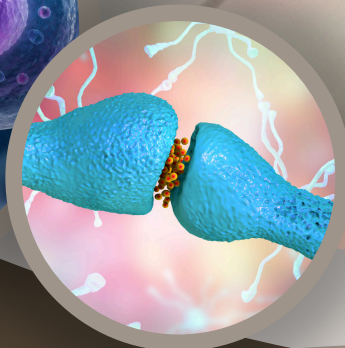
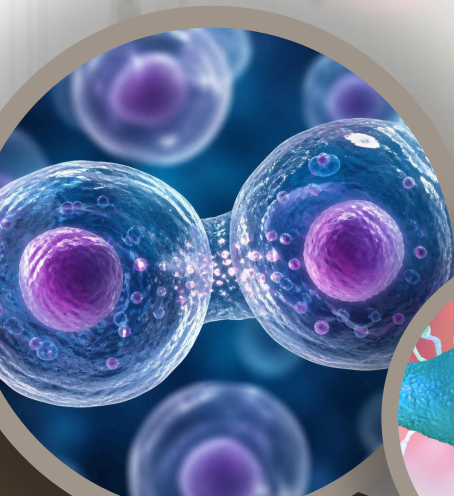
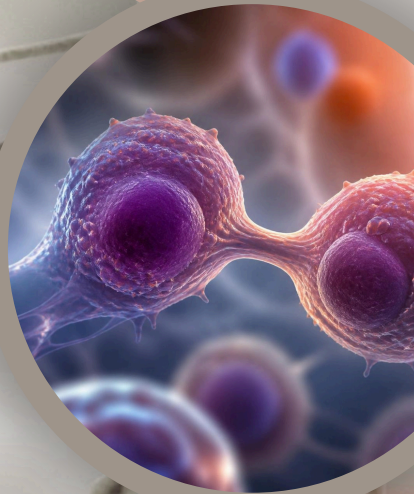


## TIM PENULIS:

- Arif Rachman
- Alfa Januar Krista
- Arfiyanti
- Hendra Saputra

# KOMUNIKASI ANTAR SEL



ISBN 978-634-255-797-6



9

786342

557976

**G** Press  
PUBLISHER

# KOMUNIKASI ANTAR SEL

Arif Rachman  
Alfa Januar Krista  
Arfiyanti  
Vireza Pratama



**GET PRESS INDONESIA**

## **KOMUNIKASI ANTAR SEL**

### **Penulis :**

Arif Rachman  
Alfa Januar Krista  
Arfiyanti  
Vireza Pratama

**ISBN : 978-634-255-797-6**

**Editor :** Dr. Oktavianis, M.Biomed.

**Desain Sampul dan Tata Letak :** Mila Sari, M. Si.

### **PENERBIT : GET PRESS INDONESIA**

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022  
Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah  
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat  
website: [www.getpress.co.id](http://www.getpress.co.id)  
email: [adm.getpress@gmail.com](mailto:adm.getpress@gmail.com)

Cetakan pertama, Oktober 2026

### **Hak cipta dilindungi undang-undang.**

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk  
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku yang membahas Komunikasi Antar Sel ini dapat diselesaikan. Buku ini disusun sebagai bahan pembelajaran untuk memahami berbagai aspek komunikasi seluler, mulai dari konsep dasar komunikasi antar sel, macam-macam sinyal, reseptor dan ligan, transduksi sinyal dan *second messenger*, hingga regulasi ekspresi gen serta penerapannya dalam sistem fisiologis. Pembahasan disusun secara bertahap agar pembaca dapat memahami keterkaitan antara sinyal ekstraseluler, reseptor, jalur transduksi, respons seluler, dan regulasi fungsi sel dalam membentuk suatu sistem komunikasi biologis yang terintegrasi.

Buku ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi dan pendukung pembelajaran bagi mahasiswa, pendidik, maupun pembaca yang ingin memperdalam pemahaman mengenai mekanisme komunikasi sel pada tingkat molekuler hingga sistem fisiologis. Selain membahas prinsip-prinsip dasar, buku ini juga menguraikan berbagai mekanisme regulasi, *crosstalk* jalur sinyal, peran komunikasi sel dalam penyakit, serta perkembangan terapi yang menargetkan sistem komunikasi seluler. Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki keterbatasan, sehingga kritik dan saran yang konstruktif sangat diharapkan untuk penyempurnaan pada masa mendatang. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan memperluas wawasan pembaca mengenai kompleksitas serta pentingnya komunikasi antar sel dalam mempertahankan fungsi dan homeostasis organisme

Padang, September 2026

Penulis



## DAFTAR ISI

|                                                                             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                                                  | <b>i</b>    |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                                     | <b>iii</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                                                   | <b>viii</b> |
| <b>BAB 1 KOMUNIKASI ANTAR SEL DAN JARINGAN .....</b>                        | <b>2</b>    |
| 1.1 Konsep Dasar Komunikasi Antar Sel .....                                 | 2           |
| 1.2 Komponen Utama dalam Komunikasi Antar Sel.....                          | 3           |
| 1.3 Jenis-Jenis Komunikasi Antar Sel .....                                  | 3           |
| 1.4 Komunikasi Antar Sel dalam Jaringan .....                               | 4           |
| 1.5 Transduksi Sinyal dalam Komunikasi Antar Sel.....                       | 5           |
| 1.6 Peran Komunikasi Antar Sel dalam Penyakit.....                          | 6           |
| 1.7 Dinamika dan Regulasi Sinyal Antar Sel.....                             | 6           |
| 1.8 Crosstalk Antar Jalur Sinyal.....                                       | 7           |
| 1.9 Amplifikasi dan Spesifisitas Sinyal .....                               | 8           |
| 1.10 Peran Komunikasi Antar Sel dalam Perkembangan dan<br>Diferensiasi..... | 8           |
| 1.11 Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Imun .....                           | 9           |
| 1.12 Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Saraf.....                           | 9           |
| 1.13 Sintesis dan Integrasi Konsep Komunikasi Antar Sel .....               | 11          |
| <b>BAB 2 MACAM-MACAM SINYAL.....</b>                                        | <b>12</b>   |
| 2.1 Konsep Dasar Sinyal dalam Komunikasi Sel.....                           | 12          |
| 2.2 Sinyal Kimia: Jenis, Mekanisme, dan Peran.....                          | 13          |
| 2.3 Sinyal Elektrik: Mekanisme dan Signifikansi Fisiologis.....             | 14          |
| 2.4 Sinyal Mekanik dan Mekanotransduksi.....                                | 14          |
| 2.5 Klasifikasi Sinyal Berdasarkan Jarak dan Cara Transmisi ...             | 15          |
| 2.6 Integrasi Sinyal dalam Sel .....                                        | 16          |
| 2.7 Crosstalk Antar Jalur Sinyal.....                                       | 17          |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.8 Amplifikasi Sinyal dan Second Messenger.....                          | 17        |
| 2.9 Noise dan Fidelity dalam Transduksi Sinyal.....                       | 18        |
| 2.10 Regulasi Temporal dan Spasial Sinyal .....                           | 18        |
| 2.11 Peran Sinyal dalam Kanker dan Penyakit Kompleks.....                 | 19        |
| 2.12 Sintesis Konsep Sinyal dalam Sistem Biologis.....                    | 20        |
| 2.13 Dinamika Temporal Sinyal dan Pola Osilasi.....                       | 21        |
| 2.14 Spesifisitas Sinyal dalam Konteks Seluler .....                      | 21        |
| 2.15 Sinyal dalam Jaringan Multiseluler Kompleks.....                     | 22        |
| 2.16 Sinyal sebagai Target Terapi Modern .....                            | 22        |
| 2.17 Tantangan dan Arah Penelitian Masa Depan .....                       | 23        |
| <b>BAB 3 MACAM-MACAM RESEPTOR MEMBRAN DAN<br/>MEKANISME KERJANYA.....</b> | <b>25</b> |
| 3.1 Konsep Dasar Reseptor Membran .....                                   | 25        |
| 3.2 Klasifikasi Umum Reseptor Membran.....                                | 25        |
| 3.3 Struktur dan Karakteristik Reseptor Membran .....                     | 26        |
| 3.4 Reseptor Berbasis Protein G (GPCR) .....                              | 26        |
| 3.5 Mekanisme Aktivasi GPCR .....                                         | 27        |
| 3.6 Signifikansi Fisiologis GPCR .....                                    | 28        |
| 3.7 Reseptor Tirosin Kinase (Receptor Tyrosine<br>Kinase/RTK).....        | 29        |
| 3.8 Mekanisme Aktivasi dan Jalur Sinyal RTK.....                          | 30        |
| 3.9 Reseptor Kanal Ion (Ion Channel-Linked Receptors) .....               | 30        |
| 3.10 Reseptor Intraseluler.....                                           | 31        |
| 3.11 Mekanisme Lanjut: Regulasi dan Desensitisasi Reseptor<br>.....       | 31        |
| 3.12 Integrasi Reseptor dalam Jaringan Sinyal Seluler.....                | 33        |
| 3.13 Signaling Network dan Kompleksitas Jalur Sinyal.....                 | 33        |
| 3.14 Peran Reseptor dalam Penyakit .....                                  | 34        |
| 3.15 Reseptor sebagai Target Terapi Modern .....                          | 34        |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.16 Regulasi dan Adaptasi Sistem Reseptor .....                  | 35        |
| 3.17 Sintesis Konsep Reseptor dalam Komunikasi Sel.....           | 35        |
| <b>BAB 4 MACAM-MACAM DAN KARAKTERISTIK LIGAN .....</b>            | <b>37</b> |
| 4.1 Konsep Dasar Ligan dalam Komunikasi Sel.....                  | 37        |
| 4.2 Klasifikasi Ligan Berdasarkan Sifat Kimia.....                | 38        |
| 4.3 Klasifikasi Ligan Berdasarkan Fungsi Biologis.....            | 38        |
| 4.4 Afinitas, Spesifisitas, dan Selektivitas Ligan .....          | 39        |
| 4.5 Kinetika Interaksi Ligan-Reseptor.....                        | 39        |
| 4.6 Agonis: Definisi dan Mekanisme Kerja .....                    | 41        |
| 4.7 Antagonis: Mekanisme Inhibisi Reseptor .....                  | 41        |
| 4.8 Partial Agonist (Agonis Parsial).....                         | 42        |
| 4.9 Inverse Agonist.....                                          | 42        |
| 4.10 Signaling Bias (Bias Ligan) .....                            | 42        |
| 4.11 Implikasi Farmakologis dan Klinis .....                      | 43        |
| 4.12 Potensi Ligan (Potency) dan Efikasi.....                     | 45        |
| 4.13 Kurva Dose-Response dan Interpretasinya .....                | 45        |
| 4.14 EC50, IC50, dan Parameter Farmakodinamik.....                | 46        |
| 4.15 Faktor yang Mempengaruhi Respons Ligan.....                  | 46        |
| 4.16 Konsep Farmakodinamik Lanjut .....                           | 46        |
| 4.17 Integrasi Konsep Ligan dalam Sistem Biologis .....           | 47        |
| <b>BAB 5 TRANSDUKSI SINYAL DAN SECOND MESSENGER .....</b>         | <b>49</b> |
| 5.1 Konsep Dasar Transduksi Sinyal.....                           | 49        |
| 5.2 Tahapan dalam Transduksi Sinyal .....                         | 49        |
| 5.3 <i>Second Messenger</i> : Definisi dan Peran.....             | 50        |
| 5.4 cAMP sebagai Second Messenger.....                            | 50        |
| 5.5 Peran $\text{Ca}^{2+}$ sebagai Second Messenger .....         | 51        |
| 5.6 IP3 (Inositol 1,4,5-trifosfat) sebagai Second Messenger ..... | 52        |
| 5.7 DAG (Diacylglycerol) dan Aktivasi Protein Kinase C.....       | 53        |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.8 Protein Kinase C (PKC): Struktur dan Fungsi.....                   | 53        |
| 5.9 Amplifikasi Sinyal Lanjutan dalam Jalur IP3/DAG .....              | 54        |
| 5.10 Integrasi Jalur Second Messenger .....                            | 54        |
| 5.11 Jalur MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) .....               | 56        |
| 5.12 Jalur PI3K/AKT dalam Transduksi Sinyal .....                      | 56        |
| 5.13 Crosstalk antara Jalur MAPK dan PI3K/AKT .....                    | 57        |
| 5.14 Signaling Cascade Kompleks dan Amplifikasi .....                  | 57        |
| 5.15 Regulasi dan Umpan Balik dalam Jalur Sinyal.....                  | 57        |
| 5.16 Peran Jalur Sinyal dalam Penyakit dan Terapi.....                 | 58        |
| <b>BAB 6 REGULASI EKSPRESI GEN DALAM KOMUNIKASI SEL...</b>             | <b>60</b> |
| 6.1 Konsep Dasar Regulasi Ekspresi Gen.....                            | 60        |
| 6.2 Faktor Transkripsi dan Mekanisme Kerjanya.....                     | 60        |
| 6.3 Jalur Sinyal menuju Nukleus .....                                  | 61        |
| 6.4 Regulasi Epigenetik dalam Ekspresi Gen .....                       | 61        |
| 6.5 Peran MicroRNA dalam Regulasi Gen.....                             | 62        |
| 6.6 Regulasi Translasi dalam Ekspresi Gen .....                        | 63        |
| 6.7 Regulasi Pascatranslasi (Post-Translational<br>Modification) ..... | 64        |
| 6.8 Proteostasis: Konsep dan Mekanisme.....                            | 64        |
| 6.9 Sistem Ubiquitin-Proteasome .....                                  | 65        |
| 6.10 Autophagy dan Degradasi Protein .....                             | 65        |
| 6.11 Integrasi Regulasi Translasi dan Proteostasis.....                | 65        |
| 6.12 Integrasi Regulasi Ekspresi Gen dalam Sistem Seluler .....        | 67        |
| 6.13 Peran Disregulasi Ekspresi Gen dalam Penyakit.....                | 67        |
| 6.14 Terapi Berbasis Regulasi Gen.....                                 | 68        |
| 6.15 Epigenetic Therapy.....                                           | 68        |
| 6.16 Tantangan dan Prospek Masa Depan .....                            | 68        |
| 6.17 Sintesis Konsep Regulasi Ekspresi Gen .....                       | 69        |

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>BAB 7 KOMUNIKASI ANTAR SEL DALAM SISTEM FISILOGIS.....</b>   | <b>71</b> |
| 7.1 Konsep Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Fisiologis .....   | 71        |
| 7.2 Komunikasi Endokrin dalam Sistem Tubuh .....                | 71        |
| 7.3 Komunikasi Saraf (Neuronal Signaling) .....                 | 72        |
| 7.4 Komunikasi Parakrin dan Autokrin .....                      | 72        |
| 7.5 Komunikasi Juxtakrin dan Gap Junction .....                 | 73        |
| 7.6 Integrasi Sistem Saraf dan Endokrin .....                   | 74        |
| 7.7 Sistem Neuroendokrin .....                                  | 75        |
| 7.8 Sumbu Hipotalamus-Hipofisis (HPA Axis) .....                | 75        |
| 7.9 Regulasi Homeostasis melalui Sistem Neuroendokrin .....     | 76        |
| 7.10 Interaksi Neuroendokrin dalam Penyakit .....               | 76        |
| 7.11 Integrasi Sistem Imun dalam Komunikasi Antar Sel .....     | 78        |
| 7.12 Sinyal Sitokin dan Regulasi Respon Imun.....               | 79        |
| 7.13 Komunikasi Sel dalam Penyakit Kompleks .....               | 79        |
| 7.14 Microenvironment dan Komunikasi Sel .....                  | 80        |
| 7.15 Terapi Berbasis Komunikasi Sel .....                       | 80        |
| 7.16 Sintesis Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Fisiologis..... | 81        |
| <b>BIODATA PENULIS.....</b>                                     | <b>85</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1. 1. Jenis Komunikasi Antar Sel .....                  | 5  |
| Gambar 1. 2. Jalur Transduksi Sinyal.....                      | 6  |
| Gambar 1. 3. Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Saraf.....      | 10 |
| Gambar 1. 4. Integrasi dan Amplifikasi Sinyal .....            | 10 |
| Gambar 2. 1. Jenis-Jenis Sinyal Seluler .....                  | 15 |
| Gambar 2. 2. Klasifikasi Sinyal Berdasarkan Jarak.....         | 16 |
| Gambar 2. 3. Crosstalk Jalur Sinyal.....                       | 19 |
| Gambar 2. 4. Amplifikasi dan Integrasi Sinyal .....            | 20 |
| Gambar 2. 5. Dinamika Osilasi Sinyal $\text{Ca}^{2+}$ .....    | 23 |
| Gambar 2. 6. Integrasi Sinyal dalam Jaringan Multiseluler..... | 24 |
| Gambar 3. 1. Struktur GPCR .....                               | 28 |
| Gambar 3. 2. Mekanisme Aktivasi GPCR.....                      | 29 |
| Gambar 3. 3. Aktivasi Reseptor Tirosin Kinase (RTK).....       | 32 |
| Gambar 3. 4. Jalur Sinyal RTK (MAPK & PI3K) .....              | 32 |
| Gambar 3. 5. Integrasi Reseptor dalam Sel .....                | 36 |
| Gambar 3. 6. Jaringan Sinyal Terintegrasi .....                | 36 |
| Gambar 4. 1. Interaksi Ligan dan Reseptor .....                | 40 |
| Gambar 4. 2. Kurva Afinitas Ligan-Reseptor .....               | 40 |
| Gambar 4. 3. Jenis Ligan pada Reseptor .....                   | 44 |
| Gambar 4. 4. Signaling Bias pada GPCR .....                    | 44 |
| Gambar 4. 5. Kurva Dose-Response .....                         | 47 |
| Gambar 4. 6. Parameter Farmakodinamik .....                    | 48 |
| Gambar 5. 1. Jalur Transduksi Sinyal.....                      | 51 |
| Gambar 5. 2. Jalur cAMP.....                                   | 52 |
| Gambar 5. 3. Jalur IP3 dan DAG.....                            | 55 |
| Gambar 5. 4. Jalur IP3/DAG/PKC .....                           | 55 |
| Gambar 5. 5. Jalur MAPK dan PI3K/AKT.....                      | 58 |
| Gambar 5. 6. Signaling Cascade Kompleks .....                  | 59 |
| Gambar 6. 1. Regulasi Ekspresi Gen .....                       | 62 |
| Gambar 6. 2. Jalur Sinyal ke Nukleus .....                     | 63 |
| Gambar 6. 3. Sistem Proteostasis .....                         | 66 |
| Gambar 6. 4. Sistem Ubiquitin-Proteasome .....                 | 66 |
| Gambar 6. 5. Integrasi Regulasi Ekspresi Gen.....              | 69 |
| Gambar 6. 6. Terapi Genetik dan Epigenetik.....                | 70 |
| Gambar 7. 1. Jenis Komunikasi Antar Sel .....                  | 73 |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 7. 2. Sistem Komunikasi Seluler .....                     | 74 |
| Gambar 7. 3. Sistem Neuroendokrin .....                          | 77 |
| Gambar 7. 4. Sumbu HPA (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis).... | 78 |
| Gambar 7. 5. Komunikasi Sel dalam Sistem Imun.....               | 81 |
| Gambar 7. 6. Komunikasi Sel dalam Penyakit Kompleks.....         | 82 |

# BAB 1

## KOMUNIKASI ANTAR SEL DAN JARINGAN

### 1.1 Konsep Dasar Komunikasi Antar Sel

Komunikasi antar sel merupakan proses biologis fundamental yang memungkinkan sel untuk bertukar informasi dan berkoordinasi dalam menjalankan fungsi fisiologis organisme multiseluler (Lim *et al.*, 2021). Dalam sistem biologis, sel tidak bekerja secara independen melainkan sebagai bagian dari jaringan kompleks yang saling berinteraksi untuk mempertahankan homeostasis (Purvis & Lahav, 2021). Proses komunikasi ini melibatkan pengiriman sinyal dari sel pengirim ke sel target melalui molekul sinyal yang spesifik (Lodish *et al.*, 2021).

Menurut Lim *et al.* (2021), komunikasi antar sel memungkinkan integrasi berbagai proses biologis seperti proliferasi, diferensiasi, metabolisme, dan apoptosis. Setiap sinyal yang dikirimkan membawa informasi yang dapat memicu perubahan aktivitas seluler tertentu (Altschuler & Wu, 2022). Sinyal tersebut dapat berupa molekul kimia, impuls listrik, atau rangsangan mekanik tergantung pada jenis sel dan konteks fisiologisnya (Discher *et al.*, 2021).

Komunikasi antar sel memiliki peran penting dalam perkembangan organisme sejak tahap embrio (Lemmon & Schlessinger, 2010). Selama perkembangan, komunikasi ini mengatur ekspresi gen yang menentukan identitas dan fungsi sel (Hanahan, 2022). Proses ini memastikan bahwa sel-sel berkembang menjadi jaringan dan organ yang memiliki fungsi spesifik (Nelson & Cox, 2021).

Gangguan dalam komunikasi antar sel dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk kanker, gangguan metabolik, dan penyakit neurodegeneratif (Hanahan, 2022). Misalnya, pada kanker, terjadi disregulasi sinyal pertumbuhan yang menyebabkan proliferasi sel tidak terkendali (Yarden & Pines, 2012). Oleh karena itu,

pemahaman mengenai komunikasi antar sel menjadi sangat penting dalam bidang biomedis dan farmasi (Hauser *et al.*, 2022).

## 1.2 Komponen Utama dalam Komunikasi Antar Sel

Komunikasi antar sel melibatkan tiga komponen utama, yaitu sel pengirim, molekul sinyal (ligan), dan sel target (Lodish *et al.*, 2021). Sel pengirim menghasilkan ligan yang dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler untuk mencapai sel target (Cohen, 2021). Ligan ini kemudian berikatan dengan reseptor spesifik pada sel target untuk memicu respons seluler (Kenakin, 2020).

Sel target memiliki reseptor yang dapat mengenali ligan tertentu dengan tingkat spesifisitas yang tinggi (Manglik & Kruse, 2021). Interaksi antara ligan dan reseptor menyebabkan perubahan konformasi reseptor yang mengaktifkan jalur transduksi sinyal di dalam sel (Pierce *et al.*, 2022). Jalur ini melibatkan berbagai molekul perantara seperti protein kinase dan second messenger yang memperkuat sinyal (Hauser *et al.*, 2022).

Menurut Purvis & Lahav (2021), kekuatan respons seluler bergantung pada konsentrasi ligan dan sensitivitas reseptor. Keberadaan reseptor yang berbeda pada sel yang berbeda memungkinkan variasi respons terhadap sinyal yang sama (Altschuler & Wu, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa komunikasi antar sel bersifat sangat selektif dan kontekstual. Kompleksitas interaksi antara komponen komunikasi ini memungkinkan sistem biologis untuk merespons perubahan lingkungan secara dinamis (Lim *et al.*, 2021). komponen komunikasi antar sel merupakan dasar dari regulasi fungsi fisiologis organisme.

## 1.3 Jenis-Jenis Komunikasi Antar Sel

Komunikasi antar sel dapat diklasifikasikan berdasarkan jarak dan mekanisme penyampaian sinyal menjadi beberapa jenis utama (Cohen, 2021). Jenis komunikasi ini meliputi autokrin, parakrin, endokrin, dan juxtakrin (Lodish *et al.*, 2021). Komunikasi autokrin terjadi ketika sel merespons sinyal yang diproduksi oleh dirinya sendiri (Purvis & Lahav, 2021). Mekanisme ini sering ditemukan dalam regulasi pertumbuhan sel dan diferensiasi (Hanahan, 2022). Komunikasi parakrin melibatkan penyebaran sinyal ke sel-sel di

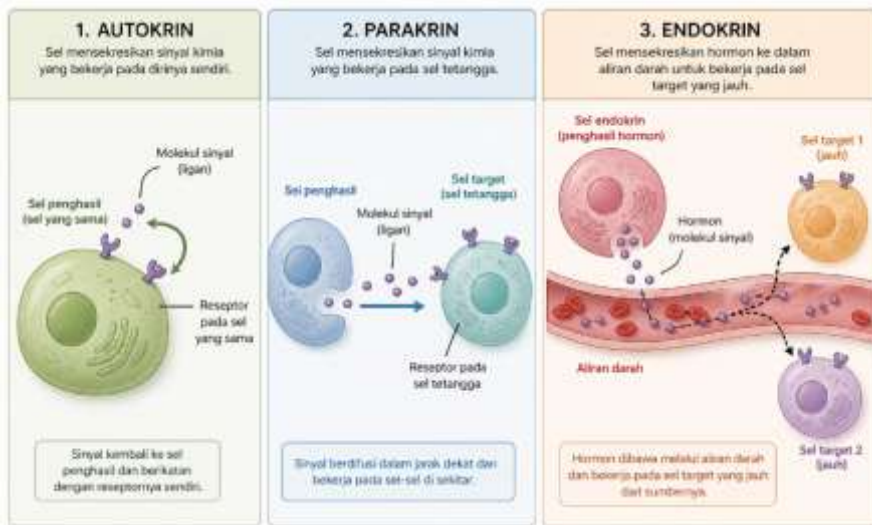
sekitarnya dalam jarak dekat (Lim *et al.*, 2021). Contohnya adalah pelepasan neurotransmitter pada sinaps (Purves *et al.*, 2020).

Komunikasi endokrin melibatkan pelepasan hormon ke dalam aliran darah untuk mencapai sel target yang jauh (Nelson & Cox, 2021). Sistem ini memungkinkan koordinasi fungsi tubuh secara luas seperti regulasi metabolisme dan pertumbuhan (Cohen, 2021). Sementara itu, komunikasi juxtakrin terjadi melalui kontak langsung antar sel melalui molekul permukaan sel (Hynes, 2009). Menurut Altschuler & Wu (2022), kombinasi berbagai jenis komunikasi ini memungkinkan sistem biologis untuk merespons perubahan lingkungan secara fleksibel. Setiap jenis komunikasi memiliki kecepatan, jangkauan, dan fungsi yang berbeda (Lim *et al.*, 2021).

## 1.4 Komunikasi Antar Sel dalam Jaringan

Dalam jaringan biologis, komunikasi antar sel terjadi dalam konteks yang lebih kompleks dibandingkan pada sel individu (Hynes, 2009). Sel-sel dalam jaringan saling berinteraksi melalui jaringan sinyal yang terkoordinasi untuk menjalankan fungsi spesifik (Lim *et al.*, 2021). Matriks ekstraseluler (ECM) memainkan peran penting dalam komunikasi ini dengan menyediakan dukungan struktural dan sinyal biokimia (Hynes, 2009). ECM juga berperan dalam mekanotransduksi, yaitu proses di mana sel merespons perubahan lingkungan fisik (Discher *et al.*, 2021).

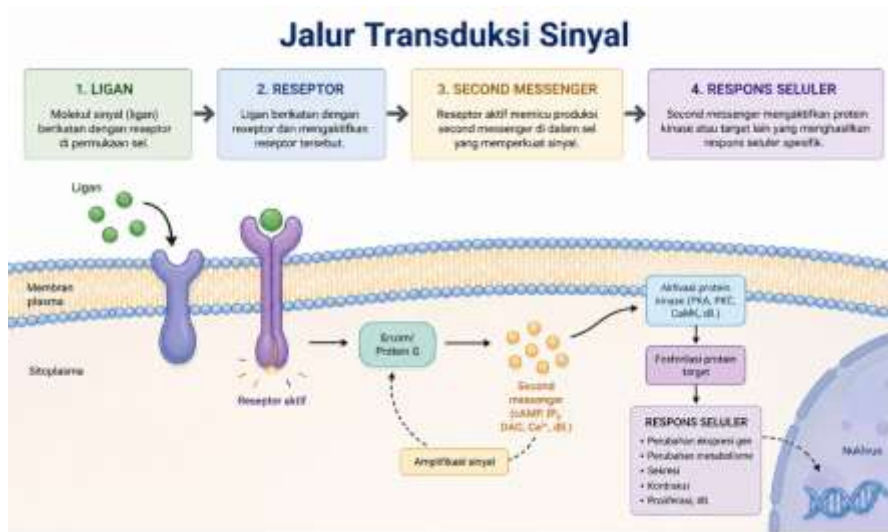
Dalam sistem imun, komunikasi antar sel memungkinkan koordinasi respons terhadap patogen (O'Shea & Paul, 2010). Sel imun menggunakan sitokin untuk mengatur aktivitas sel lain dalam sistem imun (Purvis & Lahav, 2021). Gangguan dalam komunikasi ini dapat menyebabkan penyakit autoimun (Hanahan, 2022). Komunikasi antar sel dalam jaringan merupakan proses dinamis yang melibatkan interaksi kompleks antara sel dan lingkungannya (Altschuler & Wu, 2022).



