merupakan keluarga

protein yang mengikat karbohidrat tertentu, contohnya, musin. **Keluarga besar imunoglobulin CAMs (IgSF CAMs)** mengikat integrin atau IgSF CAMs lainnya.

Sambungan Sel Khusus

Sel dalam kontak fisik langsungnya dengan sel tetangga seringkali terhubung bersama pada area khusus dari membran plasma mereka yang disebut **sambungan sel**. Sambungan sel diklasifikasikan berdasarkan fungsinya: (1) untuk menahan sel bersama, membentuk segel yang kuat (sambungan yang kuat); (2) menyediakan tautan mekanis yang kuat (sambungan adheren, desmosom, hemidesmosom); (3) menyediakan jenis khusus komunkasi kimiawi, contohnya, ion inorganik dan molekul kecil larut air untuk berpindah dari sitosol satu sel ke sitosol sel lain, yang menyebabkan gelombang listrik (celah sambungan); dan (4) mempertahankan polaritas apiko-basal sel epitel individu (sambungan yang kuat) (gambar 1.19). Secara keseluruhan, sambungan sel membuat epitelium anti bocor (memediasi tautan mekanis dari satu sel ke yang lain), memungkinkan terowongan komunikasi, dan mempertahankan polaritas sel.



GAMBAR 1.19 Jenis Hubungan Sel. A, Gambar skematik dari sabuk desmosom antara sel epitel. Sambungan ini, disebut juga *zonula adheren,* melingkari setiap interaksi sel. Titik desmosom dan hemidesmosom, seperti sabuk desmosom, adalah sambungan adheren. Sambungan kuat ini merupakan sambungan impermeabel yang menahan sel bersama namun menyegel mereka sedemikian rupa sehingga molekul tidak dapat bocor diantaranya. Celah sambungan, sebagai sambungan komunikasi, memediasi jalur lewatnya molekul kecil dari satu interaksi sel ke yang lainnya. B, Mikrograf elektron dari desmosom. C, Connexons.

Sambungan sel dapat diklasifikasikan sebagai simetris dan asimetris. Sambungan simetris meliputi sambungan kuat (zonula oklusi), sabuk desmosom (zonula adheren), desmosom (makula adheren), dan celah sambungan yang disebut juga kanal interseluler atau sambungan komunikasi. Sambungan asimetris antara lain hemidesmosom (lihat gambar 1.19). Bersama-sama zona antara sel epitel—umumnya mengandung zonula oklusi, zonula adheren, dan makula adheren—membentuk **kompleks sambungan. Desmosom** menyatukan sel baik itu dengan cara membentuk pita sambungan atau sabuk lapisan epitel atau dengan mengembangkan titik kontak serupa kancing. Desmosom juga bertindak sebagai sistem kawat untuk memelihara stabilitas struktural. **Sambungan kuat** merupakan sawar untuk difusi, mencegah pergerakan substansi melintasi protein transpor di membran plasma, dan mencegah kebocoran molekul kecil antara membran plasma sel yang berdekatan. **Celah sambungan** merupakan klaster terowongan komunikasi atau connexon yang memungkinkan ion kecil dan molekul lewat secara langsung dari dalam sel ke dalam sel lainnya. **connexon** merupakan kanal satu sisi yang meluas keluar dari

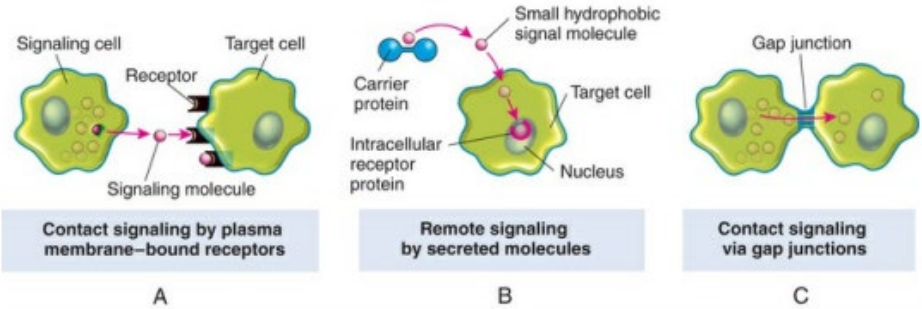
masing-masing membran plasma sel yang berdekatan (lihat gambar 1.19, *C*).

Kompleks sambungan merupakan bagian yang sangat permeabel dari membran plasma. Permeabilitasnya dikontrol oleh proses yang dinamakan **penggerbangan,** yang bergantung pada konsentrasi ion kalsium di sitoplasma. Peningkatan konsentrasi kalsium sitoplasmik menyebabkan penurunan permeabilitas di kompleks sambungan. Penggerbangan merupakan mekanisme pertahanan yang penting bagi sel karena memampukan sel yang tidak cedera untuk menyegel dirinya sendiri dari cedera sel tetangga. Kerusakan sel melepaskan kalsium, yang berjalan melintasi kompleks sambungan dan meningkatkan kadar kalsium di sel tetangga, menyebabkan efek kerusakan. Peningkatan konsentrasi kalsium menurunkan permeabilitas dari kompleks sambungan sel tetangga, yang membentuk dinding relatif impermeabel di sekitar area yang cedera.

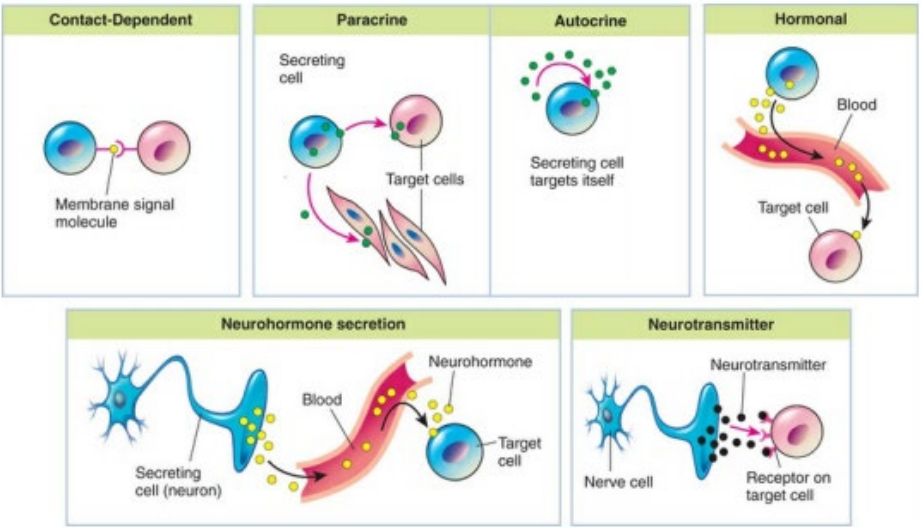
Komunikasi Seluler dan Transduksi Sinyal

Sel perlu berkomunikasi dengan yang lain untuk mempertahankan lingkungan internal yang stabil, atau **homeostasis;** untuk meregulasi pertumbuhan mereka dan pembelahannya dan perkembangan serta organisasi mereka menjadi jaringan; dan untuk

mengkoordinasikan fungsi mereka. Sel berkomunikasi dengan menggunakan ratusan macam molekul sinyal; namun, sel berkomunikasi dalam tiga cara utama: (1) mereka mengubah reseptor yang memengaruhi sel itu sendiri dan sel lain dalam kontak fisik langsung (gambar 1.20, *A*); (2) mereka memengaruhi reseptor protein *didalam* sel target dan molekul sinyal harus masuk ke sel untuk berikatan dengna mereka (gambar 1.20, *B*); dan (3) mereka membentuk kanal protein (celah sambungan) yang mengkoordinasi secara langsung aktivitas sel yang berdekatan (gambar 1.20, *C*). Perubahan dalam komunikasi sel memengaruhi onset penyakit dan progresinya. Faktanya, jika suatu sel tidak mampu untuk melakukan komunikasi celah sambungan interseluler, diperkirakan kontrol pertumbuhan normal dan diferensiasi selnya bersifat kompromais, memungkinkan pertumbuhan tumor kanker. Sinyal kimiawi yang dihasilkan melibatkan komunikasi dalam jarak yang jauh. Jenis primer dari pensinyalan interseluler adalah bergantung kontak, parakrin, hormonal, neurohormonal, dan neurotransmitter (gambar 1.21).



GAMBAR 1.20 Komunikasi Seluler. Tiga jalan bagaimana sel berkomunikasi satu dengan yang lain.



GAMBAR 1.21 Mode Primer dari Pensinyalan Kimiawi. Lima bentuk pensinyalan yang dimediasi oleh molekul yang disekresi. Hormon, parakirin, neurotransmitter, dan neurohormon merupakan pembawa pesan interseluler yang melakukan komunikasi antara sel. Autokrin terikat pada reseptor di sel yang sama. Tidak semua neurotransmitter bertindak persis seperti mode sinaps

yang ditampilka; beberapa bertindak dalam mode yang bergantung pada kontak langsung sebagai mediator kimiawi fokal yang memengaruhi sel target multipel di areanya.

Pensinyalan bergantung pada kontak mengharuskan sel berada dalam kontak antar membran yang dekat. Pada **pensinyalan parakin,** sel mensekresikan mediator kimiawi lokal yang dengan cepat diserap, dihancurkan, atau diimobilisasi. Pensinyalan parakrin biasanya terlibat dalam jenis sel yang berbeda; namun, sel juga mungkin memproduksi sinyal dimana mereka, dirinya sendiri, merespon kepada, yang disebut dengan **pensinyalan autokrin** (lihat gambar 1.21). Sebagai contoh, sel kanker menggunakan bentuk sinyal ini untuk menstimulasi pertahanan dan proliferasi mereka. **Pensinyalan hormonal** melibatkan sel endokrin khusus yang mensekresikan zat kimia yang disebut hormon (contoh: *thyroid-stimulating hormone*); hormon yang dilepaskan oleh satu paket sel dan berjalan melintasi jaringan dan melintasi aliran darah untuk menghasilkan respon pada paket sel yang lain. Pada **pensinyalan neurohormonal,** hormon (contoh: angiotensin II) dilepaskan ke darah oleh neuron neurosekretori. Seperti sel endokrin, neuron neuroseketori melepaskan pembawa pesan kimiawi serupa darah, dimana neuron yang biasa mensekresikan neurotransmitter jangka pendek ke ruang kecil, diskret (contoh: sinaps). Neuron berkomunikasi secara langsung dengan sel yang mereka inervasi dengan melepaskan zat kimiawi atau **neurotransmitter** pada sambungan khusus yang disebut **sinaps kimiawi;** neurotransmitter berdifusi melintari celah sinaptik dan bekerja di sel target postsinaptik (lihat gambar 1.21). Banyak dari molekul pensinyalan yang sama ini adalah

reseptor yang digunakan dalam pensinyalan hormonal, neurohormonal, dan parakrin. Perbedaan yang penting terletak pada kecepatan dan selektivitas mengenai sinyal mana yang disampaikan ke target mereka.

Reseptor membran plasma merupakan milik salah satu dari tiga kelas yang didefinisikan oleh mekanisme pensinyalan (transduksi). Tabel 1.2 merangkum tiga kelas reseptor tersebut.

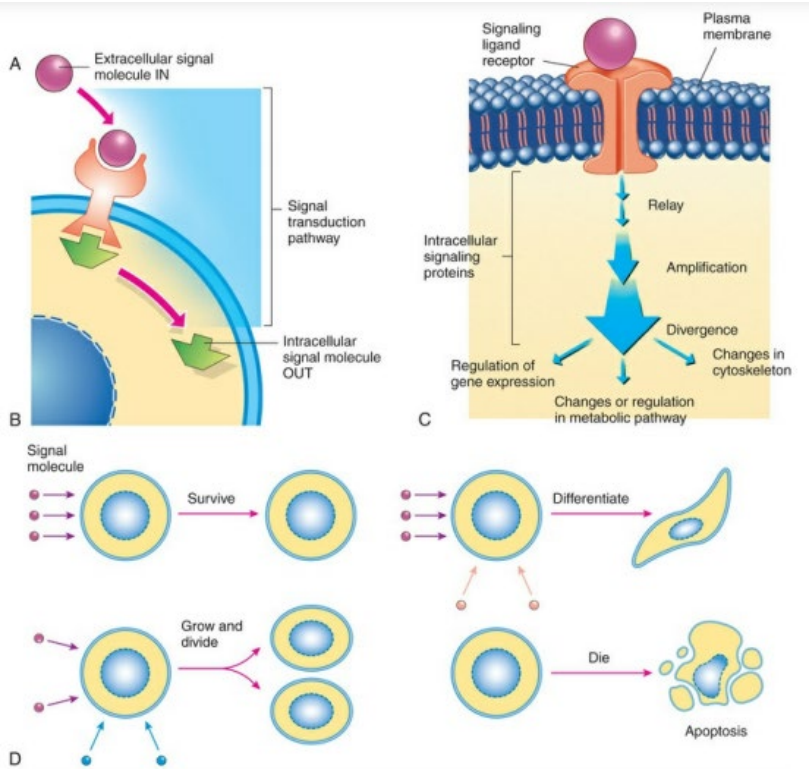
TABEL 1.2
KELAS RESEPTOR MEMBRAN PLASMA

JENIS RESEPTOR	DESKRIPSI
Terhubung kanal	Disebut juga kanal ligand-gerbang; melibatkan pensinyalan sinaptik segera antara sel yang dirangsang listrik. Kanal membuka dan menutup dengan jelas oleh respon terhadap neurotransmitter, mengubah permeabilitas ion dari membran plasma sel postsinaptik
Katalitik	Sekali diaktivasi oleh ligand, berfungsi secara langsung sebagai enzim. Tersusun atas protein antarmembran yang berfungsi intraseluler sebagai protein kinase spesifik tirosin
Terhubung protein G	Secara tidak langsung mengaktivasi atau menginaktivasi enzim membran plasma atau kanal ion; interaksi dimediasi oleh guanosin trifosfat (GTP) yang terikat pada protein regulator (protein G). Ketika teraktivasi, suatu rantai reaksi terjadi yang mengubah konsentrasi pembawa pesan intraseluler, seperti cyclic adenosin monofosfat (cAMP) dan kalsium, atau molekul pensinyalan. Perilaku dari protein target lainnya juga berubah. Mungkin juga berinteraksi dengan inositol fosfolipid, yang signifikan dalam pensinyalan sel dan molekul yang terlibat dalam jalur transduksi inositol fosfolipid Suatu reseptor terhubung protein G mengaktivasi enzim fosfolipase spesifik fosfoinositida, yang sebaliknya menghasilkan dua pembawa pesan intraselular: (1) inosito trifosfat (IP_3) melepaskan Ca^{++}, dan (2) diasilgliserol tetap berada di membran plasma dan mengaktivasi protein

	kinase C. Protein kinase C kemudian mengaktivasi berbagai protein sel. Beberapa reseptor membran plasma berbeda diketahui menggunakan jalur transduksi inositol fosfolipid.

Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal melibatkan sinyal yang datang atau instruksi dari pembawa pesan kimiawi ekstraseluler (ligand) yang disampaikan ke dalam sel untuk eksekusi. Sel merespon terhadap stimulus eksternal dengan aktivasi berbagai **jalur transduksi sinyal,** yang merupakan jalur komunikasi, atau kaskade pensinyalan (gambar 1.22). Sinyal dilewatkan antara sel dengna jenis spesifik dari molekul diproduksi oleh satu sel—**sel pensinyalan**—dan diterima oleh yang lain—**sel target**—dalam artian **protein reseptor** yang mengenali dan merespon secara spesifik terhadap molekul sinyal (gambar 1.22, *A* dan *B*). Sebagai gantinya, molekul pensinyalan mengaktivasi suatu jalur untuk protein kinase intraseluler yang menghasilkan respon, seperti pertumbuhan dan pembelahan, pertahanan, atau diferensiasi (gambar 1.22, *C* dan *D*). Jika kehilangan sinyal yang tepat, kebanyakan sel menjalani suatu bentuk sel bunuh diri yang dikenal sebagai *kematian sel terprogram,* atau *apoptosis.*



GAMBAR 1.22 Skema Jalur Transduksi Sinyal. Seperti penerima telepon yang mengubah sinyal listrik menjadi sinyal suara, sel mengubah sinyal ekstraseluler (A) menjadi sinyal intraseluler. B dan C, Suatu molekul sinyal ekstraseluler (ligand) terikat pada reseptor protein yang berlokasi di membran plasma, dimana mereka ditransduksikan ke sinyal intraseluler. Proses ini menginisiasi kaskade pensinyalan yang menyampaikan sinyal menuju bagian dalam sel, memperkuat dan mendistribusikannya dalam perjalanan. Percepatan seringkali dicapai dengan enzim stimulasi. Tahapan dalam kaskade bisa jadi modulasi oleh kejadian lain di sel. D, Perilaku sel yang berbeda mengandalkan sinyal ekstraseluler multipel.

Jalur transduksi sinyal, atau rantai estafet, dari molekul pensinyalan interseluler memiliki beberapa fungsi penting (lihat gambar 1.22):

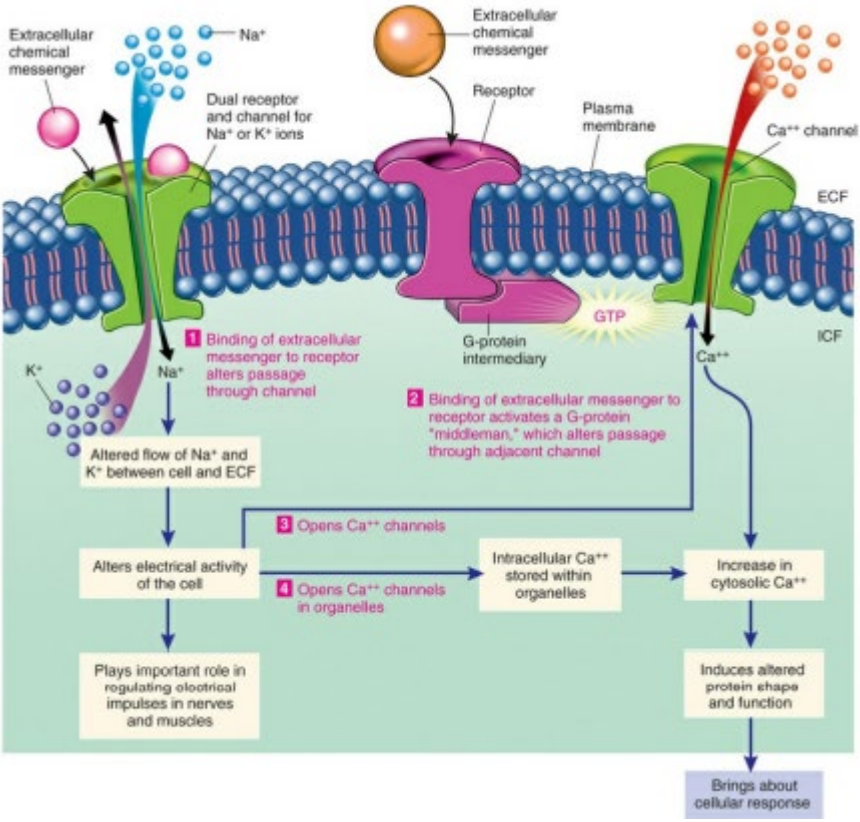
1. Mereka *mengirim* sinyal secara fisik dari tempat dimana sinyal itu diterima menuju bagian lain dari sel dimana ada respon yang diharapkan
2. Mereka *memperkuat* sinyal yang diterima, membuatnya makin kuat; hal ini disebabkan oleh efek penggandaan pada jalur; contohnya, ikatan dari satu molekul ligand ke reseptor mengaktivasi sejumlah molekul adenylyl cyclase.
3. Mereka *mendistribusikan* sinyal sehingga memengaruhi beberapa proses secara paralel; pada suatu tahap dalam jalur, sinyal dapat *menyimpang* dan disampaikan ke beberapa target intraseluler yang berbeda, menciptakan cabang dalam aliran dan menyebabkan respon yang kompleks (lihat gambar 1.22).
4. Terakhir, sinyal bisa *dimodulasi* oleh faktor lain yang mengganggu yang berlaku di dalam maupun diluar sel.