**Gambar 1. 1. Jenis Komunikasi Antar Sel**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Lodish *et al.* (2021)

## 1.5 Transduksi Sinyal dalam Komunikasi Antar Sel

Transduksi sinyal adalah proses di mana sinyal eksternal diubah menjadi respons intraseluler (Pierce *et al.*, 2022). Proses ini dimulai ketika ligan berikatan dengan reseptor pada membran sel (Manglik & Kruse, 2021). Setelah aktivasi reseptor, sinyal diteruskan melalui jalur molekuler yang melibatkan second messenger seperti cAMP dan  $\text{Ca}^{2+}$  (Hauser *et al.*, 2022). Molekul ini berfungsi memperkuat sinyal sehingga respons sel menjadi lebih signifikan (Kenakin, 2020). Menurut Lim *et al.* (2021), jalur transduksi sinyal dapat bercabang dan saling berinteraksi untuk menghasilkan respons kompleks. Mekanisme umpan balik negatif membantu mengontrol intensitas sinyal (Cohen, 2021).



**Gambar 1. 2. Jalur Transduksi Sinyal**  
**Sumber:** Pierce *et al.* (2022)

## 1.6 Peran Komunikasi Antar Sel dalam Penyakit

Gangguan komunikasi antar sel merupakan faktor utama dalam berbagai penyakit (Hanahan, 2022). Pada kanker, misalnya, terjadi aktivasi jalur sinyal pertumbuhan secara berlebihan (Yarden & Pines, 2012). Gangguan komunikasi antar sel juga berperan dalam penyakit neurologis seperti Alzheimer (Purves *et al.*, 2020). Ketidakseimbangan neurotransmitter dapat menyebabkan disfungsi saraf (Bean, 2020). Dalam penyakit autoimun, sistem imun gagal mengenali sel tubuh akibat gangguan komunikasi antar sel imun (O'Shea & Paul, 2010). Hal ini menyebabkan respons imun berlebihan (Purvis & Lahav, 2021).

## 1.7 Dinamika dan Regulasi Sinyal Antar Sel

Komunikasi antar sel tidak bersifat statis, melainkan dinamis dan terus berubah sesuai kondisi lingkungan internal dan eksternal (Lim *et al.*, 2021). Sel memiliki kemampuan untuk menyesuaikan respons terhadap sinyal melalui mekanisme regulasi yang kompleks (Purvis & Lahav, 2021). Regulasi ini melibatkan kontrol pada berbagai tahap komunikasi, mulai dari produksi ligan hingga degradasi sinyal (Cohen, 2021).

Menurut Lim *et al.* (2021), dinamika sinyal sangat dipengaruhi oleh frekuensi, durasi, dan intensitas sinyal yang diterima oleh sel. Sinyal dengan durasi pendek dapat menghasilkan respons yang berbeda dibandingkan sinyal yang berlangsung lama (Purvis & Lahav, 2021). Pola osilasi sinyal juga berperan dalam menentukan jenis respons seluler (Altschuler & Wu, 2022). Regulasi sinyal juga melibatkan mekanisme umpan balik positif dan negatif yang menjaga keseimbangan sistem (Cohen, 2021). Umpan balik negatif berfungsi untuk menghentikan sinyal setelah respons tercapai, sedangkan umpan balik positif memperkuat sinyal untuk meningkatkan respons (Hanahan, 2022). Mekanisme ini penting untuk mencegah overstimulasi yang dapat merusak sel (Lim *et al.*, 2021).

Desensitisasi reseptor merupakan salah satu mekanisme penting dalam regulasi sinyal (Kenakin, 2020). Pada kondisi ini, reseptor menjadi kurang responsif terhadap ligan setelah paparan yang berulang (Hauser *et al.*, 2022). Hal ini memungkinkan sel untuk beradaptasi terhadap lingkungan dengan konsentrasi sinyal tinggi (Purvis & Lahav, 2021). Dinamika dan regulasi sinyal merupakan aspek penting dalam komunikasi antar sel yang memastikan respons yang tepat dan terkontrol (Altschuler & Wu, 2022).

## 1.8 Crosstalk Antar Jalur Sinyal

Dalam sel, berbagai jalur sinyal tidak bekerja secara independen melainkan saling berinteraksi melalui proses yang dikenal sebagai crosstalk (Lim *et al.*, 2021). Crosstalk memungkinkan integrasi berbagai sinyal untuk menghasilkan respons yang lebih kompleks dan terkoordinasi (Purvis & Lahav, 2021). Menurut Lemmon & Schlessinger (2010), interaksi antara jalur MAPK dan PI3K merupakan contoh penting dari crosstalk dalam regulasi pertumbuhan sel. Crosstalk ini memungkinkan sel untuk menyesuaikan respons terhadap berbagai stimulus secara simultan (Hanahan, 2022). Jalur sinyal juga dapat saling menghambat atau memperkuat satu sama lain (Cohen, 2021).

Crosstalk juga berperan dalam meningkatkan efisiensi komunikasi seluler (Altschuler & Wu, 2022). Dengan mengintegrasikan berbagai sinyal, sel dapat menghemat energi dan mengoptimalkan respons (Lim *et al.*, 2021). Crosstalk memungkinkan fleksibilitas dalam respons terhadap perubahan lingkungan (Purvis & Lahav, 2021).

Namun, gangguan dalam crosstalk dapat menyebabkan disfungsi seluler (Hanahan, 2022). Misalnya, aktivasi berlebihan jalur sinyal tertentu dapat menyebabkan kanker (Yarden & Pines, 2012). Oleh karena itu, pemahaman tentang crosstalk sangat penting dalam pengembangan terapi medis (Hauser *et al.*, 2022).

## 1.9 Amplifikasi dan Spesifisitas Sinyal

Amplifikasi sinyal merupakan proses di mana satu molekul ligan dapat menghasilkan respons yang besar melalui aktivasi berantai molekul intraseluler (Kenakin, 2020). Proses ini memungkinkan sel untuk merespons sinyal dengan sensitivitas tinggi meskipun konsentrasi ligan rendah (Lim *et al.*, 2021). Menurut Pierce *et al.* (2002), amplifikasi terjadi melalui aktivasi second messenger seperti cAMP dan  $\text{Ca}^{2+}$  yang memperkuat sinyal awal. Molekul ini dapat mengaktifkan banyak protein target secara bersamaan (Hauser *et al.*, 2022). Hal ini memungkinkan respons seluler yang cepat dan efisien (Purvis & Lahav, 2021).

Spesifisitas sinyal ditentukan oleh jenis reseptor dan jalur transduksi yang diaktifkan (Manglik & Kruse, 2021). Sel yang berbeda dapat menghasilkan respons yang berbeda terhadap sinyal yang sama karena perbedaan ekspresi reseptor (Altschuler & Wu, 2022). Lokasi subseluler dari komponen sinyal juga mempengaruhi spesifisitas respons (Lim *et al.*, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa komunikasi antar sel sangat bergantung pada konteks seluler (Purvis & Lahav, 2021). Amplifikasi dan spesifisitas sinyal merupakan mekanisme penting dalam memastikan efektivitas komunikasi antar sel (Kenakin, 2020).

## 1.10 Peran Komunikasi Antar Sel dalam Perkembangan dan Diferensiasi

Komunikasi antar sel memainkan peran penting dalam perkembangan embrio dan diferensiasi sel (Lemmon & Schlessinger, 2010). Selama perkembangan, sinyal antar sel mengatur ekspresi gen yang menentukan identitas sel (Hanahan, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), gradien morfogen merupakan salah satu mekanisme penting dalam diferensiasi sel. Morfogen adalah molekul sinyal yang konsentrasinya berbeda di berbagai bagian jaringan dan mempengaruhi nasib sel (Nelson & Cox, 2021).

Interaksi antar sel juga penting dalam pembentukan pola jaringan (Purvis & Lahav, 2021). Sel menggunakan sinyal untuk berkomunikasi dan mengkoordinasikan posisi serta fungsi dalam jaringan (Altschuler & Wu, 2022). Gangguan dalam komunikasi ini dapat menyebabkan kelainan perkembangan (Hanahan, 2022). Oleh karena itu, komunikasi antar sel merupakan aspek penting dalam biologi perkembangan (Lim *et al.*, 2021).

### **1.11 Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Imun**

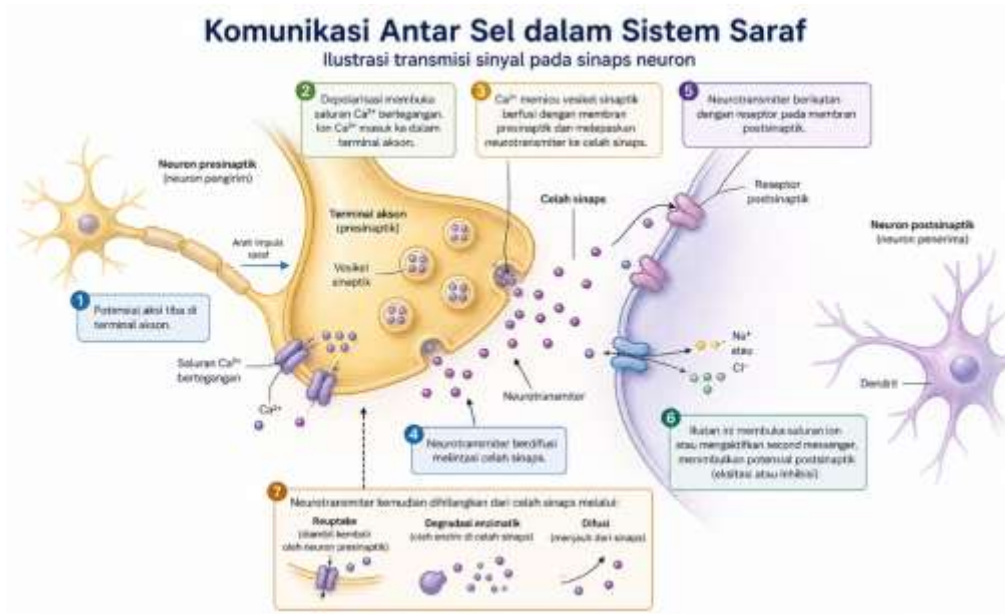
Dalam sistem imun, komunikasi antar sel sangat penting untuk koordinasi respons terhadap patogen (O'Shea & Paul, 2010). Sel imun menggunakan sitokin dan kemokin untuk berkomunikasi dan mengatur aktivitas sel lain (Purvis & Lahav, 2021). Menurut O'Shea & Paul (2010), komunikasi ini memungkinkan aktivasi sel T dan B yang berperan dalam respons imun adaptif. Komunikasi antar sel juga berperan dalam regulasi inflamasi (Hanahan, 2022).

Sinyal dalam sistem imun harus diatur dengan ketat untuk mencegah respons berlebihan (Cohen, 2021). Gangguan dalam komunikasi ini dapat menyebabkan penyakit autoimun atau imunodefisiensi (Purvis & Lahav, 2021). Komunikasi antar sel merupakan komponen kunci dalam fungsi sistem imun (Lim *et al.*, 2021).

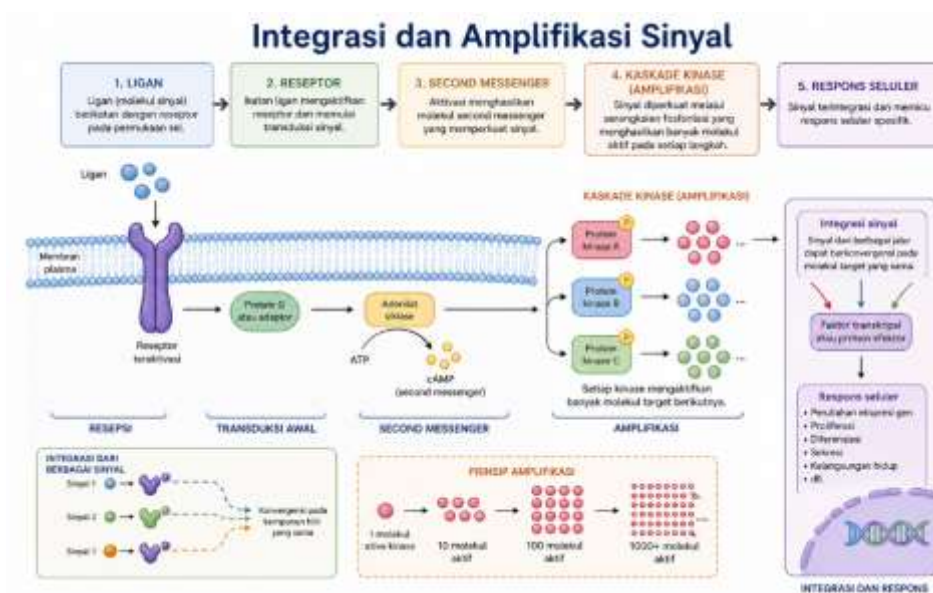
### **1.12 Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Saraf**

Dalam sistem saraf, komunikasi antar sel terjadi melalui kombinasi sinyal elektrik dan kimia (Purves *et al.*, 2020). Neuron menggunakan potensial aksi untuk mentransmisikan sinyal dengan cepat (Bean, 2020). Pada sinaps, sinyal elektrik diubah menjadi sinyal kimia melalui pelepasan neurotransmitter (Purves *et al.*, 2020). Neurotransmitter ini kemudian berikatan dengan reseptor pada neuron postsinaptik (Bean, 2020). Menurut Purves *et al.* (2020), komunikasi ini memungkinkan pemrosesan informasi yang kompleks dalam sistem saraf. Patisitas sinaps memungkinkan adaptasi terhadap pengalaman (Lim *et al.*, 2021).

Gangguan dalam komunikasi ini dapat menyebabkan penyakit neurologis seperti Alzheimer dan Parkinson (Hanahan, 2022).



**Gambar 1. 3. Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Saraf**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Purves *et al.* (2020)



**Gambar 1. 4. Integrasi dan Amplifikasi Sinyal**  
**Sumber:** Lim *et al.* (2021)

### 1.13 Sintesis dan Integrasi Konsep Komunikasi Antar Sel

Komunikasi antar sel merupakan sistem yang kompleks dan terintegrasi yang melibatkan berbagai komponen dan mekanisme (Lim *et al.*, 2021). Sistem ini memungkinkan sel untuk berkoordinasi dalam menjalankan fungsi biologis (Purvis & Lahav, 2021). Integrasi berbagai jenis sinyal memungkinkan respons yang fleksibel terhadap perubahan lingkungan (Altschuler & Wu, 2022). Mekanisme regulasi memastikan bahwa respons tetap terkontrol (Cohen, 2021). Komunikasi antar sel merupakan dasar dari fungsi fisiologis organisme dan memiliki peran penting dalam kesehatan dan penyakit (Hanahan, 2022).

## BAB 2

# MACAM-MACAM SINYAL

### 2.1 Konsep Dasar Sinyal dalam Komunikasi Sel

Sinyal dalam komunikasi antar sel merupakan elemen fundamental yang memungkinkan sel untuk mentransmisikan informasi dan mengoordinasikan aktivitas biologis dalam organisme multiseluler (Lim *et al.*, 2021). Dalam sistem biologis yang kompleks, sel tidak hanya merespons lingkungan secara pasif, tetapi juga secara aktif memproses dan menginterpretasikan sinyal yang diterima untuk menghasilkan respons yang sesuai (Purvis & Lahav, 2021). Sinyal ini dapat berupa molekul kimia, impuls listrik, maupun rangsangan mekanik yang berperan dalam mengatur fungsi fisiologis seperti pertumbuhan, diferensiasi, metabolisme, dan apoptosis (Hanahan, 2022).

Menurut Lim *et al.* (2021), komunikasi berbasis sinyal melibatkan proses pengiriman, penerimaan, dan transduksi sinyal yang sangat terkoordinasi. Setiap sinyal membawa informasi spesifik yang diterjemahkan oleh sel melalui mekanisme molekuler yang kompleks (Cohen, 2021). Sel karakteristik sinyal seperti durasi, amplitudo, dan frekuensi memainkan peran penting dalam menentukan jenis respons seluler (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa komunikasi antar sel tidak hanya bergantung pada keberadaan sinyal, tetapi juga pada dinamika sinyal tersebut (Altschuler & Wu, 2022).

Sinyal juga memiliki sifat kontekstual, di mana respons sel terhadap sinyal tertentu dapat berbeda tergantung pada jenis sel dan kondisi lingkungan (Lim *et al.*, 2021). Misalnya, sinyal yang sama dapat memicu proliferasi pada satu jenis sel tetapi menyebabkan diferensiasi pada jenis sel lain (Hanahan, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa interpretasi sinyal oleh sel sangat bergantung pada konteks biologisnya (Purvis & Lahav, 2021).

sistem sinyal dalam sel bersifat hierarkis dan terorganisir dalam jaringan yang kompleks (Altschuler & Wu, 2022). Jalur sinyal yang berbeda dapat saling berinteraksi dan membentuk jaringan regulasi yang memungkinkan respons yang lebih fleksibel dan adaptif (Cohen, 2021). Sinyal merupakan komponen utama dalam komunikasi antar sel yang menentukan koordinasi fungsi biologis secara keseluruhan (Lim *et al.*, 2021).

## 2.2 Sinyal Kimia: Jenis, Mekanisme, dan Peran

Sinyal kimia merupakan bentuk komunikasi antar sel yang paling dominan dalam organisme multiseluler karena kemampuannya dalam mengatur berbagai proses fisiologis (Lodish *et al.*, 2021). Molekul sinyal kimia seperti hormon, neurotransmitter, dan sitokin dilepaskan oleh sel pengirim dan berinteraksi dengan reseptor pada sel target (Nelson & Cox, 2021). Interaksi ini memicu aktivasi jalur transduksi sinyal yang menghasilkan respons spesifik dalam sel (Kenakin, 2020).

Hormon merupakan salah satu jenis sinyal kimia yang bekerja melalui sistem endokrin dan memiliki jangkauan yang luas (Nelson & Cox, 2021). Hormon disekresikan ke dalam aliran darah dan dapat mempengaruhi sel target yang berada jauh dari sel pengirim (Lim *et al.*, 2021). Contohnya adalah insulin yang mengatur metabolisme glukosa dalam tubuh (Hanahan, 2022).

Neurotransmitter merupakan sinyal kimia yang berperan dalam sistem saraf dan memungkinkan komunikasi cepat antar neuron (Purves *et al.*, 2020). Neurotransmitter dilepaskan pada sinaps dan berikatan dengan reseptor pada neuron postsinaptik (Bean, 2020). Proses ini memungkinkan transmisi sinyal dalam waktu yang sangat singkat (Purves *et al.*, 2020).

Sitokin merupakan molekul sinyal yang berperan dalam sistem imun dan mengatur respons terhadap infeksi (O'Shea & Paul, 2010). Sitokin memungkinkan komunikasi antar sel imun untuk mengoordinasikan respons imun (Purvis & Lahav, 2021). Faktor pertumbuhan merupakan jenis sinyal kimia yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel (Hanahan, 2022). Menurut Kenakin (2020), sinyal kimia memiliki tingkat spesifisitas yang tinggi karena hanya sel dengan reseptor tertentu yang dapat merespons sinyal tersebut. Konsentrasi ligan juga mempengaruhi intensitas respons seluler (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa regulasi

sinyal kimia sangat penting dalam menjaga keseimbangan fisiologis (Lim *et al.*, 2021).

## 2.3 Sinyal Elektrik: Mekanisme dan Signifikansi Fisiologis

Sinyal elektrik merupakan bentuk komunikasi antar sel yang melibatkan perubahan potensial membran akibat pergerakan ion melintasi membran sel (Bean, 2020). Sinyal ini sangat penting dalam sistem saraf dan otot karena memungkinkan transmisi informasi dengan kecepatan tinggi (Purves *et al.*, 2020). Menurut Bean (2020), potensial aksi merupakan dasar dari sinyal elektrik yang dihasilkan melalui perubahan distribusi ion seperti natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan kalium ( $\text{K}^+$ ). Proses depolarisasi dan repolarisasi membran memungkinkan transmisi sinyal dalam waktu milidetik (Purves *et al.*, 2020). Hal ini menjadikan sinyal elektrik sebagai mekanisme komunikasi tercepat dalam sistem biologis (Lim *et al.*, 2021).

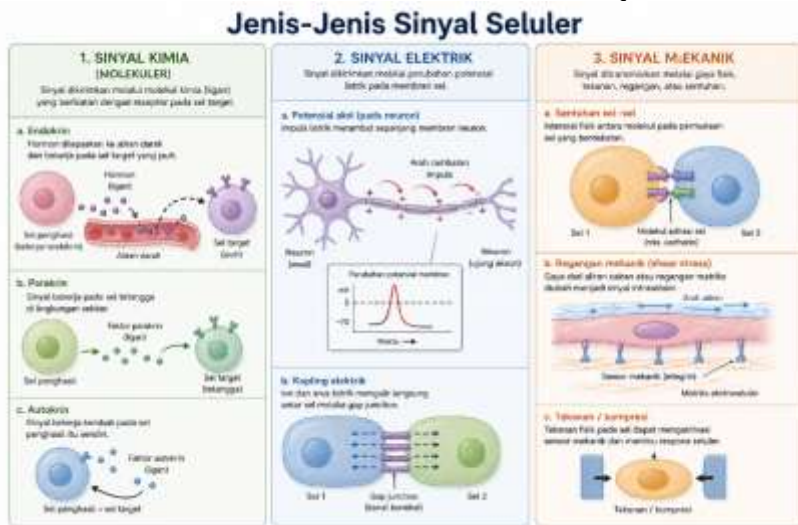
Sinyal elektrik juga memiliki kemampuan untuk ditransmisikan dalam jarak yang jauh tanpa kehilangan intensitas (Purves *et al.*, 2020). Hal ini sangat penting dalam sistem saraf yang membutuhkan transmisi sinyal dari otak ke berbagai bagian tubuh (Bean, 2020). Sinyal elektrik dapat diintegrasikan dengan sinyal kimia pada sinaps (Purves *et al.*, 2020). Integrasi antara sinyal elektrik dan kimia memungkinkan fleksibilitas dalam komunikasi sistem saraf (Altschuler & Wu, 2022). Misalnya, sinyal elektrik dapat memicu pelepasan neurotransmitter yang kemudian mengaktifkan reseptor pada sel target (Purves *et al.*, 2020). Sinyal elektrik merupakan komponen penting dalam komunikasi antar sel yang membutuhkan kecepatan tinggi (Bean, 2020).

## 2.4 Sinyal Mekanik dan Mekanotransduksi

Sinyal mekanik merupakan bentuk komunikasi yang melibatkan perubahan gaya fisik seperti tekanan, tegangan, dan regangan (Discher *et al.*, 2005). Mekanisme ini dikenal sebagai mekanotransduksi, di mana rangsangan mekanik diubah menjadi sinyal biokimia (Hynes, 2009). Menurut Discher *et al.* (2005), sel memiliki kemampuan untuk merasakan kekakuan lingkungan dan meresponsnya melalui perubahan perilaku seperti migrasi dan diferensiasi. Mekanisme ini sangat penting dalam perkembangan

jaringan dan penyembuhan luka (Hanahan, 2022). mekanotransduksi juga berperan dalam fungsi sistem kardiovaskular (Lim *et al.*, 2021).

Interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler merupakan komponen utama dalam sinyal mekanik (Hynes, 2009). Protein integrin berfungsi sebagai penghubung antara lingkungan eksternal dan sitoskeleton sel (Discher *et al.*, 2005). Hal ini memungkinkan sel untuk merespons perubahan lingkungan fisik secara langsung (Altschuler & Wu, 2022). sinyal mekanik melengkapi peran sinyal kimia dan elektrik dalam komunikasi antar sel (Lim *et al.*, 2021).

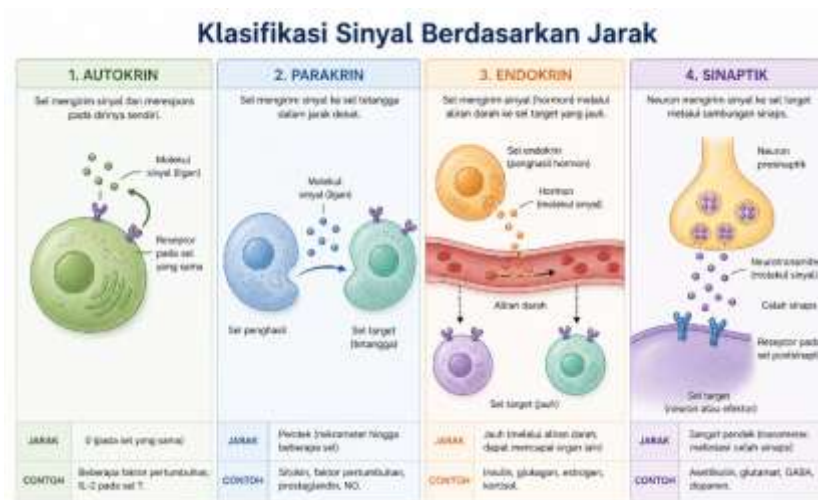


**Gambar 2. 1. Jenis-Jenis Sinyal Seluler**  
Sumber: Diadaptasi dari Lim *et al.* (2021)

## 2.5 Klasifikasi Sinyal Berdasarkan Jarak dan Cara Transmisi

Sinyal dalam komunikasi antar sel dapat diklasifikasikan berdasarkan jarak transmisi menjadi autokrin, parakrin, endokrin, dan sinaptik (Cohen, 2021). Komunikasi autokrin terjadi ketika sel merespons sinyal yang diproduksi oleh dirinya sendiri (Purvis & Lahav, 2021). Komunikasi parakrin melibatkan penyebaran sinyal ke sel-sel di sekitarnya dalam jarak dekat (Lim *et al.*, 2021). Komunikasi endokrin melibatkan pelepasan hormon ke dalam aliran darah untuk mencapai target yang jauh (Nelson & Cox, 2021).

Komunikasi sinaptik terjadi pada sistem saraf dan memungkinkan transmisi sinyal dengan kecepatan tinggi (Purves *et al.*, 2020). Setiap jenis komunikasi memiliki karakteristik unik dalam hal kecepatan, jangkauan, dan spesifisitas (Lim *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 2. Klasifikasi Sinyal Berdasarkan Jarak**  
Sumber: Cohen (2021)

## 2.6 Integrasi Sinyal dalam Sel

Dalam sistem biologis, sel tidak hanya menerima satu jenis sinyal, melainkan berbagai sinyal secara simultan yang harus diintegrasikan untuk menghasilkan respons yang tepat (Lim *et al.*, 2021). Proses integrasi sinyal ini memungkinkan sel untuk memproses informasi kompleks dari lingkungan dan menentukan respons yang paling sesuai (Purvis & Lahav, 2021). Integrasi ini terjadi melalui interaksi berbagai jalur transduksi sinyal yang saling terhubung dalam jaringan regulasi yang kompleks (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), integrasi sinyal memungkinkan sel untuk menggabungkan berbagai informasi dari ligan yang berbeda dan menghasilkan respons yang lebih spesifik. Misalnya, kombinasi sinyal pertumbuhan dan sinyal stres dapat menghasilkan respons yang berbeda dibandingkan jika masing-masing sinyal bekerja secara terpisah (Hanahan, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa respons seluler

bergantung pada kombinasi sinyal yang diterima (Purvis & Lahav, 2021).

Integrasi sinyal juga melibatkan modulasi aktivitas protein kunci seperti kinase dan faktor transkripsi (Cohen, 2021). Protein-protein ini berfungsi sebagai titik kontrol yang menghubungkan berbagai jalur sinyal (Lim *et al.*, 2021). integrasi sinyal memungkinkan sel untuk merespons lingkungan secara fleksibel dan adaptif (Altschuler & Wu, 2022).

## 2.7 Crosstalk Antar Jalur Sinyal

Crosstalk sinyal merupakan interaksi antara berbagai jalur sinyal yang memungkinkan koordinasi respons seluler yang kompleks (Purvis & Lahav, 2021). Crosstalk terjadi ketika komponen dari satu jalur sinyal mempengaruhi jalur sinyal lain, baik melalui aktivasi maupun inhibisi (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lemmon dan Schlessinger (2010), crosstalk antara jalur MAPK dan PI3K memainkan peran penting dalam regulasi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel. Interaksi ini memungkinkan sel untuk menyesuaikan respons terhadap berbagai stimulus secara simultan (Hanahan, 2022). crosstalk juga dapat meningkatkan efisiensi komunikasi dengan mengurangi redundansi sinyal (Altschuler & Wu, 2022).

Crosstalk juga berperan dalam meningkatkan ketahanan sistem terhadap gangguan (Purvis & Lahav, 2021). Dengan adanya jalur alternatif, sel dapat tetap berfungsi meskipun salah satu jalur mengalami gangguan (Lim *et al.*, 2021). Namun, crosstalk yang tidak terkontrol dapat menyebabkan disfungsi seluler dan penyakit (Hanahan, 2022).

## 2.8 Amplifikasi Sinyal dan Second Messenger

Amplifikasi sinyal merupakan mekanisme penting yang memungkinkan satu molekul ligan menghasilkan respons seluler yang besar (Kenakin, 2020). Proses ini terjadi melalui aktivasi berantai molekul intraseluler yang memperkuat sinyal awal (Lim *et al.*, 2021). Second messenger seperti cAMP,  $\text{Ca}^{2+}$ , dan IP3 memainkan peran penting dalam amplifikasi sinyal (Pierce *et al.*, 2002). Molekul ini dapat mengaktifkan berbagai protein target secara bersamaan, sehingga

meningkatkan intensitas respons (Hauser *et al.*, 2022). Menurut Kenakin (2020), amplifikasi sinyal memungkinkan sel untuk merespons perubahan kecil dalam konsentrasi ligan dengan respons yang signifikan.

Amplifikasi sinyal juga meningkatkan sensitivitas sistem komunikasi seluler (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini penting dalam kondisi di mana ligan tersedia dalam jumlah terbatas (Lim *et al.*, 2021). amplifikasi sinyal merupakan mekanisme kunci dalam efisiensi komunikasi antar sel (Kenakin, 2020).

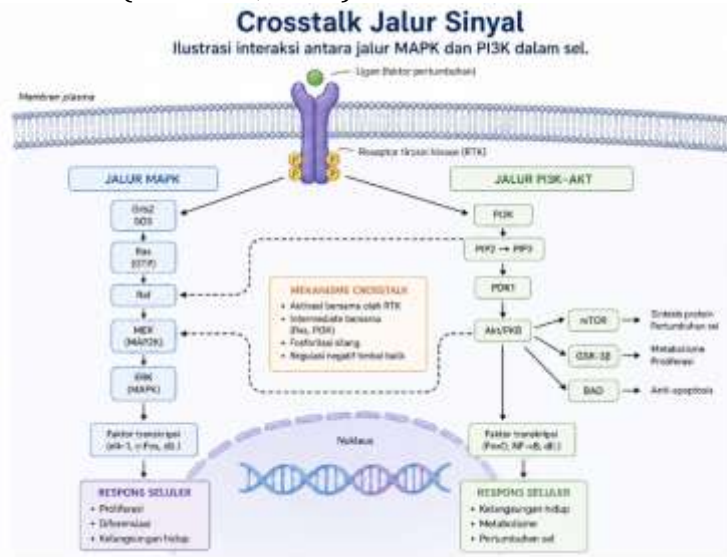
## 2.9 Noise dan Fidelity dalam Transduksi Sinyal

Dalam sistem biologis, sinyal tidak selalu diterima secara sempurna karena adanya gangguan atau noise (Purvis & Lahav, 2021). Noise dapat berasal dari fluktuasi konsentrasi molekul, variasi ekspresi gen, atau faktor lingkungan (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), fidelity sinyal mengacu pada kemampuan sel untuk mempertahankan akurasi informasi yang ditransmisikan meskipun terdapat noise. Sel menggunakan berbagai mekanisme seperti redundansi jalur dan umpan balik untuk meningkatkan fidelity (Cohen, 2021). Dinamika sinyal seperti osilasi dan pulsa juga dapat membantu mengurangi efek noise (Purvis & Lahav, 2021). Mekanisme ini memungkinkan sel untuk membedakan antara sinyal yang relevan dan noise (Lim *et al.*, 2021). keseimbangan antara noise dan fidelity merupakan aspek penting dalam komunikasi antar sel (Altschuler & Wu, 2022).

## 2.10 Regulasi Temporal dan Spasial Sinyal

Sinyal dalam sel tidak hanya diatur secara kuantitatif tetapi juga secara temporal dan spasial (Lim *et al.*, 2021). Regulasi temporal mengacu pada durasi dan frekuensi sinyal, sedangkan regulasi spasial mengacu pada lokasi sinyal dalam sel (Purvis & Lahav, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), sinyal dengan durasi yang berbeda dapat menghasilkan respons yang berbeda. Misalnya, aktivasi sementara jalur MAPK dapat memicu proliferasi, sedangkan aktivasi jangka panjang dapat memicu diferensiasi (Hanahan, 2022).

Regulasi spasial juga penting karena lokasi aktivasi sinyal dapat menentukan jenis respons (Altschuler & Wu, 2022). Misalnya, aktivasi sinyal di membran sel dapat menghasilkan respons yang berbeda dibandingkan aktivasi di nukleus (Cohen, 2021). Regulasi temporal dan spasial memungkinkan kontrol yang lebih presisi terhadap respons seluler (Lim *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 3. Crosstalk Jalur Sinyal**

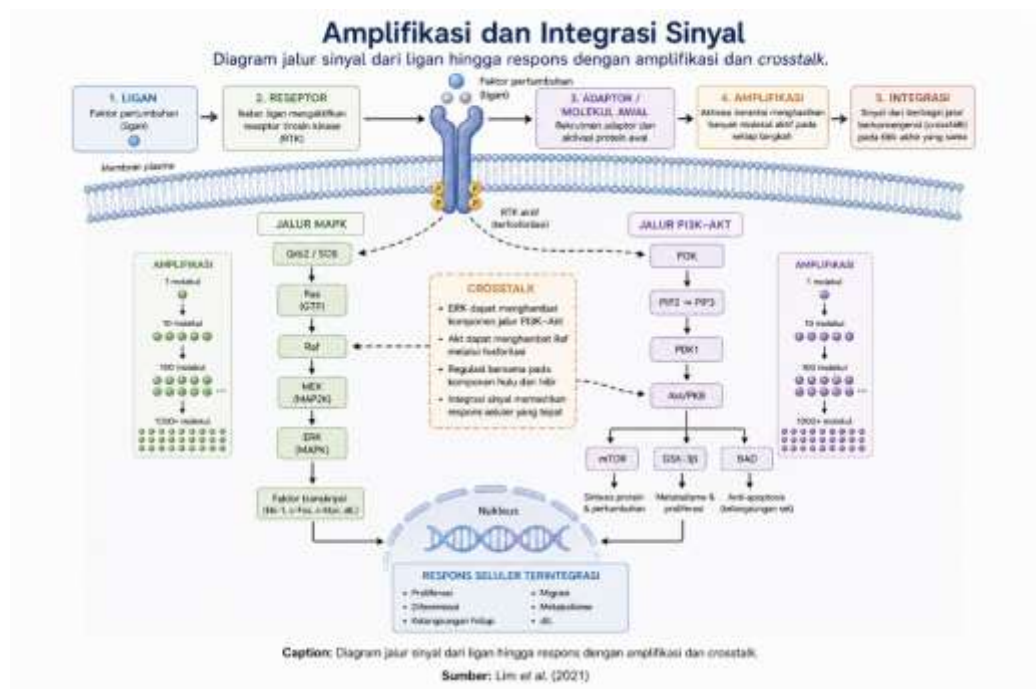
**Sumber:** Diadaptasi dari Lemmon & Schlessinger (2010)

## 2.11 Peran Sinyal dalam Kanker dan Penyakit Kompleks

Gangguan dalam jalur sinyal merupakan salah satu penyebab utama penyakit kompleks seperti kanker (Hanahan, 2022). Mutasi pada komponen jalur sinyal dapat menyebabkan aktivasi konstitutif yang mengarah pada proliferasi sel yang tidak terkendali (Yarden & Pines, 2012). Menurut Hanahan (2022), perubahan dalam jalur sinyal seperti MAPK dan PI3K sering ditemukan pada berbagai jenis kanker. gangguan dalam regulasi sinyal juga dapat menyebabkan resistensi terhadap terapi (Hauser *et al.*, 2022). Sinyal juga berperan dalam penyakit lain seperti diabetes dan penyakit neurodegeneratif (Nelson & Cox, 2021). Ketidakseimbangan sinyal dapat mengganggu fungsi fisiologis dan menyebabkan kerusakan jaringan (Purves *et al.*, 2020). pemahaman tentang sinyal seluler sangat penting dalam pengembangan terapi medis (Lim *et al.*, 2021).

## 2.12 Sintesis Konsep Sinyal dalam Sistem Biologis

Sinyal dalam komunikasi antar sel merupakan sistem yang kompleks dan terintegrasi yang melibatkan berbagai jenis sinyal dan mekanisme regulasi (Lim *et al.*, 2021). Sistem ini memungkinkan sel untuk merespons lingkungan secara adaptif dan mempertahankan homeostasis (Purvis & Lahav, 2021). Integrasi berbagai sinyal memungkinkan respons yang fleksibel terhadap berbagai kondisi (Altschuler & Wu, 2022). mekanisme regulasi memastikan bahwa respons tetap terkontrol dan tidak berlebihan (Cohen, 2021). sinyal merupakan komponen utama dalam komunikasi antar sel yang menentukan fungsi fisiologis organisme (Hanahan, 2022).



**Gambar 2. 4. Amplifikasi dan Integrasi Sinyal**  
**Sumber:** Lim *et al.* (2021)

## 2.13 Dinamika Temporal Sinyal dan Pola Osilasi

Dalam komunikasi seluler, sinyal tidak hanya ditentukan oleh keberadaan ligan tetapi juga oleh dinamika temporalnya seperti durasi, frekuensi, dan pola osilasi (Purvis & Lahav, 2021). Sel mampu membedakan antara sinyal yang bersifat transient (sementara) dan sustained (berkelanjutan), yang masing-masing dapat menghasilkan respons biologis yang berbeda (Lim *et al.*, 2021). Misalnya, aktivasi singkat jalur MAPK dapat memicu proliferasi, sedangkan aktivasi yang berkepanjangan dapat menginduksi diferensiasi sel (Hanahan, 2022).

Menurut Purvis dan Lahav (2021), pola osilasi sinyal seperti fluktuasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sel dapat membawa informasi spesifik yang mengatur aktivitas enzim dan ekspresi gen. Osilasi ini memungkinkan sel untuk menyandi informasi dalam bentuk frekuensi sinyal, bukan hanya amplitudo (Altschuler & Wu, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa sinyal biologis memiliki dimensi waktu yang kompleks dan berperan dalam menentukan respons seluler (Lim *et al.*, 2021). Dinamika temporal juga berperan dalam meningkatkan ketahanan sistem terhadap noise (Cohen, 2021). Dengan menggunakan pola sinyal tertentu, sel dapat menyaring gangguan dan memastikan bahwa hanya sinyal yang relevan yang direspons (Purvis & Lahav, 2021). Oleh karena itu, regulasi temporal merupakan aspek penting dalam komunikasi antar sel.

## 2.14 Spesifisitas Sinyal dalam Konteks Seluler

Spesifisitas sinyal merupakan kemampuan sel untuk menghasilkan respons yang berbeda terhadap sinyal yang sama tergantung pada konteks seluler (Lim *et al.*, 2021). Hal ini terjadi karena perbedaan ekspresi reseptor, komponen jalur sinyal, dan kondisi lingkungan internal sel (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Kenakin (2020), spesifisitas sinyal juga dipengaruhi oleh afinitas ligan terhadap reseptor dan interaksi antara berbagai protein dalam jalur transduksi. keberadaan scaffold protein memungkinkan pengaturan jalur sinyal secara lebih terorganisir dan spesifik (Cohen, 2021).

Spesifisitas ini sangat penting dalam memastikan bahwa sinyal yang diterima menghasilkan respons yang tepat (Purvis & Lahav, 2021). Misalnya, hormon yang sama dapat memiliki efek berbeda pada jaringan yang berbeda karena perbedaan ekspresi reseptor (Nelson &

Cox, 2021). Spesifisitas sinyal merupakan faktor kunci dalam kompleksitas komunikasi antar sel (Lim *et al.*, 2021).

## 2.15 Sinyal dalam Jaringan Multiseluler Kompleks

Dalam organisme multiseluler, sinyal tidak hanya terjadi antar dua sel tetapi melibatkan jaringan kompleks dari berbagai jenis sel (Altschuler & Wu, 2022). Komunikasi ini melibatkan koordinasi sinyal dalam ruang dan waktu untuk memastikan fungsi jaringan yang optimal (Lim *et al.*, 2021). Menurut Hanahan (2022), dalam jaringan tumor, komunikasi antar sel kanker dan sel stromal memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit. Sel kanker dapat memodifikasi lingkungan sekitarnya melalui sinyal untuk mendukung pertumbuhan dan metastasis (Yarden & Pines, 2012).

Komunikasi antar sel dalam sistem imun memungkinkan koordinasi respons terhadap patogen melalui jaringan sinyal yang kompleks (O'Shea & Paul, 2010). Sel imun menggunakan sinyal kimia untuk mengatur aktivitas sel lain dalam sistem imun (Purvis & Lahav, 2021). Komunikasi berbasis sinyal dalam jaringan multiseluler menunjukkan tingkat kompleksitas yang tinggi dan memainkan peran penting dalam kesehatan dan penyakit (Lim *et al.*, 2021).

## 2.16 Sinyal sebagai Target Terapi Modern

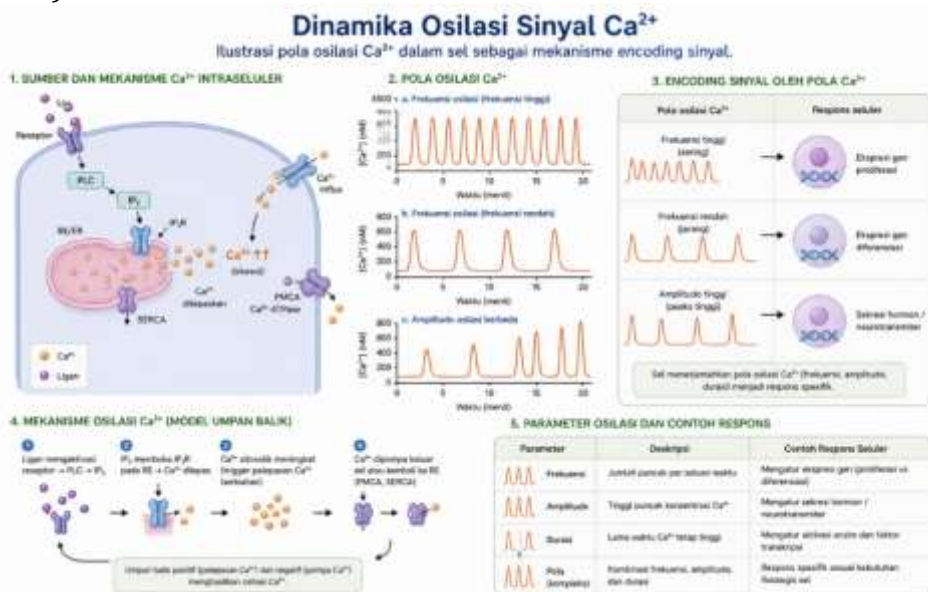
Sinyal seluler menjadi target utama dalam pengembangan terapi modern karena perannya yang penting dalam regulasi fungsi sel (Hauser *et al.*, 2022). Banyak obat dirancang untuk memodulasi jalur sinyal tertentu dengan cara mengaktifkan atau menghambat reseptor (Kenakin, 2020). Menurut Hauser *et al.* (2022), reseptor GPCR merupakan target utama dalam pengembangan obat karena keterlibatannya dalam berbagai proses fisiologis. Inhibitor tirosin kinase digunakan dalam terapi kanker untuk menghambat jalur sinyal pertumbuhan (Hanahan, 2022).

Terapi berbasis sinyal juga mencakup penggunaan antibodi monoklonal untuk menargetkan ligan atau reseptor tertentu (Lim *et al.*, 2021). Pendekatan ini memungkinkan pengobatan yang lebih spesifik dan efektif (Purvis & Lahav, 2021). Pemahaman tentang sinyal seluler sangat penting dalam pengembangan terapi berbasis molekuler (Hauser *et al.*, 2022).

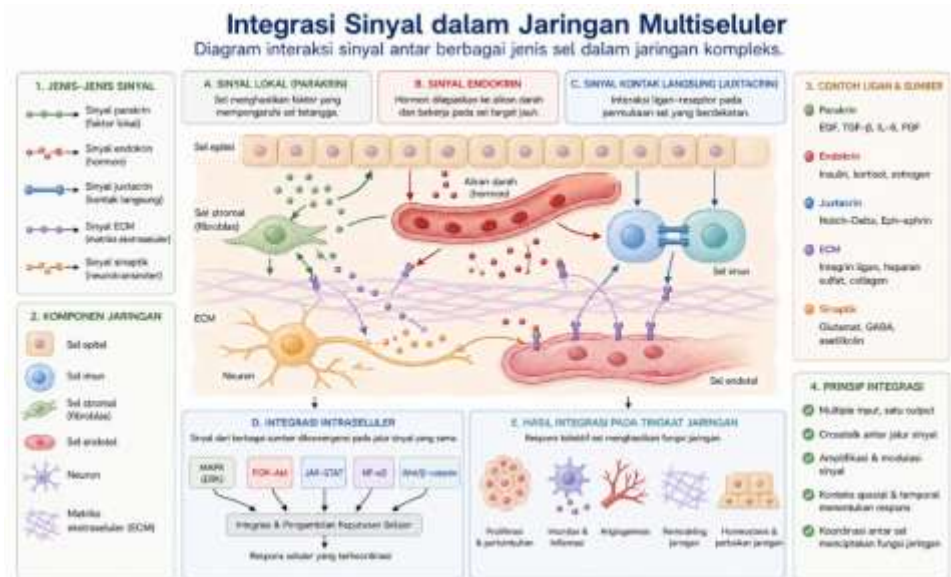
## 2.17 Tantangan dan Arah Penelitian Masa Depan

Meskipun telah banyak kemajuan dalam memahami sinyal seluler, masih terdapat banyak tantangan dalam bidang ini (Lim *et al.*, 2021). Kompleksitas jaringan sinyal dan interaksi antar jalur membuat analisis sistem ini menjadi sulit (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Cohen (2021), pengembangan teknologi seperti single-cell analysis dan imaging memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam tentang dinamika sinyal. pendekatan sistem biologi digunakan untuk memodelkan jaringan sinyal secara komprehensif (Purvis & Lahav, 2021).

Penelitian masa depan diharapkan dapat mengungkap mekanisme baru dalam komunikasi antar sel dan mengembangkan terapi yang lebih efektif (Hanahan, 2022). bidang sinyal seluler terus berkembang dan memiliki potensi besar dalam biomedis (Lim *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 5. Dinamika Osilasi Sinyal  $\text{Ca}^{2+}$**   
**Sumber:** Diadaptasi dari Purvis & Lahav (2021)



**Gambar 2. 6. Integrasi Sinyal dalam Jaringan Multiseluler**  
Sumber: Lim *et al.* (2021)

## BAB 3

# MACAM-MACAM RESEPTOR MEMBRAN DAN MEKANISME KERJANYA

### 3.1 Konsep Dasar Reseptor Membran

Reseptor membran merupakan protein integral yang terletak pada membran plasma dan berfungsi sebagai sensor utama dalam komunikasi antar sel (Lodish *et al.*, 2021). Reseptor ini memiliki kemampuan untuk mengenali ligan spesifik dan mentransduksi sinyal tersebut menjadi respons intraseluler melalui mekanisme molekuler yang kompleks (Lim *et al.*, 2021). Interaksi antara ligan dan reseptor bersifat selektif dan bergantung pada struktur molekul serta afinitas interaksi (Kenakin, 2020). Menurut Pierce *et al.* (2002), reseptor membran merupakan titik awal dari jalur transduksi sinyal yang memungkinkan sel merespons perubahan lingkungan eksternal. Aktivasi reseptor biasanya melibatkan perubahan konformasi protein yang kemudian mengaktifkan molekul downstream seperti protein G atau kinase (Manglik & Kruse, 2021). Proses ini memungkinkan amplifikasi sinyal sehingga satu molekul ligan dapat menghasilkan respons yang besar (Hauser *et al.*, 2022).

Reseptor membran berperan dalam menjaga homeostasis dan regulasi berbagai proses fisiologis seperti pertumbuhan, metabolisme, dan diferensiasi sel (Purvis & Lahav, 2021). Gangguan pada fungsi reseptor dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti kanker, gangguan kardiovaskular, dan penyakit neurologis (Hanahan, 2022). Oleh karena itu, reseptor membran menjadi target utama dalam pengembangan obat modern (Hauser *et al.*, 2022).

### 3.2 Klasifikasi Umum Reseptor Membran

Reseptor membran dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok utama berdasarkan struktur dan mekanisme kerjanya, yaitu reseptor berikatan protein G (GPCR), reseptor tirosin kinase (RTK), reseptor kanal ion, dan reseptor terkait enzim lainnya (Lodish *et al.*, 2021). Setiap jenis reseptor memiliki karakteristik unik yang

menentukan cara kerja dan respons yang dihasilkan (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lodish *et al.* (2021), klasifikasi ini penting untuk memahami bagaimana berbagai jenis sinyal dapat diinterpretasikan oleh sel. GPCR merupakan reseptor yang paling banyak ditemukan dan terlibat dalam berbagai fungsi fisiologis (Hauser *et al.*, 2022). RTK berperan dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel (Lemmon & Schlessinger, 2010).

Reseptor kanal ion berfungsi dalam komunikasi cepat terutama pada sistem saraf (Purves *et al.*, 2020). terdapat reseptor yang berfungsi sebagai enzim atau berasosiasi dengan enzim untuk mentransduksi sinyal (Cohen, 2021). klasifikasi reseptor mencerminkan kompleksitas sistem komunikasi seluler.

### 3.3 Struktur dan Karakteristik Reseptor Membran

Reseptor membran umumnya terdiri dari tiga bagian utama, yaitu domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Lodish *et al.*, 2021). Domain ekstraseluler berfungsi sebagai tempat pengikatan ligan, sedangkan domain transmembran berperan dalam menstabilkan reseptor dalam membran lipid (Lim *et al.*, 2021). Domain intraseluler berperan dalam mentransduksi sinyal ke dalam sel melalui interaksi dengan protein lain (Kenakin, 2020). Struktur ini memungkinkan reseptor untuk menghubungkan lingkungan eksternal dengan respons internal sel (Manglik & Kruse, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), variasi dalam struktur reseptor menentukan spesifisitas ligan dan jalur sinyal yang diaktifkan. modifikasi pascatranslasi seperti fosforilasi juga dapat mempengaruhi aktivitas reseptor (Cohen, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa struktur reseptor sangat menentukan fungsi biologisnya.

### 3.4 Reseptor Berbasis Protein G (GPCR)

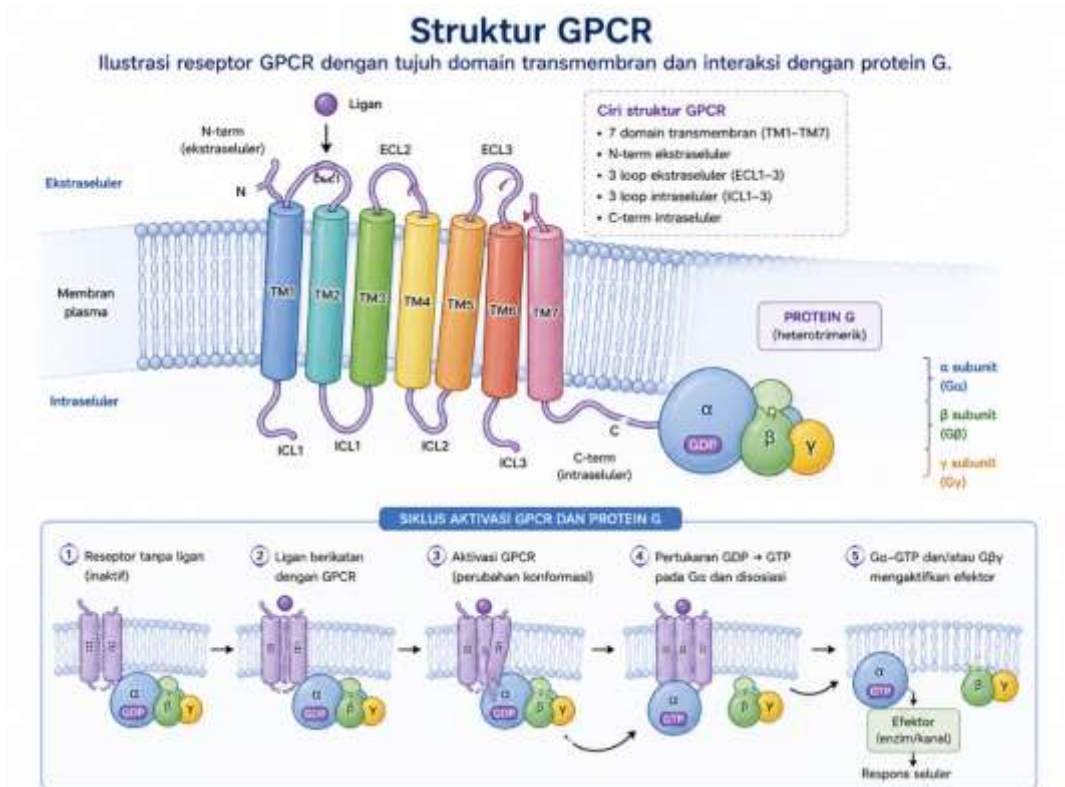
GPCR merupakan kelompok reseptor terbesar dalam sel eukariotik dan memiliki struktur khas berupa tujuh domain transmembran (Pierce *et al.*, 2002). Reseptor ini berfungsi dengan mengaktifkan protein G setelah berikatan dengan ligan (Manglik & Kruse, 2021). Ketika ligan berikatan dengan GPCR, terjadi perubahan konformasi yang memungkinkan aktivasi protein G melalui pertukaran GDP menjadi GTP (Hauser *et al.*, 2022). Protein G yang aktif kemudian memicu produksi second messenger seperti cAMP atau IP3

(Kenakin, 2020). Menurut Hauser *et al.* (2022), GPCR terlibat dalam berbagai fungsi seperti persepsi sensorik, regulasi hormon, dan sistem saraf. GPCR merupakan target utama dalam pengembangan obat karena perannya yang luas dalam fisiologi manusia (Hauser *et al.*, 2022).

### 3.5 Mekanisme Aktivasi GPCR

Mekanisme kerja GPCR dimulai dengan pengikatan ligan pada domain ekstraseluler reseptor (Pierce *et al.*, 2002). Hal ini menyebabkan perubahan konformasi yang memungkinkan interaksi dengan protein G di sisi intraseluler (Manglik & Kruse, 2021). Protein G terdiri dari tiga subunit yaitu  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  yang berfungsi dalam transduksi sinyal (Kenakin, 2020). Setelah aktivasi, subunit  $\alpha$  yang terikat GTP akan memisahkan diri dan mengaktifkan enzim target seperti adenilat siklase (Hauser *et al.*, 2022).

Proses ini menghasilkan second messenger yang memperkuat sinyal dan mengaktifkan berbagai jalur downstream (Lim *et al.*, 2021). mekanisme desensitisasi seperti fosforilasi reseptor membantu mengatur aktivitas GPCR (Cohen, 2021).

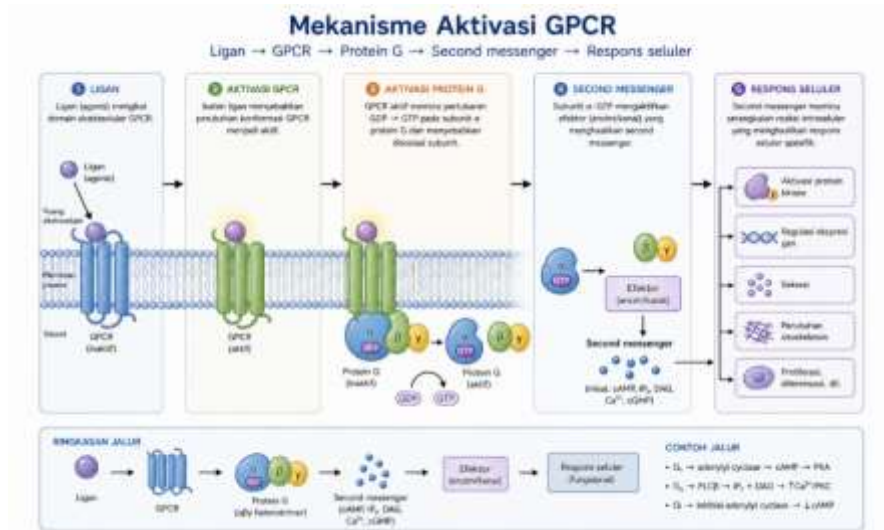


**Gambar 3. 1. Struktur GPCR**

**Sumber:** Diadaptasi dari Manglik & Kruse (2021)

### 3.6 Signifikansi Fisiologis GPCR

GPCR memainkan peran penting dalam berbagai proses fisiologis seperti persepsi sensorik, regulasi tekanan darah, dan fungsi sistem saraf (Hauser *et al.*, 2022). Reseptor ini memungkinkan sel untuk merespons berbagai jenis ligan termasuk hormon dan neurotransmitter (Lim *et al.*, 2021). Menurut Hauser *et al.* (2022), sekitar sepertiga obat modern menargetkan GPCR karena perannya yang luas dalam regulasi fisiologis. GPCR juga berperan dalam patogenesis berbagai penyakit seperti kanker dan gangguan kardiovaskular (Hanahan, 2022). GPCR merupakan salah satu komponen paling penting dalam komunikasi antar sel (Kenakin, 2020).