Dua respon umum dari ikatan pembawa pesan pensinyalan ekstraseluler (contohnya ligand), atau **pembawa pesan pertama,** ke reseptor membran terjadi dalam: (1) pembukaan atau penutupan kanal spesifik di membran untuk meregulasi pergerakan ion kedalam atau keluar dari sel, dan (2) pengiriman sinyal ke pembawa pesan intraseluler, atau **pembawa pesan kedua,** yang sebagai gantinya memicu kaskade kejadian biokimiawi di dalam sel.

Pembawa Pesan Ekstraseluler dan Regulasi Kanal

Kanal membran, atau "gerbang", dapat membuka dan menutup tergantung pada keadaan dari pembawa pesan pertama. Pembukaan dan penutupan terjadi karena perubahan konformasional (pembentukan) dari protein yang membentuk kanal—menghambat kanal (penutupan) atau mengizinkan bagiannya melewatinya (pembukaan). Pembukaan dan penutupan kanal dapat diinisiasi dalam satu dari tiga jalan: (1) dengan mengikat liand ke reseptor membran spesifik yang berhubungan dekat dengan kanal (contohnya, protein G); (2) dengan membuat perubahan listrik membran plasma saat ini, mengubah aliran Natrium dan Kalium; dan (3) dengan meregangnkan atau deformasi mekanis lainnya dari kanal. Gambar 1.23 merangkum cara bagaimana

pembawa pesan ektraseluler meregulasi fungsi kanal untuk dua metode lain dari kanal pengontrol.



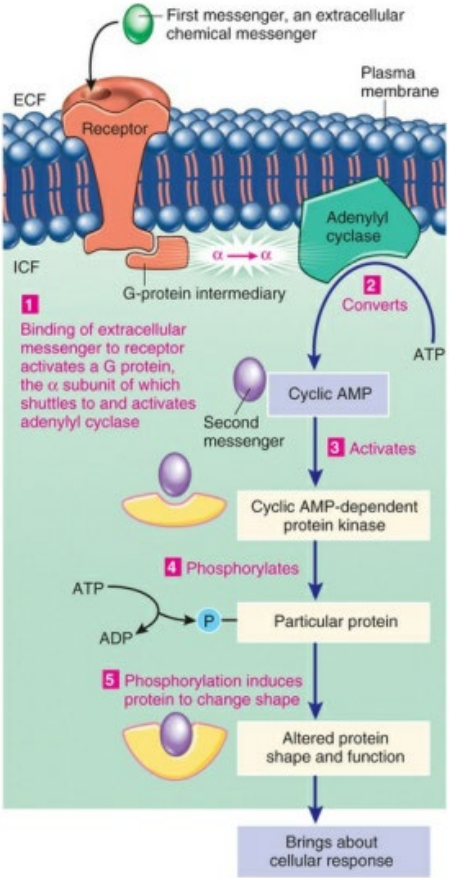
GAMBAR 1.23 Bagaimana Pembawa Pesan Ekstraseluler Meregulasi Fungsi Kanal. Ikatan pada pembawa pesan ekstraseluler menjadi reseptor/ kanal dua fungsi mengakibatkan pembukaan atau penutupan kanal ion yang cepat, seperti kanal Natrium atau Kalium, yang menghasilkan impuls listrik (1). Pembukaan sementara dari kanal membran Kalsium terjadi ketika ikatan dari pembawa pesan ekstraseluler dengan reseptor mengaktivasi protein-G dengan segera, yang mengubah

kanal ion sekitarnya, seperti kanal Kalsium(2). Pembukaan sementara kanal Kalsium juga terjadi tidak langsung sebagai respon terhadap impuls listrik yang dihasilkan oleh pembawa pesan ekstraseluler yang diinduksi perubahan kalan Natrium dan Kalium (3). Pelepasan Kalsium dari penyimpanan intraseluler menghasilkan momen ketika kanal Kalsium di organel membuka sebagai respon terhadap impuls listrik (4). Suatu peningkatan konsentrasi Ca++ sitosolik meningkat dari jalur 2, 3, atau 4 menyebabkan perubahan dan bentuk dan fungsi dari protein spesifik intraseluler untuk menghasilkan respon seluler yang ditentukan. *ECF,* cairan ekstraseluer; *GTP,* guanosin trifosfat; *ICF,* cairan intraseluler.

Pembawa Pesan Kedua

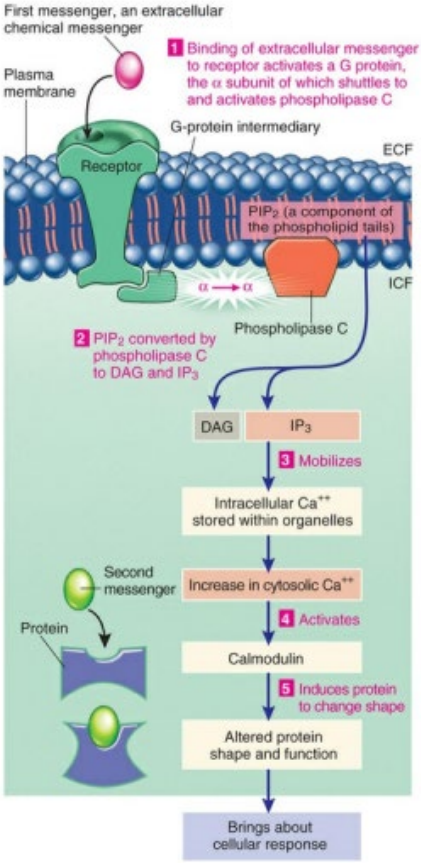
Banyak ligand tidak memasuki sel target mereka untuk menghasilkan respon intraseluler yang diinginkan. Sebagai gantinya, pembawa pesan pertama, atau ligand, mengeluarkan perintah dengan berikatan pada reseptor di permukaan membran, memicu sinyal "lewatkan saja". Pembawa pesan kedua dihasilkan dalam jumlah banyak ketika ezim yang terikat pada membran diaktivasi, dan mereka secara cepat berdifusi menjauhi sumber mereka, menyebarkan sinyal melalui sel (gambar 1.24). Ingat, kebanyakan protein reseptor permukaan sel merupakan milik satu dari tiga kelas besar: reseptor terhubung kanal ion, reseptor terhubung protein G, atau reseptor terhubung enzim.

Jalur utama pembawa pesan kedua adalah **adenosin monofosfat siklik (siklik AMP, cAMP)** dan Ca++. Pada jalur cAMP, ikatan ligan dengan permukaan reseptor akhirnya mengaktifkan enzim adenylyl cyclase di permukaan dalam membran. "Perantara" membran, suatu **protein G,** bertindak sebagai perantara antara reseptor dan adenylyl cyclase. Protein G dinamakan demikan karena mereka terikat pada guanosin nukleotida—**guanosin trifosfat (GTP)** atau **guanosin difosfat (GDP).** Protein G yang tidak aktif terdiri atas kompleks subunit alfa, beta, dan gamma, dengan molekul GDP terikat pada subunit alfa. Jalur cAMP dengan protein G diringkas dalam gambar 1.24.



GAMBAR 1.24 Pembawa Pesan Ekstraseluler dan Aktivasi Sistem Pembawa Pesan Kedua cAMP. Pembawa pesan pertama, atau ikatan pembawa pesan kimiawi ekstraseluler dengan reseptor permukaan membran, mengaktivasi enzim terikat membran adenylyl cyclase dengan perantara protein G (1), yang sebagai gantinya mengubah ATP intraseluler menjadi cAMP (2). cAMP merupakan pembawa pesan kedua intraseluler, memicul respon seluler dengan mengaktivasi protein kinase yang tergantung pada cAMP (3), yang pada gilirannya

memfosforilasi (4), kemudian memodifikasi (5) protein intraseluler spesifik. Perubahan protein kemudian mengarahkan respon seluler yang ditentukan oleh pembawa pesan ekstraseluler. *ADP*, adenosin difosfat; *AMP*, adenosin monofosfat; *ATP*, adenosin trifosfat.



GAMBAR 1.25 Pembawa Pesan Ekstraseluler dan Aktivasi Sistem Pembawa Pesan Kedua Kalsium. Ikatan pembawa pesan ekstraseluler ke reseptor membran mengaktivasi enzim terikat membran fosfolipase C dengan perantara protein G (1). Fosfolipase C mengubah fosfatidilinositol

bifosfat *(PIP2)* menjadi diasilgliserol *(DAG)* dan inositol trifosfat *(IP3)* (2). IP3 kemudian memobilisasi Ca++ disimpan dalam organel (3). Ca++, sebagai pembawa pesan kedua, mengaktivasi kalmodulin (4), menyebabkan perubahan bentuk dan fungsi dari protein intraseluler spesifik untuk memproduksi respon seluler (5).

Sebagai ganti cAMP, beberapa sel menggunakan Ca++ sebagai pembawa pesan kedua. Pada jalu ini, ikatan pembawa pesan pertama denan permukaan reseptor akhirnya memimpin, dengan perantara protein G, untuk aktivasi enzim fosfolipase C, suatu protein enzim efektor (kanal ion untuk enzim) yang terikat pada bagian dalam membran. Gambar 1.25 merangkum jalur Ca++ dalam pembawa pesan kedua. Jalur cAMP dan Ca++ seringkali tumpang tindih dalam memicu respon seluler spesifik. Contohnya, cAMP dan Ca++ dapat saling memengaruhi satu sama lain. Calmodulin yang diaktivasi kalsium dapat meregulasi adenyly cyclase sehingga memengaruhi cAMP; sebalikya, kinase yang bergantung pada cAMP mungkin memfosforilasi dan disana merubah aktivitas kanal Ca++ atau pembawanya. Pada beberapa contoh, baik Ca++ dan cAMP meregulasi protein intraseluler yang sama. Pada beberapa sel, **guanosin monofosfat siklik (siklik GMP, cGMP)** tersedia sebagai pembawa pesan kedua mirip dengan jalur cAMP. Sebagai contoh, cGMP merupakan jalur

transduksi sinyal yang terlibat dalam penglihatan. Beberapa respon seluler dimediasi oleh cAMP dan fosfolipase C dirangkum dalam Tabel 1.3. Jenis utama dari jalur transduksi sinyal dan reseptor ada dalam Tabel 1.4.

TABEL 1.3
HORMON YANG DIINDUKSI RESPON CEL YANG DIMEDIASI OLEH cAMP

Pensinyalan Ligand	**Jaringan Target**	**Respon Utama**
Epinefrin	Jantung	Meningkatkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi
Epinefrin, ACTH	Otot	Menghancurkan glikogen
Glukagon	Lemak	Menghancurkan lemak
ACTH	Kelenjar adrenal	Sekresi kortisol
Hormon antidiuretik (vasopresor)	Ginjal	Meningkatkan retensi air; menyediakan keseimbangan cairan
Asetilkolin	Pankreas, otot polos	Sekresi amilase, kontraksi
Antigen	Sel mast	Sekresi histamin
Trombin	Platelet	Sekresi serotonin dan *platelet-derived growth factor,* agregasi platelet

TABEL 1.4

KEBANYAKAN JENIS JALUR TRANSDUKSI RESEPTOR DAN PENSINYALAN

JALUR RESEPTOR DAN PENSINYALAN	**LIGAND**
Reseptor dengan Aktivitas Tirosin Kinase Intrinsik	
Jalur PI3 kinase, jalur MAP-kinase, jalur IP3	Pensinyalan ligand melibatkan banyak faktor pertumbuhan (EGF, TGF-α, HGF, PDGF, VEGF, FGF), faktor sel stem, insulin
Reseptor yang kekurangan Aktivitas Tirosin Kinase Intrinsik	
Jalur JAK/STAT	Beberapa sitokin meliputi IL-2, IL-3, dan yang lainnya; interferon α,β, dan γ; eritropoietin; G-CSG; hormon pertumbuhan; dan prolaktin
Reseptor yang berpasangan dengan Protein G	
Jalur cAMP	ADH, serotonin, histamin, epinefrin, norepinefrin, kalsitonin, glukagon, hormon paratiroid, kortikotropin, rhodopsin, dan banyak obat
Reseptor Hormon Steroid	
Meliputi reseptor hormn steroid seperti grup yang disebut *peroxisome proliferator activated receptors* (PPARs)	Banyak steroid hormon, hormon tiroid, vitamin D, dan retinoid

Sejumlah besar kelainan pada manusia melibatkan masalah pensinyalan pada sel. Kanker, contohnya, dihasilkan dari mutasi genetik yang membawa pada

aktivitas berlebihan protein dalam mengantarkan jalur sinyal yang normalnya menginduksi sel untuk membelah. Protein yang dipengaruhi menyebabkan sel bersikap seolah-olah sel lain memerintahkannya untuk terus bereproduksi, bahkan ketika tidak ada perintah serupa dikirimkan. Penghambat sinyal sudah digunakan melawan tumor.

Metabolisme Seluler

Seluruh tugas kimiawi dalam mempertahankan fungsi seluler yang esensial mengacu pada **metabolisme seluler.** Proses yang menggunakan energi metabolisme disebut **anabolisme** (*ana* = keatas), dan proses yang melepaskan energi disebut **katabolisme** (*kata* = kebawah). Metabolisme menyediakan sel dengan energi yang diperlukan untuk mensintesis (memproduksi) struktur seluler.

Protein makanan, lemak, dan pati dihidrolisasi di traktus usus menjadi asam amino, asam lemak, dan glukosa. Konstituen ini kemudian diserap, disirkulasi, dan diambil oleh sel, dimana mereka mungkin digunakan untuk berbagai proses seluler yang vital, termasuk produksi ATP. Proses dimana ATP dihasilkan merupakan satu contoh dari keseluruhan raksi yang disebut **jalur metabolik.** Jalur metabolik melibatkan

beberapa tahapan menengah yang mana produk akhirnya tidak selalu terdeteksi. Sifat kunci dai metabolisme seluler adalah pengarahan reaksi kimiawi oleh katalis protein, atu enzim. Kebanyakan reaksi biokimiawi dalam jalur ini dikatalisasi oleh enzim spesifik. Masing-masing enzim memiliki afinitas tinggi untuk **substrat**—suatu substansi spesifik yang dikonversi menjadi produk dari hasil reaksi.

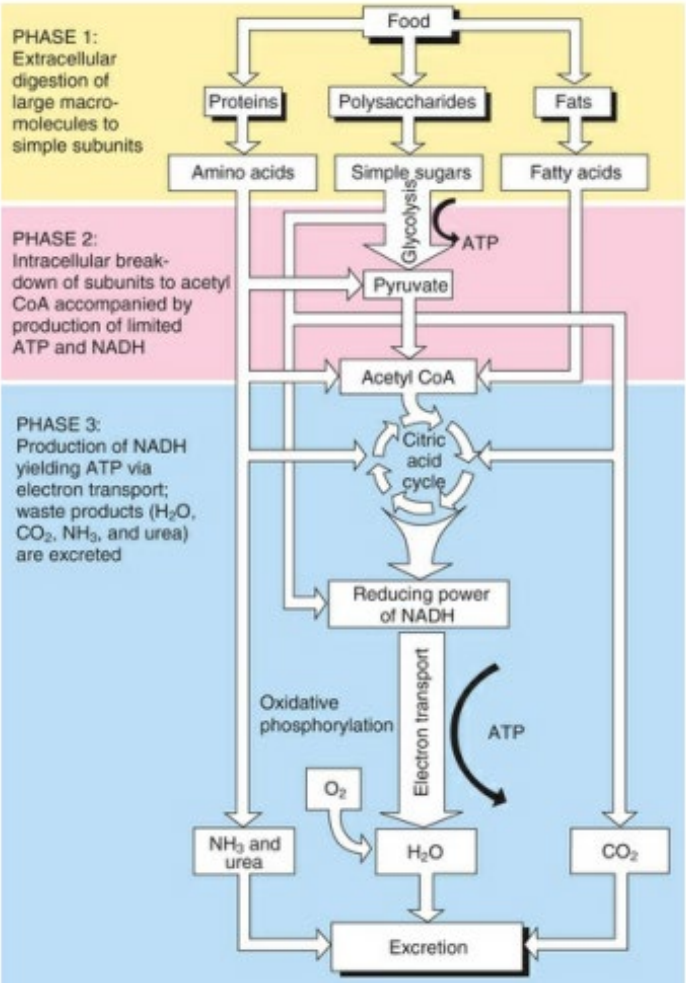
Peran Adenosin Trifosfat

Yang paling diketahui dengan baik dari ATP adalah perannya sebagai "bahan bakar" universal *didalam* sel hidup. Bahan bakar atau energi ini mendorong reaksi biologis yang diperlukan oleh sel untuk berfungsi. Bagi sebuah sel agar berfungsi, ia harus mampu mengekstrak dan menggunakan energi kimiawi yang terkandung didalam struktur molekul organik. Ketika 1 mol glukosa dipecah secara metabolik dengan keberadaan oksigen menjadi karbokdioksida dan air, 686 kkal energi dilepaskan. Dalam tabung reaksi energi ini dilepaskan sebagai panas. Karena sel tidak mampu mengubah panas menjadi kerja, energi kimiawi, dibandingkan panas, dihasilkan oleh metabolisme. Energi kimiawi yang hilang oleh satu molekul dikirimkan ke struktur kimiawi dari molekul lain oleh energi yang dibawa atau

molekul pembawa energi, seperti ATP. Energi yang tersimpan di ATP dapat digunakan dalam berbagai reaksi yang memerlukan energi dan dalam prosesnya umumnya mengubah ADP dan fosfat inorganik (Pi). Energi yang tersedia sebagai hasil dari reaksi ini sekitar 7 kkal/mol ATP. Sebagai tambahan dalam penggunaannya untuk sintesis (anabolisme) molekul organik, ATP digunakan dengan kontraksi sel otot dan transpor aktif molekul melintasi membran sel. Fungsi ATP tidak hanya untuk menyimpan energi namun juga untuk mengirimkannya dari satu molekul ke yang lainnya. Energi disimpan oleh molekul karbohidrat, lipid, dan protein, yang mana, ketika dikatabolisme, mengirimkan energi ke ATP.

Makanan dan Produksi dari Energi Sel

Proses katabolisme protein, lipid, dan polisakarida yang ditemukan dalam makanan dapat dibagi menjadi tiga fase berikut (gambar 1.26).



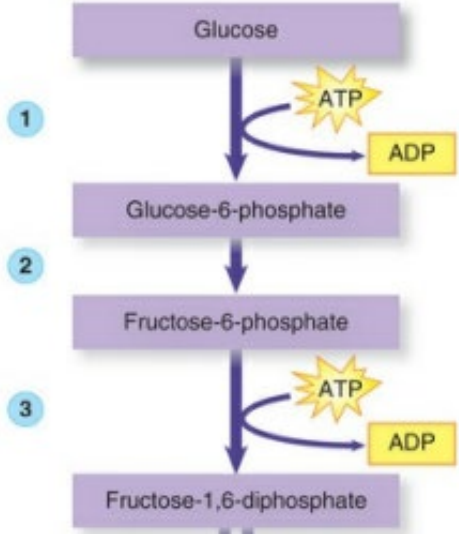
GAMBAR 1.26 Tiga Fase Katabolisme, yang Membawa dari Makanan ke Produk Buangan. Reaksi ini menghasilkan ATP, yang digunakan untuk mengendarai proses lain di sel. *CoA*, Koenzim A; *NADH*, adenosin dinukleotida nikotinamida.

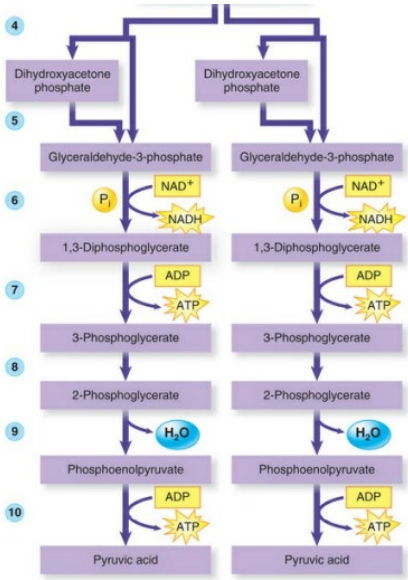
Tahap 1: **Pencernaan.** Molekul besar dihancurkan menjadi subunit yang lebih kecil—protein menjadi asam amino, polisakarida menjadi gula sederhana, dan lemak menjadi asam lemak dan gliserol. Proses ini terjadi diluar sel dengan kerja dari enzim yang disekresikan.

Tahap 2: **Glikolisis** dan **Oksidasi.** Molekul kecil memasuki sel dan kemudian dipecah di sitoplasma. Kebanyakan gula diubah menjadi piruvat. Piruvat kemudian memasuki mitokondria dan diubah menjadi kelompok asetil dari asetil koenzim A (asetil CoA). Asetil CoA, seperti ATP, melepaskan energi ketika terhidrolisasi. Bagian paling penting dari tahap 2 adalah lisis (pemisahan) dari glukosa, yang dikenal sebagai glikolisis (gambar 1.27). Glikolisis menghasilkan dua molekul ATP dari setiap molekul glukosa melalui proses oksidasi, atau pembuangan dan pengiriman dari sepasang elektron. Proses ini, seringkali disebut **metabolisme seluler oksidatif,** melibatkan 10 reaksi biokimiawi. Dalam reaksi 1 sampai 5, glukosa diubah menjadi dua, komponen tiga karbon aldehid (gliseraldehid-3-fosfat [G3P]), yang membutuhkan energi dalam bentuk ATP. Lima reaksi berikutnya mengubah molekul G3P menjadi molekul piruvat dan menghasilkan empat molekul

ATP unuk masing-masing dua molekul G3P. Sebagai tambahan, dua molekul NAD kemudian dioksidasi untuk menghasilkan empat molekul lagi ATP. Setelah memecah dua molekul ATP untuk mengendarai reaksi, hasil bersih yang didapatkan adalah enam molekul ATP untuk masing-masing molekul glukosa.

Tahap 3: **Siklus asam sitrat (Siklus Krebs, siklus asam trikarboksilat).** Kebanyakan ATP dihasilkan selama tahap akhir ini. Dimulai dengan siklus asam sitrat dan diakhiri dengan fosforilasi oksidatif. Sekitar dua pertiga dari total oksidasi karbon dari sebagian besar sel didapatkan selama tahap ini. Produk akhir utama adalah karbondioksida dan dua dinukleotida—dinukleotida adenin nikotinamida yang dipecah (NADH) dan bentuk pecahan dari dinukleotida adenin flavin ($FADH_2$)—yang mengirimkan elektron mereka menuju rantai transpor elektron.


Glucose
1
ATP
ADP
Glucose-6-phosphate
2
Fructose-6-phosphate
3
ATP
ADP
Fructose-1,6-diphosphate


4
Dihydroxyacetone phosphate
Dihydroxyacetone phosphate
5
Glyceraldehyde-3-phosphate
Glyceraldehyde-3-phosphate
6
P_i
NAD^+
NADH
1,3-Diphosphoglycerate
7
ADP
ATP
3-Phosphoglycerate
8
2-Phosphoglycerate
9
H_2O
Phosphoenolpyruvate
10
ADP
ATP
Pyruvic acid

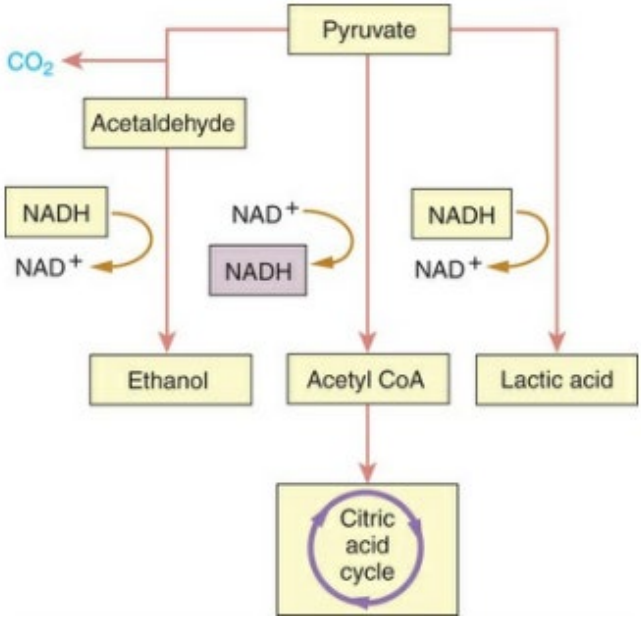
GAMBAR 1.27 Glikolisis. Masing-masing reaksi dikatalisasi melalui enzim yang berbeda. Pada tahap, gula berkarbon 6 dipecah untuk menghasilkan dua gula berkarbon 3, sehingga jumlah molekul dari setiap tahap setelah ini digandakan. Reaksi 5 dan 6 merupakan reaksi yang bertanggungjawab untuk sintesis berikutnya dari ATP, dan NADH.

Fosforilasi Oksidatif

Fosforilasi Oksidatif terjadi di mitokondria dan merupakan mekanisme dimana energi dihasilkan dari karbohidrat, lemak, dan protein dikirimkan menuju ATP. Selama pemecahan (katabolisme) makanan, banyak reaksi yang melibatkan pembuangan elektron dari berbagai perantara. Reaksi ini umumnya membutuhkan koenzim (molekul pembawa non protein), seperti NAD, untuk mengirimkan elektron sehingga disebut **reaksi transfer.**

Molekul NAD dan FAD mengirimkan elektron yang mereka dapatkan dari oksidasi substrat menjadi oksigen molekuler, O2. Elektron dari hasil pemecahan NAD dan FAD, NADH, dan $FADH_2$, dikirimkan ke beberapa molekul pembawa (**rantai transpor elektron)** di permukaan dalam dari mitokondria dengan melepaskan ion hidrogen. Beberapa pembawa dikenal sebagai **sitokrom** yang menerima sepasang elektron. Elektron ini akhirnya berkombinasi dengan oksigen molekuler. Jika oksigen tidak tersedia untuk rantai transpor

elektron, ATP tidak akan terbentuk oleh mitokondria. Sebagai gantinya, jalur metabolik anaerobik (tanpa oksigen) membentuk ATP. Prose ini disebut **fosforilasi substrat,** atau **glikolisis anaerob,** terhubung dengan pemecahan (glikolisis) karbohidrat (gambar 1.28).



GAMBAR 1.28 Apa yang terjadi pada Privat, produk Glikolisis? Dengan keberadaan oksigen, piruvat dioksidasi menjadi asetil koenzim A *(asetil CoA)* dan memasuki siklus asam sitrat. Tanpa keberadaan oksigen, piruvat sebagai gantinya dipecah, menerima elektron yang diekstrak selama glikolisis dan dibawa oleh NADH. Ketika piruvat dipecah secara langsung, seperti di otot, produknya adalah asam laktat. Ketika CO_2 pertama kali dipecah dari piruvat dan sisanya berkurang, seperti pada ragi produknya adalah etanol.

Karena glikolisis terjadi di sitoplasma sel, ia menyediakan energi untuk sel yang kekurangan mitokondria. Namun, seperti dicatat, glikolisis juga menyediakan energi utnuk sel ketika hantaran oksigen tidak mencukupi atau tertunda (contoh pada olahraga berlebihan). Reaksi pada glikolisis anaerob melibatkan pengubahan glukosa menjadi asam piruvat (piruvat) dengan produk simultan ATP. Dengan glikolisis satu molekul glukosa, dua molekul ATP dan dua molekul piruvat dibebaskan. Jika oksigen ada, dua molekul piruvat bergerak ke mitokondria, dimana mereka memasuki siklus asam sitrat.

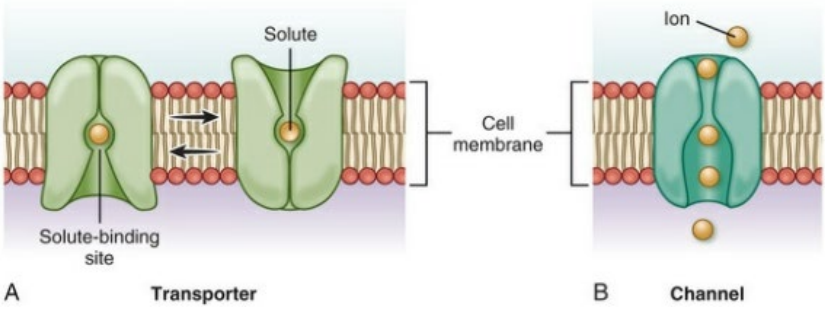
Jika oksigen tidak ada, piruvat diubah menjadi asam laktat, yang dilepaskan ke cairan ekstraseluler (lihat gambar 1.28). Peningkatan kadar laktat mengindikasikan hipoksia jaringan atau konsentrasi oksigen rendah. Perubahan asam piruvat menjadi asam laktat bersifat reversibel; oleh karena itu, sekali oksigen tersimpan, asam laktat dengan cepat diubah kembali baik itu menjadi asam piruvat atau glukosa. Pembentukan anaerobik ATP dari glukosa, melalui reaksi glikolisis, tidak seefisien pembentukan aerobik ATP. Penambahan tahap pembutuhan oksigen pada proses katabolik (tahap 3) menyediakan sel dengan

kekuatan lebih untuk mengekstrasi energi dari molekul makanan.

Transpor Membran: *Intake* dan *Output* Seluler

Kemampuan sel bertahan hidup dan bertumbuh bergantung pada pertukaran molekul dengan lingkungan yang konstan. Sel secara berkelanjutan mengambil nutrient, cairan, dan pembawa pesan kimiawi dari lingkungan ekstraseluler dan mengeluarkan metabolit atau produk hasil metabolism dan produk akhir yang dicerna lisosom. Sel juga harus meregulasi ion dalam sitosol dan organel mereka. Difusi sederhana melintasi lipid bilayer membranplasma terjadi pada molekul penting seperti O_2 dan CO_2. Namun, mayoritas transfer molekul bergantung pada **protein transpor membran**khusus terbentang sepanjang lipid bilayer dan menyediakan lintasan pribadi untuk molekul terpilih. Protein transpor membranada dalam banyak bentuk dan di seluruh sel membrane. Transpor oleh protein transpor membrankadangkala disebut **transpor mediasi.** Kebanyakan protein transpor ini menyediakan jalan khusus, contohnya, Na+ tapi tidak K+ atau K+ tapi tidak Na+. Masing-masing tipe membransel memiliki protein transpornya sendiri yang menentukan zat terlarut mana

yang dapat melintas masuk dan keluar dari sel atau organel. Dua kelas utama protein transpor membranadalah *transporer* dank anal. Protein transpor ini berbeda dalam jenis **zat terlarutnya**—partikel kecil dalam substansi terlarut—yang mereka transpor. Suatu **transporer** sifatnya spesifik, mengizinkan hanya ion yang cocok dengan sisi ikatan protein saja (gambar 1.29, *A*). Suatu transporer menjalani perubahan konformasi untuk memampukan transpor membrane. Suatu **kanal,** ketika terbuka, membentuk celah melintasi lipi bilayer yang mengizinkan ion dan molekul organic polar selektif berdifusi melintasi membran(lihat gambar 1.29, *B*). Transpor oleh kanal dikontrol oleh mekanisme gerbang yang menentukan zat terlarut mana yang dapat berpindah masuk kedalamnya. Kanal ion bertanggungjawab untuk eksitabilitas listrik dari sel saraf dan otot dan memainkan peran penting dalam potensial membrane.



GAMBAR 1.29 Ion Inorganik dan Kecil, Molekul Organik Polar Dapat Melintasi Membran Sel melalui baik itu Transporer ataupun Kanal.

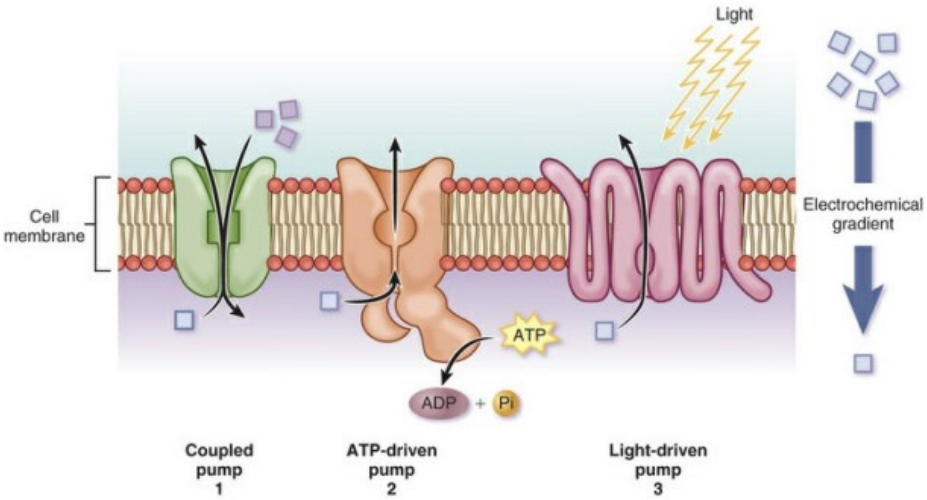
Mekanisme transpor membranbergantung pada karakteristik dari substansi yang akan ditransporasikan. Pada **transpor pasif,** air dan molekul kecil tidak bermuatan berpindah dengan mudah melintasi celah membranplasma lipid bilayer (lihat gambar 1.29). Proses ini terjadi secara alami melalui suatu sawar semipermeable. Molekul dengan mudah mengalir turun dari area konsentrasi tinggi ke area konsentrasi rendah; pergerakan ini disebut *pasif* karena tidak memerlukan sejumlah energi atau gaya dorong. Kerja ini didorong oleh osmosis, tekanan hidrostatik, dan difusi, yang semuanya bergantung pada hukum fisika dan tidak memerlukan kehidupan.

Molekul lain terlalu besar untuk melintasi celah atau ligand yang terikat dengan reseptor pada membransel plasma. Beberapa molekul ini bergerak ke dalam dank e luar sel dengan **transpor aktif,** yang membutuhkan kehidupan, aktivitas biologi, dan sejumlah energi metabolik dari sel (lihat gambar 1.29). Tidak seperti transport pasif, transport aktif terjadi dengna melintasi hanya membrane hidup yang harus mendorong aliran ke atas dengan menggandakannya menjadi sumber energi.

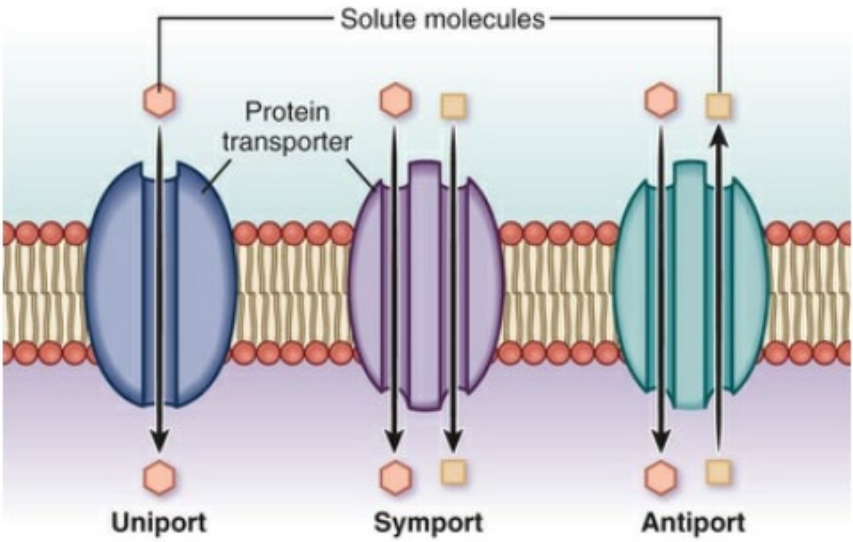
Pergerakan dari zat terlarut melawan gradient konsentrasinya terjadi oleh jenis khusus transporter yang disebut *pompa* (lihat gambar 1.29). Pompa transporter ini harus memanfaatkan sumber energi menjadi tenaga untuk proses transport. Energi bisa datang dari hidrolisis ATP, gradien ion antarmembran, atau cahaya matahari (gambar 1.30). Yang paling baik diketahui adalah pompa Na+-K+-tergantung ATPase (lihat gambar 1.34). Hal ini secara kontinyu meregulasi volume sel dengan mengontrol kobocoran yang melalui celah atau kanal protein dan mempertahankan gradient konsentrasi yang diperlukan untuk eksitasi sel dan konduktivitas membrane. Pertahanan terhadap konsentrasi K+ intraseluler dibutuhkan juga untuk aktivitas enzim, termasuk enzim yang terlibat dalam sintesis protein. Molekul besar (makromolekul), bersama dengan cairan, ditransportasikan dengan endositosis (masuk) dan eksositosis (keluar). Kompleks reseptor-makromolekul memasuki sel dengan bantuan endositosis yang dimediasi reseptor.

Sistem transport mediasi dapat menggerakkan molekul zat terlarut sendiri atau dua molekul dalam satu waktu. Dua molekul dapat dipindahkan secara simultan dalam satu arah (suatu proses yang disebut **symport,** contohnya, sodium-glukosa di traktus

digestivus) atau arah sebaliknya (disebut **antiport,** contohnya, pompa sodium-potasium di seluruh sel), atau molekul tunggal dapat digerakkan dalam satu arah (disebut **uniport,** contohya, glukosa) (gambar 1.31).



GAMBAR 1.30 Pompa Membawa Keluar Transpor Aktif dengan Tiga Cara. 1, Pompa berpasangan terhubung dengan transpor keatas dari satu zat terlarut menuju transport kebawah zat terlarut lainnya. 2, Pompa yang dikendarai oleh ATP mendorong keatas transport dari hidrolisis ATP. 3, Pompa yang dikendarai oleh cahaya paling banyak ditemukan di bakteri dan menggunakan energi dari cahaya matahari untuk mendorong transport ke atas.



GAMBAR 1.31 Transpor Mediasi. Ilustrasi diatas menunjukkan pergerakan simultan dari molekul zat terlarut tunggal dalam satu arah *(Uniport)*, atau dua molekul zat terlarut berbeda dalam satu arah *(Symport)*, dan dua molekul zat terlarut berbeda dalam arah berlawanan *(Antiport)*.

Elektrolit sebagai Zat Terlarut

Cairan tubuh tersusun atas dua jenis zat terlarut: **elektrolit,** yang bermuatan listrik dan dipisahkan menjadi **ion** konstituen ketika ditempatkan dalam larutan; dan nonelektrolit, seperti glukosa, urea, dan kreatinin, yang tidak terpisahkan. Elektrolit bertanggungjawab untuk hampir 95% molekul zat terlarut dalam air di tubuh. Elektrolit menunjukkan

polaritas dengan mengorientasikan dirinya sendiri menuju kutub positif atau negatif. Ion dengan muatan positif dikenal sebagai **kation** dan bermigrasi menuju kutub negatif, atau cathode, jika arus listrik dilewatkan melalui larutan elektrolit. **Anion** membawa muatan negatif dan bermigrasi menuju kutub positif, atau anode, dengan adanya arus listrik. Anion dan kation ada di kompartemen ICF maupun ECF, walaupun konsentrasi ion tertentu bervariasi bergantung pada lokasi mereka. Contohnya, Na+ dominan merupakan kation ekstraseluler, dan K+ merupakan kation intraseluler utama. Perbedaan konsentrasi ICF dan ECF dari ion ini pernting dalam transmisi impuls listrik melintasi membrane plasma sel saraf dan otot (lihat Bab 3).