**Gambar 3. 2. Mekanisme Aktivasi GPCR**

**Sumber:** Pierce *et al.* (2002)

### 3.7 Reseptor Tirosin Kinase (Receptor Tyrosine Kinase/RTK)

Reseptor tirosin kinase (RTK) merupakan kelompok reseptor membran yang memiliki aktivitas enzimatik intrinsik berupa tirosin kinase pada domain intraselulernya (Lemmon & Schlessinger, 2010). Reseptor ini berperan penting dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel (Lim *et al.*, 2021). RTK biasanya diaktifkan oleh ligan seperti faktor pertumbuhan yang memicu perubahan konformasi reseptor (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lemmon dan Schlessinger (2010), aktivasi RTK dimulai dengan proses dimerisasi reseptor setelah ligan berikatan pada domain ekstraseluler. Dimerisasi ini memungkinkan terjadinya autofosforilasi pada residu tirosin di domain intraseluler (Cohen, 2021). Fosforilasi ini menciptakan situs pengikatan bagi protein adaptor yang menghubungkan RTK dengan jalur transduksi sinyal downstream (Lim *et al.*, 2021).

RTK mengaktifkan berbagai jalur sinyal penting seperti MAPK/ERK dan PI3K/AKT yang berperan dalam regulasi ekspresi gen dan metabolisme (Hanahan, 2022). Jalur-jalur ini memungkinkan sel merespons sinyal pertumbuhan secara terkoordinasi (Purvis & Lahav,

2021). RTK juga memiliki mekanisme regulasi seperti internalisasi reseptor untuk mengontrol aktivitas sinyal (Cohen, 2021).

Gangguan pada RTK sering dikaitkan dengan kanker karena mutasi dapat menyebabkan aktivasi konstitutif tanpa ligan (Yarden & Pines, 2012). Oleh karena itu, RTK menjadi target utama dalam terapi kanker modern (Hanahan, 2022).

### 3.8 Mekanisme Aktivasi dan Jalur Sinyal RTK

Mekanisme kerja RTK melibatkan serangkaian tahapan yang dimulai dari pengikatan ligan hingga aktivasi jalur sinyal intraseluler (Lemmon & Schlessinger, 2010). Setelah ligan berikatan, reseptor mengalami dimerisasi yang diikuti oleh autofosforilasi pada residu tirosin (Cohen, 2021).

Fosforilasi ini memungkinkan perekrutan protein adaptor seperti Grb2 dan SOS yang mengaktifkan protein Ras (Lim *et al.*, 2021). Aktivasi Ras memicu jalur MAPK yang mengarah pada aktivasi faktor transkripsi di nukleus (Hanahan, 2022). Jalur PI3K/AKT juga diaktifkan untuk mengatur kelangsungan hidup sel (Purvis & Lahav, 2021).

Menurut Lim *et al.* (2021), jalur RTK dapat bercabang dan berinteraksi dengan jalur lain melalui crosstalk. Hal ini memungkinkan integrasi berbagai sinyal untuk menghasilkan respons yang kompleks (Altschuler & Wu, 2022). RTK memainkan peran sentral dalam komunikasi seluler.

### 3.9 Reseptor Kanal Ion (Ion Channel-Linked Receptors)

Reseptor kanal ion merupakan reseptor yang berfungsi sebagai saluran ion yang dapat membuka atau menutup sebagai respons terhadap ligan (Purves *et al.*, 2020). Reseptor ini sangat penting dalam komunikasi cepat terutama pada sistem saraf dan otot (Bean, 2020). Ketika ligan berikatan dengan reseptor, kanal ion akan terbuka dan memungkinkan ion seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , atau  $\text{Ca}^{2+}$  masuk atau keluar dari sel (Purves *et al.*, 2020). Perubahan konsentrasi ion ini menyebabkan perubahan potensial membran yang memicu respons seluler (Bean, 2020).

Menurut Purves *et al.* (2020), reseptor ini berperan dalam transmisi sinaps dan kontraksi otot. Kecepatan respons yang tinggi menjadikan reseptor kanal ion sangat penting dalam komunikasi antar

sel yang membutuhkan kecepatan tinggi (Lim *et al.*, 2021). reseptor kanal ion juga memiliki mekanisme regulasi seperti inaktivasi untuk mencegah overstimulasi (Bean, 2020). Gangguan pada reseptor ini dapat menyebabkan penyakit neurologis seperti epilepsi (Hanahan, 2022).

### 3.10 Reseptor Intraseluler

Reseptor intraseluler merupakan reseptor yang terletak di dalam sel, biasanya di sitoplasma atau nukleus (Nelson & Cox, 2021). Reseptor ini berikatan dengan ligan yang bersifat hidrofobik seperti hormon steroid dan hormon tiroid yang dapat menembus membran sel (Lodish *et al.*, 2021). Setelah ligan berikatan, kompleks ligan-reseptor akan berpindah ke nukleus dan berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen (Nelson & Cox, 2021). Proses ini menghasilkan respons yang lebih lambat tetapi memiliki efek jangka panjang (Lim *et al.*, 2021).

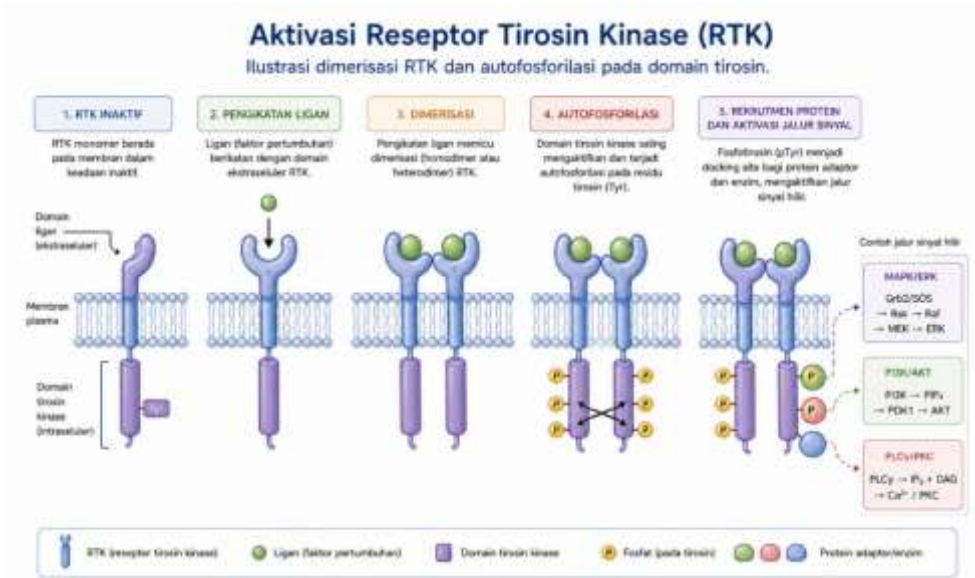
Menurut Manglik dan Kruse (2021), reseptor intraseluler memainkan peran penting dalam regulasi metabolisme, perkembangan, dan diferensiasi sel. reseptor ini juga terlibat dalam respon terhadap hormon (Purvis & Lahav, 2021). Reseptor intraseluler melengkapi peran reseptor membran dalam komunikasi antar sel (Lodish *et al.*, 2021).

### 3.11 Mekanisme Lanjut: Regulasi dan Desensitisasi Reseptor

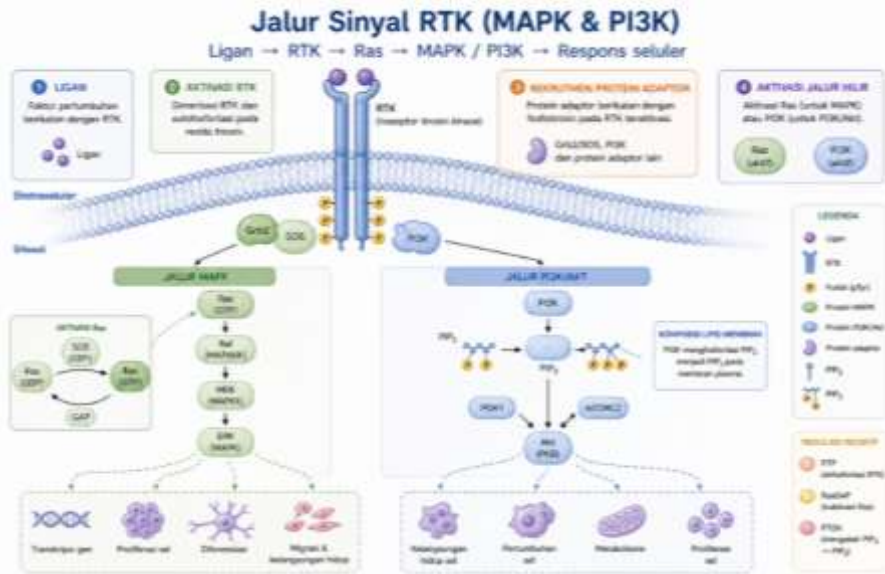
Reseptor membran tidak hanya berfungsi untuk menerima sinyal tetapi juga memiliki mekanisme regulasi untuk mengontrol aktivitasnya (Cohen, 2021). Salah satu mekanisme penting adalah desensitisasi reseptor, di mana reseptor menjadi kurang responsif setelah paparan ligan yang berulang (Kenakin, 2020). Menurut Hauser *et al.* (2022), desensitisasi pada GPCR melibatkan fosforilasi reseptor oleh GRK dan pengikatan  $\beta$ -arrestin. Proses ini menyebabkan internalisasi reseptor sehingga mengurangi respons terhadap ligan (Lim *et al.*, 2021).

Reseptor juga dapat mengalami downregulation melalui degradasi di lisosom (Cohen, 2021). Mekanisme ini penting untuk menjaga keseimbangan sinyal dalam sel (Purvis & Lahav, 2021).

Regulasi reseptor memastikan bahwa sinyal tidak berlebihan dan memungkinkan sel beradaptasi terhadap perubahan lingkungan (Altschuler & Wu, 2022).



**Gambar 3. 3. Aktivasi Reseptor Tirosin Kinase (RTK)**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Lemmon & Schlessinger (2010)



**Gambar 3. 4. Jalur Sinyal RTK (MAPK & PI3K)**  
**Sumber:** Lim *et al.* (2021)

### 3.12 Integrasi Reseptor dalam Jaringan Sinyal Seluler

Dalam sel, berbagai jenis reseptor tidak bekerja secara terpisah, melainkan terintegrasi dalam jaringan sinyal yang kompleks (Lim *et al.*, 2021). Integrasi ini memungkinkan sel untuk merespons berbagai sinyal secara simultan dan menghasilkan respons yang terkoordinasi (Purvis & Lahav, 2021). Reseptor seperti GPCR, RTK, dan kanal ion dapat saling berinteraksi melalui mekanisme crosstalk untuk mengatur aktivitas seluler (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), integrasi reseptor memungkinkan pengolahan informasi biologis yang lebih kompleks dibandingkan respons terhadap satu sinyal tunggal. Misalnya, aktivasi simultan GPCR dan RTK dapat menghasilkan respons yang berbeda dibandingkan aktivasi masing-masing reseptor secara terpisah (Hanahan, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa sel memiliki kemampuan untuk menggabungkan berbagai input sinyal untuk menentukan respons akhir (Purvis & Lahav, 2021).

Scaffold protein berperan penting dalam mengorganisasi komponen jalur sinyal sehingga interaksi antar reseptor menjadi lebih efisien (Cohen, 2021). Mekanisme ini memungkinkan koordinasi yang tepat dalam regulasi fungsi seluler (Lim *et al.*, 2021). Integrasi reseptor merupakan aspek penting dalam komunikasi antar sel.

### 3.13 Signaling Network dan Kompleksitas Jalur Sinyal

Jalur sinyal dalam sel membentuk jaringan kompleks yang terdiri dari berbagai komponen yang saling terhubung (Altschuler & Wu, 2022). Signaling network ini memungkinkan sel untuk merespons berbagai stimulus dengan cara yang fleksibel dan adaptif (Lim *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), jaringan sinyal melibatkan interaksi antara protein kinase, fosfatase, dan faktor transkripsi yang mengatur aktivitas seluler. Jalur sinyal seperti MAPK, PI3K/AKT, dan JAK/STAT merupakan contoh penting dari jaringan sinyal yang terintegrasi (Hanahan, 2022).

Kompleksitas jaringan ini memungkinkan adanya redundansi dan robustnes dalam sistem biologis (Purvis & Lahav, 2021). Dengan adanya jalur alternatif, sel tetap dapat berfungsi meskipun salah satu jalur mengalami gangguan (Lim *et al.*, 2021). Namun, kompleksitas ini juga dapat menjadi tantangan dalam memahami mekanisme sinyal secara keseluruhan (Altschuler & Wu, 2022). Oleh karena itu,

pendekatan sistem biologi sering digunakan untuk mempelajari jaringan sinyal secara komprehensif (Cohen, 2021).

### 3.14 Peran Reseptor dalam Penyakit

Disfungsi reseptor merupakan salah satu penyebab utama berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit kardiovaskular, dan gangguan neurologis (Hanahan, 2022). Mutasi pada reseptor dapat menyebabkan aktivasi atau inaktivasi jalur sinyal yang tidak normal (Yarden & Pines, 2012).

Menurut Hanahan (2022), aktivasi konstitutif RTK sering ditemukan pada berbagai jenis kanker. Hal ini menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan resistensi terhadap apoptosis (Lim *et al.*, 2021). Gangguan pada GPCR dapat menyebabkan penyakit seperti hipertensi dan gangguan neurologis (Hauser *et al.*, 2022).

Reseptor kanal ion juga berperan dalam penyakit neurologis seperti epilepsi dan gangguan neuromuskular (Bean, 2020). Gangguan pada reseptor intraseluler dapat menyebabkan penyakit endokrin seperti gangguan hormon (Nelson & Cox, 2021). Reseptor merupakan komponen penting dalam patogenesis berbagai penyakit (Purvis & Lahav, 2021).

### 3.15 Reseptor sebagai Target Terapi Modern

Reseptor membran menjadi target utama dalam pengembangan terapi modern karena perannya yang penting dalam regulasi fungsi sel (Hauser *et al.*, 2022). Banyak obat dirancang untuk memodulasi aktivitas reseptor dengan cara mengaktifkan atau menghambat jalur sinyal tertentu (Kenakin, 2020). Menurut Hauser *et al.* (2022), GPCR merupakan target sekitar sepertiga obat yang digunakan saat ini. Inhibitor tirosin kinase digunakan dalam terapi kanker untuk menghambat jalur sinyal pertumbuhan (Hanahan, 2022).

Terapi berbasis antibodi monoklonal juga digunakan untuk menargetkan reseptor tertentu pada sel kanker (Lim *et al.*, 2021). Pendekatan ini memungkinkan pengobatan yang lebih spesifik dengan efek samping yang lebih rendah (Purvis & Lahav, 2021). Pemahaman tentang reseptor membran sangat penting dalam pengembangan terapi berbasis molekuler (Hauser *et al.*, 2022).

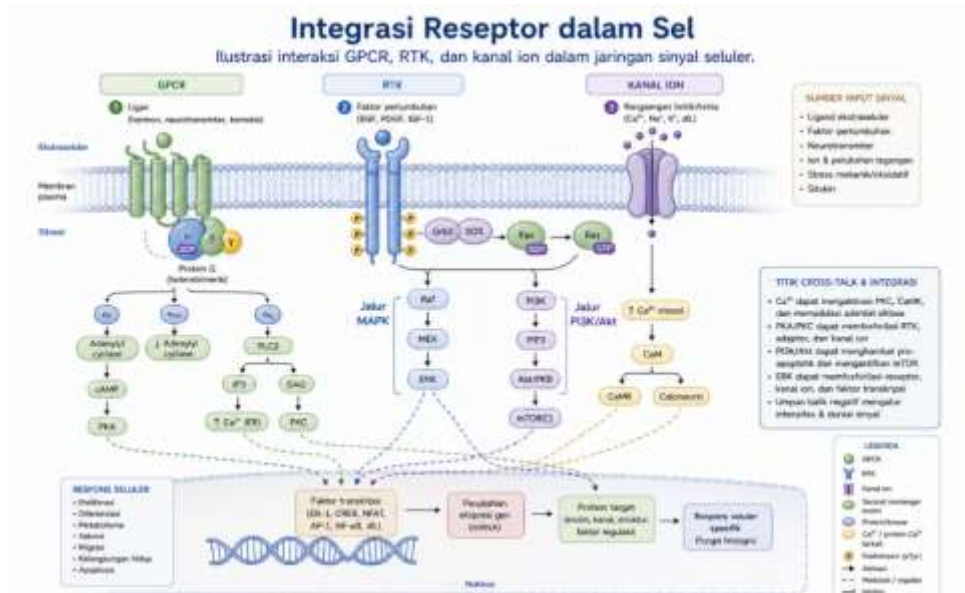
### 3.16 Regulasi dan Adaptasi Sistem Reseptor

Sel memiliki mekanisme untuk mengatur aktivitas reseptor agar tetap dalam kondisi optimal (Cohen, 2021). Regulasi ini meliputi desensitisasi, internalisasi, dan degradasi reseptor (Kenakin, 2020). Menurut Lim *et al.* (2021), desensitisasi reseptor memungkinkan sel untuk mengurangi respons terhadap sinyal yang berlebihan. Internalisasi reseptor melalui endositosis juga berperan dalam mengontrol jumlah reseptor pada permukaan sel (Hauser *et al.*, 2022).

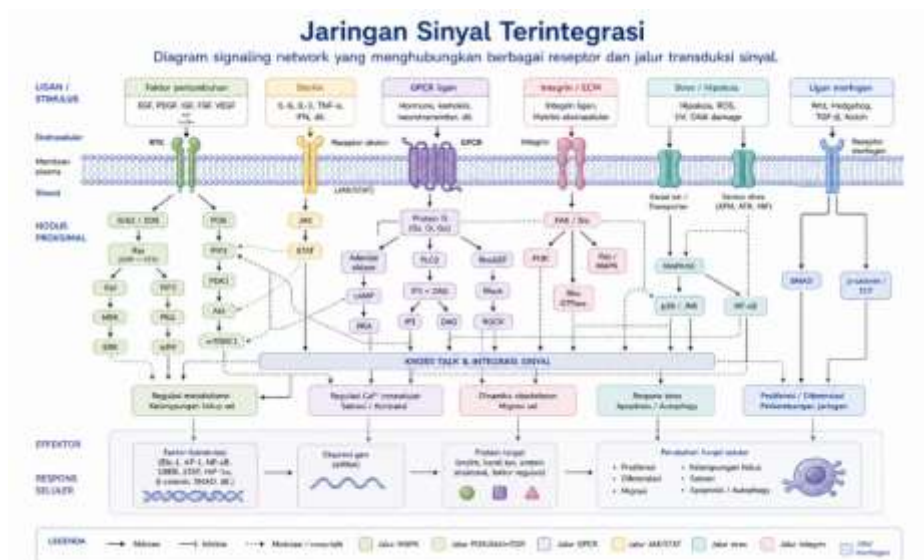
Adaptasi sistem reseptor memungkinkan sel untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan lingkungan (Purvis & Lahav, 2021). Mekanisme ini penting untuk menjaga homeostasis dan mencegah kerusakan sel (Altschuler & Wu, 2022). Regulasi reseptor merupakan aspek penting dalam menjaga keseimbangan sistem komunikasi seluler (Cohen, 2021).

### 3.17 Sintesis Konsep Reseptor dalam Komunikasi Sel

Reseptor membran merupakan komponen utama dalam komunikasi antar sel yang memungkinkan sel merespons lingkungan eksternal (Lodish *et al.*, 2021). Berbagai jenis reseptor seperti GPCR, RTK, kanal ion, dan reseptor intraseluler bekerja secara terintegrasi dalam jaringan sinyal yang kompleks (Lim *et al.*, 2021). Integrasi dan interaksi antar reseptor memungkinkan respons yang fleksibel dan adaptif terhadap berbagai stimulus (Purvis & Lahav, 2021). mekanisme regulasi memastikan bahwa respons tetap terkontrol (Cohen, 2021). Reseptor memainkan peran penting dalam fungsi fisiologis dan patogenesis penyakit (Hanahan, 2022). Pemahaman mendalam tentang reseptor sangat penting dalam bidang biologi sel dan kedokteran (Hauser *et al.*, 2022).



**Gambar 3. 5. Integrasi Reseptor dalam Sel**  
Sumber: Diadaptasi dari Lim *et al.* (2021)



**Gambar 3. 6. Jaringan Sinyal Terintegrasi**  
Sumber: Cohen (2021)

## BAB 4

# MACAM-MACAM DAN KARAKTERISTIK LIGAN

### 4.1 Konsep Dasar Ligan dalam Komunikasi Sel

Ligan merupakan molekul sinyal yang berfungsi sebagai mediator utama dalam komunikasi antar sel dengan cara berikatan secara spesifik dengan reseptor target (Lodish *et al.*, 2021). Molekul ini dapat berupa berbagai jenis senyawa seperti hormon, neurotransmitter, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang masing-masing memiliki fungsi biologis tertentu (Nelson & Cox, 2021). Interaksi ligan dengan reseptor merupakan langkah awal dalam proses transduksi sinyal yang memungkinkan sel merespons perubahan lingkungan (Lim *et al.*, 2021).

Menurut Kenakin (2020), interaksi antara ligan dan reseptor bersifat sangat selektif dan bergantung pada kesesuaian struktur tiga dimensi antara keduanya. Ikatan ini umumnya melibatkan interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, gaya elektrostatik, dan interaksi hidrofobik (Manglik & Kruse, 2021). Kekuatan interaksi ini menentukan afinitas ligan terhadap reseptor dan berpengaruh terhadap efektivitas sinyal yang dihasilkan (Kenakin, 2020).

Ligan memiliki sifat dinamis di mana efek biologisnya dapat bervariasi tergantung pada konsentrasi, durasi paparan, dan kondisi sel target (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa ligan tidak hanya berfungsi sebagai pembawa sinyal, tetapi juga sebagai regulator kompleks dalam komunikasi seluler (Altschuler & Wu, 2022). Ligan merupakan komponen kunci dalam sistem komunikasi antar sel yang kompleks.

## 4.2 Klasifikasi Ligan Berdasarkan Sifat Kimia

Ligan dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat kimianya menjadi ligan hidrofilik dan ligan hidrofobik (Nelson & Cox, 2021). Ligan hidrofilik merupakan molekul yang larut dalam air dan tidak dapat menembus membran lipid, sehingga harus berikatan dengan reseptor yang berada di permukaan sel (Lodish *et al.*, 2021). Contoh ligan hidrofilik meliputi hormon peptida, neurotransmitter, dan beberapa jenis sitokin (Purves *et al.*, 2020).

Sebaliknya, ligan hidrofobik memiliki sifat lipofilik yang memungkinkan mereka menembus membran sel dan berinteraksi dengan reseptor intraseluler (Nelson & Cox, 2021). Hormon steroid dan hormon tiroid merupakan contoh ligan hidrofobik yang dapat mengatur ekspresi gen melalui interaksi langsung dengan DNA (Lim *et al.*, 2021).

Menurut Manglik dan Kruse (2021), perbedaan sifat kimia ini mempengaruhi mekanisme kerja ligan. Ligan hidrofilik umumnya menghasilkan respons cepat melalui jalur transduksi sinyal membran, sedangkan ligan hidrofobik menghasilkan respons yang lebih lambat tetapi bersifat jangka panjang (Purvis & Lahav, 2021). klasifikasi ini penting dalam memahami mekanisme kerja ligan dalam berbagai konteks biologis.

## 4.3 Klasifikasi Ligan Berdasarkan Fungsi Biologis

Berdasarkan fungsi biologisnya, ligan dapat dibagi menjadi beberapa kategori utama, yaitu hormon, neurotransmitter, sitokin, dan faktor pertumbuhan (Lodish *et al.*, 2021). Hormon merupakan ligan yang disekresikan oleh kelenjar endokrin dan berperan dalam regulasi fungsi tubuh secara sistemik (Nelson & Cox, 2021). Neurotransmitter adalah ligan yang berfungsi dalam sistem saraf untuk mentransmisikan sinyal antar neuron secara cepat (Purves *et al.*, 2020). Molekul ini bekerja pada sinaps dan memungkinkan komunikasi yang efisien dalam sistem saraf (Bean, 2020).

Sitokin merupakan ligan yang berperan dalam sistem imun dan berfungsi sebagai mediator komunikasi antar sel imun (O'Shea & Paul, 2010). Sitokin mengatur respons inflamasi dan pertahanan terhadap patogen (Purvis & Lahav, 2021). Faktor pertumbuhan merupakan ligan yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel (Hanahan, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), faktor pertumbuhan

memainkan peran penting dalam perkembangan jaringan dan regenerasi sel.

#### 4.4 Afinitas, Spesifisitas, dan Selektivitas Ligan

Afinitas ligan mengacu pada kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor, yang biasanya diukur berdasarkan konstanta disosiasi (Kenakin, 2020). Ligan dengan afinitas tinggi memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor bahkan pada konsentrasi rendah (Lim *et al.*, 2021). Spesifisitas ligan mengacu pada kemampuan ligan untuk berikatan dengan reseptor tertentu, sedangkan selektivitas mengacu pada preferensi ligan terhadap satu reseptor dibandingkan reseptor lainnya (Kenakin, 2020). Ligan yang memiliki selektivitas tinggi akan menghasilkan efek biologis yang lebih spesifik (Hauser *et al.*, 2022).

Konsep agonis dan antagonis merupakan bagian penting dalam karakteristik ligan (Manglik & Kruse, 2021). Agonis merupakan ligan yang dapat mengaktifkan reseptor, sedangkan antagonis menghambat aktivitas reseptor tanpa mengaktifkannya (Kenakin, 2020). sifat-sifat ini menentukan efek biologis yang dihasilkan oleh ligan.

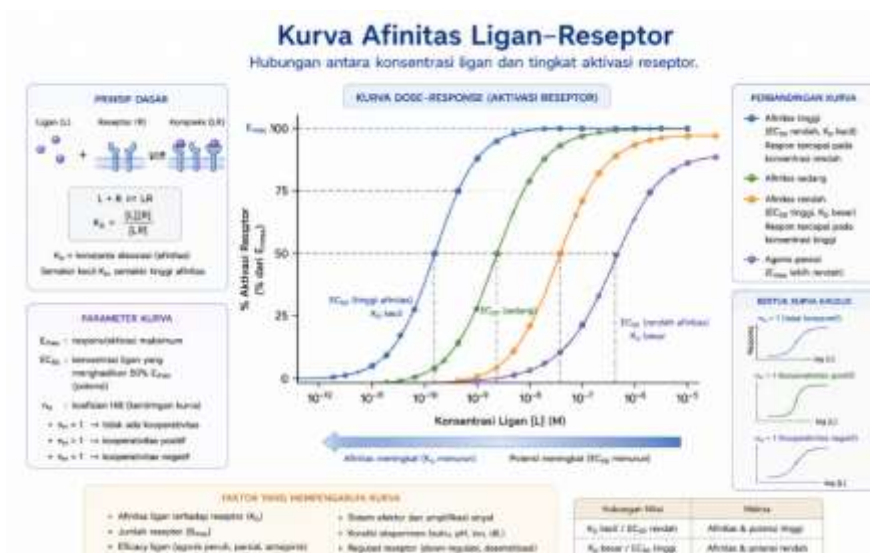
#### 4.5 Kinetika Interaksi Ligan-Reseptor

Kinetika interaksi ligan-reseptor mencakup laju asosiasi dan disosiasi yang menentukan durasi dan intensitas respons seluler (Kenakin, 2020). Ligan dengan laju disosiasi yang lambat cenderung menghasilkan efek yang lebih lama karena tetap terikat pada reseptor dalam waktu yang lebih lama (Lim *et al.*, 2021). Menurut Purvis dan Lahav (2021), dinamika interaksi ini memainkan peran penting dalam menentukan respons biologis terhadap sinyal. konsentrasi ligan juga mempengaruhi tingkat aktivasi reseptor dan respons yang dihasilkan (Cohen, 2021).

Kinetika ligan-reseptor juga memiliki implikasi penting dalam farmakologi, terutama dalam menentukan dosis dan durasi kerja obat (Hauser *et al.*, 2022). Oleh karena itu, pemahaman tentang kinetika ligan sangat penting dalam pengembangan terapi berbasis molekuler.