Elektrolit diukur dalam miliekuivalen per liter (mEq/L) atau mligram per desiliter (mg/dL). Miliekuivalen per liter mengindikasikan jumlah muatan listrik per unit volume cairan. Istilah *miliekuivalen* kemudian mengindikasikan aktivitas kombinasi kimiawi dari ion, yang bergantung pada muatan listriknya, atau valensinya, dari ion mereka. Singkatnya, valensi diindikasikan oleh jumlah tanda positif atau negatif. Ion monovalen, atau ion dengan satu muatan, termasuk Natrium (Na^+), Klorida (Cl^-), dan Kalium (K^+). Ion divalen,

yang memiliki dua muatan, meliputi Kalsium (Ca^{++}) dan Magnesium (Mg^{++}). Satu miliekuicalen dari kation manapun bisa dikombinasikan secara kimiawi dengan 1 mEq dari anion manapun; satu anion monovalen akan berkombinasi dengan satu kation monovalen. Ion divalen berikatan lebih kuat daripada ion monovalen. Untuk mempertahankan keseimbangan kimiawi, satu ion divalen akan berikatan dengan dua ion monovalen (contoh $Ca^{++} + 2\ Cl^{-} = CaCl_2$)

Tranpor Pasif: Difusi, Filtrasi, dan Osmosis

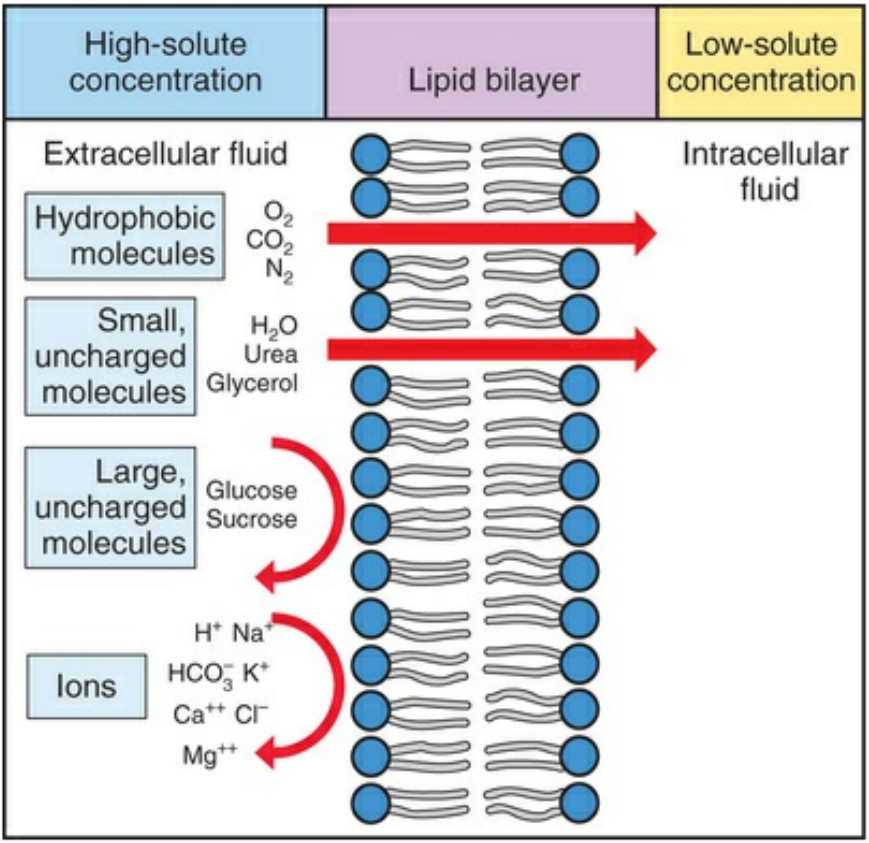
Difusi

Difusi adalah pergerakan molekul terlarut dari area dengan konsentrasi zat terlarut lebih besar menuju area dengan konsentrasi zat terlarut lebih kecil. Perbedaan konsentrasi ini dikenal sebagai **gradien konsentrasi.** Partikel dalam larutan bergerak secara acak dalam berbagai arah. Jika konsentrasi partikel dari satu bagian larutan lebih besar daripada bagian lain, partikel akan mendistribusikan dirinya sendiri secara merata di seluruh larutan. Mengacu pada prinsip yang sama, jika konsentrasi partikel lebih besar di satu sisi dari *membran permeabel* dibandingkan sisi lain, partikel akan berdifusi spontan dari area dengan konsentrasi lebih tinggi ke area dengan konsentrasi lebih rendah

hingga keseimbangan tercapai. Semakin tinggi konsentrasi di satu sisi, semakin besar rasio difusinya. Pengaruh keseluruhan dari difusi adalah pergerakan pasif partikel menuruni gradien konsentrasi, yang mana, dari area konsentrasi tinggi ke area konsentrasi rendah.

Rasio difusi dipengaruhi oleh perbedaan potensi listrik yang melintasi membran. Karena celah dari lipid bilayer seringkali terhubung dengan Ca++, kation lain (contoh: Na+ dan K+) berdifusi lambat karena mereka ditolak oleh muatan positif yang ada pada celah.

Rasio difusi suatu substansi juga bergantung pada ukuran (koefisien difusi) dan solubilitas lipidnya (gambar 1.32). Biasanya semakin kecil molekul dan semakin larut mereka dalam minyak, semakin hidrofobik atau nonpolar ia dan semakin cepat ia berdifusi melintasi lapisan tersebut. Oksigen, karbon dioksida, dan hormon steroid merupakan contoh dari molekul nonpolar. Substansi yang larut air, seperti gula dan ion inorganik, berdifusi sangat lambat, dimana molekul lipofilik tidak bermuatan ("suka lipid"), seperti asam lemak dan steroid, berdifusi cepat. Ion dan molekul polar lainnya secara umum berdifusi melintasi membran seluler lebih lambat daripada substansi larut lipid.



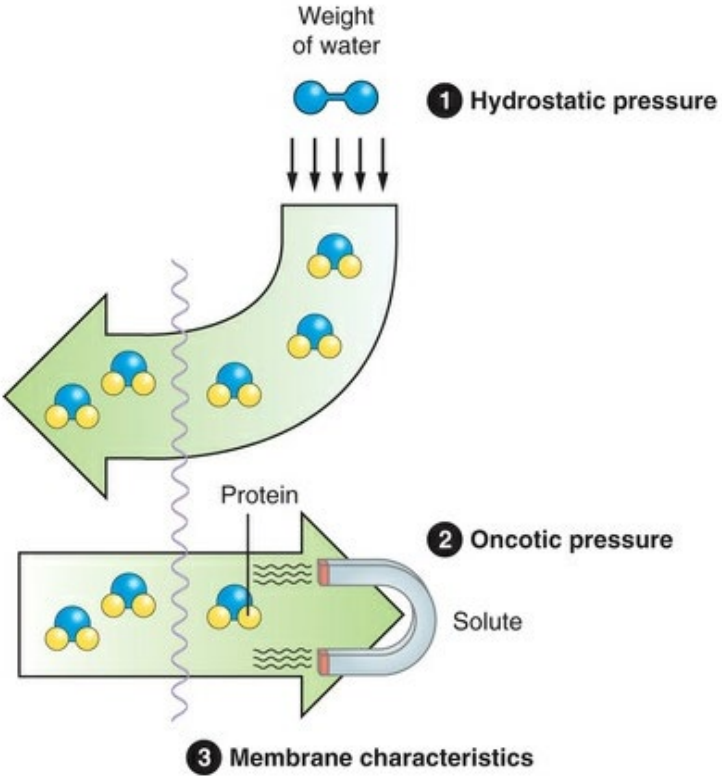
GAMBAR 1.32 Difusi Pasif dari Molekul Terlarut Melintasi Membran Plasma. Oksigen, nitrogen, air, urea, gliserol, dan karbon dioksida dapat berdifusi segera menuruni gradien konsentrasi. Makromolekul terlalu besar untuk berdifusi melintasi celah membran plasma. Ion bisa jadi ditolak jika celah membran mengandung substansi dengan muatan yang identik. Jika celah membran ditutupi oleh kation, sebagai contoh, kation lain akan kesulitan berdifusi karena muatan positif akan bertolakan satu sama lain; difusi bisa tetap terjadi, namun terjadi lebih lambat.

Air berdifusi segera melintasi membran biologis karena molekul air kecil dan tidak bermuatan. Walaupun mekanismenya tidak diketahui pasti, struktur dipolar dari air memungkinkannya melintas dengan cepat melalui area bilayer yang mengandung kelompok kepala lipid. Kelompok kepala lipid merupakan dua area terluar dari lipid bilayer.

Filtrasi: Tekanan Hidrostatik

Filtrasi merupakan pergerakan air dan zat terlarut melalui membran karena gaya dorong yang lebih besar pada satu sisi membran dibandingkan sisi lain. **Tekanan hidrostatik** merupakan dorongan mekanik dari air melawan membran seluler (gambar 1.33, *1*). Dalam sistem vaskular, tekanan hidrostatik adalah *tekanan darah* yang dihasilkan di pembuluh darah oleh kontraksi jantung. Darah yang mencapai pembuluh kapiler memiliki tekanan hidrostatik 25 – 30 mmHg, yang cukup untuk mendorong air melintasi membran kapiler tipis menuju celah interstitial. Tekanan hidrostatik sebagian diseimbangkan oleh tekanan osmotik, dimana air bergerak *keluar* dari kapiler sebagiannya diseimbangkan oleh dorongan osmotik yang cenderung *menarik* air *masuk* ke kapiler. Air yang

tidak ditarik balik secara osmotik menuju kapiler bergerak menuju sistem limfe.



GAMBAR 1.33 Tekanan Hidrostatik dan Tekanan Onkotik di Plasma. 1, Tekanan hidrostatik di plasma. 2, Tekanan onkotik yang dihasilkan oleh protein dalam plasma biasanya cenderung *menarik* air menuju sistem sirkulasi. 3, Individu dengan kadar protein yang rendah (contoh: kelaparan) tidak mampu mempertahankan tekanan onkotik normal; sehingga, air tidak diserap kembali ke sirkulasi dan, malah, menyebabkan edema tubuh.

Osmosis

Osmosis merupakan pergerakan air menuruni gradien konsentrasi, dimana, mereka melintasi membran semipermeabel dari area konsentrasi air lebih tinggi ke area konsentrasi air lebih rendah. Untuk bisa terjadinya osmosis, membran harus lebih permeabel terhadap air dibandingkan zat terlarut dan konsentrasi larutan harus lebih besar sehingga air bergerak dengan mudah. Osmosis secara langsung berkaitan dengan tekanan hidrostatik dan konsentrasi zat terlarut tapi *tidak* dengan ukuran atau berat partikel. Contohnya, partikel dari albumin protein plasma kecil namun lebih terkonsentrasi dalam cairan tubuh dibandingkan partikel yang lebih besar dan lebih berat seperti globulin. Oleh karena itu, albumin menggunakan dorongan osmotik yang lebih besar dibandingkan globulin.

Osmolalitas mengontrol distribusi dan pergerakan dari air antara kompartemen tubuh. Istilah *osmolalitas* dan *osmolaritas* seringkali digunakan bergantian dalam kaitannya dengan aktivitas osmotik, namun mereka menunjukkan arti pengukuran yang berbeda. **Osmolalitas** merupakan ukuran jumlah dari miliosmol per kilogram (mOsm/kg) dari air, atau konsentrasi molekul per *berat* air. **Osmolaritas** merupakan ukuran jumlah dari miliosmol per liter (mOsm/L) larutan, atau

konsentrasi molekul per *volume* larutan. Ketika zat terlarut ditambahkan ke air, volumenya meluas dan meliputi liter asli dari air ditambah volume yang terisi oleh partikel zat terlarut. Dalam mengukur osmolaritas, volume air kemudian dikurangi dengan sejumlah yang setara dengan volume zat terlarut yang ditambahkan.

Dalam larutan yang hanya mengandung substansi yang tidak sesuai, seperti Na+ dan Cl-, perbedaan antara kedua pengukurannya dapat diabaikan. Dalam mempertimbangkan seluruh zat terlarut berbeda dalam plasma (contoh: protein, glukosa, lipid), namun, perbedaan antara osmolalitas dan osmolaritas menjadi lebih signifikan. Dalam plasma, sedikit berat plasma merupakan air, dan keseluruhan konsentrasi dari partikel menjadi lebih besar. Osmolalitas akan menjadi lebih besar dibandingkan osmolaritas karena proprosi yang lebih kecil dari air. Osmolalitas kemudian meerupakan ukuran yang lebih dipilih dari aktivitas osmotik dalam penilaian klinis individu.

Osmolalitas normal dari cairan tubuh adalah 280 hingga 294 mOsm/kg. Osmolalitas cairan intraseluler dan ekstraseluler cenderung sama dan kemudian menyediakan ukuran konsentrasi cairan tubuh lalu status hidrasi tubuh. Hidrasi juga dipengaruhi oleh tekanan hidrosatik karena pergerakan air oleh osmosis

dapat ditentang oleh jumlah yang sama dari tekanan hidrostatik. Jumlah tekanan hidrostatik yang dibutuhkan untuk menentang pergerakan osmotik air disebut **tekanan osmotik** larutan. Faktor yang menentukan tekanan osmotik adalah jenis dan ketebalan dari membran plasma, ukuran molekul, dan konsentrasi molekul atau gradien konsentrasi, dan solubilitas molekul dalam membran. Contoh dari pergerakan air dalam kaitannya dengan dorongan hidrostatik dan osmotik terjadi di glomerulus ginjal dan kapiler mikrosirkulasi.

Osmolalitas efektif dipertahankan oleh aktivitas osmotik dan bergantung pada konsentrasi zat terlarut yang tetap berada di satu sisi dari membran permeabel. Jika zat terlarut penetrasi membran dan seimbang dengan larutan di sisi lain membran, efek osmotik berkurang atau hilang. Contohnya, urea merupakan zat terlarut kecil yang segera berdifusi melintasi membran seluler. Larutan yang mengandung urea dengan cepat kehilangan osmolalitas efektif mereka karena mereka dengan cepat mencapai keseimbangan. Zat terlarut yang terlalu besar untuk melintasi membran kemudian mempertahankan osmolalitas efektif, yang artinya mereka meningkatkan aktivitas osmotik. Protein plasma merupakan contoh molekul yang menyediakan

osmolalitas efektif karena mereka normalnya tidak melintasi membran seluler.

Protein plasma juga memengaruhi osmolalitas karena mereka memiliki muatan negatif (lihat gambar 1.33). Prinsip dimana muatan protein plasma memengaruhi osmolalitas diketahui sebagai *keseimbangan Gibbs-Donnan,* dan memengaruhi distribusi ion melintasi membran seluler. Keseimbangan Gibbs-Donnan terjadi ketika larutan di satu kompartemen mengandung ion kecil dan mudah berdifusi seperti Na+ dan Cl-, bersama dengan partikel bermuatan yang besar dan tidak mudah berdifusi, seperti protein plasma. Karena tubuh cenderung mempertahankan keseimbangan listrik, protein yang tidak berdifusi menyebabkan asimetri pada distribusi ion kecil. Anion seperti Cl- kemudian dibawa keluar dari sel atau plasma, dan kation seperti Na+ ditarik. Kompartemen yang berisi protein akan mempertahankan keadaan listrik netral, namun osmolalitas akan menjadi lebih tinggi. Keseluruhan efek osmotik dari koloid, seperti protein plasma, disebut **tekanan onkotik,** atau **tekanan osmotik koloid.**

Tonisitas menggambarkan osmolalitas efektif dari larutan. (Istilah *osmolalitas* dan *tonisitas* bisa digunakan bergantian). Larutan, kemudian, memiliki derajat tonisitas yang relatif. Suatu **larutan isotonis** (atau

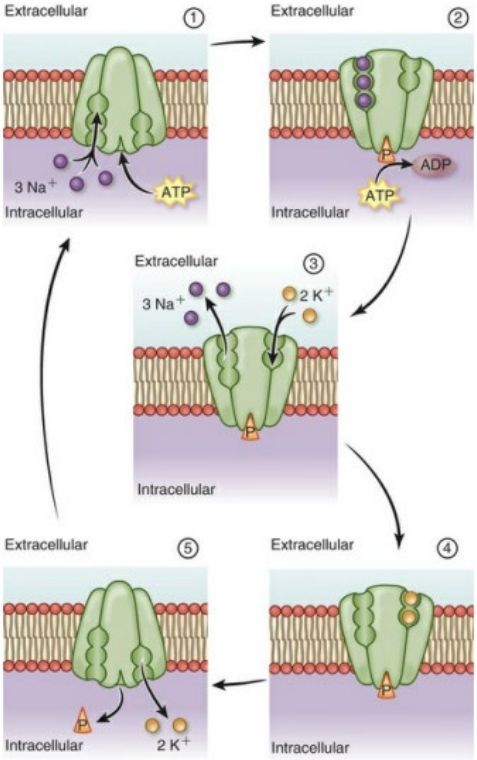
larutan isosmotik) memiliki osmolalitas yang sama atau atau konsentrasi partikel (285 mOsm/kg) seperti ICF atau ECF. Diare, contohnya, kehilangan cairan isosmotik dari traktus gastrointestinal. Sebagai hasilnya, volume ECS berkurang namun tidak ada perubahan osmolaritas ECF. Contoh dari larutan isotonis meliputi dekstrosa 5% di air dan larutan normal salin (0,9%). Suatu **larutan hipotonis** memiliki konsentrasi lebih rendah dan kemudian lebih cair dibandingkan cairan tubuh. Air merupakan cairan hipotonis. Karena itu, air secara osmotik ditarik dari sel, menyebabkan sel bengkak atau pecah. Suatu **larutan hipertonis** memiliki konsentrasi lebih dari 285 hingga 294 mOsm/kg. Contoh dari larutan hipertonis adalah larutan salin 3%. Air dapat ditraik keluar dari sel oleh larutan hipertonis, sehingga sel mengkerut. Konsep dari tonisitas ini penting ketika perbaikan air dan zat terlarut tidak menyeimbangkan dengan perbedaan jenis pemberian cairan pengganti.

Transpor Aktif Na+ dan K+

Sistem transpor aktif untuk Na+ dan K+ ditemukan di hampir semua sel mamalia. Sistem antiport Na+-K+ (Na+ bergerak keluar dari dan K+ bergerak ke dalam sel) menggunakan energi langsung ATP untuk

menggerakkan kation. Protein transporter merupakan suatu enzim, adenosin trifosfat (ATPase). ATPase memiliki kebutuhan terhadap Na+, K+, dan Mg++. Konsentrasi ATPase di membran plasma secara langsung berkaitan dengan aktivitas tranpor Na+-K+. Hampir 60% hingga 70% ATP disintesis oleh sel, terutama sel otot dan saraf, digunakan untuk mempertahankan sistem transpor Na+-K+. Jaringan yang bekerja keras (seperti jaringan otot dan saraf) memiliki konsentrasi ATPase Na+-K+ tinggi, seperti jaringan lainnya yang menggerakan sejumlah Na+ yang signifikan, contohnya, ginjal dan kelenjar ludah. Untuk setiap molekul ATP yang terhidrolisasi, tiga molekul K+ bergerak ke dalam sel. Proses ini membawa kepada potensial listrik yang disebut *elektrogenik,* dengan kondisi dalam sel yang lebih negatif daripada luar sel. Mekanisme pasti untuk transpor Na+ dan K+ melintasi membran masih belum jelas. Satu pendapat mengatakan adanya ATPase yang menginduksi protein transporter melewati beberapa perubahan konformasi, menyebabkan Na+ dan K+ bergerak dalam jarak singkat (gambar 1.34). Perubahan konformasi menciptakan penurunan afinitas untuk Na+ dan K+ untuk transporter ATPase, menghasilkan pelepasan kation setelah transpor.

Retikulum sarkoplasmik dari otot jantung dan otot skeletal memiliki sistem transpor Ca++ yang tergantung ATP yang meregulasi kadar Ca++ di sitoplasma sel, yang pada gilirannya meregulasi siklus kontraksi dan relaksasi otot. Sistem transpor Ca++ bergantung pada aktivitas ATPase dan serupa dengan ATPase Na+-K+.



GAMBAR 1.34 Transpor Aktif dan Pompa Natrium-Kalium. 1, Tiga ion Na+ berikatan dengan sisi terikat Kalium pada permukaan dalam pembawa. 2, Pada waktu bersamaan, suatu molekul energi yang berisikan ATP dihasilkan oleh

mitokondria sel terikat pada pembawa. ATP terurai, memberikan energi tersimpannya ke pembawa. 3 dan 4, Pembawa kemudian mengubah bentuk, melepaskan tiga ion Na+ ke luar sel, dan menarik dua ion potasium (K+) ke sisi ikatan potasium. 5, Pembawa kemudian kembali ke bentuk semula, melepaskan dua molekul ion K+ dan sisa-sisa molekul ATP ke dalam sel. Pembawa kemudian siap untuk siklus pompa lainnya.

Transpor gula dan asam amino melintasi membran plasma bergantung pada pergerakan simultan (symport) dari Na+ atau transpor bergantung Na+ (lihat gambar 1.31). Symport bergantung Na+ terjadi pertama kali di membran plasma sel epitel dari tubulus ginjal dan usus. Transpor glukosa tidak secara langsung bergantung pada hidrolisasi ATP; namun, gradien Na+ bergantung pada ATP, kemudian ATP secara tidak langsung terlibat dalam transpor glukosa.

Sel epitel yang membentangi usus bergantung pada Na+ hingga transpor berbagai asam amino. Serupa juga, ambilan Cl- oleh usus halus bergantung pada mekanisme symport Na+ dan antiport dari sekresi Ca++ dari sel.

Tabel 1.5 merangkum mekanisme utama dari transpor melalui celah dan transporter protein di membran plasma. Banyak kondisi penyakit yang disebabkan atau bermanifestasi sebagai kehilangan sistem transpor membran ini.

TABEL 1.5
SISTEM TRANSPOR UTAMA DALAM SEL MAMALIA*

SUBSTANSI YANG DITRANSPORTASIKAN	MEKANISME TRANSPOR	JARINGAN
Gula		
Glukosa	Pasif: kanal protein Aktif: symport dengan Na+	Kebanyakan jaringan Usus halus dan sel tubular renal
Fruktosa	Pasif	Usus dan hepar
Asam amino		
Transporter spesifik asam amino	Kanal berpasangan	Usus, ginjal, dan hepar
Semua asam amino kecuali proline	Aktif: symport dengan Na+	Hepar
Asam amino spesifik	Aktif: translokasi grup Pasif	Usus halus
Molekul Organik Lain		
Asam kolik, asam deoksikolik, dan asam taurokolik	Aktif: symport dengan na+	Usus
Anion organik (contoh: malat, alfa ketoglutarar, glutamat)	Antiport dengan anion organik umum	Mitokondria sel hepar
ATP-ADP	Transpor antiport dari nukelotida; bisa jadi aktif	Mitokondria sel hepar
Ion Inorganik		
Na+	Pasif	Sel tubular renal distal

Na+/H+	Aktif: antiport, pompa proton	Sel tubular renal proksimal dan usus halus
Na+/K+	Aktif: dorongan ATP, kanal protein	Membran plasma kebanyakan sel
Ca++	Aktif: dorongan ATP, antiport dengan na+	Semua sel, antiporter di sel merah
H+/K+	Aktif	Sel parietal dari sel gaster yang sekresi H+
Cl-/HCO3- (mungkin anion lainnya)	Mediasi: antiport (anion transporter-band 3 protein)	Eritrosit dan sel lainnya
Air	Osmosis pasif	Semua jaringan

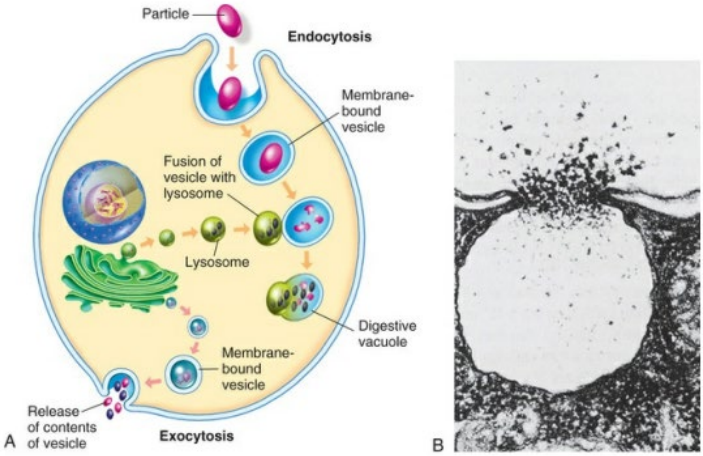
***CATATAN:** Sistem transpor yang diketahui diurutkan disini; yang lainnya sudah diajukan. Kebanyakan sistem transpor telah dipelajari pada sejumlah kecil jaringan, dan sisi tempat kerja mereka bisa jadi terbatas dari yang diindikasikan.

Transpor oleh Formasi Vesikel

Endositosis

Endositosis adalah proses internalisasi seluler dimana bagian dari membran plasma melipat substansi dari luar sel, invaginasi (melipat kedalam), dan terpisah dari

membran plasma, membentuk **vesikel endositik** yang bergerak ke dalam sel (gambar 1.35, *A*). Endositosis memediasi ambilan seluler dari kompleks reseptor-ligand, nutrient dan pembawa mereka, komponen matriks ekstraseluler, bakteri, virus, debris sel, dan kadangkala bahkan sel lain. Endositosis meregulasi komposisi dari membran plasma sebagai respon terhadap perubahan lingkungan ekstraseluler, penyeimbang eksositosis, dan mempertahankan homeostasis.

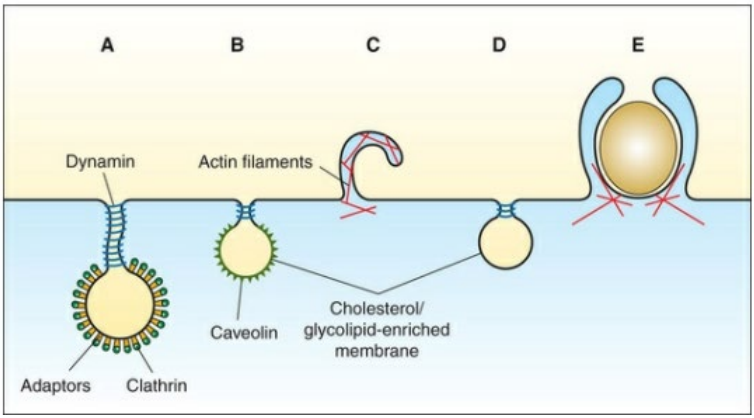


GAMBAR 1.35 Endositosis dan Eksositosis. A, Endositosis dan fusi dengan lisosom dan eksositosis. B, Mikrograf elektron dari eksositosis.

Bergantung pada ukuran dan kargo dan faktor lain, ikatan ligan pada permukaan sel mengaktivasi mekanisme intraseluler yang tepat yang kemudian memicu perubahan bentuk membran untuk mediasi masukan sel mereka (gambar 1.36). Endositosis dapat dibagi menjadi empat kategori berbeda: (1) endositosis mediasi clathrin, (2) endositosis mediasi caveolae, (3) makropinositosis, dan (4) fagositosis. Seiring waktu, namun, kategori ini bisa berubah.

Karena kebanyakan sel secara kontinyu menelan cairan dan zat terlarut dengan **pinositosis,** istilah *pinositosis* (penelanan sel dari cairan ekstrasel dan isinya dan sebagian kecil membran plasma) dan *endositosis* sering digunakan bergantian. **Mikropinositosis** merupakan pengambilan makromolekul spesifik dengan invaginasi dari membran sel, yang kemudian terjepit, membentuk vesikel kecil di sitoplasma. Pada mikropinositosis, vesikelnya mengandung cairan, zat terlarut, atau keduanya, menyatu dengan lisosom, dan enzim lisosom mencerna mereka untuk digunakan oleh sel. **Makropinositosis** adalah ketika vesikel besar berisi cairan atau *makropinosom* terjepit dari membran sel dan dibawa ke dalam sel (meneguk daripada menyeruput). Makropinositosis merupakan jalur penting untuk

presentasi antigen oleh sel presentasi antigen spesial. Pada **fagositosis,** molekul besar ditelan oleh membran plasma dan masuk ke sel sehingga mereka diisolasi dan dihancurkan oleh enzim lisosomal. Substansi yang tidak dihancurkan oleh lisosom diisolasi di badan sisa dan dilepaskan oleh sel dengan eksositosis. Baik itu pinositosis dan fagositosis memerlukan energi metabolik dan sering melibatkan ikatan substansi dengan reseptor membran plasma sebelum invaginasi membran dan fusi dengan lisosom sel.



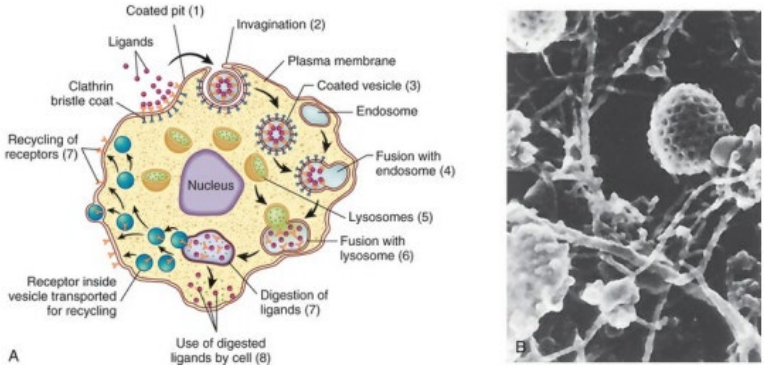
GAMBAR 1.36 Jalur Multipel dari Endositosis. Jalur endositosis bergantung pada kelas kargo (reseptor, ligand, dan molekul yang berkaitan dengan lipid), mekanisme pembentukan vesikel (selubung, GTPase, dan dynamin), dan ukuran vesikel endositik yang akhirnya menonjol keluar dari sitoplasma. A, *Clathrin-mediated endocystosis* (CME) menggunakan protein adaptor yang terhubung dengan protein kargo ke lipadan clathrin, membentuk vesikel endositik. B, *Caveolae,* dibentuk oleh protein caveolin, dihiasi di kolesterol, sfingolipid, dan glikolipid

yang dipercaya terkonsentrasi di membran domain kecil. C, Selama *macropinocytosis* ambilan fase cairan bergantung pada protrusi membran didorong aktin yang menutupi cairan ekstraseluler dan menyatu dengan membran plasma. D, Beberapa kargo berkaitan dengan membran domain kecil yang akhirnya menyatu dalam clathrin- dan caveolin-mandiri. Mode berbeda dari internalisasi dibedakan oleh ketergantungan mereka pada dynamin, remodeling membran GTPase. E, *Fagositosis* memediasi internalisasi dengan protrusi membran yang terbentuk disekitar molekul ligand besar terselubung.

Endositosis Dimediasi Clathrin

Ligand terikat pada beberapa reseptor membran plasma memicu pengelompokan, agregasi, dan imobilisasi dari reseptor di area khusus membran yang disebut **lubang berlapis** (gambar 1.37). Lubang tersebut, yang dilapisi dengan suatu kompleks protein dan struktur sitosol seperti bulu (atau clathrin), memperdalam dan merangkul (invaginasi), internalisasi kompleks reseptor-ligand dan membentuk vesikel berlapis clathrin (CCVs). Proses internalisasi ini tidak sepenuhnya dipahami, yang disebut **endositosis dimediasi clathrin** (juga **endositosis dimediasi reseptor),** cepat dan memampukan sel untuk menelan sejumlah ligand spesifik berukuran besar, contohnya lipoprotein densitas rendah, faktor pertumbuhan, dan antibodi, tanpa menelan cairan ekstraseluler dalam jumlah besar. Setelah lubang berlapis ini terjepit dari membran

plasma, mereka dengan cepat melepaskan mantel mereka dan menyatu dengan endosom. Suatu **endosom** adalah vesikel terjepit dari membran plasma dari isi mereka yang dapat didaur ulang oleh membran plasma atau dikirimkan ke lisosom untuk dicerna (lihat gambar 1.37). Sebagai tambahan, clathrin diperlukan untuk internalisasi pompa dan transporter untuk ion dan nutrien kecil untuk mempertahankan homeostasis dan transmisi sinaptik di neuron. Material yang tertelan diproses oleh enzim lisosomal di dalam sel.



GAMBAR 1.37 Internalisasi Ligand dengan cara Endositosis Dimediasi Reseptor. A, Ligand terikat pada permukaan reseptor (melalui selubung bulu atau mantel clathrin) dan, melalui endositosis dimediasi reseptor, memasuki sel. Material yang tertelan menyatu dengan lisosom dan diproses oleh enzim lisosomal hidrolitik. Molekul yang diproses kemudian dapat dikirimkan ke komponen seluler lainnya. B, Mikrograf elektron dari lubang berlapis menunjukkan ukuran filamen yang berbeda dari sitoskeleton.

Endositosis Dimediasi Caveolae

Permukaan luar membran plasma tampak berlesung pipit karena lubang kecil berbentuk labu (seperti cave) yang disebut caveolae. Caveolae juga disebut **domain kecil. Caveolae** domain kecil yang kaya akan kolesterol dan glikosfingolipid dimana protein caveolin diperkirakan terlibat dalam beberapa proses, seperti transportasi dan fungsi sel endotel, perbaikan membran, ambilan beberapa reseptor permukaan sel, perlindungan protein melawan lipotoksisitas, dan mekanotransduksi. Caveolae ada pada kebanyakan jenis sel mamalia dan melimpah dalam endotel dan sel otot polos, adiposit, dan fiboblas. Endositosis dimediasi caveolae telah terlibat dalam endositosis virus simian 40 (SV40), papilomavirus (penyebab kutil), dan kolera. Sebagai tambahan, bukti mengumpulkan adanya domain kecil ini penting dalam regulasi fungsi sel endotel terutama karena mereka membagi berbagai molekul pensinyalan.

Endositosis Tidak Bergantung pada Clathrin dan Caveolin

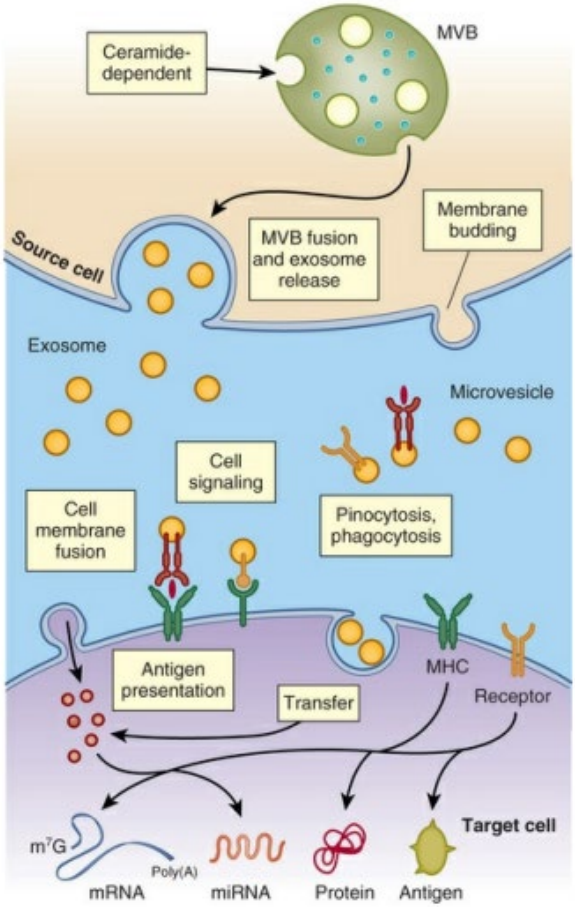
Beberapa protein atau molekul kecil memasuki sel dengan jalur yang tidak bergantung pada clathrin dan caveolin (lihat gambar 1.36, *C* dan *D*). Rute ini diartikan

dan dikelompokkan berdasarkan kebutuhan akan dynamin selama pembelahan, dan peran regulator dari GTPase. Mekanisme dimana internalisasi terjadi tidak diketahui namun diperkirakan bergantung pada konsentrasi kargo dan kurvatura membran.

Banyak penelitian baru di dekade lampau telah menunjukkan vesikel ekstraseluler seperti mediaor penting dari komunikasi intersel terlibat dalam pensinyalan biologi hingga mediasi sejumlah proses biologi berbeda. Vesikel ekstrasel memainkan peran kunci dalam regulasi fisiologi normal, seperti jumlah sel punca, perbaikan jaringan, keberadaan imun, dan koagulasi darah, dan dalam patologi beberapa penyakit. Vesikel ekstraseluler diketahui berkaitan dengna karsinogenesis; penyebaran virus seperti HIV-1, peptida turunan amiloid beta, dan sinuklein alfa (terkait dengan Alzheimer dan Parkinson); dan penyebaran dari permukaan sel abnormal protein prion PrP.

Perkembangan baru dalam biologi seluler adalah peran dari eksosom dalam pemahaman vesikel biologi dan peran mereka dalam penyakit dan potensi pengobatan. **Eksosom** adalah vesikel membran kecil dari asal endositik yang berisi lipid, protein, dan spesies RNA dalam unit biologi tungga. Eksosom, disekresikan hampir oleh seluruh jenis sel mamalia, memberi pesan

antara sel, proksimal dan distal, dengan transportasi kargo dalam bentuk protein, asam nukleat, dan lipid (lihat gambar 1.38). Mereka muncul dalam ruang interseluler dan dalam cairan tubuh termasuk plasma, saliva, urin, asites plura, cairan amniotik, cairan serebrospinal, kolostrum, ASI, dan semen. Penting juga, eksosom turunan tumor dapat mempersiapkan lingkungan kecil yang menyenangkan pada sisi metastatik kedepan dan memediasi pola tidak acak dari metastasis. Pengamat telah megartikan suatu kelompok spsifik dari integrin yang dimunculkan dalam eksosom turunan tumor, berbeda dari sel tumor, yang mendikte adhesi eksosom ke jenis sel spesifik dan molekul ECM di organ tertentu. Data terbatu menunjukkan bahwa protein regulatori sitoskeletal aktin *cortactin* mempromosikan sekresi eksosom. Kemudian, eksosom bisa jadi penting tidak hanya untuk memprediksikan kecenderungan metastatik namun juga menentukan sisi organ yang akan mengalami metastasis.



GAMBAR 1.38 Eksosom dan Fungsi Seluler. Eksosom adalah vesikel dari asal endositik yang terbentuk dari tunas dalam dari membran badan multivesikular (MVB). Eksosom menjalani penyortiran kargo untuk menghasilkan eksosom dari komposisi biokimiawi tertentu. Eksosom disekresikan mengikuti fusi dari MVBs dengan membran sel. Cesikel ekstraseluler dianggap sebagai bagian pensinyalan (signalosom) untuk banyak

proses biologis. Mereka terlibat dalam presentasi antigen dan transfer baik itu kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dan antigen dan dengan demikian terlibat dalam regulasi imun. Vesikel ekstraseluler dapat secara langsung mengaktifkan reseptor permukaan sel dari protein dan ligand lipid, transfer reseptor, atau menyampaikan efektor, meliputi faktor transkripsi, onkogen, dan partikel infeksius, ke sel penerima. Beberapa spesies RNA, termasuk mRNAs dan regulator RNAs kecil (cotohnya mikroRNAs [miRNAs] dan RNAs yang tidak terkode), terkandung dalam vesikel ekstraseluler dan disampaikan ke sel penerima yang sesuai. Sifa yang sama dari vesikel ekstraseluler yang penting untuk fisiologi normal dapat membawa pada keterlibatan dalam kondisi patologis. Conothnya, vesikel ekstraseluler dapat mendukung pertumbuhan tumor dan patologi terkait tumor dengna menginduksi toleransi imun yang tidak diinginkan, penyebaran onkogen, pertukaran progam angiogenik, dan memicu metastasis. Untuk penyakit autoimun, vesikel dapat menginduksi respon imun menuju antigen diri sendiri. Vesikel dapat memediasi transfer dari protein prion dan protein toksik berkumpul yang memodulasi progresi dari penyakit neurodegeneratif; transfer vesikel yang terikat pada material virus telah diketahui terlibat dalam infeksi HIV-1. Karena keterlibatan mereka dalam progresi penyakit, vesikel ekstraseluler mungkin jadi target untuk pencegahan terapeutik sebagaimana pada biomarker.

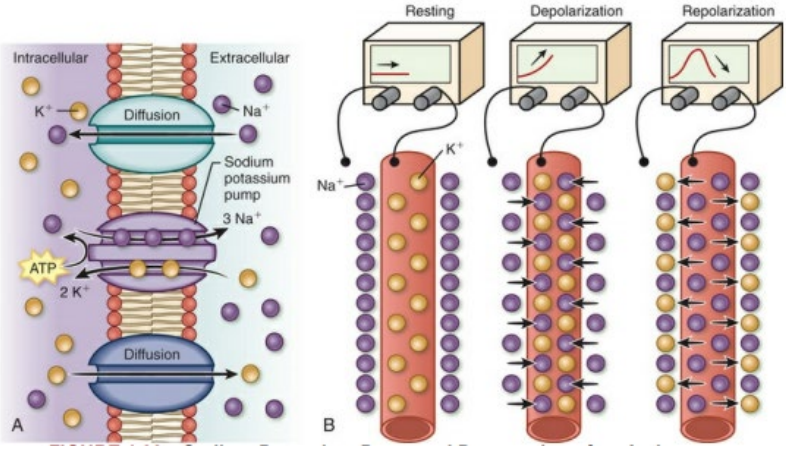
Eksositosis

Pada sel eukariotik, sekresi makromolekul hampir selalu terjadi oleh eksositosis (lihat gambar 1.35, *B*). **Eksositosis** adalah pengeluaran atau sekresi material dari vesikel intraseluler pada permukaan sel.