**Gambar 4. 1. Interaksi Ligan dan Reseptor**  
Sumber: Diadaptasi dari Lodish *et al.* (2021)



**Gambar 4. 2. Kurva Afinitas Ligan-Reseptor**  
Sumber: Kenakin (2020)

#### 4.6 Agonis: Definisi dan Mekanisme Kerja

Agonis merupakan ligan yang memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya sehingga menghasilkan respons biologis (Kenakin, 2020). Aktivasi ini terjadi karena agonis menstabilkan konformasi aktif reseptor yang memicu jalur transduksi sinyal (Manglik & Kruse, 2021). Agonis dapat berupa molekul endogen seperti hormon maupun molekul eksogen seperti obat (Hauser *et al.*, 2022). Menurut Kenakin (2020), efektivitas agonis ditentukan oleh dua parameter utama, yaitu afinitas dan efikasi. Afinitas mengacu pada kemampuan ligan untuk berikatan dengan reseptor, sedangkan efikasi mengacu pada kemampuan ligan untuk mengaktifkan reseptor setelah berikatan (Lim *et al.*, 2021). Agonis penuh (full agonist) memiliki efikasi maksimum dan mampu menghasilkan respons biologis maksimal (Purvis & Lahav, 2021).

Agonis juga dapat memicu aktivasi berbagai jalur sinyal yang berbeda tergantung pada jenis reseptor (Manglik & Kruse, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa agonis tidak hanya mengaktifkan reseptor, tetapi juga menentukan jenis respons seluler yang dihasilkan (Altschuler & Wu, 2022).

#### 4.7 Antagonis: Mekanisme Inhibisi Reseptor

Antagonis merupakan ligan yang berikatan dengan reseptor tetapi tidak mengaktifkannya, sehingga menghambat aktivitas agonis (Kenakin, 2020). Antagonis bekerja dengan menempati situs pengikatan ligan sehingga mencegah agonis berikatan dengan reseptor (Lim *et al.*, 2021). Menurut Kenakin (2020), antagonis dapat dibagi menjadi antagonis kompetitif dan non-kompetitif. Antagonis kompetitif berikatan pada situs yang sama dengan agonis dan efeknya dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi agonis (Hauser *et al.*, 2022). Sebaliknya, antagonis non-kompetitif berikatan pada situs berbeda sehingga tidak dapat diatasi dengan peningkatan konsentrasi agonis (Cohen, 2021).

Antagonis memiliki peran penting dalam terapi karena dapat digunakan untuk menghambat aktivitas reseptor yang berlebihan (Hanahan, 2022). Contohnya adalah penggunaan beta-blocker untuk menghambat reseptor adrenergik dalam pengobatan hipertensi (Hauser *et al.*, 2022).

## 4.8 Partial Agonist (Agonis Parsial)

Partial agonist merupakan ligan yang berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya tetapi menghasilkan respons yang lebih rendah dibandingkan agonis penuh (Kenakin, 2020). Ligan ini memiliki efikasi yang lebih rendah meskipun dapat memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor (Lim *et al.*, 2021). Menurut Purvis dan Lahav (2021), partial agonist dapat bertindak sebagai agonis atau antagonis tergantung pada kondisi lingkungan. Dalam kondisi tanpa agonis penuh, partial agonist dapat mengaktifkan reseptor, tetapi dalam kehadiran agonis penuh, ligan ini dapat mengurangi respons dengan bersaing untuk situs pengikatan (Kenakin, 2020).

Partial agonist memiliki aplikasi penting dalam farmakologi karena dapat menghasilkan efek terapeutik dengan risiko efek samping yang lebih rendah (Hauser *et al.*, 2022). Ligan ini memberikan fleksibilitas dalam regulasi aktivitas reseptor (Lim *et al.*, 2021).

## 4.9 Inverse Agonist

Inverse agonist merupakan ligan yang berikatan dengan reseptor dan menstabilkan konformasi inaktif sehingga mengurangi aktivitas basal reseptor (Kenakin, 2020). Berbeda dengan antagonis yang hanya menghambat agonis, inverse agonist secara aktif menurunkan aktivitas reseptor (Manglik & Kruse, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), beberapa reseptor memiliki aktivitas konstitutif meskipun tanpa ligan. Inverse agonist bekerja dengan menekan aktivitas ini sehingga menghasilkan efek yang berlawanan dengan agonis (Purvis & Lahav, 2021).

Konsep inverse agonist sangat penting dalam farmakologi modern karena memungkinkan pengaturan aktivitas reseptor secara lebih spesifik (Hauser *et al.*, 2022). Ligan ini banyak digunakan dalam pengembangan obat untuk penyakit yang melibatkan aktivasi reseptor yang berlebihan (Hanahan, 2022).

## 4.10 Signaling Bias (Bias Ligan)

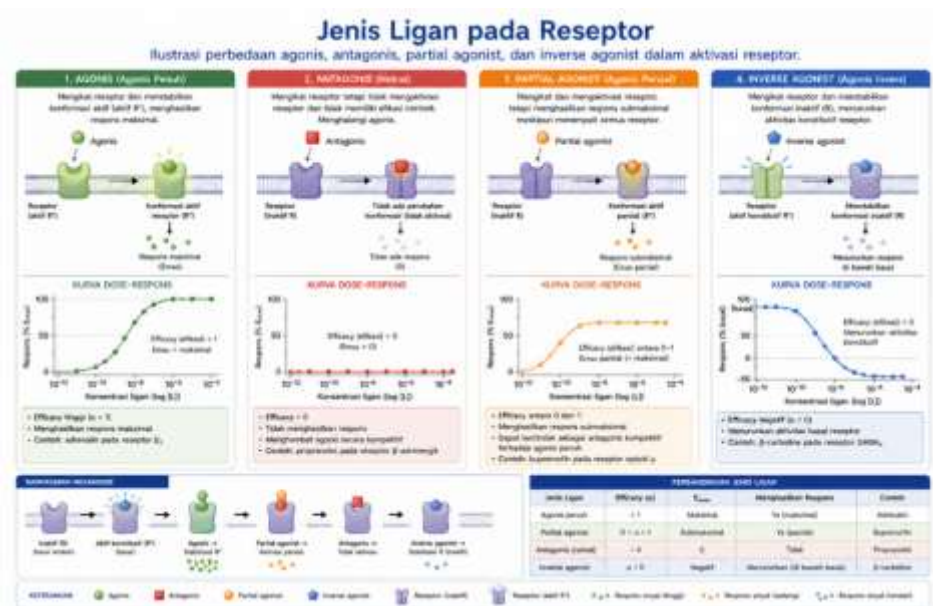
Signaling bias atau biased agonism merupakan fenomena di mana ligan dapat mengaktifkan jalur sinyal tertentu secara selektif dibandingkan jalur lainnya melalui reseptor yang sama (Kenakin, 2020). Fenomena ini menunjukkan bahwa reseptor tidak hanya

memiliki satu jalur aktivasi, tetapi dapat menghasilkan berbagai respons tergantung pada ligan yang berikatan (Manglik & Kruse, 2021). Menurut Hauser *et al.* (2022), ligan yang berbeda dapat menstabilkan konformasi reseptor yang berbeda, sehingga mengaktifkan jalur sinyal yang spesifik. Misalnya, pada GPCR, ligan tertentu dapat mengaktifkan jalur protein G, sementara ligan lain lebih mengaktifkan jalur  $\beta$ -arrestin (Lim *et al.*, 2021).

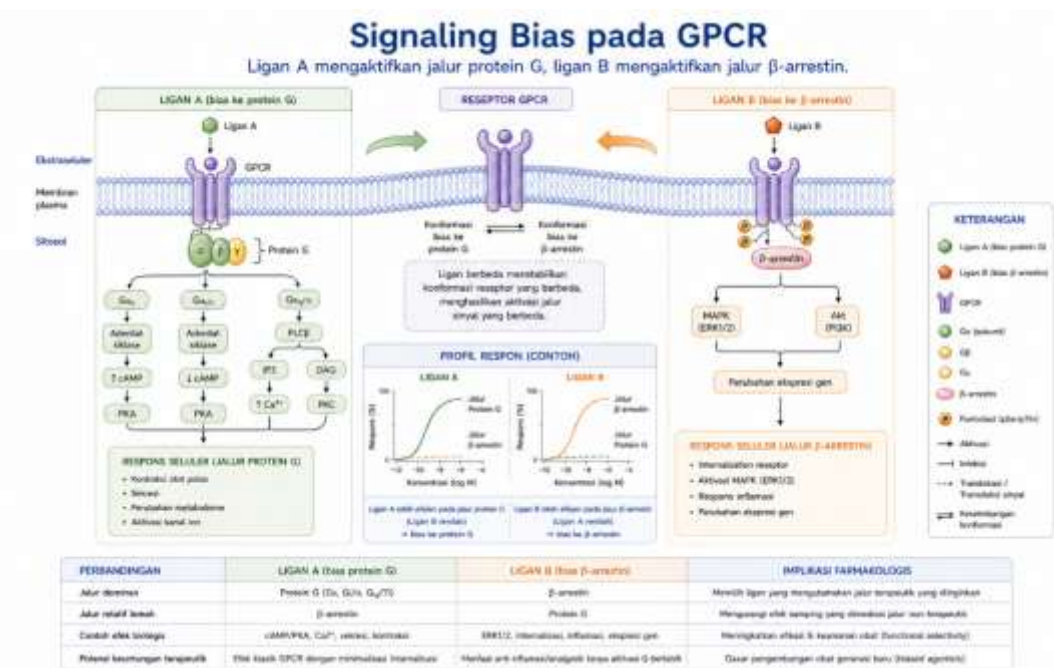
Signaling bias memiliki implikasi penting dalam pengembangan obat karena memungkinkan desain ligan yang lebih selektif dengan efek samping yang lebih rendah (Kenakin, 2020). Pendekatan ini dikenal sebagai precision pharmacology (Hauser *et al.*, 2022).

#### 4.11 Implikasi Farmakologis dan Klinis

Pemahaman tentang berbagai jenis ligan seperti agonis, antagonis, partial agonist, dan inverse agonist sangat penting dalam pengembangan terapi modern (Kenakin, 2020). Setiap jenis ligan memiliki efek biologis yang berbeda dan dapat digunakan untuk tujuan terapeutik yang spesifik (Hauser *et al.*, 2022). Menurut Hanahan (2022), banyak terapi kanker modern menargetkan jalur sinyal dengan menggunakan ligan yang menghambat atau memodulasi aktivitas reseptor. Konsep signaling bias memungkinkan pengembangan obat yang lebih efektif dan aman (Lim *et al.*, 2021). Karakteristik ligan menjadi dasar penting dalam farmakologi dan biomedis (Purvis & Lahav, 2021).



Gambar 4. 3. Jenis Ligan pada Reseptor  
Sumber: Diadaptasi dari Kenakin (2020)



Gambar 4. 4. Signaling Bias pada GPCR  
Sumber: Hauser et al. (2022)

## 4.12 Potensi Ligan (Potency) dan Efikasi

Potensi ligan (potency) merupakan ukuran jumlah ligan yang dibutuhkan untuk menghasilkan respons biologis tertentu (Kenakin, 2020). Ligan dengan potensi tinggi memerlukan konsentrasi yang lebih rendah untuk menghasilkan efek yang sama dibandingkan ligan dengan potensi rendah (Lim *et al.*, 2021). Potensi biasanya diukur menggunakan parameter seperti EC<sub>50</sub>, yaitu konsentrasi ligan yang menghasilkan 50% dari respons maksimal (Hauser *et al.*, 2022).

Selain potensi, efikasi (efficacy) merupakan parameter penting yang menggambarkan kemampuan ligan untuk menghasilkan respons maksimal setelah berikatan dengan reseptor (Kenakin, 2020). Agonis penuh memiliki efikasi maksimum, sedangkan agonis parsial memiliki efikasi yang lebih rendah (Purvis & Lahav, 2021). Perbedaan antara potensi dan efikasi sangat penting dalam farmakologi karena menentukan efektivitas suatu ligan sebagai obat (Lim *et al.*, 2021). Menurut Kenakin (2020), potensi dan efikasi tidak selalu berkorelasi, sehingga ligan dengan potensi tinggi belum tentu memiliki efikasi tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi ligan-reseptor merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai faktor molekuler (Manglik & Kruse, 2021). Pemahaman tentang potensi dan efikasi sangat penting dalam analisis farmakodinamik.

## 4.13 Kurva Dose-Response dan Interpretasinya

Kurva dose-response merupakan representasi grafis hubungan antara konsentrasi ligan dan respons biologis yang dihasilkan (Kenakin, 2020). Kurva ini biasanya berbentuk sigmoid ketika diplot dalam skala logaritmik, yang mencerminkan sifat saturasi reseptor (Lim *et al.*, 2021). Menurut Hauser *et al.* (2022), kurva dose-response digunakan untuk menentukan parameter penting seperti EC<sub>50</sub> dan E<sub>max</sub> (respons maksimal). Kurva ini juga dapat digunakan untuk membandingkan potensi dan efikasi berbagai ligan (Purvis & Lahav, 2021). Bentuk kurva dapat memberikan informasi tentang mekanisme kerja ligan (Cohen, 2021). Misalnya, pergeseran kurva ke kanan menunjukkan penurunan potensi, sedangkan penurunan E<sub>max</sub> menunjukkan penurunan efikasi (Kenakin, 2020). Kurva dose-response merupakan alat penting dalam analisis interaksi ligan-reseptor (Lim *et al.*, 2021).

#### 4.14 EC50, IC50, dan Parameter Farmakodinamik

EC50 merupakan konsentrasi ligan yang menghasilkan 50% dari respons maksimal dan digunakan sebagai indikator potensi (Kenakin, 2020). Nilai EC50 yang lebih rendah menunjukkan potensi yang lebih tinggi (Lim *et al.*, 2021). Selain EC50, terdapat parameter lain seperti IC50 yang digunakan untuk mengukur konsentrasi ligan yang menghambat 50% aktivitas biologis (Hauser *et al.*, 2022). Parameter ini sering digunakan untuk antagonis atau inhibitor (Cohen, 2021). Menurut Kenakin (2020), parameter farmakodinamik ini sangat penting dalam pengembangan obat karena membantu menentukan dosis optimal. parameter ini juga digunakan untuk membandingkan efektivitas berbagai ligan (Purvis & Lahav, 2021). EC50 dan IC50 merupakan indikator penting dalam analisis farmakodinamik (Lim *et al.*, 2021).

#### 4.15 Faktor yang Mempengaruhi Respons Ligan

Respons terhadap ligan tidak hanya ditentukan oleh konsentrasi ligan tetapi juga oleh berbagai faktor lain seperti jumlah reseptor, sensitivitas sel, dan kondisi lingkungan (Lim *et al.*, 2021). Jumlah reseptor yang tinggi dapat meningkatkan respons terhadap ligan meskipun konsentrasi ligan rendah (Kenakin, 2020). Menurut Purvis dan Lahav (2021), sensitivitas sel terhadap ligan juga dipengaruhi oleh ekspresi protein downstream dalam jalur sinyal. kondisi fisiologis seperti pH dan suhu dapat mempengaruhi interaksi ligan-reseptor (Cohen, 2021).

Desensitisasi reseptor juga dapat mengurangi respons terhadap ligan meskipun konsentrasi ligan tinggi (Hauser *et al.*, 2022). Hal ini menunjukkan bahwa respons ligan merupakan hasil interaksi kompleks antara berbagai faktor biologis (Lim *et al.*, 2021).

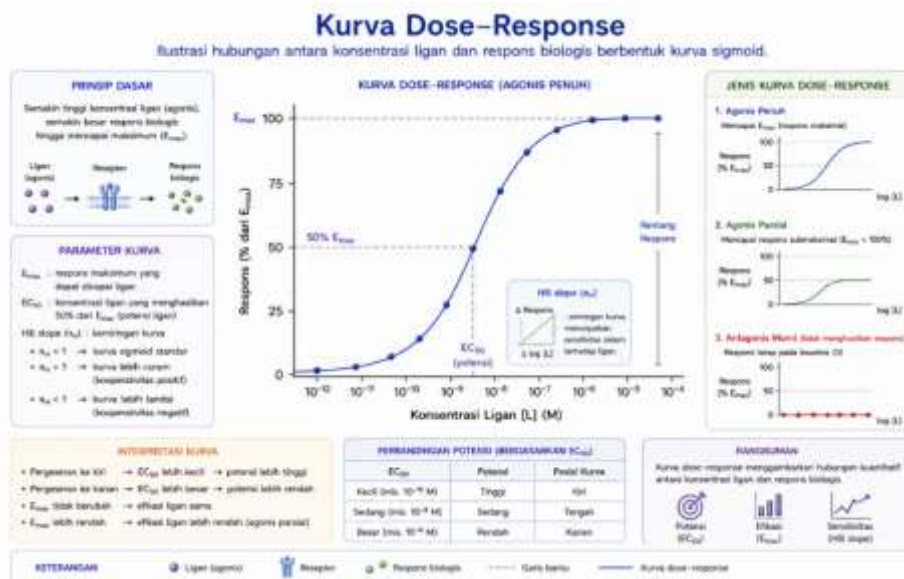
#### 4.16 Konsep Farmakodinamik Lanjut

Farmakodinamik merupakan studi tentang hubungan antara konsentrasi obat dan efek biologis yang dihasilkan (Kenakin, 2020). Dalam konteks ligan, farmakodinamik mencakup analisis interaksi ligan-reseptor dan jalur transduksi sinyal (Lim *et al.*, 2021). Menurut Hauser *et al.* (2022), farmakodinamik modern tidak hanya mempertimbangkan potensi dan efikasi tetapi juga konsep seperti

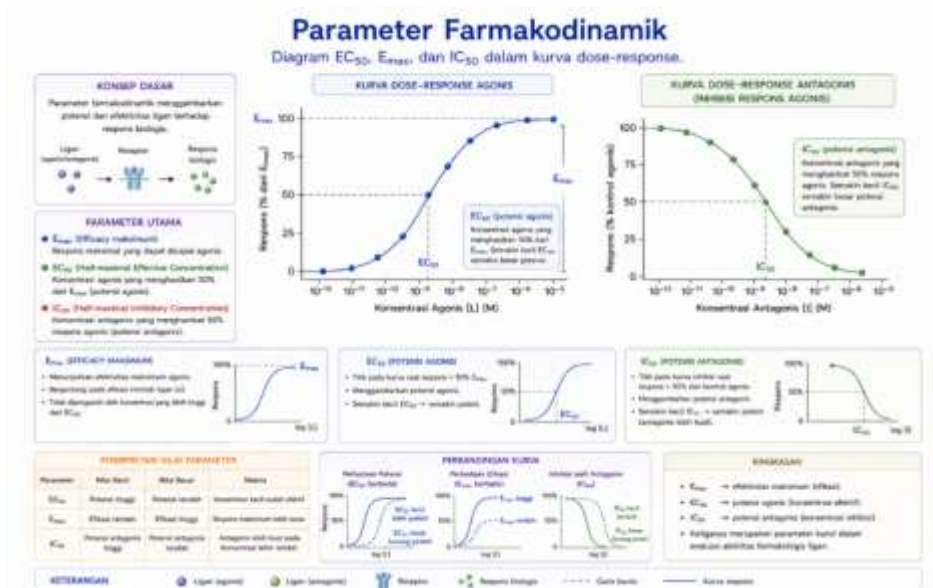
signaling bias dan kinetika ligan. Hal ini memungkinkan pengembangan obat yang lebih spesifik dan efektif (Purvis & Lahav, 2021). Model matematis digunakan untuk memprediksi respons biologis terhadap ligan (Cohen, 2021). Pendekatan ini membantu dalam desain obat dan optimasi terapi (Kenakin, 2020). Farmakodinamik merupakan aspek penting dalam memahami karakteristik ligan dan aplikasinya dalam terapi (Lim *et al.*, 2021).

## 4.17 Integrasi Konsep Ligan dalam Sistem Biologis

Ligan merupakan komponen utama dalam komunikasi antar sel yang bekerja melalui interaksi kompleks dengan reseptor (Lodish *et al.*, 2021). Berbagai karakteristik ligan seperti potensi, efikasi, dan kinetika menentukan respons biologis yang dihasilkan (Kenakin, 2020). Integrasi berbagai konsep seperti dose-response,  $EC_{50}$ , dan signaling bias memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam tentang fungsi ligan dalam sistem biologis (Lim *et al.*, 2021). pemahaman ini sangat penting dalam pengembangan terapi berbasis molekuler (Hauser *et al.*, 2022). Studi tentang ligan memberikan dasar penting dalam biologi sel dan farmakologi modern (Purvis & Lahav, 2021).



**Gambar 4. 5. Kurva Dose-Response**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Kenakin (2020)



**Gambar 4. 6. Parameter Farmakodinamik**  
Sumber: Hauser *et al.* (2022)

## BAB 5

# TRANSDUKSI SINYAL DAN SECOND MESSENGER

### 5.1 Konsep Dasar Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal merupakan proses biologis di mana sinyal eksternal yang diterima oleh reseptor diubah menjadi respons intraseluler melalui serangkaian reaksi molekuler (Lim *et al.*, 2021). Proses ini memungkinkan sel untuk merespons perubahan lingkungan secara cepat dan terkoordinasi (Purvis & Lahav, 2021). Transduksi sinyal melibatkan berbagai komponen seperti reseptor, protein adaptor, enzim, dan second messenger yang bekerja secara terintegrasi (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), proses transduksi sinyal dimulai dengan pengikatan ligan pada reseptor yang memicu perubahan konformasi reseptor. Perubahan ini kemudian mengaktifkan jalur sinyal intraseluler melalui interaksi protein-protein spesifik (Cohen, 2021). Jalur ini dapat melibatkan berbagai mekanisme seperti fosforilasi protein dan produksi second messenger (Kenakin, 2020).

transduksi sinyal bersifat dinamis dan dapat diatur oleh berbagai mekanisme seperti umpan balik dan desensitisasi (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini memungkinkan sel untuk mengontrol intensitas dan durasi respons terhadap sinyal (Altschuler & Wu, 2022). transduksi sinyal merupakan proses kunci dalam komunikasi antar sel.

### 5.2 Tahapan dalam Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal terdiri dari beberapa tahapan utama yaitu penerimaan sinyal (reception), transduksi (signal relay), dan respons seluler (response) (Lodish *et al.*, 2021). Pada tahap penerimaan, ligan

berikatan dengan reseptor yang spesifik pada membran atau di dalam sel (Lim *et al.*, 2021).

Tahap transduksi melibatkan aktivasi berantai molekul intraseluler seperti protein kinase yang memperkuat sinyal (Cohen, 2021). Proses ini sering melibatkan second messenger yang berfungsi sebagai mediator sinyal (Kenakin, 2020).

Tahap akhir adalah respons seluler yang dapat berupa perubahan ekspresi gen, aktivitas enzim, atau perubahan metabolisme (Purvis & Lahav, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), setiap tahap ini diatur secara ketat untuk memastikan respons yang tepat.

### 5.3 Second Messenger: Definisi dan Peran

*Second messenger* merupakan molekul kecil intraseluler yang berfungsi untuk mentransmisikan sinyal dari reseptor ke target di dalam sel (Kenakin, 2020). Molekul ini berperan dalam memperkuat sinyal sehingga respons seluler dapat terjadi dengan efisien (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lodish *et al.* (2021), second messenger utama meliputi cAMP,  $\text{Ca}^{2+}$ , IP3, dan DAG. Molekul ini dapat mengaktifkan berbagai protein target seperti protein kinase dan enzim metabolik (Cohen, 2021).

Second messenger memiliki karakteristik berupa difusi cepat dan kemampuan untuk mengaktifkan banyak target secara simultan (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini memungkinkan amplifikasi sinyal yang signifikan (Lim *et al.*, 2021).

### 5.4 cAMP sebagai Second Messenger

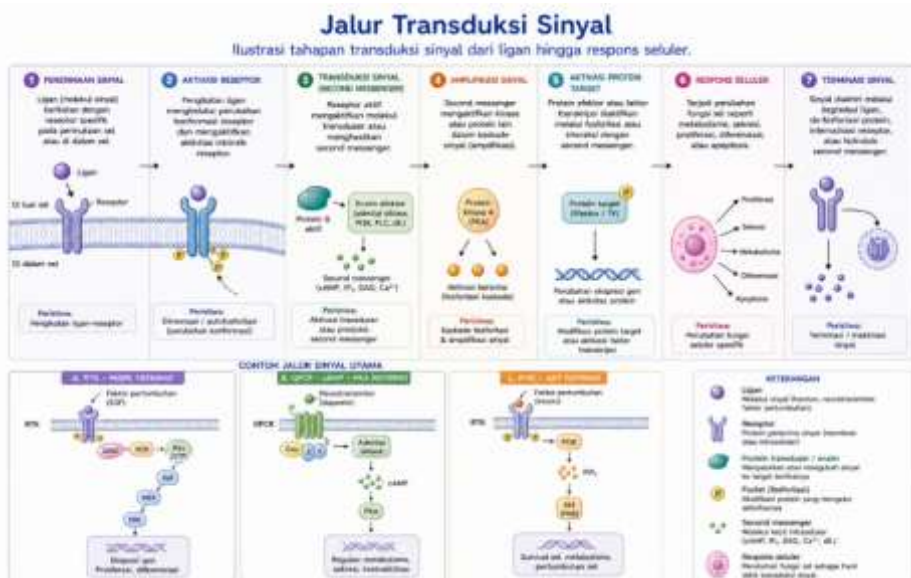
cAMP (cyclic adenosine monophosphate) merupakan salah satu second messenger yang paling penting dalam transduksi sinyal (Kenakin, 2020). Molekul ini dihasilkan dari ATP oleh enzim adenilat siklase yang diaktifkan oleh protein G (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lodish *et al.* (2021), cAMP berfungsi mengaktifkan protein kinase A (PKA) yang kemudian memfosforilasi berbagai protein target. Proses ini menghasilkan perubahan aktivitas enzim dan ekspresi gen (Cohen, 2021).

Regulasi cAMP dilakukan oleh enzim fosfodiesterase yang menguraikan cAMP menjadi AMP (Purvis & Lahav, 2021). Mekanisme ini penting untuk mengontrol durasi sinyal (Lim *et al.*, 2021).

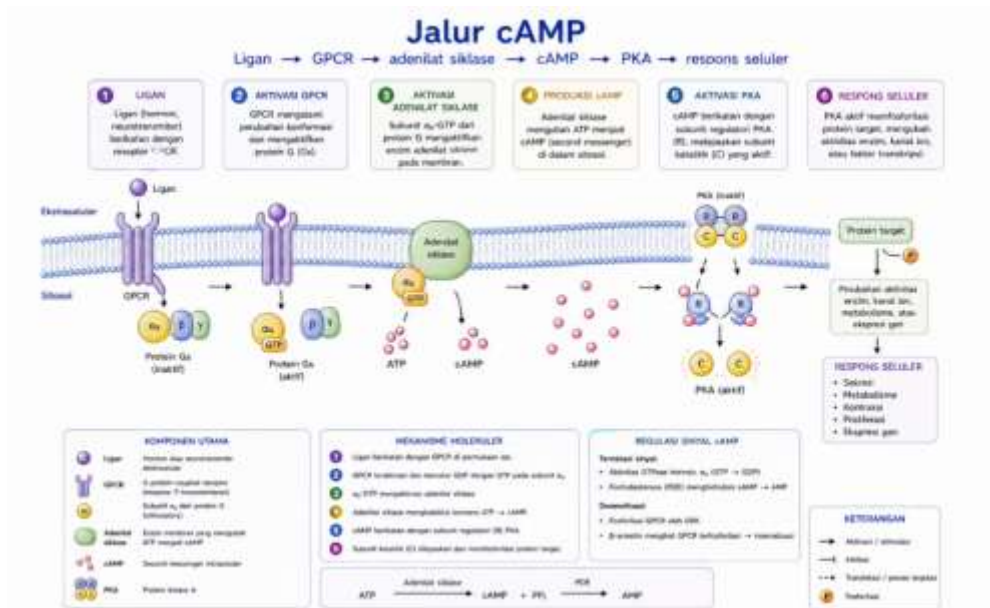
## 5.5 Peran $\text{Ca}^{2+}$ sebagai Second Messenger

Ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) merupakan second messenger yang berperan penting dalam berbagai proses seluler seperti kontraksi otot, sekresi hormon, dan transmisi sinyal saraf (Purves *et al.*, 2020). Konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sel diatur secara ketat melalui pompa dan kanal ion (Lim *et al.*, 2021). Menurut Purves *et al.* (2020), peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dapat mengaktifkan protein seperti calmodulin yang mengatur aktivitas enzim.  $\text{Ca}^{2+}$  juga berperan dalam aktivasi protein kinase tertentu (Cohen, 2021).

Dinamika  $\text{Ca}^{2+}$  sering terjadi dalam bentuk osilasi yang membawa informasi spesifik (Purvis & Lahav, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa  $\text{Ca}^{2+}$  merupakan mediator penting dalam komunikasi seluler.