Contohnya, untuk sekresi makromolekul insulin melintasi membran plasma, sel yang memproduksi insulin menyimpan dan menimbun molekul insulin di vesikel intraseluler, yang menyatu dengan membran plasma dan membuka di ruang ekstraseluler, atau matriks, melepaskan insulin. Tidak semua substansi yang disekresikan akan disekresikan ke matriks ekstraseluler. Beberapa ikut ke membran plasma dan diperkirakan mengganti bagian dari membran yang hilang melalui endositosis atau difusi ke darah untuk menutrisi atau mengirim sinyal ke sel lain. Penelitian menemukan membran lipid yang diduga bisa jadi merupakan regulator eksositosis. Memahami bagaimana *kompleks eksosis* diatur cukup penting untuk memperluas proses fisiologis. Fosfoinositida fosfolipid PI(4,5)P2 yang utuh memainkan peran penting pada hampir, tapi tidak semua, aktivitas seluler yang terkait dengan membran plasma, meliputi eksositosis vesikel, endositosis, adhesi sel, fagositosis, tunas viral, aktivasi enzim, regulasi kanal ion, dan sitokin. Eksositosis memliki dua fungsi utama: (1) penggantian bagian dari membran plasma yang telah dikeluarkan oleh endositosis, dan (2) melepaskan molekul yang disintesis oleh sel ke matriks ekstraseluler.

Pergerakan Impuls Listrik: Potensial Membran

Semua sel tubuh terpolarisasi oleh listrik, dengan bagian dalam sel lebih negatif dibandingkan luar sel. Perbedaan muatan listrik, atau voltase, dikenal sebagai **potensial membran istirahat** dan sekitar -70 hingga -85 milivolt. Perbedaan voltase melintasi membran plasma merupakan hasil dari perbedaan komposisi ionik ICF dan ECF. Ion sodium memiliki konsentrasi lebih besar di ICF. Perbedaan konsentrasi dipertahankan oleh transpor aktif Na+ dan K+ (pompa natrium-kalium), yang membawa natrium keluar dan kalium kedalam (gambar 1.39). Karena membran plasma istirahat lebih permeabel terhadap K+ dibandingkan Na+, K+ dapat berdifusi dengna mudah dari area konsentrasi tinggi di ICF ke area konsentrasi rendah di ECF. Karena Na+ dan K+ merupakan kation, hasil bersihnya adalah kelebihan anion di dalam sel, menghasilkan potensial membran istirahat.



GAMBAR 1.39 Pompa Natrium-Kalium dan Propagasi Potensial Aksi. A, Perbedaan konsentrasi dari natrium dan kalium di dalam sel dan di luar sel. Arah transpor aktif oleh pompa natrium-kalium juga ditunjukkan. B, Diagram kiri menunjukkan kondisi polarisasi dari membran neuronal ketika istirahat. Gambar tengah dan kanan menunjukkan perubahan pada permeabilitas membran natrium dan kalium dengan depolarisasi dan repolarisasi.

Sel otot dan saraf cukup kuat dan dapat merubah potensial membran istirahat mereka sebagai respon terhadap stimulus elektrokimia. Perubahan potensial membran istirahat menyampaikan pesan dari sel ke sel. Ketika sel otot atau saraf menerima stimulus yang melebihi ambang batas membran, ada perubahan cepat dalam potensial membran istirahat yang dikenal sebagai **potensial aksi.** Potensial aksi bekerja dengan membawa sinyal sepanjang sel otot dan saraf dan menyampaikan informasi dari satu sel ke yang lain. Ketika sel istirahat

distimulasi melalui kanal regulasi voltase, membran sel menjadi lebih permeabel terhadap natrium. Ada pergerakan bersih dari natrium ke dalam sel, dan potensial membran menurun, atau "bergerak maju," dari nilai negatif (dalam milivolt) menjadi nol. Penurunan ini dikenal sebagai **depolarisasi.** Sel depolarisasi lebih bermuatan positif, dan polaritasnya netral.

Untuk menghasilkan potensial aksi dan depolarisasi, nilai kritis yang dikenal sebagai **potensial ambang batas** harus dicapai. Umumnya hal ini terjadi ketika sel telah terdepolarisasi oleh 15 hingga 20 milivolt. Ketika ambang batas tercapai, sel akan melanjutkan depolarisasi tanpa stimulasi lebih jauh. Gerbang natrium terbuka, dan natrium keluar dari sel, menyebabkan potensial membran menurun menjadi nol dan menjadi positif (depolarisasi). Pembalikan cepat dalam polaritas menghasilkan potensial aksi.

Selama **repolarisasi,** polaritas negatif dari potensial membran dibangun kembali. Sebagaimana kanal gerbang natrium voltase mulai menutup, kanal gerbang kalium voltase membuka. Permeabilitas membran untuk natrium menurun, dan permeabilitas kalium meningkat, dengan suatu pergerakan keluar dari ion kalium. Gerbang natrium menutup, dan dengan pergerakan keluar kalium, potensial membran menjadi

lebih negatif. Pompa Na+-K+ kemudian mengembalikan potensial istirahat membran dengan memompa kalium kembali ke dalam sel dan natrium ke luar sel.

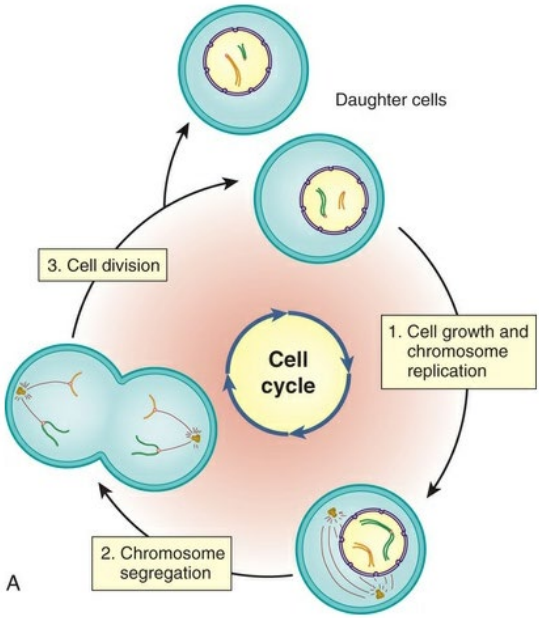
Selama kebanyakan potensial aksi, membran plasma tidak dapat merespon stimulus tambahan. Waktu ini dikenal sebagai **periode refraktori absolut** dan berkaitan dengan perubahan permeabilitas natrium. Selama fase terakhir dari potensial aksi, ketika permeabilitas kalium meningkat, stimulus yang lebih kuat dari biasanya dapat memicu potensial aksi, dikenal sebagai **periode refraktori relatif.**

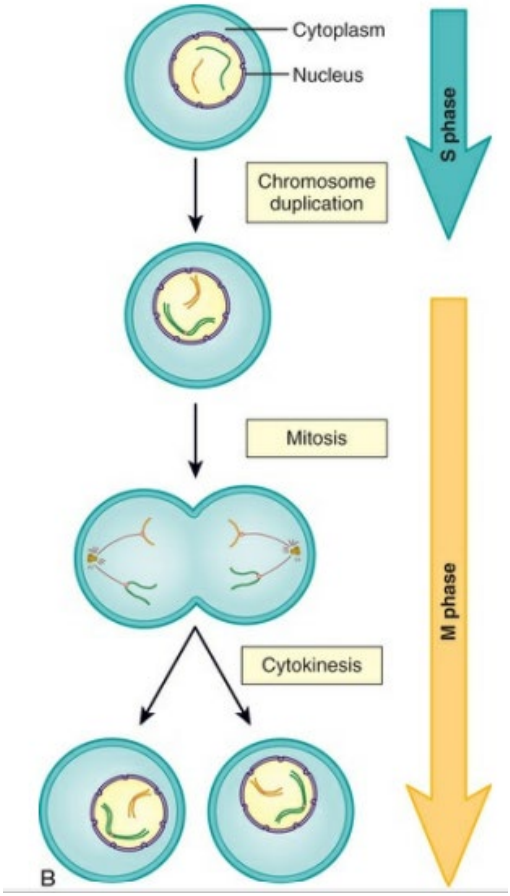
Ketika potensial membran lebih negatif dari normal, sel berada dalam kondisi *hiperpolarisasi* (kurang tereksitasi). Stimulus yang lebih besar dari normal diperluka untuk mencapai potensial ambang batas dan menghasilkan potensial aksi. Ketika potensial membran lebih positif dari normal, sel berada dalam kondisi *hipopolarisasi* (lebih tereksitasi dari normal), dan stimulus yang lebih kecil dari normal dibutuhkan untuk mencapai potensial ambang batas. Perubahan dalam konsentrasi ion dalam dan luar sel atau perubahan permeabilitas membran dapat menyebabkan perubahan eksitabilitas membran ini. Memahami mekanisme pergerakan ion dan eksitabilitas membran membawa

kepada penemuan agen penghalang kalsium untuk penyakit jantung dan migrain.

Reproduksi Sel: Siklus Sel

Tugas paling mendasar untuk pembentukan kehidupan adalah reproduksi seluler. Satu-satunya cara untuk membuat sel baru adalah duplikasi sel yang sudah ada. Kontinuitas kehidupan bergantung pada perputaran konstan dari pertumbuhan dan pembelahan sel. Siklus pengulangan duplikasi dan pembelahan disebut sebagai **siklus sel** (gambar 1.40, *A*). Manusia harus membuat jutaan sel setiap detiknya untuk bertahan.



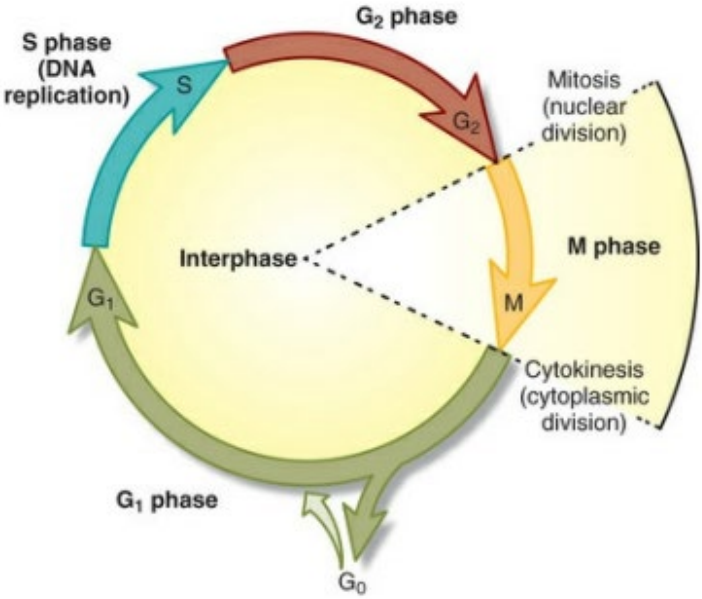


GAMBAR 1.40 Siklus Sel. A, Gambar sederhana sel skematik dengan satu kromosom hijau dan satu kromosom kuning untuk menunjukkan bagaimana sel anak perempuan identik secara genetik dihasilkan di setiap siklusnya. B, Siklus sel terjadi: mitosis dan sitokinesis.

Reproduksi gamet (sperma dan sel telur) terjadi melalui proses *miosis*. Reproduksi, atau pembelahan, sel tubuh lain (sel somatik) melibatkan dua fase sekuensial: **mitosis,** atau pembelahan inti, dan **sitokinesis,** atau pembelahan sitoplasma (gambar 1.40, *B*). Dua fase ini terjadi dalam suksesi dekat, dengan sitokinesis dimulai dengan berakhirnya mitosis. Sebelum suatu sel membelah, namun, ia harus menggandakan massanya dan duplikasi seluruh isinya. Kebanyakan pekerjaan untuk mempersiapkan pembelahan terjadi selama fase pertumbuhan, yang disebut **interfase.** Siklus sel mengendarai alternasi antara mitosis dan interfase di seluruh jaringan dengan pergantian seluler.

Kebanyakan pekerjaan awal siklus sel dibatasi pada observasi mikroskopik mitosis dan sitokinesis. Interfase dipertimbangkan sebagai "tahap istirahat" dari sel. Dengan tekonologi baru-baru ini yang meningkatkan jumlah yang bisa dipertimbangkan telah dipelajari mengenai bagian interfasenya dari siklus sel. Selama interfase, banyak proses penting mengambil tempat sebagaimana sel memproduksi DNA, RNA, protein, lipid, dan substansi lainnya: dan masing-masing pasangan **kromosom** (organel berpasangan yang membawa informasi genetik) membuat salinan tepat diri mereka sendiri.

Empat fase yang dirancang dalam siklus sel adalah (1) **fase G1** (G = gap), yang merupakan periode antara fase M dan permulaan sintesis DNA; (2), **fase S** (S = sintesis), dimana DNA dibentuk di inti sel; (3) **fase G2,** dimana RNA dan sintesis protein terjadi, periode antara pelengkapan sintesis DNA dan fase selanjutnya (M); dan (4) **fase M** (M = mitosis), dimana melibatkan baik itu pembelahan inti ataupun sitoplasma (gambar 1.41).



GAMBAR 1.41 Empat Fase Siklus Sel. Empat fase siklus sel adalah gap 1 (G1, presintesis), S (sintesis DNA), G2 (premitotik), dan M (fase mitotik). Bukan merupakan fase utama siklus sel tapi keadaan khusus yang disebut G0 mengacu pada sel dimana sistem siklus sel dibongkar, dan pembelahan sel jarang terjadi.

Fase Mitosis dan Sitokinesis

Interfase (fase G1, S, dan G2) merupakan fase terpanjang dari siklus sel. Selama interfase, kromatin tetap sangat panjang, batang ramping yang bercampur dalam nukleus. Di tahap akhir interfase, untaian **kromatin** (substansi yang memberikan nukleus gambaran granular) mulai melilit, sehingga memendek dan menebal.

Fase M dari siklus sel, mitosis dan sitokinesis, dimulai dengan **profase,** tampilan pertama kromosom. Ketika fase ini berjalan, masing-masing kromosom terlihat sebagai dua bagian identik yang disebut **kromatid,** yang terletak bersamaan dan bertaut pada satu titik oleh sisi tautan spindel yang disebut **sentromer.** (Dua kromatid dari masing-masing kromosom, yang identik secara genetik, kadangkala disebut *sister chromatids.).*

Membran nuklear, yang mengelilingi nukleus, menghilang. Serabut spindel berbentuk mikrotubula di sitoplasma. **Serabut spindel** terpancar dari dua sentriole yang berlokasi di kutub berlawanan dari sel. Peran serabut spindel ini untuk menarik kromosom ke sisi berlawanan dari sel.

Selama **metafase,** fase selanjutnya dari mitosis dan sitokinesis, serabut spindel mulai menarik sentromer

dari kromosom. Sentromer kemudian berada dalam satu garis di tengah spindel, yang disebut **lempeng ekuatorial** (atau **lempeng metafase**) dari sel. Di tahapan ini kromosom sangat mudah dilihat di mikroskop karena sangat kental dan tersusun dalam tampilan terorganisasi dalam lempeng ekuatorial dua dimensi.

Anafase dimulai ketika sentromer berpisah dan *sister chromatids* ditarik menjauh. Serabut spindel memendek, menyebabkan *sister chromatids* ditarik, awalnya sentromer, ke sisi berlawanan dari sel. Ketika *sister chromatids* terpisah, masing-masing dipertimbangkan sebagai kromosom. Sehingga sel memiliki 92 kromosom selama tahapan ini. Pada akhir anafase, 46 kromosom berada pada masing-masing sisi sel. Pembatasan kesalahan mitotik, masing-masing dari kedua grup 46 kromosom identik dengan 46 kromosom awal yang muncul pada mula siklus sel.

Selama **telofase,** tahap akhir, suatu membran nuklear dibentuk mengelilingi masing-masing kelompok 46 kromosom, serabut spindel menghilang, dan kromosom mulai terurai kembali. Sitokinesis menyebabkan sitoplasma membelah menjadi bagian kasar yang seimbang selama fase ini. Pada akhir

anafase, dua sel diploid identik, yang disebut *daughter cells,* terbentuk dari sel mula-mula.

Sistem Kontrol Siklus Sel

Beragam sifat dari siklus sel berbeda antara yang satu dengan lainnya meliputi durasi untuk menyelesaikan fungsi tertentu. Kebanyakan variabilitas dari panjang siklus sel di tubuh orang dewasa terjadi selama waktu yang dihabiskan sel di fase G1 atau G0 siklus sel. Panjang waktu ini berbeda dibandingkan waktu singkat yang dipakai sel untuk berkembang dari awal fase S melalui mitosis – umumnya 12 hingga 24 jam. Sel mampu membongkar sistem kontrol siklus sel mereka dan bisa menarik kembali dari siklus sel ke keadaan tidak membelah yang disebut **G0.** Reversibilitas keadaan G0 bervariasi pada tipe sel berbeda. Contohnya, kebanyakan sel neuron dan sel otot skeletal berada dalam kondisi *terminally diferentiated* G0; dengan sistem kontrol siklus mereka terbongkar, regulator molekuler bertukar (Cdks dan cyclins, lihat uraian berikutnya) menjadi mati permanen dan pembelahan sel jarang terjadi.

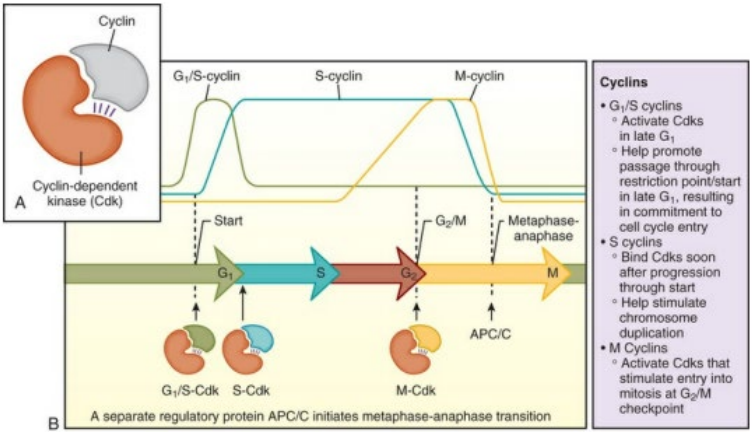
Pada sel eukariotik, organisasi dasar dari siklus sel utamanya sama. **Sistem kontrol siklus sel** memancing kejadian penting dari siklus sel. Sistem beroperasi

seperti pengontrol waktu yang memicu urutan kejadian konstan. Walaupun pembelahan embrionik awal tidak bergantung kontrol umpan balik; pada kebanyakan sel sistem kontrol merespn pada umpan balik (informasi) dari proses kontrolnya. Contohnya, beberapa malfungsi terjadi dengan sintesis DNA, sinyal dikirim ke sistem kontrol untuk menunda progresi ke fase M. Penundaan seperti ini memampukan perbaikan dan mencegah progresi kerusakan sel.

Sistem kontrol siklus sel bekerja karena serial terhubung dari pertukaran biokimiawi yang baik itu mengaktivasi atau menghambat pekerjaan sel. Dua kelas regulator molekuler atau *penukar* yang menentukan perjalanan sel melalui siklus sel adalah cyclin-dependent kinase (Cdks) dan cyclin (gambar 1.42).

Cyclin-dependent kinases (Cdks) merupakan protein kinase dan fungsinya bak dan turun ketika sel bergerak dalam siklus sel. Naik turunnya ini memicu perubahan siklik dalam fosforilasi protein intraseluler yang memulai atau meregulasi kejadian di siklus sel. Banyak enzim dan protein lain meregulasi Cdks yang berbeda dan yang paling penting adalah protein yang disebut **cyclin.** Aktivitas Cdk bergantung pada ikatan cyclin (*cyclin-Cdk complexes*). Contohnya, aktivasi fase S

kompleks cyclin-Cdk (s-Cdk) menginisiasi fase S. Tanpa cyclin, CDk tidak aktif. Ikatan protein penghambat Cdk (CKIs) menginaktivasi kompleks cyclin-Cdk. Dua kompleks enzim esensial lainnya yang meregulasi sistem kontrol siklus sel adalah APC/C dan ubikuitin SCF ligase, yang mempromosikan ubikuitilasi (prose penandaan untuk destruksi) dan penghancuran selanjutnya dari protein lainnya yang memodulasi siklus sel (lihat gambar 1.42).



GAMBAR 1.42 Sistem Kontrol Siklus Sel. A, Komponen kunci atau protein kinase dari sistm kontrol siklus sel adalah cyclin-dependent kinase (Cdks) dan cyclin. Cyclin membentuk suatu kompleks dengan Cdk. B, Kompleks cyclin-Cdk dari sistem kontrol siklus sel. *APC/C*, Anaphase promoting complex.

Kontrol Pertumbuhan dan Pembelahan Sel: Mitogen, Faktor Pertumbuhan, dan Faktor Bertahan Hidup

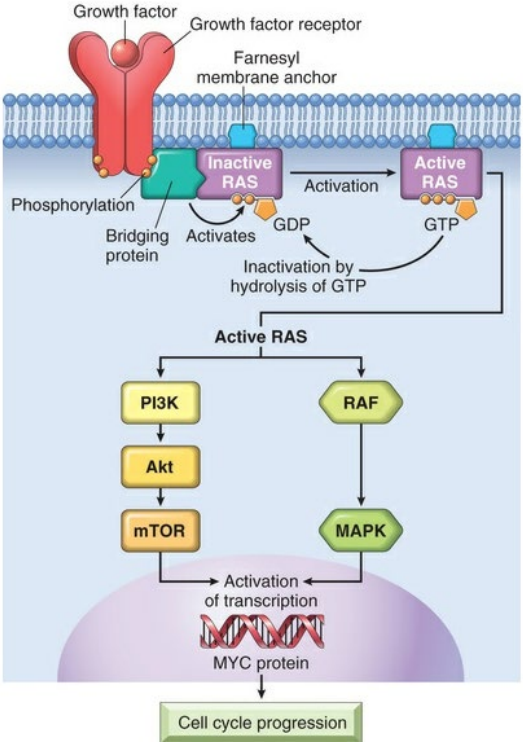
Ukuran organ bergantung pada jumlah sel dan ukuran sel. Jumlah sel bergantung pada kuantitas total dari pembelahan sel dan kematian sel. Ukuran organ dan tubuh ditentukan oleh tiga proses utama: pertumbuhan sel, pembelahan sel, dan kemampuan sel bertahan hidup. Proses ini sangat kuat diatur oleh program intrasel dan molekul sinyal ekstrasel. Molekul sinyal yang meregulasi pertumbuhan, pembelahan, dan bertahan hidup biasanya adalah protein terlarut, protein yang terikat ke sel, atau komponen matriks ekstrasel. Molekul dapat dibagi menjadi tiga kelas utama: (1) mitogen, (2) faktor pertumbuhan, dan (3) faktor bertahan hidup.

Mitogen adalah substansi yang menginduksi atau menstimulasi mitosis (pembelahan sel). Untuk sel dapat berproliferasi, dia harus menerima sinyal ekstrasel, atau mitogen, dari sel lain, biasanya sel tetangga. Mitogen melepaskan mekanisme menghambat intrasel yang menghalangi progres melalui siklus sel dengan memancing aktivitas gelombang G1/S-Cdk. Salah sau mitogen yang pertama kali diidentifikasi adalah *platelet-derived growth factor (PDGF).* Penting juga, ketika darah menggumpal, platelet yang ada dalam gumpalan

distimulasi untuk melepaskan isi yang ada dalam vesikel sekretori mereka seperti PDGF. PDGF yang bebas membantu stimulasi penggumpalan darah di sisi jaringan yang rusak untuk mencegah perdarahan berlebih. PDGF dapat menstimulasi banyak tipe sel meliputi sel otot polos, sel neuroglial, dan fibroblas. Sebagai tambahan pada pembelahan sel, PDFG dan mitogen lain dapat menstimulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, migrasi, dan kemampuan bertahan hidup.

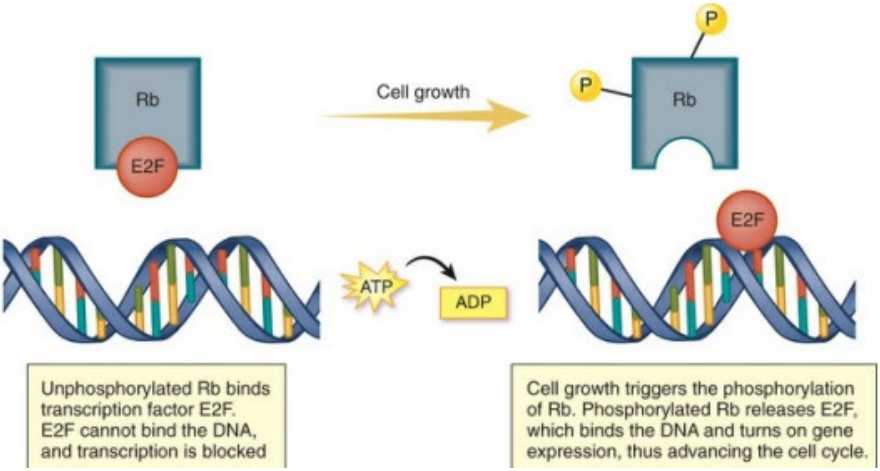
Mitogen berinteraksi dengan reseptor sel untuk mengaktivasi jalur pensinyalan intrasel multipel. Jalur utama melalui GTPase adalah **Ras**, yang membawa kepada kaskade aktivasi mitogen-activated protein kinase *(MAP kinase*). Akhirnya, kaskade ini membawa kepada produksi protein regulator transkripsi meliputi MYC. **Myc** sangat penting karena ia mengaktivasi banyak gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan dibawah penagawan sebagai kontributor sel punca kanker. Tumor tampaknya "kecanduan" pada Myc (proto-onkogen), dan ketahanan dari kanker pada manusia yang membutuhkan aktivasi Myc. Aktivasi Myc membawa kepada peningkatan ekspresi banyak *delayed-responses genes* termasuk yang meningkatkan aktivitas G1-Cdk, menyebabkan fosforilasi pergantian molekular saklar ON-OFF, **protein suseptibilitas**

retinoblastoma (Rb). Pada keadaan tidak terfosforilasi (atau hipofosforilasi), RB mencegah sel dari replikasi dengna membentuk kompleks kuat inaktif dengan faktor transkripsi **E2F** (gambar 1.44). Fosforilasi dari RB yang mengeliminasi "pedal" (dengan mengurangi ikatan protein E2F) dan protein E2F yang bebas kemudian mengaktivasi gen target lain, mempromosikan progresi siklus sel dan replikasi sel.



GAMBAR 1.43 Kaskade Pensinyalan RAS, MAPK, MYC. Ikatan ligand (faktor pertumbuhan) menyebabkan rantai

reaksi dari protein di sel yang mengirimkan suatu sinyal ke DNA nukleus dan menghasilkan transkripsi dari protein MYC. Jalur ini meliputi banyak protein kinase yang bekerja sebagai saklar "on/off" dengan menambahkan kelompok fosfat ke protein tetangga. Mutasi RAS dapat memicu peningkatan proliferasi yang umum pada kanker.



GAMBAR 1.44 Regulator Kepala Rb untuk Siklus Sel. *P*, Kelompok fosfat dari ATP.

Faktor pertumbuhan (disebut juga sitokin) menstimulasi peningkatan massa sel atau pertumbuhan sel dengan mempromosikan sintesis protein dan makromolekul lain dan inhibisi degradasi mereka. Tabel 1.6 meliputi contoh dari mitogen dan faktor pertumbuhan. Sel yang lapar akan faktor pertumbuhan datang ke pemberhentian setelah mitosis dan ditangkap, atau kondisi G0 dari siklus sel. **Faktor bertahan hidup**

memajukan kemampuan bertahan hidup sel sengan menekan jenis program kematian sel yang disebut *apoptosis*.

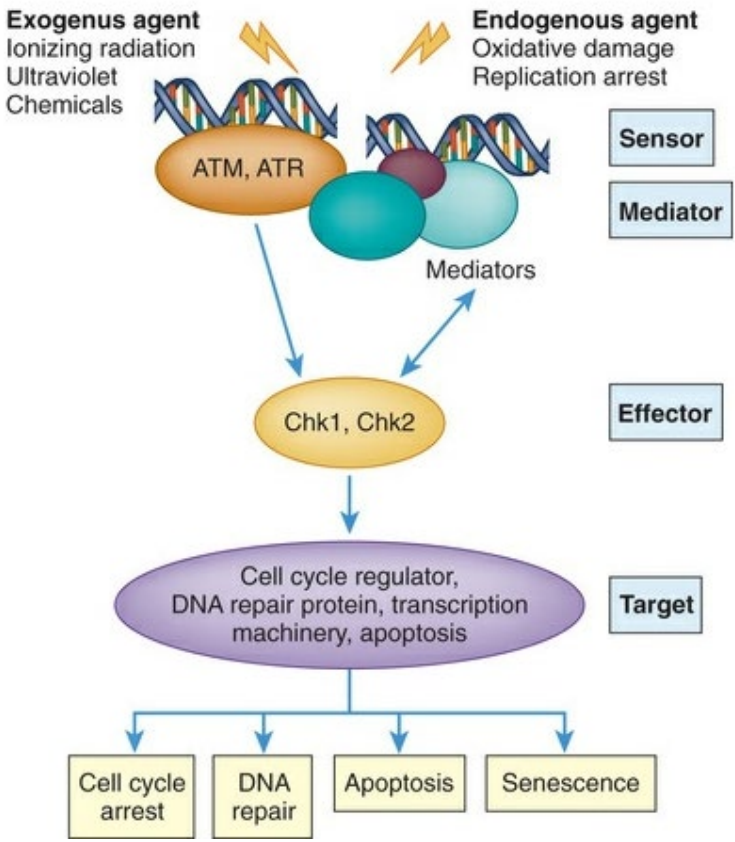
TABEL 1.6
CONTOH MITOGEN DAN FAKTOR PERTUMBUHAN SERTA KERJANYA

FAKTOR PERTUMBUHAN	AKTIVITAS FISIOLOGIS
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Menstimulasi proliferasi sel jaringan ikat dan sel neuroglial
Epidermal growth factor (EGF)	Menstimulasi proliferasi sel epidermal dan jenis sel lain
Insulin-like growth factor (IGF-1)	Kolaborasi dengan PDGF dan EGF; menstimulasi proliferasi sel lemak dan sel jaringan ikat
Insulin-like growth factor (IGF-2)	Kolaborasi dengan PDGF dan EGF; menstimulasi proliferasi sel lemak dan sel jaringan ikat
Transforming growth factor-beta (TGF-β)	Menstimulasi atau menghambat respon kebanyakan sel terhadap faktor pertumbuhan lain; meregulasi diferensiasi dari beberapa jenis sel (contoh: kartilage)
Fibroblast growth factor (FGF)	Menstimulasi proliferasi dari fibroblast, sel endotelial, mioblast, dan jenis sel lain
Interleukin-2 (IL-2)	Menstimulasi proliferasi limfosit T
Nerve growth factor (NGF)	Memajukan pertumbuhan akson dan kemampuan bertahan hidup dari neuron simpatetik dan beberapa neuron sensori serta CNS
Hematopoietic cell growth	Memajukan pertumbuhan sel darah merah dan putih

factor (IL-3, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, eritropoietin)	

Respon Kerusakan DNA: Menghambat Pembelahan Sel

Respon kerusakan DNA terjadi ketika DNA rusak dan beberapa protein kinase direkruit ke sisi kerusakan dan memulai jalur pensinyalan yang menghentikan kemajuan siklus sel, atau **penghentian siklus sel** (gambar 1.45). Penting juga, sistem kontrol siklus sel mendeteksi kerusakan DNA dan menghentikan siklus sel di dua titik: (1) Di awal, yang mencegah masuk ke fase S; dan (2) pada transisi G2/M, menghentikan masuk ke mitosis. Kerusakan DNA menginisiasi jalur pensinyalan dengan aktivasi satu dari pasangan protein kinase yang disebut **ataxia-telangiectasia mutated (ATM)** dan **ataxia-telangiectasia and rad-3 (ATR)** (lihat gambar 1.45).



GAMBAR 1.45 Respon Kerusakan DNA. Sebagai respon terhadapkerusakan DNA, kinase pertama pada sisi yang rusak baik itu ATM atau ATR, bergantung pada agen penyebab luka. Protein kinase Chk1 dan Chk2 kemudian direkruit dan diaktivasi. (Walaupun tidak tampak di gambar, kinase ini menghasilkan fosforilasi dari transkripsi protein regulator p53). Mdm2 merupakan protein yang bekerja sebagai ubikuitin ligase (enzim yang terlibat dalam tahap ligasi [ikatan] ubikuitilasi), yang menargetkan p53 untuk destruksi oleh proteasom. Fosforilasi dari p53 menghambat ikatannya dengan

Mdm2, menyebabkan akumulasi tinggi p53, yang menstimulasi transkripsi beberapa gen, termasuk gen yang mengkode protein 21. P21 berikatan denan kompleks G1/S-Cdk dan S-Cdk, menyebabkan penghentian siklus sel di G1. Penghentian ini mencegah masuk ke mitosis. Nasib beberapa sel ditentukan oleh perbaikan DNA, apoptosis atau kematian sel, dan penuaan (ketidakmampuan untuk membelah).

Jaringan

Tubuh disusun atas empat level organisasi: sel, jaringan, organ, dan sistem. Sel dari struktur dan fungsi umum tersusun menjadi **jaringan,** dimana ada empat tipe utama: *otot, neural, epitel,* dan *jaringan ikat.*

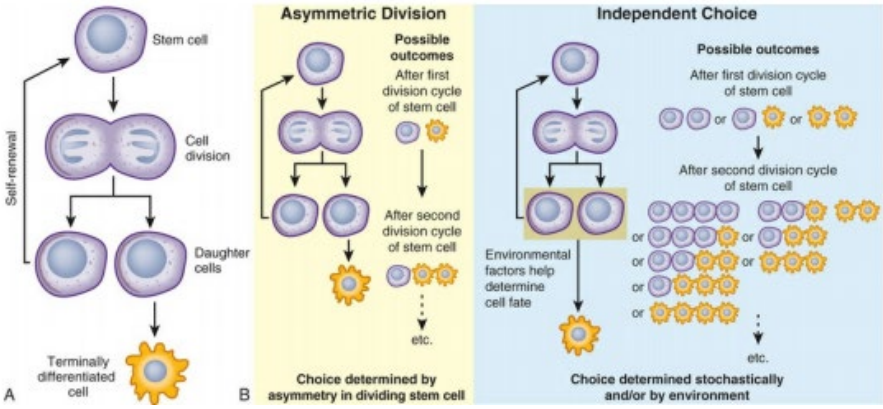
Pembentukan Jaringan

Untuk membentuk jaringan, sel harus menunjukkan pengenalan intersel dan komunikasinya, adhesi, dan memori. Sel khusus mengenali lingkungan mereka melalui sinyal, seperti faktor pertumbuhan, dari sel lain. Jenis komunikasi ini menjamin sel baru dihasilkan hanya ketika dan dimana mereka dibutuhkan. Jenis sel yang berbeda memiliki molekul adhesi yang berbeda di membran plasma mereka, terikat secara selektif ke sel lain dengan jenis sama. Mereka juga dapat mengikuti komponen matriks ekstrasel. Kekuatan dapat muncul karena matriks ekstrasel dan kekuatan sitoskeleton dengan adhesi sel – sel ke sel tetangga. Sel memiliki

memori karena pola khusus dari ekspresi gen dipicu oleh sinyal yang bekerja selama perkembangan embrionik. Memori memampukan sel untuk melestarikan karakter berbeda mereka sendiri dan menurunkannya ke sel penerus.

Bentuk yang dihasilkan, atau *morfogenesis,* yang dijalani sel untuk berkumpul menjadi jaringan dan organ dengan bentuk dan ukuran berbeda kurang dipahami dengan baik dibandingkan proses ekspresi gen dan menginduksi pensinyalan yang menghasilkan spesialisasi jenis sel. Mekanisme molekuler yang mendasarinya bersifat kompleks. Sel yang berdiferensiasi yang sepenuhnya terspesialisasi yang hilang dihasilkan dari *sel prekursor* tetap berproliferasi atau sel penguat transit; dan mereka, pada gilirannya, diturunkan dari sejumlah kecil sel punca. **Sel punca** adalah sel dengan potensi berkembang menjadi banyak jenis sel selama perkembangan dan pertumbuhan awal. Suatu sel punca sendiri tidak dibedakan secara terminal; mereka bisa membelah tanpa batas, dan ketika membelah sel anaknya tidak memiliki pilihan. Sel anaknya bisa bertahan sebagai sel punca atau dapat bergerak pada jalur yang membedakannya di akhir. Dua cara sel punca dapat menghasilkan sel anak dengan nasib yang berbeda adalah pembelahan asimetris dan

pilihan yang independen, seperti ditunjukkan dalam gambar 1.46.



GAMBAR 1.46 Sel Punca dan Pembelahan Asimetris dan Teori Pilihan Independen. A, Ketika sel punca membelah, masing-masing sel anak dapat tetap menjadi sel punca atau diproses menjadi bentuk berbeda. Seringkali, sel anak yang menjadi bentuk berbeda menjalani pembelahan sel tambahan sebelum terdiferensiasi. B, Penyatuan pemahaman telah mengartikan dua cara sel punca dapat memproduksi sel anak dengan nasib yang berbeda: (1) pembelahan asimetris dan (2) pilihan independen. Pembelahan asimetris memberikan suatu klon satu sel punca peningkatan jumlah sel yang berdiferensiasi proporsional dengan jumlah pembelahan sel. Strategi pilihan independen memiliki variabilitas dan posibilitas lebih. Posibilitas ini merupakan subjek terhadap lingkungan sel, kadang disebut stokastik atau kejadian acak.

Pada banyak jaringan, sel punca ada sebagai perbaikan internal dan sistem pertahanan pembelahan tanpa batas waktu. Sel ini dapat mempertahankan diri mereka sendiri untuk waktu yang sangat lama, disebut **pembaruan diri,** dan dapat menghasilkan jenis sel terdiferensiasi dari jaringan, atau **multipotensi.** Sel punca yang mendorong pembaruan jaringan ini sangat jelas pada garis epitel di usus, abdomen, sel darah, dan kulit, yang secara kontinyu terpapar ke faktor lingkungan. Pembaruan dan perbaikan jaringan, namun, tidak selalu bergantung pada sel punca. Contohnya, pembesaran dan pembaruan sel yang memproduksi insulin di pankreas terjadi karena duplikasi sederhana dari sel yang memproduksi insulin. Di hepar, diferensiasi hepatosit dapat membelah selama hidupnya dan signifikan meningkatkan rasio pembelahan mereka ketika diperlukan. Pada spektrum akhir yang sangat berlawanan, beberapa jaringan, seperti telinga dan mata, tidak menjalani perubahan apapun dan tidak diperbarui—sekali hilang, selamanya hilang.

Jenis Jaringan

Jaringan Epitel

Jaringan epitel melapisi hampir permukaan eksternal dan interbal tubuh. Sel epitel berdekatan satu sama lain dan terikat ke membran basalis atau lamina (matriks ekstrasel), yang menyediakan lapisan pendukung dan memisahkan epitel dari jaringan ikat asalnya (lihat Tabel E 1.1 di Perkembangan). Karena variasi lokasinya, jaringan epitel memiliki beberapa fungsi berbeda, termasuk proteksi, absorpsi, sekresi, dan ekskresi. Contohnya, epidermis menyediakan sawar protektif antara tuan rumah dan lingkungan luar, dan garis organ tubuh internal membantu menyerap substansi ke dalam tubuh, membuang produk sisa, dan sekresi substansi ke kavitas tubuh.

Permukaan sel epitel berbeda berdasarkan lokasi dan fungsinya. Sel epitel yang terletak di kavitas tubuh dan pembuluh darah bersifat halus, dimana sel epitel lain memiliki projeksi sitoplasmik yang kecil yang disebut **mikrovili** di permukaan bebasnya. Mikrovili dipertimbangkan meningkatkan area permukaan sel dan area yang ditemukan di sel yang fungsi utamanya adalah penyerapan dan sekresi, seperti sel epitel yang terletak sepanjang traktus digestif. **Silia,** seperti projeksi rambut yang mendorong mukus, pus, dan partikel debu

keluar dari tubuh, menunjukkan sel yang membatasi traktus respiratorius.