**Gambar 5. 1. Jalur Transduksi Sinyal**  
Sumber: Diadaptasi dari Lim *et al.* (2021)



**Gambar 5. 2. Jalur cAMP**  
Sumber: Lodish *et al.* (2021)

## 5.6 IP3 (Inositol 1,4,5-trifosfat) sebagai Second Messenger

Inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) merupakan salah satu second messenger penting yang berperan dalam transduksi sinyal berbasis kalsium (Lim *et al.*, 2021). Molekul ini dihasilkan melalui hidrolisis fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP2) oleh enzim fosfolipase C (PLC) yang diaktifkan oleh reseptor tertentu seperti GPCR dan RTK (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lodish *et al.* (2021), IP3 berfungsi dengan berikatan pada reseptor IP3 yang terdapat pada membran retikulum endoplasma. Ikatan ini memicu pelepasan ion  $Ca^{2+}$  dari retikulum endoplasma ke sitoplasma (Purves *et al.*, 2020). Peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  ini kemudian mengaktifkan berbagai protein target seperti calmodulin dan protein kinase (Cohen, 2021).

IP3 memiliki peran penting dalam koordinasi respons seluler seperti kontraksi otot, sekresi hormon, dan regulasi metabolisme (Purvis & Lahav, 2021). Dinamika produksi IP3 juga mempengaruhi pola osilasi  $Ca^{2+}$  dalam sel (Lim *et al.*, 2021). IP3 merupakan mediator penting dalam komunikasi seluler berbasis kalsium.

## 5.7 DAG (Diacylglycerol) dan Aktivasi Protein Kinase C

Diacylglycerol (DAG) merupakan second messenger yang dihasilkan bersamaan dengan IP<sub>3</sub> melalui aktivitas fosfolipase C (Lodish *et al.*, 2021). Berbeda dengan IP<sub>3</sub> yang bersifat larut dalam sitoplasma, DAG tetap berada di membran plasma karena sifat hidrofobiknya (Lim *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), DAG berfungsi mengaktifkan protein kinase C (PKC), yaitu enzim yang berperan dalam fosforilasi berbagai protein target. Aktivasi PKC memerlukan keberadaan DAG dan Ca<sup>2+</sup> sebagai kofaktor (Purvis & Lahav, 2021).

PKC memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis seperti proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis (Hanahan, 2022). PKC juga berperan dalam regulasi respon imun dan aktivitas neuron (Lim *et al.*, 2021). DAG merupakan komponen penting dalam jalur transduksi sinyal yang melibatkan PKC.

## 5.8 Protein Kinase C (PKC): Struktur dan Fungsi

Protein kinase C (PKC) merupakan keluarga enzim kinase yang berfungsi dalam mentransduksi sinyal melalui fosforilasi protein target (Cohen, 2021). PKC terdiri dari beberapa isoform yang memiliki perbedaan dalam regulasi dan fungsi biologis (Lim *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), PKC diaktifkan oleh kombinasi DAG, Ca<sup>2+</sup>, dan fosfolipid membran. Aktivasi ini menyebabkan perubahan konformasi PKC yang memungkinkan enzim tersebut berinteraksi dengan substratnya (Purvis & Lahav, 2021).

PKC berperan dalam berbagai jalur sinyal yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan respons stres (Hanahan, 2022). PKC juga berperan dalam modulasi aktivitas reseptor dan interaksi antar jalur sinyal (Lim *et al.*, 2021). Gangguan pada fungsi PKC dapat menyebabkan berbagai penyakit termasuk kanker dan gangguan kardiovaskular (Hanahan, 2022). Oleh karena itu, PKC menjadi target penting dalam penelitian biomedis (Cohen, 2021).

## 5.9 Amplifikasi Sinyal Lanjutan dalam Jalur IP3/DAG

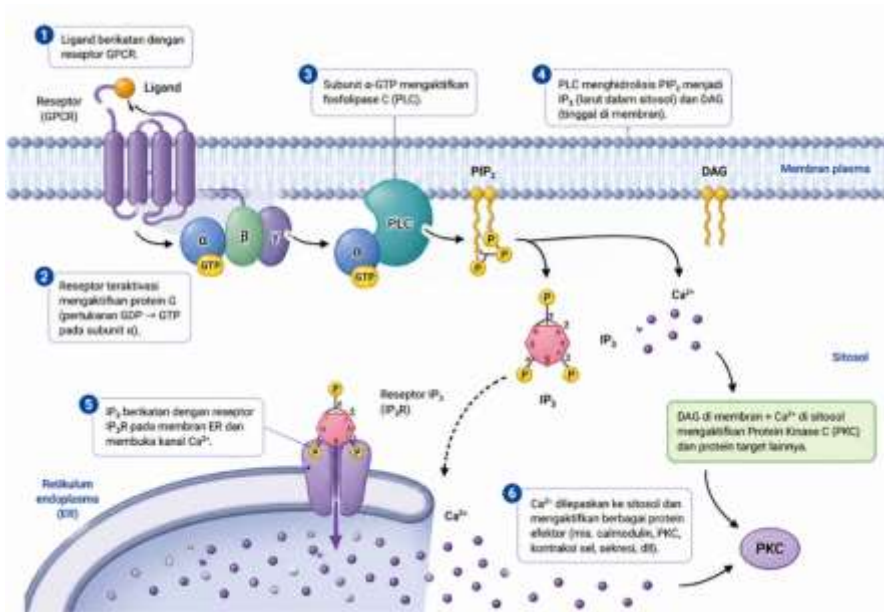
Amplifikasi sinyal merupakan mekanisme yang memungkinkan satu molekul ligan menghasilkan respons biologis yang besar melalui aktivasi berantai (Kenakin, 2020). Dalam jalur IP3/DAG, amplifikasi terjadi melalui pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dan aktivasi PKC yang memicu berbagai jalur downstream (Lim *et al.*, 2021). Menurut Purvis dan Lahav (2021), peningkatan kecil dalam konsentrasi IP3 dapat menghasilkan pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dalam jumlah besar, yang kemudian mengaktifkan banyak protein target. Hal ini menunjukkan bahwa sistem second messenger sangat efisien dalam memperkuat sinyal (Cohen, 2021).

Amplifikasi juga terjadi melalui interaksi antara jalur IP3/DAG dengan jalur sinyal lain seperti MAPK (Lim *et al.*, 2021). Crosstalk ini memungkinkan integrasi sinyal yang lebih kompleks (Altschuler & Wu, 2022). Amplifikasi sinyal dalam jalur IP3/DAG merupakan aspek penting dalam efisiensi komunikasi antar sel.

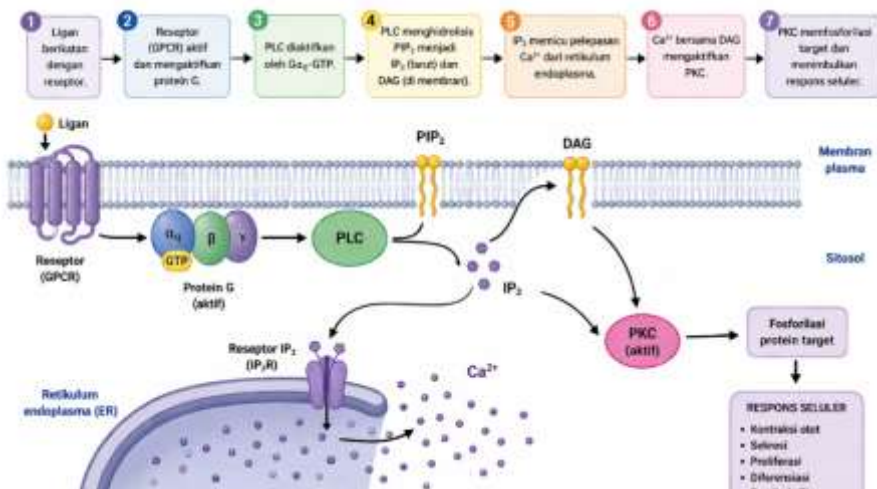
## 5.10 Integrasi Jalur Second Messenger

Second messenger seperti cAMP,  $\text{Ca}^{2+}$ , IP3, dan DAG tidak bekerja secara terpisah, melainkan terintegrasi dalam jaringan sinyal yang kompleks (Lim *et al.*, 2021). Integrasi ini memungkinkan sel untuk menghasilkan respons yang lebih spesifik dan terkoordinasi (Purvis & Lahav, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), interaksi antara berbagai second messenger memungkinkan modulasi respons seluler berdasarkan konteks lingkungan. Misalnya, interaksi antara cAMP dan  $\text{Ca}^{2+}$  dapat menghasilkan efek yang berbeda dibandingkan masing-masing sinyal secara terpisah (Cohen, 2021).

Integrasi ini juga melibatkan mekanisme umpan balik yang mengontrol intensitas dan durasi sinyal (Purvis & Lahav, 2021). Sistem second messenger merupakan jaringan yang dinamis dan adaptif dalam komunikasi seluler.



**Gambar 5. 3. Jalur IP<sub>3</sub> dan DAG**  
Sumber: Diadaptasi dari Lodish *et al.* (2021)



**Gambar 5. 4. Jalur IP<sub>3</sub>/DAG/PKC**  
Sumber: Lim *et al.* (2021)

### 5.11 Jalur MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase)

Jalur MAPK merupakan salah satu jalur transduksi sinyal utama yang berperan dalam regulasi pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel (Lemmon & Schlessinger, 2010). Jalur ini diaktifkan oleh berbagai ligan seperti faktor pertumbuhan yang berikatan dengan reseptor tirosin kinase (RTK) (Lim *et al.*, 2021). Aktivasi ini memicu serangkaian fosforilasi berantai yang melibatkan protein kinase seperti Ras, Raf, MEK, dan ERK (Hanahan, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), jalur MAPK bekerja melalui mekanisme kaskade di mana satu protein kinase mengaktifkan protein kinase berikutnya. Aktivasi Ras sebagai GTPase merupakan langkah awal yang penting dalam jalur ini (Lemmon & Schlessinger, 2010). Selanjutnya, Raf mengaktifkan MEK, yang kemudian mengaktifkan ERK untuk mentransduksi sinyal ke nukleus (Cohen, 2021).

ERK yang aktif akan memfosforilasi faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen yang terkait dengan proliferasi dan diferensiasi sel (Hanahan, 2022). Jalur MAPK juga memiliki mekanisme regulasi seperti umpan balik negatif untuk mencegah aktivasi berlebihan (Purvis & Lahav, 2021). Jalur MAPK merupakan komponen penting dalam komunikasi seluler.

### 5.12 Jalur PI3K/AKT dalam Transduksi Sinyal

Jalur PI3K/AKT merupakan jalur sinyal penting yang berperan dalam regulasi kelangsungan hidup sel, metabolisme, dan pertumbuhan (Lim *et al.*, 2021). Jalur ini diaktifkan oleh reseptor seperti RTK dan GPCR yang memicu aktivasi fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), PI3K mengubah PIP2 menjadi PIP3 yang berfungsi sebagai docking site bagi protein AKT. Aktivasi AKT terjadi melalui fosforilasi oleh kinase lain seperti PDK1 (Cohen, 2021). AKT yang aktif kemudian mengatur berbagai target yang berperan dalam kelangsungan hidup sel dan metabolisme (Hanahan, 2022).

Jalur PI3K/AKT juga memiliki peran penting dalam mencegah apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel (Purvis & Lahav, 2021). Jalur ini berinteraksi dengan jalur MAPK melalui mekanisme crosstalk (Altschuler & Wu, 2022). PI3K/AKT merupakan jalur utama dalam regulasi fungsi seluler.

### 5.13 Crosstalk antara Jalur MAPK dan PI3K/AKT

Crosstalk antara jalur MAPK dan PI3K/AKT memungkinkan integrasi sinyal yang kompleks dalam sel (Lim *et al.*, 2021). Interaksi ini memungkinkan sel untuk merespons berbagai stimulus secara simultan dan menghasilkan respons yang terkoordinasi (Purvis & Lahav, 2021). Menurut Altschuler dan Wu (2022), jalur MAPK dan PI3K/AKT dapat saling memperkuat atau menghambat tergantung pada konteks seluler. Hal ini memberikan fleksibilitas dalam regulasi respons seluler (Hanahan, 2022).

Crosstalk ini juga berperan dalam meningkatkan robustnes sistem terhadap gangguan (Lim *et al.*, 2021). Dengan adanya jalur alternatif, sel tetap dapat berfungsi meskipun salah satu jalur mengalami gangguan (Cohen, 2021). Interaksi antar jalur sinyal merupakan aspek penting dalam komunikasi seluler.

### 5.14 Signaling Cascade Kompleks dan Amplifikasi

Signaling cascade merupakan rangkaian reaksi berantai yang memungkinkan amplifikasi sinyal dalam sel (Kenakin, 2020). Dalam jalur MAPK dan PI3K/AKT, amplifikasi terjadi melalui aktivasi berulang protein kinase (Lim *et al.*, 2021). Menurut Purvis dan Lahav (2021), satu molekul ligan dapat menghasilkan aktivasi ratusan protein target melalui cascade ini. Hal ini menunjukkan efisiensi tinggi dalam sistem transduksi sinyal (Cohen, 2021).

Signaling cascade juga memungkinkan integrasi berbagai sinyal melalui interaksi antar jalur (Altschuler & Wu, 2022). Cascade ini merupakan mekanisme utama dalam komunikasi seluler yang kompleks (Lim *et al.*, 2021).

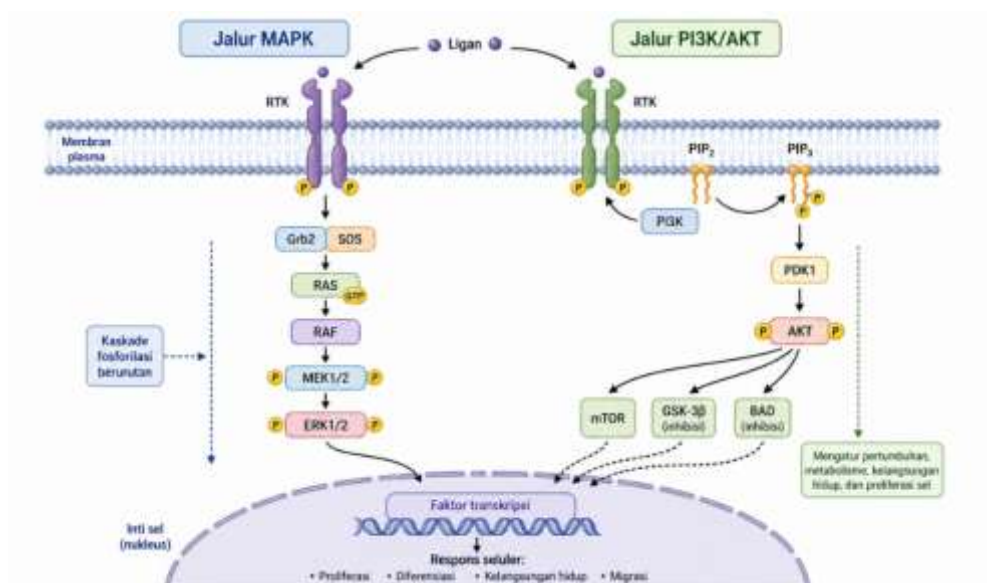
### 5.15 Regulasi dan Umpan Balik dalam Jalur Sinyal

Jalur sinyal dalam sel diatur oleh berbagai mekanisme regulasi seperti umpan balik positif dan negatif (Cohen, 2021). Umpan balik negatif berfungsi untuk menghentikan sinyal setelah respons tercapai (Lim *et al.*, 2021). Menurut Purvis dan Lahav (2021), umpan balik positif dapat memperkuat sinyal untuk menghasilkan respons yang lebih kuat. Mekanisme ini penting dalam memastikan bahwa respons seluler terjadi secara tepat (Hanahan, 2022).

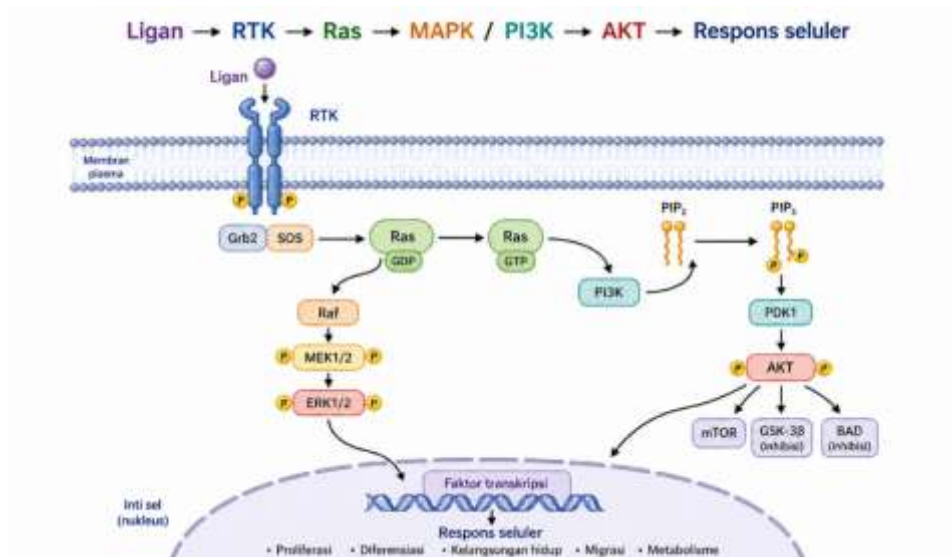
Protein fosfatase berperan dalam menghambat aktivitas kinase untuk mengontrol jalur sinyal (Cohen, 2021). Regulasi jalur sinyal sangat penting dalam menjaga keseimbangan sistem biologis.

## 5.16 Peran Jalur Sinyal dalam Penyakit dan Terapi

Gangguan pada jalur MAPK dan PI3K/AKT sering dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti kanker (Hanahan, 2022). Mutasi pada komponen jalur ini dapat menyebabkan aktivasi konstitutif yang mengarah pada proliferasi sel yang tidak terkendali (Lemmon & Schlessinger, 2010). Menurut Hanahan (2022), inhibitor kinase digunakan dalam terapi kanker untuk menghambat jalur sinyal yang abnormal. Terapi yang menargetkan PI3K/AKT juga sedang dikembangkan untuk berbagai penyakit (Lim *et al.*, 2021). Pemahaman tentang jalur sinyal ini sangat penting dalam pengembangan terapi modern (Hauser *et al.*, 2022).



**Gambar 5. 5. Jalur MAPK dan PI3K/AKT**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Lim *et al.* (2021)



**Gambar 5. 6. Signaling Cascade Kompleks**

**Sumber:** Lemmon & Schlessinger (2010)

## BAB 6

# REGULASI EKSPRESI GEN DALAM KOMUNIKASI SEL

### 6.1 Konsep Dasar Regulasi Ekspresi Gen

Regulasi ekspresi gen merupakan proses pengaturan aktivitas gen dalam menghasilkan produk fungsional seperti RNA dan protein sebagai respons terhadap sinyal seluler (Lodish *et al.*, 2021). Proses ini memungkinkan sel untuk menyesuaikan fungsi dan perilakunya sesuai dengan kondisi lingkungan dan kebutuhan fisiologis (Altschuler & Wu, 2022). Regulasi ekspresi gen merupakan tahap akhir dari banyak jalur transduksi sinyal yang dimediasi oleh ligan dan reseptor (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), sinyal eksternal yang diterima oleh reseptor akan diteruskan melalui jalur transduksi hingga mencapai nukleus, di mana faktor transkripsi diaktifkan. Faktor transkripsi ini kemudian berikatan dengan DNA untuk mengatur ekspresi gen tertentu (Cohen, 2021). Aktivitas ini memungkinkan sel untuk merespons sinyal dengan cara mengubah pola ekspresi gen (Purvis & Lahav, 2021).

Regulasi ekspresi gen bersifat dinamis dan dapat terjadi dalam berbagai tingkat, mulai dari transkripsi hingga translasi dan modifikasi pascatranslasi (Nelson & Cox, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa kontrol ekspresi gen merupakan proses kompleks yang melibatkan banyak mekanisme (Lodish *et al.*, 2021).

### 6.2 Faktor Transkripsi dan Mekanisme Kerjanya

Faktor transkripsi merupakan protein yang berperan dalam mengatur ekspresi gen dengan cara berikatan dengan urutan DNA spesifik (Lodish *et al.*, 2021). Protein ini berfungsi sebagai mediator antara sinyal seluler dan perubahan ekspresi gen (Lim *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), faktor transkripsi diaktifkan melalui

modifikasi seperti fosforilasi yang dipicu oleh jalur transduksi sinyal. Aktivasi ini memungkinkan faktor transkripsi untuk berpindah ke nukleus dan berikatan dengan promotor atau enhancer gen target (Purvis & Lahav, 2021).

Faktor transkripsi dapat berfungsi sebagai aktivator atau represor tergantung pada konteks seluler (Altschuler & Wu, 2022). faktor transkripsi memainkan peran penting dalam menentukan pola ekspresi gen dalam sel.

### 6.3 Jalur Sinyal menuju Nukleus

Jalur transduksi sinyal yang mengarah ke nukleus melibatkan berbagai protein kinase yang mengaktifkan faktor transkripsi (Lim *et al.*, 2021). Jalur seperti MAPK dan PI3K/AKT merupakan contoh penting yang menghubungkan sinyal eksternal dengan regulasi gen (Hanahan, 2022). Menurut Lim *et al.* (2021), protein kinase dalam jalur ini memfosforilasi faktor transkripsi atau protein regulator lainnya. Hal ini memungkinkan perubahan aktivitas protein yang mengatur ekspresi gen (Cohen, 2021).

Beberapa jalur sinyal dapat langsung mempengaruhi struktur kromatin untuk mengatur akses DNA (Purvis & Lahav, 2021). Jalur sinyal memainkan peran penting dalam mengontrol ekspresi gen.

### 6.4 Regulasi Epigenetik dalam Ekspresi Gen

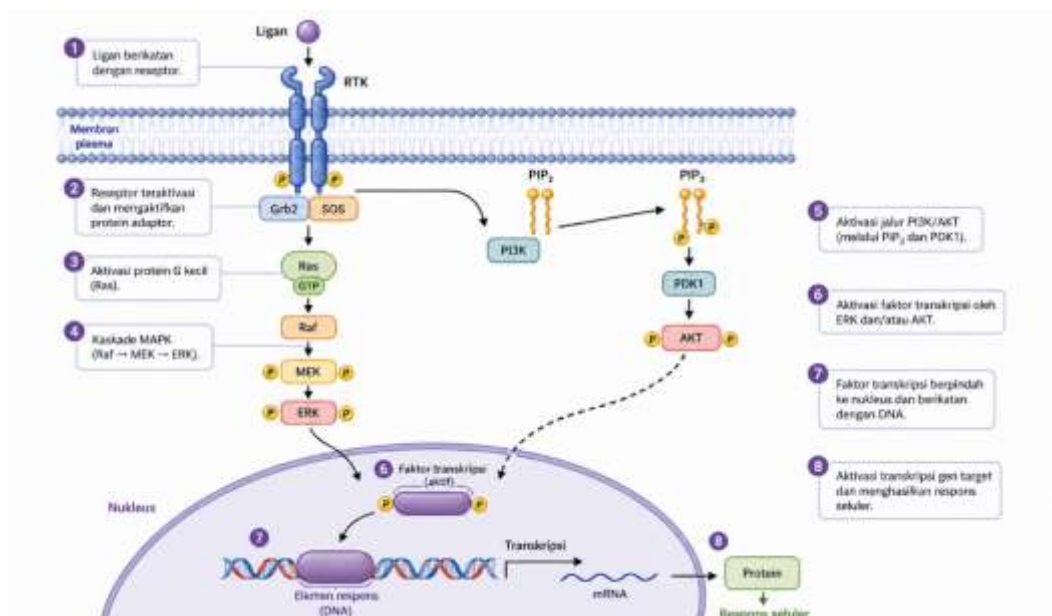
Regulasi epigenetik merupakan mekanisme yang mengatur ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA (Nelson & Cox, 2021). Mekanisme ini melibatkan modifikasi DNA dan histon yang mempengaruhi aksesibilitas gen (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), modifikasi histon seperti asetilasi dan metilasi dapat mengaktifkan atau menekan ekspresi gen. metilasi DNA juga berperan dalam mengatur aktivitas gen (Purvis & Lahav, 2021).

Regulasi epigenetik sangat penting dalam perkembangan dan diferensiasi sel (Altschuler & Wu, 2022). Mekanisme ini memungkinkan sel dengan DNA yang sama memiliki fungsi yang berbeda (Lim *et al.*, 2021).

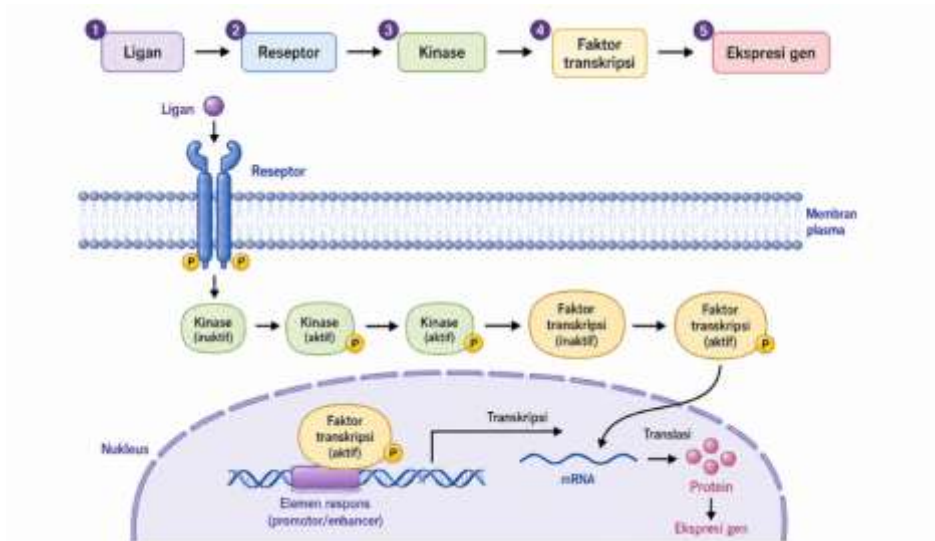
## 6.5 Peran MicroRNA dalam Regulasi Gen

MicroRNA (miRNA) merupakan molekul RNA kecil yang berperan dalam regulasi ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi (Nelson & Cox, 2021). miRNA bekerja dengan mengikat mRNA target dan menghambat translasi atau menyebabkan degradasi mRNA (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), miRNA berperan penting dalam mengatur berbagai proses biologis seperti proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. miRNA juga berfungsi dalam menjaga keseimbangan ekspresi gen (Purvis & Lahav, 2021).

Gangguan dalam regulasi miRNA dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti kanker (Hanahan, 2022). miRNA merupakan komponen penting dalam regulasi ekspresi gen.



**Gambar 6. 1. Regulasi Ekspresi Gen**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Lim *et al.* (2021)



**Gambar 6. 2. Jalur Sinyal ke Nukleus**  
**Sumber:** Lodish *et al.* (2021)

## 6.6 Regulasi Translasi dalam Ekspresi Gen

Regulasi translasi merupakan tahap penting dalam ekspresi gen yang menentukan seberapa banyak protein yang dihasilkan dari mRNA tertentu (Nelson & Cox, 2021). Proses ini memungkinkan kontrol cepat terhadap produksi protein tanpa harus mengubah tingkat transkripsi (Lodish *et al.*, 2021). Regulasi translasi sering terjadi melalui mekanisme pengikatan protein regulator pada mRNA yang mempengaruhi efisiensi ribosom (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lodish *et al.* (2021), faktor inisiasi translasi seperti eIF (eukaryotic initiation factors) memainkan peran penting dalam mengontrol proses ini. Aktivitas faktor ini dapat dimodulasi oleh jalur sinyal seperti mTOR yang menghubungkan kondisi nutrisi dengan sintesis protein (Cohen, 2021). microRNA juga berperan dalam menghambat translasi dengan mengikat mRNA target (Purvis & Lahav, 2021).

Regulasi translasi sangat penting dalam respons cepat terhadap perubahan lingkungan seperti stres atau ketersediaan nutrisi (Altschuler & Wu, 2022). translasi merupakan titik kontrol penting dalam regulasi ekspresi gen.

## 6.7 Regulasi Pascatranslasi (Post-Translational Modification)

Modifikasi pascatranslasi merupakan proses perubahan kimia pada protein setelah sintesis yang mempengaruhi fungsi, lokasi, dan stabilitas protein (Cohen, 2021). Modifikasi ini meliputi fosforilasi, asetilasi, metilasi, ubiquitinasi, dan glikosilasi (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), fosforilasi merupakan modifikasi yang paling umum dan berperan dalam aktivasi atau inaktivasi protein. Proses ini biasanya dimediasi oleh protein kinase yang diaktifkan oleh jalur transduksi sinyal (Lim *et al.*, 2021).

Ubiquitinasi berperan dalam menandai protein untuk degradasi melalui sistem proteasom (Nelson & Cox, 2021). Modifikasi ini penting dalam menjaga kualitas protein dan mencegah akumulasi protein yang rusak (Purvis & Lahav, 2021). Regulasi pascatranslasi memungkinkan kontrol yang cepat dan fleksibel terhadap fungsi protein dalam sel (Altschuler & Wu, 2022).