Jaringan epitel dibagi dalam dua cara: 91) berdasarkan jumlah dan susunan lapisan sel dan (2) berdasarkan bentuk sel. Epitelium yang dibentuk oleh lapisan sel tunggal, semuanya berhubungan dengan membran basalis, yang diseut **epitelium sederhana. Epitelium berlapis** memiliki dua atau lebih lapisan sel, dan hanya lapisan terdalam yang kontak dengan membran basalis. Jaringan yang tampaknya mengandung beberapa lapisan seluler namun sebenarnya hanya lapisan tunggal dengan seluruh sel menyentuh membran basalis disebut **epitelium berlapis semu.**

Tiga bentuk dasar sel ditemukan di epitelium: skuamosa kuboidal, dan kolumnar. **Sel skuamosa** datar dan tipis; **sel kuboidal** tinggi seperti lebarnya dan tampak seperti persegi dalam potongan vertikal; dan **sel kolumnar** lebih tinggi dibandingkan lebarnya dan tampak seperti persegi panjang dalam potongan vertikal. Klasifikasi sebagian besar dari jaringan epitel, yang dipelajari baik itu jumlah lapisan sel dan bentuk sel, dirangkum dalam Tabel E 1.1 di Perkembangan.

Jaringan Ikat

Jaringan ikat sangat bervariasi dalam struktur dan fungsi namun paling sering sebagai kerangka dimana sel epitel berkumpul untuk membentuk organ. Fungsi lain meliputi ikatan variasi jaringan dan organ bersama, mendukung mereka di lokasinga, dan menyediakan sisi penyimpanan untuk kelebihan nutrien.

Kontras dengan jaringan epitel, jaringan ikat dicirikan dengan kelimpahan matriks ekstrasel yang mengelilingi beberapa sel. Matriks ekstrasel tersusun atas bahan dasar dan serabut. **Bahan dasar** merupakan massa homogen yang bervariasi dalam konsistensi dari cairan ke gel semisolid. Serabut diproduksi leh sel jaringan ikat (fibroblas) yang ditemukan di dalam bahan dasar. Tiga tipa serabut adalah kolagen (putih), elastik (kuning), dan retikular. **Serabut kolagen** tersusun atas bundel serabut yang lebih kecil yang ampak seperti pita gelombang dibawah mikroskop. Serabut ini tersusun atas kolagen protein dan bersifat kuat dan tidak elastis. **Serabut elastik** bersifat panjang, cabang serabut tersusun atas protein yang disebut *elastin* yang memampukan serabut untuk kembali ke panjang awal setelah meregang. Elastin tidak muncul hanya sebagai serabut tapi juga membran, terutama membran pembuluh darah. **Serabut retikular** bersifat tipis,

pendek, cabang serabut yan membentuk jaringan tidak elastik dari protein seperti kolagen yang disebut *retikulum.* Serabut retikular membentuk kerangka internal (stroma) dimana sel epitel kelenjar terikat. Mereka ditemukan dalam jaringan ikat longgar, umumnya di sumsum tulang dan di **parenkim** (contohnya: substansi dasar dari organ dibandingkan kerangkanya sendiri) dari hepar, lien, dan nodus lilmfe.

Jaringan ikat diklasifikasikan berdasarkan konsistensinya (contohnya longgar, kuat) dari bahan dasar dan jenis dan organisasi serabut di dalamnya. Tabel E 1.2 dalam Perkembangan merangkum karakteristik jaringan ikat.

Jaringan Otot

Jaringan otot tersusun atas sel atau serabut yang panjang, dan tipis yang disebut *miosit.* Miosit sangat kontraktil. Tiga tipe jaringan otot adalah skeletal, kardiak, dan polos.

Jaringan Neural

Jaringan neural terususun atas sel yang sangat terspesialisasi yang disebut *neuron,* yang menerima dan mengantarkan impuls listrik dengan cepat melintasi sambungan yang disebut sinaps. **Sinaps** merupakan

titik kontak fungsional antara neuron. Pada sinaps, impuls melintas dari neuron ke neuron atau dari neuron ke sel otot sementara pembawa pesan kimiawi yang disebut neurotransmitter dilepaskan. Jumlah total neuron tetap saat lahir, dan pergantian tidak mungkin terjadi setelahnya.

Jenis neuron yang berbeda memiliki karakteristik spesial yang bergantung pada distribusi dan fungsinya dalam sistem saraf. Semua neuron, namun, tersusun atas bagian berikut: (1) badan sel, (2) akson tunggal, dan (3) satu atau lebih dendrit. Badan sel mengantung struktur sitoplasmtik spesial, seperti mikrotubula, filamen aktin, kompleks Golgi, lisosom, dan lipofuscin. Akson dan dendrit bisa sangat panjang. Umumnya, akson mengantarkan impuls saraf melewati badan sel, dan dendrit mengantarkan impuls saraf menuju badan sel.

Ringkasan

Fungsi Seluler

1. Sel menjadi terspesialisasi melalui proses diferensiasi, atau maturasi.
2. Delapan fungsi sel terspesialisasi adalah pergerakan, konduktivitas, penyerapan

metabolik, sekresi, ekskresi, respirasi, reproduksi, dan komunikasi.

Komponen Struktur dan Fungsi Seluler

1. Sel eukariotik mengandung tiga komponen utama: membran plasma, sitoplasma, dan organel intraseluler.
2. Nukleus merupakan organel terikat membran terbesar dan biasanya ditemukan di tengah sel. Fungsi utama dari nukleus adalah pembelahan sel dan kontrol informasi genetik.
3. Sitoplasma, atau matriks sitoplasmik, merupakan larutan akuos (sitosol) yang mengisi ruang antara nukleus dan membran plasma.
4. Organel tergenang di sitoplasma dan terbungkus oleh membran biologis.
5. Retikulum endoplasmik (RE) merupakan jaringan kanal tubular (sisterna) yang meluas melalui membran nuklear terluar. Ia terspesialisasi dalam sintesis dan transpor protein dan komponen lipid dari kebanyakan organel. Penting juga, RE bertanggungjawab terhadap pelipatan protein dan mengenai stres sel.
6. Kompleks Golgi adalah jaringan membran halus dan vesikel yang terletak di dekat nukleus.

Kompleks Glogi bertanggungjawab untuk memroses dan mengemas protein menjadi vesikel sekretori yang hancur menjauh dari kompleks Golgi dan migrasi ke variasi tujuan intrasel dan ekstrasel, termasuk membran plasma.

7. Lisosom adalah struktur seperti kantong yang berasal dari kompleks Golgi dan mengandung enzim pencernaan. Enzim ini bertanggungjawab untuk mencerna kebanyakan substansi seluler lengkap menjadi komponen dasar mereka, seperti asam amino, asam lemak, dan karbohidrat. Peran baru yang dipahami dari lisosom adalah transduksi sinyal bergantung nutrien. Fungsi pensinyalan bekerjasama dengan peran degradatif untuk mediasi fungsi sel dasar, seperti mengenali nutrien, adaptasi metabolik, dan kontrol kualitas dari protein dan organel.
8. Empat jalur degradasi lisosom meliputi endositosis, fagositosis, makropinositosis, dan autofagi.
9. Peroksisom mirip dengan lisosom namun mengandung beberapa enzim oksidatif, seperti katalase dan oksidase urat.

10. Mitokondria ditemukan dalam jumlah besar di kebanyakan sel dan bertanggungjawab untuk respirasi seluler dan produksi energi. Enzim dari rantai respiratori, ditemukan di membran dalam mitokondria, menghasilkan hampir semua ATP sel.
11. Sitosol atau bagian cair dari sitoplasma memiliki beberapa fungsi meliputi metabolisme perantara melibatkan reaksi biokimiawi enzimatik; sintesis protein ribosomal; dan penyimpanan karbohidrat, lemak, dan vesikel sekretori.
12. Sitoskeleton adalah "tulang dan otot" dari sel. Skeleton internal tersusun atas kerangka filamen protein meliputi mikrotubulus dan filamen aktin (mikrofilamen).
13. Membran plasma membungkus sel dan, dengan mengontrol pergerakan substansi melintasinya, menghasilkan pengaruh kuat dalam jalur metabolik.
14. Membran plasma tersusun atas lapisan lipid bilayer dan protein. Struktur dasar dari membran sel adalah lapisan lipid bilayer.
15. Fungsi membran ditentukan sebagian besar oleh protein. Fungsi ini meliputi (a) pengenalan dan pengikatan unit (reseptor) untuk pergerakan

substansi ke dalam dan ke luar sel; (b) celah atau kanal transpor; (c) enzim yang mengendarai pompa aktif; (d) penanda permukaan sel, seperti glikoprotein; (e) adhesi molekul sel; dan (f) katalis dari reaksi kimia.

16. Informasi berdasarkan konsep biologi membran telah berubah dalam dua dekade terakhir.
17. Protein yang dibuat dari rantai asam amino dikenal sebagai polipeptida. Protein merupakan penggerak utama dari sel. Protein bergerak dari satu kompartemen ke yang lain dengan gerbang transpor, translokasi protein, atau transpor vesikular.
18. Proteostasis adalah keadaan keseimbangan sel dari proses sintesis protein, pelipatan, dan degradasi. Proteostasis vital untuk kesehatan sel.
19. Reseptor seluler adalah molekul protein di membran plasma, di sitoplasma, atau di nukleus yang mampu mengenali dan mengikat molekul lebih kecil, yang disebut *ligand.*
20. Kompleks reseptor-ligand menginisiasi sekelompok interaksi protein, menyebabkan adenyly cyclase mengkatalisasi transformasi ATP seluler ke molekul pembawa pesan yang menstimulsai respon spesifik dalam sel.

21. Karbohidrat terkandung dalam membran plasma umumnya terikat ke protein membran.

Adhesi Sel ke Sel

1. Adhesi sel ke sel dibentuk di membran plasma, oleh karena itu memampukan pembentukan jaringan dan organ. Sel dipegang bersama oleh tiga arti berbeda: (a) membran ekstraseluler, (b) adhesi molekul sel di membran plasma sel, dan (c) sambungan sel khusus.
2. Matriks ekstraseluler meliputi tiga jenis serabut protein: kolagen, elastin, dan fibronectin. Matriks membantu meregulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel.
3. Membran basalais merupakan lapisan tipis dari jaringan ikat yang terletak di epitelium banyak organ. Dikenal juga sebagai basal lamina.
4. Molekul adhesi sel (CAMs) adalah protein permukaan sel yang terikat ke sel berdekatan dan komponen matriks ekstrasel. CAMs meliputi empat keluarga protein utama: integrin, cadherin, selektin, dan keluarga besar imunoglobulin.

5. Tiga jenis utama sambungan sel adalah desmosom, sambungan kuat, dan sambungan gap.

Komunikasi Seluler dan Transduksi Sinyal

1. Sel berkomunikasi dalam tiga cara: (a) mereka mengganti molekul pensinyalan terikat membran plasma (reseptor) yang memengaruhi sel itu sendiri dan sel lain dalam kontak fisik langsung; (b) mereka mengaktivasi protein reseptor di dalam sel target, dan molekul sinyal harus masuk ke sel untuk mengikat mereka; dan (c) mereka membentuk kanal protein (sambungan gap) yang langsung mengkoordinasikan aktivitas sel berdekatan.
2. Mode primer dari pensinyalan intersel adalah bergantung kontak, parakrin, hormonal, neurohormonal, dan neurotransmitter.
3. Transduksi sinyal melibatkan sinyal atau instruksi dari pembawa pesan kimiawi ekstrasel yang dikirimkan ke interior sel untuk eksekusi.
4. Jalur transduksi sinyal (kaskade pensinyalan, rantai estafet) memiliki beberapa fungsi penting, termasuk transfer sinyal sekitar sel secara fisik, mempercepat sinyal, distribusi sinyal, dan modulasi sinyal.

5. Dua jalur pembawa pesan kedua yang penting adalah cAMP dan Ca++.
6. Protein G adalah suatu perantara antar reseptor dan adenyly cyclase.
7. Fosfolipase C, suatu efektor protein enzim, terikat ke sisi dalam membran.

Metabolisme Seluler

1. Tugas kimiawi dalam mempertahankan fungsi sel esensial mengacu ke *metabolisme seluler.* Anabolisme adalah metabolisme yang menggunakan energi, dimana katabolisme adalah proses pelepasan energi.
2. ATP berfungsi sebagai molekul transfer energi. Energi disimpan sebagai molekul karbohidrat, lipid, dan protein, dimana, ketika dikatabolisme, mengirimkan energi menjadi ATP.
3. Fosforilasi oksidatif terjadi di mitokondria dan merupakan mekanisme dimana energi dihasilkan dari karbohidrat, lemak, dan protein dikirimkan menjadi ATP.

Transpor Membran: Ambilan dan Keluaran Seluler

1. Sel bertahan hidup dan bertumbuh bergantung pada pergantian tetap dari molekul di lingkungan mereka. Difusi sederhana melintasi lapisan lipid

bilayer membran plasma terjadi untuk O_2 dan CO_2.

2. Mayoritas transfer molekul bergantung pada protein transpor membran khusus yang membentang lapisan lipid bilayer dan menyediakan celah khusus untuk molekul terpilih.
3. Dua kelas utama protein transpor membran adalah transporter dan kanal.
4. Air dan molekul tidak bermuatan kecil begerak melalui celah di membran plasma lipid bilayer dalam proses *transpor pasif.*
5. Transpor pasif tidak memerlukan energi yang besar; tapi mereka dikendarai oleh efek fisika dari osmosis, tekanan hidrosatik, dan difusi.
6. Molekul lebih besar dan molekul kompleks (contoh: kompleks reseptor ligand) dipindahkan ke dalam sel oleh transpor aktif, yang membutuhkan energi lebih besar (dalam arti ATP) oleh sel.
7. Dua jenis zat terlarut yang ada dalam cairan tubuh: elektrolid dan nonelektrolit. Elektrolit bermuatan listrik dan terpisah menjadi ion konstituen ketika berada dalam larutan.

Nonelektrolit tidak terpisah ketika ditempatkan dalam larutan.

8. Difusi adalah pergerakan pasif zat terlarut dari area konsentrasi tinggi ke area konsentrasi rendah.
9. Tekanan hidrostatik adalah dorongan mekanik dari air yang melawan membran seluler.
10. Osmosis adalah pergerakan air melitnasi membran semipermeabel dari area konsentrasi zat terlarut rendah ke area tinggi konsentrasi zat terlarut.
11. Jumlah tekanan hidrostatik dibutuhkan untuk melawan pergerakan osmotik dari air yang disebut *tekanan osmotik* dari larutan.
12. Keseluruhan efek osmotik dari koloid, seperti protein plasma, disebut *tekanan onkotik* atau *tekanan osmotik koloid.*
13. Transpor yang dimediasi bisa jadi pasif atau aktif. Transpor yang dimediasi meliputi pergerakan dua molekul secara simultan dalam satu arah (symport) atau dalam arah berlawanan (antiport), atau pergerakan molekul tunggal dalam satu arah (uniport).
14. Endositosis adalah proses internalisasi seluler dimana bagian dari membran plasma melipat

substansi dari luar ke dalam, invaginasi, dan memisahkan dari membran plasma membentuk vesikel yang bergerak ke dalam sel.

15. Endositosis dapat dibagi menjadi empat kategori: (1) clathrin-mediated endositosis, (2) caveolae-mediated endositosis, (3) makropinositosis, dan (4) fagositosis. Seiring waktu, namun, kategori ini bisa berubah.
16. Perkembangan baru dalam biologi seluler adalah peran eksosom dalam memahami vesikel biologi dan perannya dalam penyakit. Eksosom adalah vesikel membran kecil dari asal endositik yang mengandung lipid, protein, spesies RNA dalam unit biologi tunggal. Mereka disekresikan di hampir seluruh jenis sel mamalia dan mengirimkan pesan antara sel.
17. Eksositosis adalah pengeluaran sekresi material dari vesikel intrasel di permukaan sel. Eksositosis memiliki dua fungsi utama: penggantian bagian membran plasma yang telah dibuang oleh endositosis dan melepaskan molekul yang disintesis oleh sel ke matriks ekstrasel.

18. Pinositosis adalah jenis endositosis dimana cairan dan molekul zat terlarut ditelan melalui pembentukan vesikel kecil.
19. Fagositosis adalah jenis endositosis dimana partikel besar, seperti bakteri, ditelan melalui pembentukan vesikel besar, yang disebut *vakuola.*
20. Seluruh sel tubuh terpolarisasi secara listrik, dengan bagian dalam sel lebih bermuatan negatif dibandingkan bagian luar. Perbedaan voltase melintasi membran plasma adalah potensial membran istirahat.
21. Ketika sel yang tereksitasi (saraf atau otot) menerima stimulus elektrokimia, kation memasuki sel, menyebabkan perubahan cepat pada potensial membran istirahat yang dikenal sebagai *potensial aksi.* Potensial aksi "bergerak" sepanjan membran plasma dan ditransmisikan ke sel berdekatan. Inilah bagaimana sinyal elektrokimia mengirimkan informasi dari sel ke sel.

Reproduksi Seluler: Siklus Sel

1. Kontinuitas kehidupan bergantung pada perputaran tetap dari pertumbuhan dan pembelahan sel.

2. Reproduksi seluler di jaringan tubuh melibatkan mitosis (pembelahan nukleus) dan sitokinesis (pembelahan sitoplasma).
3. Hanya sel matang yang dapat membelah. Maturasi terjadi selama tahapan kehidupan seluler yang disebut *interfase* (fase pertumbuhan).
4. Siklus sel adalah proses reproduktif yang mulai setelah interfase di seluruh jaringan dengan pembalikan seluler. Empat fase siklus sel adalah (1) **fase G1** (G = gap), yang merupakan periode antara fase M dan permulaan sintesis DNA; (2) **fase S** (S = sintesis), dimana DNA disintesis di inti sel; (3) **fase G2,** dimana RNA dan protein disintesis, periode antara penyempurnaan sintesis DNA dan fase selanjutnya (M); dan (4) **fase M** (M = mitosis), yang meliputi pembelahan nukleus dan sitoplasma.
5. Fase M (mitosis) melibatkan empat tahap: profase, metafase, anafase, dan telofase.
6. Mekanisme yang mengontrol pembelahan sel bergantung pada integritas genetik, epigenetik, dan protein faktor pertumbuhan.
7. Dua kelas pertukaran atau molekul regulator yang menentukan kemajuan sel melali siklus sel

adalah cyclin-dependent kinases (Cdks) dan cyclins.

8. Ukuran organ dan tubuh bergantung pada pertumbuhan sel, pembelahan sel, dan kemampuan sel bertahan hidup.
9. Mitogen adalah substansi yang menginduksi atau menstimulasi mitosis.
10. Faktor pertumbuhan menstimulasi peningkatan massa sel atau pertumbuhan sel dengan melakukan sintesis protein dan makromolekul lain dan menghambat degradasinya.
11. Respon kerusakan DNA terjadi ketika DNA rusak dan beberapa protein kinase direkruit ke sisi kerusakan dan memulai jalur pensinyalan yang menghentikan kemajuan dari siklus sel yang disebut penghentian siklus sel.

Jaringan

1. Sel dari satu atau lebih jenis tersusun menjadi jaringan, dan jenis jaringan yang berbeda membentuk organ. Organ tersusun untuk berfungsi sebagai traktus atau sistem.
2. Untuk membentuk jaringan, sel harus mengeluarkan pengenalan intersel dan komunikasinya, adhesi, dan memori.

3. Empat jenis dasar dari jaringan adalah epitelial, otot, neural, dan jaringan ikat.
4. Sel punca adalah sel dengan potensi berkembang menjadi jenis sel yang berbeda selama pertumbuhan dan perkembangan awal. Sel punca disajikan sebagai perbaikan internal dan sistem pertahanan yang membelah tanpa batas. Perbaikan jaringan dan pembaruan tidak selalu bergantung pada sel punca.
5. Jaringan epitelial membungkus kebanyakan permukaan internal dan eksternal tubuh. Fungsi dari jaringan epitelial meliputi proteksi, absorpsi, sekresi, dan ekskresi.
6. Jaringan ikat mengikat berbagai jaringan dan organ bersamaan, mendukung mereka di lokasinya dan bertindakan sebagai tempat penyimpanan untuk nutrien berlebih.
7. Jaringan otot tersusun atas sel kontraktil panjang, tipis, atau serabut yang disebut *miosit.* Jaringan otot yang terikat ke tulang memampukan pergerakan yang disadari. Jaringan otot di organ dalam mampu bergerak secara tidak sadar, seperti detak jantung.
8. Jaringan neural terususun atas sel yang sangat terspesialisasi yang disebut *neuron* yang

menerima dan mengirimkan impuls listrik dengan sangat cepat melintasi sambungan yang disebut *sinaps.*