## 6.8 Proteostasis: Konsep dan Mekanisme

Proteostasis atau protein homeostasis merupakan proses yang menjaga keseimbangan antara sintesis, pelipatan, dan degradasi protein dalam sel (Lodish *et al.*, 2021). Sistem ini sangat penting untuk memastikan bahwa protein dalam sel berfungsi dengan baik (Nelson & Cox, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), proteostasis melibatkan berbagai komponen seperti chaperone protein, sistem ubiquitin-proteasome, dan autophagy. Chaperone membantu pelipatan protein yang benar, sedangkan proteasom dan autophagy bertanggung jawab untuk degradasi protein yang rusak (Cohen, 2021).

Gangguan dalam proteostasis dapat menyebabkan akumulasi protein abnormal yang berkontribusi terhadap penyakit seperti Alzheimer dan Parkinson (Hanahan, 2022). Oleh karena itu, proteostasis merupakan aspek penting dalam kesehatan seluler (Purvis & Lahav, 2021).

## 6.9 Sistem Ubiquitin-Proteasome

Sistem ubiquitin-proteasome merupakan mekanisme utama dalam degradasi protein dalam sel (Nelson & Cox, 2021). Protein yang akan didegradasi ditandai dengan molekul ubiquitin melalui proses yang melibatkan enzim E1, E2, dan E3 (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lodish *et al.* (2021), protein yang telah terubiquitinasi akan dikenali oleh proteasom dan dipecah menjadi peptida kecil. Proses ini penting dalam mengontrol jumlah protein dan menghilangkan protein yang rusak (Cohen, 2021).

Sistem ini juga berperan dalam regulasi jalur sinyal dengan mengontrol stabilitas protein regulator (Lim *et al.*, 2021). Ubiquitin-proteasome merupakan komponen penting dalam regulasi ekspresi gen.

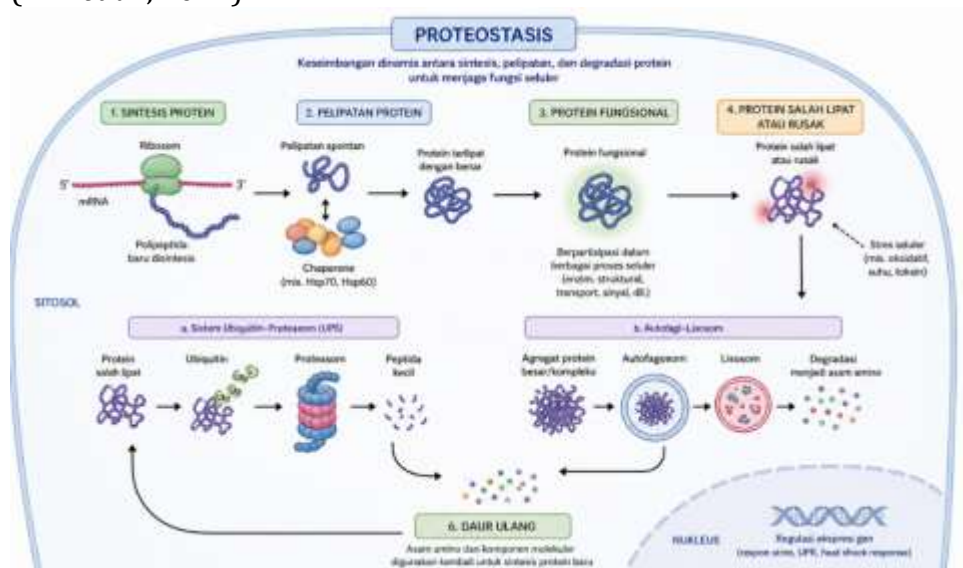
## 6.10 Autophagy dan Degradasi Protein

Autophagy merupakan proses degradasi komponen seluler melalui lisosom yang berperan dalam menjaga homeostasis sel (Nelson & Cox, 2021). Proses ini memungkinkan sel untuk mendaur ulang komponen yang tidak diperlukan atau rusak (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), autophagy diaktifkan dalam kondisi stres seperti kekurangan nutrisi. Proses ini melibatkan pembentukan autofagosom yang kemudian bergabung dengan lisosom untuk mendegradasi isi sel (Cohen, 2021). Autophagy juga berperan dalam regulasi jalur sinyal dan pertahanan terhadap patogen (Purvis & Lahav, 2021). Autophagy merupakan mekanisme penting dalam proteostasis.

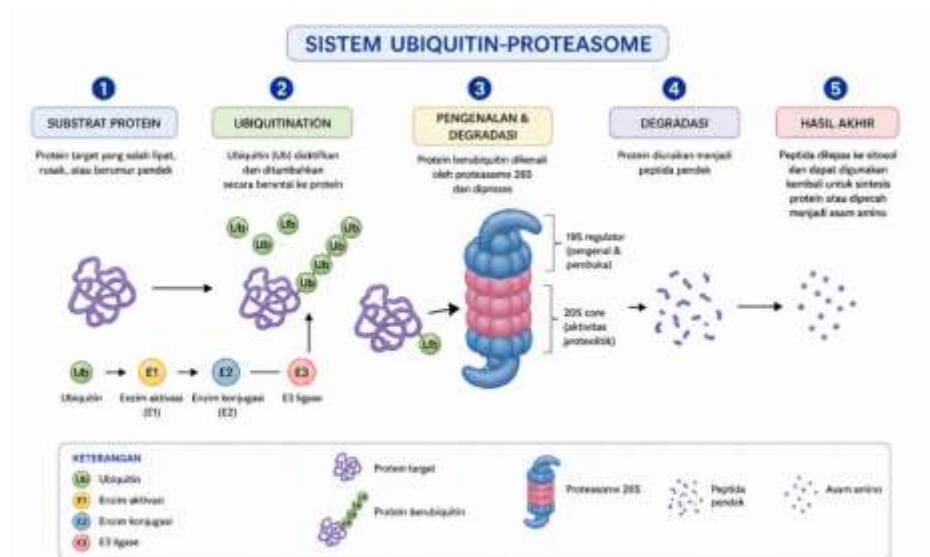
## 6.11 Integrasi Regulasi Translasi dan Proteostasis

Regulasi translasi, modifikasi pascatranslasi, dan proteostasis bekerja secara terintegrasi untuk mengontrol ekspresi gen (Lim *et al.*, 2021). Integrasi ini memungkinkan sel untuk menyesuaikan produksi dan degradasi protein secara dinamis (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Purvis dan Lahav (2021), keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein sangat penting untuk menjaga fungsi seluler. Ketidakseimbangan dalam sistem ini dapat menyebabkan gangguan fungsi sel dan penyakit (Hanahan, 2022). Jalur sinyal seperti mTOR memainkan peran penting dalam mengkoordinasikan regulasi

translasi dan proteostasis (Cohen, 2021). Sistem ini merupakan jaringan kompleks yang mengatur ekspresi gen secara menyeluruh (Lim *et al.*, 2021).



**Gambar 6. 3. Sistem Proteostasis**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Lodish *et al.* (2021)



**Gambar 6. 4. Sistem Ubiquitin-Proteasome**  
**Sumber:** Nelson & Cox (2021)

## 6.12 Integrasi Regulasi Ekspresi Gen dalam Sistem Seluler

Regulasi ekspresi gen dalam sel merupakan hasil integrasi kompleks dari berbagai mekanisme yang melibatkan transkripsi, translasi, dan modifikasi pascatranslasi (Lim *et al.*, 2021). Integrasi ini memungkinkan sel untuk menghasilkan respons yang tepat terhadap berbagai sinyal eksternal dan internal (Altschuler & Wu, 2022). Setiap tingkat regulasi saling berinteraksi untuk memastikan bahwa ekspresi gen berlangsung secara terkoordinasi (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), jalur transduksi sinyal seperti MAPK dan PI3K/AKT memainkan peran penting dalam mengatur aktivitas faktor transkripsi. regulasi epigenetik dan microRNA juga berkontribusi dalam mengontrol ekspresi gen secara halus (Cohen, 2021). Interaksi antar mekanisme ini memungkinkan fleksibilitas dalam respons seluler (Purvis & Lahav, 2021).

Integrasi ini juga melibatkan mekanisme umpan balik yang mengontrol aktivitas gen untuk mencegah respons yang berlebihan (Altschuler & Wu, 2022). regulasi ekspresi gen merupakan sistem dinamis yang memastikan keseimbangan fungsi seluler.

## 6.13 Peran Disregulasi Ekspresi Gen dalam Penyakit

Gangguan dalam regulasi ekspresi gen merupakan salah satu penyebab utama berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit neurodegeneratif, dan gangguan metabolik (Hanahan, 2022). Disregulasi ini dapat terjadi pada berbagai tingkat, mulai dari mutasi gen hingga perubahan epigenetik (Nelson & Cox, 2021). Menurut Hanahan (2022), kanker sering dikaitkan dengan aktivasi gen onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Perubahan ini menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan resistensi terhadap apoptosis (Lim *et al.*, 2021).

Gangguan proteostasis juga dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson akibat akumulasi protein abnormal (Purvis & Lahav, 2021). Regulasi microRNA yang tidak normal juga dapat berkontribusi terhadap berbagai penyakit (Cohen, 2021). Pemahaman tentang regulasi ekspresi gen sangat penting dalam memahami patogenesis penyakit (Altschuler & Wu, 2022).

## 6.14 Terapi Berbasis Regulasi Gen

Perkembangan bioteknologi telah memungkinkan pengembangan terapi yang menargetkan regulasi ekspresi gen (Lim *et al.*, 2021). Terapi gen merupakan pendekatan yang melibatkan pengenalan atau modifikasi gen untuk mengobati penyakit (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), teknik seperti CRISPR-Cas9 memungkinkan pengeditan gen secara spesifik untuk memperbaiki mutasi genetik. Terapi berbasis RNA seperti siRNA dan miRNA digunakan untuk mengatur ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi (Cohen, 2021).

Terapi ini memiliki potensi besar dalam pengobatan penyakit genetik dan kanker (Hanahan, 2022). Namun, tantangan seperti efisiensi pengiriman dan efek samping masih perlu diatasi (Purvis & Lahav, 2021). Terapi berbasis regulasi gen merupakan bidang yang berkembang pesat dalam biomedis modern.

## 6.15 Epigenetic Therapy

Terapi epigenetik merupakan pendekatan yang menargetkan modifikasi epigenetik untuk mengatur ekspresi gen (Cohen, 2021). Obat seperti inhibitor histone deacetylase (HDAC) dan DNA methyltransferase digunakan untuk mengubah pola ekspresi gen (Lim *et al.*, 2021). Menurut Cohen (2021), terapi ini dapat mengaktifkan kembali gen supresor tumor yang terinaktivasi. Terapi epigenetik juga digunakan dalam pengobatan penyakit hematologi dan kanker (Hanahan, 2022).

Pendekatan ini memberikan keuntungan karena dapat memodulasi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA (Purvis & Lahav, 2021). Terapi epigenetik merupakan strategi penting dalam pengobatan modern.

## 6.16 Tantangan dan Prospek Masa Depan

Meskipun telah banyak kemajuan dalam memahami regulasi ekspresi gen, masih terdapat banyak tantangan dalam bidang ini (Lim *et al.*, 2021). Kompleksitas jaringan regulasi gen membuat analisis sistem ini menjadi sulit (Altschuler & Wu, 2022). Menurut Purvis dan Lahav (2021), teknologi seperti single-cell sequencing dan genomics memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam tentang ekspresi

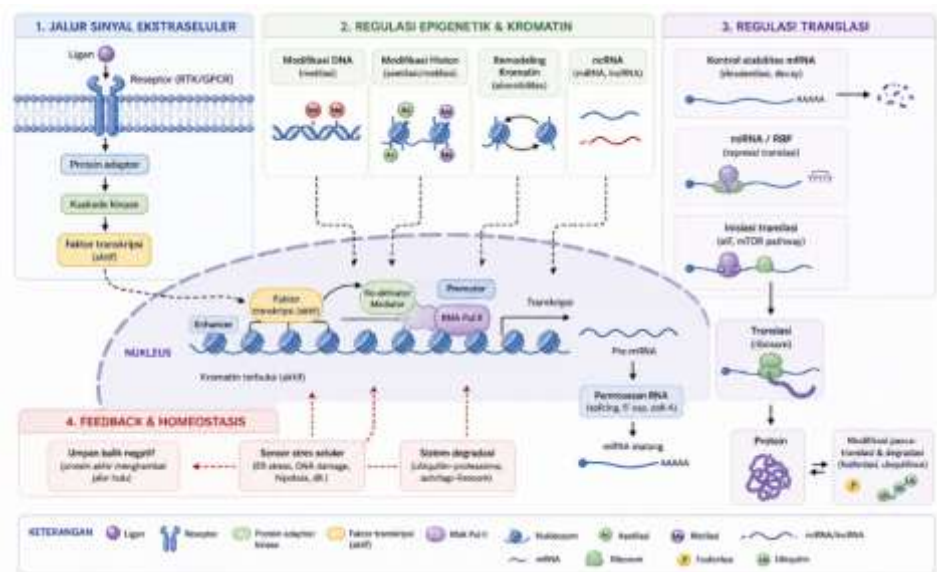
gen. pendekatan sistem biologi digunakan untuk memodelkan jaringan regulasi gen secara komprehensif (Cohen, 2021).

Penelitian masa depan diharapkan dapat mengembangkan terapi yang lebih spesifik dan efektif (Hanahan, 2022). regulasi ekspresi gen merupakan bidang yang memiliki potensi besar dalam biomedis.

## 6.17 Sintesis Konsep Regulasi Ekspresi Gen

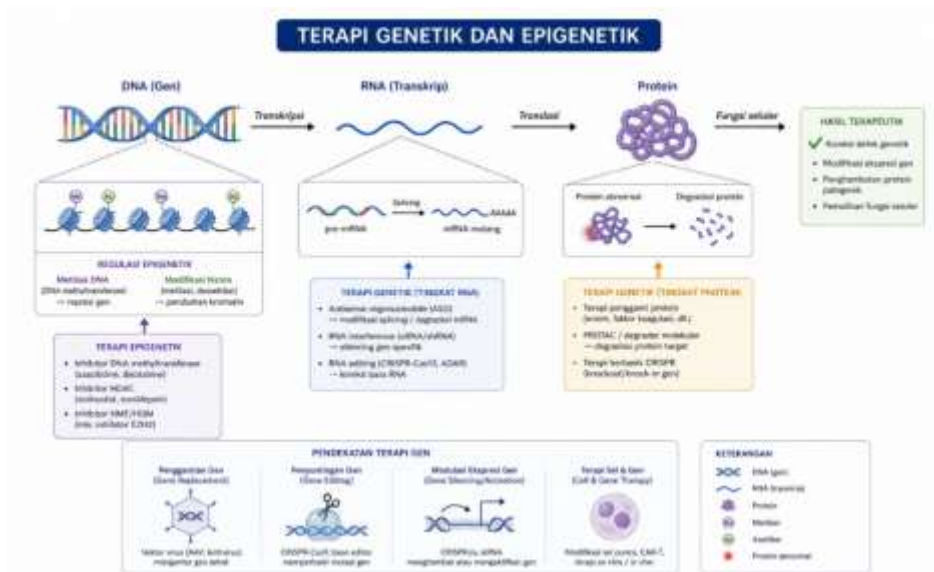
Regulasi ekspresi gen merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme yang bekerja secara terintegrasi (Lodish *et al.*, 2021). Mekanisme ini memungkinkan sel untuk merespons sinyal secara tepat dan menjaga homeostasis (Lim *et al.*, 2021).

Interaksi antara faktor transkripsi, epigenetik, translasi, dan proteostasis memastikan bahwa ekspresi gen berlangsung secara terkoordinasi (Purvis & Lahav, 2021). gangguan dalam sistem ini dapat menyebabkan berbagai penyakit (Hanahan, 2022). Regulasi ekspresi gen sangat penting dalam biologi sel dan pengembangan terapi modern (Altschuler & Wu, 2022).



**Gambar 6. 5. Integrasi Regulasi Ekspresi Gen**

**Sumber:** Diadaptasi dari Lim *et al.* (2021)



**Gambar 6. 6. Terapi Genetik dan Epigenetik**  
Sumber: Cohen (2021)

## BAB 7

# KOMUNIKASI ANTAR SEL DALAM SISTEM FISILOGIS

### 7.1 Konsep Komunikasi Antar Sel dalam Sistem Fisiologis

Komunikasi antar sel dalam sistem fisiologis merupakan proses koordinasi yang memungkinkan berbagai sel dalam organisme multiseluler bekerja secara terintegrasi untuk mempertahankan homeostasis (Lodish *et al.*, 2021). Sistem ini melibatkan interaksi kompleks antara sinyal kimia, reseptor, dan jalur transduksi sinyal yang mengatur fungsi jaringan dan organ (Lim *et al.*, 2021). Komunikasi ini tidak hanya terjadi secara lokal tetapi juga secara sistemik melalui berbagai mekanisme seperti sinyal endokrin dan saraf (Nelson & Cox, 2021).

Menurut Lim *et al.* (2021), komunikasi antar sel memungkinkan koordinasi aktivitas biologis seperti pertumbuhan, metabolisme, dan respons terhadap stres. Sistem ini melibatkan berbagai jenis sinyal seperti autokrin, parakrin, dan endokrin yang memiliki jangkauan dan efek yang berbeda (Purvis & Lahav, 2021). Komunikasi antar sel juga berperan dalam integrasi fungsi organ yang berbeda dalam tubuh (Altschuler & Wu, 2022). sistem komunikasi ini merupakan dasar dari fungsi fisiologis organisme.

### 7.2 Komunikasi Endokrin dalam Sistem Tubuh

Komunikasi endokrin melibatkan pelepasan hormon ke dalam aliran darah untuk mempengaruhi sel target yang berada jauh dari lokasi sekresi (Nelson & Cox, 2021). Sistem ini memungkinkan koordinasi fungsi tubuh secara luas dan berperan dalam regulasi berbagai proses fisiologis seperti metabolisme dan reproduksi (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Nelson dan Cox (2021), hormon seperti insulin dan hormon tiroid merupakan contoh ligan yang bekerja melalui

sistem endokrin. Hormon ini berikatan dengan reseptor spesifik untuk menghasilkan respons seluler yang sesuai (Lim *et al.*, 2021).

Komunikasi endokrin biasanya menghasilkan respons yang lebih lambat tetapi memiliki efek jangka panjang (Purvis & Lahav, 2021). Sistem ini diatur oleh mekanisme umpan balik untuk menjaga keseimbangan hormon (Cohen, 2021).

### 7.3 Komunikasi Saraf (Neuronal Signaling)

Komunikasi saraf merupakan sistem komunikasi cepat yang melibatkan transmisi sinyal listrik dan kimia antar neuron (Purves *et al.*, 2020). Sistem ini memungkinkan respons yang cepat terhadap rangsangan eksternal (Bean, 2020). Menurut Purves *et al.* (2020), sinyal saraf ditransmisikan melalui impuls listrik yang kemudian diubah menjadi sinyal kimia di sinaps melalui pelepasan neurotransmitter. Neurotransmitter ini berikatan dengan reseptor pada neuron target untuk melanjutkan sinyal (Lim *et al.*, 2021).

Komunikasi saraf memiliki keunggulan dalam kecepatan dan presisi dibandingkan komunikasi endokrin (Purvis & Lahav, 2021). Sistem saraf memainkan peran penting dalam koordinasi respons cepat tubuh.

### 7.4 Komunikasi Parakrin dan Autokrin

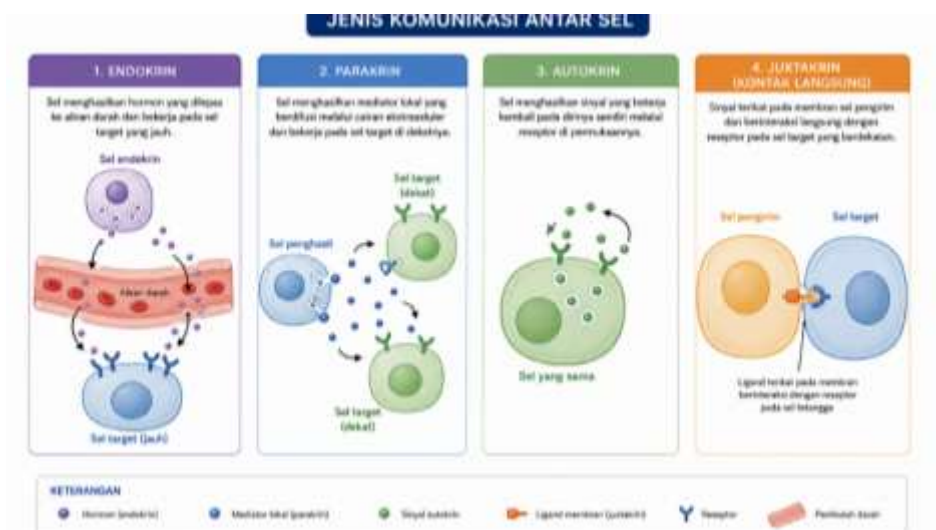
Komunikasi parakrin melibatkan pelepasan sinyal yang mempengaruhi sel-sel di sekitarnya (Lodish *et al.*, 2021). Sinyal ini biasanya bekerja dalam jarak pendek dan memiliki efek lokal (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), komunikasi autokrin merupakan bentuk khusus di mana sel merespons sinyal yang dihasilkannya sendiri. Mekanisme ini sering ditemukan dalam regulasi pertumbuhan sel dan sistem imun (Purvis & Lahav, 2021).

Komunikasi parakrin dan autokrin memungkinkan koordinasi lokal yang efisien dalam jaringan (Altschuler & Wu, 2022). Kedua mekanisme ini penting dalam regulasi mikro-lingkungan seluler.

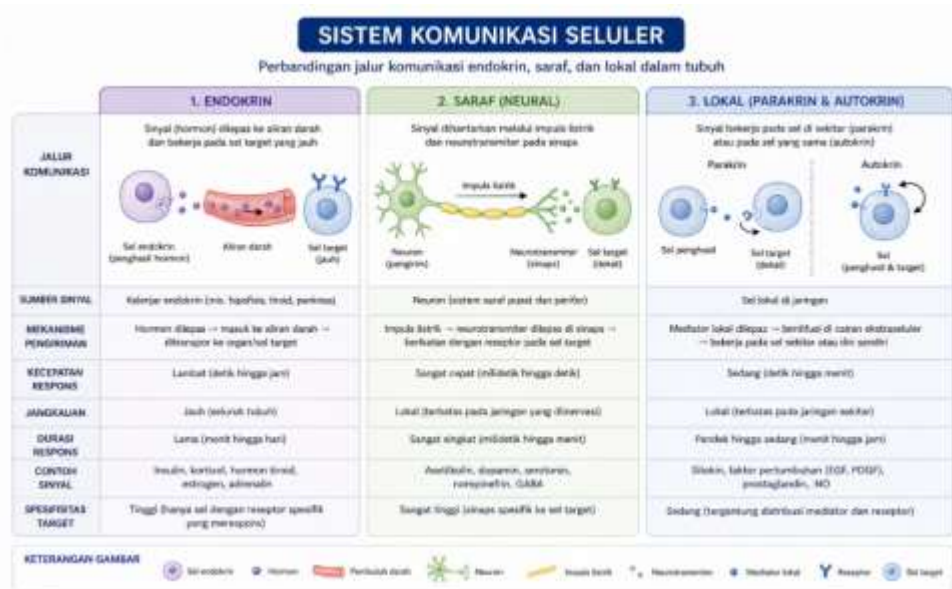
## 7.5 Komunikasi Juxtakrin dan Gap Junction

Komunikasi juxtakrin merupakan interaksi langsung antara sel yang terjadi melalui kontak fisik antar membran sel (Lodish *et al.*, 2021). Mekanisme ini melibatkan protein membran yang berfungsi sebagai ligan dan reseptor (Lim *et al.*, 2021). Komunikasi melalui gap junction memungkinkan transfer langsung molekul kecil dan ion antar sel (Purves *et al.*, 2020). Gap junction terdiri dari kanal protein yang menghubungkan sitoplasma sel yang berdekatan (Bean, 2020).

Menurut Purves *et al.* (2020), komunikasi ini penting dalam koordinasi aktivitas sel dalam jaringan seperti otot jantung. Komunikasi langsung antar sel merupakan mekanisme penting dalam integrasi fungsi jaringan.



**Gambar 7. 1. Jenis Komunikasi Antar Sel**  
**Sumber:** Diadaptasi dari Lodish *et al.* (2021)



**Gambar 7. 2. Sistem Komunikasi Seluler**  
Sumber: Lim *et al.* (2021)

## 7.6 Integrasi Sistem Saraf dan Endokrin

Sistem saraf dan sistem endokrin merupakan dua sistem utama dalam komunikasi antar sel yang bekerja secara terintegrasi untuk mengatur fungsi tubuh (Nelson & Cox, 2021). Sistem saraf berperan dalam respons cepat melalui impuls listrik dan neurotransmitter, sedangkan sistem endokrin menghasilkan respons yang lebih lambat melalui hormon (Purves *et al.*, 2020). Integrasi kedua sistem ini memungkinkan koordinasi respons yang tepat terhadap berbagai rangsangan eksternal dan internal (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), interaksi antara sistem saraf dan endokrin terjadi melalui jalur sinyal yang saling terhubung. Misalnya, sinyal saraf dapat memicu pelepasan hormon dari kelenjar endokrin, yang kemudian mempengaruhi sel target di seluruh tubuh (Lodish *et al.*, 2021). Sebaliknya, hormon juga dapat mempengaruhi aktivitas sistem saraf dengan mengubah fungsi neuron (Purvis & Lahav, 2021).

Integrasi ini memungkinkan tubuh untuk merespons perubahan lingkungan secara cepat sekaligus mempertahankan regulasi jangka panjang (Altschuler & Wu, 2022). sistem saraf dan

endokrin bekerja sebagai satu kesatuan dalam menjaga homeostasis tubuh.

## 7.7 Sistem Neuroendokrin

Sistem neuroendokrin merupakan sistem komunikasi yang menggabungkan fungsi sistem saraf dan sistem endokrin dalam mengatur berbagai proses fisiologis (Nelson & Cox, 2021). Sistem ini melibatkan neuron khusus yang mampu menghasilkan dan melepaskan hormon ke dalam aliran darah (Lodish *et al.*, 2021). Menurut Purves *et al.* (2020), hipotalamus merupakan pusat utama sistem neuroendokrin yang menghubungkan sistem saraf dengan sistem endokrin. Hipotalamus mengatur pelepasan hormon dari kelenjar pituitari melalui sinyal saraf dan hormonal (Lim *et al.*, 2021).

Hormon yang dihasilkan oleh sistem neuroendokrin berperan dalam regulasi berbagai fungsi seperti pertumbuhan, metabolisme, dan reproduksi (Purvis & Lahav, 2021). Sistem ini juga berperan dalam respons terhadap stres melalui aktivasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA axis) (Hanahan, 2022). Sistem neuroendokrin merupakan contoh integrasi kompleks antara komunikasi saraf dan hormonal.

## 7.8 Sumbu Hipotalamus-Hipofisis (HPA Axis)

Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA axis) merupakan sistem regulasi utama yang menghubungkan otak dengan kelenjar endokrin dalam respons terhadap stres (Nelson & Cox, 2021). Aktivasi sistem ini dimulai dengan pelepasan hormon CRH (corticotropin-releasing hormone) dari hipotalamus (Purves *et al.*, 2020). Menurut Purves *et al.* (2020), CRH merangsang kelenjar hipofisis untuk melepaskan ACTH (adrenocorticotrophic hormone), yang kemudian merangsang kelenjar adrenal untuk menghasilkan kortisol. Kortisol berperan dalam mengatur metabolisme dan respons terhadap stres (Lim *et al.*, 2021).

Sistem ini diatur oleh mekanisme umpan balik negatif di mana kortisol menghambat pelepasan CRH dan ACTH (Cohen, 2021). Hal ini memastikan bahwa respons terhadap stres tetap terkontrol (Purvis & Lahav, 2021). HPA axis merupakan contoh penting dari integrasi sistem saraf dan endokrin dalam komunikasi antar sel.

## 7.9 Regulasi Homeostasis melalui Sistem Neuroendokrin

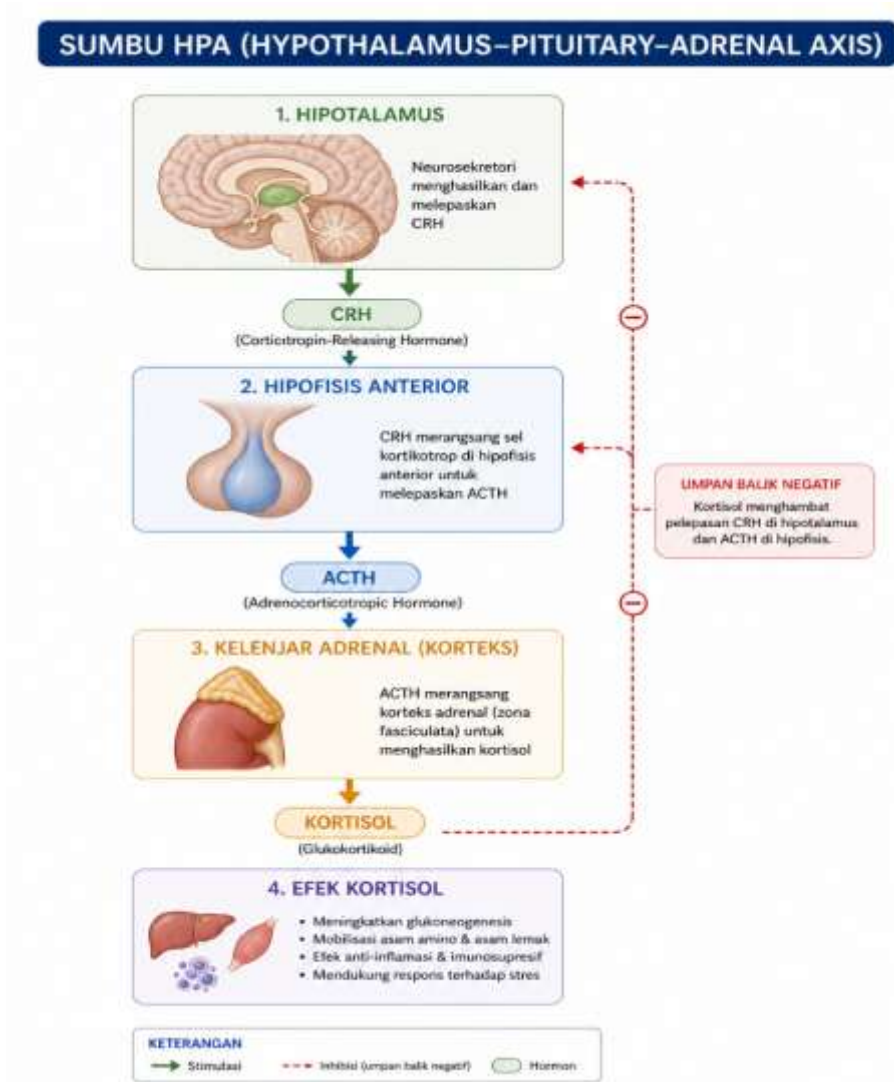
Homeostasis merupakan kondisi keseimbangan internal yang dipertahankan oleh tubuh melalui berbagai mekanisme regulasi (Nelson & Cox, 2021). Sistem neuroendokrin memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis dengan mengintegrasikan sinyal saraf dan hormonal (Lim *et al.*, 2021). Menurut Lim *et al.* (2021), sistem ini mengatur berbagai parameter fisiologis seperti suhu tubuh, kadar glukosa, dan tekanan darah. Misalnya, hormon insulin dan glukagon bekerja bersama untuk mengatur kadar glukosa darah (Lodish *et al.*, 2021). Sistem neuroendokrin juga berperan dalam adaptasi terhadap perubahan lingkungan seperti stres dan ketersediaan nutrisi (Purvis & Lahav, 2021). sistem ini sangat penting dalam menjaga stabilitas fungsi tubuh.

## 7.10 Interaksi Neuroendokrin dalam Penyakit

Gangguan dalam sistem neuroendokrin dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti gangguan hormonal, stres kronis, dan penyakit metabolik (Hanahan, 2022). Disregulasi HPA axis dapat menyebabkan gangguan seperti depresi dan sindrom metabolik (Purvis & Lahav, 2021). Menurut Hanahan (2022), ketidakseimbangan hormon juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan kanker melalui aktivasi jalur sinyal tertentu. gangguan komunikasi antara sistem saraf dan endokrin dapat mempengaruhi fungsi organ secara keseluruhan (Lim *et al.*, 2021). Pemahaman tentang sistem neuroendokrin sangat penting dalam diagnosis dan pengobatan penyakit (Altschuler & Wu, 2022).

**Sumber:** Diadaptasi dari Purves *et al.* (2020)

**Sumber:** Diadaptasi dari Purves *et al.* (2020)



**Gambar 7. 4. Sumbu HPA (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis)**  
**Sumber:** Nelson & Cox (2021)

## 7.11 Integrasi Sistem Imun dalam Komunikasi Antar Sel

Sistem imun merupakan salah satu sistem komunikasi antar sel yang sangat kompleks dan berperan dalam pertahanan tubuh terhadap patogen (Abbas *et al.*, 2021). Sistem ini melibatkan interaksi berbagai jenis sel seperti limfosit, makrofag, dan sel dendritik yang berkomunikasi melalui sinyal kimia berupa sitokin dan kemokin

(O'Shea & Paul, 2010). Komunikasi ini memungkinkan koordinasi respons imun yang efektif terhadap infeksi (Lim *et al.*, 2021). Menurut Abbas *et al.* (2021), sitokin berfungsi sebagai ligan yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi sel imun. Sitosin berperan dalam mengarahkan migrasi sel imun ke lokasi infeksi (Purvis & Lahav, 2021). Interaksi ini menunjukkan bahwa komunikasi antar sel dalam sistem imun sangat terorganisir dan spesifik (Altschuler & Wu, 2022).

Sistem imun juga memiliki kemampuan untuk membedakan antara self dan non-self melalui mekanisme pengenalan antigen (Abbas *et al.*, 2021). Hal ini penting dalam mencegah respon autoimun (Lim *et al.*, 2021). Komunikasi dalam sistem imun merupakan aspek penting dalam mempertahankan kesehatan organisme.

## 7.12 Sinyal Sitokin dan Regulasi Respon Imun

Sitokin merupakan molekul sinyal utama dalam sistem imun yang berfungsi sebagai mediator komunikasi antar sel imun (O'Shea & Paul, 2010). Molekul ini dapat bertindak secara autokrin, parakrin, maupun endokrin untuk mengatur aktivitas sel imun (Abbas *et al.*, 2021). Menurut O'Shea dan Paul (2010), sitokin seperti interleukin, interferon, dan tumor necrosis factor (TNF) berperan dalam regulasi inflamasi dan respon imun adaptif. Sitokin bekerja melalui reseptor spesifik yang mengaktifkan jalur sinyal seperti JAK/STAT (Lim *et al.*, 2021).

Keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi sangat penting dalam menjaga homeostasis imun (Purvis & Lahav, 2021). Ketidakseimbangan dapat menyebabkan kondisi patologis seperti inflamasi kronis (Hanahan, 2022). Sitokin merupakan komponen utama dalam komunikasi antar sel dalam sistem imun.

## 7.13 Komunikasi Sel dalam Penyakit Kompleks

Komunikasi antar sel memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit kompleks seperti kanker, diabetes, dan penyakit autoimun (Hanahan, 2022). Dalam kanker, sel tumor berkomunikasi dengan sel stromal dan sistem imun untuk mendukung pertumbuhan dan metastasis (Lim *et al.*, 2021).

Menurut Hanahan (2022), sel kanker dapat memodifikasi lingkungan mikro tumor melalui sekresi ligan yang menghambat

respon imun. Hal ini memungkinkan sel kanker menghindari deteksi oleh sistem imun (Purvis & Lahav, 2021).

Pada penyakit autoimun, komunikasi antar sel imun menjadi tidak terkontrol sehingga menyebabkan serangan terhadap jaringan tubuh sendiri (Abbas *et al.*, 2021). Pada diabetes, gangguan komunikasi antara sel pankreas dan jaringan target menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme (Nelson & Cox, 2021). Gangguan komunikasi antar sel merupakan faktor utama dalam patogenesis penyakit kompleks.

## 7.14 Microenvironment dan Komunikasi Sel

Microenvironment seluler merupakan lingkungan lokal di sekitar sel yang terdiri dari matriks ekstraseluler, sel lain, dan molekul sinyal (Hynes, 2009). Lingkungan ini memainkan peran penting dalam mengatur komunikasi antar sel (Lim *et al.*, 2021). Menurut Hynes (2009), interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler dapat mempengaruhi jalur sinyal dan ekspresi gen. microenvironment juga berperan dalam menentukan perilaku sel seperti proliferasi dan migrasi (Altschuler & Wu, 2022).

Dalam kanker, microenvironment tumor berperan dalam mendukung pertumbuhan sel tumor melalui komunikasi antar sel yang kompleks (Hanahan, 2022). microenvironment merupakan faktor penting dalam komunikasi seluler.

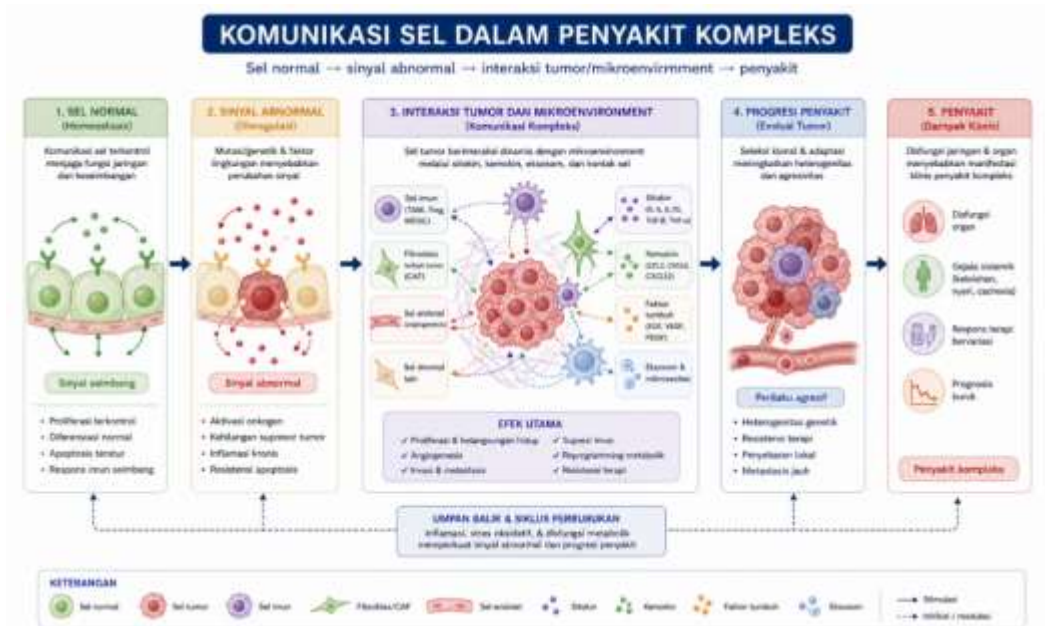
## 7.15 Terapi Berbasis Komunikasi Sel

Pemahaman tentang komunikasi antar sel telah membuka peluang dalam pengembangan terapi modern (Lim *et al.*, 2021). Terapi imun seperti imunoterapi kanker bertujuan untuk meningkatkan komunikasi antara sel imun dan sel tumor (Hanahan, 2022). Menurut Hanahan (2022), terapi seperti checkpoint inhibitors bekerja dengan mengaktifkan kembali respons imun terhadap sel kanker. terapi berbasis sitokin juga digunakan untuk mengatur aktivitas sistem imun (O'Shea & Paul, 2010).

Pendekatan lain termasuk terapi berbasis sel seperti CAR-T cell therapy yang memodifikasi sel imun untuk meningkatkan efektivitasnya (Abbas *et al.*, 2021). komunikasi antar sel menjadi target utama dalam pengembangan terapi inovatif.

Komunikasi antar sel merupakan sistem kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme sinyal dalam tubuh (Lim *et al.*, 2021). Integrasi antara sistem saraf, endokrin, dan imun memungkinkan koordinasi fungsi fisiologis yang optimal (Purvis & Lahav, 2021). Interaksi antar sel dalam berbagai sistem ini memungkinkan respons yang adaptif terhadap perubahan lingkungan (Altschuler & Wu, 2022). Namun, gangguan dalam sistem ini dapat menyebabkan berbagai penyakit kompleks (Hanahan, 2022). Pemahaman tentang komunikasi antar sel sangat penting dalam biologi dan kedokteran modern (Lim *et al.*, 2021).





**Gambar 7. 6. Komunikasi Sel dalam Penyakit Kompleks**

**Sumber:** Hanahan (2022)

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Altschuler, S. J., & Wu, L. F. (2022). Cellular heterogeneity: Do differences make a difference? *Cell*, 185(6), 1021–1033. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.019>
- Bean, B. P. (2020). The action potential in mammalian central neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(6), 307–318. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0304-9>
- Cohen, P. (2021). The regulation of protein function by multisite phosphorylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(3), 156–174. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00305-5>
- Discher, D. E., Janmey, P., & Wang, Y. L. (2005). Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*, 310(5751), 1139–1143. <https://doi.org/10.1126/science.1116995>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hauser, A. S., Attwood, M. M., Rask-Andersen, M., Schiöth, H. B., & Gloriam, D. E. (2022). Trends in G protein-coupled receptor drug discovery: New agents, targets and indications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(6), 414–435. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00329-4>
- Hynes, R. O. (2009). The extracellular matrix: Not just pretty fibrils. *Science*, 326(5957), 1216–1219. <https://doi.org/10.1126/science.1176009>
- Kenakin, T. (2020). *A pharmacology primer: Techniques for more effective and strategic drug discovery* (5th ed.). Academic Press.
- Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7), 1117–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>

- Lim, W. A., Pawson, T., & Scott, J. D. (2021). Cell signaling: Principles and mechanisms. *Science*, 373(6557), eabf6992. <https://doi.org/10.1126/science.abf6992>
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Bretscher, A., Ploegh, H., & Matsudaira, P. (2021). *Molecular cell biology* (9th ed.). W. H. Freeman.
- Manglik, A., & Kruse, A. C. (2021). Structural basis for G protein-coupled receptor activation. *Nature*, 546(7657), 222–226. <https://doi.org/10.1038/nature22378>
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehninger principles of biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman.
- O'Shea, J. J., & Paul, W. E. (2010). Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*, 327(5969), 1098–1102. <https://doi.org/10.1126/science.1178334>
- Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(9), 639–650. <https://doi.org/10.1038/nrm908>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A. S., & White, L. E. (2020). *Neuroscience* (6th ed.). Oxford University Press.
- Purvis, J. E., & Lahav, G. (2013). Encoding and decoding cellular information through signaling dynamics. *Cell*, 152(5), 945–956. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.005>
- Yarden, Y., & Pines, G. (2012). The ERBB network: At last, cancer therapy meets systems biology. *Nature Reviews Cancer*, 12(8), 553–563. <https://doi.org/10.1038/nrc3309>

## BIODATA PENULIS



**Assoc.Prof. Dr.Arif Rachman,drg.,SH.,MH.,MM.,MTr.Hanla.,  
Sp.Pros.,CIQnR.,CIQaR.,CSCBM.,CHRMp.,  
CRMS.,CAIA.,FIMMA**

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 Februari 1971 di Surabaya – Jawa Timur, dari ayah yang bernama Dulmanan dan Ibu Romlah. Alamat di Jl. Cipinang Cempedak IV No. 60B Jakarta Timur 13340, e-mail [ar604299@gmail.com](mailto:ar604299@gmail.com) / [arifrachmanlecturer@gmail.com](mailto:arifrachmanlecturer@gmail.com) / [arif.rachman@idu.ac.id](mailto:arif.rachman@idu.ac.id)

Pendidikan yang pernah ditempuh :Program Sarjana Jurusan Sarjana Pendidikan dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1995, Program Profesi dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1997, Program Spesialis Prosthodontia FKG Unair Lulus Tahun 2007, Program Magister Manajemen di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2008, Program Sarjana Ilmu Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2020, Program Magister Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2019, Program Doktoral Ilmu Kedokteran Dasar di Fakultas Kedokteran Unair Lulus Tahun 2019, Sertifikasi Peneliti Kuantitatif dan kualitaitaif di Quantum Lulus Tahun 2021.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Kepala Laboratorium Fakultas Kedokteran Militer Universitas

Pertahanan RI di Bogor, Dosen Tidak Tetap Universitas Adhirajasa Reswara Sanjaya di Bandung.

Organisasi Dosen: PDGI (anggota), IPROSI (anggota), MHKI (anggota), APEPINDO (anggota)

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Regulasi Ekspresi Gen Pada Prokariot Dan Virus: Konsep Molekuler, Mekanisme Regulasi, Dan Aplikasi Bioteknologi. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-720-4, September 2026
2. Pengantar Stem Cell: Biologi, Rekayasa, Dan Terapi Regeneratif. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-678-8, Agustus 2026
3. Respon Imun Dasar. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-712-9, Agustus 2026
4. Statistik Deskriptif, Statistik Inferensial, Statistik Parametrik dan Statistik NonParametrik. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-715-0, Agustus 2026
5. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
6. Understanding Cell Signaling: Introduction to Cell Signaling, Cell Biology, Biomolecular And Genetics Perspectives. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-660-3, Agustus 2026
7. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026
8. Filsafat Statistika. Get Press Indonesia, ISBN: 978-624-255-436-4, April 2026
9. hADMSC-YTZP seeding improves peri-implant bone repair through increased expression of BMP-2, ALP, and OPG. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. [www.nature.com/scientificreports](https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6) <https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6> (Q1).
10. Biostatistik Kesehatan. Get Press Indonesia, ISBN: 978-643-255-030-4, September 2025
11. Reduction of Osx expression in the osseointegration process of dental implants with human adipose-derived mesenchymal stem cell intervention: an experimental study. Padjadjaran Journal of Dentistry, Volume 37, Number 2, July 2025; 142-154. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol37no2.62084> (S2).
12. Dasar-Dasar Biologi Sel Dan Molekuler. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-848-9, Juni 2025

13. Sistem Informasi E-Hospital. Lakeisha, ISBN: 978-623-119-614-9, Maret 2025
14. Etika, Hukum, Dan Regulasi Dental Implan Untuk Drg Umum. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-659-1, Maret 2025
15. Pengantar Metodologi Kuantitatif Dan Kualitatif. CV. Saba Jaya Publisher ISBN 978-623-8730-33-9, Maret 2025
16. Prevention of Military Stress Fractures using the hadMCS Strategy Approach in Health Resilience Projections in National Defence: Preliminary Research. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8791-8798. <https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00663> (Q4).
17. The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. <https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679> (Q4).
18. Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. <https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664> (Q4).
19. Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. <https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680>. Q4)
20. Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224. <https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470> (Q4).
21. Manajemen Epidemiologi, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-387-3, September, 2024.
22. Pengantar Hukum Indonesia, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-239-5, Juni 2024.

23. Komunikasi Dalam Praktik Keperawatan (Komunikasi Efektif Layanan Kesehatan), Agdosi Makassar, ISBN: 978-623-10-0651-6, Mei 2024
24. Manajemen Risiko dan Asuransi, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-863-871-0, Mei 2024.
25. Metode Penelitian dalam Pendidikan\_2, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-155-8, April 2024.
26. Dasar Biostatistika untuk Peneliti, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-137-4, April 2024.
27. Pengantar Manajemen, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-138-1, April 2024.
28. Konsep Autoimun, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-8575-21-3, Maret 2024.
29. An Innovative Approach to Dental Implantology Through DPMSC Therapy in Military Dentistry, Tahta Media Group, ISBN: 978-623-147-325-7, Februari 2024.
30. Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D, CV. Saba Jaya Publisher ISSN: 978-623-09-7582-0, Januari 2024
31. Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Cita dan Jejak Sejarah, Unhan Press, Januari Tahun 2021.
32. Bioetika Multidisplin, Multidisiplinary Prespectives on Bioethics, Unhan Press, Januari Tahun 2022.
33. Aesthetic and masticatory rehabilitation on post mandibular resection with combination of hollow obturator and hybrid prosthesis, Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 42. No. 2 April–June 2009: 76–81
34. Biocompatibility of Yttria-Tetragonal Zirconia Polycrystal Seeded with Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell, ACTA INFORM MED. 2018 DEC; 26(4): 249-253 (Q3)
35. Addition Of Adipose Derived Stem Cell To Beta Tricalcium Phosphate and Human Cancellous Bone for Craniofacial Bone Tissue Engineering: An In Vitro Study, Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020; 16(4): 83-86 (Q3)
36. Comparison of Bone regeneration in hADMSC Versus hUCBMSC with hBMMSC as a Reference: A Literature Review of Potential Bone Regeneration, Research J. Pharm. and Tech. 14(4): April 2021 (Q3)
37. CBCT: Tracing Dominant Region of Periodontitis on Psychological Stress, Sys Rev Pharm. 2020;11(11):1567-1572 (Q2)

38. Ideal Bone Defects Distance on Orthodontic Tooth Movement for Preparation of hADMSC-Scaffold Chitosan Intervention, *Sys Rev Pharm.* 2020;11(8):571-575 (Q2)
39. Accuracy of Volume of Interest Determination with Cone-Beam Computed Tomography in Periodontitis due to Psychological Stress., *Journal of International Dental and Medical Research* ISSN 1309-100X <http://www.jidmr.com> (Q3).
40. Antitumor Effects of *Myrmecodia pendans*: a Scoping Review, *Journal of International Dental and Medical Research*, Volume 16 Number 2 , 2023;1–5, ISSN 1309-100X (Q3).
41. Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital, Jakarta, *J Med Chem Sci.* 2023;7(1):262–74. (Q3).
42. Enhancing Denture Care Efficiency: Mobile Prosto Open-Source Software for Indonesian National Army Soldiers, *J Int Dent Med Res* 2024; 17(1): 209-214); ISSN 1309-100X. (Q3).
43. The Impact of Lifestyle Factors on the Human Microbiome, *Medical Studies and Health Journal (SEHAT)* Vol 1 (1) 2024 : 113-122.
44. Exploring the Therapeutic Potential of Ant's Nest Plant Extract on Epithelial Dysplasia in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model: A Study on Apoptosis Markers in Sprague Dawley Mice, *Journal of International Dental and Medical Research*, Volume 17 Number 2, 2024;543–548, ISSN 1309-100X (Q3).
45. Pendidikan Kesehatan, Pemeriksaan dan Deteksi Dini Pencegahan Penyakit Tidak Menular melalui Kegiatan Olah Raga Fisik di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea Makassar, *Sahabat Sosial Jurnal Pengabdian Masyarakat*, e-ISSN: 2964-9196, Vol.2 No.4 September 2024

## BIODATA PENULIS



**dr. Alfa Januar Krista, Sp.OT, M.Kes,FICS,AIFO-K**

Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik  
Indonesia

Penulis lahir di Jakarta pada tanggal 20 Januari 1987. Alamat *email*:  
[alfajanuardr@ymail.com](mailto:alfajanuardr@ymail.com).

### Riwayat Pendidikan

- Program Studi Ilmu Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, lulus tahun 2010.
- Program Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi, Universitas Hasanuddin, lulus tahun 2019.
- **Foot and Ankle Fellowship**, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea Selatan, tahun 2024.

### Aktivitas Profesional

Saat ini penulis berpraktik sebagai dokter spesialis ortopedi konsultan bidang **Foot and Ankle** di:

- RS Mitra Keluarga Kemayoran, Jakarta;
- RS EMC Pekayon, Bekasi; dan
- RS Primaya Bekasi Timur, Bekasi.

Selain menjalankan praktik klinis, penulis juga merupakan dosen tetap pada **Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia** yang berlokasi di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
2. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026

## BIODATA PENULIS



### **Dra. Arfiyanti, M.Kes**

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 22 April 1963 di Bukittinggi, dan Alamat Cluster The Nature Jl. Raya Alternatif Sentul Blok EA7 RT.03/07 Desa Sentul Kecamatan Babakan Madang Kabupaten Bogor 16811, e-mail [arfiyanti@idu.ac.id](mailto:arfiyanti@idu.ac.id).

Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Kimia di FMIPA Universitas Andalas Padang lulus tahun 1982, Program Studi Ilmu Biomedik di Universitas Diponegoro lulus tahun 2002.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

- 1) The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJJSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. <https://doi.org/10.57239/PJJSS-2024-22.2.00679> (Q4).
- 2) Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJJSS 2024 Posted:

- Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807.  
<https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664> (Q4).
- 3) Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. <https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680>. Q4)
  - 4) Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.<https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470> (Q4).
  - 5) Cookies daging ayam untuk meningkatkan status gizi ibu hamil dan mencegah stunting. 2021. Hak Cipta Paten
  - 6) Description of Health Condition of Indonesian Soldiers 1st Infantry Division Kostrad Cilodong Eduvest – Journal of Universal Studies Volume 3 Number 11, November,2023  
<https://eduvest.greenvest.co.id/index.php/edv/article/view/953>
  - 7) PENGANTAR NUTRIGENOMICS, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN : 978-634-255-676-4.
  - 8) METODE PENELITIAN KUANTITATIF, KUALITATIF, DAN MIXED METHOD, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN: 978-634-255-662-7
  - 9) Effect of Body Mass Index (BMI) on Prognosis, Response to Therapy, and Surgical Outcomes in Various Subtypes of Breast Cancer: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK) Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641,  
<https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12913>
  - 10) Prognostic Value of CONUT and PNI on Hemoglobin and Clinical Outcomes of Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-

ISSN : 2798-3641  
<https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/13061>

- 11) Association Between Self-Efficacy And Burnout Among Medical Students : A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, <https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12952>
- 12) Risk Factor , Protective Factors, And Intervention Strategies For Academic Burnout Among University Students : A Systematic Literature Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, <https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12957>
- 13) Burnout And Psychological Well-Being Among Medical Students: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, <https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12951>

## BIODATA PENULIS



**Dr.dr. Vireza Pratama, SpJP(K), FIHA, FAsCC, FSCAI**

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 September 1981 di Jakarta, e-mail [virezatya@yahoo.com](mailto:virezatya@yahoo.com).

Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Sarjana Kedokteran di Universitas Diponegoro lulus tahun 2005, Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Jantung di Universitas Indonesia lulus tahun 2012. Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan di Universitas Gadjah Mada lulus tahun 2025.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. The role of tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, 1367442. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1367442>
2. Comparison between radial versus femoral percutaneous coronary intervention access in Indonesian hospitals, 2017–2018: A prospective
3. Case Report: Effect of Conditioned Medium Nasal Drop (CMND) and Intravenous Umbilical Cord-Mesenchymal Stem

- Cells (UC-MSCsIV) on the function of cardio respiration after 4 years Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in RSPAD Gatot Soebroto. (2020) *Cytotherapy*, 22(5), S101–S102. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.03.180>
4. Association Between Diagnosis Of Hypertension And Hypertensive Response During Treadmill In Army Personnel Undergoing Medical Check-Up, How Influential Is It? (2018) *Journal of Hypertension*, 36(Supplement 2), e8. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000544391.51700.c8>
  5. Characteristics, treatment and in-hospital outcomes of patients with STEMI in a metropolitan area of a developing country: an initial report of the extended Jakarta Acute Coronary Syndrome registry. (2016) *BMJ Open*, 6(8), e012193. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012193>
  6. Organisation of reperfusion therapy for STEMI in a developing country. (2015) *Open Heart*, 2(1), e000240. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000240>
  7. AS-271 Pre-Treatment with High Dose Simvastatin Suppressed High Sensitive C-Reactive Protein Level Increase in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*, 109(7), S55. (2012). <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.411>
  8. Intervensi koroner perkutan pada infark miokard akut disertai elevasi segmen ST awitan lebih dari 12 jam dengan penyulit syok kardiogenik. *Intisari Sains Medis*, 8(2), 93–96.(2017) <https://doi.org/10.15562/ism.v8i2.114>
  9. The Role of Rotational Atherectomy to Prevent Plaque Shifting: Improve Side Branch Patency without Wire Protection. In *EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS* (Vol. 21, No. F, pp. F117-F117). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
  10. Analysis Of Periprocedural Adverse Events Between Radial And Femoral Access Site From The Indonesian Pci Registry. In *EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS* (Vol. 21, No.

- F, pp. F42-F42). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
11. A Case Series: Patent Foramen Ovale Closure For Cryptogenic Stroke Prevention and Its Complication. In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS (Vol. 21, No. F, pp. F188-F188). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019).
  12. Management of decongestion in acute heart failure: time for a new approach? Indonesian Journal of Cardiology, 43(2), 77-89.(2022) <https://doi.org/10.30701/ijc.1381>
  13. A Very Rare Case Of An Adult With Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect. In *EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS* (Vol. 21, No. F, pp. F145-F145). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
  14. Analysis of Baseline Patient Characteristics on the Indonesian PCI Registry. In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS (Vol. 21, No. F, pp. F60-F61). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
  15. Early Diagnosis and Prompt Treatment of Severe Stenosis in The Proximal Left Anterior Descending Coronary Artery (Wellens' Syndrome). CDK Journal, 46(No.1). (2019) <https://doi.org/10.55175/cdk.v46i1.534>
  16. Routine thrombus aspiration in primary percutaneous coronary intervention: Is it still necessary?.European Heart Journal Supplements, 18(suppl B), B51-B57. (2016) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw024>
  17. Stem Cell Therapy for Heart Failure. Indonesian Journal of Cardiology, 33(No.1). (2012) <https://doi.org/10.30701/ijc.v33i5.76>